HAL open science

Inégalités sociales de santé dans la maladie rénale chronique chez les jeunes

Bénédicte Driollet

To cite this version:

Bénédicte Driollet. Inégalités sociales de santé dans la maladie rénale chronique chez les jeunes. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2020. Français. NNT : 2020BORD0166 . tel-03193375

HAL Id: tel-03193375

https://theses.hal.science/tel-03193375v1

Submitted on 8 Apr 2021

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'UNIVERSITE DE BORDEAUX

Ecoles Doctorales Sociétés, Politique, Sante Publique
Spécialité Sante Publique, Option Epidémiologie

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP

Par Bénédicte DRIOLLET

INEGALITES SOCIALES DE SANTE DANS LA MALADIE RENALE CHRONIQUE CHEZ LES JEUNES

Sous la co-direction de Jérôme HARAMBAT et de Karen LEFFONDRE

Soutenue publiquement le 5 novembre 2020

Membres du Jury

ALLA François	Professeur des universités – praticien hospitalier, BPH INSERM U1219	Président
VIGNEAU Cécile	Professeur des universités – praticien hospitalier, IRSET U1085 INSERM	Rapportrice
DELPIERRE Cyrille	Directeur de recherche , UMR 1027, équipe EQUITY	Rapporteur
MELCHIOR Maria	Directeur de recherche, IPLESP, UMR-S 1136, équipe ERES	Examinatrice
HARAMBAT Jérôme	Professeur des universités – praticien hospitalier, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
LEFFONDRE Karen	Maitre de conférences, ISPED – BPH INSERM U1219	Directrice de thèse

Résumé

La maladie rénale chronique (MRC) correspond à des dommages structurels des reins qui conduisent à une réduction progressive et anormale des fonctions rénales. Ces fonctions d'épuration, de régulation et de sécrétion d'hormones sont vitales et leurs dégradations peuvent être fatales. Cette maladie s'aggrave de façon inéluctable à travers cinq stades et est irréversible. Une fois atteint le stade 5 ou « terminal » de la MRC (insuffisance rénale terminale, IRT), il est nécessaire de mettre en place un traitement de suppléance : la dialyse ou la transplantation d'un nouveau rein. On parle alors d'IRT traité (IRTT).

Alors que la MRC à différents stades pourrait toucher 5 à 10% de la population française adulte, et comprenait près de 90 000 patients en IRTT en 2018, cette maladie est rare au sein de la population pédiatrique, avec environ 930 enfants en IRTT en 2018. Cependant, ses conséquences peuvent être majeures puisqu'elle impacte le développement physique et psychosocial de l'enfant (retard de croissance, dénutrition, problèmes cognitifs…). Ainsi, les objectifs des soignants, personnels de santé et chercheurs sont de ralentir la progression de la maladie vers le stade terminal, et une fois atteint, d'optimiser les traitements de suppléance pour assurer la meilleure prise en charge possible et une meilleure qualité de vie aux patients.

Dans ce contexte, étudier les inégalités sociales de santé peut se révéler pertinent pour aider à l'élaboration d'interventions mieux ciblées à chaque population. Cependant, chez l'enfant, le lien entre des facteurs sociaux comme le revenu, le niveau d'éducation ou encore le contexte familial et la MRC n'est que très peu exploré. A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée en Europe sur l'impact de la défavorisation sociale sur le parcours de soins, les modalités et les résultats de prise en charge à différents stades de la MRC pédiatrique. Or, en Europe et en France plus particulièrement, le système de santé mis en place mais également les aides sociales proposées ne sont pas les mêmes qu'aux Etats-Unis ou dans les pays à ressources limitées dans lesquels des associations ont été mises en évidence. Il est donc important d'évaluer si les résultats observés dans ces pays sont superposables à la France pour adapter la prise en charge des enfants et adolescents.

L'objectif de cette thèse est donc d'étudier les inégalités sociales de santé dans la MRC pédiatrique et plus précisément d'évaluer l'association entre la défavorisation et l'évolution de l'IRTT chez des enfants et adolescents. Pour répondre à cet objectif, nous avons utilisé des données de patients âgés de moins de 20 ans entre 2002 et 2015, issues du registre national REIN, recueillant les informations de tous les patients initiant un traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale. En l'absence d'indicateurs individuels, la défavorisation sociale a été estimée à l'aide d'un indicateur écologique appliqué à l'adresse de résidence des enfants, l'European Deprivation Index, score continu catégorisable en cinq groupes : le quintile 1 correspondant aux zones géographiques les plus favorisées et le quintile 5 aux zones les plus défavorisées du pays.

Nous avons ainsi étudié l'association entre l'EDI et 1) l'incidence de l'IRTT pédiatrique en France, 2) des indicateurs de prise en charge et conditions cliniques à l'initiation de la dialyse, puis 3) la survie du greffon et du patient chez les jeunes transplantés rénaux.

Les résultats principaux de cette thèse sont que, chez les patients issus de milieux les plus défavorisés, l'incidence de l'IRTT était plus élevée, le traitement de suppléance était plus tardif, plus souvent effectué en urgence et en hémodialyse et que l'échec de transplantation rénale était plus fréquent.

Nous pensons que l'étude de cette association avec différents critères de l'IRTT est importante pour, par la suite, proposer des prises en charge ciblées pour cette population.

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is a structural damage to the kidneys that leads to a progressive and abnormal reduction of kidney function. These functions of blood purification, regulation and secretion of hormones are vital and their degradation can be fatal. This disease inevitably worsens through five stages of CKD and is irreversible. Once stage 5 or end-stage kidney disease (ESKD) is reached, it is necessary to implement a kidney replacement therapy: dialysis or transplantation of a kidney graft.

While CKD at different stages could affect 5 to 10% of the French adult population, and include nearly 90,000 patients treated for ESKD in 2018, the disease is rare in the pediatric population, with approximately 930 children treated for ESKD in 2018. However, its consequences can be major since it impacts the physical and psychosocial development of children (growth delay, undernutrition, cognitive problems, social adjustment, etc.). Thus, the objectives of caregivers, healthcare professionals and researchers are to slow the progression of the disease towards ESKD, and once reached, to optimize kidney replacement therapy to ensure the best possible care and a better quality of life for patients.

In this context, the study of social inequalities in health may be relevant to help develop targeted interventions to each population. However, in children, the link between social factors such as income, level of education, or family context and CKD has been little investigated. To our knowledge, no study has been carried out in Europe on the impact of social deprivation on the care pathway, modalities and outcomes of kidney care at different stages of the pediatric CKD. However, in Europe, and in France in particular, the healthcare system in place, as well as the social assistance offered, is not the same as in the USA or in countries with limited resources, where associations have been identified. It is therefore important to evaluate whether the results observed in these countries are reproducible and applicable in France in order to adapt kidney care of children and adolescents.

The objective of this thesis is therefore to study social inequalities in the pediatric CKD population and more specifically to evaluate the association between deprivation and the outcomes of the ESKD in children and adolescents. To meet this objective, we used data from patients aged less than 20 years who initiated kidney replacement therapy between 2002 and 2015, from the national registry REIN that collects information from all patients treated by dialysis or kidney transplantation. In the absence of individual factors, social deprivation was estimated using an ecological indicator applied to the children's home address, the European Deprivation Index, a continuous score that can be categorized into five quintiles: quintile 1 corresponding to the least deprived geographical areas and quintile 5 to the most deprived areas of the country.

We thus studied the association between EDI and 1) the incidence of pediatric treated ESKD in France, 2) practice patterns and clinical conditions at dialysis initiation, and 3) graft and patient survival in young kidney transplant recipients.

The main results of this thesis are that in patients from the most deprived areas, the incidence of treated ESKD was higher, kidney replacement therapy was initiated later, was more frequently started in emergency and by hemodialysis, and that kidney transplant failure was more likely.

Our data suggests that studying different outcomes of ESKD is important to subsequently propose targeted management for this population.

Remerciements

Il était une fois… la thèse. Trois années, difficiles à résumer en quelques mots, comme il est difficile de remercier exhaustivement toutes les personnes qui y ont contribué de près ou de loin. Alors, à tous, merci.

Tout d'abord, je tiens à remercier mes directeurs de thèse Jérôme Harambat et Karen Leffondré. Il y a maintenant quatre ans que je suis rentrée dans ton bureau Karen, pour vous rencontrer et découvrir ce sujet qui m'a passionné. Vous m'avez tellement appris, et c'est grâce à votre expérience, vos conseils et nos longues discussions que j'ai pu grandir en tant qu'épidémiologiste. Vous êtes un peu comme mes parents professionnels finalement ! Scientifiquement et personnellement, ces années sont précieuses pour moi et je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagnée dans cette folle aventure qu'est la thèse.

Je voudrais également remercier les membres du jury, François Alla pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, Cyrille Delpierre et Cécile Vigneau pour avoir pris le temps de lire mon travail et d'avoir accepté d'en être les rapporteurs et Maria Melchior pour avoir accepté d'examiner cette thèse.

Je tiens aussi à remercier l'EHESP, pour m'avoir financé mais aussi pour m'avoir permis de rencontrer des chercheurs d'exception grâce au Réseau doctoral de Santé Publique. Aline, je pense qu'on se souviendra longtemps de ce chevreuil ;) Bruno, Monia, Mathieu, Denis, cela a vraiment été un plaisir de travailler avec vous sur le projet du SID. Marion, Mathilde, Lola, Jonathan, et les autres, merci pour tous ces échanges, j'espère que nous aurons l'occasion de nous revoir.
Merci aussi à l'EDSP2, et plus particulièrement à Bernard N'Kaoua et Aline Costet pour m'avoir fait confiance dans les différents projets de l'école doctorale.

J'ai réalisé cette thèse au sein de deux équipes du centre BPH, les équipes LEHA et Biostatistiques. Merci à elles de m'avoir accueillie et plus particulièrement à leurs directrices, Cécile Delcourt et Hélène Jacquemin-Gadda. Vous avez toujours su être à l'écoute et votre regard scientifique a été une richesse. Faire partie de deux équipes, dont les axes de recherche sont complémentaires, était une vraie chance. Merci à Sylvie et Sandrine pour leur aide sur tous les aspects pratiques, heureusement que vous étiez là. Et merci aux deux équipes pour les nombreux moments de partages scientifiques, ou plus informels, que nous avons passé ces trois dernières années.

Cinq ans à l'ISPED (six, si on compte cette nouvelle année). Cinq années où j'ai eu la chance de côtoyer la chaleureuse équipe pédagogique de l'ISPED, d'abord en tant qu'étudiante, puis en tant que membre à part entière. Tout d'abord, merci de m'avoir formée et participé grandement à l'épidémiologiste que je suis aujourd'hui. Et puis, merci de m'avoir tant appris et de m'avoir accueillie au sein de votre équipe. Pouvoir enseigner pendant la thèse avait vraiment une importance majeure pour moi et échanger avec vous, apprendre de vous et grandir en tant qu'enseignante parmi vous a été une chance.

Je voudrais plus particulièrement remercier les membres du MOOC PoP-HealtH, Marianne, Marthe-Aline, Ilaria, Mélanie, Maude, Julie et Aline. Ces trois années sur ce beau projet pédagogique ne m'ont pas semblé être un travail tellement elles se sont faites dans la bonne humeur, ponctuées de très bonnes nouvelles et de moments conviviaux. Ce fut un plaisir et un honneur de travailler avec vous, d'autant plus que certaines d'entre vous étaient là depuis mes débuts à l'ISPED.

Personnages clés de cette thèse, je vous présente les membres du bureau Michou : Leslie, Virginie, Gwendoline, Sophie, Maude, Soufiane, Morgane, Perrine, Aline, les adoptés Camille et Corentin et tous les autres qui sont passés par là. Pour ceux qui ne connaissent pas le bureau Michou, cela peut être difficile à comprendre mais vous, vous savez. Vous savez à quel point je suis reconnaissante d'être une Michette, d'avoir

été aussi bien accueillie, d'avoir partagé de nombreux débats, discussions, goûters, d'avoir trinqué aux réussites de chacun, d'avoir craqué avec vous, bref, d'avoir vécu cette aventure dans ce bureau. Cette thèse n'aurait pas été la même sans les conseils des anciens (ahah petit coup de vieux ?), le soutien de tous et la bonne humeur permanente. Quand aujourd'hui nous réussissons encore à nous retrouver autour d'un bon repas ou d'un visio-apéro, j'aime me dire que les liens que nous avons créés sont solides, et que nous pourrons encore compter les uns sur les autres dans nos chemins respectifs. Alors, merci.

Je voudrais plus particulièrement adresser un mot à Morgane et Perrine qui ont commencé cette aventure en même temps que moi. Ensemble nous avons traversé les épreuves et surtout nous nous sommes soutenues (très dramatiques tout ça… mais il y a eu les bons moments aussi (surtout)). Morgane, comme tu l'as été pour nous, je serais là pour ta dernière ligne droite. Perrine, mention spéciale pour cette fin de thèse, qui n'aurait jamais été la même si tu n'avais pas été à mes côtés ! Pour le meilleur et pour le pire, hein ? ;)
And I don't forget you Sinzi, we started almost at the same time, and now this is the end for both of us. I was happy to have you by my side these three years, and I hope we will continue to have passionate discussions about causality, research and the rain! Special thanks for the support during the last weekends ;)

Merci aussi à tous mes collègues Mélissa, Denis, Bruno, Madelyn, Marie N, Hermine, Quentin LG, Emilie H, Jocelyn, Sadia, Jonviea (et ceux que j'oublie) avec qui j'ai pu échanger un mot, un sourire, un repas ou plus, ces trois dernières années. J'espère avoir l'occasion de partager encore des moments comme ceux-ci avec vous.
Je voudrais également remercier mes « co-doctorants » qui étaient encadrés par les mêmes directeurs. Arrivés avant moi, Rémi, Emilie et Mathilde, merci pour votre bienveillance et vos conseils, ils m'ont été précieux pour avancer dans cette thèse.

Et puis, il y a les copains. D'ici et d'ailleurs, plus récents ou de toujours. La thèse est certes une aventure scientifique, mais c'est avant tout une aventure humaine. Comme toute aventure, il y a des hauts et des bas et c'est un peu grâce à vous que je suis arrivée au bout en gardant toute ma tête (enfin, je crois ?).

Mathieu, Chloé, Quentin, Marion, Florian, Thomas et Clément, les copains du master (voire de plus loin pour certains), j'espère qu'on réussira à toujours trouver du temps pour aller boire un verre, admirer les surfeurs de la bande, se rappeler nos péripéties de soirées et bien rigoler ! Parce que dans la vie, il ne faut pas être trop sérieux, c'est important de faire la fête ;)
Mention spéciale pour Clément et Mathieu, dont le tour de soutenir viendra bientôt. Clément, voilà maintenant sept ans que nos chemins se sont croisés et je te remercie pour ta simplicité et surtout ta façon de tout relativiser ! Je te souhaite de réaliser tous les projets qui te tiennent à cœur dans la vie. Mathieu, quant à toi, merci pour toutes ces discussions (ou débats ça dépend ;)) qui ont toujours été très enrichissantes pour moi. Pouvoir bien travailler avec un ami est une chance. Je te souhaite de terminer ta thèse en beauté, et j'espère que l'on aura l'occasion de débattre encore et encore.

A Pauline, Maé, Coco, Mawa et Mathilde, qu'auraient été ces trois années sans les cafés du parlement, le Quartier Libre, les soirées raclettes, et les expéditions à travers la France pour se retrouver ? Merci les filles, pour avoir toujours été à l'écoute quand ça n'allait pas, pour tous les moments de rire partagés et puis pour la simplicité de notre amitié.

Ma Coco, toi aussi cela fait sept ans que l'on se connait et je suis heureuse d'avoir traversé les méandres de la thèse en même temps que toi. Même si nous ne sommes pas du même domaine, tu ne peux pas savoir comme cela m'a fait du bien de pouvoir échanger avec toi pendant ces trois ans. Ton optimisme, ton sourire et ta bonne humeur ont été des rayons de soleil. Compte sur moi pour être à tes côtés pour ta dernière année !

Ma Mathilde. Te remercier serait beaucoup trop long. Tu fais partie de ces découvertes, de ces amitiés récentes qui contredisent les préjugés comme quoi les amitiés les plus anciennes sont les plus fortes. Je pense que parmi les personnes qui m'ont suivie pendant cette thèse, peu savent à quel point tu y as contribué. Alors à toutes nos discussions philosophiques, aux tasses de thé, au Bal Chaloupé, à Bordeaux en transition, à la

salsa, aux après-midi sur le canap', aux craquages, à la musique, aux soirées à thème… Merci à toi pour tous ces moments de vie ! QueenB forever ;)

A votre tour, mes deux mousquetaires d'amour. Qui l'aurait cru sept ans plus tôt, que ces trois nanas, différentes en tout point, formeraient ce trio de choc ? Probablement pas nous. Pourtant nous voilà, la bordelaise, la réunionnaise et la basque, toujours soudées, toujours présentes pour les moments importants, toujours là pour se soutenir. Et même si nous sommes aujourd'hui à des centaines de kilomètres, je sais que vous serez toujours à mes côtés et vice versa. Merci pour ça et pour tout le reste. Je vous souhaite tout le bonheur du monde et plus encore. Et n'oubliez pas les coupines, nous avons rendez-vous dans sept ans ! <3

Je ne pourrais pas écrire ces remerciements sans vous citer, mes patates adorées, mes amies de toujours, mes très chères Gaëlle, Camille, Méla et Manon. Votre écoute et votre soutien ont été des éléments indispensables pendant cette thèse et bien plus encore. Puisse notre amitié durer à jamais, malgré la distance, malgré les emplois du temps chargés, malgré les aléas de la vie. En tout cas, merci, merci à vous toutes.
Et je voudrais remercier tous spécialement mes colocs préférés, Méla et Jérem, pour m'avoir accueillie et chouchoutée à chacune de mes venues chez vous. Je me sentais comme à la maison, et c'est grâce à vous !

Et puis, il y a vous, les inséparables, les indétrônables Marie et Justine. Au fil des années, vous êtes devenues de véritables amies. Sans vous, je n'aurais absolument pas vécu cette aventure de la même manière. Je voudrais vous remercier pour avoir été là TOUS LES JOURS, sans exception. Cette thèse, finalement, c'est un peu la vôtre aussi. Vous savez tout, nous avons tout partagé : repas, coups de mou, heureux évènements, potins, déceptions, réussites, bonnes cuites (d'ailleurs Marie… les mojitos !!) … Alors oui toutes ces années auraient été bien triste sans vous, et j'espère que nous resterons les BMJ encore longtemps ! Je vous aime fort les filles !

Pour finir, je voudrais remercier les membres de ma famille. Merci de toujours vous intéresser à ce que je fais et à suivre de près mes aventures. Savoir que vous seriez venu me soutenir jusqu'au bout m'a énormément touché et j'ai hâte de fêter tout cela avec vous, en vrai.
Merci à ma sœur de cœur. Je sais que tu es toujours là pour moi et que tu le seras toujours. Je ne remercierai jamais assez la vie de t'avoir mise sur mon chemin il y a maintenant plus de quinze ans. Je suis heureuse que tu sois témoin de cette nouvelle étape dans ma vie. Je t'aime fort et bonjour à la famille <3
Merci à mon frère, le seul, l'unique. Tu es vraiment l'ancre qui me fait garder les pieds sur terre et qui me ramène à la réalité quand je pars un peu trop loin. Alors merci pour ça, merci pour ta franchise, et merci pour les moments de décompression à la maison après de longues journées de thèse.
Un immense merci à toi, Mark. Presque une décennie que tu es à mes côtés, et je pense que tu en conviendras, les trois dernières années n'étaient pas les plus détendues. Et tu es toujours là, patient, compréhensif, aimant. Je sais que j'ai de la chance de t'avoir trouvé.
Enfin, je terminerais par vous remercier, mes chers parents. Merci de toujours avoir cru en moi. De m'avoir prise par la main quand j'étais au plus bas, de m'avoir soutenue dans tous mes projets, de m'avoir offert une vie confortable, où mes seuls soucis étaient de me concentrer sur mes études. C'est un luxe, et je sais que j'ai de la chance de vous avoir comme parents. J'espère que je vous rendrais toujours fiers. Merci infiniment.

Et puis, sur une note plus légère et moins sentimentale, je voudrais faire un remerciement édition spéciale 2020. Merci à la patience, cette amie qui m'a accompagné pendant ces trois années, et plus particulièrement cette dernière année. Heureusement que tu étais là, et jusqu'au bout. Ah 2020… on se souviendra de toi !

Valorisation Scientifique

Articles dans le cadre du projet de thèse

Driollet B, Bayer F, Chatelet V, et al. Social deprivation is associated with poor kidney transplantation outcome in children. Kidney Int. 2019;96(3):769-776. doi:10.1016/j.kint.2019.05.011 *(Voir Annexe 1).*

Driollet B, Bayer F, Kwon T, et al. Association between social deprivation and clinical conditions at dialysis initiation in the pediatric population. *Soumis aux co-auteurs (voir Annexe 2).*

Driollet B, Couchoud C., Bayer, F et al. Social deprivation and incidence of pediatric end-stage renal disease in France. *En cours de préparation.*

Autres articles

André P, Proctor G, Driollet B, et al. The role of overweight in the association between the Mediterranean diet and the risk of type 2 diabetes mellitus: a mediation analysis among 21 585 UK biobank participants [published online ahead of print, 2020 Aug 4]. Int J Epidemiol. 2020;dyaa103. doi:10.1093/ije/dyaa103

Communications orales

Driollet B et al. European Deprivation Index (EDI), a proxy for socio-economic status, is associated with graft outcome in pediatric kidney transplantation: data from the French Renal Registry. The 50th Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology, Glasgow, Scotland, September 6-9, 2017.

Lecture on mediation analysis. International Seminar on Renal Epidemiology organised by EPI NEPRHO, Paris France, June 11-12, 2019.

Communications affichées

Driollet B, et al. Association between social deprivation and kidney transplantation outcome in children. Journée de l'école doctorale EDSP2, Bordeaux, France, May 16, 2018.

Driollet B, et al. Association between social deprivation and kidney transplantation outcome in children. Rencontres scientifiques du réseau doctoral de l'EHESP, Paris, France, March 26-27, 2019.

Driollet B, et al. Social deprivation and health status at dialysis initiation in children and adolescents. The 18th congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice, Italy, October 6-9, 2019.

Animation de la recherche

2018-2019 Organisation de conférence : Membre d'organisation du séminaire interdisciplinaire organisé dans le cadre du Réseau doctoral de l'EHESP (participation à toutes les étapes du séminaire, de la rédaction du projet, à la modération pendant le séminaire en passant par la communication, le contact des prestataires, etc.).
Ce séminaire intitulé « La réduction des risques chez les usagers de drogues. Un exemple de prise de décision en santé » a eu lieu le 12 avril 2019, à l'Université Paris-Descartes en présence de 76 participants.
L'affiche, les organisateurs et le programme sont disponibles en Annexe 13.

Bourses scientifiques

2017-2020 Bourse doctorale, EHESP, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique

2018 Bourse de recherche de 5000 euros, Appel d'offre de recherche REIN, Agence de la Biomédecine : Investigateur principal du projet « Association entre précarité et indicateurs de qualité de dialyse et d'accès à la greffe rénale chez les enfants ».

Table des matières

Résumé .....
Abstract .....
Remerciements .....
Valorisation Scientifique .....
Table des matières .....
Liste des abréviations .....
Liste des Figures .....
Liste des Tableaux .....
I- Introduction **1**
1. Le contexte rénal 1
a. Le rein et la fonction rénale *1*
b. La maladie rénale chronique : définition *4*
c. Epidémiologie de la maladie rénale chronique *6*
d. Causes de la maladie rénale chronique *8*
e. Mesures thérapeutiques *10*
f. Traitements de suppléance *10*
g. Le contexte pédiatrique *18*
2. Les inégalités sociales de santé 23
a. Définitions *23*
b. Déterminants sociaux de la santé *24*
c. Les indicateurs d'inégalités sociales de santé *28*
3. Etat des connaissances sur les inégalités sociales de santé dans la maladie rénale chronique chez les jeunes 33
a. Disparités ethniques dans la maladie rénale chronique chez les jeunes *34*
b. Disparités socio-économiques dans la maladie rénale chronique chez les jeunes *39*
4. Justification et hypothèse 44
5. Objectifs de la thèse 45
II- Matériel et méthodes **46**
1. Sources de données 46
a. Le registre REIN *46*
b. Les données INSEE et IGN *48*
2. Evaluation des inégalités sociales de santé dans la thèse : European Deprivation Index 50
a. Construction de l'EDI *50*
b. L'échelle géographique : IRIS *54*
c. Le géocodage *54*
3. Etudes étiologiques – causalités 57
a. Définition de la causalité *57*
b. Les directed acyclic graphs *60*
c. Les analyses de médiation *61*
III- Défavorisation et incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée **69**
1. Méthodes 69
a. Population *69*
b. Distribution géographique de la défavorisation et de l'incidence d'IRTT *69*
c. Estimation et comparaison de l'incidence d'IRTT par quintile de l'EDI *70*

2. Résultats 72
a. Sélection de la population d'étude 72
b. Distribution géographique de la défavorisation et de l'IRTT 74
c. Estimation et comparaison de l'incidence d'IRTT par quintile de l'EDI 76
IV- Défavorisation et initiation de la dialyse 77
1. Méthodes 77
a. Population 77
b. Indicateurs cliniques et de prise en charge 77
c. Facteurs de confusion 78
d. Analyses statistiques 78
2. Résultats 81
a. Sélection de la population d'étude 81
b. Comparaison inclus/Exclus 82
c. Description de la population 83
d. Association entre défavorisation et prise en charge et état clinique à l'initiation de la dialyse 86
V- Défavorisation et transplantation rénale 91
1. Méthodes 91
a. Population 91
b. Evènement d'intérêt 91
c. Tiers facteurs 92
d. Analyses statistiques 95
2. Résultats 97
a. Sélection de la population d'étude 97
b. Comparaison inclus/exclus 98
c. Description de la population 100
d. Probabilités de survie avec un greffon dans chaque quintile de l'EDI 103
e. Association défavorisation et échec de transplantations rénale 104
f. Analyses de sensibilités 106
VI- Discussion 107
1. Synthèse des résultats 107
2. Comparaison avec la littérature 108
3. Discussion des résultats 110
4. Forces et limites de la thèse 114
5. Perspectives 117
VII- Conclusion 120
Bibliographie 121
Annexes 137
Annexe 1. Article sur l'échec de greffe et la défavorisation : publié 137
Annexe 2. Article sur l'initiation à la dialyse et la défavorisation : en cours de soumission 145
Annexe 3. Différentes formules pour calculer le débit de filtration glomérulaire 165
Annexe 4. Score d'attribution du greffon 166
Annexe 5. Méthodologie pour la revue de la littérature 168
Annexe 6. Données disponibles dans REIN pour la thèse 170
Annexe 7. Distribution des temps d'entrée dans les études pour les trois travaux de thèse . 172

Annexe 8. Distribution de l'EDI pour les trois travaux de thèse..... 173
Annexe 9. Indicateur de défavorisation sociale par département (estimé à partir de l'European Deprivation Index), 2013, et distribution spatiale des SIRs de l'IRTT par département, 2010-2015 175
Annexe 10. Résultats sur l'échec de greffe séparant le décès du retour en dialyse/retransplantation..... 177
Annexe 11. Guide d'entretien de l'étude sur la perception des ISS par le personnel soignant. 178
Annexe 12. Formations pendant la thèse 179
Annexe 13. Séminaire interdisciplinaire organisé dans le cadre du Réseau doctoral de l'EHESP 180
Annexe 14. Activités pendant la thèse 183

Liste des abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine
AIC : Critère d'Akaike
CAKUT : Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract
CDSS : Commission des Déterminants Sociaux de la Santé
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration
Cnav : Caisse nationale d'assurance vieillesse
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DAG : Directed Acyclic Graph
DFG : débit de filtration glomérulaire
DP : dialyse péritonéale
DROM : Départements et Régions D'outre-Mer
EDI : European Deprivation Index
EPO : érythropoïétine
EU-SILC : European Union – Statistics on Income and Living Conditions
FAV : fistule artério-veineuse
HAS : Haute Autorité De Santé
HD : hémodialyse
HLA : Human Leukocyte Antigen
HR : hazard ratio (rapport des risques instantanés)
IC : intervalle de confiance
IQ : interquartile
IGN : Institut national de l'information géographique et forestière
IMC : indice de masse corporelle
INSEE : Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques
IRA : insuffisance rénale aigue
IRC : insuffisance rénale chronique
IRCT : insuffisance rénale chronique terminale
IRIS : Ilot Regroupé pour l'Information Statistique
IRTT : insuffisance rénale terminale traitée
ISS : inégalités sociales de santé
MAR: missing at random
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
MRC : maladie rénale chronique
OMS : Organisation Mondiale De La Santé
OR : odds ratio (rapport de cotes)
pme : par million d'enfants
pmh : par million d'habitants
Q1-5 : Quintile 1- 5
REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie
SES : statut socio-économique
SIR : standardized incidence ratio
SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie
SRAs : Service de Régulation et d'Appui
SRCV : Statistiques sur Revenus et Conditions de Vie

Liste des Figures

Figure 1- Position des reins dans l'abdomen, vue postérieure. Source : BCcampus-OpenEd. 1
Figure 2 - Vascularisation du néphron. Source : BCcampus-OpenEd. 2
Figure 3 - Morphologie interne du rein. Source : BCcampus-OpenEd. 3
Figure 4 - Synthèse du rapport annuel REIN 2018. Source : Agence de la Biomédecine (ABM, 2018)... 7
Figure 5 - Schéma d'un générateur utilisé dans le cadre d'une hémodialyse. 11
Figure 6 – Schéma d'une fistule artério-veineuse (à gauche) et photo d'un cathéter (à droite). 12
Figure 7 - Illustration d'une dialyse péritonéale à domicile. 13
Figure 8 - Processus d'accès à la liste d'attente, coordonné entre équipe de néphrologie référente et de transplantation (HAS, 2015). 16
Figure 9 - Les déterminants de la santé selon le modèle de Dahlgren et Whitehead. 24
Figure 10 - Les déterminants de santé et trajectoire de vie selon Dahlgren et Whitehead (modifié). 25
Figure 11 - Cadre conceptuel de la santé et de ses déterminants. Source : ministère de la santé et des services sociaux du Québec, 2010. 26
Figure 12 - Modèle Pathway, CDSS-OMS, 2011 27
Figure 13 - Structure de la base de données Cristal. 48
Figure 14 - Etapes de construction de l'indice européen de défavorisation (EDI) (Pornet et al., 2012; Arora et al., 2015). 52
Figure 15 – Modèle de médiation de Baron et Kenny (1986) (Baron,Kenny, 1986). 61
Figure 16 - Modèle de médiation estimé avec la méthode des produits. 63
Figure 17 - Modèle de médiation estimé avec la méthode des différences. 64
Figure 18 - Approche contrefactuelle, définition des évènements contrefactuels ou potential outcomes. 65
Figure 19 - Hypothèses de confusion pour la méthode contrefactuelle. 66
Figure 20 - Sélection des cas à partir du registre français REIN pour l'étude de l'incidence de l'IRTT, 2010-2015. 72
Figure 21 - Défavorisation sociale estimée par l'European Deprivation Index par IRIS, 2013. 74
Figure 22 - Indicateur de défavorisation sociale par département (estimé à partir de l'European Deprivation Index), 2013, et distribution spatiale des SIRs de l'IRTT par département, 2010-2015.... 75
Figure 23 - Relations causales supposées entre la défavorisation sociale (mesurée par l'EDI) et la prise en charge et l'état clinique à l'initiation de la dialyse, et ses potentiels facteurs de confusion. 79
Figure 24- Sélection des enfants à partir du registre français REIN pour l'étude à l'initiation de la dialyse, 2002-2015. 81
Figure 25 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en continu) et des indicateurs de prise en charge à l'initiation de la dialyse chez des jeunes patients en IRTT en France. Ajusté sur l'âge à la dialyse (spline), le type d'environnement (rural/urbain) et la maladie initiale (en quatre catégories). Données REIN, 2002-2015 (n=885). 89
Figure 26 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en continu) et des indicateurs cliniques à l'initiation de la dialyse chez des jeunes patients en IRTT en France. Ajusté sur l'âge à l'initiation de la dialyse (spline), le type d'environnement (rural/urbain) et la maladie initiale (en quatre catégories). Données REIN, 2002-2015 (n=885). 90
Figure 27 - Exemples fictifs de la chronologie du suivi de trois patients. 92

Figure 28 - Relations causales supposées entre la défavorisation sociale (mesurée par l'EDI) et l'échec de transplantation rénale, et ses potentiels facteurs de confusion, modificateurs d'effet et médiateurs. 94
Figure 29 - Sélection des enfants à partir du registre français REIN pour l'étude sur l'échec de transplantation rénale, 2002-2014. 98
Figure 30 - Probabilité de survivre avec un greffon fonctionnel selon les inclus et non inclus dans l'étude estimée par l'estimateur Kaplan-Meier. Données REIN, 2002-2014. 100
Figure 31 - Probabilité de survivre avec un greffon fonctionnel selon les quintiles de défavorisation estimée par l'estimateur Kaplan-Meier et comparé avec le test du log-rank (p = 0,113). Données REIN, 2002-2014 (n=1050). 103
Figure 32 - Association entre la défavorisation sociale estimée par l'European Deprivation Index (EDI en continu) et l'échec de transplantation rénale (incluant les décès) chez les jeunes patients transplantés rénaux en France. Ajustée sur l'âge à l'IRT (p-spline), la durée de dialyse (p-spline), le type d'environnement (rural/urbain) et la maladie initiale (en quatre catégories). Données REIN, 2002-2014 (n=978). 104
Figure 33 - Diagramme de flux de sélection des articles selon PRISMA. 169
Figure 34 - Distribution des 613 patients incidents en IRTT en France métropolitaine selon l'année de leur premier traitement de suppléance. Données REIN, 2010-2015. 172
Figure 35 - Distribution des 885 jeunes patients en IRTT en France métropolitaine selon leur année d'initiation à la dialyse. Données REIN, 2002-2015. 172
Figure 36 - Distribution des 1050 jeunes transplantés rénaux en France métropolitaine selon leur année de transplantation. Données REIN, 2002-2014. 173
Figure 37 - Distribution des 613 patients incidents en IRTT en France métropolitaine selon le score continu de l'EDI. Données REIN, 2010-2015. 173
Figure 38 - Distribution des 885 jeunes patients en IRTT en France métropolitaine selon le score continu de l'EDI. Données REIN, 2002-2015. 174
Figure 39 - Distribution des 1050 jeunes transplantés rénaux en France métropolitaine selon le score continu de l'EDI. Données REIN, 2002-2014. 174
Figure 40 - Probabilités de retourner en dialyse ou d'être retransplanté (lignes continues) et de décéder avec un greffon fonctionnel (lignes en pointillés) selon le quintile de défavorisation. Données REIN, 2002-2014 (n=1050) (Probabilités estimées par l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen)..... 177

Liste des Tableaux

Tableau 1 - Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique. (Hogg et al., 2003) . 6
Tableau 2 - Incidence 2018 par néphropathie initiale (par million d'habitants). Source : ABM, Rapport annuel REIN 2018. (ABM, 2018) 8
Tableau 3 - Classification de Maastricht : catégorie de donneurs décédés par arrêt circulatoire. (Antoine et al., 2014)..... 17
Tableau 4 - Distribution et bornes des quintiles des versions 2007 et 2011 du score EDI. 53
Tableau 5 - Caractéristiques des patients incidents en IRTT entre 2010 et 2015 en France métropolitaine selon les quintiles de défavorisation (Quintile 5, les plus défavorisés). Données REIN, 2010-2015. 73
Tableau 6 - Incidence brute (pour 1 million enfant-année), taux d'incidence standardisés direct (pour 1 million enfant-année), ratio d'incidence standardisé (standardisation indirecte) et rapport de ratio d'incidence standardisés de l'IRT selon la défavorisation sociale. Données REIN, 2010-2015..... 76
Tableau 7 - Caractéristiques des patients inclus et exclus de l'étude à l'initiation de la dialyse. Données REIN, 2002-2015 (n = 1037). 82
Tableau 8 - Caractéristiques de la population à l'initiation de la dialyse selon les quintiles de défavorisation (Quintile 5, les plus défavorisés) des 885 jeunes patients en IRTT en France. Données REIN, 2002-2015. 84
Tableau 9 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en quintile) et des indicateurs de prise en charge à l'initiation de la dialyse chez des jeunes patients en IRTT en France. Données REIN, 2002 -2015 (n=885)..... 87
Tableau 10 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en quintile) et des indicateurs cliniques à l'initiation de la dialyse chez des jeunes patients en IRTT en France. Données REIN, 2002-2015 (n = 885)..... 88
Tableau 11 - Caractéristiques des patients inclus et exclus de l'étude sur l'échec de transplantation rénale. Données REIN, 2002-2014..... 99
Tableau 12- Caractéristiques de la population à la transplantation rénale selon les quintiles de défavorisation (Quintile 5, les plus défavorisés) des 1050 jeunes transplantés rénaux en France. Données REIN, 2002-2014..... 101
Tableau 13 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en quintile) et l'échec de transplantation rénale incluant le décès chez les jeunes patients transplantés rénaux en France. Données REIN, 2002-2014..... 105
Tableau 14 - Association entre la défavorisation sociale et l'échec de transplantation rénale chez les jeunes transplantés rénaux en France. Données REIN, 2002-2014. 106
Tableau 15 – Mesures d'incidence (SIR) et intervalles de confiance des départements de la France métropolitaine, 2010-2015. 175
Tableau 16 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en quintile) et l'échec de transplantation rénale excluant le décès chez les jeunes patients transplantés rénaux en France. Données REIN, 2002-2014. (Résultats d'un modèle de Cox cause-spécifique censurant au décès avant retour en dialyse/retransplantation)..... 177

I- Introduction

1. Le contexte rénal

a. Le rein et la fonction rénale

Les reins sont des organes pairs, situés de part et d'autre de la colonne vertébrale dans la région lombaire, à l'arrière de l'abdomen (Figure 1). Ils font partis de l'appareil urinaire qui comprend par ailleurs les voies excrétrices urinaires composées des deux uretères de la vessie et de l'urètre. De forme ovoïde aplatie, les reins mesurent chez le jeune adulte 12 cm de hauteur en moyenne, 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur, pèsent entre 125 et 140 g, mais ne sont pas symétriques, le rein droit étant plus bas que le rein gauche. Ils sont fixés grâce au pédicule rénale et au fascia rénal, leur permettant de suivre les mouvements respiratoires. Par rapport aux autres organes, le rein droit se trouve sous et derrière le foie alors que le rein gauche est en dessous de la rate.

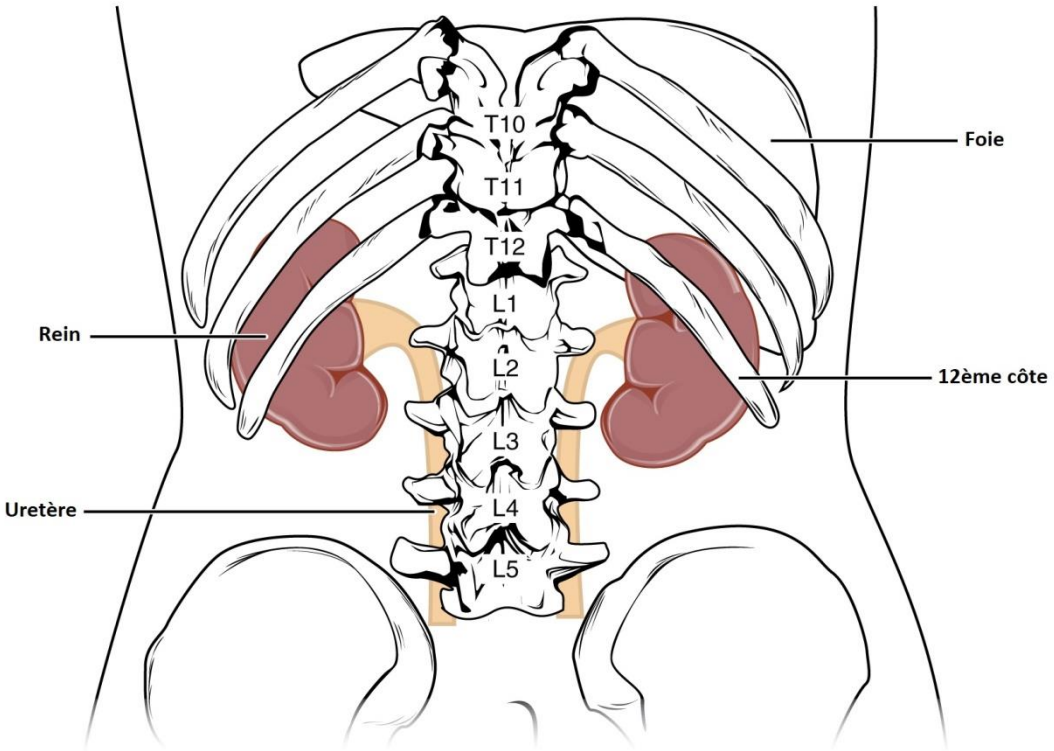


Figure 1- Position des reins dans l'abdomen, vue postérieure. Source : BCcampus-OpenEd.

La structure interne du rein est une structure complexe qui reflète la diversité de ses fonctions. Nous ne rentrerons pas ici dans les détails de la vascularisation, tout aussi complexe, et sujette à de nombreuses variations (Figure 2). Cependant, il faut savoir que la vascularisation rénale est composée à 75% des cas d'une veine et d'une artère, passant par le pédicule rénal. L'innervation dépend quant à elle du système nerveux autonome et du plexus rénal.

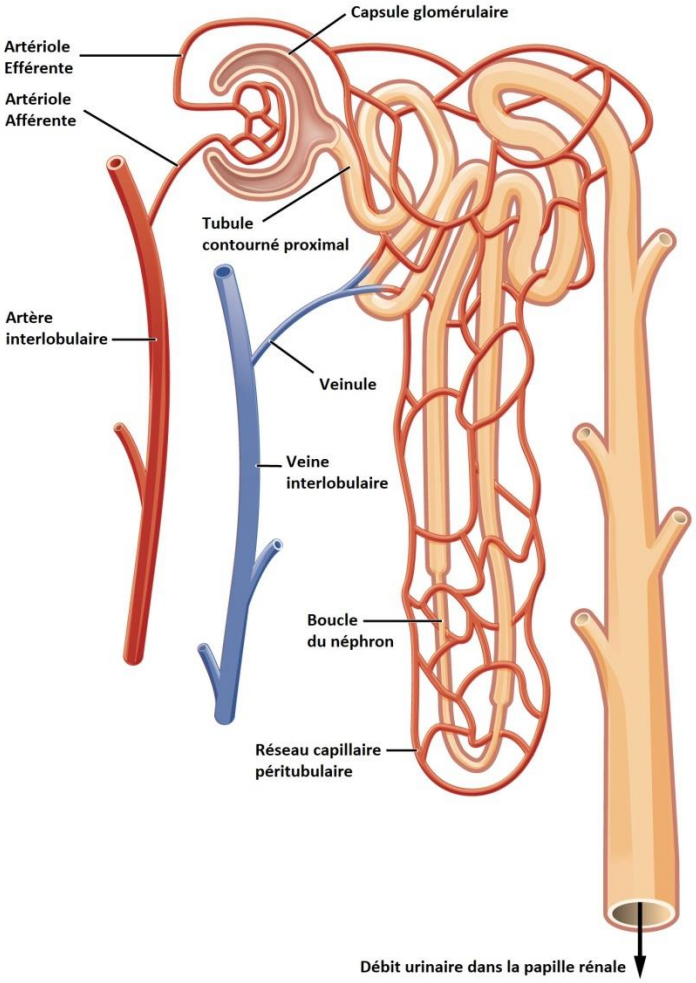


Figure 2 - Vascularisation du néphron. Source : BCcampus-OpenEd.

La structure interne est composée d'une capsule, fibreuse, solide, qui protège le rein, et qui entoure le sinus rénal (Figure 3). Le sinus rénal est une cavité contenant les ramifications du pédicule rénal et la voie excrétrice supérieure intrarénale. Il en existe entre huit et dix par rein et ses parois sont faites de parenchyme rénal constituant les papilles rénales. Ces papilles sont entre 4 à 20 dans chaque sinus et correspondent à la pointe des pyramides rénales où les tubes collecteurs se déversent dans les calices rénaux. Egalement recouvert par la capsule, le parenchyme est la partie qui renferme toutes les structures fonctionnelles. Il est constitué de deux parties :

- **La médullaire rénale** : composée des pyramides rénales (pyramides de Malpighi), qui contiennent les tubules rénaux droits et les tubules collecteurs. Il y a entre huit et dix pyramides par rein. Le tubule rénal peut être divisé en trois parties : le tubule contourné proximal (au contact des corpuscules rénaux), les tubules rénaux droits ascendant et descendant qui forment l'anse du néphron (anse de Henlé) et le tubule contourné distal qui va dans un tubule collecteur de la médullaire.

- **Le cortex rénal** : il s'agit de la zone de filtration glomérulaire. Mesurant environ 1 cm d'épaisseur, il passe ente les pyramides, constituant alors les colonnes rénales (colonnes de Bertin). Il comporte une partie contournée et une partie radiée. La partie contournée est au contact de la capsule et contient les corpuscules rénaux (corpuscules de Malpighi) qui sont eux-mêmes constitués de la capsule glomérulaire (capsule de Bowman) et du glomérule. La partie radiée est au contact de la base des pyramides rénales, contient les pyramides corticales (pyramides de Ferrein), et compose avec la pyramide rénale attenante, un lobule rénal à l'origine de la lobulation des reins présente uniquement chez l'enfant.

Les tubules et glomérules rénaux présents dans le parenchyme global (médulla et cortex) forment les unités fonctionnelles du rein. Ils sont appelés néphrons et il en existe environ un million dans chaque rein.

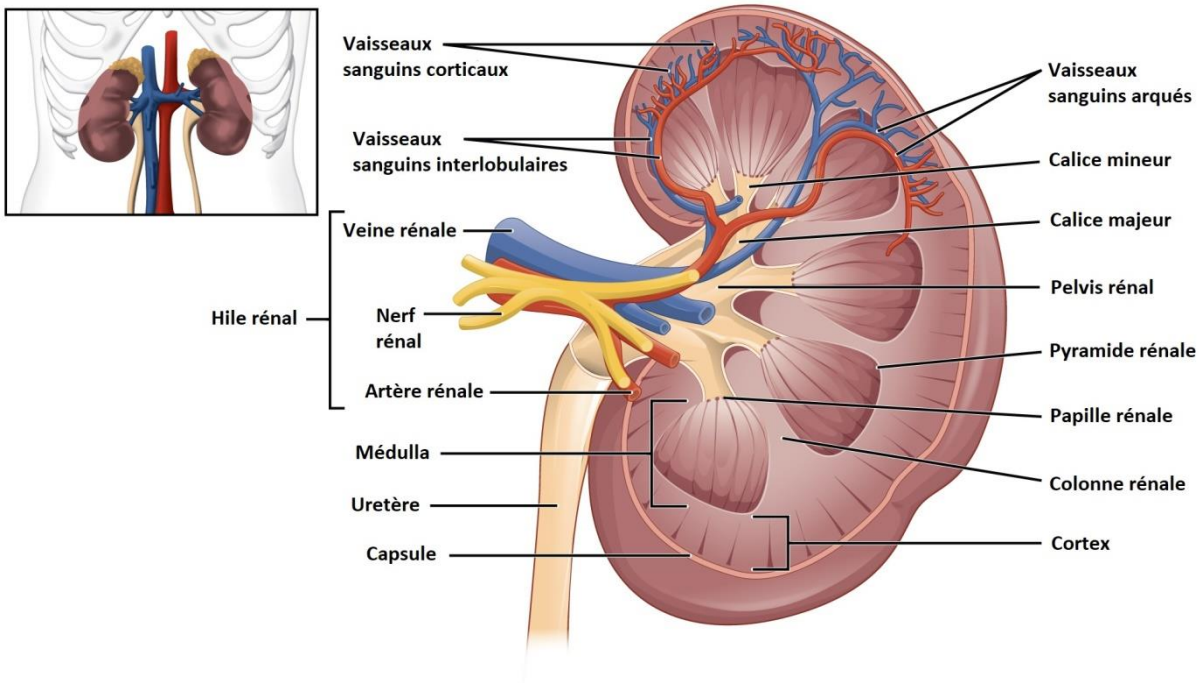


Figure 3 - Morphologie interne du rein. Source : BCcampus-OpenEd.

Les reins sont des organes vitaux, en interaction avec le reste de l'organisme, qui assurent notamment la filtration de plus de 180 litres de sang par jour chez l'adulte, produisant 1 à 2 litres d'urine par jour. La fonction rénale compte trois missions principales : l'épuration, la régulation du milieu intérieur, et la production d'hormones. Comprendre ces mécanismes est essentiel pour adapter la prise en charge des maladies dues à l'altération de ces fonctions.

- **L'épuration.**

Le corps produit sans cesse des toxines ; après avoir mangé, bu, fait du sport, ces toxines s'accumulent dans le sang de façon normale mais doivent être éliminées. Le rein est en charge de ce rôle de filtration, assuré par les glomérules. L'albumine et la créatinine issues de la dégradation de la créatine (dérivé d'acides aminés présent dans les fibres musculaires et le cerveau) sont aussi filtrées à ce niveau, et leurs présences dans les urines peuvent être le signe d'un problème rénal. Le sang épuré va ensuite rejoindre l'organisme ; le débit rénal est élevé représentant en moyenne 20% du débit sanguin cardiaque.

- **La régulation.**

Le rein est indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur. Grâce à la création de l'urine, il permet de réguler de manière indépendante l'élimination de l'eau et des substances dissoutes, et adapte ainsi les excrétions en fonction des apports et des besoins de l'organisme. Cela concerne majoritairement l'eau (qui représente 60 % du poids du corps) : le rein assure le bilan nul d'eau et d'osmoles, en ajustant le volume et l'osmolalité des urines, mais aussi le sodium, le potassium, le calcium, le bicarbonate et le magnésium. Cette régulation est essentielle pour nous permettre de manger et boire librement.

- **La production d'hormones.**

De nombreuses substances sont produites dans le rein. La production de rénine et de bradykinines entraîne une vasoconstriction ou une vasodilatation permettant de contrôler la pression artérielle. La fabrication de l'érythropoïétine (EPO) permet de stimuler la production d'hémoglobine et de globules rouges par la moelle osseuse. Enfin, le rein a un rôle dans la synthèse de la forme active de la vitamine D, le calcitriol, qui a lieu dans les tubules proximaux et qui participe au métabolisme osseux, au travers de la minéralisation de l'os et du maintien d'un taux sanguin normal de calcium.

En résumé, le rein est un organe dont la structure est complexe, présentant de nombreuses variations d'un individu à l'autre et dont les fonctions ont un rôle clé dans notre vie au quotidien. Les pathologies liées au rein sont donc tout aussi complexes, avec des origines différentes, et entrainant plusieurs degrés de gravité de la maladie.

b. La maladie rénale chronique : définition

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème majeur de santé publique. Le terme générique de maladie rénale chronique n'est apparu qu'au début des années 2000. Elle peut se définir comme une réduction chronique des fonctions rénales comportant des dommages structurels du rein. Il s'agit d'une situation permanente, irréversible et qui s'aggrave de façon inéluctable

(Webster et al., 2017). Ce terme comprend toutes les altérations persistantes de la morphologie, de la composition sanguine ou urinaire ou toute réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous des 60 ml/min/1,73 m² (DFG normal 120 ± 20 ml/min/1,73 m²). Elle ne comprend donc pas l'insuffisance rénale aigüe (IRA) qui correspond à un dysfonctionnement rénal transitoire et (partiellement) réversible.

Le meilleur indicateur de la fonction rénale est le DFG (Levey et al., 2003; Webster et al., 2017). Ce marqueur varie avec l'âge, le sexe et l'indice de masse corporel (IMC). De 120 ml/min/1,73m² chez le jeune adulte, il décroit avec l'âge. En pratique, la mesure précise du DFG étant très coûteuse et compliquée à mettre en place en routine, une estimation est faite par les cliniciens. Il est possible de calculer le DFG à partir de la créatinine de plusieurs façons différentes (formules en Annexe 3) :

- Avec la mesure de la clairance de la créatinine obtenue à partir des urines des 24h,
- Avec la formule de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) obtenue à partir d'une créatinémie colorimétrique,
- Avec la formule de Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration (CKD-EPI) obtenue à partir d'un dosage enzymatique de créatinine et recommandée dans les bonnes pratiques (HAS, 2011).

D'autres formules ont été développées pour pallier aux limites sur des populations spécifiques comme les enfants (formule de Schwartz (Schwartz et al., 2009)), les patients obèses ou les patients âgés.

Aujourd'hui grâce à une définition plus claire de la maladie, il est possible de prendre en charge plus rapidement et de façon plus adaptée les patients. En effet, à partir du DFG, mais aussi de l'atteinte rénale, une classification en cinq stades de la MRC a été créée et est reconnue au plan international (National Kidney, 2002; Levin,Stevens, 2014). Ces cinq stades, présentés dans le Tableau 1, correspondent à des niveaux de DFG différents avec parfois des marqueurs d'atteinte rénale combinés (Hogg et al., 2003). Les stades 1 et 2 correspondent à une MRC avec un DFG préservé mais avec la présence d'anomalies morphologiques, histologiques ou urinaires de plus de 3 mois. Le stade 3 correspond au stade de l'insuffisance rénale chronique (IRC) avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Au seuil de 45 ml/min/1,73 m², le risque de progression vers les stades sévères est cliniquement significatif. Au stade 5, les patients ont atteint le stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), caractérisé par un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73 m². Lorsque les reins ne fonctionnement plus, un traitement de suppléance rénale par dialyse ou transplantation rénale, est nécessaire et obligatoire pour permettre aux patients de vivre. Cependant avant d'atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT), le patient peut éventuellement être maintenu le

plus longtemps possible en IRCT par un traitement néphroprotecteur. Les symptômes de ce stade sont multiples et peu spécifiques : fatigue, faiblesse, crampe, ecchymose, retard de croissance, … Grâce à des médicaments traitant chaque symptôme, le patient peut vivre de façon « supportable » afin de préparer au mieux la mise en place de son traitement de suppléance (dialyse ou transplantation). Toutefois, l'accès à un traitement de suppléance n'est pas toujours la solution optimale et le choix d'un « traitement conservateur » peut être fait, surtout pour les personnes âgées qui auront difficilement accès à la transplantation et dont les bénéfices de la dialyse sont parfois discutables. Ce type de traitement ne concerne habituellement pas la population pédiatrique.

Tableau 1 - Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique. (Hogg et al., 2003)

Stade	DFG (ml/min/1,73 m²)	Définition
1	≥90	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté et avec des marqueurs d'atteinte rénale*
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué et avec des marqueurs d'atteinte rénale*
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

*albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois (deux ou trois examens consécutifs).

c. Epidémiologie de la maladie rénale chronique

L'incidence de la MRC est extrêmement compliquée à déterminer puisque les malades n'étant pas au stade d'IRCT avec traitement de suppléance (stades 1 à 4) sont sous-diagnostiqués. A l'échelle mondiale, le nombre de patients atteints de MRC (et aussi d'IRA) dépasserait les 850 millions de personnes. Ce qui représente le double du diabète et vingt fois plus que le VIH (Jager et al., 2019). Dans les pays occidentaux, on estime qu'elle touche entre 5 et 12% de la population générale. En 2015, l'étude « Global Burden of Disease Study » estimait que 1,2 million de personnes décédaient d'une MRC, devenant la treizième cause de décès mondiale (Mills et al., 2015; Jager et al., 2019). Ces chiffres démontrent qu'il s'agit d'un réel problème de santé publique.

En France, l'épidémiologie de la MRC est principalement réalisée au travers de l'épidémiologie de l'IRTT, plus facile à diagnostiquer et à suivre. Le registre Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), géré par l'Agence de la Biomédecine (ABM), recense depuis 2002 des informations sur tous les patients en IRTT (Couchoud et al., 2006). Le fonctionnement de ce registre est expliqué dans la suite de ce manuscrit. Chaque année, il fournit un rapport annuel faisant l'état des lieux de la situation de l'IRTT en France Métropolitaine et dans les départements et les

régions d'Outre-Mer (DROM). En 2018, 11 343 nouveaux patients ont été traités pour une IRCT, soit une incidence de 168 cas pour un million d'habitant (pmh) (Figure 4). Cette incidence tend à augmenter de 0,5 % par an depuis 2012. Le taux d'incidence est plus élevé chez les hommes que chez les femmes, avec un ratio de 2. De grandes disparités se retrouvent également entre les régions : entre la métropole et les DROM d'une part, mais aussi à l'intérieur de la métropole : par exemple, le Nord-Pas de Calais, l'Ile de France, et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur ont des taux d'incidence plus élevés que le taux national. Enfin, l'incidence standardisée augmente avec l'âge, jusqu'à 84 ans, ensuite elle diminue. Ainsi, la France comptait 89 692 patients en IRTT en 2018 avec un âge médian à l'initiation du traitement supérieur à 70 ans (ABM, 2018).

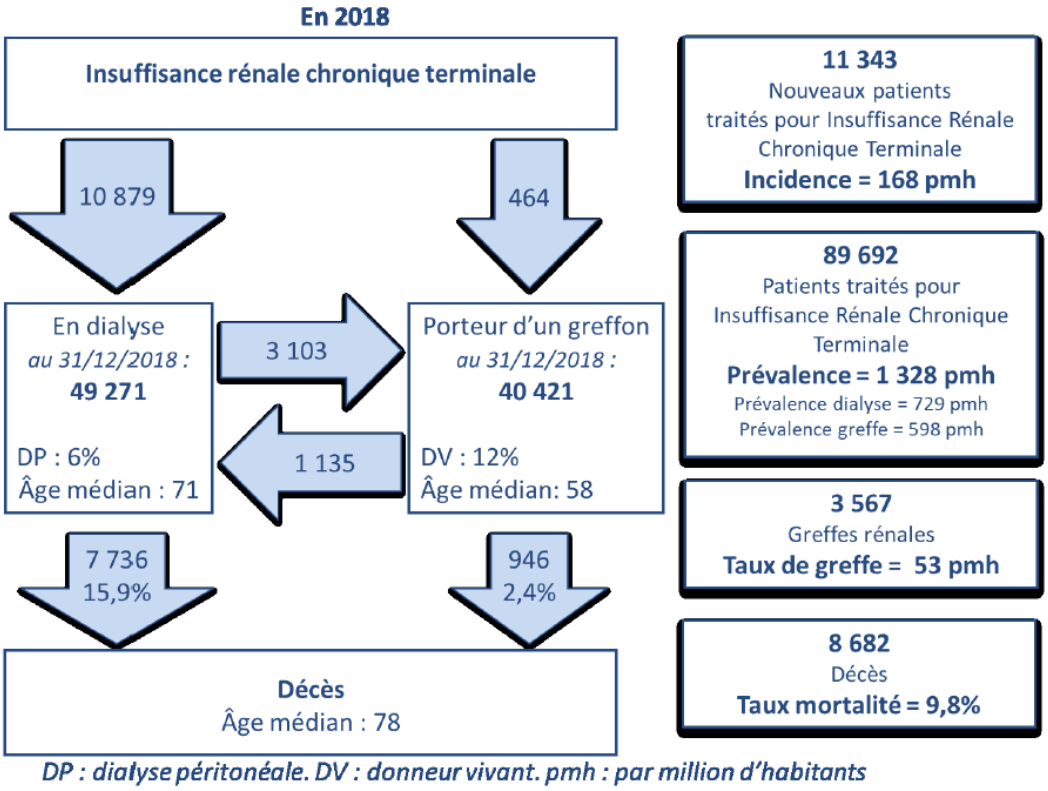


Figure 4 - Synthèse du rapport annuel REIN 2018. Source : Agence de la Biomédecine (ABM, 2018).

L'espérance de vie des patients, quasiment identique entre les hommes et les femmes, est considérablement réduite par rapport à la population générale et aggravée si les patients restent en dialyse toute leur vie. Par exemple, d'après les estimations faites dans le rapport REIN de 2018, à 60 ans une femme dialysée a une espérance de vie de 4,9 ans, une femme transplantée de 9,8 ans et une femme dans la population générale de 23,3 ans. La probabilité de survie des patients sous traitements de suppléance est de 84% à 1 an, 32% à 10 ans et de 24% à 15 ans. L'âge à l'initiation joue fortement sur la survie des patients : à cinq ans, la survie des patients de moins de 65 ans est de 93% contre 78% chez les plus de 65 ans (ABM, 2018).

d. Causes de la maladie rénale chronique

Les causes de la MRC sont nombreuses (Tableau 2). Elles peuvent être d'origine malformative, héréditaire ou acquise. Il est possible de les distinguer en deux groupes : les néphropathies et les facteurs associés à un risque de MRC (Frimat et al., 2005). Toutefois, ces facteurs de risque peuvent être également une cause de néphropathie (comme la néphropathie diabétique). Cependant, dans 15 à 20% des cas, la cause de la maladie initiale reste inconnue chez l'adulte (ABM, 2018).

Il existe de nombreuses néphropathies dont l'origine est également multiple. En effet, elles peuvent être la conséquence d'une infection, à un streptocoque par exemple, mais aussi d'un dysfonctionnement du système immunitaire ou de l'absorption de substances toxiques comme certains médicaments. Parmi les néphropathies principales, il existe :

- **Les néphropathies glomérulaires** (ou glomérulonéphrites) : il s'agit d'une atteinte du glomérule, structure en charge de l'épuration, qui touchent environ 10% des personnes en IRTT. La plus fréquente est la néphropathie à IgA (ABM, 2018).
- **Les néphropathies interstitielles** : représentant 4% des causes d'IRTT (ABM, 2018), elles peuvent être dues à différents facteurs : médicaments, infection, suite d'IRA, etc. (James et al., 2010).
- **La polykystose** : maladie héréditaire, elle est à l'origine de 5,5% des malades en IRTT (ABM, 2018).
- **Autres néphropathies** : représentant 15,0% des causes d'IRTT, elles sont très variées.

Tableau 2 - Incidence 2018 par néphropathie initiale (par million d'habitants). Source : ABM, Rapport annuel REIN 2018. (ABM, 2018)

	n	%	Taux brut	Intervalle de confiance à 95% du taux brut
Hypertension artérielle	2 850	25,1	42	[41- 44]
Néphropathie diabétique	2 442	21,5	36	[35- 38]
Inconnu	1 924	17,0	29	[27- 30]
Autre	1 696	15,0	25	[24- 26]
Glomérulonéphrite primitive	1 169	10,3	17	[16- 18]
Polykystose	621	5,5	9	[8- 10]
Pyélonéphrite	552	4,9	8	[8- 9]
Vasculaire	89	0,8	1	[1- 2]

NB : 0 néphropathies manquantes

Les facteurs associés à un risque de MRC sont aussi très divers mais les principales causes d'IRTT en France sont le diabète et l'hypertension :

- **Le diabète** : première cause de la mise en dialyse dans les pays développés, l'hyperglycémie diabétique est à l'origine de la détérioration vasculaire des néphrons. Les néphropathies diabétiques représentent plus de 20% des causes de l'IRTT (ABM, 2018).
- **L'hypertension** : la néphropathie hypertensive est très fréquente avec plus de 25% de patients en IRTT (ABM, 2018). Elle est à l'origine d'une altération des petites artères du rein qui peuvent se scléroser (néphroangiosclérose) et d'une ischémie glomérulaire.
- **L'obésité et le syndrome métabolique** : l'IMC et le tour de taille, donc la densité de graisse viscérale, ont été associés avec le risque d'IRC (Burton et al., 2012; Grubbs et al., 2014).
- **Les facteurs génétiques** : le fait d'avoir un membre de sa famille atteint d'IRTT multiplie par dix le risque d'avoir une MRC pour les autres membres de la famille. Les facteurs génétiques potentiellement associés avec la MRC sont en cours d'étude (Parsa et al., 2017).
- **Le cancer** : en plus des tumeurs rénales pouvant engranger la perte des rein, les chimiothérapies peuvent être à l'origine de problèmes rénaux menant à l'IRC à cause de leurs toxicités (Launay-Vacher, 2010).
- **L'insuffisance rénale aigüe** : elle augmente le risque de MRC même si la récupération peut être totale, avec toutefois une meilleure survie rénale et du patient dans ce cas-là (Coca et al., 2012).
- **Des facteurs endogènes** : la prématurité, ou encore un petit poids de naissance peuvent causer une néphrogénèse incomplète ou diminuer le potentiel néphronique (White et al., 2009). Ainsi, les reins sont moins résistants aux agressions de la vie courante, et le risque de développer une IRC est augmenté. L'âge est aussi un facteur de risque important de l'apparition de l'IRC, les personnes âgées étant très touchées (Stengel et al., 2011).
- **Des facteurs exogènes** : des facteurs comme le tabac (Stengel et al., 2000; Yamamoto et al., 2010), les drogues illicites (Perneger et al., 2001) ou des facteurs environnementaux (Roncal-Jimenez et al., 2016) sont associés à un risque accru d'IRC. Autres facteurs importants de l'apparition de l'IRC, les inégalités sociales et territoriales. Chez l'adulte, les résultats sont controversés mais plusieurs sont en faveur du fait qu'appartenir à une classe défavorisée augmenteraient le risque d'être atteint d'une MRC (Crews et al., 2010; Beaumier et al., 2020). Sujet principal de cette thèse, nous ne le développerons pas chez l'adulte dans ce manuscrit, mais il fera l'objet d'un chapitre spécifique dans le cas de la MRC pédiatrique.

e. Mesures thérapeutiques

La diversité des maladies initiales à l'origine de l'IRC est le point de départ de multiples traitements pour tenter de ralentir la progression vers l'IRCT, stade où les traitements de suppléance sont les seules solutions. Ainsi, les cliniciens peuvent proposer des solutions agissant sur le régime alimentaire mais aussi des traitements médicamenteux.

Le médecin peut recommander de réduire les apports en protéines, sodium et lipides pour limiter la production de déchets dans le sang et donc moins solliciter le travail des reins. Cela peut aussi limiter les nausées et les vomissements. Les recommandations peuvent aussi porter sur les apports de liquides quotidiens. Ainsi, le régime alimentaire peut aider à contrôler l'homéostasie en eau et en électrolytes. Cependant, il arrive que cela ne soit pas suffisant, et un traitement médicamenteux est souvent nécessaire.

Pour garantir l'équilibre phosphocalcique, des traitements et combinaisons variables peuvent être proposés pour réguler le taux de calcium, phosphore, la parathormone et la vitamine D. Il est parfois nécessaire d'utiliser des chélateurs du potassium pour contrôler le taux de potassium, ou des traitements alcalinisant pour lutter contre l'acidose métabolique. Les diurétiques peuvent être utiles pour diminuer l'excès d'eau via les urines. Et de l'EPO peut aider au maintien du taux de globules rouges si besoin. Des traitements peuvent être également administrés pour contrer les effets des maladies à l'origine de l'IRC, en contrôlant la glycémie des diabétiques avec de l'insuline par exemple ou en traitant de façon très stricte l'hypertension artérielle.

Tous ces traitements peuvent être utiles pour faire ralentir la progression vers le stade terminal de la maladie et sont qualifiés de traitements néphroprotecteurs. Cependant, ils peuvent se révéler insuffisant, et la mise en place d'un traitement de suppléance devient inévitable.

f. Traitements de suppléance

Au stade terminal d'IRCT, lorsque le patient atteint un DFG autour de 10mL/min/1,73 m², il est habituellement nécessaire de démarrer un traitement de suppléance rénale pour qu'il puisse survivre. Il peut s'agir soit d'une transplantation rénale soit d'une dialyse, le patient pouvant bénéficier des deux, de façon successive, tout au long de sa vie. Dans le présent chapitre, nous expliquerons ces deux techniques plus en détail.

i. La dialyse

La dialyse est une méthode d'épuration extra-rénale. Il existe plusieurs modalités de dialyse pouvant être regroupées en deux groupes : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

L'hémodialyse (HD) consiste à faire passer le sang dans un filtre artificiel, dénommé dialyseur, pour le purifier à l'aide d'un produit, appelé dialysat. Ce filtre est positionné dans une machine, le générateur, alimenté par de l'eau traitée (Figure 5).

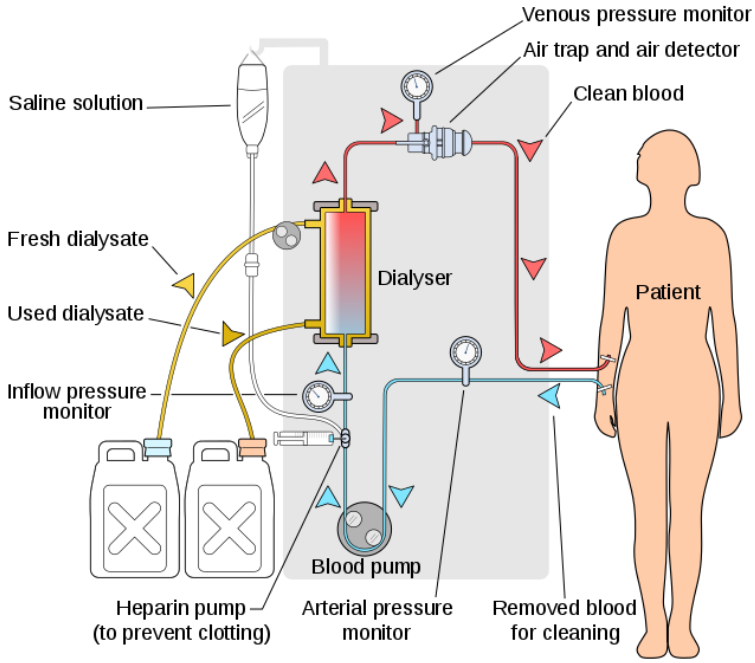


Figure 5 - Schéma d'un générateur utilisé dans le cadre d'une hémodialyse.

Le patient doit donc être branché à ce rein artificiel. Pour se faire, il est nécessaire de mettre en place une voie d'abord vasculaire. Il en existe deux types (Figure 6) :

- **La fistule artério-veineuse** (FAV) créée par voie chirurgicale. Il s'agit d'une communication permanente, le plus souvent au niveau de l'avant-bras, entre une artère et une veine.
- **Le cathéter,** qui est un tube dont une partie est placée dans une veine et l'autre ressort à l'extérieur de la peau.

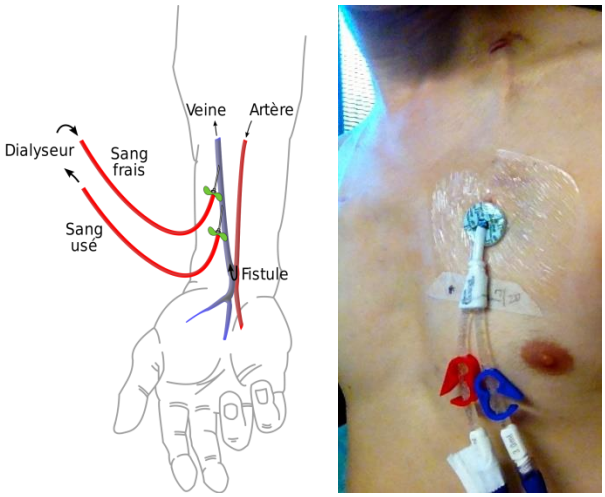


Figure 6 – Schéma d'une fistule artério-veineuse (à gauche) et photo d'un cathéter (à droite).

L'hémodialyse s'organise sous forme de séances durant entre trois et cinq heures et ayant lieu environ trois fois par semaine. Cela peut être plus en fonction de la situation. A ce temps, en fonction du lieu de réalisation de la dialyse, il faut prendre en compte le temps de transport et la mise en route de la machine. Malgré tout, il s'agit d'une méthode rapide et efficace qui soulage les symptômes d'urémie (vomissements, asthénie, engourdissement) mais qui demande une hygiène de vie particulière avec la contrainte de devoir s'organiser autour de ces séances. Elle peut s'effectuer en centre, en unité de dialyse médicalisée, en unité d'autodialyse ou à domicile (très rarement). Dans ce cas, il faut prévoir la gestion et le stockage du matériel et du dialysat.

La dialyse péritonéale (DP) purifie également le sang à l'aide d'un dialysat, mais elle s'effectue à l'intérieur de la cavité péritonéale. L'excès d'eau et de déchets va passer du sang au dialysat à travers le péritoine (qui délimite la cavité abdominale et la cavité pelvienne) possédant une capacité de filtration. Ce dialysat est ensuite drainé hors du corps. Le dialysat entre et sort du corps à l'aide d'un cathéter de dialyse qui est placé chirurgicalement dans l'abdomen, de façon permanente. Cette méthode est appliquée quotidiennement et comporte des cycles répétés pour une durée totale de 8 à 12 heures (habituellement la nuit chez l'enfant) toutes les 24 heures. Elle peut être manuelle ou automatisée. Elle se pratique majoritairement au domicile du patient si les conditions de sécurité et de confort sont suffisantes, notamment pour stocker le matériel et les poches de dialysat (Figure 7). Ses avantages sont nombreux : moins contraignante pour l'organisme (car plus lente), permettant de mieux conserver la diurèse (production d'urine) que l'hémodialyse, évitant trop de déplacements à l'hôpital et soulageant des mêmes symptômes que l'hémodialyse. Elle présente tout de même des limites. La pose d'un cathéter intra-abdominal permanent, le risque d'infection important et l'adaptation du quotidien (régime alimentaire particulier, activités interdites) sont des contraintes à prendre en compte.

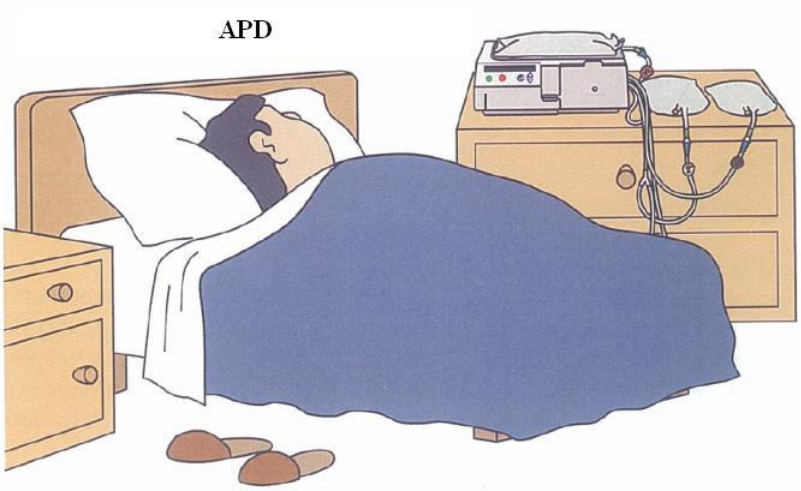


Figure 7 - Illustration d'une dialyse péritonéale à domicile.

Sur le plan nutritionnel et activités physiques, les recommandations sont équivalentes pour les deux méthodes. Le patient dialysé doit essayer de pratiquer une activité physique régulière de n'importe quel type, au moins pendant trente minutes. Avoir une alimentation variée et équilibrée, adaptée aux résultats biologiques, notamment en contrôlant l'apport en protéine, l'apport en sel, en potassium et en phosphore, en sucre rapide font parties des recommandations nutritionnelles. La quantité de boisson doit s'adapter à la diurèse, et dans le cas de l'hémodialyse en particulier peut être fixe avec des seuils variables (HAS, 2017).

Même s'il existe des différences entre les deux méthodes, l'impact sur la qualité de vie du patient est indéniable quel que soit la méthode. En effet, une étude de 2011 a montré que les scores de qualité de vie dans différents domaines (limitation dues à l'état physique, vitalité, santé mentale…) étaient globalement bas (entre 33,7 et 56,5 sur 100) mais surtout plus bas que les scores obtenus par les porteurs de greffon (entre 52,8 et 73,9) (E., 2014). En effet, la dialyse impacte la vie des patients, en rendant difficile une vie normale, puisque celle-ci pour beaucoup, s'organise autour des séances de dialyse, chronophages et entraînant de nombreux déplacements à l'hôpital (Lassalle, 2019).

La MRC étant considérée comme une affection longue durée, elle est prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie. Les frais de transport sont compris dans cette prise en charge. Dans ce contexte, il faut savoir que le coût de la dialyse est assez important : environ 90 000 euros par an pour l'hémodialyse, 65 000 euros pour la dialyse péritonéale, la dialyse péritonéale continue ambulatoire non assistée étant la modalité la moins coûteuse (Zambrowski, 2016). Ces coûts prennent en compte toutes les dépenses relatives à l'IRCT mais aussi aux comorbidités associées et représentent la majorité du coût global de l'IRCT estimé par l'Assurance maladie en 2017 à plus de 4 milliards d'euros (Courdescomptes, 2020).

En 2018, 49 104 patients étaient en dialyse. Les personnes âgées de plus 65 ans constituaient 66% des patients dialysés en France avec un âge médian de 71 ans. Dans 94% des cas, ils étaient traités en hémodialyse, avec des variations régionales. Pour les cas incidents de 2018, le traitement s'est fait en urgence pour 30% d'entre eux, dont seulement 6% en dialyse péritonéale (ABM, 2018).

ii. La transplantation rénale

Réalisée à partir d'un donneur décédé ou d'un donneur vivant, elle permet d'assurer presque normalement toutes les fonctions du rein et améliore l'espérance et la qualité de vie du patient par rapport à la dialyse. La première transplantation rénale a eu lieu dans les années 1950 et depuis, l'amélioration de ses résultats, surtout avec l'introduction des traitements anti-rejets, a permis à cette technique de devenir le traitement de suppléance de choix, lorsque cela est possible. En effet, l'amélioration de la qualité de vie par rapport à la dialyse est incontestable, et il existe une différence moindre comparée à celle évaluée dans la population générale, et ce, avec des améliorations possibles. L'espérance de vie est quant à elle rallongée, indépendamment de l'âge, de la qualité du greffon ou des comorbidités du patient. De plus, il s'agit d'un traitement plus économique par rapport à la dialyse, puisque son coût est estimé à 85 000 euros la première année puis 20 000 euros les années suivantes contre entre 65 000 et 90 000 euros par an pour la dialyse (Zambrowski, 2016).

Pour bénéficier d'une greffe, il est obligatoire d'être inscrit sur la liste de d'attente de transplantation, qu'il s'agisse d'un greffon issu d'un donneur vivant ou d'un donneur décédé. Cette inscription se fait à la suite d'un bilan pré-greffe complet. L'inscription doit être faite par une équipe de transplantation et doit être validée par l'Agence de la Biomédecine qui gère cette liste. L'ABM est également chargée d'appliquer les règles de répartition, notamment en donnant un score d'attribution du greffon. Toute la gestion de la transplantation se fait via l'application Cristal, décrite davantage par la suite.

Un greffon est toujours proposé à un receveur dont le groupe sanguin est ABO compatible. Chaque équipe va, une fois les informations sur la compatibilité et la qualité de greffon transmise par l'équipe du donneur, accepter ou refuser ce greffon. Une fois greffée, le receveur doit être retiré de la liste au moins dans la journée de la transplantation.

L'attribution du greffon se fait dans un premier temps selon les priorités d'attribution qui sont aux bénéfices de receveurs :

- Dont la vie est menacée à très court terme (urgence),
- Dont la probabilité de trouver un greffon est très faible (patient immunisé),
- Pédiatriques.

Une fois ces priorités traitées, la répartition se fait selon quatre échelons géographiques : local, interrégional, national et international. A chacun de ces échelons, l'attribution des greffons est fondée sur un score, défini à partir des critères suivants :

- L'ancienneté d'inscription sur la liste d'attente,
- Le nombre d'incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur : le système Human Leukocyte Antigen (HLA) est utilisé en transplantation pour mesurer le degré d'incompatibilités entre le receveur et le donneur. La comparaison des antigènes (de classe I et II) est réalisée pour anticiper le développement d'anticorps spécifiques du donneur qui pourraient être responsables d'un rejet par la suite. Il existe quatre principaux types d'antigènes : A, B, DR et DQ.
- Le différentiel d'âge entre le donneur et le receveur,
- La distance entre les sites de prélèvement et de greffe : plus la distance est importante, plus le temps d'ischémie froide, défini comme l'intervalle de temps pendant lequel les organes ou les tissus à transplanter sont privés de sang et d'oxygène, est long.
- L'indicateur de difficulté d'accès à la greffe : calculé au niveau de cette zone interrégionale, à partir du nombre de donneurs potentiels (du même groupe sanguin que le receveur), ayant au plus trois incompatibilités HLA, sur les cinq dernières années.

Ce score est détaillé en Annexe 4. Enfin, il existe des spécificités selon le type de greffon (selon l'âge du donneur, le type de donneur…). Nous préciserons seulement la spécificité lorsque que le donneur est âgé de moins de 18 ans dans la partie pédiatrique (ABM, 2011).

Une recommandation des bonnes pratiques concernant l'accès à la liste d'attente a également été rédigée par la Haute Autorité de Santé (HAS), avec comme objectif de favoriser l'accès à la transplantation rénale et de réduire les disparités d'accès et les délais d'inscriptions. Cette recommandation comprend quatre grandes parties, illustrées dans la Figure 8, que sont l'information et l'échange avec le patient, l'orientation vers un parcours de transplantation rénale, le bilan pré-greffe et l'inscription sur la liste d'attente. Cette inscription peut se faire de façon préemptive, c'est-à-dire avant tout démarrage d'un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) (HAS, 2015).

La durée d'attente chez l'adulte est de 14,8 mois en médiane (ABM, 2018). Cette durée varie selon certaines caractéristiques. Le groupe sanguin, le degré d'immunisation, la zone géographique sont les principaux facteurs de variation.

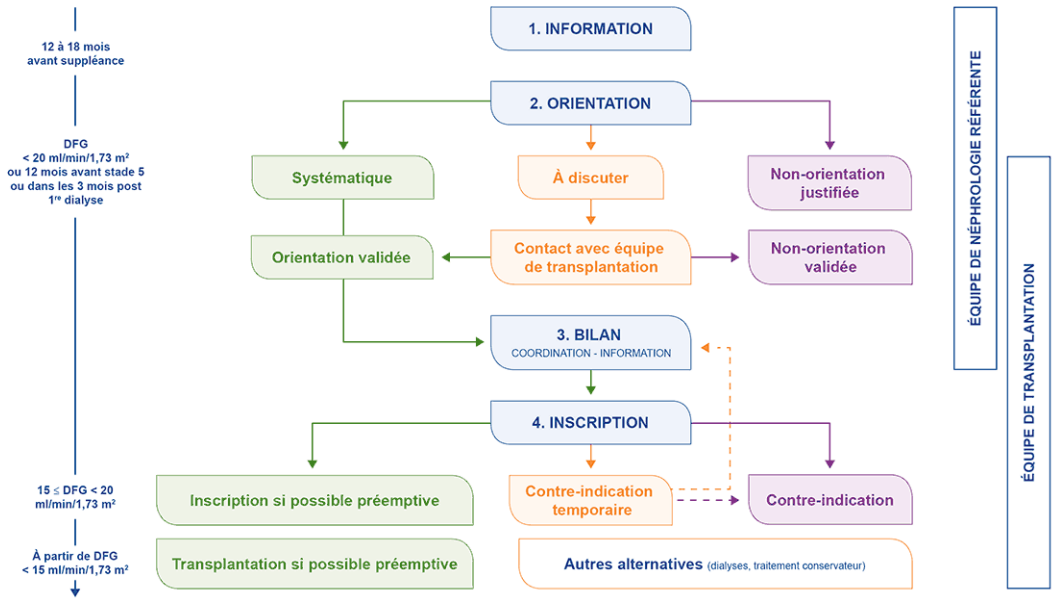


Figure 8 - Processus d'accès à la liste d'attente, coordonné entre équipe de néphrologie référente et de transplantation (HAS, 2015).

En 2018, 3567 transplantations ont été réalisées, soit un taux de 53 greffes pmh, dont 13% étaient des greffes préemptives(ABM, 2018). Une greffe préemptive est une greffe qui a été réalisée sans que le patient ne soit passé par l'étape dialyse. Ces greffes préemptives ont été réalisées dans 40 % des cas à partir d'un donneur vivant.

Le chiffre global de la transplantation est en baisse de 6% par rapport à l'année précédente. Dans le rapport REIN 2018, d'où sont extraits ces chiffres, cette baisse est expliquée par une diminution des prélèvements chez les donneurs décédés mais aussi vivants. En effet, le prélèvement du greffon peut être fait soit chez un donneur vivant soit chez un donneur décédé.

La greffe à partir d'un donneur décédé est majoritaire et se fait principalement à partir de donneurs en mort encéphalique. Les prélèvements sur donneurs en arrêt cardiaque sont également possibles mais seulement ceux des stades I et II, défini par la classification de Maastricht (Tableau 3) (Antoine et al., 2014). Ces prélèvements sont encadrés par les lois de bioéthique, créées en 1994, qui se basent sur le concept de consentement présumé, défini comme le fait que si de son vivant la personne n'a pas refusé le don d'organe, le prélèvement peut être envisagé. Ces lois garantissent aussi la gratuité du don et l'anonymat entre le donneur et le receveur. En 2017, un décret précisant de nouvelles modalités du refus de prélèvement est entré en vigueur, avec comme retombée attendue, un taux de refus plus bas dans les années à venir.

Tableau 3 - Classification de Maastricht : catégorie de donneurs décédés par arrêt circulatoire. (Antoine et al., 2014)

Catégorie I Non contrôlé	Arrêt cardiaque sans témoins IA – A l'hôpital IB – Hors hôpital	Arrêt cardiaque réfractaire soudain inattendu sans réanimation cardio pulmonaire médicalisée Durée d'ischémie chaude tolérée selon les recommandations nationales
Catégorie II Non contrôlé	Arrêt cardiaque devant témoin IIA – A l'hôpital IIB – Hors hôpital	Arrêt cardiaque réfractaire soudain inattendu avec échec de la réanimation médicalisée
Catégorie III Contrôlé	Décès circulatoire attendu	Arrêt circulatoire attendu après la limitation ou le retrait des traitements Catégorie excluant l'euthanasie
Catégorie IV Contrôlé Incontrôlé	Arrêt circulatoire chez un sujet en mort encéphalique	Arrêt cardiaque réfractaire attendu ou inopiné survenant entre le diagnostic et le prélèvement chez un donneur décédé en mort encéphalique

Autre possibilité, la greffe par donneur vivant ne représente que 15% des transplantations totales, ce qui est très peu, comparé à ce qui peut être réalisé dans d'autres pays européens. Il s'agit d'une transplantation à partir d'un donneur apparenté ou non, qui est synonyme d'une meilleure qualité du greffon ainsi que d'un temps d'attente diminué, raison pour laquelle, elle représente une part importante des greffes préemptives. Les résultats obtenus sont d'autant meilleurs que la compatibilité HLA est bonne. Une évaluation très complète va être réaliser avant tout don, consistant à la vérification de la « bonne santé » du donneur, c'est-à-dire en s'assurant qu'il a deux reins de morphologie normale, n'a pas de néphropathie, une fonction rénale normale, mais aussi sa compatibilité avec le receveur et surtout, de la sincérité de son don. En effet, qu'il soit apparenté ou non, le geste du donneur doit être volontaire, et non le résultat d'une pression familiale, ce qui est apprécié par un psychiatre. Aujourd'hui, grâce aux changements de 2011 des lois de la bioéthique, il est possible de recevoir un greffon soit d'un membre de sa famille (parent, frère, sœur…), soit d'une personne ayant « un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur », soit d'une tierce personne, dans le cadre du don croisé, limité à deux couples donneur-receveur (Anglicheau et al., 2019).

La survie du greffon est meilleure lorsqu'il est obtenu à partir d'un donneur vivant, avec une survie du greffon rénal à 10 ans de 76,5 % contre 61 % pour un greffon de donneur décédé, sachant que la médiane de survie globale d'un greffon est de 14 ans (Anglicheau et al., 2019). En 2018, 1 135 arrêts fonctionnels du greffon ont été enregistrés. Parmi eux, certains pourront être retransplantés, ce qui a été le cas pour 16% des patients de l'ensemble des transplantations en 2018.

Le rejet du greffon peut être de différentes natures (Legendre, 2016) :

- **Le rejet hyper aigu** : n'est plus observé depuis la mise en place d'un test direct de compatibilité (cross-match). Il se définissait par l'apparition dans les minutes ou heures suivant la transplantation d'une anurie (diminution du volume urinaire) irréversible liée à la présence d'anticorps chez le receveur, dirigés contre le donneur. Il conduisait soit à la détransplantation immédiate soit à une non-reprise de fonction primaire.
- **Le rejet aigu** : il correspond à une dysfonction du greffon rénal par réaction du système immunitaire contre le greffon survenant dans les trois premiers mois après la transplantation. Plusieurs types de rejets aigus existent (cellulaire ou humoral) mais ne seront pas décrits ici.
- **Le rejet aigu tardif** : survenant après les trois mois de la transplantation, il s'agit tout de même d'un rejet aigu, car il est associé à une dysfonction du greffon et une modification du traitement immunosuppresseur. Il est souvent dû à une mauvaise adhérence au traitement de la part du patient. Ce type de rejet a un mauvais pronostic puisqu'il est diagnostiqué tardivement et ses conséquences peuvent être peu ou non réversibles.
- **Le rejet chronique** : il s'agit d'un dysfonctionnement rénal chronique ou progressif après le troisième mois de la transplantation, avec une dégradation progressive de la fonction rénale et l'aggravation ou l'apparition d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie.

Afin de prévenir le rejet, le patient doit prendre depuis la greffe une combinaison de médicaments, dont certains à vie notamment les traitements immunosuppresseurs. Malgré ce traitement, le rejet est possible, notamment si le patient n'est pas adhérent au traitement mais aussi parce qu'il n'est pas toujours facile pour l'équipe médicale de trouver l'équilibre entre le risque de rejet (sous-immunosuppression) et le risque infectieux (sur-immunosuppression). En effet, les immunosuppresseurs ont comme effet indésirable de diminuer les défenses immunitaires du patient et donc d'augmenter le risque de développer une infection (virale, bactérienne ou fongique), un cancer, un diabète, d'augmenter la pression artérielle, le cholestérol etc. D'autres effets indésirables touchant à l'apparence physique (pilosité, acné …) sont souvent les explications de la prise moins assidue du traitement, notamment chez les adolescents et jeunes adultes.

g. Le contexte pédiatrique

Contrairement à la MRC adulte, la MRC pédiatrique est considérée comme une maladie rare avec seulement 1% de patients de moins de 20 ans parmi les cas incidents en France (ABM, 2018). Cependant, ses conséquences sur la mortalité mais aussi sur le développement physique et psychosocial de l'enfant (retard de croissance, dénutrition, problèmes cognitifs…) et le caractère

chronique, à vie, du traitement en font un problème de santé publique important à analyser de façon spécifique. En effet, la MRC pédiatrique présente plusieurs caractéristiques distinctes de la MRC adulte. En France, aucune donnée pédiatrique ou d'études en population sur les stades précoces de la MRC, y compris pour le stade 5 sans traitement de suppléance, n'est disponible.

i. Epidémiologie de la MRC pédiatrique

Comme chez l'adulte, les données épidémiologiques disponibles de la MRC pédiatrique concernent essentiellement le stade d'IRTT, dont les informations proviennent majoritairement des registres.

La définition du patient pédiatrique varie d'un pays à l'autre et parfois d'un centre à l'autre. En France, selon les registres REIN et Cristal, la population pédiatrique prend en compte les enfants et adolescents âgés de moins de 20 ans en dialyse et ceux de moins de 18 ans pour les transplantations. La classification de la MRC est la même que pour les adultes avec une exception : elle est non applicable aux enfants âgés de moins de 2 ans, car leur DFG physiologique est inférieur à celui des enfants plus âgés et des adultes. La définition de la MRC repose alors sur des normes DFG pour l'âge en question, mesurés en déviation standard. En pratique clinique, les cliniciens utilisent la formule de Schwartz mentionnée précédemment (en Annexe 3) (Harambat et al., 2012).

En Europe, l'incidence de la MRC des stades 2 à 5 est estimée entre 8 et 17 par million d'enfants (pme) par an et celle des stades 4 et 5 à 8 pme (Harambat et al., 2012). En France, l'incidence de l'IRCT chez les moins de 20 ans était de 7,9 pme, avec la présence de comorbidités dans environ 13% des cas. L'âge médian de démarrage d'un traitement de suppléance en France était de 13,8 ans, le plus jeune ayant quelques jours, et la majorité était des garçons (60,6%). Cette incidence est variable selon l'âge, plus élevé chez les enfants de moins de cinq ans et chez les adolescents. Enfin, depuis 2014, la prévalence est en hausse, avec en 2018, une prévalence qui s'élève à 56,5 pme (soit 933 patients fin 2018) (ABM, 2018).

L'espérance de vie en France en 2018 était de deux à trois fois moins élevée pour les enfants et adolescents de moins de 20 ans en dialyse par rapport à la population générale. Pour ceux ayant un greffon fonctionnel toute leur vie, cette espérance de vie était supérieure de 10 à 20 ans par rapport à ceux restant en dialyse. La mortalité en dialyse pédiatrique semble plus basse en France que les chiffres observés dans d'autres pays d'Europe. Les facteurs associés à une plus grande mortalité sont le jeune âge, l'hémodialyse (par rapport à la dialyse péritonéale) comme modalité de traitement, être dans la première année de dialyse, et la prise en charge tardive par un néphrologue pédiatre (ABM, 2018).

ii. Causes de la maladie rénale chronique

Les causes de la MRC chez l'enfant sont très différentes de celles de l'adulte. Les principales causes sont :

- **Les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires que l'on appelle plus communément CAKUT (pour Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract)** : ce sont principalement des hypodysplasies rénales et des uropathies. Les reins et l'appareil urinaire se développent entre les quatrième et huitième semaines de vie embryonnaire et l'altération d'une des phases complexes de leurs formations peut conduire à des malformations. Diagnostiquées par l'imagerie, elles sont donc de plus en plus souvent révélées en anténatal, mais peuvent aussi être découvertes après la naissance, à la suite de complications infectieuses notamment, lorsqu'elles sont associées à d'autres malformations extra-rénales, ou de façon fortuite. Les malformations peuvent se trouver au niveau du rein, de l'uretère, de la vessie et de l'urètre. Il peut s'agir d'anomalies de nombre, de taille, de position ou de fusion. Les garçons sont majoritairement impactés par les CAKUT. Dans le cas de la MRC pédiatrique, elles représentent 50 à 60% des étiologies plus particulièrement chez les bébés et très jeunes enfants (Tanase, 2017).

- **Les néphropathies glomérulaires** : autres causes importantes, elles sont à l'origine de 5 à 15% des MRC pédiatriques, touchant principalement les enfants de plus de 12 ans et les adolescents. Elles entrainent une protéinurie (présence de protéines anormale dans l'urine alors qu'il n'y en a qu'une quantité très faible normalement), une hématurie (présence de sang dans les urines), une hypertension artérielle, un syndrome néphrotique (protéinurie très importante conduisant à réduire la concentration de protéine dans le plasma et pouvant aller jusqu'à la formation d'œdème) et une insuffisance rénale. L'évolution clinique est variable selon l'étiologie des néphropathies glomérulaires (Niaudet, 2005).

- **Les néphropathies héréditaires** : responsables de 10 à 20% des MRC pédiatriques, les progrès de la génétique ont permis de les identifier plus facilement et surtout plus tôt, lors du diagnostic anténatal, souvent demandé par la famille lorsque celle-ci a connaissance du risque important de transmissibilité et la gravité de la maladie. Les néphropathies héréditaires sont très nombreuses : parmi elles, nous pouvons citer la cystinose, la néphronophtise, l'hyperoxalurie primitive de type 1, le syndrome

néphrotique congenital de type finlandais ou encore le syndrome d'Alport (Basmaison et al., 2006).

Au stade d'IRTT, les proportions des différentes causes s'équilibrent entre 25 et 35%, avec moins de CAKUT et plus de néphropathies glomérulaires, la progression de la MRC étant différente selon l'étiologie de la maladie et les néphropathies glomérulaires progressant plus rapidement que les CAKUT (ABM, 2018).

Comme pour les adultes, en plus de la maladie rénale initiale et de la sévérité de l'atteinte rénale, il existe des facteurs associés à une progression plus rapide la MRC. Il est possible de les distinguer en facteurs modifiables et non modifiables (Harambat et al., 2012) :

- **les facteurs non modifiables** : le petit poids de naissance et l'existence de loci génétiques de susceptibilité et de progression de la MRC ont été mis en évidence.

- **les facteurs modifiables** : comme chez l'adulte, l'hypertension artérielle et la protéinurie sont des facteurs prépondérants de la progression de la MRC. Nous retrouvons aussi l'obésité comme facteur mais d'autres éléments sont également à considérer comme l'anémie, l'albuminémie, l'acidose, les troubles du métabolisme minéral et osseux etc.

iii. Les traitements de suppléance chez l'enfant

En 2018, 77% des patients prévalents portaient un greffon fonctionnel et seulement 16% étaient en hémodialyse et 7% en dialyse péritonéale. En revanche, la majeure partie des enfants et adolescents incidents, initiant un traitement de suppléance, le faisait en hémodialyse (57%). La dialyse péritonéale était utilisée dans 21,3% des cas et 22% des patients ont reçu une greffe préemptive (proportion bien plus importante que pour les adultes). La dialyse péritonéale est le traitement de choix chez les nourrissons et les très jeunes enfants (6,5 ans en moyenne), alors que l'hémodialyse et la transplantation préemptive sont pratiquées chez des enfants plus âgés (respectivement 13,2 ans et 14,2 ans en moyenne). Dix-sept pour cent des transplantations ont été effectuées avec un greffon issu d'un donneur vivant. Le démarrage de la dialyse s'est faite dans 36% des cas en urgence en 2018 (ABM, 2018).

Comme pour les adultes, pour bénéficier d'une transplantation, les enfants et adolescents doivent être inscrits sur la liste d'attente de greffe nationale. L'inscription sur liste d'attente peut aussi se faire façon préemptive (avant démarrage du traitement de suppléance). C'était le cas pour 38% des patients incidents entre 2002 et 2018 (traités ensuite par greffe préemptive ou dialyse). L'accès à l'inscription sur la liste est moins rapide pour les enfants de moins de 4 ans, probablement parce qu'ils n'ont pas encore le poids requis (entre 9 et 12 kg) pour la greffe et pour les adolescents de 18-19 ans. La durée médiane sur liste d'attente pour une transplantation pour les patients de

moins de 20 ans incidents entre 2002 et 2018 était de 7,2 mois. Ce délai d'attente plus bas que pour les adultes, et la proportion plus importante de greffe préemptive, peuvent s'expliquer par l'existence de la priorité pédiatrique nationale.

En effet, les enfants de moins de 18 ans sont prioritaires sur la liste d'attente de greffons, au niveau national quand il s'agit de donneurs de moins de 18 ans, et au niveau interrégional quand il s'agit de donneurs entre 18 et 30 ans. Dans ce cas, le greffon n'est proposé que s'il n'y a pas plus de quatre incompatibilités HLA avec le donneur dont maximum un DR. Cette priorité pédiatrique peut aussi être attribuée à des patients de plus de 18 ans qui ont un retard de développement staturopondéral en raison de l'IRC (sous dérogation et après avis d'experts) et à ceux qui ont débuté leur dialyse avant 18 ans après demande de l'équipe médicale (ABM, 2011). Un très faible nombre de patients présente une contre-indication à l'accès à la transplantation (souvent transitoires).

Au sein des patients de moins de 18 ans, il existe aussi une priorité pour attribuer les greffons. Tout d'abord, à l'échelon national, le greffon sera prioritaire, dans l'ordre, pour les super-urgences pédiatriques (après avis d'experts), les hyperimmunisés pédiatriques et les immunisés pédiatriques à cet échelon ; puis, viennent, les patients immunisés pédiatriques à l'échelon interrégional. Enfin, en l'absence de priorités nationales ou régionales, il existe un score comme pour les adultes, qui va classer les enfants pour recevoir le greffon. Le score pédiatrique rein national est composé des six critères suivants, légèrement différents des critères du score adulte (ABM, 2018) :

- l'ancienneté d'inscription du receveur,
- l'ancienneté en dialyse du receveur,
- l'appariement HLA [A, B],
- l'appariement HLA [DR],
- la difficulté d'accès à la greffe
- la distance entre le lieu de prélèvement et le lieu de greffe

Ainsi, nous pouvons constater que le contexte pédiatrique de la MRC est vraiment différent de celui de l'adulte. En plus des différences citées dans ce chapitre, nous pouvons aussi soulever le fait que les enfants et les adolescents sont plus dépendants de leur environnement socio-éducatif, culturel et familial. En effet, surtout pour les plus jeunes, les démarches de consultations auprès des médecins ou néphrologues, de prises de décision dans le choix du traitement ou encore, l'adhérence aux traitements sont en majeure partie sous la responsabilité de la famille ou des encadrants. Dans ce contexte, nous pouvons nous demander si les inégalités sociales de santé n'ont pas un impact dans l'évolution de la maladie et dans le succès des traitements de suppléance. Avant de faire un état des lieux des connaissances sur ce sujet, nous souhaitons décrire les inégalités sociales de santé et comment elles sont mesurées, plus particulièrement dans les études épidémiologiques.

2. Les inégalités sociales de santé

a. Définitions

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les inégalités sociales de santé (ISS) désignent « des écarts injustes et importants enregistrés au sein d'un même pays ou entre les différents pays du monde » (WHO, 2008). Ces inégalités sont systématiques, produites socialement (répartition des pouvoirs, politiques, accès aux ressources etc.) et sont un enjeu de Santé Publique. La France est un des pays de l'Union européenne où les ISS sont les plus marquées. Il est nécessaire de les différencier des inégalités de santé qui sont l'objet d'autres facteurs tel que la génétique ou la physiologie (inégalité de sexe par exemple). Enfin, le terme d'iniquité est également un terme employé par l'OMS, comportant une dimension morale et éthique, pour qualifier les inégalités de santé qui sont évitables et donc inacceptables (Lang, 2008).

Les inégalités sociales de santé, et encore plus les iniquités sociales de santé sont des notions qui renvoient à la justice sociale et surtout à une volonté d'accéder à une santé favorable pour tous. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, il ne s'agit pas d'opposer les plus riches aux plus pauvres, mais de prendre en compte toutes les catégories sociales. Les ISS ne sont pas l'objet d'une rupture entre deux groupes, mais plutôt d'un processus continu : l'état de santé des individus est lié à la hiérarchie sociale de ces individus. C'est ce qui est défini par le gradient social : les personnes provenant d'une classe sociale plus basse ont une espérance de vie et un risque de développer des maladies plus élevés que ceux qui sont d'une classe sociale plus élevée (Marmot, 2005). Il existe ainsi une stratification des individus selon différentes positions sociales. Cela suit l'idée expliquée par Michael Marmot, que plus d'une chose signifie généralement moins d'une autre. Par exemple, une position sociale moins élevée est liée à beaucoup d'inconvénients, qui peuvent eux-mêmes jouer sur un moins bon état de santé (Marmot,Bell, 2016).

La position sociale peut être définie comme le statut social d'un individu, que ce soit le statut assigné (âge, sexe, ethnicité), le statut acquis (basé sur le mérite et la reconnaissance), le statut objectif (défini par la société) ou le statut subjectif (défini par la personne). Souvent, il s'agit d'une stratification basée sur la situation économique. Le gradient social va être alors étudié selon différents facteurs comme le revenu, la profession mais pas seulement. Bien que sa production ne soit pas complètement comprise, nous pouvons affirmer qu'il ne s'agit pas que d'une question économique mais plutôt d'un sujet impliquant différents processus d'ordre sociaux, psychologiques, biologiques, physiques etc. et que ces processus agissent tout au long de la vie, dès le plus jeune âge (anténatal) jusqu'au décès. Ces processus ont été qualifiés de déterminants sociaux de la santé.

b. Déterminants sociaux de la santé

Les déterminants sociaux de la santé sont les éléments qui nous permettent de comprendre comment des inégalités sociales peuvent mener à des inégalités de santé. Plusieurs grandes catégories de déterminants sont été mises en évidences et leurs articulations ont été modélisées dans différents modèles théoriques (IREPS-Bourgogne, 2015).

- **Le modèle de Dahlgren and Whitehead sur les déterminants de la santé (Figure 9).**

En 1991, Dahlgren et Whitehead proposent un modèle qui sous-tend que les ISS sont les résultats d'interactions entre différents niveaux de déterminants de la santé qu'ils classent en cinq catégories (Whitehead,Dahlgren, 1991) :

- les facteurs biologiques comme l'âge, le sexe, l'ethnicité,
- le mode de vie des individus, comprenant leurs comportements,
- l'appartenance à un groupe social ou à une communauté,
- les conditions de vie et de travail, englobant les conditions de logement, d'accès aux services de santé, aux ressources de base (eau, hygiène), mais aussi le statut d'emploi, le lieu de travail etc.,
- les conditions socio-économiques, culturelles et environnementales.

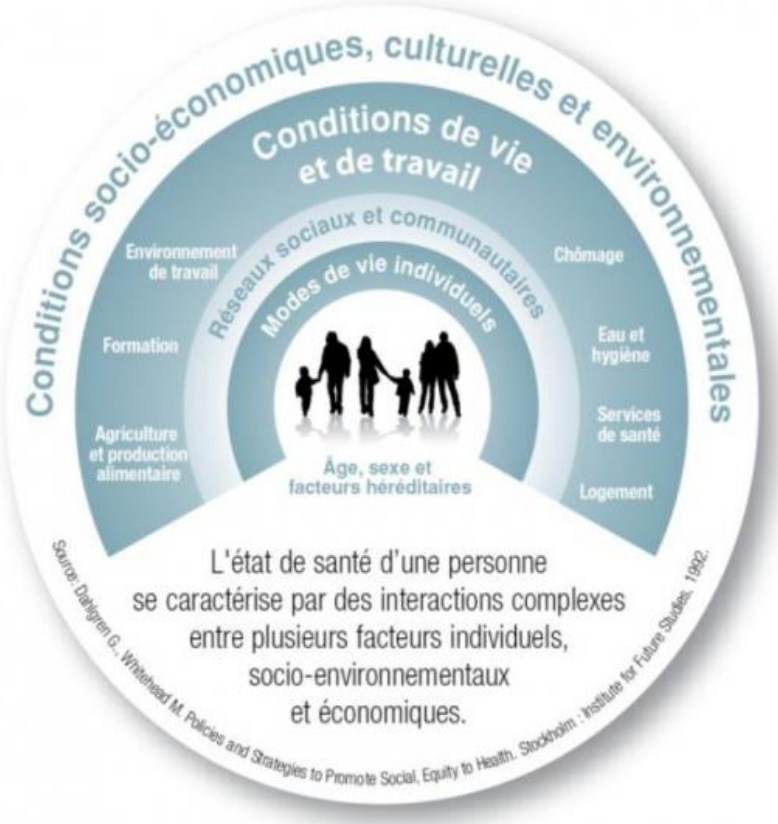


Figure 9 - Les déterminants de la santé selon le modèle de Dahlgren et Whitehead.

D'après leur modèle, cette dernière catégorie joue sur l'ensemble des catégories, qui sont par ailleurs toutes dépendantes des unes et des autres. De plus, ce modèle s'accompagne d'une notion de trajectoire. Applicable à tous les moments de la vie, il reprend le cadre théorique de « lifecourse model » (Figure 10). En effet, comme expliqué précédemment les ISS résultent de l'interaction de ces déterminants et peuvent se développer et s'accentuer au cours de la vie (Kelly-Irving et al., 2015).

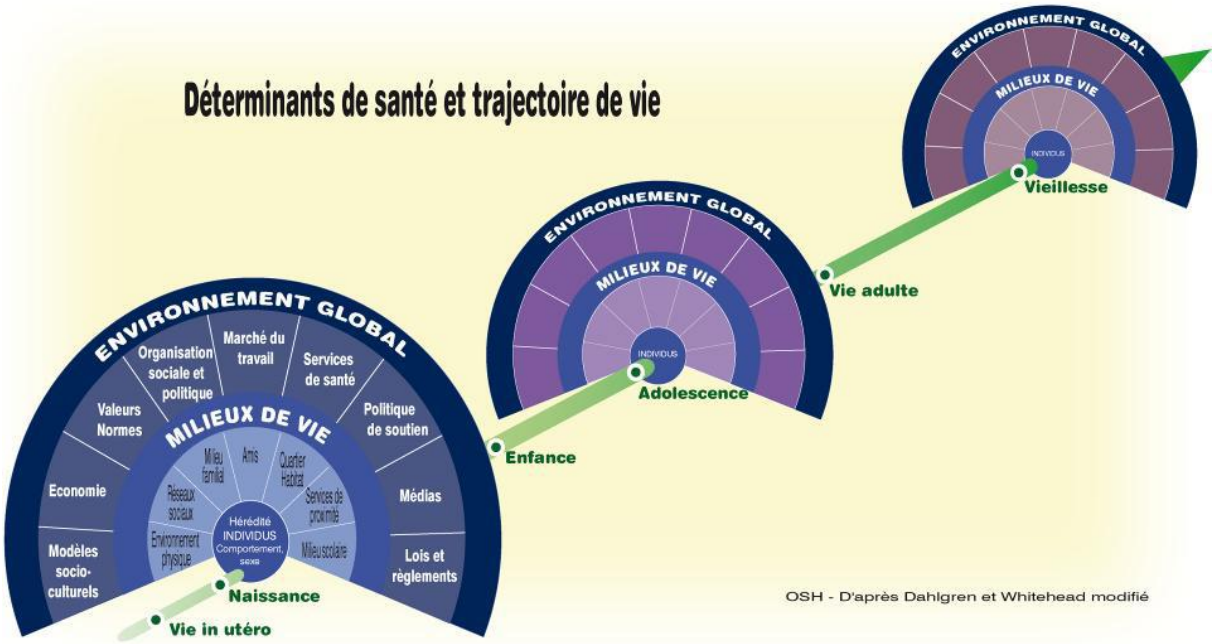


Figure 10 - Les déterminants de santé et trajectoire de vie selon Dahlgren et Whitehead (modifié).

- **Le cadre conceptuel de la santé et de ses déterminants, créé par le Ministère de la santé et des services sociaux du Québec.**

Créée en 2010, ce cadre conceptuel a été construit pour une utilité au niveau du champ de la surveillance et de l'action en Santé Publique. L'état de santé de la population est en effet au cœur des différentes strates de déterminants, puisqu'elle est le but ultime, relevant à la fois de l'état de santé globale (mortalité, espérance de vie, perception de l'état de santé), physique, mentale et psychosociale (Figure 11). Dans ce cadre, qui n'implique aucun lien de causalité, quatre types de déterminants sont distingués, du plus près de l'individu au plus globaux (Québec., 2010) :

- les caractéristiques individuelles : elles comprennent les caractéristiques biologiques (tel que l'âge et le sexe) et génétiques, les compétences personnelles et sociales, les habitudes de vie et les comportements, ainsi que les caractéristiques socio-économiques.
- les milieux de vie : de différentes natures, ils concernent à la fois, le milieu familial, du travail, scolaire ou de garde, de logement et le voisinage. Ces différents

milieux de vie peuvent avoir une influence sur les aspects physiques, sociaux, éducationnels, matériels de la vie d'un individu.

- les systèmes : ces systèmes découlent du cadre politique associé aux valeurs d'un pays ou de la société dans laquelle vit l'individu. Ces systèmes ont été regroupés en cinq grandes classes : le système d'éducation et de services de garde à l'enfance, le système de services sociaux et de santé, le système d'aide à l'emploi et de solidarité sociale, le système d'aménagement du territoire et celui regroupant tous les autres systèmes et programme de services publics.
- le contexte global : il regroupe quant à lui tous les grands contextes qui composent l'environnement de l'individu : politique, économique, démographique, social et culturel, technologique et scientifiques et l'environnement naturel et les écosystèmes. Tous ces contextes vont influencer les autres couches du cadre jusqu'à affecter l'état de santé de la population. Il est donc utile de les comprendre au mieux pour proposer les actions pertinentes et nécessaires à l'amélioration de la santé des individus.

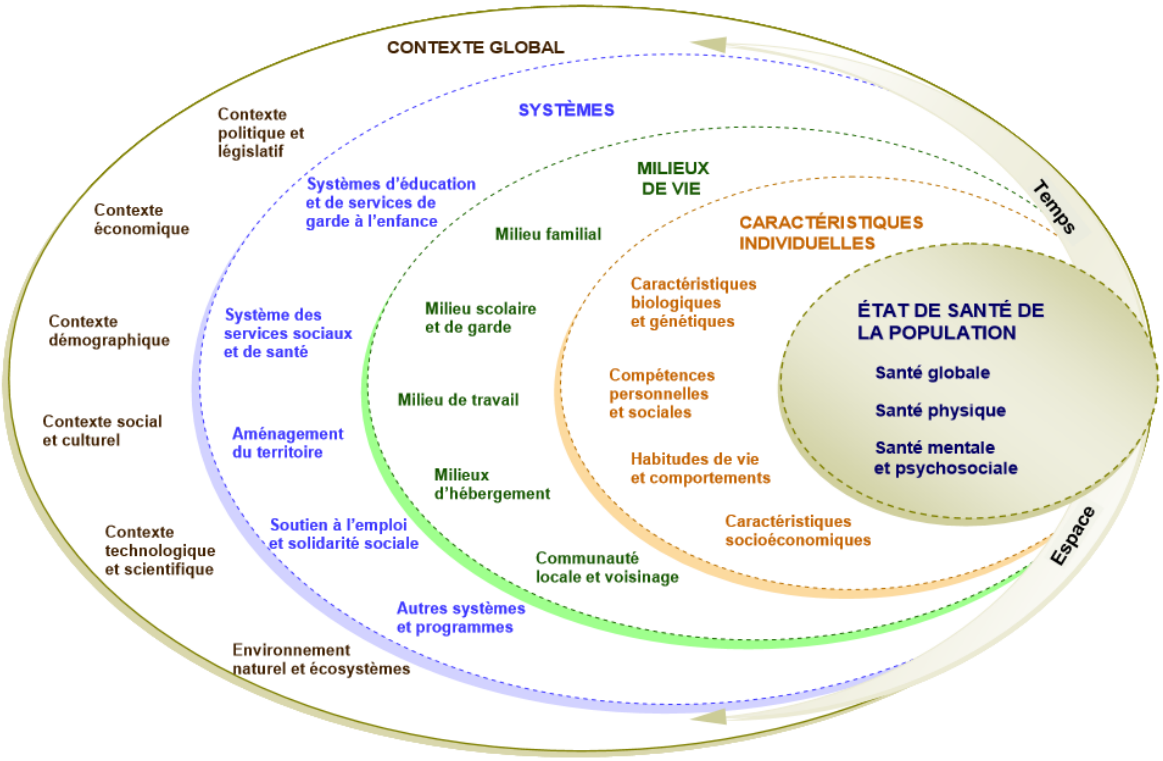


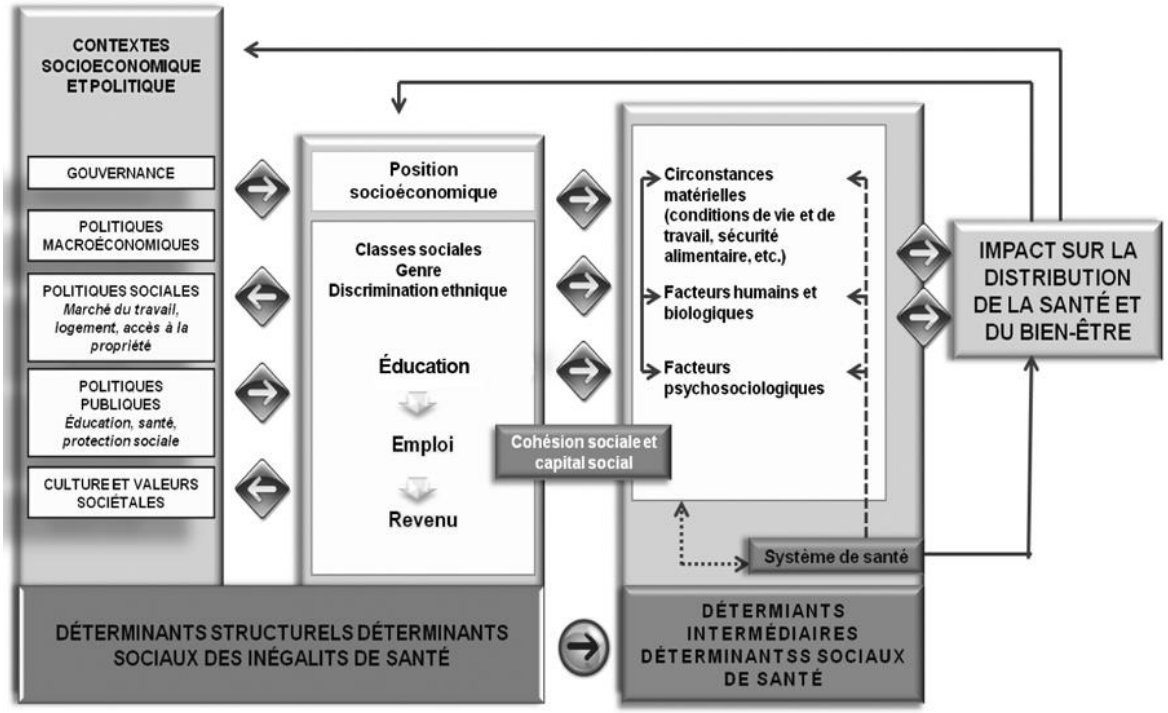
Figure 11 - Cadre conceptuel de la santé et de ses déterminants. Source : ministère de la santé et des services sociaux du Québec, 2010.

Les catégories et sous-catégories présentes ici ne sont pas exhaustives et sont données à titre illustratif.

- **Le modèle de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé (CDSS) de l'OMS, appelé « modèle Pathway » (Solar O., 2010).**

Dans ce modèle, l'origine des ISS provient du contexte socio-économique et politique et illustre les « causes des causes », ce que Marmot définit comme la compréhension des causes des ISS qui se trouvent derrière les causes immédiatement identifiables des maladies (facteurs de risque) (Marmot,Bell, 2016). Il existe deux grands groupes de déterminants sociaux (Figure 12) :

- les déterminants structurels : ils sont justement liés à ce contexte socio-économique et politique et vont avoir une influence sur la distribution inégale des déterminants intermédiaires. Ils sont à l'origine des classes sociales inégales.
- les déterminants intermédiaires : ils correspondent aux conditions matérielles, psychologiques, aux facteurs biologiques et génétiques, aux comportements individuels et aux systèmes de santé.



Source : Solar O., Irwin A. (2011) A conceptual framework for action on the social determinants of haelth. Social determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and practice)

Figure 12 - Modèle Pathway, CDSS-OMS, 2011

D'autres modèles théoriques existent comme celui de Mackenbach et Stronks créé en 2004 (Mackenbach,Stronks, 2004) ou celui de la Robert Wood Johnson Foundation « Influences on health : broadening the focus » (Krieger, 2008) mais nous ne les détaillerons pas ici.

En épidémiologie, l'étude de ces déterminants sociaux et des ISS en général est devenue une préoccupation majeure notamment pour comprendre la distribution des problèmes de santé. Cependant, pour conduire ces études, il est important de définir les indicateurs adéquats.

c. Les indicateurs d'inégalités sociales de santé

Les ISS, et par conséquent les déterminants sociaux peuvent être mesurés par différents indicateurs. Ces indicateurs, pour être choisis, doivent correspondre à un objectif précis, conformément à toute pratique épidémiologique. Ils doivent également rendre possible la comparaison des ISS au niveau spatial (entre des régions, des pays) et temporel (pour étudier des évolutions). Parmi les indicateurs d'ISS, trois sources de données distinctes peuvent être distinguées : les données individuelles, les indicateurs écologiques de défavorisation sociale et les bases de données administratives (HCSP, Juin, 2013).

i. Les données individuelles

Pour mesurer le statut socio-économique (SES) d'un individu, il est indispensable de prendre en compte la dimension multifactorielle de cette notion, qui ne peut donc pas être déterminée par un seul indicateur. Ainsi a été définie une triade essentielle permettant de rendre compte du SES d'un individu : **l'éducation, les revenus et la situation professionnelle**.

Le niveau d'éducation est à la fois un reflet des capacités cognitives permettant d'intégrer plus facilement les recommandations, les explications médicales et de solliciter les ressources nécessaires si besoin mais, il est aussi souvent associé au niveau de revenu. Très utilisé dans les études épidémiologiques, sa limite est que plus le temps passe plus on observe une homogénéisation du niveau d'étude.

La situation professionnelle peut avoir des conséquences sur la santé à différents niveaux : directement par les expositions professionnelles et indirectement par les ressources financières, matérielles et sociales qu'elle peut apporter.

Enfin, le niveau de revenu constitue une dimension très importante de la situation socio-économique d'un individu. Il s'agit pourtant d'un indicateur difficile à interroger car souvent tabou en France, mais aussi parce qu'il comprend plusieurs dimensions (régularités des revenus, sources, « disponibilité »).

Les **caractéristiques individuelles** sont aussi importantes à recueillir au niveau individuel pour inscrire les ISS dans l'histoire du patient.

L'âge et le sexe font parties des données quasiment systématiquement recueillies. En revanche, l'ethnicité et la situation migratoire sont deux variables bien moins présentes dans les données épidémiologiques.

L'ethnicité, définie par P. Simon en 1997, est un concept « combinant une multiplicité de caractéristiques telles que le lieu de naissance, la langue, les « traits culturels », la religion, la « race », la nationalité, la couleur, l'ascendance et, le sens d'une appartenance commune ». Catégorisée parmi les données sensibles par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), le recueil de l'origine ethnique dans les études est accordé au cas par cas, en fonction de la pertinence du recueil, de la finalité de la recherche et de l'argumentaire scientifique présenté (A., 15 mai 2007).

Concernant la santé des immigrés, il s'agit d'une question très peu étudiée en France et alors qu'ils représentent 11% de la population. Cela peut s'expliquer par de multiples raisons à la fois historiques, sociologiques et politiques. Pourtant, il a été montré que les origines migratoires étaient un facteur important d'ISS (Berchet,Jusot, 2010; Cognet et al., 2012). Pour renseigner la situation migratoire, il est possible d'interroger les individus sur le statut d'immigré, l'ancienneté d'installation en France, les origines migratoires et la nationalité.

Autre indicateur, le **statut vis-à-vis de la couverture du risque maladie** est intéressant à analyser car de nombreuses études ont montré son influence sur les recours aux soins et les dépenses de santé. Cependant, la complexité des situations individuelles et du système français d'Assurance Maladie rend difficile le recueil de cette information. Il est souvent conseillé de le demander en deux temps, le statut assurantiel de base d'une part et le statut assurantiel complémentaire d'autre part.

Enfin, **d'autres indicateurs individuels**, très nombreux, tels que les insertions sociales, les conditions de vie, les conditions de travail et les insertions spatiales peuvent être utilisés pour étudier les ISS mais les études ne le permettent pas toujours, souvent pour des questions de budget.

ii. Les indicateurs écologiques de défavorisation

La défavorisation est un concept complexe, multidimensionnel et qui a donc été défini de multiples façons. Selon Peter Townsend, la défavorisation (ou deprivation en anglais) fait référence à un état de désavantage observable et démontrable relatif à la communauté locale ou plus largement à la société à laquelle appartient une personne (Townsend, 2010). Elle ne se réduit pas seulement à une dimension matérielle ou économique mais fait aussi état des interactions sociales.

Les indicateurs écologiques de défavorisation permettent de fournir une caractérisation synthétique du niveau socio-économique de la population à une échelle donnée et à un moment donné. Ils sont la résultante d'une agrégation de différentes variables mesurées à une échelle géographique donnée (revenus, emplois, etc.). Parmi les échelles géographiques, nous pouvons compter la région, le département, le canton, la commune, l'IRIS (Ilot Regroupé pour l'Information Statistique) et le carroyage.

L'avantage de ces indicateurs est de fournir une mesure du SES en l'absence de données individuelles grâce à l'adresse des individus.

Leurs limites sont le biais écologique qu'ils entrainent, la non prise en compte du contexte du milieu de vie (urbain, rural, centre-ville, périphérie…) et de la mobilité des individus d'une zone géographique à une autre. Une autre difficulté est de bien différencier l'approximation de ces indicateurs écologiques pour le SES individuel et la caractérisation d'un territoire. En effet, l'interprétation peut rapidement être confondu avec celles des indicateurs territoriaux, qui eux, ont la fonction de caractériser la position économique d'un quartier pour des analyses multi-niveaux. Bien sûr, les interactions entre les inégalités sociales et les inégalités territoriales sont fortes : la composition sociale des habitants explique en partie les inégalités territoriales et les spécificités de ces territoires jouent un rôle dans les inégalités sociales.

Plusieurs indicateurs écologiques existent, leurs différences reposant sur la méthode et les variables utilisées dans leurs constructions. En France, trois principaux indices de défavorisation sont utilisés :

- FDep

L'indice de défavorisation sociale FDep a été créé en 2009 par une équipe française pour s'adapter au contexte français (Rey et al., 2013). Il a été construit à l'échelle des IRIS, des communes, des cantons et des régions à partir des données de recensement de la population de 1999 (Insee) et des revenus fiscaux des ménages de 2001 (Insee-DGI) (puis reproduit en 1990 et 2009). Il a été défini comme la première composante d'une analyse en composante principale (ACP) de quatre variables : le revenu médian par ménage, le pourcentage de bacheliers chez les 15 ans et plus, le pourcentage d'ouvriers dans la population active et le pourcentage de chômeurs dans la population active. Ces quatre variables représentent une dimension fondamentale du niveau socio-économique, maximisent la représentation de l'hétérogénéité de ses composantes et sont covariantes de façon similaire selon le milieu urbain ou rural. L'association entre défavorisation sociale et mortalité sur la période 1997-2001 est observée quelle que soit l'échelle spatiale choisie. Il est notamment utilisé par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie de Travailleurs Salariés (CNAM-TS).

- European Deprivation Index (EDI)

Créée en 2012 par Pornet et al. (Pornet et al., 2012), il est construit à partir des données de recensements et des données d'une enquête individuelle sur la pauvreté. Utilisé dans cette thèse comme approximation du niveau socio-économique individuel, les détails de sa construction sont présentés dans la suite du document.

- Indice « métropoles »

Comme pour le FDep, cet indice a été construit à partir des données du recensement de 1999 et des revenus fiscaux de 2001 (Lalloue et al., 2013). Développé en 2013, il découle d'un autre indice développé dans la ville de Strasbourg à l'échelle de l'IRIS (Havard et al., 2008). L'indice « métropoles » a été développé dans 3 métropoles régionales (Lille, Lyon et Marseille). Quarante-huit variables ont été choisies pour être représentatives des concepts théoriques de la position socio-économique et en lien avec la littérature. L'indice représente la combinaison linéaire des facteurs retenus par le premier axe d'une ACP. La même procédure a été appliquée à chaque métropole régionale séparément puis aux trois zones simultanément. Au total, 20 variables ont été retenues pour les métropoles de Lille, Lyon ou Marseille et 19 lors de l'analyse conjointe des trois métropoles. Quinze des vingt variables sont communes aux trois indices obtenus pour chaque métropole régionale : (1) ménages avec une voiture, (2) ménages avec deux voitures ou plus, (3) individus avec un emploi non stable, (4) 15 ans et plus ayant un niveau d'études égal au Bac, (5) 15 ans et plus ayant un niveau d'études secondaire inférieur (BEP, CAP, BEPC), (6) 15 ans et plus sans diplôme, (7) non propriétaires, (8) individus avec un emploi stable, (9) familles monoparentales, (10) revenu médian par unité de consommation, (11) résidences principales avec plus d'une personne par pièce, (12) étrangers dans la population totale, (13) nombre moyen de personnes par pièce, (14) immigrants depuis le dernier recensement dans la population totale, (15) travailleurs à leur compte dans la population active. Pour son utilisation, les auteurs ont mis à disposition un programme en langage R, qui permet de créer l'indice et de définir les classes homogènes.

A l'étranger, d'autres indices de défavorisation sont utilisés, en voici quelques-uns :

- Indice de Jarman (Angleterre)

Défini en 1983, il est construit à partir des variables suivantes : chômage, absence de voiture, surpeuplement du logement, classe sociale inférieure, locataire, famille monoparentale, jeune enfant de moins de 5 ans, retraités vivant seuls, immigrés récents. Il a été créé pour identifier les zones potentiellement à forte demande de services de soins primaires.

- Indice de Townsend (Angleterre)

Défini en 1987, il est construit à partir de la somme non pondérée de 4 variables : chômage, pas de véhicule, logement surpeuplé, locataire du logement.

- Indice de Carstairs et Morris (Écosse)

Défini en 1991, il est construit à partir de la somme non pondérée de 4 variables : chômage, pas de véhicule, classe sociale basse, logement surpeuplé.

- Indice de Pampalon (Québec)

Défini en 2000, il est construit à partir des variables suivantes : la proportion de personnes de 15 ans et plus sans certificat ou diplôme d'études secondaires ; le ratio emploi/population chez les 15 ans et plus ; le revenu moyen des personnes de 15 ans et plus ; la proportion de personnes de 15 ans et plus vivant seules dans leur domicile ; la proportion de personnes de 15 ans et plus séparées, divorcées ou veuves ; la proportion de familles monoparentales. Comme l'EDI, il prend en compte la multidimensionnalité de la défavorisation (matérielle et sociale).

- Index of Multiple Deprivation (Royaume-Uni)

Créé en 2004 (Index of Deprivation 2004) puis mis à jour en 2007 (Index of Multiple Deprivation 2007 ou IMD 2007) et en 2010 (IMD 2010), cet indice prend en compte un nombre plus importants de dimension de la défavorisation que l'indice de Townsend ou de Carstairs. Il est construit à partir de 37 indicateurs répartis dans ces 7 domaines, à savoir le revenu, l'emploi, la santé, l'éducation, l'accès/barrières aux services, l'environnement résidentiel, et la criminalité.

iii. Les bases de données administratives

En France, l'accès aux bases administratives est encore extrêmement limité. Pourtant elles couvrent plusieurs thématiques utiles à la Santé Publique (recours aux soins, hospitalisation, handicaps, prestations et situation professionnelle, sociale et économique) et sont liées par un identifiant individuel unique. Ces bases peuvent également permettre d'identifier des indicateurs socioéconomiques tel que les différents emplois au cours de la vie, le statut d'assurance maladie (CMU, CMU-C) ou encore des informations concernant la famille (statut marital, nombre d'enfants, etc). Les principales bases mobilisables pour la recherche, pour la surveillance et la santé publique sont :

- les données de santé (réunies au sein du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM)) mais qui ne contiennent pas d'information sur la situation socioprofessionnelle,
- les données de la Caisse nationale d'assurance vieillesse (Cnav) qui permettent de recenser les différentes périodes d'activités professionnelles,

- les données du système national de gestion des identités qui contiennent des informations sur le statut vital ou l'état-civil.

3. Etat des connaissances sur les inégalités sociales de santé dans la maladie rénale chronique chez les jeunes

Les ISS dans la MRC est un sujet qui a été beaucoup étudié chez l'adulte, particulièrement dans la littérature anglo-saxonne. Cela s'explique notamment par le fait que les indicateurs du statut socio-économique (SES) sont très souvent disponibles dans les bases de données anglo-saxonnes, avec des informations, la plupart du temps, individuelles, sur le revenu, le niveau d'éducation, la couverture maladie ou encore l'ethnicité. Mais qu'en est-il pour la MRC pédiatrique ? S'intéresser aux ISS chez les jeunes atteints de MRC devrait être une priorité de santé publique, étant donné qu'il s'agit de la population de demain et que de nombreuses études ont montré un impact précoce des conditions de vie dès le plus jeune âge sur l'état de santé et sur les comportements en lien avec la santé à l'âge adulte.

Afin de répondre à cette question et d'en savoir plus sur les études qui ont pu être réalisées sur le sujet, nous avons réalisé une revue de la littérature avec comme objectif d'étudier la prise en compte des ISS dans la MRC pédiatrique dans les études scientifiques, que ce soit de façon descriptive, ou étudier comme exposition principale.

Afin d'être le plus exhaustif possible dans nos résultats, nous avons construit un algorithme assez large, réfléchi autour de trois axes principaux : la population pédiatrique, la MRC (que ce soit avant les traitements de suppléances, pendant la dialyse ou après avec les résultats de greffe et autres), et les ISS. Cependant, nous avons exclu toutes les études qui n'étaient ni en anglais ni en français, qui étaient hors sujet (autres maladies ou ne traitant pas des ISS), dont les participants étaient adultes ou dont les résultats pédiatriques ne se distinguaient pas des résultats adultes, et qui traitaient de l'IRA uniquement. Les algorithmes lancés sur Pubmed et Scopus le 26 juin 2020, et le processus de sélection sont détaillés en Annexe 5. En tout, 72 articles ont été étudiés dans cette revue de la littérature.

Dans les études sélectionnées, les ISS étaient évaluées de différentes façons, mais deux grandes catégories se dégageaient, celles étudiant :

- les disparités ethniques, où nous avons décidé de regrouper les différentes études où les individus étaient catégorisés selon leur couleur de peau, leur origine ethnique ou leur pays de naissance.
- les disparités socio-économiques mesurées par des indicateurs individuels ou écologiques.

a. Disparités ethniques dans la maladie rénale chronique chez les jeunes

Depuis, la fin des années 90, les disparités ethniques dans la MRC pédiatrique ont été étudiées à plusieurs reprises, dans le monde entier et plus particulièrement là où les appartenances à différentes communautés ethniques sont très marquées et renseignées dans les enquêtes, comme aux Etats-Unis ou en Australie.

i. Amérique du nord

Aux Etats-Unis, il est possible de retrouver des études étudiant l'association entre appartenance ethnique et résultats de la MRC à différents stades de la maladie.

Ainsi, en 2017, dans une étude longitudinale réalisée chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 19 ans, Ku et al. ont montré que le risque de décès était significativement plus élevé chez les enfants afro-américains débutant un traitement de suppléance que chez les patients caucasiens. Ce résultat serait médié par un accès à la transplantation plus élevé chez les enfants caucasiens et par un temps en IRTT passé avec un greffon fonctionnel réduit chez les afro-américains par rapport aux autres populations (43% du suivi pour les afro-américains, 70% pour les caucasiens et 56% pour les hispaniques pour une durée médiane en IRTT de 7 ans). En revanche, les enfants hispaniques avaient une meilleure survie que les enfants afro-américains malgré un accès à la greffe diminué (Ku et al., 2017).

En dialyse, des disparités ethniques ont été retrouvées au niveau du choix de la modalité de dialyse, des résultats au sein des différentes modalités et dans les marqueurs d'évolution de la MRC chez les patients dialysés. Ainsi, dès 1997, parmi les patients couverts par Medicare, les enfants afro-américains étaient beaucoup plus souvent en HD qu'en DP par rapport aux caucasiens, cette probabilité augmentant avec l'âge et persistant malgré la prise en compte du SES et des différences démographiques. D'après les auteurs, cela pourrait s'expliquer par des différences dans les comorbidités, dans le changement des modalités, des différence culturelles vis-à-vis du choix entre DP et HD, dans l'accès aux soins ou à cause de l'existence d'un biais racial systématique (Furth et al., 1997). Une fois en dialyse, des marqueurs de maladie osseuse, critiques dans la gestion des patients dialysés, n'évoluaient pas de la même manière en fonction de l'origine ethnique : les afro-américains et les hispaniques avaient des taux sériques de PTH plus élevés de 23% et de 17% respectivement comparés aux caucasiens, et ces taux étaient encore plus élevés chez les filles (38% et 28,8%) (Laster et al., 2019). Néanmoins, il n'y avait pas de différences dans l'administration de la vitamine D (Laster et al., 2019). Toutefois, nous retrouvons dans plusieurs études, ce que l'on appelle le « paradoxe hispanique », c'est-à-dire, que les enfants hispaniques sont issus de familles plus défavorisés et n'ayant pas d'assurance santé mais ont des résultats, surtout en dialyse, satisfaisants. Ainsi,

Frankenfield et al. en 2006, et Atkinson et al. en 2007, ont montré que les hispaniques en HD ou en DP avaient des résultats intermédiaires de soin en dialyse équivalents ou meilleurs que les caucasiens et les afro-américains respectivement (Frankenfield et al., 2006; Atkinson et al., 2007). Notamment, en HD, ils avaient une meilleure clairance et atteignaient les cibles, avaient autant de chance de recevoir une transplantation que les caucasiens dans les 12 mois de suivi et avaient plus souvent une transplantation avec donneur vivant que les afro-américains (Frankenfield et al., 2006). Cependant, en 2017, Laster et al. ont mis en évidence que les enfants afro-américains en dialyse avaient un risque plus élevé de mortalité (64% de plus) et une probabilité de transplantation inférieure (39% de moins) aux caucasiens, tout comme les hispaniques qui avaient 12% de chance de moins d'être transplantés par rapport aux caucasiens. Ces différences étaient plus prononcées chez les adolescents et chez les filles qui avaient un risque de mortalité deux fois plus élevé (Laster et al., 2017).

L'accès à la transplantation rénale aux Etats-Unis, qu'elle soit préemptive ou non, présente des disparités ethniques et souvent, ces disparités peuvent varier avec le SES et l'adhésion à une couverture santé, mais ce niveau socio-économique ne les explique pas totalement. Selon les études, nous retrouvons un accès diminué à liste d'attente de greffe et un accès diminué à la transplantation après l'inscription sur liste pour les enfants et adolescents afro-américains et hispaniques par rapport aux enfants et adolescents caucasiens (Furth et al., 2000; Patzer et al., 2012). L'écart dans l'accès à la greffe préemptive était encore plus important (Omoloja et al., 2006), comme nous le montre Patzer et al. en 2013, avec 71,8% des greffes préemptives réalisées chez les enfants caucasiens dont 75% réalisées à partir de donneur vivant. Le temps passé en dialyse était donc plus long chez les hispaniques et les afro-américains, dont 58,6% des hispaniques et 60,1% des afro-américains ont passé plus d'un an en dialyse contre 36,2% des caucasiens (Patzer et al., 2012). Ces différences pourraient s'expliquer par un retard de prise en charge de certains groupes ethniques suggéré par une moins bonne couverture d'assurance maladie et une absence de prise en charge spécialisée avant l'IRTT. De plus, le type de donneur variait également avec l'origine ethnique puisque les afro-américains et hispaniques étaient majoritairement transplantés avec des greffons issus de donneurs décédés (Omoloja et al., 2006; Patzer et al., 2012). En 2005, le système d'allocation des organes des Etats-Unis (UNOS) a mis en place une politique d'allocation de greffe, le Share 35, stipulant que les greffons rénaux de donneurs décédés de moins de 35 ans sont prioritairement accordés aux patients de moins de 18 ans. Une sorte de priorité pédiatrique américaine. Cette initiative a eu pour conséquence de réduire de façon modérée les disparités ethniques, en réduisant les temps d'attente pour les transplantations avec donneur décédé chez les afro-américains et les hispaniques (Amaral et al., 2012; Amaral,Patzer, 2013).

Concernant la survie du greffon, elle était aussi impactée par l'origine ethnique, malgré les progrès de la prise en charge et la disponibilité de traitements immunosuppresseurs (Chavers et al., 2009). Les enfants et adolescents afro-américains avaient une moins bonne survie du greffon que les caucasiens ou les hispaniques malgré des résultats similaires en post transplantation immédiat (Jarzembowski et al., 2004; Chavers et al., 2009; Muneeruddin et al., 2010; Shatat et al., 2012; Amaral,Patzer, 2013; Patzer et al., 2015). Dans certaines études, l'ajustement sur des variables cliniques et sociodémographiques faisait disparaître cette association (Shatat et al., 2012) alors que dans d'autres, l'association persistait et se retrouvait dans la survie des patients. Par exemple, dans l'étude de Patzer et al. de 2015, les enfants caucasiens et hispaniques avaient des taux de survie à 5 ans de 92,2% et 90,8%, respectivement. En revanche, les enfants afro-américains ont connu un taux de survie global à cinq ans de 78,9 % seulement (Patzer et al., 2015).
Ces disparités ont des causes multiples. Parmi elles, il y a l'existence de polymorphismes de l'allèle du gène APOL1 qui confèrent un risque plus élevé de progression vers la MRC en raison de lésions histologiques de type glomérulosclérose focale et segmentaire (Dharnidharka,Seifert, 2015). Or, des variants de ce gène sont présents chez les populations afro-américaines. De plus, l'adhérence au traitement peut être un facteur aggravant de la perte du greffon et il a été montré que des différences existaient entre les enfants afro-américains et caucasiens (Jarzembowski et al., 2004) et justifiant des stratégies différenciées pour tenter de pallier à ce problème (Tucker et al., 2001).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans différentes publications de l'étude longitudinale Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) qui incluent des enfants Nord-américains de 16 ans présentant une altération légère à modérée de la fonction rénale. Avant la dialyse, il a été montré que les enfants et les adolescents d'origine afro-américaine avaient des niveaux d'hémoglobine plus bas que les caucasiens quel que soit la maladie initiale. Par conséquent, malgré les traitements par EPO et une supplémentation en fer, peu d'entre eux atteignaient les valeurs d'hémoglobine recommandées par les KDOQI et restaient anémiés. A cela s'accompagnait d'une prévalence plus haute d'hypoalbuminémie et de maladies glomérulaires (Atkinson et al., 2010). Cependant, il est important de noter que les taux d'hémoglobine plus bas chez les afro-américains est un résultat qui se retrouve également chez les sujets sains. En 2016, Ng et al. mettent en évidence que la relation entre la survenue de l'IRCT et l'origine ethnique, notamment afro-américaine, peut être confondue par la présence des variants du gène APOL1, décrit précédemment. Ce gène serait une des causes de l'apparition de maladies glomérulaires, dont la progression vers l'IRCT est plus rapide. Dans la même étude, les chercheurs montrent que parmi les enfants ayant une maladie non glomérulaire, les facteurs socio-économiques expliquent largement les disparités ethniques dans la progression de la MRC. Cependant, après ajustement sur le SES, des différences

persistent comme un moins bon accès à la transplantation et un déclin plus rapide du DFG pour les afro-américains (Ng et al., 2016). En 2020, ils ont tout de même montré que les facteurs socio-économiques étaient en lien avec l'accès à la dialyse et à la transplantation (Ng et al., 2020). Dans une revue de 2018, basée sur les principaux résultats de l'étude CKiD, il est discuté que les disparités raciales et le risque élevé de MRC peut s'expliquer par une part importante d'enfants nés prématurés et/ou ayant un petit poids de naissance chez les afro-américains. Il est aussi mis en avant, comme dans les études incluant seulement des jeunes américains, que l'attente sur liste de greffe était plus longue, que le taux de rejet de greffe était plus élevé et que, parmi les facteurs influençant ces disparités, il y avait notamment les revenus de la famille et l'éducation des parents, en particulier celui de la mère. Une autre étude basée sur le registre de transplantation d'organe canadien, a montré que les enfants et adolescents autochtones avaient un risque plus élevée d'IRCT en lien avec un risque plus élevé de maladie glomérulaire comparés aux caucasiens (Samuel et al., 2012). De plus, le temps depuis le début du traitement de suppléance jusqu'à la première greffe était plus long chez les autochtones et, ajusté sur ce temps d'attente, ils avaient 64% de chance en moins d'avoir une greffe de donneur vivant et 38% de chance en moins d'avoir une greffe de donneur décédé par rapport aux caucasiens (Samuel et al., 2011).

ii. Europe

En Europe, quelques études ont cherché à comprendre si les disparités ethniques très présentes aux Etats-Unis, pouvaient également exister dans le contexte européen qui est bien différent autant du point de vue de la prise en charge de la maladie que d'un point de vue culturel. A partir des données du registre de la société européenne de néphrologie pédiatrique (ESPN/ERA-EDTA Registry), Tjaden et al. ont étudié les disparités ethniques dans la prévalence des facteurs de risques cardiovasculaire, incluant l'hypertension, l'obésité, l'anémie et l'hyperphosphotanémie chez les enfants en dialyse et chez ceux ayant avec un greffon fonctionnel depuis au moins 1 ans. Les pays inclus dans l'étude étaient la Belgique, la République Tchèque, la Grèce, les Pays-Bas, le Portugal, la Slovaquie, la Suisse et le Royaume-Uni. Les enfants et adolescents d'origine asiatique semblent être à risque élevé d'avoir des facteurs de risque cardiovasculaire, comme l'hypertension et l'anémie, en lien avec une augmentation de la mortalité. En revanche, aucun sur-risque dans la prévalence de ces facteurs de risque cardiovasculaire n'a été retrouvé chez les enfants et adolescents noirs, ce qui pose la question de l'applicabilité des résultats retrouvés aux Etats-Unis (Tjaden et al., 2017). A partir des mêmes données chez les patients européens de moins de 19 ans dialysés, il a été démontré que les enfants noirs et ceux d'origine asiatique avaient une probabilité environ deux plus faible de recevoir une greffe de rein que les patients caucasiens, indépendamment de la cause de la maladie. Les taux de survie de la greffe étaient similaires, mais les asiatiques avaient 2,5 fois plus de risque de décéder

que les patients caucasiens, risque en partie expliqué par les différences dans la maladie initiale (Tjaden et al., 2016).

En 2014, en Slovaquie, Kolvek et al. ont décrit qu'il y avait moins d'enfants de Roms que d'enfants d'autres nationalités dans les services de néphrologie consultant pour des problèmes rénaux (souvent à l'origine de la MRC), alors que les enfants Roms étaient plus touchés par la maladie. Une explication pourrait être que les Roms ne se présentent pas avant le stade d'IRCT et donc avant l'apparition de signes cliniques par manque de moyen, en raison de problèmes de transport et de discrimination (Kolvek et al., 2014).

En Autriche, aucun effet du statut de migrant sur les résultats de la transplantation n'a été retrouvé, ce qui est surprenant par rapport aux autres études, mais qui peut s'expliquer par le profil biologique des migrants, qui doit être similaire à celui des autrichiens étant donné qu'ils viennent majoritairement des pays voisins et proches (Oztek et al., 2009).

Au Pays-Bas et en Belgique, les modes de transplantation les plus favorables, soit les greffes de donneur vivant et les greffes préemptives, étaient moins pratiqués chez les enfants immigrés que chez ceux nés dans le pays, et après la transplantation, les enfants immigrés étaient plus à risque de rejet de greffe, quel que soit le mode de transplantation, la durée de dialyse ou les incompatibilités HLA (Tromp et al., 2012).

En Angleterre, seule l'ethnicité caucasienne était associée avec un sur-risque de mortalité après la transplantation dans un modèle de Cox (Farrugia et al., 2014), résultat contradictoire avec les études précédentes, pouvant s'expliquer soit par un biais de sélection dans l'étude, soit par le fait que la population en Angleterre est très différente de la population aux Etats-Unis par exemple, notamment la population non-caucasienne.

En Israël, société multiethnique et multireligieuse avec les communautés juive et musulmane, le temps d'attente et l'allocation de greffon issu de donneur décédé étaient semblaient similaires entre les deux communautés mais il n'y avait pas assez de sujets pour le confirmer (Drukker et al., 2003).

iii. Australie et Nouvelle-Zélande

En Australie et en Nouvelle-Zélande aussi, la question des disparités ethniques entre les enfants et adolescents autochtones et non-autochtones se posent régulièrement. En amont de l'IRCT, les autochtones n'ont pas plus de risque d'avoir des marqueurs urinaires de la MRC, tels que l'albuminurie ou la protéinurie, que les autres enfants. A l'inclusion, on peut retrouver des taux

d'hématurie plus élevés chez les autochtones mais pas de façon longitudinale (Chen et al., 2018). Après ajustement sur les facteurs socio-économiques (éloignement, défavorisation sociale), il n'y a toujours pas de différences dans les différents marqueurs biologiques (Haysom et al., 2007; Haysom et al., 2009). Cependant, comme les afro-américains, ils présentaient plus de maladies glomérulaires mais aussi de calculs rénaux, d'IRA et de syndrome hémolytique et urémique (White et al., 2010). Les disparités ethniques dans l'accès à la transplantation et dans les résultats de la transplantation ont également été étudiées en Australie et en Nouvelle-Zélande. Les caucasiens avaient plus de probabilités de recevoir une transplantation que les autochtones, avec un taux plus élevés de greffe préemptive, plus de greffe issue de donneur vivant et moins d'incompatibilité HLA. Concernant la survie du greffon, elle varie considérablement d'une ethnie à l'autre, la médiane étant de 2,3 ans pour les patients du Pacifique, contre 14,3 ans pour les caucasiens et les asiatiques (Grace, Kara, et al., 2014; Grace, Kennedy, et al., 2014).

b. Disparités socio-économiques dans la maladie rénale chronique chez les jeunes

Dans la littérature scientifique, le sujet des disparités socio-économiques dans la MRC pédiatrique est un sujet qui n'est apparu que plus récemment, à partir des années 2010. Alors que nous évoquions la difficulté de transférabilité des résultats dans les disparités ethniques entre les continents, notamment entre l'Europe et l'Amérique du Nord, la question se pose également ici en raison de la multitude de façons de mesurer le SES. Ainsi, même les résultats d'une même région du monde peuvent être différents ou difficilement comparables, car ils ne sont pas forcément obtenus avec les mêmes indicateurs. Cependant, les discordances sont assez rares et les études dans le contexte pédiatrique montrent en majorité qu'un SES plus bas est associé avec des indicateurs de santé plus bas également. En 2012, Schaefer et al. ont évalué au niveau international (33 pays des différents continents) l'impact de l'environnement socio-économique (à une échelle macro/écologique donc) sur différents aspects de la DP chez l'enfant. Les enfants âgés de moins de 3 ans et les patients ayant des comorbidités représentaient entre 27% et 33% des patients dialysés dans les pays à hauts revenus contre 8 % dans les pays à bas revenus, montrant une prise en charge des cas complexes plus élevée dans les pays à hauts revenus. L'utilisation de techniques de DP automatisée était étroitement corrélée au PIB, ce qui n'est pas surprenant étant donné les coûts de traitement (au moins) 20 % plus élevés avec la DP automatisée par rapport à la DP ambulatoire continue classique (Schaefer et al., 2012). Néanmoins, il est important de noter que la prévalence de la DP automatisée approche les 50 %, même dans les pays en développement. Globalement, les auteurs ont montré que les conditions économiques affectaient la mortalité en dialyse et aussi la

croissance du patient, un marqueur de la morbidité chez les enfants atteints de maladies chroniques (Schaefer et al., 2012).

i. Amérique du Nord

En Amérique du Nord, les disparités socio-économiques, étroitement liées et pourtant moins étudiées que les disparités ethniques, ont tout de même fait l'objet de recherches. Dans une étude sur les maladies chroniques pédiatriques en général, Seear et al. ont montré qu'il existait un effet de la distance, des revenus de la famille, du sexe, de l'ethnicité, et de l'éducation des parents sur la progression de trois maladies chroniques dont la MRC. Les enfants qui vivaient dans des familles à bas revenu avaient des résultats de santé moins bons que ceux qui vivaient dans les familles les plus aisées. Le niveau d'éducation du parent-soignant était le seul autre déterminant prédictif de mauvais résultats mais la relation est plus faible que celle avec la pauvreté (Seear et al., 2019). De même, une étude a soulevé la potentielle influence des facteurs sociaux sur le risque de néphropathie chez les enfants diabétiques (Cummings et al., 2018). Dans l'étude CKiD, Hidalgo et al. avaient pour objectif de déterminer l'impact du SES individuel, mesuré par le niveau de revenu du foyer, sur la sévérité de la MRC pédiatrique. Ils n'ont pas trouvé de différences dans le nombre et le type de comorbidités et la fonction rénale était similaire entre les différentes catégories socio-économiques. En revanche, le délai pour obtenir un bon contrôle de la pression artérielle systolique, était deux fois plus long pour les familles à bas revenus que pour les familles à hauts revenus et les déficits de croissance diminuaient dans le temps pour les plus aisées alors que ce n'était pas le cas pour les plus défavorisés (Hidalgo et al., 2013).

Concernant la transplantation, il a été montré que le SES était associé aux taux de transplantation préemptive, ceux qui en bénéficiaient le plus étant les enfants dont la mère était allée à l'université et dont la famille avait des revenus élevés (Atkinson et al., 2019). Parmi les facteurs identifiés dans l'accès limité aux greffes avec donneur vivant, Hidalgo et al. ont retrouvé la monoparentalité, et plus particulièrement celle des mères, qui est souvent accompagnée d'une défavorisation sociale élevée. Cependant, dans une étude monocentrique de 60 patients en IRTT, un nombre important d'années d'étude, mais aussi de frères et sœurs, était associé avec une moindre volonté de donner un rein de son vivant (Hidalgo et al., 2001). L'accès à la greffe issue d'un donneur décédée était aussi réduit pour les plus défavorisés, notamment en raison de la distance entre le domicile et le centre de transplantation. Les résultats de la transplantation étaient quant à eux meilleurs lorsque le patient était issu d'une famille avec un niveau socio-économique élevé, certainement en raison d'une meilleure capacité à payer et à respecter les régimes médicamenteux, d'un accès à un plus large éventail de services et à des différences de qualité des organes (Axelrod et

al., 2010). Il a été aussi montré qu'un SES plus bas pouvait participer à la petite taille des patients, petite taille associée à un risque plus élevé de diminution de la fonction rénale après la transplantation chez les enfants (Li et al., 2019).

Les études sur l'association entre l'adhérence au traitement (ralentissant la progression de la MRC ou immunosuppresseur après transplantation) et les facteurs socio-économiques, ont montré que le revenu de la famille était un prédicteur clé d'une bonne adhérence, même après ajustement sur l'âge ou l'ethnie (Eaton et al., 2019). Un niveau d'éducation élevé participait aussi à une bonne adhérence, influençant la capacité de comprendre le régime et son importance, et améliorant la littéracie en santé alors que les parents des patients avec un SES plus bas, ont du mal à faire face aux obstacles soulevés par la prise des médicaments tels que les difficultés à les avaler ou le fait de ne pas en aimer le goût (Zelikovsky et al., 2011). D'autres facteurs comme les caractéristiques sociodémographiques (Blydt-Hansen et al., 2014), les caractéristiques psychosociales (elle-même impactées par le SES (Guilfoyle et al., 2011)) et la souscription à une assurance privée (Hum,Shaikh, 2019) modifiaient l'adhérence au traitement (Nevins et al., 2017). Cependant, quelques études ont également montré qu'il n'y avait pas d'association entre défavorisation et adhérence (Guilfoyle et al., 2011) et que les familles ayant des revenus élevés pouvaient avoir les deux parents qui travaillaient à des postes plus exigeants et de plus haut niveau. Ils étaient donc moins disponibles pendant le temps de prise des médicaments, et nécessitaient plus de rappels des soignants pour que leurs enfants prennent les médicaments par eux-mêmes (Zelikovsky et al., 2011).

ii. Europe

En Europe, nous n'avons trouvé que très peu d'études (cinq en tout) menées au Royaume-Uni, en Pologne et en Belgique, s'intéressant à la question des disparités socio-économiques dans la MRC pédiatrique. De manière générale, ces études ont montré une association entre le niveau socio-économique et la gestion et les résultats de la MRC, sauf dans l'étude d'Adams et al., en 2019, dans laquelle aucune association n'a été mise en évidence avec le risque de syndrome hémolytique et urémique chez des enfants âgés de 0 à 15 ans en Angleterre (Adams et al., 2019). En Angleterre également, d'autres études ont montré que le besoin en information des parents augmentait avec la catégorie socioprofessionnelle ou encore que l'ajustement psychosociale de la famille, et donc la gestion de la MRC, dépendait du SES. Ils expliquaient les disparités dans la nécessité d'information par le fait que les parents qui ont un SES plus élevé posent plus de questions, et que ceux étant allés à l'université s'exprimaient mieux, ce qui avait un effet positif sur les informations données par le médecin (Collier et al., 2001). Concernant l'ajustement psychosocial, les finances de la famille avaient une incidence directe sur la manière dont la maladie de l'enfant est contrôlée. Il y a des dépenses

évidentes liées à des régimes alimentaires spéciaux, des conditions de vie particulières, des congés et des déplacements vers l'hôpital. Ainsi, un niveau socio-économique bas et une famille nombreuse étaient associés à des problèmes pratiques dans le cadre du traitement, comme le respect des régimes ou de l'adhérence médicamenteuse (Fielding,Brownbridge, 1999). Le niveau socio-économique a aussi un impact dans le traitement mis en place. Ainsi, en Pologne, une étude a montré que les mères dont les enfants étaient en DP, avaient un niveau d'éducation plus élevé suggérant que cela pouvait influencer le choix de la modalité de dialyse (Kiliś-Pstrusińska et al., 2014). De plus, parmi les facteurs identifiés comme faisant obstacle à la greffe par donneur vivant, Van Cauwenberghe et al. ont mis en avant le faible niveau socio-économique dans un centre en Belgique (Van Cauwenberghe et al., 2018).

iii. Australie et Nouvelle-Zélande

En Australie et en Nouvelle-Zélande, trois études différentes ont étudié les disparités socio-économiques, concernant la santé des enfants avec MRC, leur qualité de vie (facteur important de la réussite du traitement) et l'accès et les résultants de la transplantation avec donneur vivant. Aucune association statistiquement significative n'a été trouvé entre le SES et les résultats de la transplantation. En revanche, l'éloignement géographique était associé avec une probabilité réduite de recevoir une greffe préemptive avec donneur vivant. Comparé aux enfants qui résidaient dans les grandes villes australiennes, ce qui vivaient dans des régions éloignées avaient 35% de chances en moins de recevoir une greffe préemptive avec donneur vivant (Francis et al., 2016). Concernant leur état de santé, les enfants atteints de MRC aux stades I-V (mais pas les enfants sous traitement de suppléance), dont les parents étaient soit au chômage, soit avaient un revenu hebdomadaire inférieur à la moyenne, ou n'ayant pas de logement, avaient environ trois fois plus de risque d'être en moins bonne ou en mauvaise santé que les enfants dont les parents étaient plus aisés. La conclusion était la même lorsque l'indicateur de SES utilisé était un indicateur écologique (construit à partir d'une ACP des variables socio-économiques individuelles) (Didsbury et al., 2019). Enfin, un faible SES était associé à un score inférieur de qualité de vie et à un profil émotionnel malheureux (Francis et al., 2019).

iv. Asie

En Asie, il a aussi été montré que les patients pédiatriques avec MRC dont la famille avait un niveau de revenu plus élevé ou une assurance santé, avaient une meilleure qualité de vie que ceux ayant un niveau de revenu bas. Ce résultat, évalué par les parents et les enfants, était valables dans plusieurs aspects de la vie : social, physique et fonctionnement à l'école (Baek et al., 2017). Le lien avec le fonctionnement familial a également été mis en évidence. Un revenu familial plus faible était

associé à des schémas de fonctionnement familial moins efficace en termes de gestion de la maladie. Les difficultés financières de la famille pouvaient entraîner des problèmes socio-émotionnels et influencer le traitement et le comportement de l'enfant alors qu'un environnement familial stable protégeait l'enfant et se traduisait par une forte adhésion au traitement et de bons indicateurs cliniques (Sheng et al., 2017).

v. Pays à ressources limitées

Dans les pays à moyennes et faibles ressources, les populations sont déjà fragiles en raison de leurs conditions ethniques ou socio-économiques, et ces conditions renforcent les disparités dans la MRC pédiatrique, notamment dans l'accès au traitement de suppléance (Sereni et al., 2016). Par exemple, la mise en place de la DP est compliquée en raison de nombreux obstacles que sont le manque de médecins et d'infirmières qualifiés d'un côté, et de l'autre le faible statut socio-économique, le coût des produits jetables, et le manque d'un environnement familial adapté et d'un soutien familial fort (Kamath et al., 2020). Au Nicaragua, dans une étude réalisée entre 2005 et 2013, il a été montré que des conditions socio-économiques défavorables contribuaient à un mauvais pronostic des cas les plus sévères qui exigent des consultations fréquentes, des traitements médicamenteux plus complexes et, au stade final de la maladie, la nécessité de procédures telles que la dialyse à domicile et la transplantation (Montini et al., 2016). Au Mexique, il a été observé que les mères des enfants transplantés avaient en moyenne un travail plus stable et des revenus plus élevés que les mères des enfants en hémodialyse. De plus, le SES bas avait un effet délétère sur les indicateurs anthropométriques que sont le poids, la taille et l'IMC, indicateurs importants dans le traitement de la MRC (García De Alba Verduzco et al., 2018). Au Guatemala, le revenu faible de la famille, un niveau d'éducation en dessous du lycée de la mère et le fait que la mère parlait une langue autochtone en plus de l'espagnol, étaient associés avec une faible adhérence aux traitements prescrit au stade 5 de la MRC (Ramay et al., 2017).

4. Justification et hypothèse

Bien que rare en population pédiatrique, la MRC a un impact important chez les enfants et les adolescents atteints. Assurer à tous les enfants un développement physique, psychique et social normal jusqu'à l'adolescence est un enjeu médical majeur pour leur permettre d'entrer dans le monde adulte avec les aptitudes nécessaires. A cette fin, il est important d'identifier tous les facteurs associés à la progression et au devenir de la MRC.

Parmi ces facteurs, l'impact des ISS sur les différents aspects du développement de la population pédiatrique, a déjà été montré à plusieurs reprises dans différents pays, comme constaté dans l'état des connaissances du chapitre précédent. La force de cet impact peut s'expliquer par la grande vulnérabilité due à la nature propre de l'enfant : un développement neurologique précaire, une fragilité de l'équilibre émotionnel et comportemental, et une dépendance vis-à-vis de l'environnement familial, social et éducatif. La vulnérabilité d'un enfant dépend donc de sa situation médico-psycho-sociale, de ses capacités propres et des capacités parentales. Ainsi, il parait important de déterminer les facteurs socio-économiques associés à une dégradation de l'état de santé afin de cibler les mesures spécifiques à mettre en œuvre (HCSP, Juin, 2013). Pourtant, très peu d'études ont étudié cette question en Europe et jamais en France. Malgré cela, selon l'UNICEF (Adam C., 2017), la défavorisation chez l'enfant est une réalité en France : 3 millions d'enfants, soit près d'un enfant sur cinq, vivent en dessous du seuil de la pauvreté. Cette défavorisation va être associée chez l'enfant à une présence plus élevée de facteurs de risque de maladie, de retard de développement et de dépistage expliqué en partie par le mal logement, la promiscuité, le nombre plus important d'accidents domestiques et par le mauvais accès aux soins et à la prévention.

Ainsi, il parait concevable que la défavorisation ait un rôle dans le développement et le devenir de la MRC chez les jeunes, y compris en France. De plus, la France étant dotée d'un système de soin et de prise en charge particulier, avec une couverture d'assurance maladie universelle, un remboursement total des soins dans le cadre des maladies chroniques (traitements de suppléance et traitements immunosuppresseurs) et des aides sociales (Steffen, 2016), il nous semble pertinent d'étudier l'impact des ISS dans ce contexte très différents des autres pays. Toutefois, il est important de souligner que l'identification de la relation ISS-MRC est obscurcie par une flèche causale qui peut aller dans le sens inverse, c'est-à-dire que les lésions rénales développées pendant l'enfance, si elles sont suffisamment graves, peuvent limiter les possibilités et nuire au développement cognitif, réduisant ainsi le SES à l'âge adulte (Brophy et al., 2018).

Nous faisons donc l'hypothèse que chez les jeunes atteints de MRC, la défavorisation de la famille peut jouer un rôle négatif à la fois sur la survie du greffon, sur les indicateurs de qualité de la

dialyse, mais aussi en amont du traitement de suppléance, et donc de façon générale dans l'évolution de la maladie.

5. Objectifs de la thèse

L'objectif principal de la thèse était d'étudier les inégalités sociales de santé dans la MRC pédiatrique et plus précisément d'évaluer l'association entre la défavorisation et l'évolution de l'IRTT chez les enfants et adolescents en France.

Le premier travail de thèse visait à décrire la répartition de la défavorisation et de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée pédiatrique sur le territoire métropolitain français, en 2012-2015 et à estimer l'incidence en fonction de la défavorisation.

Le second travail de thèse consistait à évaluer l'association entre la défavorisation et la prise en charge et l'état clinique à l'initiation de la dialyse dans la population pédiatrique française entre 2002 et 2015. Ces critères de jugement comprenaient deux aspects de l'initiation de la dialyse : les résultats cliniques du patient (anémie, hypoalbuminémie, croissance, maigreur…) et les conditions de prise en charge (type de dialyse, arrivée en urgence, voie d'abord vasculaire…).

Enfin, un troisième et dernier travail était d'évaluer l'association entre la défavorisation et l'échec de transplantation rénale chez les jeunes transplantés rénaux en France entre 2002 et 2015. L'échec de transplantation était défini comme le premier évènement survenant parmi la retransplantation, le retour en dialyse (ou première dialyse) et le décès.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons utilisé les données du registre REIN qui ne comportaient pas de données individuelles de défavorisation. Par conséquent, dans cette thèse, la défavorisation individuelle a été estimée pour chaque patient par un indice écologique de défavorisation, l'European Deprivation Index (EDI). Le registre REIN et l'EDI sont présentés plus en détails dans le chapitre suivant. Les limites de chaque étude, communes pour la plupart, sont discutées dans le chapitre de discussion générale.

II- Matériel et méthodes

1. Sources de données

Dans le cadre de cette thèse, nous avons principalement utilisé les données du registre REIN, outil de recueil des informations concernant les patients en IRTT. Nous avons également utilisé des données issues de l'Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) et de l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN).

a. Le registre REIN

Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) a été créé en 2001 et démarré en 2002 par l'Agence de la Biomédecine (ABM) qui le coordonne encore aujourd'hui (Couchoud et al., 2006).

Agence de l'état, l'ABM traite des problématiques dans le champ de la santé publique. Elle a pour but principal d'améliorer l'accès aux soins et la qualité de vie des patients, avec comme enjeux majeurs la transparence dans les actions et l'information, l'éthique dans le domaine médical et scientifique et l'équité dans l'accès aux soins. Ces enjeux sont appliqués dans plusieurs domaines comme le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de moelle osseuse, la génétique médicale ou encore l'assistance médicale à la procréation. Concernant la transplantation d'organe, l'ABM a pour rôle de maintenir un système d'information à l'échelle nationale qui permet de coordonner, de gérer et d'évaluer les activités de transplantation, y compris l'allocation d'organe.

Le registre REIN a été mis en place afin de fournir un outil de santé publique répondant aux problématiques des traitements de suppléance rénale dans le cadre de la MRC. Existant grâce à un réseau de néphrologues, personnels soignants, épidémiologistes, patients et acteurs de Santé Publique, il permet de suivre tous les patients dialysés et transplantés rénaux de France. Il comporte cinq objectifs qui sont les suivants :

- Fournir les estimations de l'incidence, la prévalence, des taux de mortalité de l'IRTT au niveau régional et national,
- Suivre une cohorte de patients atteints d'IRCT et évaluer les résultats de la dialyse et de la transplantation,
- Evaluer la qualité des soins,
- Promouvoir le développement de la recherche clinique, épidémiologique, évaluative et économique de la MRC,
- Contribuer au registre ERA-EDTA (registre européen) et aux études internationales.

Cinq types d'évènements peuvent être rapportés : la transplantation rénale, le changement du type de dialyse, la récupération transitoire de la fonction rénale et le décès. Chaque année, l'ABM écrit un rapport consignant toutes ces informations.
A sa création, le registre couvrait quatre régions françaises : l'Auvergne, le Limousin, la Lorraine et Rhône-Alpes. Progressivement, toutes les régions françaises ont été incluses avec en 2010, la totalité des régions métropolitaines et en 2012 la totalité de la France métropolitaine et des DROM. Il est donc exhaustif à ce jour.

Le registre est alimenté par les informations renseignées par les équipes soignantes ou par les attachés de recherche clinique à travers deux applications :

- l'application Diadem (DIAlyse Données Épidémiologiques et Médicales) concernant la dialyse,
- l'application Cristal concernant la greffe (Strang et al., 2005).

L'application Diadem enregistre toutes les informations concernant la dialyse. Elle inclut tous les nouveaux patients atteints d'IRCT dialysés depuis plus de 45 jours. Ceux ayant bénéficiés d'une greffe préemptive ne font pas l'objet d'une déclaration dans Diadem. Si un patient greffé, qui n'a jamais été inclus auparavant, subit une perte fonctionnelle du greffon et doit partir en dialyse, il est nécessaire de le signaler dans l'application et de l'inclure. Le critère de non inclusion est commun à Cristal et exclut les patients atteints d'une insuffisance rénale aigue.

Lancée en 1990, modernisée en 2001 avec l'installation d'une plateforme internet sécurisée, Cristal est la première source de données précises et contrôlées, utilisée pour l'évaluation du prélèvement et de la transplantation rénale, évaluation publiée dans le rapport annuel de l'ABM ou dans le contexte d'études spécifiques. C'est un système centralisé avec une seule copie de logiciel tournant sur un ordinateur puissant et sécurisé près de Paris. Il s'agit également d'une structure permettant la communication entre les équipes de transplantation françaises et les équipes d'allocation d'organe appartenant au Service de Régulation et d'Appui (SRAs). En effet, en plus de recueillir des informations (Figure 13), Cristal aide à la sélection des patients les plus éligibles à recevoir un rein grâce à la gestion de la liste nationale de transplantation et à l'utilisation de critères légaux (voir le chapitre précédent sur La transplantation rénale). Elle permet donc de fournir des directives concernant les cas prioritaires et les situations d'urgence aux équipes de transplantation. En France, il existe 130 équipes de transplantation actives au sein des 30 hôpitaux universitaires français (Strang et al., 2005).

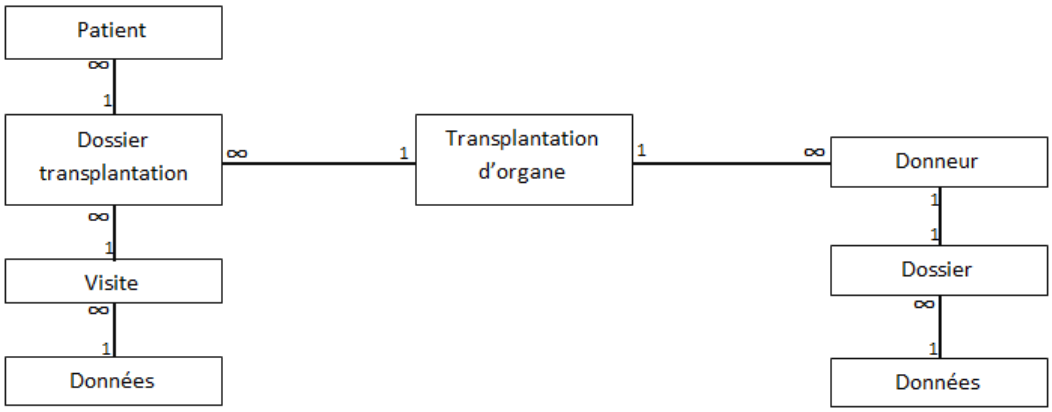


Figure 13 - Structure de la base de données Cristal.

Les données disponibles à partir du registre sont individuelles et nous donnent accès à différents types d'informations :

- Données sur le patient
- Données sur le donneur
- Données de prise en charge et de suivi (suivi dialyse, pré et post-greffe)
- Données de transplantation
- Données de dialyse

Le détail des données disponibles dans REIN, qui ont nécessité dans ce travail de thèse un important travail de data-management est fourni en Annexe 6. Cependant, parmi les informations disponibles, aucune ne permet de définir le niveau de défavorisation individuel. C'est pour cette raison, que nous avons utilisé tout au long de la thèse, un indice de défavorisation écologique, obtenu à partir de l'adresse du patient.

b. Les données INSEE et IGN

L'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), qui est une direction générale du ministère de l'Economie et des Finances, a été créé en 1946 et a pour mission de collecter, analyser et diffuser des informations sur l'économie et la société française sur l'ensemble de son territoire et ce, en toute indépendance. Pour mener à bien sa mission, l'INSEE utilise différentes sources de données : celles issues du recensement de la population, les données localisées (type infracommunale ou carroyées), celles issues d'enquêtes ou opérations statistiques réalisées par l'INSEE, ou encore celles de la base Sirene (renseignements économiques des entreprise).

Autre opérateur de l'Etat sous tutelle des ministres chargés du développement durable et des forêts, l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN) a quant à lui pour objectif de développer des référentiels, produits et géoservices pour analyser des données cartographiques et des informations géolocalisées. Il intervient également dans l'évaluation et la mise en œuvre des politiques publiques de prévention des risques, d'aménagement du territoire, de développement durable, de défense et de sécurités.

Pour nos travaux, nous avons pu extraire des données IGN, les données utilisées pour réaliser la partie cartographique : contour de la France, des régions, des départements et des IRIS. L'IGN est aussi à l'origine des calculs permettant de définir les unités urbaines. L'unité urbaine est définie à la fois à partir du nombre d'habitants, avec au moins 2 000 habitants, mais également à partir de la continuité du bâti avec l'absence de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions. Les communes rurales correspondent donc aux communes sans zone de bâti continu de moins de 2 000 habitants, et/ou à celles dont moins de la moitié de la population municipale est dans une zone de bâti continu. Elle a été utilisée pour définir la variable « type d'environnement », c'est-à-dire si les patients vivaient dans une zone urbaine ou rurale.

Enfin, nous avons utilisé les données du recensement. Pour reprendre la définition donnée par l'INSEE, le recensement de la population a pour objectifs le dénombrement des logements et de la population résidant en France et la connaissance de leurs principales caractéristiques : sexe, âge, activité, professions exercées, caractéristiques des ménages, taille et type de logement, modes de transport, déplacements quotidiens. Existant depuis 1801, il était à l'origine réalisé tous les cinq ans avec quelques variations jusqu'en 1999. Mais depuis la loi du 27 février 2002, les méthodes ont changé et il s'agit maintenant d'enquêtes de recensement annuelles. Plus précisément, les « petites » communes de moins de 10000 habitants sont recensées exhaustivement tous les cinq ans alors que les autres communes font l'objet d'une enquête sur 8% de leur population. Au bout de cinq ans, l'ensemble du territoire a été pris en compte. A partir des données INSEE de recensement, l'équipe INSERM-UCN U1086 Anticipe de Caen a pu calculer l'indicateur écologique utilisé pour évaluer le niveau de défavorisation. Enfin nous avons pu utiliser les données des recensements de 2010 à 2015 pour calculer la population de référence de l'étude sur l'incidence, c'est-à-dire la population générale pédiatrique, de 0 à 19 ans. Cependant, les renseignements disponibles sur les bases de l'INSEE nous ont imposés des tranches d'âge prédéfinies et la non-prise en compte de la variable sexe dans la standardisation.

2. Evaluation des inégalités sociales de santé dans la thèse : European Deprivation Index

Dans nos travaux, les inégalités sociales de santé ont été évaluées à l'aide du niveau de défavorisation. En l'absence d'indicateurs individuels, il a été déterminé à partir de l'European Deprivation Index (EDI). Il s'agit un indicateur écologique, qui consiste à caractériser de façon synthétique le niveau socio-économique de la population à une échelle géographique donnée, à un moment donné.

a. Construction de l'EDI

L'EDI a été créé par Pornet C et al. en 2012. Il définit la défavorisation sociale et matérielle en s'appuyant sur la définition de Townsend (mentionnée dans le chapitre sur Les indicateurs écologiques de défavorisation), et s'adapte en fonction du pays permettant les comparaisons internationales. Il s'agit d'un score continu calculé à partir des données individuelles d'une étude européenne, l'étude EU-SILC de 2006 (European Union – Statistics on Income and Living Conditions) et des données du recensement français (pour la version française). Il est centré sur la moyenne, comprend jusqu'à 5 décimales et est généralement catégorisé selon les quintiles des IRIS de la France métropolitaine.

Il existe plusieurs versions de l'EDI, celle de 1999, de 2007, de 2011 et très récemment celle de 2015. Chaque nouvelle version est obtenue à partir de données de recensement actualisées et correspond à la géographie de l'année N + 2 du recensement. La construction de cet index peut se décomposer en trois étapes illustrées dans la Figure 14, celle de **la version de 1999** étant détaillée ci-dessous (Pornet et al., 2012).

<u>1ère étape : construction d'un indicateur individuel de défavorisation</u>

Dans un premier temps, les besoins fondamentaux, c'est-à-dire les biens et services qu'une minorité (<50%) des ménages ne possédaient ou n'utilisaient pas en raison d'un manque de moyens financiers, ont été identifiés à partir des données individuelles de l'étude EU-SILC de 2006 (Arora et al., 2015). Cette étude a été lancée par la Commission Européenne en 2003 pour enquêter sur le revenu, la pauvreté, l'exclusion sociale et les conditions de vie. Répétée chaque année, elle permet de répliquer l'indice dans le temps. Sa version française se nomme l'étude Statistiques sur Revenus et Conditions de Vie (SRCV). La taille minimale de l'échantillon de la population de l'enquête transversale annuelle est de 7 250 foyers soit 13 500 de personnes âgées de plus de 16 ans et 75% de l'échantillon est réinterrogée d'une année à l'autre.

Parmi les 19 besoins fondamentaux identifiés, six ont été sélectionnés en raison de leur association avec d'une part la pauvreté objective et d'autre part la pauvreté subjective.

La pauvreté objective est représentée par les revenus faibles, c'est-à-dire qu'un individu est considéré comme pauvre lorsque son niveau de vie est inférieur à 60% du revenu net médian par unité de consommation de l'ensemble de la population nationale (définition Eurostat). La pauvreté subjective correspond, quant à elle, à la fois à la « pauvreté perçue », et aux « revenus jugés insuffisants ».

Ainsi, les six besoins fondamentaux sélectionnés sont les suivants :

- « Faire face par ses propres moyens à une dépense nécessaire non prévue d'un montant de 800€ »
- « Remplacer des meubles hors d'usage »
- « Payer une semaine de vacances annuelle loin du domicile »
- « Offrir des cadeaux à la famille/amis au moins une fois par an »
- « Posséder une voiture »
- « Posséder un micro-onde ».

A partir de ces six besoins, un **indicateur binaire individuel de défavorisation** a été créé (une personne défavorisée étant une personne n'ayant pas les moyens financiers de posséder ou réaliser au moins trois des six besoins fondamentaux).

2ème étape : identification et dichotomisation des variables contribuant à l'EDI

La deuxième étape, indépendante de la première, consistait à l'identification et à la dichotomisation de variables devant être disponibles à un niveau individuel à la fois dans l'étude SRCV et dans le recensement de la population française de 1999, ainsi que codées de la même façon dans les deux sources de données. Pour cela, les auteurs ont cherché le meilleur ajustement entre l'indicateur individuel de défavorisation et une des catégories de la variable correspondante. Par exemple, pour la variable « catégories socioprofessionnelles », 10 modèles de régression logistique ont été réalisés, aboutissant à la sélection de la variable binaire « ouvriers non qualifiés-ouvriers agricoles » vs. « tous les autres ». Suite à cette étape, 11 variables binaires ont été retenues :

- Ouvrier non qualifiés-ouvriers agricoles
- Sans voiture
- Chômeur
- Ménage d'au moins 6 personnes
- Famille monoparentale

- Nationalité étrangère
- Pas de baignoire ni douche à usage exclusif
- Non propriétaire
- Niveau d'éducation inférieur au primaire
- Surpeuplement dans le logement
- Pas d'accès au chauffage central ou électrique

3ème étape : construction de l'EDI

Enfin, dans un troisième temps, une régression logistique multivariée a permis de ne choisir parmi les onze variables sélectionnées à la deuxième étape, que celles qui étaient associées avec l'indicateur individuel binaire défini dans la première étape. Pour la version 1999, cette étape a été réalisée sur 19 253 individus et une seule variable a été exclue (Pas de baignoire ni douche à usage exclusif). Les coefficients de régression associés à chacune des dix variables statistiquement significatives sont devenus les poids de ces variables dans le calcul de l'EDI, ces variables correspondant à des taux pour une unité géographique (taux de logements surpeuplés…). Le score a été ensuite obtenu en sommant ces taux multipliés respectivement par leurs poids.

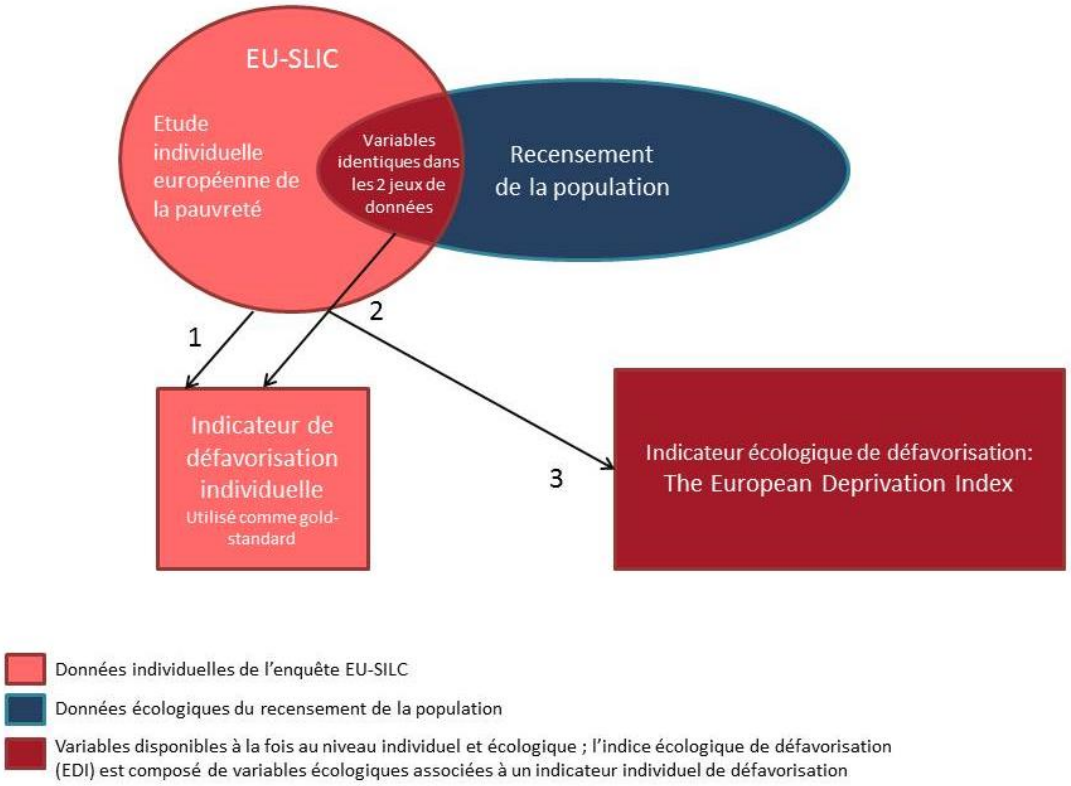


Figure 14 - Etapes de construction de l'indice européen de défavorisation (EDI) (Pornet et al., 2012; Arora et al., 2015).

Dans cette thèse, nous avons utilisé la version EDI 2007 basée sur la géographique IRIS-2009 (partie transplantation) et la version EDI 2011, basée sur la géographie IRIS-2013 (parties incidence et dialyse). Ces deux versions diffèrent légèrement au niveau de la sélection des variables pour leurs constructions et de leurs distributions (Tableau 4). En effet, dans la version EDI-2007 et dans la version EDI-2011, les variables binaires incluses dans l'EDI étaient les suivantes :

- Ni cadre ni profession intermédiaire
- Sans voiture
- Chômeur
- Ménage d'au moins 6 personnes
- Famille monoparentale
- Nationalité étrangère
- Ni baignoire ni douche
- Non propriétaire
- Niveau d'éducation inférieur au primaire (Niveau d'éducation inférieur à l'enseignement supérieur pour la version 2011)
- Surpeuplement dans le logement

Tableau 4 - Distribution et bornes des quintiles des versions 2007 et 2011 du score EDI.

	EDI 2007	EDI 2011
Minimum	-17,346	-16,402
Maximum	51,115	55,652
Médiane	-0,754	-0,933
Moyenne (Ecart-type)	0 (4,118)	0 (4,562)
Bornes Q1	[-17,34607 ;-2,91109]	[-16,40248 ; -3,17769]
Bornes Q2	[-2,91103 ; -1,42404]	[-3,17737 ; -1,65046]
Bornes Q3	[-1,42397 ; -0,00760]	[-1,65019 ; -0,15261]
Bornes Q4	[-0,00721 ; 2,05237]	[-0,15260 ; 2,15095]
Bornes Q5	[2,05296 ; 51,11527]	[2,15309 ; 55,65167]

Il est possible de reproduire cette méthode dans les 26 autres pays européens qui font parties de l'étude EU-SILC comme l'a montré Guillaume et al. dans son article pour la France, l'Espagne, l'Italie, le Portugal et l'Angleterre (Guillaume et al., 2016). Il est aussi possible de le faire au niveau régional en France grâce aux données de l'enquête SRCV disponibles à cette échelle.

L'EDI a déjà été utilisé dans plusieurs études :

- dans le contexte du cancer, pour étudier la survie (Belot et al., 2018), pour comprendre la participation au dépistage du cancer du sein en fonction du niveau de défavorisation (Ouedraogo et al., 2014; Poiseuil et al., 2019), pour prédire la difficulté d'accès aux soins

dans le cas du cancer (Moriceau et al., 2016), pour réaliser une étude sur l'incidence du cancer en fonction de l'environnement socio-économique (Bryere et al., 2014; Bryere, Menvielle, et al., 2017), etc.,

- dans le contexte environnemental pour étudier les relations entre l'environnement socio-économique et la qualité de l'air dans les logements français (Morelli et al., 2016),
- dans le contexte rénal, pour étudier l'association entre défavorisation et échec de greffe et décès chez l'adulte (Chatelet et al., 2018).

b. L'échelle géographique : IRIS

Comme expliqué précédemment, l'EDI est un score écologique, calculé donc à une échelle géographique spécifique, avant d'être attribué aux individus comme proxy d'un score individuel. L'échelle géographique de l'EDI est l'IRIS. Un IRIS est un Ilot Regroupé pour l'Information Statistique. Il s'agit de la plus petite unité géographique découpant le territoire français, plus petite que le découpage en région, département ou même commune. Développé en 1999 par l'INSEE, ce découpage servait à préparer le recensement de la population et il constitue aujourd'hui la maille de base de la diffusion des données infra-communales. Respectant des critères géographiques et démographiques stables dans le temps, l'INSEE découpe les communes d'au moins 5 000 habitants en IRIS. Ces derniers comprennent entre 1800 et 5000 habitants (en moyenne 2000). Distingués en trois types, les IRIS d'habitat (représentant environ 92% des IRIS), les IRIS d'activité et les IRIS divers, il y en a environ 16 100 dont 650 dans les DROM. De plus, pour couvrir toute la France, les communes non découpées sont elle-même assimilées à un IRIS. En tout, la France est donc composée de plus 50 000 entités. Les limites géographiques des IRIS peuvent subir des changements selon les années, relatif aux modifications des communes. Il est donc nécessaire de préciser quel découpage est utilisé pour l'étude(INSEE, 2016).

c. Le géocodage

A partir de chaque IRIS identifié, un score de l'EDI peut être calculé pour chaque sujet. Malgré le découpage en IRIS sur tout le territoire français (métropolitain et outre-mer), l'EDI n'a été conçu que pour la France métropolitaine (résultats de l'étude SRCV). De plus, pour attribuer un IRIS (et par la suite un score de défavorisation), il est nécessaire d'avoir les adresses les plus précises possible. Dans l'étude sur l'initiation de la dialyse, l'adresse sélectionnée correspondait à la première adresse connue dans le système. Il pouvait donc s'agir de l'adresse au démarrage de la dialyse ou de l'adresse à l'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale. Pour l'étude sur l'échec de transplantation rénale, il s'agit des adresses renseignées par l'équipe médicale au moment de

l'inscription sur la liste d'attente de greffe rénale. Un travail de nettoyage des adresses présentes dans la base de données et de géocodage a donc été effectué.

Le géocodage des adresses s'est déroulé en quatre étapes, identiques pour l'étude sur la dialyse et l'étude sur la transplantation, à l'ABM à Saint-Denis avec l'aide du géographe Florian Bayer pour l'étude sur la transplantation et par Florian Bayer seul pour l'étude sur la dialyse (qui reprend une partie de la population de la première étude).

1ère étape :

Dans la base de données, deux champs « adresse » ont été renseignés. Il fallait donc choisir pour l'ensemble des patients le champ dont l'adresse était la plus complète et cohérente, enlever les aberrations et la standardiser au maximum. Un retour dans la base Cristal était possible pour une vérification en cas de doutes. La variable comprenant ces adresses était celle qui était ensuite utilisée pour le géocodage. Un script a été utilisé afin de préparer au mieux ces adresses pour le géocodage (passage des chemins en CH par exemple). Pour l'étude à l'initiation de la dialyse, il a fallu également vérifié que l'adresse renseignée n'était pas une adresse d'attente de greffe : cela a été possible en comparant les adresses renseignées dans Diadem et dans Cristal.

2ème étape :

Elle consistait à lancer un premier géocodage à l'aide d'un système d'information géographique (ArcMap 10.2) qui a permis d'apparier les adresses standardisées dans l'étape 1 avec celles présentes dans la base BD ADRESSE de l'année choisie de l'IGN. Ce géocodeur est lui-même composé de plusieurs géocodeurs, avec des niveaux de précision différents : adresse en face de la plaque, adresse extrapolée en connaissant des plaques intermédiaires, rue (sans numéro de plaque) ou encore zonage du code postal.

Un seuil de 76% était accepté pour l'appariement et il s'est effectué sur l'intitulé de l'adresse exact et non sur le code postal. 100% correspond à l'appariement parfait entre l'adresse Cristal et l'adresse de la BD ADRESSE. Entre 76 et 100% se trouvaient les erreurs de saisies ou la présence de certains caractères spéciaux (accents, tirets).

Trois types de résultats ont été alors obtenus :

- Les appariements réussis avec des pourcentages d'appariement entre 76 et 100%

- Les appariements multiples : le géocodeur considérait que plusieurs adresses IGN correspondaient aux adresses standardisées, il a donc fallu faire un choix entre les différentes propositions.
- Les échecs d'appariements : repris un à un manuellement, une vérification a été effectuée sur Google Map, afin de trouver l'adresse correspondante. Cela nécessitait cependant d'être prudent sur l'allocation des adresses et notamment lorsque celles-ci pouvaient se trouver sur plusieurs IRIS.

Une fois cette vérification effectuée, un deuxième géocodage a été lancé pour isoler les derniers cas de non appariement. Deux types de non appariements se sont distingués :

- Ceux dont l'adresse n'était pas renseignée : un troisième géocodage basé cette fois-ci sur le code postal a été effectué en faisant une jointure spatiale pour vérifier qu'il y avait une correspondance. Ceux pour lesquels il n'y avait aucune correspondance ont été exclus. Puis une fois la jointure faite, les individus dont le code postal correspondait à une commune dont le type d'IRIS était différent de Z ont été exclus. Le type Z correspond aux communes qui n'ont pas été découpées en IRIS.
- Ceux ayant une adresse mais qui n'a pas été retrouvée lors de la première reprise : une vérification a été faite comme précédemment en utilisant également le géoportail, et en se repérant grâce aux rues des alentours.

3ème étape :

Un contrôle qualité a ensuite été mis en place. Il consistait en la réalisation d'une jointure spatiale sur l'ensemble des données pour vérifier que les adresses ont été placées au moins dans la bonne commune. D'autres méthodes auraient été possibles mais elles auraient nécessité plus de temps.

4ème étape :

Enfin, la dernière étape correspondait à l'attribution des IRIS (de l'année choisie) correspondants pour chaque adresse géocodée. L'attribution a été faite via la jointure spatiale précédente.
Une fois que l'attribution des IRIS a été faite, les données ont été envoyées à l'équipe INSERM U1086 de Caen qui a réalisé l'appariement nécessaire pour obtenir le score EDI de chaque patient.

3. Etudes étiologiques – causalités

La plupart de nos objectifs sont de type étiologique. Il nous paraissait donc indispensable d'intégrer la notion de causalité dans la sélection des variables pour obtenir une estimation la plus juste possible, reflétant une potentielle relation causale. Par conséquent, dans cette thèse, nous avons utilisé des diagrammes causaux (DAG) pour visualiser nos hypothèses dans les études sur la dialyse et la transplantation. De plus, dans ce contexte de la transplantation, à partir de du DAG, nous avons identifié de potentiels facteurs sur le chemin causal, que nous avons pris en compte avec des analyses de médiations.

Après une brève définition de la causalité, ce chapitre a ainsi pour objectif de présenter les méthodologies à la base de toutes les réflexions qui ont alimentées cette thèse.

a. Définition de la causalité

Lorsqu'un évènement se réalise et qu'il a un impact dans la vie d'un individu, il est naturel de vouloir en connaître l'origine, de l'expliquer. D'en rechercher la cause. La causalité est une notion très vaste et complexe, dont les définitions sont multiples et présentes dans divers domaines : l'économie, la philosophie, la psychologie, la justice, ou encore la santé. En épidémiologie aussi, plusieurs définitions ont été proposées et par conséquent plusieurs méthodes pour y répondre. Longtemps, la causalité a été rapportée à une relation de nécessitation surtout dans le domaine de la philosophie (Anscombe, 1993), mais cela a été remis en cause à partir des années 1960, notamment avec l'apparition des théories probabilistes. Nous ne rentrerons pas dans les détails mais ces théories se basent sur l'approche de Hume (Hume et al., 1978), qui explique qu'une cause est forcément suivie de son effet. Autrement dit, si une variable X est modifiée, alors Y va changer. Une autre définition, proposée par Rothman et Greenland (Rothman,Greenland, 2005) consiste à dire qu'il s'agit d'un évènement, une condition, ou une caractéristique antérieure à la maladie, qui a été nécessaire à l'apparition de la maladie au moment où elle est apparue, sachant que les autres conditions étaient fixées. En d'autres termes, c'est un évènement, une condition ou une caractéristique qui a précédé la maladie et sans laquelle la maladie ne serait pas du tout apparue, ou alors bien plus tardivement.

En réalité le mécanisme complet de la causalité est bien plus complexe et ne s'arrête pas à une seule composante mais à un ensemble d'éléments qui interagissent entre eux. Un élément à l'origine du mécanisme complet de causalité serait ce que Rothman et Greenland définissent comme étant une « cause suffisante ». Cela correspond à un ensemble de conditions et d'évènements minimaux (à savoir, toutes les conditions ou évènements nécessaires à l'apparition de la maladie) qui provoque inévitablement la maladie. Ainsi la plupart du temps, ne sont identifiées que des composantes

uniques du mécanisme complet. Ces composantes, appelées aussi facteurs, interagissent entre elles, même avec des années d'écart, et ensemble, répondent au concept de multicausalité qui consiste à dire que tout mécanisme causal implique l'action jointe d'une multitude de causes. Elles sont au cœur des études épidémiologiques qui cherchent en majorité à connaître leurs effets et la force de cet effet.

Mais lorsque l'on étudie l'effet d'un facteur, est-il possible d'affirmer que cet effet est causal ? Ou s'agit-il d'une simple association ? Il est important de bien distinguer ces deux notions. L'association entre un facteur et un évènement ou une maladie, est une relation non dirigée. Deux variables sont associées si des informations sur l'une renseignent sur la probabilité de réalisation de l'autre. Une relation causale entre deux variables est, quant à elle, dirigée et suppose que si une intervention venait à changer une variable, cela aurait un effet sur l'autre. En pratique, la différenciation entre les relations causales et non causales pourrait être facilitée si une liste des critères causaux nécessaires et suffisants définis précédemment était établie. Toutefois, une liste de « causes suffisantes » est compliquée, voire impossible à établir et donc, n'existe pas.

Cependant, en 1965, Austin Bradford Hill proposa dans un article une liste de critères (Hill, 1965), qui, si tous vérifiés, permettraient de différencier une relation causale d'une relation non causale. Ces critères reprennent un raisonnement inductif, déjà évoqué par Mill (Mill, 2011), et suivant les principes de Hume (Hume et al., 1978). Toutefois, Hill nuança lui-même ses critères, en précisant qu'aucun de ces neuf points ne pourraient apporter de preuves irréfutables pour ou contre l'hypothèse d'un effet causal et des limites ont été discutées notamment dans des commentaires récents d'auteurs spécialisés dans le sujet de la causalité (Armitage 2020). Ces critères sont présentés et discutés ci-dessous :

- **La force de l'effet** : une association forte peut être une preuve de causalité par rapport aux associations faibles. Toutefois, Hill précise bien que cela ne signifie pas que les associations faibles ne peuvent pas être causales et que, par conséquent, la force de l'association n'est pas nécessaire ou suffisante pour dire qu'une association est causale.

- **La cohérence** : elle repose sur le fait d'observer de façon répéter une association dans différentes populations, dans différentes circonstances. Un manque de cohérence ne signifie cependant pas que l'association n'est pas causale, parce que certains effets ne se produisent que dans certaines circonstances et des études ne sont pas répliquées. Comme le souligne Hill, une erreur est de dire qu'il n'y a pas de cohérence entre les résultats de certaines études parce que certains sont statistiquement significatifs et d'autres non. La significativité statistique dépend en grande partie de la taille de l'échantillon.

- **La spécificité** : elle consiste à dire qu'une cause ne peut entraîner qu'un seul effet, et non plusieurs. Dans les faits, Hill précise que ce n'est pas le cas, puisqu'un facteur peut être une des causes de plusieurs maladies. Seulement, Weiss a montré que le critère de spécificité pouvait être valable pour distinguer une hypothèse causale d'une hypothèse non causale (Weiss, 2002). C'est-à-dire, quand l'hypothèse causale prédit une relation avec un certain évènement mais aucune relation avec un autre.

- **La temporalité** : elle précise que pour être causal, un évènement, une caractéristique ou une condition doit précéder dans le temps l'effet. Ce critère est assez indiscutable et est d'ailleurs repris dans les hypothèses de méthodes comme la médiation.

- **Le gradient biologique** : il suppose la présence d'une relation dose-effet entre la cause et l'effet, c'est-à-dire une relation monotone, croissante ou décroissante, qui peut être linéaire ou non. Cependant, Hill précise qu'une relation dose-effet monotone, n'est pas systématiquement causale, un facteur de confusion pouvant en être l'explication. Il est également possible d'avoir une relation causale par une relation dose-réponse non linéaire (en forme de U par exemple).

- **La plausibilité** : cela réfère à la plausibilité biologique de l'hypothèse causale. Toutefois, comme souligné par Hill, cette plausibilité est assez rarement basée sur des données, et si les mécanismes sont méconnus, cela ne signifie pas que l'hypothèse est fausse.

- **La concordance** : cela signifie que l'interprétation de la cause et de son effet pour une association ne s'oppose pas à ce qui est connu (montré en laboratoire notamment) de l'histoire naturelle et de la biologie de la maladie. La distinction avec la plausibilité est assez fine. Pour Hill, cela signifie que l'absence d'informations concordantes ne doit pas être pris comme preuve à l'encontre d'une association considérée comme causale.

- **L'expérimentation** : l'expérimentation ou la semi-expérimentation est parfois possible. D'après lui, la preuve expérimentale est le résultat de la suppression d'une exposition dans une intervention ou un programme de prévention. Ce niveau de preuve est cependant difficile à mettre en place de façon pragmatique et donc il est compliqué d'en faire un critère à part entière pour l'inférence causale.

- **L'analogie** : dans certain cas, le raisonnement par analogie peut être adapté, et peut être une source d'hypothèses encore plus élaborées pour étudier l'association.

Ces critères énoncés par Hill peuvent difficilement être utilisés pour établir la validité d'une inférence causale au vu de leurs nombreuses limites, évoquées par Hill lui-même, mais ils ont été l'origine de nombreuses discussions et développements méthodologiques autour de la notion de causalité. Dans cette thèse, nous avons utilisé deux de ces méthodes : les diagrammes causaux et la démarche contrefactuelle à travers les analyses de médiations.

b. Les directed acyclic graphs

Un directed acyclic graph (DAG) est un diagramme composé d'un ensemble de nœuds (représentants les variables) et de lignes entre chaque nœud (représentants les relations entre les variables), lignes qui doivent être fléchées de façon unidirectionnelle. Un facteur ne pouvant être sa propre cause, le diagramme est acyclique et ne comprend donc pas de boucle. La présence d'une flèche entre deux nœuds signifie, soit qu'il existe un effet causal direct entre les deux variables, soit qu'on ne peut pas supposer qu'un effet causal n'existe pas. Par conséquent, l'absence d'une flèche entre deux nœuds signifie qu'il n'existe pas de lien causal entre ces facteurs. Toutes les causes de toutes les variables ne doivent pas être systématiquement représentées sur un DAG mais s'il existe deux ou plusieurs variables qui partagent une cause commune, cette cause doit être représentée. Le sens de l'effet, s'il est protecteur ou délétère, n'est pas représenté dans un DAG. En revanche, il est important de s'assurer de la temporalité de chaque élément comme nous l'avons souligné précédemment.

En épidémiologie, les DAG sont utilisés pour permettre à l'investigateur de visualiser ses hypothèses sur les relations causales entre l'exposition, les évènements et les autres facteurs. Les DAG permettent ainsi de représenter explicitement ses connaissances préalables sur les relations de cause à effet entre différentes variables. Ces connaissances peuvent être basées sur la littérature, sur ses propres expériences et sur des retours d'expériences d'autres experts dans le domaine. Les DAG permettent d'identifier les sources de biais les sources de biais (tel que la confusion) à la fois au moment de l'élaboration du schéma d'étude et au moment de l'analyse pour identifier les facteurs sur lesquels ajuster (Pearl, 1995; Greenland, Pearl, et al., 1999; Glymour, 2006).

Dans cette thèse, construire les DAG pour chacun de nos objectifs étiologiques nous a ainsi permis meilleure identification et donc une meilleure prise en compte des facteurs de confusion, des facteurs modificateurs de l'effet de l'exposition, et des facteurs médiateurs de la relation causale. Ces derniers ont été étudiés en réalisant des analyses de médiations.

c. Les analyses de médiation

L'objectif des analyses de médiation est de quantifier la part de l'effet de l'exposition sur l'évènement d'intérêt, qui passe par un facteur médiateur, et ainsi de mieux comprendre les mécanismes qui expliquent la relation observée entre l'exposition et l'évènement. L'utilisation des analyses de médiation est d'autant plus pertinente dans l'étude des déterminants sociaux, puisqu'elle permet d'identifier les différents chemins entre ces déterminants et l'apparition de la maladie. Par exemple, les différentes études montrant les disparités ethniques dans la MRC soulèvent la question de pourquoi ces disparités existent ? Est-ce que l'effet de l'ethnicité sur des outcomes de la MRC est médié par des facteurs génétiques, biologiques, psychosociaux, comportementaux, culturels, environnementaux etc. ? Dans cette partie, nous décrirons les principales approches qui permettent de réaliser ces analyses, de façon succincte et théorique (Baron,Kenny, 1986; Robins,Greenland, 1992; Greenland, Robins, et al., 1999; Cole,Hernan, 2002; Frangakis,Rubin, 2002; Rubin, 2004; Avin et al., 2005; Hafeman, 2009; Hafeman,Schwartz, 2009; VanderWeele, 2011; Pearl, 2014; Tchetgen Tchetgen, 2014; VanderWeele,Robinson, 2014; Vanderweele et al., 2014).

Les analyses de médiation sont des analyses statistiques permettant de quantifier d'une part, **l'effet direct** d'une exposition (A) sur la probabilité d'apparition d'un évènement (Y) et d'autre part, **l'effet indirect** de cette exposition, médié par un autre facteur (M) qui se trouve sur le chemin causal (Figure 15).

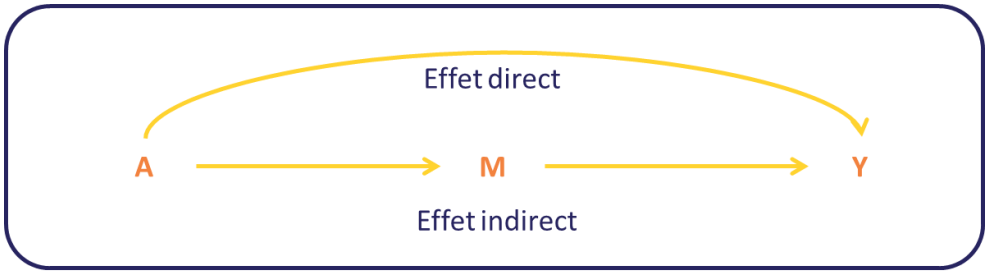


Figure 15 – Modèle de médiation de Baron et Kenny (1986) (Baron,Kenny, 1986).

Dans beaucoup de situations, l'analyse de médiation n'est pas nécessairement le bon outil ou la bonne approche. La justification de son utilisation est donc importante et peut se diviser en trois arguments :

- Pour répondre à une question scientifique et expliquer, confirmer ou réfuter une théorie impliquant des mécanismes de causalité

- Afin de limiter les effets d'une exposition en intervenant sur le médiateur : par exemple, lorsque l'exposition est un facteur génétique, il sera difficile de proposer des interventions pour modifier l'effet du facteur génétique. En revanche, s'il existe un effet indirect de ce facteur génétique, médié par un facteur modifiable, il sera possible d'intervenir sur le médiateur.
- Dans le perfectionnement d'interventions : pour améliorer les composantes d'une intervention afin de cibler les mécanismes, éliminer les composants couteux et inefficaces et comprendre pourquoi une intervention a échoué.

Il existe différentes approches pour réaliser les analyses de médiations. Nous en décrirons trois types ici : l'approche naïve pour identifier un médiateur proposée par Baron et Kenny en 1986, les approches standards pour quantifier les effets direct et indirect et l'approche contrefactuelle.

- **L'approche naïve pour identifier un médiateur.**

Il s'agit d'une approche assez simple, dans le cas le plus simple où l'évènement et le médiateur sont quantitatifs, qui précise que pour être un médiateur, un facteur doit remplir quatre conditions (Baron,Kenny, 1986) :

- L'exposition (A) devrait être associée avec le médiateur (M) :

  $E[M|A= a] = \beta_0 + \beta_1 a \quad \Rightarrow \beta_1 \neq 0$

- Dans le modèle qui inclue l'exposition (A) et le médiateur (M) et qui explique l'évènement (Y), le médiateur doit être associé avec l'évènement :

  $E[Y|A = a, M = m] = \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m \quad \Rightarrow \theta_2 \neq 0$

- Dans le modèle qui inclue seulement l'exposition et qui estime l'évènement, l'exposition doit être associée avec l'évènement :

  $E[Y|A= a] = \phi_0 + \phi_1 a \quad \Rightarrow \phi_1 \neq 0$

- Après ajustement sur le médiateur, l'association entre l'exposition et l'évènement doit diminuer, avec l'apparition de la médiation la plus forte lorsque le chemin entre l'exposition et l'évènement est nul.

  $\theta_1 < \phi 1$ et démonstration de la médiation quand $\theta_1 = 0$

Cependant, cette approche présente deux limites majeures concernant les deux dernières conditions. D'une part, l'association entre l'exposition et l'évènement n'a pas besoin d'être statistiquement significative parce que les effets direct (θ_1) et indirect ($\phi 1- \theta_1$) peuvent avoir des

signes opposés. Et d'autre part, la médiation peut être partielle ou complète. Dans le cas, d'une médiation partielle, le chemin direct entre l'exposition et l'évènement peut exister.

- **Les approches standards pour quantifier les effets direct et indirect**

Parmi ces approches standards, il existe deux méthodes qui consistent en une succession de régression pour quantifier les effets directs et indirects.

- La première méthode est la **méthode des produits** (Figure 16) (Alwin,Hauser, 1975; Fox, 1980; Bollen, 1987; Sobel, 1987). La première régression (1) consiste à estimer l'effet de l'exposition sur le médiateur ajusté sur les facteurs de confusion (β_1) et la deuxième régression (2) consiste à estimer l'effet de l'exposition (θ1) sur l'évènement ajusté sur les le médiateur (M) et les facteurs de confusion (C). L'effet direct correspond au coefficient θ_1 de l'exposition dans la régression (2) et l'effet indirect est obtenu en faisant le produit du coefficient θ_2 du médiateur dans la régression (2) avec le coefficient β_1 de l'exposition dans la régression (1).

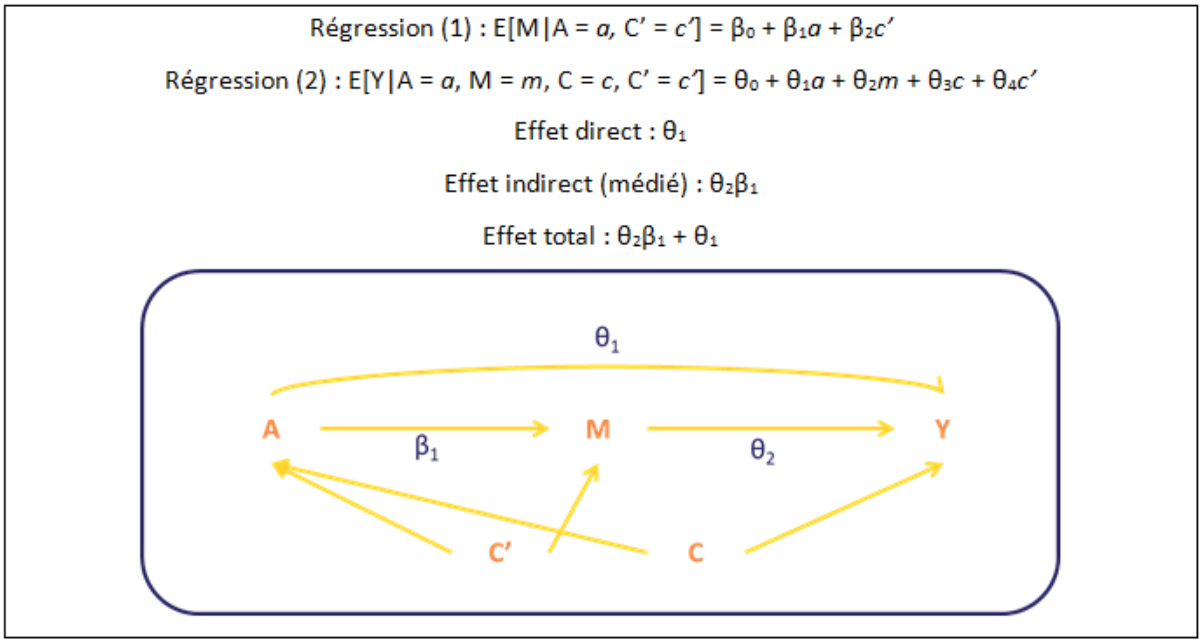


Figure 16 - Modèle de médiation estimé avec la méthode des produits.

- La deuxième méthode est **la méthode des différences** (Figure 17) (Freedman,Schatzkin, 1992; Olkin,Finn, 1995). Dans ce cas, la première régression (3) consiste à estimer l'effet total de l'exposition sur l'évènement ajusté sur les facteurs de confusion et la deuxième régression (2) est la même que pour la méthode des produits. Cette fois-ci, l'effet direct est également estimé par le coefficient θ_1 de l'exposition dans la régression (2) mais l'effet indirect, correspond quant à lui, à la

différence entre le coefficient ϕ_1 de l'exposition dans la régression (3) et le coefficient θ_1 de l'exposition dans la régression (2). Elle correspond à la réduction de l'effet de l'exposition quand le modèle est ajusté sur le médiateur.

$$E[Y|A= a, C = c] = \phi_0 + \phi_1 a + \phi'_2 c$$

$$E[Y|A = a, M = m, C = c] = \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m + \theta'_4 c$$

Effet direct : θ_1

Effet indirect : $\phi_1 - \theta_1$

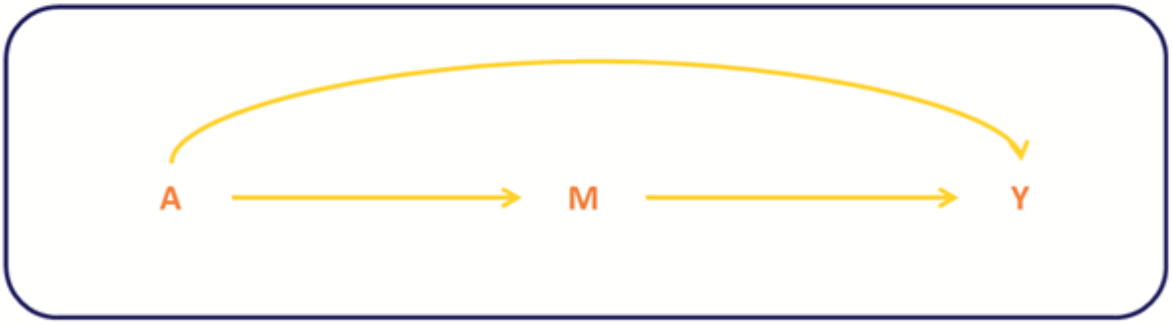
Figure 17 - Modèle de médiation estimé avec la méthode des différences.

Ces deux méthodes sont très proches lorsqu'il s'agit d'un outcome gaussien (modèle linéaire), lorsque l'évènement est rare et quand il n'y a pas d'interaction entre l'exposition et le médiateur. Cependant, les résultats ne sont pas concordants lorsque l'évènement ou le médiateur ne sont pas quantitatif et lorsque cette interaction existe.

- **L'approche contrefactuelle pour quantifier les effets direct et indirect**

L'approche contrefactuelle de la médiation clarifie les hypothèses nécessaires pour obtenir les effets direct et indirect (Robins,Greenland, 1992; Pearl, 2014). Pour les estimer, nous allons travailler à partir des évènements contrefactuels (ou potential outcomes) qui correspondent aux valeurs de l'évènement lorsque l'exposition et/ou le médiateur est fixé à une certaine valeur (Figure 18). Hormis la définition de ces effets, elle permet d'identifier l'effet total de l'exposition et son effet direct contrôlé. De plus, cette méthode a aussi été utilisée pour étendre la méthode des produits afin de s'adapter au contexte où il y existe une interaction entre l'exposition et le médiateur.

Soit Y, l'évènement d'intérêt pour chaque individu,
Soit A, l'exposition ou le traitement d'intérêt pour chaque individu,
Soit M, le médiateur intervenant après l'exposition pour chaque individu (potentiellement sur le chemin entre A et Y),
Soit C, un ensemble de covariables pour chaque individu.



Dans la méthode contrefactuelle, nous pouvons définir les éléments suivants :
Soit Y_a, l'évènement contrefactuel Y pour chaque individu quand on intervient pour fixer A = a,
Soit Y_{am}, l'évènement contrefactuel Y pour chaque individu quand on intervient pour fixer A = a et M = m,
Soit M_a, le médiateur contrefactuel M intervenant après l'exposition pour chaque individu quand on intervient pour fixer A = a.

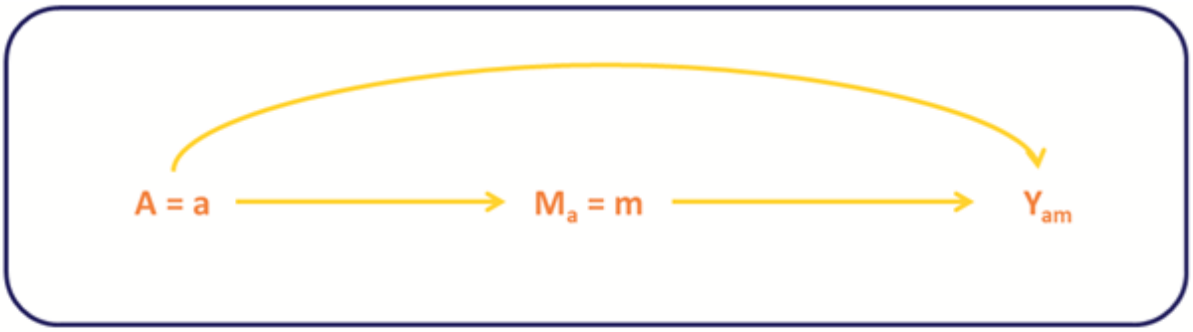


Figure 18 - Approche contrefactuelle, définition des évènements contrefactuels ou potential outcomes.

Avant de définir les différents effets à partir de ces éléments contrefactuels, et pour s'assurer du caractère causal des effets direct et indirect, il est nécessaire de vérifier quatre hypothèses contrôlant la confusion :

- Il n'y a pas de facteurs de confusion non mesuré entre l'exposition et l'évènement, après ajustement sur C (Figure 19A).
- Il n'y a pas de facteurs de confusion non mesuré entre le médiateur et l'évènement, après ajustement sur C (Figure 19B).
- Il n'y a pas de facteurs de confusion non mesuré entre l'exposition et le médiateur, après ajustement sur C (Figure 19C).

- Il n'y a pas de facteur de confusion entre le médiateur et l'évènement qui serait affecté par l'exposition. (Figure 19D).

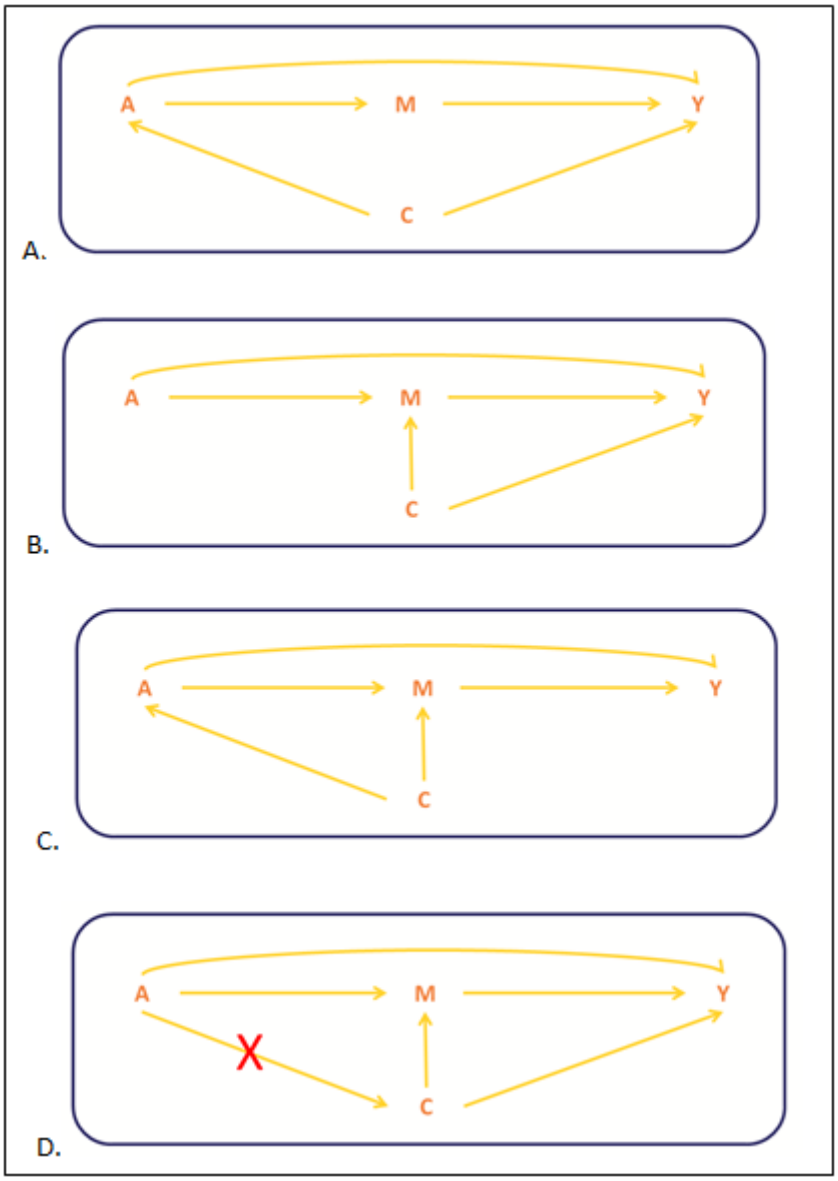


Figure 19 - Hypothèses de confusion pour la méthode contrefactuelle.

En plus de ses hypothèses, il est important de s'assurer que le médiateur est bien mesuré après l'exposition afin de conclure à une relation causale. Il faut être particulièrement vigilant dans les études transversales.

Une fois ces hypothèses énoncées et vérifiées, il est possible de définir les différents effets à l'aide de l'analyse de médiation et qui sont :

- **L'effet direct contrôlé** (CDE) qui exprime dans quelle mesure le résultat changerait en moyenne, si le médiateur était fixé au niveau m uniformément dans la population mais que l'exposition passait du niveau a*=0 à un niveau a=1

$$CDE = Y_{1m} - Y_{0m}$$

- **L'effet direct naturel** (NDE) qui exprime dans quelle mesure l'évènement changerait en moyenne, si l'exposition était fixée à un niveau a=1 par rapport au niveau a*=0 mais pour lequel, pour chaque individu, le médiateur était maintenu au niveau qu'il aurait pris naturellement, pour cet individu, en l'absence d'exposition. Cela permet de capter l'effet de l'exposition sur l'évènement si le chemin entre l'exposition et le médiateur était bloqué.

$$NDE = Y_{1M0} - Y_{0M0}$$

- **L'effet indirect naturel** (NIE) qui exprime dans quelle mesure l'évènement changerait en moyenne, si l'exposition était fixée à un niveau a=1 et que le médiateur était changé du niveau qu'il prendrait si a*=0 au niveau qu'il prendrait si a = 1. Cela permet de capter l'effet de l'exposition sur l'évènement qui apparait en changeant de médiateur.

$$NIE = Y_{1M1} - Y_{1M0}$$

- **L'effet total** (TE) qui exprime dans quelle mesure l'évènement changerait globalement pour une modification de l'exposition du niveau a*=0 à un niveau a=1

$$TE = Y_1 - Y_0 = NIE + NDE$$

Ces propriétés sont toujours valables même en présence d'interactions.

Enfin, à partir de ces différents effets, il est possible de calculer des **mesures de proportion**. La première est la **mesure de proportion médiée**, déterminée par le rapport entre l'effet naturel indirect et l'effet total (PM = NIE/TE). C'est une mesure utilisée principalement dans les études étiologiques pour résumer les résultats de l'analyse de médiation et qui permet de saisir l'importance du chemin qui passe par le médiateur pour expliquer le fonctionnement réel de l'effet de l'exposition sur l'évènement. Il est toutefois soumis à un certain nombre de limites comme quand l'effet total est proche de zéro.

En général, les effets naturels (direct ou indirect) sont utiles pour évaluer l'impact des différents chemins causaux au niveau individuel mais ils présentent un intérêt plus limité pour évaluer ou mettre en place des politiques publiques. C'est pour cela qu'il existe une autre mesure de proportion, la **mesure de proportion éliminée**, qui est le rapport de la différence de l'effet total et de l'effet direct contrôlé avec l'effet total (PE = [TE-CDE(m)]/ TE). Elle permet de saisir ce qu'il adviendrait de l'effet de l'exposition sur l'évènement si le médiateur était fixé à la même valeur fixe M=m pour toutes les personnes. En d'autres termes, il s'agit de la proportion de l'effet de l'exposition sur l'évènement qui pourrait être éliminée en intervenant pour fixer le médiateur à un certain niveau m sur toute la population. Cela représente la proportion de l'effet de la défavorisation

sur l'échec de transplantation que l'on éliminerait si toute la population était parfaitement adhérente aux traitements.

Le type de variables, la complexité dans la relation de ces variables (représentée dans les DAG), la distribution des variables, font parties des nombreux éléments qui peuvent rendre difficile la mise en application des analyses de médiation. Cependant, il s'agit d'un sujet qui fait l'objet d'évolutions constantes et rapides. Ainsi, il est de plus en plus possible de trouver la méthode adéquate pour répondre à la question de recherche qu'il s'agisse d'une analyse de survie, d'une régression avec ou sans interaction, ou de valeurs répétées dans le temps (Imai et al., 2010; VanderWeele, 2011; Lange et al., 2012; Breen et al., 2013; Valeri,Vanderweele, 2013; VanderWeele,Vansteelandt, 2014).

III- Défavorisation et incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée

L'objectif de cette étude était de décrire l'incidence de l'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT) pédiatrique en France métropolitaine, en fonction du niveau de défavorisation.

1. Méthodes

a. Population

Tous les cas incidents de patients de moins de 20 ans insuffisants rénaux terminaux initiant un traitement de suppléance entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015, et vivants en France métropolitaine ont été inclus. Les données étaient issues du registre national d'IRTT, le registre REIN. L'incidence pédiatrique était disponible dans le registre dès 2002, mais pour l'ensemble des régions françaises à partir de 2010 seulement, et les données étaient extraites jusqu'en 2015. La population de référence utilisée dans cette étude était la population vivant en France métropolitaine et ayant moins de 20 ans entre 2010 et 2015. Les données nécessaires aux calculs des mesures d'incidence ont été collectées dans les bases de l'INSEE (nombre de personnes dans chaque tranche d'âge définie dans la suite du document).

b. Distribution géographique de la défavorisation et de l'incidence d'IRTT

Des représentations cartographiques ont été réalisées afin de décrire la répartition de la défavorisation (estimée par l'EDI version 2011) et de l'incidence d'IRTT en France. Une première carte avait pour objectif de représenter la défavorisation selon l'EDI estimé en quintile. L'échelle choisie était l'IRIS 2013, échelle géographique à partir de laquelle l'EDI 2011 a été calculé.

L'IRTT pédiatrique étant une maladie rare, une deuxième carte à l'échelle du département a été réalisée pour représenter à la fois la défavorisation et l'incidence de la maladie. L'incidence de la maladie a été représentée par l'indicateur SIR.

Le SIR (ou standardised incidence ratio) est le rapport, estimé à partir de la méthode de standardisation indirecte, entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus dans une population donnée et une région donnée. Le nombre de cas attendus est estimé à partir du taux d'incidence par classe d'âge de la population de référence et du nombre de personnes-années.

$SIR = \frac{M}{E}$ *où* $E = PA * TI$,
avec M, *le nombre de cas observés et* E, *le nombre de cas attendus*, *PA, le nombre de personnes-années et TI, le taux d'incidence par classe d'âge de la population de référence.*

Intervalle de confiance

$$IC_{SIR_{inf}}^{95\%} = \frac{M}{E}(1 - \frac{1}{9M} - \frac{\frac{Z\alpha}{2}}{3\sqrt{M}})^3 \qquad IC_{SIR_{sup}}^{95\%} = \frac{M+1}{E}(1 - \frac{1}{9(M+1)} - \frac{\frac{Z\alpha}{2}}{3\sqrt{M+1}})^3$$

Pour la défavorisation, nous ne pouvions pas calculer l'EDI à l'échelle du département. L'indicateur choisi était le pourcentage de la population française vivant dans le quintile 5 de l'EDI, sachant qu'en France métropolitaine, 32% de la population pédiatrique vivent dans les 20% des IRIS les plus défavorisés, représentant le quintile 5 de l'EDI. Ainsi, par exemple, si un département avait 35% de sa population vivant dans le quintile 5 de l'EDI, cela signifiait que le département avait une part de personnes défavorisées plus importante que la France métropolitaine. Afin de représenter la distribution de cet indicateur sur l'ensemble des départements métropolitains, il a ensuite été attribué à chaque département puis divisé en cinq catégories, avec un dégradé de rouge : plus il est foncé, plus le département était défavorisé. Cette catégorisation a été réalisée avec la méthode des seuils naturels (ou ruptures naturelles) de Jenks (Jenks, 1967). Ainsi, les bornes des classes ont été définies en minimisant les variances intraclasses et en maximisant les variances interclasses de l'indicateur. Nous aurions pu calculer cet indicateur en fonction du nombre d'IRIS dans le quintile 5 dans le département, mais le SIR étant calculé à partir de la population, nous préférions rester sur la même échelle. Le choix de cet indicateur est toutefois discutable et aurait pu être défini autrement (pourcentage des quintiles 4 et 5 combinés par exemple).
La cartographie a été réalisée à l'aide du logiciel QGIS 2.18.28.

c. Estimation et comparaison de l'incidence d'IRTT par quintile de l'EDI

Les taux d'incidences bruts pour chaque quintile ont été estimés en divisant le nombre de cas observés entre 2010 et 2015 dans chaque quintile par la somme des personnes-années dans chaque quintile. Les taux d'incidences présents dans les rapports du registre REIN n'ont pas été utilisés car ils concernaient les enfants et adolescents de la France métropolitaine, mais aussi des DROM.
Ces taux et leurs intervalles de confiance ont été ensuite standardisés sur l'âge selon une méthode de standardisation directe, selon les formules :

$$TI_s = \sum_{i=1}^{k} w_i * TI_i$$

avec w_i le poids de la classe d'âge i dans la population de référence et TI_i le taux d'incidence estimé dans la classe d'âge dans la population étudiée.

Intervalle de confiance

$$IC_{TI_s}^{95\%} = TI_s \pm 1.96 * \sqrt{var(TI_s)} \qquad où\ var(TI_s) = \sum_{i=1}^{k} {w_i}^2 * \frac{M_i}{(PA_i)^2}$$

avec M_i, le nombre de cas observés dans la classe d'âge i, PA_i, le nombre de personnes-années dans la classe d'âge i

Les classes d'âge choisies étaient celles disponibles dans les données de recensement de l'INSEE sur toute la période d'étude, c'est-à-dire : 0-2 ans ; 3-5 ans ; 6-10 ans ; 11-17 ans ; 18-19 ans. La standardisation sur le sexe n'a pas été possible, en raison de l'absence de ces données dans les bases de l'INSEE.

Pour comparer les taux d'incidence de chaque quintile les plus défavorisés (quintile 2 à 5) au quintile représentant les moins défavorisés (quintile 1), nous voulions utiliser le ratio des taux d'incidence standardisés (appelé CMF, comparative morbidity factor) (Bouyer et al., 1995). Cependant, l'IRTT pédiatrique étant une maladie rare, il était impossible de calculer les intervalles de confiance de ces ratios en raison de fortes fluctuations aléatoires à l'échelle de la population (Breslow,Day, 1987; Boyle,Parkin, 1991). Nous avons donc estimé, avec la méthode de standardisation indirecte, le SIR (Standardised Incidence Ratios) de chaque quintile, correspondant, par exemple pour le quintile 1, au nombre de cas observés dans le quintile 1 sur le nombre de cas attendus dans ce même quintile, standardisé sur l'âge (catégories définies précédemment). Puis, nous avons estimé les SIR ratios comparant les SIR des quintiles 2 à 5 au SIR du quintile 1 ainsi que leurs intervalles de confiance par la méthode de Ederer et Mantel (Ederer,Mantel, 1974) à l'aide de la fonction sir_ratio du package R, popEpi. Les analyses ont été conduites avec les logiciels R et Excel.

2. Résultats

a. Sélection de la population d'étude

Nous avons inclus 613 patients qui ont initiés un traitement de suppléance avant l'âge de 20 ans entre 2010 et 2015 en France métropolitaine. 106 patients vivants à l'étranger, dans les DROM ou qui n'avaient pas d'adresse assez précise pour leur assigner un IRIS ont été exclus (Figure 20).

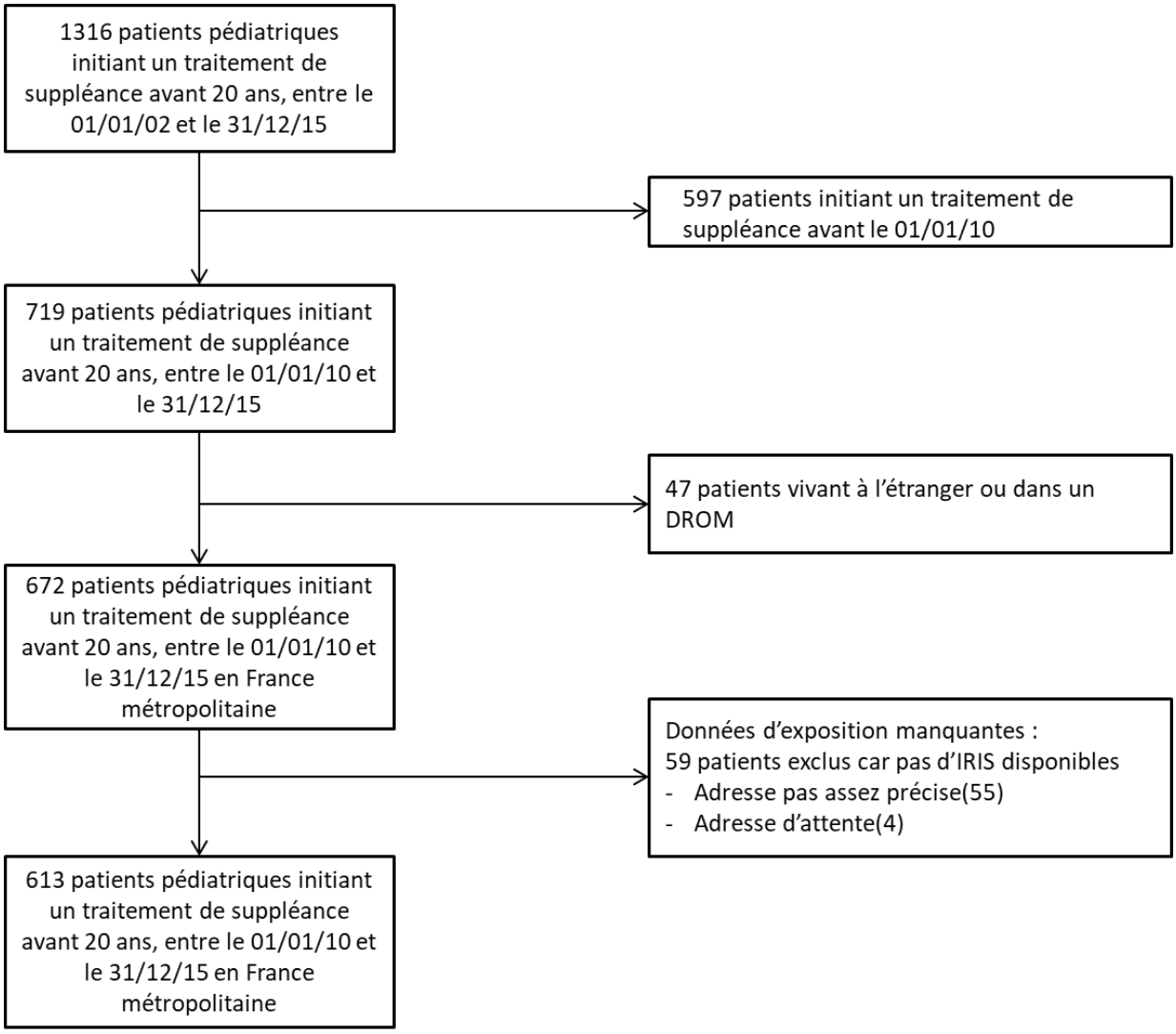


Figure 20 - Sélection des cas à partir du registre français REIN pour l'étude de l'incidence de l'IRTT, 2010-2015.

Parmi les cas inclus, 58,6% étaient des garçons, 44,9% avaient entre 11 et 17 ans quand ils ont débuté leur traitement de suppléance, la majorité vivait en zone urbaine (88%). Les maladies initiales les plus fréquentes étaient les CAKUT (30,2%) suivies par les maladies glomérulaires ou vasculaires (29,9%). Dans 53,2% des cas, ils ont débuté leur traitement en hémodialyse, et seulement 22,8% ont eu accès à une greffe préemptive. Les enfants issus du quintile le plus défavorisé (quintile 5) représentaient 38,8% de l'échantillon alors qu'entre 12 et 20% des patients étaient distribués dans chacun des autres quintiles 1 à 4. Les patients les plus défavorisés avaient plus de maladies glomérulaires ou vasculaires (35,7% vs. 24,7%), moins de CAKUT (26% vs. 31,1%), initiant plus souvent un traitement en hémodialyse (59,1% vs. 41,6%) et vivaient moins en zone rurale (2,8% vs. 31,1%) que les enfants les moins défavorisés (Tableau 5). La distribution des cas incidents par année et de l'EDI sont disponibles Annexe 7 et Annexe 8.

Tableau 5 - Caractéristiques des patients incidents en IRTT entre 2010 et 2015 en France métropolitaine selon les quintiles de défavorisation (Quintile 5, les plus défavorisés). Données REIN, 2010-2015.

	Tous les enfants n = 613	Quintile 1 n = 77 (12,6%)	Quintile 2 n = 88 (14,4%)	Quintile 3 n = 91 (14,8%)	Quintile 4 n = 122 (19,9%)	Quintile 5 n = 235 (38,3%)
Caractéristiques	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexe masculin	359 (58,6)	43 (55,8)	54 (61,4)	54 (59,3)	67 (54,9)	141 (60,0)
Age à l'initiation de la dialyse (années)						
0 – 2	83 (13,5)	14 (18,2)	14 (15,9)	15 (16,5)	9 (7,4)	31 (13,2)
3 – 5	52 (8,5)	7 (9,1)	11 (12,5)	4 (4,4)	11 (9,0)	19 (8,1)
6 – 10	77 (12,6)	10 (13,0)	9 (10,2)	15 (16,5)	20 (16,4)	23 (9,8)
11 – 17	275 (44,9)	36 (46,8)	36 (40,9)	36 (39,6)	57 (46,7)	110 (46,8)
18 – 20	126 (20,6)	10 (13,0)	18 (20,5)	21 (23,1)	25 (20,5)	52 (22,1)
Type d'environnement (rural) *(manquants = 44)*	125 (22,0)	23 (31,1)	31 (36,0)	32 (36,4)	33 (30,0)	6 (2,8)
Maladie initiale						
CAKUT	185 (30,2)	28 (36,4)	26 (29,5)	30 (33,0)	40 (32,8)	61 (26,0)
Néphropathie héréditaire	125 (20,4)	13 (16,9)	15 (17,0)	21 (23,1)	26 (21,3)	50 (21,3)
Maladie glomérulaire/vasculaire	183 (29,9)	19 (24,7)	27 (30,7)	23 (25,3)	30 (24,6)	84 (35,7)
Autre/inconnu	120 (19,6)	17 (22,1)	20 (22,7)	17 (18,7)	26 (21,3)	40 (17,0)
Traitement à l'initiation						
Hémodialyse	326 (53,2)	32 (41,6)	42 (47,7)	42 (46,2)	71 (58,2)	139 (59,1)
Dialyse péritonéale	147 (24,0)	26 (33,8)	21 (23,9)	20 (22,0)	26 (21,3)	54 (23,0)
Greffe préemptive	140 (22,8)	19 (24,7)	25 (28,4)	29 (31,9)	25 (20,5)	42 (17,9)

Abréviations : EDI (European Deprivation Index), IRTT (insuffisance rénale terminale traitée), REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)

b. Distribution géographique de la défavorisation et de l'IRTT

Les quintiles de l'EDI pour tous les IRIS de la France métropole ont été représentés dans la Figure 21. Les bleus représentent les quintiles les moins défavorisés, les couleurs orange et rouge les plus défavorisés. La France est assez hétérogène, mais il se dégage cependant des zones davantage favorisées ou au contraire défavorisées. C'est surtout le cas dans le nord, dans le sud de la région Occitanie et au niveau de Paris et de sa banlieue.

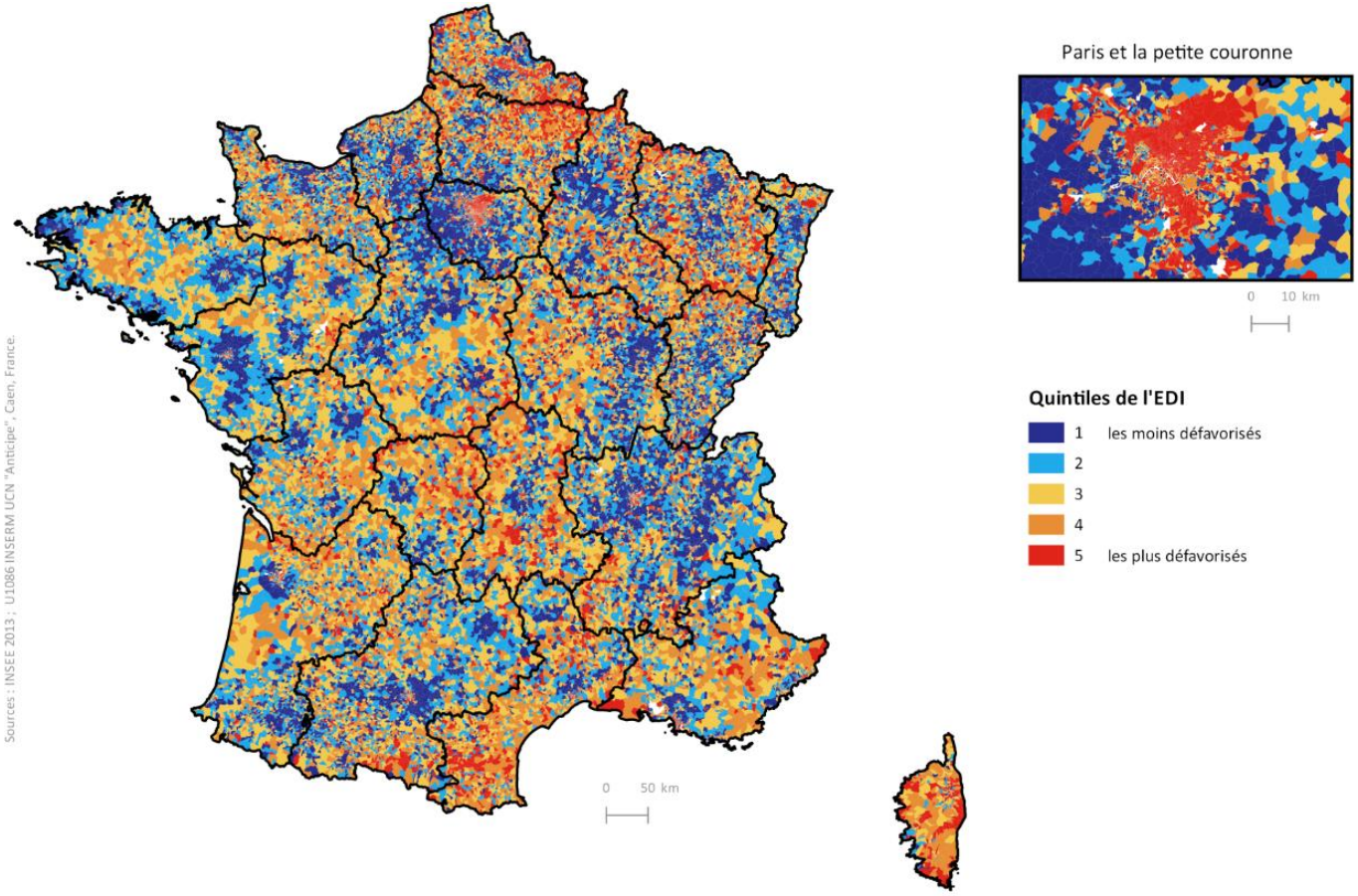


Figure 21 - Défavorisation sociale estimée par l'European Deprivation Index par IRIS, 2013.

La Figure 22 présente la distribution de l'indicateur de défavorisation par département. Plus la couleur du département est foncée, plus le département est défavorisé. Les bornes choisies avec la méthode de Jenks sont : [2 ; 14[, [14 ; 27[, [27 ; 41[, [41 ; 63[et [63 ; 88]. Construit aussi à partir de l'EDI, les mêmes zones défavorisées identifiées dans la Figure 21 se dégagent dans la Figure 22. Les SIRs par département sont également cartographiés ici. Si le SIR est inférieur à 1, cela signifie que le nombre de cas d'IRTT pédiatrique observés dans le département est inférieur au nombre de cas attendus. Les intervalles de confiance des SIRs départementaux statistiquement significatifs sont présentés en Annexe 9. Comme pour la défavorisation, la distribution des SIR est assez hétérogène sur tout le pays, et il est difficile de dégager des tendances entre la défavorisation et l'IRTT au niveau du département, qui n'est peut-être pas une échelle géographique adéquate pour cette étude.

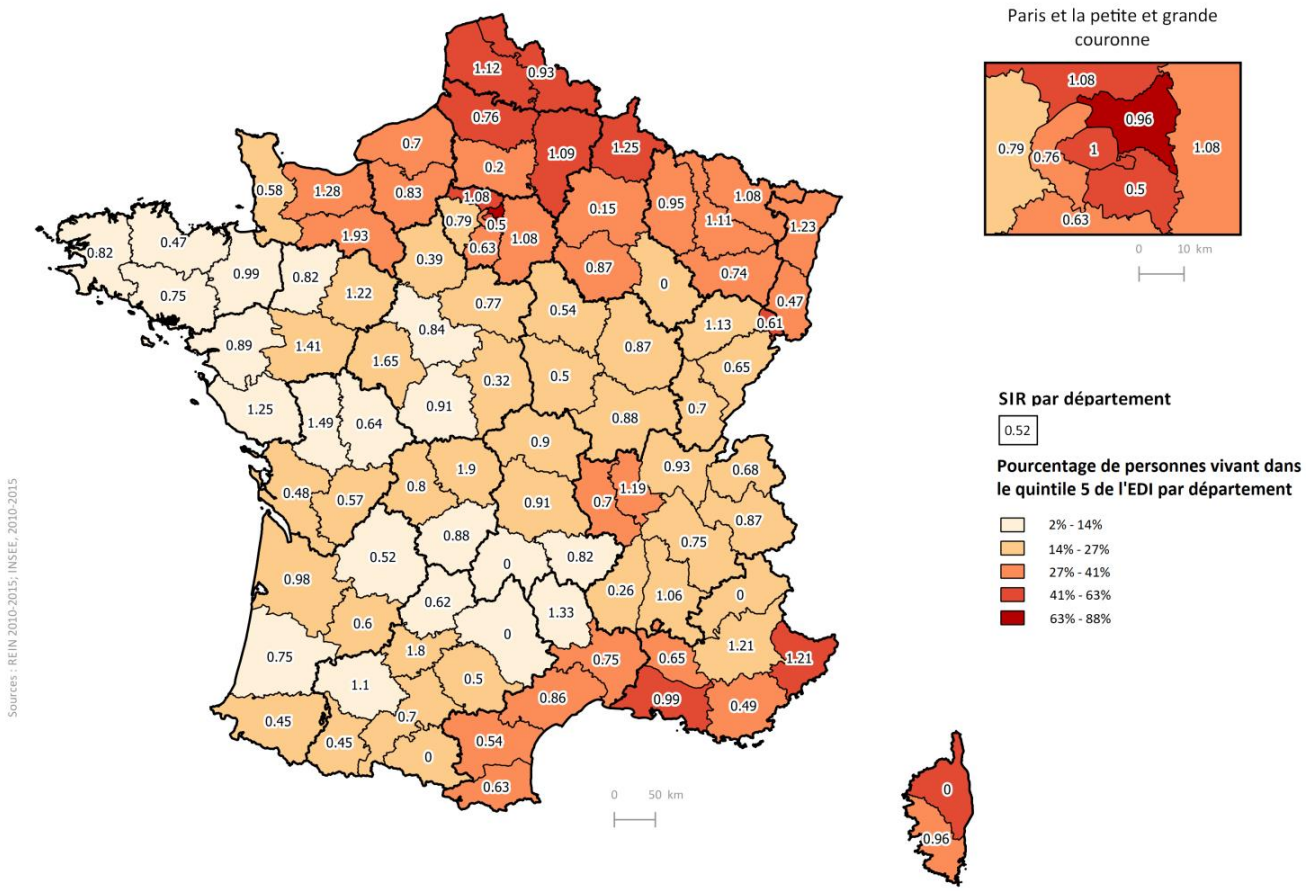


Figure 22 - Indicateur de défavorisation sociale par département (estimé à partir de l'European Deprivation Index), 2013, et distribution spatiale des SIRs de l'IRTT par département, 2010-2015.

c. Estimation et comparaison de l'incidence d'IRTT par quintile de l'EDI

Le taux brut global d'incidence d'insuffisance rénale terminale pour un million d'enfants-années était 6,60 (IC95%: 6,08 ; 7,12) (Tableau 6). En comparant les quintiles de défavorisation, un très clair gradient d'incidence apparaît à la fois pour les taux bruts et les taux standardisés. Le taux d'incidence brut (pour 1 million d'enfants-années) a augmenté de 5,03 (IC95% : 3,90 ; 6,12) dans le quintile le moins défavorisé à 7,83 (IC95% : 6,10 ; 8,10) dans le quintile le plus défavorisé. Cette augmentation persiste après la standardisation directe du taux d'incidence (5,11 (IC95% : 3,96 ; 6,26) vs. 7,81 (IC95% : 6,80 ; 8,81)) (Tableau 6).

Nous observons aussi un gradient entre les SIRs des différents quintiles, avec un ratio plus élevé pour les quintiles les plus défavorisés. Le quintile le plus défavorisé (Q5) était le seul avec un SIR supérieur à 1, ce qui signifie que le nombre de cas observés était plus élevé que le nombre de cas attendus (1,07 ; IC95% : 0,94 ; 1,22). Cependant, seul le quintile le moins défavorisé (Q1) avait un nombre de cas observés statistiquement différent du nombre de cas attendus, avec une diminution de 28% (0,72% ; IC95% : 0,57 ; 0,88) (Tableau 6).

Les rapports des SIR pour chaque quintile de défavorisation comparé au quintile le moins défavorisé (quintile de référence) indiquaient que le quintile 4 avait un SIR 36% plus élevé (1,36 ; IC95% : 1,01 ; 1,83), et le quintile 5 avait un SIR 51% plus élevé (1,51 ; IC95% : 1,17 ; 1,98) que le quintile 1 (Tableau 6).

Tableau 6 - Incidence brute (pour 1 million enfant-année), taux d'incidence standardisés direct (pour 1 million enfant-année), ratio d'incidence standardisé (standardisation indirecte) et rapport de ratio d'incidence standardisés de l'IRT selon la défavorisation sociale. Données REIN, 2010-2015.

	Cas (%)	Population* (%)	Taux brute** (IC 95%)	Taux standardisé sur l'âge** (IC 95%)	SIR (IC 95%)	SIR ratio (IC 95%)
Global	613	93291184	6,57 (6,05 ; 7,09)	-	-	-
Quintile						
1	77 (12,6)	15305395 (16,4)	5,03 (3,90 ; 6,12)	5,11 (3,96 ; 6,26)	0,72 (0,57 ; 0,88)	1,0 (Reference)
2	88 (14,4)	15281236 (16,4)	5,75 (4,59 ; 7,00)	5,93 (4,68 ; 7,17)	0,81 (0,65 ; 1,00)	1,15 (0,84 ; 1,58)
3	91 (14,8)	14998094 (16,1)	6,07 (4,85 ; 7,35)	6,11 (4,85 ; 7,37)	0,84 (0,68 ; 1,03)	1,19 (0,87 ; 1,63)
4	122 (19,9)	17716617 (19,0)	6,89 (5,84 ; 8,36)	6,98 (5,73 ; 8,22)	0,96 (0,80 ; 1,15)	1,36 (1,01 ; 1,83)
5	235 (38,3)	29989842 (32,1)	7,83 (6,10 ; 8,10)	7,81 (6,80 ; 8,81)	1,07 (0,94 ; 1,22)	1,51 (1,17 ; 1,98)

*enfants-années

**pour un million d'enfants-années

Abréviations : IC (intervalle de confiance), SIR (standardised incidence ratio)

IV- Défavorisation et initiation de la dialyse

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre la défavorisation et la prise en charge et l'état clinique à l'initiation de la dialyse dans la population pédiatrique française.

1. Méthodes

a. Population

Les données sont issues du registre national de traitement de suppléance rénale, le registre REIN. Il s'agit d'une étude transversale qui inclut tous les patients ayant initié une dialyse comme premier traitement de suppléance, avant l'âge de 20 ans et entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2015. Les patients considérés comme n'ayant pas atteint le stade d'IRT, ont été défini selon les critères suivants : tumeur rénale ou un syndrome néphrotique congénital comme cause d'IRT ; combinée à soit un DFG manquant soit un DFG supérieur à 30 mL/min/1,73m² avant la mise sous traitement de suppléance. Il s'agit de patients arrivant soudainement en IRTT, sans notion de progression de la MRC. Nous avons donc décidé de les exclure.

b. Indicateurs cliniques et de prise en charge

Pour étudier les conditions cliniques à l'initiation de la dialyse, nous avons utilisé deux types d'indicateurs :

- les indicateurs cliniques : anémie (< 10,5 g/dl pour < 2 ans et < 11 g/dl pour >= 2 ans), hypoalbuminémie (< 35 g/l), retard de croissance (Z-score taille < -2) et maigreur (Z-score IMC < -2)

- les indicateurs de prise en charge : modalité de dialyse (HD vs. DP), démarrage en urgence de la dialyse (vs. planifié), utilisation d'un cathéter (vs. FAV) pour l'accès vasculaire chez les HD, et le retard de prise en charge

La variable « retard de prise en charge » a été construite à partir des données de l'Assurance Maladie (Parmentier et al., 2020; Raffray et al., 2020). La date de début de prise en charge a été définie comme étant la plus ancienne trouvée parmi trois types de critères :

- La première prescription de médicaments liés à la néphrologie
- La première hospitalisation avec un diagnostic néphrologique
- La première consultation avec un néphrologue

Un enfant était considéré comme ayant un retard de prise en charge si la date de début de prise en charge était comprise dans les trois mois précédents la mise en dialyse. Les données de l'Assurance Maladie n'étant complètes qu'à partir du 1er janvier 2008, nous avons réalisé cette analyse sur un sous-groupe de patients qui ont débutés leur dialyse entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2015, afin d'assurer au moins un an de recueil antérieur à la dialyse pour tous les patients dans la base de données.

c. Facteurs de confusion

Pour cette étude, nous avons établis les facteurs de confusion selon un diagramme causal (Figure 23), construit à partir de la littérature et des retours d'expériences des cliniciens.

Les potentiels facteurs de confusion sont :

- *L'âge à l'initiation de la dialyse* : âge du sujet au moment de la mise sous traitement

Nous supposons que plus l'enfant est jeune, plus les parents doivent réorganiser leur vie, professionnelle notamment, ce qui peut avoir un impact sur leur niveau de défavorisation. De plus, l'âge à la dialyse a aussi été associé avec différents indicateurs de l'initiation de la dialyse.

- *La maladie initiale* : catégorisée en quatre catégories, il peut s'agir i)soit d'une anomalie congénitale du rein et des voies urinaires (dysplasie/uropathie ou CAKUT), ii) soit d'une néphropathie héréditaire, iii) soit d'une maladie glomérulaire ou vasculaire, iv) soit d'une cause autre ou inconnue.

Certaines maladies initiales comme la glomérulonéphrite impliquent une progression plus rapide que d'autres comme les CAKUT. Cette différence pourrait impacter le niveau de défavorisation dans le sens où les maladies rénales chroniques évoluant sur une longue période pourraient augmenter le risque de défavorisation. De plus, la maladie initiale est connue pour être associée avec certains indicateurs à l'initiation de la dialyse, tels que l'albumine ou l'hémoglobine.

- *Le type d'environnement* : catégorise l'environnement en milieu urbain ou rural.

Il a été montré que la défavorisation peut être différente en fonction du milieu (rural/urbain)(Pornet et al., 2012). De plus, l'accès aux soins et donc dans la prise en charge plus ou moins rapide des malades, peut également potentiellement différer selon le milieu rural ou urbain.

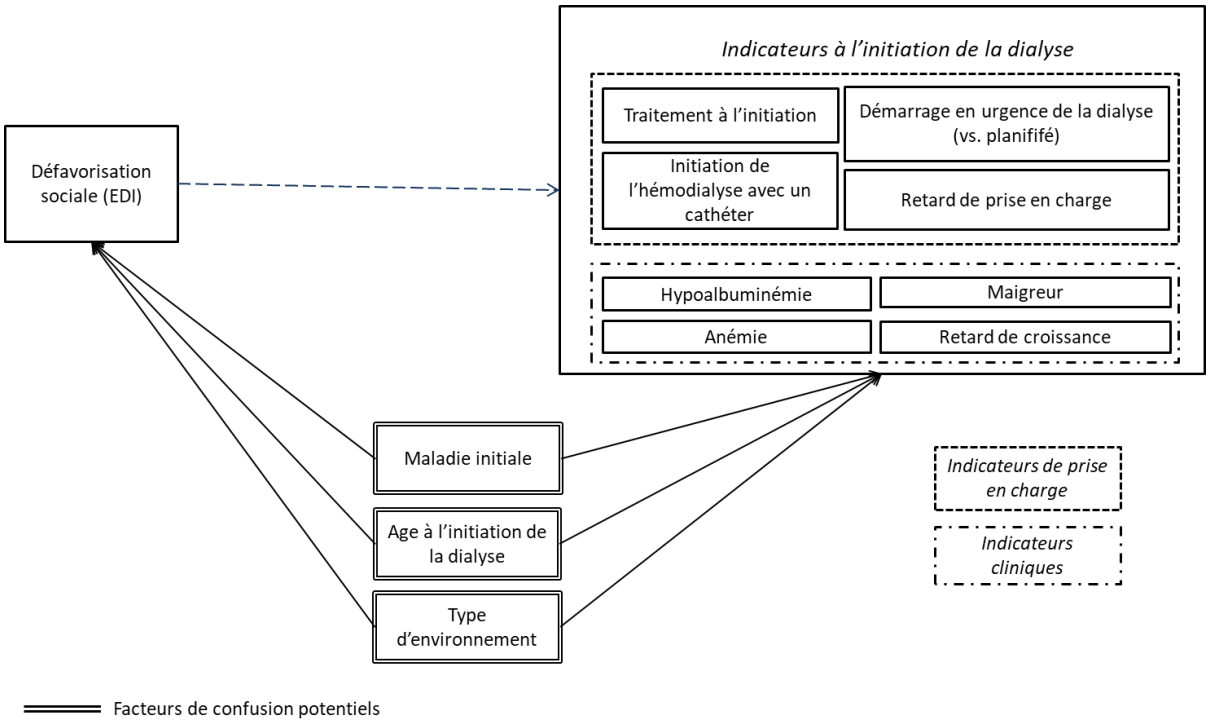


Figure 23 - Relations causales supposées entre la défavorisation sociale (mesurée par l'EDI) et la prise en charge et l'état clinique à l'initiation de la dialyse, et ses potentiels facteurs de confusion.

d. Analyses statistiques

i. Régression

Pour évaluer l'association entre la défavorisation et les différents indicateurs de prise en charge et d'état clinique à l'initiation de la dialyse, nous avons réalisé des régressions logistiques, ajustées sur les facteurs de confusion potentiels. La version 2011 de l'EDI a été utilisée et a été modélisée en continu et en quintile. Nous avons également utilisé un indicateur binaire de l'EDI, représentant les enfants les moins défavorisés (quintile 1) vs. les autres (quintiles 2 à 5). Dans cette étude, nous n'avons pas pris en compte l'intracorrelation des observations pour les enfants qui vivent dans le même IRIS, étant donné le très petit nombre d'enfant vivant dans le même IRIS (moins de 5%).

ii. Modélisation des variables quantitatives

Pour prendre en compte le potentiel effet non linéaire des variables quantitatives, nous avons utilisé des splines naturelles cubiques. Ces splines permettent de ne spécifier aucune hypothèse a priori sur la forme de la relation étudiée. Un nombre de nœuds est déterminé pour découper la variable quantitative en un certain nombre d'intervalles, intervalles sur lesquels sont effectués des régressions polynomiales. Ainsi, chaque intervalle présente des paramètres différents. Les splines restreintes ont la spécificité de stabiliser la variance aux extrémités en imposant des

nœuds supplémentaires aux extrémités et une contrainte de linéarité au-delà des nœuds extrêmes. Les splines sont sensibles au nombre de nœuds et à leur position qui définissent leur degré de flexibilité. Nous avons choisi le nombre de nœuds intérieurs (1, 2 ou 3) et leurs positions (médiane, tercile ou quartile) à partir du critère d'Akaike (AIC) (Eilers PHC, 1996; Leffondre et al., 2014). La linéarité des variables a été étudiée graphiquement à partir des résultats des fonctions splines obtenues.

iii. Imputation

En raison d'un grand nombre de données manquantes pour l'hypoalbuminémie, que nous avons supposées être de type MAR (Missing At Random), nous avons réalisé une imputation multiple pour estimer l'association ajustée entre cette variable et l'EDI, en utilisant le package R MICE. Cette méthode comprend trois étapes :

- L'imputation des données manquantes : ici, elle a été faite 10 fois pour produire 10 jeux de données complets. Cette imputation a été faite à partir des données suivantes, sélectionnées à partir de la littérature : sexe, maladie initiale, âge à l'initiation de la dialyse, type de centre à l'initiation, méthode de dialyse à l'initiation, maigreur, et le taux d'albumine aux suivis ultérieurs (si disponibles).
- L'analyse des données par la méthode statistique choisie : la régression logistique a été réalisée séparément sur les 10 jeux de données ; ont été donc obtenus 10 ensemble de paramètres estimés.
- Le regroupement des résultats : cette dernière étape combine les 10 estimateurs en un seul, selon la formule de Rubin (Toutenburg, 1990).

2. Résultats

a. Sélection de la population d'étude

Au total, 1068 enfants et adolescent ont initié une dialyse entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2015 (Figure 24). Parmi eux, 31 ont été exclus car nous avons considéré qu'ils n'avaient pas de MRC stade 5 avant de démarrer la dialyse. Puis, 152 ont été exclus à cause de leur adresse : 49 vivaient à l'étranger ou dans les DROM, 101 vivaient en France métropolitaine mais leur adresse n'était pas assez précise pour identifier l'IRIS correspondant (et donc leur attribuer un score EDI) et 2 ont donné une adresse d'attente. Un total de 885 patients en IRTT a été inclus dans notre étude.

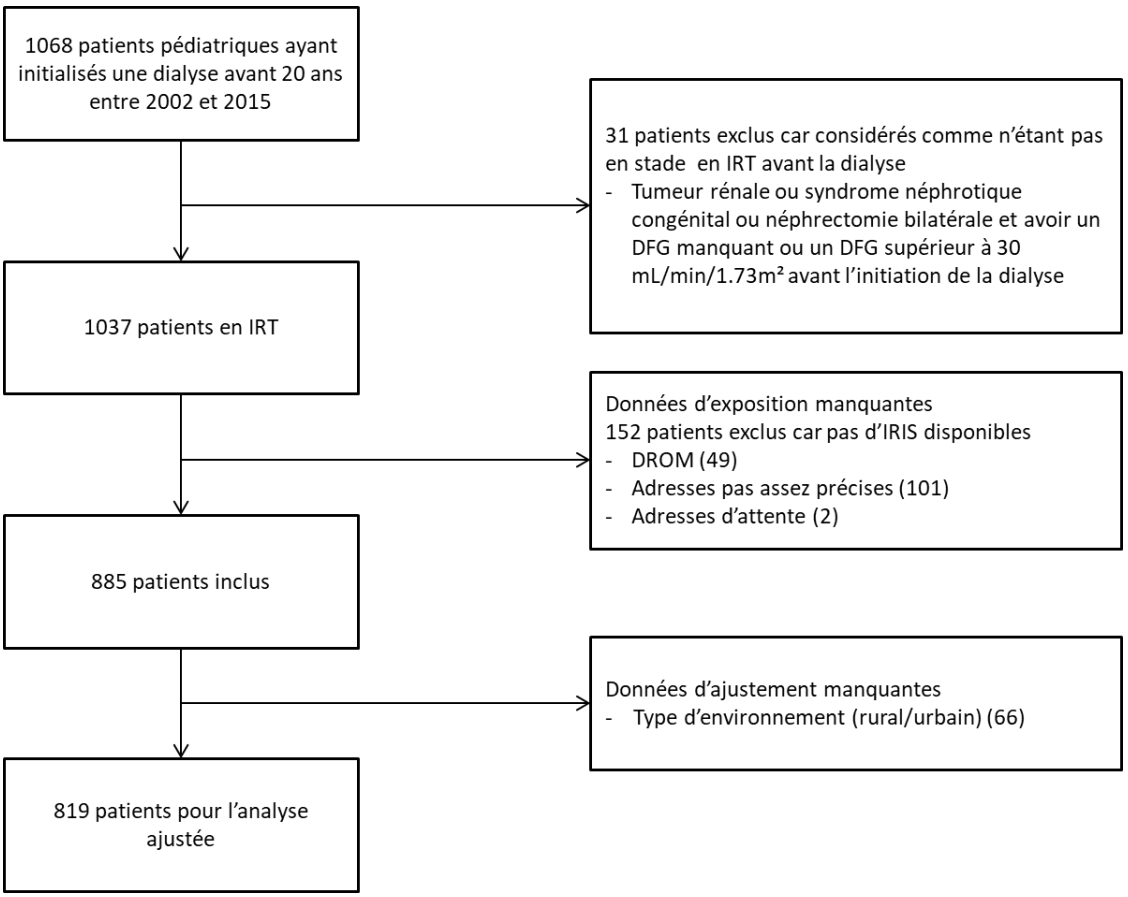


Figure 24- Sélection des enfants à partir du registre français REIN pour l'étude à l'initiation de la dialyse, 2002-2015.

b. Comparaison inclus/Exclus

Comparés aux patients inclus, les 152 patients exclus vivaient moins dans des zones rurales, avaient moins accès à l'inscription préemptive sur liste d'attente de transplantation, étaient traités plus souvent en hémodialyse à l'initiation, ont eu davantage de démarrage de dialyse en urgence, avec un cathéter, et présentaient plus souvent une anémie, une maigreur, et un retard de croissance (Tableau 7).

Tableau 7 - Caractéristiques des patients inclus et exclus de l'étude à l'initiation de la dialyse. Données REIN, 2002-2015 (n = 1037).

	Patients Inclus n = 885		Patients exclus en raison de leur adresse n = 152	
Caractéristiques	n (%) *manquants (%)*	Médiane [IQ]	n (%) *manquants (%)*	Médiane [IQ]
Sexe masculin	505 (57,1)		76 (50,0)	
Age à l'initiation de la dialyse (années)	885	14,4 [8,0 ; 17,9]	163	14,9 [9,1 ; 18,3]
Maladie initiale				
CAKUT	195 (22,0)		29 (19,1)	
Néphropathie héréditaire	186 (21,0)		13 (8,6)	
Maladie glomérulaire/vasculaire	326 (36,8)		73 (48,0)	
Autre/Inconnue	178 (20,1)		37 (24,3)	
Type d'environnement (rural)	159 (19,4) *66 (7,5)*		1 (0,8) *29 (19,1)*	
Inscription préemptive	198 (22,7) *15 (1,7)*		17 (16,0) *46 (30,3)*	
Traitement à l'initiation				
Hémodialyse	644 (72,8)		124 (81,6)	
Dialyse péritonéale	241 (27,2)		28 (18,4)	
Hypoalbuminémie (<35g/l)	304 (53,7) *319 (36,0)*		53 (56,4) *58 (38,2)*	
Anémie *	536 (69,9) *118 (13,3)*		98 (79,7) *29 (19,1)*	
Démarrage en urgence de la dialyse	271 (32,8) *59 (6,7)*		65 (45,8) *10 (6,2)*	
Initiation de l'HD sur cathéter	376 (60,4) *22 (3,2)*		90 (72,6) *4 (2,6)*	
Retard de croissance (Z-score taille <-2)	136 (11,8) *120 (13,6)*		25 (34,7) *80 (52,6)*	
Maigreur (Z-score IMC <-2)	90 (12,0) *136 (15,4)*		11 (15,5) *81 (53,3)*	

*Anémie : <10,5 g/dl pour les moins de 2 ans et <11 g/dl pour les 2 ans et plus

Abréviations : REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), IQ (Interquartile), CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), HD (Hémodialyse), IMC (Indice de masse corporelle)

c. Description de la population

Parmi les 885 patients inclus dans l'étude, 57% étaient des garçons, la plupart vivaient en zone urbaine (80,4%), et l'âge médian à l'initiation de la dialyse était 14,4 ans (Tableau 8). La cause la plus fréquente d'IRTT était les maladies glomérulaires ou vasculaires (36,8%), et 22,7% avaient été inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation. Les quintiles 1 à 4 de l'EDI comprenaient entre 12 et 20% des patients inclus alors que le quintile 5 représentait 41% des patients (Tableau 8). Les caractéristiques cliniques ne différaient pas selon les quintiles. En revanche, les patients dans les quintiles 1 et 3 de l'EDI étaient davantage inscrits préemptivement sur liste d'attente de greffe (environ 30%) par rapport aux enfants des quintiles 4 et 5 (environ 20%), et les patients du quintile 1 étaient plus jeunes à l'inscription que ceux du quintile 5 (13,9 ans vs. 15,4 ans). De plus, les patients du quintile 5 ont initié plus souvent leur traitement en hémodialyse que les patients du quintile 1 (76,9% vs.62%) et connaissaient plus souvent un retard de prise en charge (16,2% vs 6,4%) (Tableau 8). Les distributions des sujets selon leur année d'initiation de dialyse et selon le score continu de l'EDI sont présentées en Annexe 7 et en Annexe 8.

Tableau 8 - Caractéristiques de la population à l'initiation de la dialyse selon les quintiles de défavorisation (Quintile 5, les plus défavorisés) des 885 jeunes patients en IRTT en France. Données REIN, 2002-2015.

	Tous les enfants n = 885		Quintile 1 n = 121 (13,7%)		Quintile 2 n = 106 (12,0%)		Quintile 3 n = 120 (13,5%)		Quintile 4 n = 174 (19,7%)		Quintile 5 n = 364 (41,1%)	
Caractéristiques	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]
Sexe masculin	505 (57,1)		73 (60,3)		58 (54,7)		68 (56,7)		101 (58,0)		205 (56,3)	
Age à l'initiation de la dialyse (années)	885	14,4 [8,0 ; 17,9]	121	13,3 [5,9 ; 17,0]	106	13,8 [5,9 ; 17,8]	120	14,2 [7,7 ; 18,1]	174	15,2 [9,9 ; 18,0]	364	14,8 [9,2 ; 18,2]
Age à l'initiation de la dialyse (années)												
0 – 4	161 (18,2)		24 (19,8)		22 (20,8)		24 (20,0)		27 (15,5)		64 (17,6)	
5 – 12	198 (22,4)		32 (26,4)		24 (22,6)		27 (22,5)		41 (23,6)		74 (20,3)	
13 – 17	307 (34,7)		42 (34,7)		36 (34,0)		37 (30,8)		63 (36,2)		129 (35,4)	
18 – 20	219 (24,7)		23 (19,0)		24 (22,6)		32 (26,7)		43 (24,7)		97 (26,6)	
Age à l'inscription sur liste d'attente (années) *(manquants = 15)*	870	14,8 [8,7 ; 18,3]	116	13,9 [6,5 ; 17,4]	104	14,4 [6,8 ; 18,2]	119	15,2 [8,4 ; 18,4]	173	15,5 [9,8 ; 18,2]	359	15,4 [9,3 ; 18,5]
Maladie initiale												
CAKUT	195 (22,0)		31 (25,6)		22 (20,8)		25 (20,8)		39 (22,4)		78 (21,4)	
Néphropathie héréditaire	186 (21,0)		19 (15,7)		23 (21,7)		37 (30,8)		35 (20,1)		77 (19,8)	
Maladie glomérulaire/vasculaire	326 (36,8)		41 (33,9)		42 (39,6)		37 (30,8)		61 (35,1)		145 (39,8)	
Autre/Inconnu	178 (20,1)		30 (24,8)		19 (17,9)		21 (17,5)		39 (22,4)		69 (19,0)	
Type d'environnement (rural) *(manquants = 66)*	159 (19,4)		33 (28,4)		35 (34,3)		43 (37,4)		41 (25,6)		7 (2,1)	
Inscription préemptive *(manquants = 15)*	198 (22,7)		35 (30,2)		21 (20,2)		36 (30,3)		33 (19,2)		73 (20,3)	
Délai jusqu'à l'inscription sur liste (jours) *(manquants = 15)*	870	132,5 [13,2 ;312,7]	116	110,5 [-22,2 ; 290,7]	104	141,5 [29,2 ; 329,5]	119	115 [-8,5 ; 301,5]	172	146 [19,7 ; 324,5]	359	138 [25 ; 305]
Retard de prise en charge* *(manquants = 115)*	62 (11,4)		3 (6,2)		7 (13,2)		7 (13,2)		15 (16,1)		30 (16,4)	
Traitement à l'initiation												
Hémodialyse	644 (72,8)		75 (62,0)		71 (67,0)		85 (70,8)		133 (76,4)		280 (76,9)	

Dialyse péritonéale	241 (27,2)		46 (38,0)		35 (33,0)		35 (29,2)		41 (23,6)		84 (23,1)	
Démarrage en urgence de la dialyse *(manquants = 59)*	271 (32,8)		30 (27,8)		44 (45,8)		34 (30,6)		60 (35,9)		103 (29,9)	
Initiation HD avec un cathéter *(manquants = 22)*	376 (60,4)		38 (51,4)		52 (75,4)		46 (55,4)		80 (62,5)		160 (59,7)	
DFG (mL/min/1,73m²) *(manquants = 187)*	698	8,1 [5,9 ; 10,8]	101	7,7 [5,6 ; 10,5]	82	8,5 [6,0 ; 10,7]	94	8,4 [6,0 ; 10,9]	140	7,9 [6,2 ; 10,8]	281	8,2 [5,8 ; 10,8]
Albumine (g/l) *(manquants = 319)*	566	33,9 [26,0 ; 40,0]	49	34 [24,0 ; 38,0]	65	30,8 [22,0 ; 34,7]	70	36 [27,0 ; 41,2]	117	36 [27,7 ; 41,0]	245	33,6 [27,0 ; 39,8]
Hypoalbuminémie (<35g/l) *(manquants = 319)*	304 (53,7)		37 (53,6)		49 (75,4)		31 (44,3)		52 (44,4)		135 (55,1)	
Hémoglobine (g/dl) *(manquants = 118)*	767	9,7 [8,1 ; 11,1]	107	9,8 [7,7 ; 11]	92	9,6 [8,4 ; 11,7]	101	9,8 [8,5 ; 11,1]	151	9,5 [8,0 ; 10,9]	316	9,9 [8,3 ; 11,3]
Anémie ** *(manquants = 118)*	536 (69,9)		80 (74,8)		61 (66,3)		70 (69,3)		112 (74,2)		213 (67,4)	
Retard de croissance (Z-score taille <-2) *(manquants = 120)*	136 (11,8)		16 (14,8)		10 (10,5)		20 (19,6)		32 (20,6)		58 (19,0)	
Maigreur (Z-score IMC <-2) *(manquants = 136)*	90 (12,0)		14 (13)		20 (21,7)		11 (11,1)		16 (10,5)		29 (9,8)	90 (12,0)

* Seulement pour les enfants ayant initié une dialyse entre 2009 et 2015

**Anémie : <10,5 g/dl pour les moins de 2 ans et <11 g/dl pour les 2 ans et plus

Abréviations : EDI (European Deprivation Index), IRTT (insuffisance rénale terminale traitée), REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), IQ (Interquartile), CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), HD (Hémodialyse), DFG (Débit de filtration glomérulaire), IMC (Indice de masse corporelle)

d. Association entre défavorisation et prise en charge et état clinique à l'initiation de la dialyse

De façon générale, les estimations des mesures d'association entre la défavorisation et les indicateurs de prise en charge ou d'état clinique à l'initiation de la dialyse avaient des intervalles de confiance assez larges (Tableau 9, Tableau 10, Figure 25, Figure 26). Même si ces intervalles de confiance incitent à la prudence dans l'interprétation des résultats, des tendances se dégagent pour certains indicateurs.

Ainsi, la défavorisation estimée par l'EDI en quintile était principalement associée avec des indicateurs de prise en charge, et plus particulièrement avec la modalité de dialyse à l'initiation et le démarrage en urgence de l'hémodialyse sur cathéter. Après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion, la cote d'initier un traitement de suppléance en hémodialyse chez les enfants des zones défavorisées (quintile 4 et 5) était plus élevée que celle des enfants les moins défavorisés (Q4 vs. Q1 : OR 1,88, IC 95% 1,04-3,42 et Q5 vs. Q1 : OR 1,77, IC 95% 1,03-3,02) (Tableau 9, Figure 25), ainsi que Q2-Q5 vs. Q1 (OR 1,68, IC 95% 1,04-2,71) (Tableau 9). De plus, parmi les patients qui ont initiés un traitement en hémodialyse, l'EDI était significativement associé avec un démarrage en urgence avec un cathéter. Plus précisément, la cote d'un démarrage en urgence d'une hémodialyse avec un cathéter élevée chez les enfants les plus défavorisés (Q5), ou chez tous les enfants des quintiles 2 à 5, était plus de deux fois plus que celle des enfants les plus favorisés (Q1) (Q5 vs. Q1 OR 2,35, IC 95% 1,16-4 ,78; Q2-Q5 vs. Q1 : OR 2,53, IC 95% 1,30-4,91) (Tableau 9). Bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs, les enfants des quintiles 2 à 5 avaient plus fréquemment un retard de prise en charge par rapport aux enfants les moins défavorisés (Q1) (OR 2,64, IC 95%: 0,75-9,27, Tableau 9). Lorsque la défavorisation était estimée par l'EDI en continu (Figure 25), les tendances identifiées dans l'analyse des quintiles étaient retrouvées avec toutefois, une association plus claire pour la modalité de dialyse.

Concernant les indicateurs de l'état clinique, il est plus difficile de conclure à un lien avec la défavorisation. Les cotes de retard de croissance et de maigreur sont modérément plus élevées dans les quintiles 3 à 5 comparés au quintile 1, bien que ce ne soit pas statistiquement significatif (ex : Q5 vs. Q1 : OR 1,58, IC 95% : 0,82-3,08 et OR 1,27, IC 95% : 0,61-2,67, respectivement) (Tableau 10, Figure 26). Aucune tendance n'a été observée entre les quintiles ou les valeurs de l'EDI et les rapports de côtes de l'hypoalbuminémie ou l'anémie (Tableau 10, Figure 26).

Tableau 9 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en quintile) et des indicateurs de prise en charge à l'initiation de la dialyse chez des jeunes patients en IRTT en France. Données REIN, 2002 -2015 (n=885).

	OR*	IC 95%	p-valeur
Initiation en HD (vs. DP)			
Quintiles de l'EDI (n = 819)			
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		0,22
Q2	1,37	[0,72 ; 2,61]	
Q3	1,58	[0,83 ; 2,98]	
Q4	1,88	[1,04 ; 3,42]	
Q5 (plus défavorisés)	1,77	[1,03 ; 3,02]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 819)	1,68	[1,04 ; 2,71]	0,03
HD sur cathéter (vs. FAV)			
Quintiles de l'EDI (n = 571)			
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		0,07
Q2	2,90	[1,33 ; 6,31]	
Q3	1,14	[0,56 ; 2,31]	
Q4	1,46	[0,77 ; 2,78]	
Q5 (plus défavorisés)	1,66	[0,92 ; 2,98]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 571)	1,63	[0,95 ; 2,80]	0,08
Démarrage en urgence de la diayse (vs. planifié)			
Quintiles de l'EDI (n = 761)			
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		0,08
Q2	2,18	[1,16 ; 4,10]	
Q3	1,20	[0,64 ; 2,24]	
Q4	1,70	[0,96 ; 3,01]	
Q5 (plus défavorisés)	1,28	[0,74 ; 2,19]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 761)	1,49	[0,91 ; 2,44]	0,11
Démarrage en urgence de HD sur cathéter			
Quintiles de l'EDI (n = 564)			
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		0,01
Q2	4,12	[1,82 ; 9,31]	
Q3	1,63	[0,72 ; 3,65]	
Q4	2,84	[1,35 ; 5,98]	
Q5 (plus défavorisés)	2,35	[1,16 ; 4,78]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 564)	2,53	[1,30 ; 4,91]	0,01
Retard de prise en charge**			
Quintiles de l'EDI (n = 399)			0,61
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		
Q2	2,44	[0,56 ; 10,54]	
Q3	2,19	[0,51 ; 9,37]	
Q4	2,78	[0,71 ; 10,83]	
Q5 (plus défavorisés)	2,94	[0,78 ; 11,09]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 399)	2,64	[0,75 ; 9,27]	0,13

* Ajusté sur l'âge à l'initiation de la dialyse (spline), le type d'environnement (rural/urbain) et la maladie initiale (en quatre catégories)

**Seulement pour les enfants ayant initié une dialyse entre 2009 et 2015

Abréviations : EDI (European Deprivation Index), IRTT (insuffisance rénale terminale traitée), REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), OR (Odds ratio), IC (intervalle de confiance), HD (Hémodialyse), DP (Dialyse péritonéale), FAV (fistule artério-veineuse)

Tableau 10 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en quintile) et des indicateurs cliniques à l'initiation de la dialyse chez des jeunes patients en IRTT en France. Données REIN, 2002-2015 (n = 885).

	OR*	IC 95%	p-valeur
Retard de croissance			
Quintiles de l'EDI (n = 704)			
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		0,15
Q2	0,70	[0,29 ; 1,68]	
Q3	1,48	[0,69 ; 3,18]	
Q4	1,71	[0,85 ; 3,46]	
Q5 (plus défavorisés)	1,58	[0,82 ; 3,08]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 704)	1,42	[0,77 ; 2,60]	0,25
Maigreur			
Quintiles de l'EDI (n = 689)			
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		0,06
Q2	0,49	[0,22 ; 1,08]	
Q3	1,24	[0,50 ; 3,02]	
Q4	1,20	[0,54 ; 2,67]	
Q5 (plus défavorisés)	1,27	[0,61 ; 2,67]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 689)	1,02	[0,53 ; 1,94]	0,96
Anémie**			
Quintiles de l'EDI (n = 708)			
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		0,58
Q2	0,69	[0,36 ; 1,30]	
Q3	0,76	[0,40 ; 1,41]	
Q4	1,05	[0,58 ; 1,90]	
Q5 (plus défavorisés)	0,81	[0,48 ; 1,37]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 708)	0,82	[0,51 ; 1,34]	0,43
Hypoalbuminémie***			
Quintiles de l'EDI (n = 819)			
Q1 (moins défavorisés)	*Ref*		0,48
Q2	1,76	[0,88 ; 3,48]	
Q3	0,86	[0,46 ; 1,61]	
Q4	0,78	[0,42 ; 1,42]	
Q5 (plus défavorisés)	0,90	[0,49 ; 1,66]	
EDI binaire (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 819)	0,95	[0,57 ; 1,58]	0,86

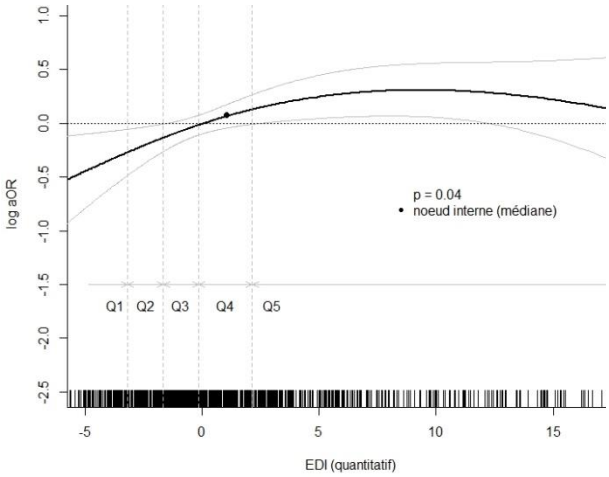
* Ajusté sur l'âge à l'initiation de la dialyse (spline), le type d'environnement (rural/urbain) et la maladie initiale (en quatre catégories)

**Anémie : <10,5 g/dl pour les moins de 2 ans et <11 g/dl pour les 2 ans et plus

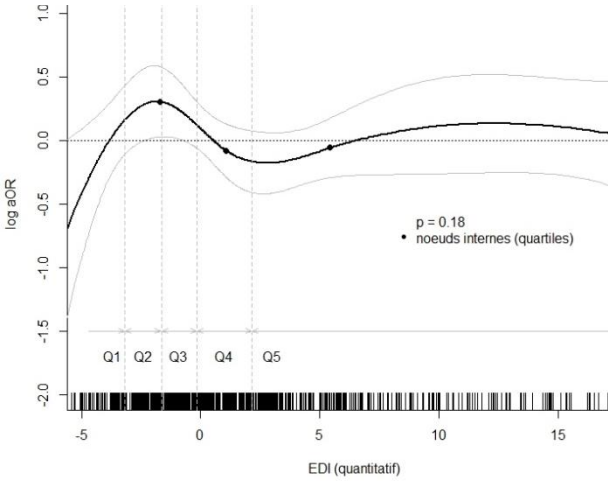
*** Hypoalbuminémie : < 35 g/l

Abréviations : EDI (European Deprivation Index), IRTT (insuffisance rénale terminale traitée), REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), OR (Odds ratio), IC (intervalle de confiance)

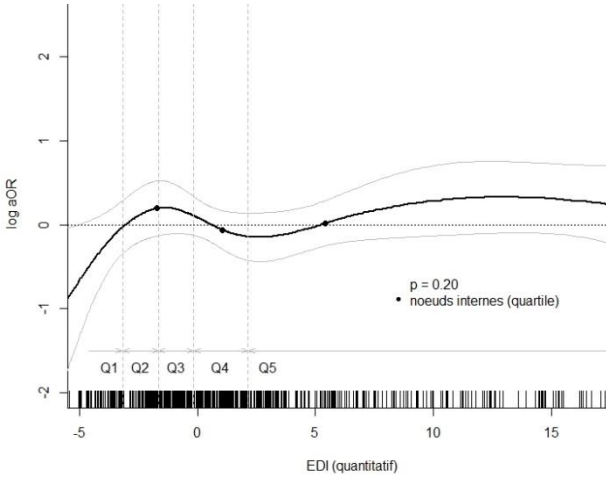
Hémodialyse (vs. Dialyse péritonéale)



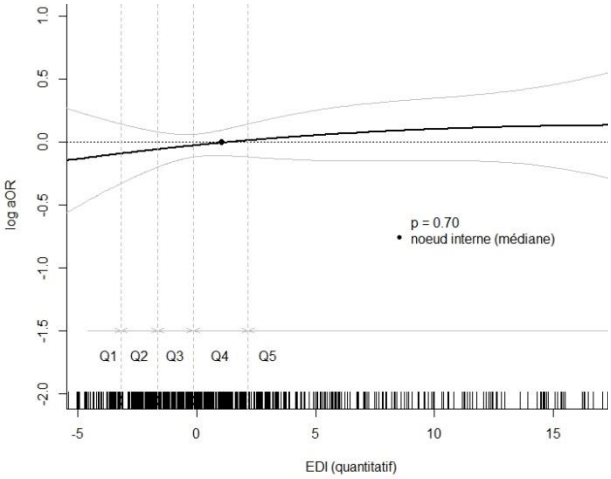
Démarrage de la dialyse en urgence (vs. planifié)



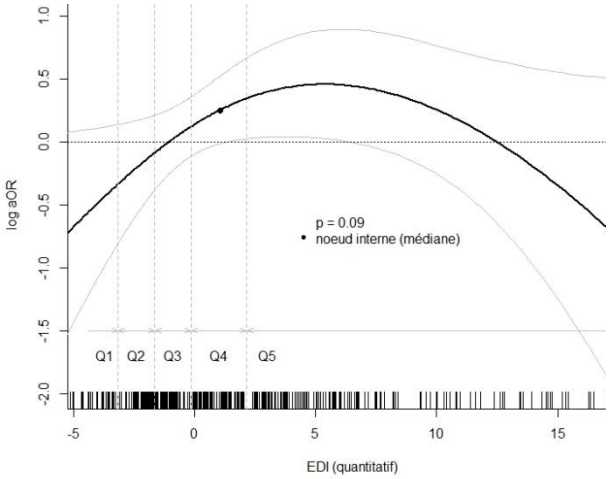
Démarrage en urgence de HD avec cathéter



HD avec un cathéter (vs. FAV)



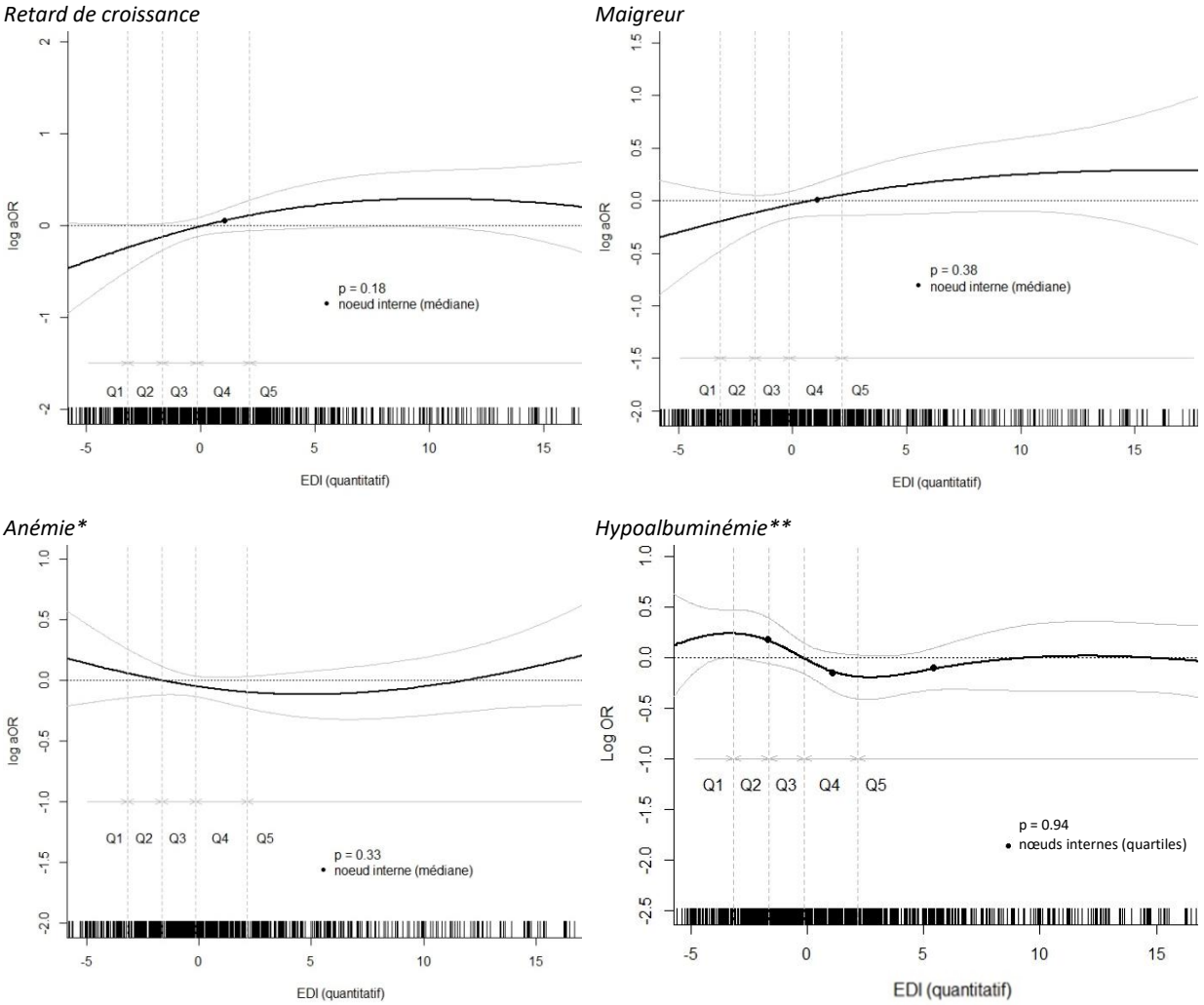
*Retard de prise en charge**



*Seulement pour les enfants ayant initié une dialyse entre 2009 et 2015

Figure 25 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en continu) et des indicateurs de prise en charge à l'initiation de la dialyse chez des jeunes patients en IRTT en France. Ajusté sur l'âge à la dialyse (spline), le type d'environnement (rural/urbain) et la maladie initiale (en quatre catégories). Données REIN, 2002-2015 (n=885).

Abréviations : EDI (European Deprivation Index), IRTT (insuffisance rénale terminale traitée), REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), OR (Odds ratio), HD (Hémodialyse), DP (Dialyse péritonéale), FAV (fistule artério-veineuse)



**Anémie : <10,5 g/dl pour les moins de 2 ans et <11 g/dl pour les 2 ans et plus

*** Hypoalbuminémie : < 35 g/l

Figure 26 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en continu) et des indicateurs cliniques à l'initiation de la dialyse chez des jeunes patients en IRTT en France. Ajusté sur l'âge à l'initiation de la dialyse (spline), le type d'environnement (rural/urbain) et la maladie initiale (en quatre catégories). Données REIN, 2002-2015 (n=885).

Abréviations : EDI (European Deprivation Index), IRTT (insuffisance rénale terminale traitée), REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), OR (Odds ratio)

V- Défavorisation et transplantation rénale

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre la défavorisation et l'échec de transplantation rénale chez les jeunes transplantés rénaux français.

1. Méthodes

a. Population

Les données sont issues d'une cohorte rétrospective de transplantés rénaux inscrits avant l'âge de 18 ans entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2014 à partir des applications Cristal et Diadem du registre REIN. Les critères d'inclusion sont d'avoir été inscrits sur la liste d'attente avant l'âge de 18 ans et d'avoir été greffés entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2014. Les sujets pour lesquels l'indice de défavorisation n'était pas disponible, n'ont pas été inclus.

b. Evènement d'intérêt

L'évènement principal d'intérêt correspond à l'échec de transplantation rénale. Cet évènement peut se manifester selon trois modalités différentes, la première survenant parmi :

- l'initiation de la dialyse ou le retour en dialyse selon que le patient a reçu une greffe préemptive ou non,
- la retransplantation,
- le décès.

Cette dernière modalité peut être considérée comme faisant partie de l'évènement ou comme risque compétitif. Dans ce deuxième cas, un évènement excluant le décès est alors défini comme étant plus spécifiquement la première modalité survenant entre le retour en dialyse et la retransplantation.

La durée de suivi de chaque sujet a été calculée à partir de la date à laquelle il a été greffé (transplantation = t0) jusqu'à l'évènement étudié ou la date de dernières nouvelles s'il n'a pas subi cet évènement, avec une date de point établie au 31 décembre 2015. L'axe du temps choisi pour cette étude est celui défini par le délai depuis la transplantation rénale (représenté par une flèche sur la Figure 27).

Dans la Figure 27 sont présentés trois exemples de patients pouvant être rencontrés dans la base de données (non exhaustifs). Le premier n'a jamais été dialysé, et après être inscrit sur la liste d'attente de la transplantation, reçoit une greffe rénale préemptive. Puis au cours de son suivi, il ne présente pas l'évènement et est donc censuré à droite à la date de point.

Les cas 2 et 3 sont tous deux des patients dialysés. Le cas 2 est inscrit après avoir commencé sa dialyse, est transplanté puis est décédé avant le 31/12/2015. Le cas 3 est lui inscrit de façon préemptive, c'est-à-dire avant de recevoir un traitement de suppléance, est ensuite mis en dialyse avant d'être transplanté. Enfin il a eu un échec de greffe correspondant à un retour en dialyse.

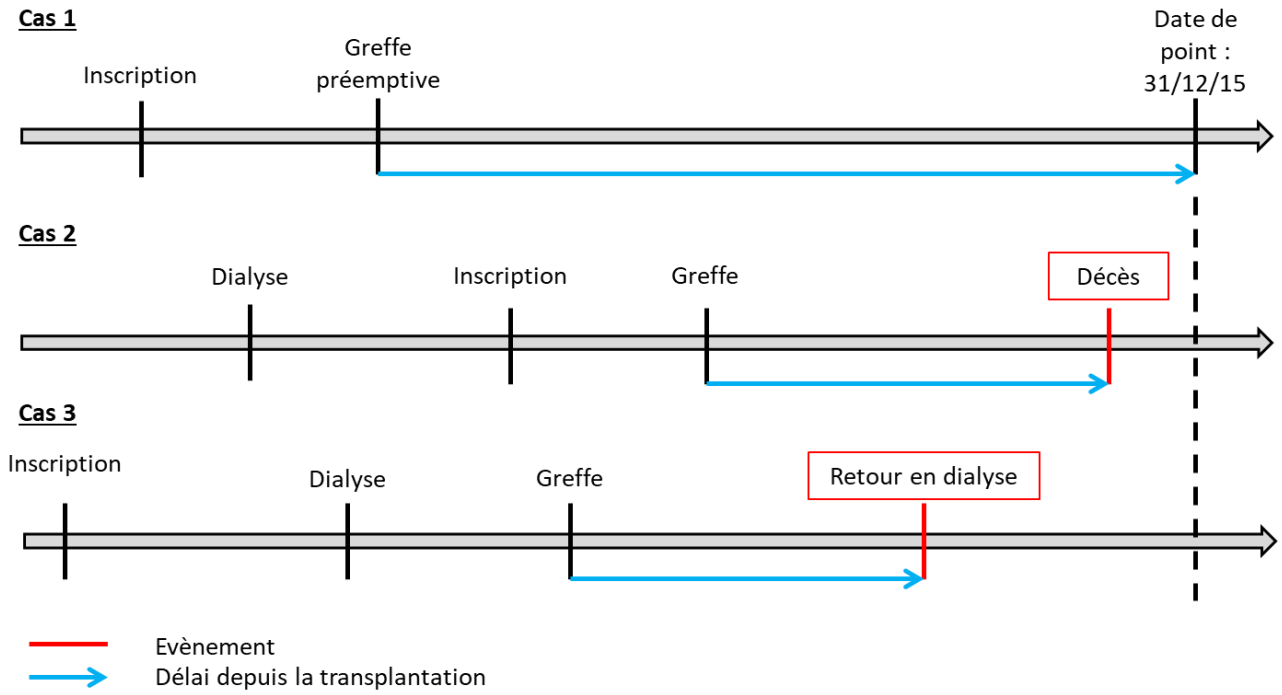


Figure 27 - Exemples fictifs de la chronologie du suivi de trois patients.

c. Tiers facteurs

Comme dans l'étude précédente, nous avons identifié les facteurs d'ajustement à l'aide d'un diagramme causal (Figure 28), construit en principalement grâce aux données de la littérature.

Les potentiels **facteurs de confusion** sont :

- *La maladie initiale* : catégorisée en quatre catégories, il peut s'agir soit d'une anomalie congénitale du rein et des voies urinaires (dysplasies/uropathies regroupées sous le terme de CAKUT), soit d'une néphropathie héréditaire, soit d'une maladie glomérulaire ou vasculaire soit d'une maladie autre ou inconnue.

Certaines maladies initiales comme les néphropathies glomérulaires impliquent une progression plus rapide que d'autres comme les CAKUT. Cette différence pourrait impacter le niveau de défavorisation dans le sens où les maladies rénales chroniques longues peuvent augmenter le risque de défavorisation. De plus, la maladie initiale est connue pour être associée avec l'échec de transplantation rénale (Roussey-Kesler,Decramer, 2011; Legendre et al., 2014).

- *La durée de dialyse* : temps que l'enfant ou l'adolescent a passé en dialyse jusqu'à la greffe.

La durée de dialyse joue un rôle à la fois sur l'échec de greffe puisqu'un temps élevé de dialyse augmente le risque de rejet (Ishitani et al., 2000; Legendre et al., 2014) mais aussi sur la défavorisation avec l'hypothèse qu'une durée importante est un poids plus important pour les parents, qui voient leurs vies s'organiser autour des séances de dialyse pour accompagner leurs enfants ce qui peut potentiellement impacter sur leur travail, revenu etc.

- *L'âge au traitement de suppléance :* âge du sujet au moment de la mise sous traitement qui peut correspondre soit à l'âge à la greffe (pour ceux bénéficiant d'une greffe préemptive) soit à l'âge à la dialyse.

Dans le même raisonnement que précédemment, ce facteur peut être associé avec les deux variables d'intérêt. En effet, il a été montré qu'il existait des âges et donc des périodes à risque d'échec pour la réalisation de la transplantation rénale (Ishitani et al., 2000; Rees et al., 2006; Dobbels et al., 2010; Muneeruddin et al., 2010; Kabore et al., 2017). De plus, un enfant ayant débuté un traitement par dialyse tôt suppose une dépendance importante dès le plus jeune âge, ce qui peut entrainer davantage de contraintes pour les parents responsables, contraintes qui se retrouvent aussi quand l'âge à la greffe préemptive est jeune, avec des enfants très dépendants de leurs parents notamment pour la prise des médicaments, la vérification d'une bonne hydratation ou la constitution d'une bonne alimentation. Ces contraintes peuvent donc avoir un impact sur le niveau de défavorisation de la famille (parent devant rester à la maison, congés plus fréquents…).

- *Le type d'environnement* : catégorise l'environnement en milieu urbain ou rural.

Il a été montré que la défavorisation peut être différente en fonction du milieu (rural/urbain). De plus, l'accès aux soins et donc dans la prise en charge plus ou moins rapide des malades, peut également potentiellement différer selon le milieu rural ou urbain (Pornet et al., 2012).

Le potentiel **modificateur d'effet** est :

- *Le sexe du receveur*

Nous émettons l'hypothèse selon laquelle l'effet de la défavorisation pourrait être différent chez les filles et les garçons. En effet, l'effet de la défavorisation pourrait en partie s'expliquer, s'il existe, par une moins bonne adhérence au traitement immunosuppresseur. Or, les filles et les garçons peuvent potentiellement avoir des comportements différents vis-à-vis de l'adhérence au traitement, en partie à cause des effets secondaires. L'effet de la défavorisation qui passerait par l'adhérence (non mesurée dans les données disponibles) pourrait donc dépendre du sexe (Kabore et al., 2017).

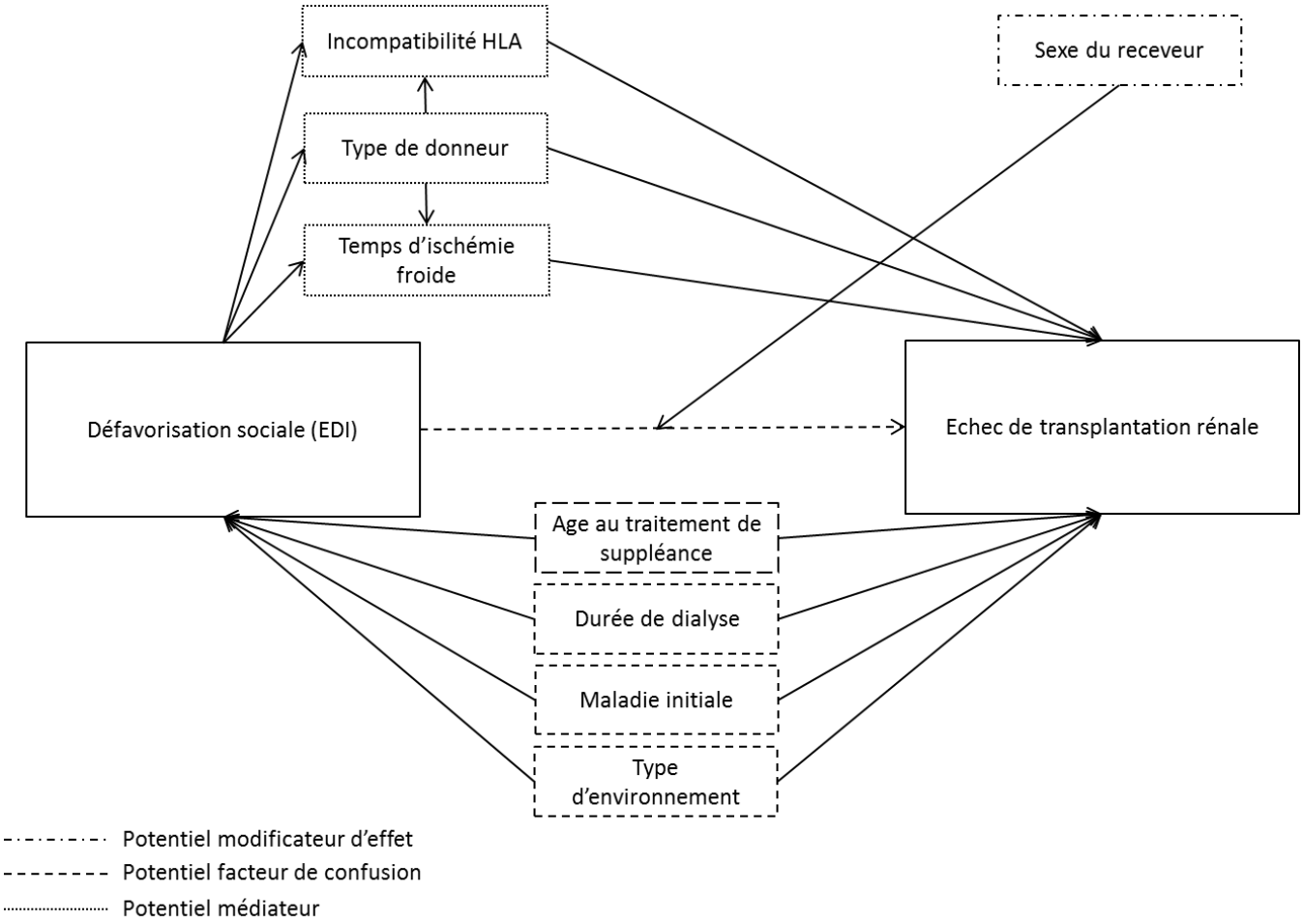


Figure 28 - Relations causales supposées entre la défavorisation sociale (mesurée par l'EDI) et l'échec de transplantation rénale, et ses potentiels facteurs de confusion, modificateurs d'effet et médiateurs.

Enfin, les potentiels **médiateurs** ont été identifiés en partant du postulat que les personnes défavorisées ont tendance à avoir un moins bon état de santé général que les personnes favorisées. Or, si le sujet est en moins bonne santé, la priorité des soignants sera de traiter rapidement le patient (par le moyen de la transplantation ici) et non d'attendre le greffon optimal. Les médiateurs éventuels pourraient donc être ceux définissant la qualité du greffon :

- *Le type de donneur* : s'il est vivant ou décédé au moment du prélèvement.

Les greffons issus de donneur vivant ont tendance à avoir une survie meilleure, et sont donc un indicateur d'une meilleure qualité du greffon (Gjertson,Cecka, 2001; Rees et al., 2006; Muneeruddin et al., 2010; Van Arendonk et al., 2013; Legendre et al., 2014; Kabore et al., 2017).

- *L'incompatibilité HLA* : il existe trois types d'incompatibilité (les incompatibilités HLA A, HLA B et HLA DR). La variable a été catégorisée en 2 classes : une classe pour l'absence d'incompatibilités ou la présence d'une ou de deux incompatibilités, une pour la présence de trois à six incompatibilités.

Une plus grande incompatibilité HLA augmente le risque de rejeter greffon (Ishitani et al., 2000; Gjertson,Cecka, 2001; Roussey-Kesler,Decramer, 2011; Legendre et al., 2014).

- *La durée d'ischémie froide* : pour rappel, il s'agit de l'intervalle de temps pendant lequel les organes ou les tissus à transplanter sont privés de sang et d'oxygène. Plus le temps d'ischémie froide est long et plus la qualité du greffon diminue, ce qui augmente le risque d'échec de greffe (Goldfarb-Rumyantzev et al., 2006; Roussey-Kesler,Decramer, 2011; Legendre et al., 2014).

d. Analyses statistiques

i. Analyse de survie

L'association entre le niveau de défavorisation estimée par l'EDI et l'échec de greffe a été étudiée à l'aide d'un modèle de Cox pour l'évènement composite incluant le décès (retour en dialyse / retransplantation / décès). La version 2007 de l'EDI a été utilisée et a été modélisée en continu et en quintile. L'EDI a été aussi modélisé en binaire, mais cette fois-ci nous avons comparé les plus défavorisés (quintile 5) à tous les autres (quintiles 1 à 4).

L'hypothèse d'**indépendance** des observations n'était pas vérifiée dans cette étude en raison de la présence d'individus appartenant aux mêmes IRIS. En tout, 918 IRIS différents ont été identifiés dans notre population : 853 ne comprenant qu'un seul individu, 63 composés de deux individus et 2 en comprenant trois. Pour prendre en compte l'intracorrélation entre les différents membres d'un même IRIS, nous avons envisagé l'utilisation d'un modèle à fragilité mais deux problèmes se sont posés (Duchateau,Janssen, 2007; Wienke, 2010; Hanagal, 2011). Le premier, d'ordre technique, venait du fait que la majorité des IRIS ne comprenait qu'un patient, ce qui créa de la surdispersion et donc une instabilité dans le modèle. Le second, plus conceptuel, était qu'il était compliqué d'interpréter un effet de l'EDI conditionnellement à l'IRIS alors qu'il n'existe qu'un seul EDI par IRIS. Nous avons donc utilisé une approche marginale du modèle de Cox. Cette approche permet d'estimer les rapports de risques instantanés par un Cox classique tout en considérant la dépendance des temps de survie entre les sujets d'un même IRIS. Cette dépendance des temps de survie est prise en compte dans le calcul d'un estimateur corrigé et robuste (estimateur sandwich) de la matrice de variance – covariance des paramètres du modèle (Paul,Zaihra, 2008). Les tests globaux ont été effectués à l'aide du test de Wald, le test de rapport de vraisemblance partielle ne prenant pas en compte des variances robustes.

La vérification de l'hypothèse de **proportionnalité des risques instantanés** a été faite avec la méthode des résidus de Schoenfeld.

ii. Modélisation des variables quantitatives

Pour vérifier la **log-linéarité des variables quantitatives** (EDI, âge au traitement de suppléance, durée de dialyse), des splines pénalisées à quatre degrés de liberté ont été utilisées (fonction *pspline* dans la fonction *coxph* de R). Ces splines permettent suffisamment de flexibilité, sans nécessité de fixer le nombre et la position des nœuds. Cette flexibilité est contrôlée par un paramètre de lissage, qui va pénaliser la fonction choisissant le nombre de nœud suffisant. Ce paramètre de lissage est déterminé en fixant le nombre de degré de liberté (Eilers PHC, 1996; Leffondre et al., 2014). La linéarité des variables a été étudiée graphiquement à partir des résultats des fonctions splines obtenues.

iii. Analyse de médiation

Afin de quantifier l'effet direct et indirect de l'EDI, nous avons réalisé deux analyses de médiation. Dans la première, les médiateurs étaient le nombre d'incompatibilités HLA (0-2, 3-6) et le type de donneur (vivant vs. décédé), dans la deuxième, le nombre d'incompatibilités HLA et le temps d'ischémie froide (variable quantitative continue, elle a été binarisée (< vs. ≥ 954 minutes) selon la médiane de sa distribution en raison d'un effet non linéaire du logarithme du risque instantané de perte du greffon. Le type de donneur et le temps d'ischémie froide n'ont pas été inclus dans la même analyse de médiation en raison de leur corrélation très importante. Les deux analyses ont été réalisées en utilisant l'approche contrefactuelle (introduite dans le chapitre Matériel et méthodes) pour des données de survie avec des médiateurs multiples. Plus précisément, nous avons réalisés des modèles de régression logistique séparément pour chaque médiateur et un modèle de Cox pour l'échec de greffe, avec l'EDI en binaire, et nous avons dérivé l'effet direct et indirect de la défavorisation comme décrit par Huang and Yang (Huang,Yang, 2017).

iv. Analyse de sensibilité : avec risques compétitifs et imputation

Dans une première analyse de sensibilité, nous avons réalisé un ajustement supplémentaire sur la présence de comorbidités (vs. l'absence). Ces comorbidités ont été définies comme pouvant être des handicaps visuels ou une cécité, des handicaps auditifs, des handicaps moteurs, des handicaps psychomoteurs, et/ou des troubles du comportement. Ces comorbidités correspondent habituellement à des anomalies congénitales, et sont donc présentes avant la transplantation. En raison d'un nombre très important de données manquantes (presque la moitié), nous avons imputé les données avec la même méthode d'imputation multiple utilisée dans la précédente étude (package MICE, R). De la même façon, nous avons choisi les variables pour l'imputation à partir de la littérature : sexe, maladie initiale, greffe préemptive, durée de dialyse (si dialyse), temps sur liste d'attente de greffe, et âge du receveur.

Dans une seconde analyse de sensibilité, nous avons pris en compte le décès comme un risque compétitif. Un modèle de Cox cause-spécifique a donc été réalisé pour étudier l'association entre la défavorisation et l'évènement excluant le décès (retour en dialyse / retransplantation) en censurant au décès (Noordzij et al., 2013).

2. Résultats

a. Sélection de la population d'étude

Parmi les 1248 enfants et adolescents inscrits sur la liste d'attente de greffe rénale avant l'âge de 18 ans, et qui ont été transplantés entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2014, 198 ont été exclus (Figure 29). Cette exclusion s'explique par l'incapacité de leur attribuer un IRIS à partir de l'adresse postale et donc d'identifier un score EDI correspondant. Plus précisément, 101 personnes domiciliées à l'étranger ou dans les DROM ont été exclues dès le départ, en raison de l'application de cartes de géocodage différentes et plus complexes pour les DROMS et d'inexistence d'IRIS à l'étranger. Sept cas présentaient une adresse à l'hôpital ce qui rendait impossible l'attribution d'un niveau de défavorisation reflétant la réalité. Enfin, pour 90 sujets vivants en métropole, le choix de l'IRIS correspondant à l'adresse ne fut pas réalisé parce qu'il y avait trop d'ambiguïté. En effet, beaucoup d'adresses étaient incomplètes (pas de numéro de maison, seulement le code postal). Or certaines rues, certaines villes traversent ou sont découpées en plusieurs IRIS et comportent donc plusieurs index de défavorisation. Il a donc été choisi de les exclure. L'échantillon d'étude était donc composé de 1050 enfants et adolescents pour l'analyse brute et de 978 enfants et adolescents pour l'analyse principale ajustée sur le type d'environnement (rural/urbain).

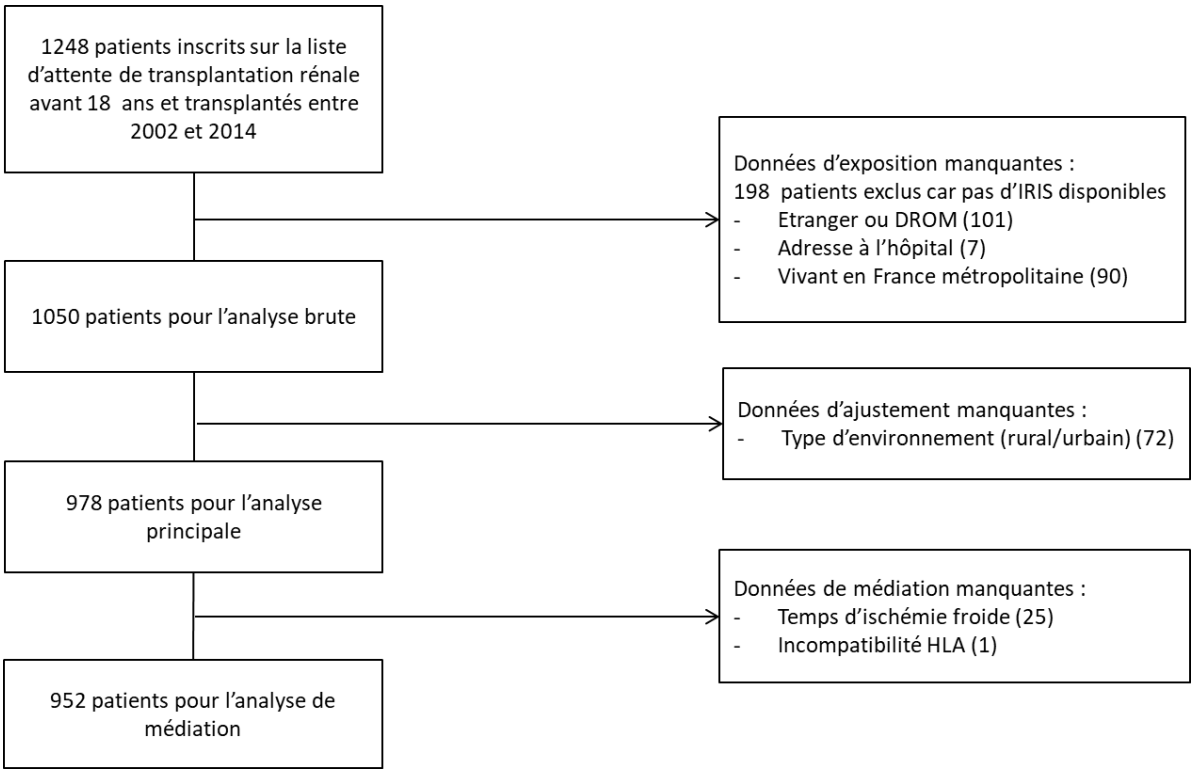


Figure 29 - Sélection des enfants à partir du registre français REIN pour l'étude sur l'échec de transplantation rénale, 2002-2014.

b. Comparaison inclus/exclus

La répartition des caractéristiques observées était globalement différente entre les enfants et adolescents inclus et ceux non-inclus dans l'échantillon, excepté pour le taux de d'incompatibilités HLA et le temps d'ischémie froide qui étaient semblables entre les groupes (Tableau 11).

Les sujets inclus dans l'échantillon étaient plus souvent des garçons, souffraient davantage de CAKUT et de néphropathie héréditaire, et ont bénéficié plus souvent de greffe préemptive comparés aux deux groupes de sujets exclus (domiciliés dans les DROM ou à l'étranger, et ceux vivant en métropole mais n'ayant pas pu être localisés précisément). De la même manière, les patients exclus présentaient plus de maladie glomérulaire ou vasculaire et avaient un temps d'attente sur liste de greffe plus long. Comparés aux sujets inclus, les étrangers et les domiciliés des DROM étaient davantage traités en hémodialyse. Les étrangers et habitants des DROM avaient reçu davantage de greffons issus de donneur vivant que les inclus (Tableau 11).

Nous notons aussi une survie avec un greffon fonctionnel moins bonne chez les individus exclus pour cause de problèmes de localisation (Figure 30 et Tableau 11).

Tableau 11 - Caractéristiques des patients inclus et exclus de l'étude sur l'échec de transplantation rénale. Données REIN, 2002-2014.

	Patients inclus		Patients exclus : étrangers et DROM		Patients exclus : problème de localisation	
Caractéristiques	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]
Du receveur						
Sexe (masculin)	624 (59,4)		44 (43,6)		50 (55,6)	
Age à la greffe (années)	1050	13,3 [7,7- 16,4]	101	13,9 [10,7-16,5]	90	15,1 [10,4-16,8]
Maladie initiale						
CAKUT uropathie/dysplasie	368 (35,1)		32 (31,7)		28 (31,1)	
Néphropathie héréditaire	206 (19,6)		14 (13,9)		15 (16,7)	
Maladie glomérulaire/vasculaire	272 (25,9)		33 (32,6)		31 (34,4)	
Autre/Inconnu	204 (19,4)		22 (21,8)		16 (17,7)	
Greffe préemptive	242 (23,1)		9 (8,9)		14 (15,6)	
Temps d'attente de greffe (mois)	1050	4,7 [2,0-11,0]	101	7,8 [1,6-24,0]	90	5,1 [2,7-12,6]
Durée de dialyse (mois)	808	12,3 [6,3-23,7]	92	25,1 [13,6-41,8]	76	13,8 [7,9-23,6]
Modalité de dialyse						
Hémodialyse	582 (72,8)		67 (79,8)		57 (80,3)	
Dialyse péritonéale	218 (27,2)		17 (20,2)		14 (19,7)	
Du donneur						
Type de donneur (vivant)	135 (12,9)		32 (31,7)		11 (12,2)	
Age (année)	915	15 [11-18]	68	16 [12,0-19,3]	79	16 [11,5-22,0]
De la transplantation						
Incompatibilités HLA						
0-2	200 (19,1)		24 (24,0)		18 (20,0)	
3-4	708 (67,5)		63 (63,0)		60 (66,7)	
5-6	141 (13,4)		13 (13,0)		12 (13,3)	
Durée d'ischémie froide (heures)	1024	15,9 [12,0-20,0]	99	17 [3,2-22,8]	89	15,3 [12,2-17,9]
Echec de greffe	211 (20,1)		20 (19,8)		36 (40,0)	
Retransplantation	96 (45,5)		5 (25,0)		9 (25,0)	
Retour en dialyse	94 (44,6)		13 (65,0)		26 (72,2)	
Décès avant l'échec de greffe	21 (10,0)		2 (10,0)		1 (2,8)	

Abréviations : REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), IQ (Interquartile), CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), HLA (Human Leukocyte Antigen)

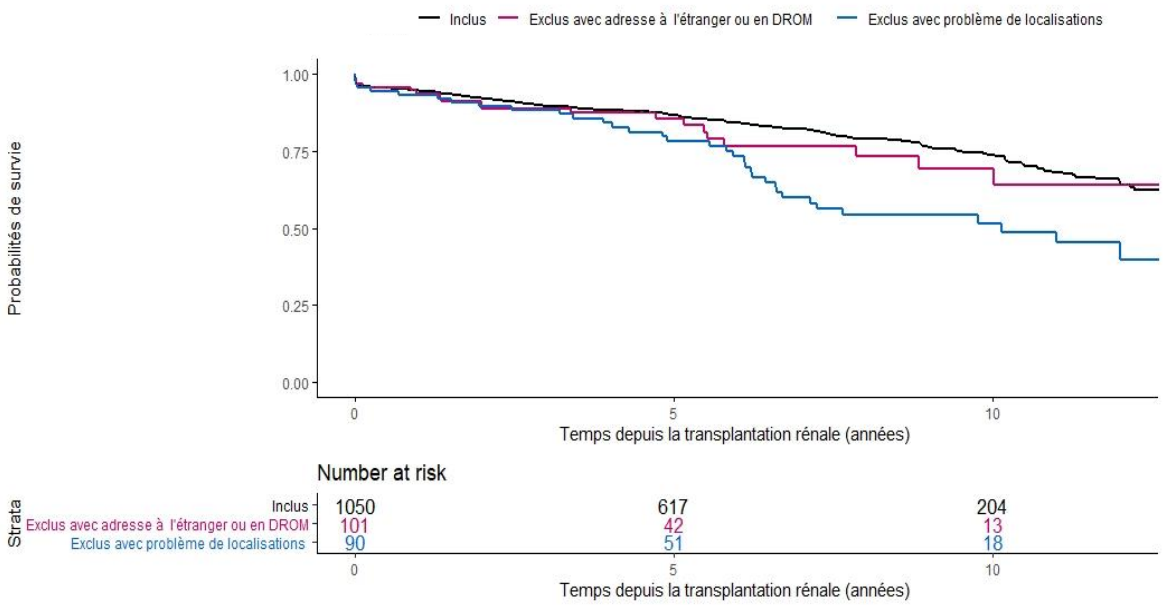


Figure 30 - Probabilité de survivre avec un greffon fonctionnel selon les inclus et non inclus dans l'étude estimée par l'estimateur Kaplan-Meier. Données REIN, 2002-2014.

c. Description de la population

Parmi les 1050 patients constituant l'échantillon, environ 60% étaient de sexe masculin, avec un âge médian à la greffe de 13,3 ans (IQ : [7,7 ; 16,4]) (Tableau 12). La majorité avait un CAKUT (35,1%) comme maladie initiale. Seulement 23 % ont bénéficié d'une greffe préemptive. Ceux ayant été dialysés avant d'être transplantés l'avaient été en médiane pendant 12,3 mois (IQ : [6,3 ; 23,7]) à un âge médian de 12,1 ans (IQ : [5,7 ; 15,4]) et majoritairement en hémodialyse (72,8 %). Le délai d'attente médian entre l'inscription sur liste d'attente et l'accès à la greffe était d'environ 5 mois (IQ : [2,0 ; 11,0]). Dans 12,1 % des cas, les enfants et adolescents inclus ont été transplantés avec un rein issu d'un donneur vivant. La médiane d'âge de l'ensemble des donneurs qu'ils soient vivants ou décédés était de 15 ans. Concernant les caractéristiques propres à la transplantation, la plupart des sujets avaient 3 ou 4 incompatibilités HLA (67,5 %) et une durée médiane d'ischémie froide de 15,9 heures (Tableau 12). Les distributions des sujets selon leur année de transplantation rénale et selon le score continu de l'EDI sont présentées en Annexe 7 et en Annexe 8.

Tableau 12- Caractéristiques de la population à la transplantation rénale selon les quintiles de défavorisation (Quintile 5, les plus défavorisés) des 1050 jeunes transplantés rénaux en France. Données REIN, 2002-2014.

	Tous les enfants n = 1050		Quintile 1 n = 152 (14,5%)		Quintile 2 n = 166 (15,8%)		Quintile 3 n = 152(14,5%)		Quintile 4 n = 196 (18,6%)		Quintile 5 n = 384 (36,6%)	
Caractéristiques	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]	n (%)	Médiane [IQ]
Du receveur												
Sexe masculin	624 (59,4)		96 (63,2)		102 (61,4)		87 (57,2)		120 (61,2)		219 (57,0)	
Age à la greffe (années)	1050	13,3 [7,7 ; 16,4]	152	13,0 [6,2 ; 16,3]	166	13,2 [7,7 ; 16,4]	152	12,8 [7,4 ; 16,0]	196	13,9 [9,1 ; 17,1]	384	13,4 [8,1 ; 16,2]
Environnement (rural) (manquants = 72)	203 (20,8)		42 (28,2)		58 (36,2)		53 (36,8)		40 (22,2)		10 (2,9)	
Maladie initiale												
CAKUT	368 (35,1)		60 (39,5)		56 (33,7)		53 (34,9)		80 (40,8)		119 (31,0)	
Néphropathie héréditaire	206 (19,6)		32 (21,1)		32 (19,3)		29 (19,1)		34 (17,3)		79 (20,6)	
Maladie glomérulaire/vasculaire	272 (25,9)		35 (23,0)		44 (26,5)		31 (20,4)		47 (24,0)		115 (29,9)	
Autre/Inconnue	204 (19,4)		25 (16,4)		34 (20,5)		39 (25,7)		35 (17,9)		71 (18,5)	
Comorbidités (manquants = 564)	102 (21,0)		13 (20,0)		13 (19,1)		16 (25,4)		20 (25,0)		40 (19,1)	
Z-score taille (manquants = 503)	547	-0,65 [-1,7 ; 0,4]	74	-0,56 [-1,4 ; 0,3]	82	-0,53 [-1,3 ; 0,1]	72	-0,85 [-1,9 ; 0,5]	102	-0,64 [-1,8 ; 0,4]	217	-0,72 [-1,8 ; 0,5]
Temps sur liste d'attente de greffe (mois)	1050	4,7 [2,0 ; 11,0]	152	4,5 [1,5 ; 10,6]	166	4,6 [2,0 ; 9,5]	152	4,5 [2,1 ; 11,2]	196	4,6 [1,9 ; 12,6]	384	5,2 [2,2 ; 11,2]
Greffe préemptive	242 (23,0)		47 (30,9)		42 (25,3)		46 (30,3)		47 (23,9)		60 (15,6)	
Durée de dialyse (mois)	808	12,3 [6,3 ; 23,7]	105	10,1 [4,6 ; 16,9]	124	12,7 [6,6 ; 23,2]	106	11,7 [6,6 ; 23,2]	149	13,2 [7,3 ; 26,7]	324	12,5 [6,3 ; 24,3]
Age à la dialyse (années)	808	12,1 [5,7 ; 15,4]	105	11,7 [3,8 ; 11,7]	124	11,9 [5,0 ; 15,7]	106	11,0 [4,8 ; 15,0]	149	13,0 [7,6 ; 15,6]	324	12,2 [6,0 ; 15,0]
Modalité de dialyse (manquants = 8)												
Hémodialyse	582 (72,8)		71 (67,6)		93 (75,0)		71 (67,6)		103 (70,1)		244 (76,5)	
Dialyse péritonéale	218 (27,2)		34 (32,4)		31 (25)		34 (32,4)		44 (29,9)		75 (23,5)	

Du donneur												
Donneur vivant	135 (12,1)		32 (21,1)		32 (19,3)		14 (9,2)		28 (14,3)		29 (7,6)	
Age (années) (manquants = 135)	915	15,0 [11,0 ; 18,0]	120	15,0 [11,0 ; 19,0]	134	14,0 [11,0 ; 18,0]	138	15,0 [11,3 ; 18,0]	168	15,0 [10,8 ; 20,0]	355	15,0 [11,0 ; 18,5]
De la transplantation												
Incompatibilités HLA (manquants = 1)												
0-2	200 (19,1)		34 (22,4)		39 (23,5)		26 (17,1)		33 (16,9)		68 (17,7)	
3-4	708 (67,5)		104 (68,4)		106 (63,9)		98 (64,5)		134 (68,7)		266 (69,3)	
5-6	141 (13,4)		14 (9,2)		21 (12,7)		28 (18,4)		28 (14,4)		50 (13,0)	
Durée d'ischémie froide (heures) (manquants = 26)	1024	15,9 [12 ;20]	148	14,7 [10 ; 19]	162	15,9 [10,8 ; 20,1]	149	15,1 [12,0 ; 20,3]	190	16,0 [12,1 ; 19,0]	375	16,7 [13,3 ; 20,1]
Echec de greffe	211 (20,1)		20 (13,2)		31 (18,7)		28 (18,4)		41 (20,9)		91 (23,7)	
Retransplantation	96 (45,5)		12 (7,9)		11 (6,6)		12 (7,9)		18 (9,2)		43 (11,2)	
Retour en dialyse	94 (44,6)		4 (2,6)		18 (10,8)		11 (7,2)		20 (10,2)		41 (10,7)	
Décès avant l'échec de greffe	21 (10,0)		4 (2,6)		2 (1,2)		5 (3,2)		3 (1,5)		7 (1,8)	

Abréviations : REIN (Réseau épidémiologique et information en néphrologie), IQ (Interquartile), CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), HLA (Human Leukocyte Antigen)

Parmi ces 1050 sujets, 211 enfants et adolescents ont présenté un échec de greffe incluant 21 décès. Ces échecs de greffe étaient en grande partie des retours en dialyse (44,6%) et des retransplantations (45,5%), les décès représentant environ 10% des cas (Tableau 12).

Les quintiles 1 à 4 de l'EDI comprenaient chacun entre 14 à 19% des patients contrairement au quintile 5, qui lui comportait près de 37% de la population d'étude (Tableau 12). Concernant les caractéristiques à la transplantation, il existe quelques différences entre les quintiles. En effet, les patients du quintile 5 avaient tendance à :

- moins vivre dans les zones rurales (2,9% contre 20 à 36% dans les autres quintiles),
- à être traités davantage en hémodialyse (76,5% dans Q5 contre 67,6% dans Q1),
- à recevoir moins de greffe avec donneur vivant (7,6% dans Q5 contre environ 20% pour Q1-Q2).

Cependant pour toutes les autres caractéristiques, comme l'âge à la greffe, la maladie initiale, le temps sur liste d'attente, les incompatibilités HLA, la durée d'ischémie froide, les différents groupes de défavorisation apparaissaient comparables (Tableau 12).

d. Probabilités de survie avec un greffon dans chaque quintile de l'EDI

La survie avec un greffon fonctionnel avait tendance à être meilleure en tout temps après la transplantation pour le quintile 1 moins défavorisés (courbe en noir de la Figure 31) que pour le quintile 5 plus défavorisé (courbe rose).

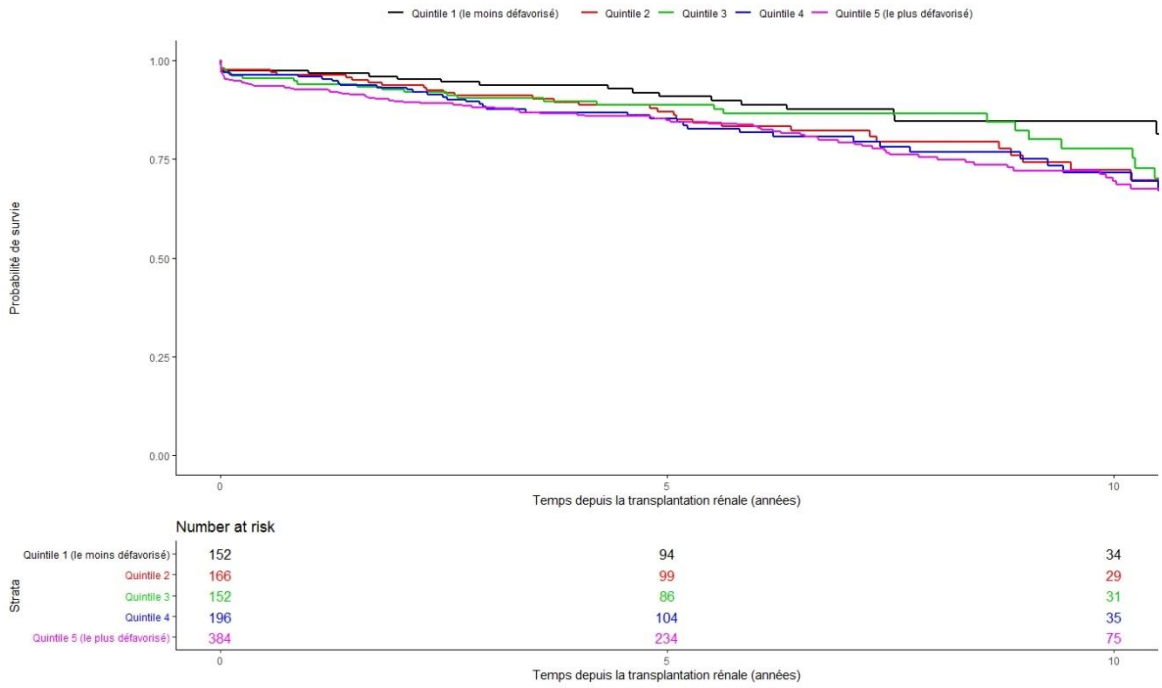


Figure 31 - Probabilité de survivre avec un greffon fonctionnel selon les quintiles de défavorisation estimée par l'estimateur Kaplan-Meier et comparé avec le test du log-rank (p = 0,113). Données REIN, 2002-2014 (n=1050).

e. Association défavorisation et échec de transplantations rénale

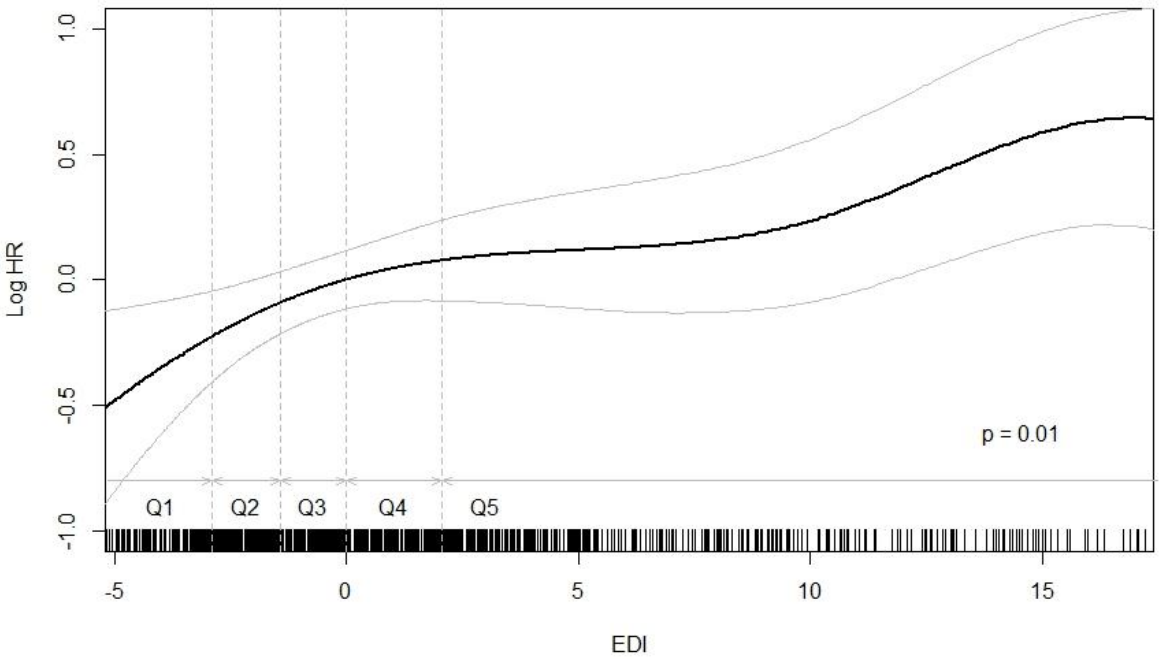


Figure 32 - Association entre la défavorisation sociale estimée par l'European Deprivation Index (EDI en continu) et l'échec de transplantation rénale (incluant les décès) chez les jeunes patients transplantés rénaux en France. Ajustée sur l'âge à l'IRT (p-spline), la durée de dialyse (p-spline), le type d'environnement (rural/urbain) et la maladie initiale (en quatre catégories). Données REIN, 2002-2014 (n=978).

En quantitatif, l'EDI était statistiquement associé avec l'échec de greffe (p = 0,01). L'évolution du rapport des risques instantanés d'échec de greffe incluant le décès en fonction de l'EDI est représentée par la Figure 32 avec en abscisse en noir, la distribution des valeurs de l'EDI, et délimitée en gris, les bornes des quintiles de l'EDI dans la population générale. Le graphique indique que le risque instantané de perte du greffon augmentait de manière monotone mais non linéaire avec le niveau de défavorisation. Ainsi, le rapport de risque instantané associé à une augmentation de 5 points de l'EDI par exemple, était plus important entre les niveaux de défavorisation faibles qu'entre les niveaux de défavorisation élevés. Cependant, les intervalles de confiance de la courbe semblaient indiquer que seuls le premier et le dernier quintile de l'EDI avaient des risques de perte du greffon significativement différents.

Les résultats avec l'EDI en quintile sont présentés dans le Tableau 13. Les risques instantanés d'échec de greffe des quintiles 2 à 5 étaient plus élevés que le quintile 1 représentant la population la moins défavorisée, en particulier pour le quintile 5, le plus défavorisé, qui, en tout temps après la transplantation, a un risque instantané de perte du greffon deux fois plus élevé par rapport au

quintile 1 (HR : 1,99 $IC_{95\%}$: 1,20 - 3,28) après ajustement sur l'âge au traitement de suppléance, la maladie initiale, la durée de dialyse et le type d'environnement.

Tableau 13 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en quintile) et l'échec de transplantation rénale incluant le décès chez les jeunes patients transplantés rénaux en France. Données REIN, 2002-2014.

	HR*	IC 95%	p-valeur
Quintiles de l'EDI (n=978)			
Q1 (moins défavorisé)	*Ref*		0,08
Q2	1,56	[0,88 ; 2,76]	
Q3	1,55	[0,87 ; 2,74]	
Q4	1,47	[0,85 ; 2,54]	
Q5 (plus défavorisé)	1,99	[1,20 ; 3,28]	
EDI binaire (Q5 vs, Q1-Q4) (n=952)	1,54	[1,12 ; 2,13]	0,01
Modification d'effet par le sexe			
Terme d'interaction			0,55
Garçons	1,70	[0,63 ; 4,57]	0,63
Filles	1,42	[0,95 ; 2,12]	0,08
Analyses de médiations			
Médiée par incompatibilité HLA** et type de donneur			
Effet direct de l'EDI	1,48	[1,07 ; 2,04]	0,02
Effet indirect par incompatibilité HLA	1,00	[0,83 ; 1,21]	0,98
Effet indirect par type de donneur	1,03	[0,51 ; 2,16]	0,84
Médiée par incompatibilité HLA** et temps d'ischémie froide***			
Effet direct de l'EDI	1,48	[1,07 ; 2,04]	0,01
Effet indirect par incompatibilité HLA	1,01	[0,89 ; 1,18]	0,65
Effet indirect par temps d'ischémie froide	1,00	[0,88 ; 1,14]	0,91

*Ajusté sur l'âge au traitement de suppléance (pspline), la durée de dialyse (pspline), le type d'environnement (rural/urbain) et maladie initiale (en quatre catégories).
**Deux catégories : [0-2] ;[3-6]
***Seuil à la médiane (=954 jours)
Abréviations : REIN (Réseau épidémiologique et d'information en néphrologie), EDI (European deprivation index), HR (Hazard ratio), IC (intervalle de confiance).

Lorsque la comparaison se fait entre le quintile 5 et tous les autres quintiles (Q1-Q4), l'association devient significative. Les individus les plus défavorisés avaient un risque instantané, en tout temps après la transplantation, plus élevé de 54% de perdre leur greffon (HR : 1,54 $IC_{95\%}$: 1,12 - 2,13) après ajustement sur l'âge au traitement de suppléance, la maladie initiale, la durée de dialyse et le type d'environnement. L'association entre l'EDI (toujours en binaire) et le risque instantané de perte du greffon ne diffère pas de façon significative entre les garçons et les filles. Les analyses de médiations n'ont pas montré d'effet indirect de l'EDI passant le degré d'incompatibilités HLA et le temps d'ischémie froide ou le type de donneur (Tableau 13).

f. Analyses de sensibilités

En considérant le décès comme un évènement compétitif, le risque instantané de retour en dialyse/retransplantation était en tout temps après la transplantation, significativement plus élevé de 57% pour les enfants les plus défavorisés (Q5) par rapport aux autres (Q1-Q4), après ajustement sur l'âge au traitement de suppléance, la maladie initiale, la durée de dialyse et le type d'environnement (HR 1,57, $IC_{95\%}$: 1,13 - 2,20, vs. HR 1,54, $IC_{95\%}$: 1,12 - 2,13 lorsque le décès est inclus dans l'évènement). Les résultats complets de l'analyse prenant en compte le risque compétitif du décès sont présentés en Annexe 10.

Après ajustement sur les comorbidités, les risques instantanés des quintiles de l'EDI restent stables par rapport à ceux sans ajustement (Tableau 14).

Tableau 14 - Association entre la défavorisation sociale et l'échec de transplantation rénale chez les jeunes transplantés rénaux en France. Données REIN, 2002-2014.

	Sans ajustements sur les comorbidités***			Avec ajustement supplémentaire sur les comorbidités, avec imputation multiple pour les données manquantes		
	HR*	95%CI	p-value	HR**	IC 95%	p-valeur
Quintiles de l'EDI (n = 978)						
Q1 (moins défavorisé)	Ref		0,08	Ref		0,01
Q2	1,56	[0,88 ; 2,78]		1,57	[0,88 ; 2,83]	
Q3	1,56	[0,88 ; 2,76]		1,55	[0,87 ; 2,77]	
Q4	1,48	[0,86 ; 2,56]		1,46	[0,83 ; 2,59]	
Q5 (plus défavorisé)	2,04	[1,24 ; 3,36]		2,10	[1,23 ; 3,58]	

*Ajusté sur l'âge au traitement de suppléance (natural spline), la durée de dialyse (natural spline), le type d'environnement (rural/urbain) et maladie initiale (en quatre catégories).

** Ajusté sur l'âge au traitement de suppléance (natural spline), la durée de dialyse (natural spline), le type d'environnement (rural/urbain), maladie initiale (en quatre catégories) et les comorbidités (oui/non).

******* Les résultats dans cette colonne sont sensiblement différents de ceux du Tableau 12 car, pour permettre la comparaison avec le modèle imputé, nous avons utilisé des splines naturelles à la place des splines pénalisées pour les variables continues (le package R MICE pour l'imputation multiple ne permet pas l'utilisation des splines pénalisées).

Abréviations : REIN (Réseau épidémiologique et d'information en néphrologie), EDI (European deprivation index), HR (Hazard ratio), IC (intervalle de confiance).

VI- Discussion

1. Synthèse des résultats

L'objectif principal de cette thèse était d'étudier la relation entre la défavorisation et l'incidence et l'évolution de l'IRTT pédiatrique en France. Plus particulièrement, nous avons étudié la relation entre la défavorisation et 1) l'incidence de l'IRTT en France métropolitaine (Partie 1), 2) l'état clinique et la prise en charge à l'initiation de la dialyse (Partie 2) et 3) l'échec de transplantation rénale (Partie 3).

Tout d'abord, nous avons constaté une relation entre la défavorisation et l'incidence de l'IRTT pédiatrique (Partie 1). En effet, bien que la représentation spatiale de la défavorisation et l'incidence au niveau départemental n'ait pas permis de mettre en évidence une relation entre les deux, l'estimation de l'incidence de l'IRTT selon les quintiles de défavorisation définis par l'EDI à l'échelle de l'IRIS, a mis en évidence de façon très claire qu'il existait un gradient social dans l'incidence de l'IRTT pédiatrique. Plus spécifiquement, les enfants et adolescents issus de milieux plus défavorisés avaient un taux d'incidence de l'IRTT plus élevé que ceux de milieux moins défavorisés. En plus de cette stratification des patients selon leur niveau de défavorisation, nous avons également montré que les patients issus des quintiles les plus défavorisés présentaient un nombre plus important de cas observés par rapport au nombre de cas attendus que les patients du quintile le moins défavorisé, et ce, de façon statistiquement significative pour les quintiles 4 et 5 (1,36 ; IC95% : 1,01-1,83), (1,51 ; IC95% : 1,17-1,98). Ces résultats étaient tout à fait cohérents avec les résultats des deux autres travaux sur l'initiation de la dialyse et sur l'échec de transplantation rénale qui montraient que, respectivement, 41% et 37% de la population d'étude se trouvaient dans le quintile 5. Pourtant, pour rappel, le quintile 5 correspond aux 20% des zones les plus défavorisées en France, qui incluent 32% de la population pédiatrique française. Ainsi, nos résultats suggéraient que la défavorisation était bien plus fréquente au sein de la population pédiatrique en IRTT que dans la population générale.

Par la suite, en étudiant le contexte d'initiation de la dialyse comme premier traitement de suppléance chez les enfants et adolescents (Partie 2), nous avons mis en évidence que seuls les indicateurs de prise en charge des patients présentaient des différences majeures selon les niveaux de défavorisation. Les patients issus des zones les plus défavorisées avaient une cote plus basse de débuter leur dialyse en DP et une cote plus élevée d'avoir un retard de prise en charge, de commencer une dialyse en urgence, ou de commencer une hémodialyse en urgence sur cathéter, comparé aux enfants et adolescents les moins défavorisés, ajusté sur l'âge à l'initiation de la dialyse, le type d'environnement, et la maladie initiale. En revanche, nos données ne nous ont pas permis de détecter une association entre la défavorisation sociale et les indicateurs d'état clinique étudiés

qu'étaient l'anémie, l'hypoalbuminéme, l'échec de croissance et la maigreur à l'initiation de la dialyse.

Enfin, dans notre dernière étude (Partie 3), nous avons observé une différence significative dans la survie du greffon selon le niveau de défavorisation. Les patients vivant dans les zones les plus défavorisées avaient une survie du greffon à 10 ans nettement moins bonne (69%) que ceux vivant dans les zones les plus favorisées, le quintile 1 (83%). Après ajustement sur l'âge au traitement de suppléance, la durée de dialyse, le type d'environnement, et la maladie initiale, les patients du quintile 5 avaient un risque instantané d'échec de greffe plus élevé que les quintiles 1 en tout temps après la transplantation, qui n'était pas médié par le nombre d'incompatibilités HLA, le type de donneur, ou la durée d'ischémie froide.

2. Comparaison avec la littérature

Les résultats de cette thèse sont cohérents avec les résultats retrouvés dans la littérature et ce, pour différents critères de jugements de l'IRTT. Nous comparons ici nos résultats avec la littérature sur les disparités socio-économiques chez les enfants mais aussi chez les adultes. Cependant, il est important de souligner que des disparités ethniques existent également sur les mêmes questions de recherche (comme présenté dans le chapitre sur l'état des connaissances).

En ce qui concerne l'état de santé général des enfants et leur devenir, il a déjà été montré, notamment dans des pays à ressources limitées, que des conditions socio-économiques défavorables renforçaient les inégalités de santé dans la MRC pédiatrique et contribuaient à une mauvaise évolution des cas les plus sévères (Montini et al., 2016; Sereni et al., 2016). En Amérique du Nord et en Australie, les enfants atteints de MRC aux stades 1 à 5 dont les parents avaient une situation socio-économique plus défavorisée avaient environ trois fois plus de risque d'être en moins bonne ou en mauvaise santé que les enfants dont les parents étaient plus aisés (Hidalgo et al., 2013; Didsbury et al., 2019). Chez les adultes également, principalement aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, la défavorisation a été associée à la sévérité de la MRC (Bello et al., 2008; Crews et al., 2010; Vart et al., 2015), avec un risque plus élevé d'atteindre les stades 4 et 5 de la maladie pour les patients les plus défavorisés (Weldegiorgis et al., 2020). Plusieurs études ont aussi montré que la défavorisation évaluée au niveau du quartier ou du voisinage était associée au risque élevé d'IRTT indépendamment des variables individuelles de défavorisation (Akrawi et al., 2014), au niveau de protéinurie (Hossain et al., 2012), et à la mortalité (Schold et al., 2018). En France, des différences géographiques dans l'IRTT de l'adulte ont été mises en évidence et ont été expliquées notamment par la défavorisation et les caractéristiques de l'environnement proche des patients (Occelli et al., 2014; Kihal-Talantikite et al., 2015).

Dans le contexte spécifique de la dialyse, des résultats similaires aux nôtres ont également été retrouvés. Dans une étude comprenant des données de plusieurs pays du monde (hors France), Schaefer et al. ont montré que l'utilisation de techniques de DP automatisée était étroitement corrélée au PIB (Schaefer et al., 2012). De même, aux États-Unis, la pauvreté et le faible niveau d'éducation étaient des arguments pour exclure les enfants du programme de DP, car ils étaient associés à de moins bons résultats (Rubin et al., 1985). Dans une étude libanaise, parmi divers facteurs, la structure familiale et un statut socio-économique bas du ménage ont été associés à une mauvaise adaptation de la dialyse chez les enfants en DP (Aoun et al., 2015). Ainsi, le choix de la modalité de dialyse semble clairement associé au niveau socio-économique ou au niveau d'éducation des parents, comme cela a été monté en Pologne (Kiliś-Pstrusińska et al., 2014). Or, même s'il n'a pas été démontré de différence de survie entre la DP et la HD (Wong et al., 2002; McDonald et al., 2004), la DP peut offrir une vie sociale "normale" (école, activités) aux enfants et a été associée à une meilleure qualité de vie (Buyan et al., 2010). En ce qui concerne les autres indicateurs, Schaefer et al. ont constaté que les patients pédiatriques en dialyse chronique provenant de pays à faible revenu présentaient un retard de croissance plus important que les patients provenant de pays plus riches. Ils avaient également tendance à moins atteindre les cibles des indicateurs de qualité de soins tels que les taux de parathormone, de calcium et d'hémoglobine et avaient une mortalité plus élevée (Schaefer et al., 2012). Dans le contexte adulte, les études sur l'association entre la défavorisation et les résultats de la dialyse sont plus hétérogènes. Certaines études en Irlande, Angleterre et Pays de Galles, montrent que la survie en dialyse chronique est plus élevée pour les classes sociales élevées par rapport aux classes sociales défavorisées (Ward et al., 2015), que ces dernières ont moins de DP, moins de transplantations rénales et plus de retard de prise en charge (Caskey et al., 2006). De plus, il a été montré que les clusters géographiques à haut risque de démarrer une dialyse en urgence étaient en fait moins urbanisés et avaient des caractéristiques sociodémographiques plus basses que les clusters à moindre risque (Padilla et al., 2018). En revanche, d'autres études réalisées aux Etats-Unis et en France, ne montrent aucune association entre SES et résultats de la dialyse (Beaumier et al., 2020; Potluri et al., 2020).

Enfin, les résultats des études concernant l'accès à et le devenir de la transplantation sont également, en majorité, cohérents et soutiennent l'hypothèse que le SES impacte les résultats de la transplantation. En effet, le SES était associé au taux de transplantation préemptive, plus élevé chez les enfants nord-américains dont la famille avait des revenus et un niveau d'éducation élevés (Atkinson et al., 2019). La défavorisation socio-économique a aussi été identifiée comme un facteur faisant obstacle à l'accès à la greffe pédiatrique avec donneur vivant mais pas avec donneur décédé en Belgique (Van Cauwenberghe et al., 2018). En outre, les résultats de la transplantation (survie du

greffon, survie du patient) étaient meilleurs lorsque le patient était issu d'une famille avec un niveau socio-économique élevé ce qui pourrait s'expliquer en partie par une meilleure adhérence au traitement (Axelrod et al., 2010). Cette meilleure adhérence chez les enfants et adolescents issus de familles favorisées a été retrouvée dans plusieurs études américaines principalement (Fielding,Brownbridge, 1999; Guilfoyle et al., 2011; Blydt-Hansen et al., 2014; Nevins et al., 2017; Ramay et al., 2017; Eaton et al., 2019) et était souvent liée à une meilleure compréhension de l'utilité et de l'importance de prendre les traitements (Zelikovsky et al., 2011) et à l'accès à une assurance santé (Hum,Shaikh, 2019). Cependant, quelques études ont indiqué des résultats contradictoires. Ainsi, en 2001, Hidalgo et al. ont montré qu'un nombre d'années d'étude important chez les parents était associé avec une moindre volonté de donner un rein de son vivant aux Etats-Unis (Hidalgo et al., 2001). Les auteurs, surpris, ont donné peu d'explication quant à ce résultat. Autre étude discordante, celle de Zelikovsky et al. qui ont montré que les familles ayant des revenus élevés avec deux parents qui travaillaient à des postes plus exigeants et de plus haut niveau étaient moins disponibles pour la prise des médicaments et présentaient également des résultats médiocres en terme d'adhérence (Zelikovsky et al., 2011). D'autre part, Miller et al. ont récemment étudié le lien entre le statut socio-économique au niveau des comtés américains (niveau territorial) et les résultats de transplantation rénale pédiatrique à un an et n'ont trouvé aucune association, mais le critère de jugement était probablement trop précoce (un an post greffe) pour espérer détecter une quelconque différence (Miller et al., 2018). De la même manière, en Australie, une étude a montré qu'il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le SES et les résultats de la transplantation et que c'était plutôt l'éloignement géographique qui impactait la probabilité de recevoir une greffe préemptive avec donneur vivant (Francis et al., 2016). Ces résultats contradictoires se retrouvent également chez les adultes, où en France deux études ont montré qu'il n'y avait pas d'association entre le niveau de défavorisation (du quartier ou individuel approximé par l'EDI) et l'accès à la liste de transplantation ou à la transplantation (Kihal-Talantikite et al., 2016), et l'échec de greffe (Chatelet et al., 2018). En revanche, en France, la défavorisation sociale estimée par l'EDI était associée à un risque élevé de décès après la transplantation (Chatelet et al., 2018). D'autres études menées en Suède, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis ont également montré qu'un bas niveau socio-économique augmentait le risque d'échec de greffe, était associé à plus de rejets aigus du greffon, à une moins bonne survie du greffon, mais aussi à une moins bonne survie du patient (Fored et al., 2003; Goldfarb-Rumyantzev et al., 2006; Stephens et al., 2010).

3. Discussion des résultats

Le gradient social mis en évidence dans l'étude sur l'incidence de l'IRTT indique non seulement que les ISS existent dans la MRC pédiatrique mais aussi que potentiellement elles apparaissent à des

stades précoces, avant la mise en place d'un traitement de suppléance. Cette hypothèse est également appuyée par le pourcentage élevé des patients dans le quintile le plus défavorisé dans les deux études sur dialyse (41%) et transplantation (37%). L'impact des ISS dans les stades précoces de la MRC pédiatrique parait tout à fait plausible quand on se place dans le contexte pédiatrique, contexte où l'environnement familial et socio-éducatif est primordial. L'apparition d'une maladie chronique chez un enfant est un bouleversement non seulement pour lui mais aussi pour toute la famille, qui doit apprendre à se réorganiser autour de l'enfant malade. Alors que l'adulte est caractérisé par son autonomie sociale (qui définit la capacité de l'individu à impacter sa propre prise en charge), chez l'enfant et plus particulièrement chez les très jeunes, la famille est essentielle dans la gestion de la maladie. Et malheureusement, tous les contextes familiaux ne sont pas favorables à de bonnes conditions de prise en charge qui permettraient de ralentir la progression de la MRC et donc d'atteindre le stade d'IRT plus tardivement. Un environnement défavorisé peut être chaotique, désorganisé, non prédictible, avec un logement insalubre, et parfois un faible niveau d'investissement des parents dans l'éducation et les soins des enfants, pour des raisons financières ou par manque de temps. En dehors d'un contexte de maladie, tous ces facteurs, seul ou de façon simultanée, peuvent contribuer à rendre le développement de l'enfant compliqué et peuvent générer des trajectoires de développement socialement cloisonnées (Marmot,Bell, 2016). Dans un contexte de maladie chronique comme la MRC, nous pouvons imaginer que les conséquences soient considérables. Dans certaines études, les auteurs qualifient cela d'adversité familiale, qui parait notamment impacter la santé mentale des enfants concernés (Hertzman,Boyce, 2010; McLaughlin, 2016). Cette approche plutôt écosystémique fait écho au modèle de Dahlgren et Whitehead sur les déterminants de la santé (Whitehead,Dahlgren, 1991) et semble se vérifier dans cette thèse étant donné que la population en IRTT pédiatrique était plus défavorisée que la population pédiatrique française (entre 37 et 41% vs. 32%).

Cependant, ce gradient social, ne se retrouve pas aussi clairement dans tous les travaux de cette thèse. En effet, il est possible de catégoriser les patients en deux groupes, qui sont différents entre l'étude sur la dialyse et l'étude sur la transplantation. Pour l'étude sur la dialyse (Partie 2), nous pouvons distinguer les patients des quintiles 1 et 2 et les patients des quintiles 3 à 5. Pour l'étude sur la transplantation (Partie 3), nous pouvons distinguer les patients du quintile 1 et les patients des quintiles 2 à 5. Dans les deux études, les patients issus des milieux les plus favorisés (quintile 1 et 2 ou quintile 1) ont de meilleurs résultats de santé que les patients plus défavorisés (quintile 3 à 5 ou quintile 2 à 5), dont les indicateurs sont moins bons de façon générale, en particulier pour le quintile 5. Toutefois, il est important de rappeler lors de la présentation de ces résultats, que les quintiles de l'EDI sont les quintiles des IRIS de la France et non les quintiles de la population générale, et encore

moins ceux de la population pédiatrique. Nous pouvons envisager que réaliser ces études avec les quintiles de défavorisation de la population pédiatrique reflèterait encore mieux les disparités chez les enfants atteints d'IRTT.

Parmi les raisons pouvant expliquer les inégalités de santé observées entre les différentes classes de défavorisation sociale, la première pouvant être mise en avant est une disparité d'accès au soin de ces populations. Une des définitions de l'accès au soin, donné par Pierre Lombrail, est qu'il s'agit de « l'utilisation en temps utile des services de santé par les individus de façon à atteindre le meilleur résultat possible en terme de santé » (Lombrail, 2007). Les résultats de cette thèse suggèrent que les ISS touchent les deux aspects de l'accès au soin.

En effet, nous avons mis en évidence des inégalités dans l'accès primaire (qui concerne l'entrée dans le système de santé) à la fois avec le gradient social dans l'incidence de l'IRTT, mais aussi en montrant que les plus défavorisés démarraient davantage leur dialyse en urgence et avaient un retard de prise en charge spécialisée plus important que les plus favorisés. Le retard de prise en charge spécialisée par un néphrologue est une des premières explications d'une progression rapide vers l'IRTT et par la suite, d'un accès retardé à l'inscription sur la liste d'attente et à la greffe préemptive (Jander et al., 2006; Boehm et al., 2010; Pruthi et al., 2016). Dans notre population d'étude, les patients des quintiles 1 et 3 de l'EDI étaient davantage inscrits préemptivement sur liste d'attente de greffe (environ 30%) par rapport aux enfants des quintiles 4 et 5 (environ 20%), et les patients du quintile 1 étaient plus jeunes à l'inscription que ceux du quintile 5 (13,9 ans vs. 15,4 ans). De plus, les patients du quintile 5 ont deux fois moins souvent bénéficié d'une greffe préemptive que les patients du quintile 1 (environ 15% vs. 30%).

Nous avons également montré qu'il existait des inégalités dans l'accès secondaire (qui caractérise la manière dont se déroule les soins après le premier contact). Dans notre étude sur la transplantation, les enfants et adolescents défavorisés avaient un risque instantané d'échec de transplantation plus élevé en tout temps après la transplantation que les enfants et adolescents les plus favorisés.

Comprendre pourquoi ces inégalités existent est une question complexe. Dans la littérature, les auteurs évoquent le refus de soins par certains professionnels, le renoncement des personnes en difficultés, une qualité de relation entre le médecin et la famille moins bonne impactée par une distance dans les représentations, les valeurs et les cultures de chacun, et des problèmes de communication notamment en raison des obstacles linguistiques entre patient et soignant (Lombrail, 2007). En France, il a été montré que la rapidité d'accès à la liste de transplantation pour la population pédiatrique et que les différences d'accès à la transplantation rénale pouvaient être expliquées en grande partie par des caractéristiques du patient (sans information sur le niveau de défavorisation) mais aussi par des caractéristiques des centres de transplantation (Hogan et al., 2014; Hogan et al., 2015). Cependant, la variabilité entre les centres reste largement inexpliquée.

Un autre facteur souvent évoqué dans la littérature pour expliquer les différences d'accès au soin est la distance entre le logement des enfants et l'hôpital ou le lieu de soin. En effet, l'éloignement est un facteur favorisant les inégalités d'accès au soin et est souvent corrélé aux niveaux socio-économiques bas, en raison des coûts supplémentaires induit par le déplacement, expliquant leur prise en charge retardée (Kennedy et al., 2012). Nous avons essayé de prendre en compte ce facteur dans nos études en regardant si les patients défavorisés vivaient dans des zones urbaines ou rurales. Or, moins de 3% vivaient dans des zones rurales, ce qui ne semble donc pas aller dans le sens de cette hypothèse. Toutefois, nous avons préféré ajuster sur ce facteur dans toutes nos analyses.

Enfin, la compréhension des patients, et dans la situation pédiatrique, de la famille est un élément fondamental influençant le choix et la réussite des traitements. En effet, comme évoqué précédemment, comprendre que son enfant souffre désormais d'une maladie dont le suivi régulier, les rendez-vous médicaux et la prise des médicaments sont majeurs pour sa survie, n'est pas toujours aisé. Pour en être capable, il faut pouvoir oser poser des questions au médecin quand cela est nécessaire, se saisir de son discours dont le vocabulaire n'est pas toujours simple et ensuite prendre des décisions. Cette capacité a été regroupé dans le concept de littératie en santé (health literacy) qui se définit par « la connaissance, la motivation et les compétences des individus à accéder, comprendre, évaluer et utiliser l'information de santé en vue de porter des jugements et prendre des décisions dans la vie de tous les jours en ce qui concerne la santé, la prévention des maladies et la promotion de la santé, de manière à maintenir ou améliorer la qualité de vie » (Sorensen et al., 2012). Or, il a déjà été montré que cette capacité était étroitement liée au niveau d'éducation des parents, à leur catégorie socio-professionnelle, et à leur niveau de revenu. Une faible littératie en santé des parents d'enfants atteints de MRC a été associée avec une progression plus rapide de la maladie (Taylor et al., 2017; Ricardo et al., 2018) mais aussi avec une moins bonne adhérence au traitement immunosuppresseur chez les jeunes transplantés rénaux (Killian et al., 2018; Steinberg et al., 2018). En plus d'un littéracie en santé limitée, le soutien et le fonctionnement de la famille et les conditions socio-économiques contribuent en effet à la non-adhérence aux traitements ce qui pourrait en partie expliquer nos résultats d'échec de greffe plus importants chez les plus défavorisés. Face à ce manque de moyen pour faire face à la maladie, les choix de traitements peuvent être également adaptés pour donner ses meilleures chances à l'enfant. Les décisions, notamment dans le choix de la modalité de dialyse, sont orientées par les médecins, qui peuvent en fonction de la situation proposer plutôt l'HD avec un suivi à l'hôpital qu'une DP automatisée à domicile. Parce qu'elle se fait à domicile, la DP demande aux parents de bien comprendre les instructions mais aussi d'avoir suffisamment d'espace pour installer le dialyseur et stocker les solutions de dialyse. Nous

pouvons donc supposer que cela est moins facile à mettre en place pour les familles défavorisées ce qui expliquerait nos résultats. Cette hypothèse a déjà été suggérée en Pologne, où les mères dont les enfants étaient en DP, avaient un niveau d'éducation plus élevé (Kiliś-Pstrusińska et al., 2014).

4. Forces et limites de la thèse

Ce travail comporte un certain nombre de forces et de limites. Pour commencer, il est important de souligner qu'il s'agit de la première étude en France à s'intéresser à l'association entre la défavorisation sociale et l'incidence et le devenir de l'IRTT pédiatrique. La revue de la littérature, qui se veut la plus exhaustive possible, montre bien qu'il s'agit d'une question qui a été très peu étudiée en Europe, jamais en France, et encore moins avec des modalités de traitement différentes de la transplantation. La France a pourtant un contexte particulier avec des ISS très présentes de façon générale et ce, malgré une couverture universelle d'assurance maladie. Il était donc intéressant d'analyser la situation française des ISS dans la MRC pédiatrique, étant donné l'impact de cette maladie sur le développement physique, le développement psychique mais aussi sur l'intégration dans la société des enfants et adolescents atteints.

Bien que les travaux de cette thèse concernent exclusivement le stade d'IRTT, l'originalité de ce projet réside aussi dans le fait d'avoir étudié l'impact de la défavorisation sur plusieurs critères de ce stade : sur l'incidence nationale de l'IRTT, sur l'état clinique et la prise en charge à l'initiation de la dialyse, et sur la survie du greffon après la transplantation. Etudier cette question à différentes étapes de prises en charge de l'IRTT nous paraissait essentiel pour identifier les moments clés, les problématiques réelles, et soulever des questionnements, autant au niveau de la prise en charge et de la réussite de celle-ci, qu'au niveau de l'information et de la diffusion de ces informations auprès des personnes à risque. Ces questionnements sont primordiaux pour aider à l'élaboration de futures interventions visant à réduire les inégalités de santé.

La réalisation de ces travaux a été possible grâce à l'existence du registre REIN. L'exhaustivité de ce registre depuis 2010 en métropole, alimenté par toutes les équipes de dialyse et de transplantation de France, est un outil précieux pour mettre en place des études épidémiologiques, et permet d'avoir une puissance statistique adéquate pour répondre aux hypothèses. Nous avons pu ainsi utiliser cette ressource tout au long de la thèse grâce aux données recueillies sur les différents aspects de l'IRTT.

Cependant, l'absence d'indicateurs individuels d'ISS (niveau d'éducation, activité professionnelle, catégorie socio-professionnelle, niveau de revenu, langue, …) dans le registre est une limite importante à ce travail. En effet, pour approcher le niveau socio-économique des patients ou de leur

famille, nous avons dû utiliser un indicateur écologique de défavorisation, l'EDI. Or, ce type d'indicateurs peut s'accompagner de plusieurs biais dans les résultats. Le plus important est le biais écologique. En effet, il existe très probablement une hétérogénéité de la défavorisation au niveau des IRIS qui ne peut pas être capturée avec l'EDI. Par exemple, parmi des personnes vivant dans un même IRIS et toutes catégorisées comme appartenant par exemple au quintile 4, certaines d'entre elles peuvent avoir un niveau de défavorisation équivalent au quintile 2, d'autres au 3 ou encore au 5. De manière générale, ce biais peut entrainer une sur ou sous-estimation des mesures d'association estimées (Rothman et al., 2008). Dans le cas de l'EDI en particulier, une étude récente sur le stade de cancer du sein au diagnostic, a comparé l'EDI à des indicateurs individuels de défavorisation, et a suggéré que l'EDI avait tendance à sous-estimer les différences interindividuelles de défavorisation et donc à sous-estimer l'association entre la défavorisation et l'évènement discuté (Lamy et al., 2019).

De plus, nous n'avons pas pris l'EDI de façon longitudinale, mais seulement à un seul point dans le temps pour chaque étude (initiation de la dialyse ou inscription sur liste d'attente de greffe). Pourtant, il est possible que les patients aient pu déménager au cours de leur vie et donc changer de quintile de défavorisation et aussi que l'EDI au moment de l'initiation de la dialyse ou de l'inscription sur liste d'attente de greffe ne reflète pas correctement leur niveau socio-économique à long terme. Néanmoins, des études précédentes ont montré que les personnes ne changent habituellement pas radicalement de niveau socio-économique et que lorsqu'elles déménagent, c'est majoritairement dans des zones dont le niveau de défavorisation est similaire (Braveman P, 2011).

De plus, la difficulté dans l'utilisation d'un indice écologique est de distinguer l'effet individuel de l'effet du territoire. En effet, comment peut-on s'assurer que les inégalités mises en évidence sont des inégalités territoriales ou des inégalités individuelles ? Une possibilité pour faire face à ce problème est de prendre en compte dans l'analyse des indicateurs de ces inégalités territoriales, comme nous avons pu le faire en ajustant sur le type d'environnement rural ou urbain (pouvant rendre compte des difficultés d'accès aux soins). De plus, lorsque ces inégalités sont étudiées à l'échelle du territoire, et non individuelle, le choix de la taille de l'échelle est justement très important. Dans la partie cartographique de notre première étude, nous avons pris la décision d'étudier les inégalités à l'échelle du département et non de l'IRIS en raison de la rareté de l'IRTT pédiatrique. Cependant, en ce qui concerne la défavorisation, nous n'avions pas à disposition un EDI au niveau départemental. Nous avons donc construit notre propre indicateur à partir des EDI des IRIS du département. Nos résultats ne nous ont pas permis de mettre en évidence une relation spatiale claire entre cet indicateur et l'incidence d'IRTT, probablement parce que cet indicateur n'est pas optimal (proportion de la population dans le quintile 5) et parce que le département n'est peut-être pas la bonne échelle pour la mesure de la défavorisation. Des études complémentaires basées sur

d'autres indicateurs sont donc nécessaires pour étudier de façon adéquate l'association spatiale entre la défavorisation et l'incidence de l'IRTT pédiatrique en France.

Malgré ces limites, l'EDI est un outil qui nous offre la possibilité de répondre à nos objectifs et qui présente certains avantages. Il s'agit d'un indicateur validé, qui est calculé sur la plus petite unité géographique du pays, permettant de limiter ce biais écologique, et qui peut être transférable à d'autres pays (Guillaume et al., 2016). De plus, l'EDI est construit à partir de variables associées à la pauvreté subjective et objective, et non avec des indicateurs de santé. Ainsi, il n'y a pas de surreprésentation d'indicateur du domaine de la santé mais par contre, il rend bien compte de la multidimensionnalité de la défavorisation (Pornet et al., 2012). Enfin, lorsqu'il a été comparé à d'autres indices de défavorisation (index de Townsend, de Carstairs, de Lasbeur, de Harvard…), il présentait des résultats similaires dans la prise en compte du biais écologique et semblait être un bon proxy de toutes les variables associées aux revenus, avec notamment la dimension économique du quintile 5 qui correspondait bien au seuil de pauvreté (Bryere, Pornet, et al., 2017).

Concernant les indicateurs ISS, une autre limite est l'absence d'information sur l'origine ethnique dans le registre. Il y a bien une variable qui renseigne sur le lieu de naissance, mais elle est assez réductrice (France oui/non) et ne représente pas toute la richesse ethnique française. En 2019, en France, on comptait près de 4,2 millions d'immigrés de nationalité étrangère, 2,5 millions d'immigrés naturalisés français et 700 000 étrangers nés en France et ce, issus de tous les continents (INSEE, 2019). Ils représentaient donc 11% de la population de la France. Cette information semble pourtant primordiale dans l'étude des ISS dans la MRC comme l'ont démontré les nombreuses études réalisées dans d'autres pays. Cependant, la France se heurte à un débat assez vif au sujet de la statistique ethnique, de peur de rentrer dans de la discrimination et de sortir de la culture universaliste qui est l'un des principes de la République. Son utilisation existe mais est fortement limitée et le plus souvent absente des études épidémiologiques. Concernant les disparités ethniques dans la MRC pédiatrique en France, il s'agit donc d'un sujet qui n'est pas étudié, et qui pourrait néanmoins permettre d'optimiser les traitements et de proposer des prises en charge adaptées dans le cas où ces disparités existeraient.

Comme expliqué tout au long du manuscrit, nous avons voulu prendre au mieux en compte le contexte pour répondre le plus justement possible aux différentes questions et s'approcher d'une interprétation causale. L'approche marginale pour prendre en compte la corrélation intra-IRIS, l'utilisation de fonctions splines pour étudier et prendre en compte les effets non linéaires, ou l'étude de médiation par une approche contrefactuelle, font parties des méthodes employées pour répondre à ces objectifs. Cependant, le nombre important de variables mal renseignées dans le

registre (comme les données manquantes sur l'albumine ou les comorbidités), et les potentiels facteurs de confusion ou de médiation non mesurés (comme par exemple l'adhérence au traitement qui pourrait expliquer le rejet de greffon important chez les plus défavorisés), sont des critères sans lesquels nous ne pouvons pas conclure totalement à une relation causale. De plus, nous avons exclus un nombre important de jeunes malades en raison de leurs adresses insuffisamment précises ou parce qu'ils étaient domiciliés dans les DROM. Or, les résultats comparant les patients inclus et exclus de nos études, nous montrent bien que les exclus font partie d'une population spécifique, plus à risque, et dont l'environnement socio-économique et culturel est très différent, pouvant donc impacter les résultats de l'IRTT.

Malgré ces limites, et en plus d'avoir regardé l'influence des ISS à différents niveaux de l'IRTT pédiatrique, la force de cette thèse se trouve également dans l'utilisation de méthodologies très diverses pour tenter de répondre aux différents objectifs : la cartographie, la démographie, les approches descriptive, transversale et longitudinale, et l'approche causale.

5. Perspectives

Les résultats de cette thèse indiquent un lien entre les facteurs socio-économiques des enfants et adolescents, et plus particulièrement de leur famille, et l'IRTT pédiatrique en France, malgré une prise en charge universelle par l'Assurance maladie. Ce nouveau regard sur l'existence des ISS dans la MRC pédiatrique en France est primordial pour continuer à améliorer la prise en charge et surtout, la réussite de cette prise en charge.

Cependant, d'autres études sont nécessaires afin d'identifier au mieux les étapes de la maladie impactées par les ISS. Parmi les études pouvant être mises en place, une étude sur l'impact de la défavorisation sur l'accès à la liste et l'accès à la transplantation préemptive pourrait enrichir les recherches déjà existantes sur cette thématique d'accès. Il pourrait également être intéressant de compléter nos résultats sur l'initiation de la dialyse, en évaluant l'association entre la défavorisation et des indicateurs de qualité de dialyse en longitudinal, notamment pour observer les trajectoires de traitement des différents niveaux socio-économiques. Enfin, une des grandes hypothèses de ce travail est que la défavorisation impacte les stades précoces de la MRC et conduit donc à un retard de prise en charge des populations les plus défavorisées. Pour vérifier cette hypothèse, nous pourrions regarder ce qu'il se passe avant le stade d'IRTT, en appariant les données du registre REIN, avec les données du Système National des Données de Santé (SNDS) comprenant, entre autres, les données du SNIIRAM, les données des hôpitaux et les causes médicales de décès. Nous pourrions ainsi essayer de reconstruire les parcours de soins avant IRTT des différents patients selon leur niveau de défavorisation et les comparer entre elles.

Etudier le lien entre la défavorisation et la MRC pédiatrique, à différentes étapes, nous parait indispensable surtout pour pouvoir réfléchir à la mise en place d'interventions pertinentes pouvant réduire ces inégalités. Une proposition pour réduire ces inégalités est d'appliquer le principe d'universalisme proportionné proposé en 2010 (Marmot,Bell, 2012). Ce principe stipule que les actions devraient être universelles mais avec une intensité et une échelle qui est proportionnelle au niveau de désavantage. Il s'agirait donc de chercher à atteindre un caractère équitable plus qu'égalitaire. Excepté en Royaume-Uni et dans les pays nordiques, ce principe ne semble pourtant pas être appliqué, probablement en raison d'absence de lignes directrices pour conduire les interventions et parce que ceux l'ayant mis en place font encore face à différents défis (Francis, 2020). Actuellement, il existe déjà des structures pouvant aider à la prise en charge des plus défavorisés (la permanence d'accès aux soins de santé ou PASS, les assistantes sociales…) ou des actions permettant de faire mieux comprendre aux enfants et aux parents l'importance de l'adhérence au traitement et les changements que la maladie va apporter dans leur vie (ateliers au sein des services pédiatriques). Mais malgré ces outils déjà disponibles, qui ne sont malheureusement pas utilisés par tous, les inégalités persistent.

Que pouvons-nous proposer de plus ? Il est difficile de répondre à cette question seulement à partir des études épidémiologiques. L'approche quantitative est, à mon avis, essentielle pour faire un état des lieux de ce qu'il se passe, et mettre en avant des problématiques que nous pourrions croire inexistantes. A l'aide de modèles sophistiqués, prenant en compte les particularités du contexte et des données, nous arrivons ainsi à identifier des facteurs protecteurs ou de risque des maladies. Mais ces outils performants ne nous aident pas à répondre à la question du « pourquoi », question à laquelle nous tentons de répondre par des hypothèses. Or, il me semble que pour mettre en place une action de santé publique performante, il est important d'avoir une vue d'ensemble du problème. Les résultats épidémiologiques de cette thèse amènent de nouvelles questions appelant une méthodologie mixte alliant approches quantitative et qualitative.

Ainsi, un premier travail qualitatif en collaboration avec Florence Francis, doctorante au centre Inserm BPH U1219, a été initié cette année, faisant suite aux résultats montrant que les enfants et adolescents les plus défavorisés démarraient moins leur dialyse en DP qu'en HD. En effet, une de nos hypothèses était que cette différence pouvait être en partie expliquée par la décision des médecins prise en fonction de leur perception de la capacité des parents à prendre en charge la dialyse à domicile. L'objectif de ce travail était donc de décrire la perception des soignants (infirmières, médecins, puéricultrices d'éducation thérapeutiques etc.) concernant les questions des ISS, dans le contexte de la prise en charge des maladies chroniques pédiatriques, ce qu'elles recouvrent selon eux, et en quoi elles sont susceptibles d'influer leur pratique. Nous avons décidé de mener des

entretiens semi-directifs, principalement au sein des unités de néphrologie et de diabétologie pédiatrique du CHU de Bordeaux (guide d'entretien en Annexe 11). Pour le moment, nous avons menés trois entretiens, dont nous ne pouvons pas encore diffuser les résultats mais qui, déjà, nous apportent quelques éléments de réponse. En effet, les personnes enquêtées mettent l'accent sur des obstacles à la réussite de la prise en charge tels que la langue, la distance entre le logement et l'hôpital, ou encore l'origine ethnique. D'autres études qualitatives dans notre sujet d'étude pourraient être intéressantes, notamment auprès des parents et des enfants malades.

Dans le contexte de la MRC pédiatrique, l'importance de mener des études qualitatives (ou mixtes) a déjà été montrée pour comprendre aux mieux les valeurs, les besoins et les perspectives des enfants et adolescents malades et de leur famille afin de proposer des politiques de santé centrées sur le patient et la famille (Hanson et al., 2017). Elles permettent notamment de cibler les priorités et les problématiques de ces populations qui ne peuvent pas toujours être identifiées dans le cadre clinique (Hanson et al., 2017). Ainsi, grâce à leurs entretiens, les auteurs ont mis en avant les ressentis des parents et des enfants dans la prise en charge. Parmi les résultats trouvés, nous pouvons citer que les parents souhaitaient créer un partenariat avec le clinicien et que les enfants souhaitaient être plus impliqués dans les décisions de traitement (Gutman et al., 2018). Les enfants dialysés souffraient de manque de confiance en eux et d'un sentiment de perte d'intégrité corporelle, d'identité, de contrôle, d'indépendance et d'opportunité (Tjaden et al., 2012) et les parents de ces enfants nécessitaient davantage de soutien dans l'accompagnement (Wightman et al., 2019). Cela a permis également de comprendre la perspective des adolescents sur la vie après la transplantation ou de décrire les expériences globales des parents ayant un enfant avec une MRC (Manificat et al., 2003; Tong et al., 2008; Tong et al., 2011). Ces résultats sont spécifiques au contexte socio-culturel de chaque pays. Il est donc important de mener ce type de recherche dans différents contextes. Enfin, ces études montrent bien que discuter avec le patient, l'écouter, être attentif à ses besoins notamment ceux d'être impliqué dans le choix de son traitement, tout en évitant le paternalisme sont des facteurs essentiels dans la réussite du traitement. Identifier l'impact des ISS sur ces composantes pourrait se révéler primordial pour cibler les interventions.

Pour conclure sur les perspectives de cette thèse, j'aimerais aborder une réflexion personnelle qui a grandi durant ces trois années. Dans des questions interdisciplinaires, comme peut l'être la question des ISS, la nécessité de décloisonner les équipes sanitaires et sociales m'est apparue fondamentale pour optimiser la prise en charge des patients. Pour un épidémiologiste, il est parfois difficile de sortir des données et de se rendre compte qu'au-delà des chiffres, il s'agit de personnes réelles. Travailler dans une approche interdisciplinaire sur des questions communes, permettant des interactions entre associations de patients, philosophes, sociologues, psychologues, médecins,

personnels soignants et épidémiologistes me parait être une bonne stratégie, pour saisir le problème du début à la fin et pour réussir, par la suite, à alerter de façon pertinente les pouvoirs publics et construire ainsi des interventions qui ont du sens. De plus en plus, des initiatives innovantes suivant cette réflexion voient le jour, comme le projet EPIDEMIC qui propose de combiner des approches issues de l'épidémiologie sociale, de la psychologie, de la philosophie sociale et de la sociologie afin d'explorer les déterminants et conséquences socioéconomiques et psychologiques de l'épidémie COVID-19 en France (Kelly-Irving, 2020). Ainsi, adopter ce type d'approche dans le contexte des ISS dans la MRC pédiatrique, contexte comprenant de multiples acteurs, pourrait optimiser la prise en compte des résultats des études de recherche et conduire à la mise en place d'interventions adaptées.

VII- Conclusion

En conclusion, les travaux de cette thèse sont les premiers à montrer qu'il existe des ISS dans la MRC pédiatrique en France, malgré des résultats chez l'adulte moins probants et un système de soin et de prise en charge particulier, avec une couverture d'assurance maladie universelle.

S'intéresser à la MRC pédiatrique, bien qu'elle soit classée comme une maladie rare est essentiel. L'enfance constitue une période sensible et vulnérable où se joue la construction des adultes de demain. Comme l'a souligné l'OMS, les enfants représentent donc le futur et leur assurer une croissance et un développement en bonne santé devrait être la priorité de toutes les sociétés (Amaral,Furth, 2017). Ainsi, s'assurer que les enfants et adolescents bénéficient des meilleurs traitements quel que soit leur origine et quel que soit leur environnement socio-économique familial est indispensable pour leur offrir la meilleure qualité de vie possible mais aussi une transition optimale vers la vie d'adulte.

Il est donc important de prendre en compte les facteurs socio-économiques dans les futures études sur la MRC pédiatrique, mais aussi dans la mise en place des interventions. Même si nous n'avons pas pu prouver que ces facteurs sont directement des causes de la MRC pédiatrique, quantifier leurs effets est un point de départ pour identifier les effets indirects de ces facteurs et réfléchir au mieux aux interventions (Glymour,Spiegelman, 2017). Ces facteurs ne sont pas toujours modifiables mais leur considération par le système de santé, et plus largement par la société le sont, et c'est sur ces points que les actions en santé publique peuvent intervenir (Naimi,Kaufman, 2015). De plus, les étudier est tout simplement capital pour faire progresser la science et améliorer notre compréhension du rôle des ISS dans les maladies chroniques chez les enfants en France, en Europe et à l'international.

Bibliographie

Mesure de la diversité et protection des données personnelles., (15 mai 2007).

Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée, (2011).

ABM. (2018). *Rapport Annuel du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie*. Retrieved from https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf

Adam C., F. V., Micheletti P., Pascal G. . (2017). *La santé des populations vulnérables* (Ellipses Ed. (Hors collection) ed.).

Adams, N., Byrne, L., Rose, T., Adak, B., Jenkins, C., Charlett, A., . . . Hawker, J. (2019). Sociodemographic and clinical risk factors for paediatric typical haemolytic uraemic syndrome: retrospective cohort study. *BMJ paediatrics open, 3*(1), e000465-e000465. doi:10.1136/bmjpo-2019-000465

Akrawi, D. S., Li, X., Sundquist, J., Sundquist, K., & Zoller, B. (2014). End stage renal disease risk and neighbourhood deprivation: a nationwide cohort study in Sweden. *Eur J Intern Med, 25*(9), 853-859. doi:10.1016/j.ejim.2014.09.016

Alwin, D. F., & Hauser, R. M. (1975). The Decomposition of Effects in Path Analysis. *American Sociological Review, 40*(1), 37-47. doi:10.2307/2094445

Amaral, S., & Furth, S. (2017). Public health: Public investment in childhood health: worth the cost. *Nat Rev Nephrol, 13*(7), 386-388. doi:10.1038/nrneph.2017.66

Amaral, S., & Patzer, R. (2013). Disparities, race/ethnicity and access to pediatric kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens, 22*(3), 336-343. doi:10.1097/MNH.0b013e32835fe55b

Amaral, S., & Patzer, R. (2013). Disparities, race/ethnicity and access to pediatric kidney transplantation. *Current opinion in nephrology and hypertension, 22*(3), 336-343. doi:10.1097/MNH.0b013e32835fe55b

Amaral, S., Patzer, R. E., Kutner, N., & McClellan, W. (2012). Racial disparities in access to pediatric kidney transplantation since share 35. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 23*(6), 1069-1077. doi:10.1681/ASN.2011121145

Anglicheau, D., Tinel, C., Canaud, G., Loupy, A., Zuber, J., Delville, M., . . . Legendre, C. (2019). [Renal transplantation: Procedure and early follow-up]. *Nephrol Ther, 15*(6), 469-484. doi:10.1016/j.nephro.2019.09.001

Anscombe, G. E. M. (1993). Causality and Determination. In E. S. M. Tooley (Ed.), *Causation* (pp. 88-104): Oxford Up.

Antoine, C., Mourey, F., Prada-Bordenave, E., & Steering committee on, D. C. D. p. (2014). How France launched its donation after cardiac death program. *Ann Fr Anesth Reanim, 33*(2), 138-143. doi:10.1016/j.annfar.2013.11.018

Aoun, B., Ulinski, T., Sanjad, S., Termos, S., Dahrouj, M., Fakhoury, H., & Schmitt, C. P. (2015). Chronic peritoneal dialysis in Lebanese children of families with low socioeconomic status. *Perit Dial Int, 35*(1), 93-96. doi:10.3747/pdi.2013.00342

Armitage , B. M., Kleinberg S., O'Malley A.J.,Philips C., Greenhouse J., Rothman K., Smith H., VanderWeele T., Weiss N., Yeaton W. (2020). Reprint of Hill's "Then Environment and Disease : Association or Causation?" and Comments. *Observational Studies*.

Arora, V. S., Karanikolos, M., Clair, A., Reeves, A., Stuckler, D., & McKee, M. (2015). Data Resource Profile: The European Union Statistics on Income and Living Conditions (EU-SILC). *Int J Epidemiol, 44*(2), 451-461. doi:10.1093/ije/dyv069

Atkinson, M. A., Neu, A. M., Fivush, B. A., & Frankenfield, D. L. (2007). Ethnic disparity in outcomes for pediatric peritoneal dialysis patients in the ESRD Clinical Performance Measures Project. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany), 22*(11), 1939-1946. doi:10.1007/s00467-007-0593-0

Atkinson, M. A., Pierce, C. B., Zack, R. M., Barletta, G. M., Yadin, O., Mentser, M., . . . Furth, S. L. (2010). Hemoglobin Differences by Race in Children With CKD. *American Journal of Kidney Diseases, 55*(6), 1009-1017. doi:10.1053/j.ajkd.2009.12.040

Atkinson, M. A., Roem, J. L., Gajjar, A., Warady, B. A., Furth, S. L., & Muñoz, A. (2019). Mode of initial renal replacement therapy and transplant outcomes in the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 10.1007/s00467-00019-04416-00462. doi:10.1007/s00467-019-04416-2

Avin, C., Shpitser, I., & Pearl, J. (2005). *Identifiability of Path-Specific Effects* (Vol. 19).

Axelrod, D. A., Dzebisashvili, N., Schnitzler, M. A., Salvalaggio, P. R., Segev, D. L., Gentry, S. E., . . . Lentine, K. L. (2010). The interplay of socioeconomic status, distance to center, and interdonor service area travel on kidney transplant access and outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 5*(12), 2276-2288. doi:10.2215/CJN.04940610

Baek, H. S., Kang, H. G., Choi, H. J., Cheong, H. I., Ha, I. S., Han, K. H., . . . Cho, M. H. (2017). Health-related quality of life of children with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany), 32*(11), 2097-2105. doi:10.1007/s00467-017-3721-5

Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Soc Psychol, 51*(6), 1173-1182. doi:10.1037//0022-3514.51.6.1173

Basmaison, O., Liutkus, A., Michel, L., Cordier, M. P., & Cochat, P. (2006). [Inherited renal diseases and prenatal diagnosis]. *Arch Pediatr, 13*(6), 727-729. doi:10.1016/j.arcped.2006.03.064

Beaumier, M., Bechade, C., Dejardin, O., Lassalle, M., Vigneau, C., Longlune, N., . . . Chatelet, V. (2020). Is self-care dialysis associated with social deprivation in a universal health care system? A cohort study with data from the Renal Epidemiology and Information Network Registry. *Nephrol Dial Transplant, 35*(5), 861-869. doi:10.1093/ndt/gfz245

Bello, A. K., Peters, J., Rigby, J., Rahman, A. A., & El Nahas, M. (2008). Socioeconomic status and chronic kidney disease at presentation to a renal service in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol, 3*(5), 1316-1323. doi:10.2215/CJN.00680208

Belot, A., Remontet, L., Rachet, B., Dejardin, O., Charvat, H., Bara, S., . . . Bossard, N. (2018). Describing the association between socioeconomic inequalities and cancer survival: methodological guidelines and illustration with population-based data. *Clin Epidemiol, 10*, 561-573. doi:10.2147/CLEP.S150848

Berchet, C., & Jusot, F. (2010). L'état de santé des migrants de première et de seconde génération en France. Une analyse selon le genre et l'origine. [Health Status of First- and Second-Generation Migrants in France]. *Revue économique, 61*(6), 1075-1098. doi:10.3917/reco.616.1075

Blydt-Hansen, T. D., Pierce, C. B., Cai, Y., Samsonov, D., Massengill, S., Moxey-Mims, M., . . . Furth, S. L. (2014). Medication treatment complexity and adherence in children with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 9*(2), 247-254. doi:10.2215/CJN.05750513

Boehm, M., Winkelmayer, W. C., Arbeiter, K., Mueller, T., & Aufricht, C. (2010). Late referral to paediatric renal failure service impairs access to pre-emptive kidney transplantation in children. *Arch Dis Child, 95*(8), 634-638. doi:10.1136/adc.2009.174581

Bollen, K. A. (1987). Total, Direct, and Indirect Effects in Structural Equation Models. *Sociological Methodology, 17*, 37-69. doi:10.2307/271028

Bouyer, J., Hémon, D., & Cordier, S. (1995). *Épidémiologie: principes et méthodes quantitatives*: Ed. INSERM.

Boyle, P., & Parkin, D. M. (1991). Cancer registration: principles and methods. Statistical methods for registries. *IARC Sci Publ*(95), 126-158.

Braveman P, C. C., Egerter S, and Pedregon V. (2011). *Neighborhoods and Health*. Retrieved from Robert Wood Johnson Foundation

Breen, R., Karlson, K. B., & Holm, A. (2013). Total, Direct, and Indirect Effects in Logit and Probit Models. *Sociological Methods & Research, 42*(2), 164-191. doi:10.1177/0049124113494572

Breslow, N. E., & Day, N. E. (1987). Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ*(82), 1-406.

Brophy, P. D., Charlton, J. R., Bryan Carmody, J., Reidy, K. J., Harshman, L., Segar, J., . . . Bagby, S. P. (2018). Chronic Kidney Disease: A Life Course Health Development Perspective. In N. Halfon, C. B. Forrest, R. M. Lerner, & E. M. Faustman (Eds.), *Handbook of Life Course Health Development* (pp. 375-401). Cham (CH).

Bryere, J., Dejardin, O., Bouvier, V., Colonna, M., Guizard, A. V., Troussard, X., . . . Launoy, G. (2014). Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer, 14*, 87. doi:10.1186/1471-2407-14-87

Bryere, J., Menvielle, G., Dejardin, O., Launay, L., Molinie, F., Stucker, I., . . . group, I. (2017). Neighborhood deprivation and risk of head and neck cancer: A multilevel analysis from France. *Oral Oncol, 71*, 144-149. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.06.014

Bryere, J., Pornet, C., Copin, N., Launay, L., Gusto, G., Grosclaude, P., . . . Launoy, G. (2017). Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health, 17*(1), 86. doi:10.1186/s12889-016-4007-8

Burton, J. O., Gray, L. J., Webb, D. R., Davies, M. J., Khunti, K., Crasto, W., . . . Brunskill, N. J. (2012). Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. *Nephrol Dial Transplant, 27*(5), 1860-1866. doi:10.1093/ndt/gfr574

Buyan, N., Turkmen, M. A., Bilge, I., Baskin, E., Haberal, M., Bilginer, Y., . . . Dogrucan, N. (2010). Quality of life in children with chronic kidney disease (with child and parent assessments). *Pediatr Nephrol, 25*(8), 1487-1496. doi:10.1007/s00467-010-1486-1

Caskey, F. J., Roderick, P., Steenkamp, R., Nitsch, D., Thomas, K., Ansell, D., & Feest, T. (2006). Social deprivation and survival on renal replacement therapy in England and Wales. *Kidney Int, 70*(12), 2134-2140. doi:10.1038/sj.ki.5001999

Chatelet, V., Bayat-Makoei, S., Vigneau, C., Launoy, G., & Lobbedez, T. (2018). Renal transplantation outcome and social deprivation in the French healthcare system: a cohort study using the European Deprivation Index. *Transpl Int, 31*(10), 1089-1098. doi:10.1111/tri.13161

Chavers, B. M., Snyder, J. J., Skeans, M. A., Weinhandl, E. D., & Kasiske, B. L. (2009). Racial disparity trends for graft failure in the us pediatric kidney transplant population, 1980-2004. *American Journal of Transplantation, 9*(3), 543-549. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02530.x

Chen, M. C., Wang, J. H., Chu, C. H., & Cheng, C. F. (2018). Differential prevalence of hematuria and proteinuria with socio-demographic factors among school children in Hualien, Taiwan. *Pediatrics and neonatology, 59*(4), 360-367. doi:10.1016/j.pedneo.2017.11.011

Coca, S. G., Singanamala, S., & Parikh, C. R. (2012). Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int, 81*(5), 442-448. doi:10.1038/ki.2011.379

Cognet, M., Hamel, C., & Moisy, M. (2012). Santé des migrants en France : l'effet des discriminations liées à l'origine et au sexe. [The Health of Immigrants in France: The Effect of Discrimination Linked to Origin and Sex]. *Revue européenne des migrations internationales, 28*(2), 11-34.

Cole, S. R., & Hernan, M. A. (2002). Fallibility in estimating direct effects. *Int J Epidemiol, 31*(1), 163-165. doi:10.1093/ije/31.1.163

Collier, J., Pattison, H., Watson, A., & Sheard, C. (2001). Parental information needs in chronic renal failure and diabetes mellitus. *European journal of pediatrics, 160*(1), 31-36. doi:10.1007/pl00008413

Couchoud, C., Stengel, B., Landais, P., Aldigier, J. C., de Cornelissen, F., Dabot, C., . . . Jacquelinet, C. (2006). The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant, 21*(2), 411-418. doi:10.1093/ndt/gfi198

Courdescomptes. (2020). *Rapport public annuel 2020*. Retrieved from

Crews, D. C., Charles, R. F., Evans, M. K., Zonderman, A. B., & Powe, N. R. (2010). Poverty, race, and CKD in a racially and socioeconomically diverse urban population. *Am J Kidney Dis, 55*(6), 992-1000. doi:10.1053/j.ajkd.2009.12.032

Cummings, L. A. M., Clarke, A., Sochett, E., Daneman, D., Cherney, D. Z., Reich, H. N., . . . Mahmud, F. H. (2018). Social Determinants of Health Are Associated with Markers of Renal Injury in

Adolescents with Type 1 Diabetes. *The Journal of pediatrics, 198*, 247-253.e241. doi:10.1016/j.jpeds.2018.03.030
Dharnidharka, V. R., & Seifert, M. E. (2015). Kidney transplant results in children: progress made, but blacks lag behind. *Kidney international, 87*(3), 492-494. doi:10.1038/ki.2014.366
Didsbury, M., van Zwieten, A., Chen, K., James, L. J., Francis, A., Kim, S., . . . Wong, G. (2019). The association between socioeconomic disadvantage and parent-rated health in children and adolescents with chronic kidney disease-the Kids with CKD (KCAD) study. *Pediatr Nephrol*. doi:10.1007/s00467-019-04209-7
Dobbels, F., Ruppar, T., De Geest, S., Decorte, A., Van Damme-Lombaerts, R., & Fine, R. N. (2010). Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant, 14*(5), 603-613. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01299.x
Drukker, A., Feinstein, S., Rinat, C., Rotem-Braun, A., & Frishberg, Y. (2003). Cadaver-donor renal transplantation of children in Israel (1990-2001): racial disparities in health care delivery? *Pediatrics, 112*(2), 341-344. doi:10.1542/peds.112.2.341
Duchateau, L., & Janssen, P. (2007). *The frailty model*: Springer Science & Business Media.
E., S. (2014). *Qualité de vie des personnes en insuffisance rénale chronique terminale en France en 2011.* Retrieved from
Eaton, C. K., Eakin, M. N., Coburn, S., Pruette, C. S., Brady, T. M., Fivush, B. A., . . . Riekert, K. A. (2019). Patient Health Beliefs and Characteristics Predict Longitudinal Antihypertensive Medication Adherence in Adolescents With CKD. *Journal of pediatric psychology, 44*(1), 40-51. doi:10.1093/jpepsy/jsy073
Ederer, F., & Mantel, N. (1974). Confidence limits on the ratio of two Poisson variables. *Am J Epidemiol, 100*(3), 165-167. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112024
Eilers PHC, M. B. (1996). Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Statistical Science, 11*(2), 89-121.
Farrugia, D., Cheshire, J., Mahboob, S., Begaj, I., Khosla, S., Ray, D., & Sharif, A. (2014). Mortality after pediatric kidney transplantation in England--a population-based cohort study. *Pediatric transplantation, 18*(1), 16-22. doi:10.1111/petr.12173
Fielding, D., & Brownbridge, G. (1999). Factors related to psychosocial adjustment in children with end-stage renal failure. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany), 13*(9), 766-770. doi:10.1007/s004670050695
Fored, C. M., Ejerblad, E., Fryzek, J. P., Lambe, M., Lindblad, P., Nyren, O., & Elinder, C. G. (2003). Socio-economic status and chronic renal failure: a population-based case-control study in Sweden. *Nephrol Dial Transplant, 18*(1), 82-88.
Fox, J. (1980). Effect Analysis in Structural Equation Models: Extensions and Simplified Methods of Computation. *Sociological Methods & Research, 9*(1), 3-28. doi:10.1177/004912418000900101
Francis, A., Didsbury, M., Lim, W. H., Kim, S., White, S., Craig, J. C., & Wong, G. (2016). The impact of socioeconomic status and geographic remoteness on access to pre-emptive kidney transplantation and transplant outcomes among children. *Pediatr Nephrol, 31*(6), 1011-1019. doi:10.1007/s00467-015-3279-z
Francis, A., Didsbury, M. S., van Zwieten, A., Chen, K., James, L. J., Kim, S., . . . Wong, G. (2019). Quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Archives of disease in childhood, 104*(2), 134-140. doi:10.1136/archdischild-2018-314934
Francis, F. (2020). Theoretical and practical challenges of proportionate universalism: a review. *Pan American Journal of Public Health (accepted)*. doi:https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.110
Frangakis, C. E., & Rubin, D. B. (2002). Principal stratification in causal inference. *Biometrics, 58*(1), 21-29. doi:10.1111/j.0006-341x.2002.00021.x

Frankenfield, D. L., Atkinson, M. A., Fivush, B. A., & Neu, A. M. (2006). Outcomes for Adolescent Hispanic Hemodialysis Patients: Findings From the ESRD Clinical Performance Measures Project. *American Journal of Kidney Diseases, 47*(5), 870-878. doi:10.1053/j.ajkd.2006.01.021

Freedman, L. S., & Schatzkin, A. (1992). Sample size for studying intermediate endpoints within intervention trails or observational studies. *Am J Epidemiol, 136*(9), 1148-1159. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116581

Frimat, L., Loos-Ayav, C., Briançon, S., & Kessler, M. (2005). Épidémiologie des maladies rénales chroniques. *EMC - Néphrologie, 2*(4), 139-157. doi:https://doi.org/10.1016/j.emcnep.2005.09.003

Furth, S. L., Garg, P. P., Neu, A. M., Hwang, W., Fivush, B. A., & Powe, N. R. (2000). Racial differences in access to the kidney transplant waiting list for children and adolescents with end-stage renal disease. *Pediatrics, 106*(4), 756-761. doi:10.1542/peds.106.4.756

Furth, S. L., Powe, N. R., Hwang, W., Neu, A. M., & Fivush, B. A. (1997). Racial differences in choice of dialysis modality for children with end-stage renal disease. *Pediatrics, 99*(4), E6-E6. doi:10.1542/peds.99.4.e6

García De Alba Verduzco, J., Hurtado López, E. F., Pontón Vázquez, C., de la Torre Serrano, A., Romero Velarde, E., & Vásquez Garibay, E. M. (2018). Factors Associated With Anthropometric Indicators of Nutritional Status in Children With Chronic Kidney Disease Undergoing Peritoneal Dialysis, Hemodialysis, and After Kidney Transplant. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation, 28*(5), 352-358. doi:10.1053/j.jrn.2018.03.002

Gjertson, D. W., & Cecka, J. M. (2001). Determinants of long-term survival of pediatric kidney grafts reported to the United Network for Organ Sharing kidney transplant registry. *Pediatr Transplant, 5*(1), 5-15.

Glymour, M. (2006). Using Causal Diagrams to Understand Common Problems in Social Epidemiology. In *Methods in social epidemiology.* (pp. 393-428). Hoboken, NJ, US: Jossey-Bass/Wiley.

Glymour, M., & Spiegelman, D. (2017). Evaluating Public Health Interventions: 5. Causal Inference in Public Health Research-Do Sex, Race, and Biological Factors Cause Health Outcomes? *Am J Public Health, 107*(1), 81-85. doi:10.2105/AJPH.2016.303539

Goldfarb-Rumyantzev, A. S., Koford, J. K., Baird, B. C., Chelamcharla, M., Habib, A. N., Wang, B. J., . . . Isaacs, R. B. (2006). Role of socioeconomic status in kidney transplant outcome. *Clin J Am Soc Nephrol, 1*(2), 313-322. doi:10.2215/CJN.00630805

Grace, B. S., Kara, T., Kennedy, S. E., & McDonald, S. P. (2014). Racial disparities in pediatric kidney transplantation in New Zealand. *Pediatric transplantation, 18*(7), 689-697. doi:10.1111/petr.12322

Grace, B. S., Kennedy, S. E., Clayton, P. A., & McDonald, S. P. (2014). Racial disparities in paediatric kidney transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany), 29*(1), 125-132. doi:10.1007/s00467-013-2572-y

Greenland, S., Pearl, J., & Robins, J. M. (1999). Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology, 10*(1), 37-48.

Greenland, S., Robins, J. M., & Pearl, J. (1999). Confounding and Collapsibility in Causal Inference. *Statist. Sci., 14*(1), 29-46. doi:10.1214/ss/1009211805

Grubbs, V., Lin, F., Vittinghoff, E., Shlipak, M. G., Peralta, C. A., Bansal, N., . . . Bibbins-Domingo, K. (2014). Body mass index and early kidney function decline in young adults: a longitudinal analysis of the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis, 63*(4), 590-597. doi:10.1053/j.ajkd.2013.10.055

Guilfoyle, S. M., Goebel, J. W., & Pai, A. L. H. (2011). Efficacy and flexibility impact perceived adherence barriers in pediatric kidney post-transplantation. *Families, systems & health : the journal of collaborative family healthcare, 29*(1), 44-54. doi:10.1037/a0023024

Guillaume, E., Pornet, C., Dejardin, O., Launay, L., Lillini, R., Vercelli, M., . . . Launoy, G. (2016). Development of a cross-cultural deprivation index in five European countries. *J Epidemiol Community Health, 70*(5), 493-499. doi:10.1136/jech-2015-205729

Gutman, T., Hanson, C. S., Bernays, S., Craig, J. C., Sinha, A., Dart, A., . . . Tong, A. (2018). Child and Parental Perspectives on Communication and Decision Making in Pediatric CKD: A Focus Group Study. *Am J Kidney Dis, 72*(4), 547-559. doi:10.1053/j.ajkd.2018.05.005

Hafeman, D. M. (2009). "Proportion explained": a causal interpretation for standard measures of indirect effect? *Am J Epidemiol, 170*(11), 1443-1448. doi:10.1093/aje/kwp283

Hafeman, D. M., & Schwartz, S. (2009). Opening the Black Box: a motivation for the assessment of mediation. *Int J Epidemiol, 38*(3), 838-845. doi:10.1093/ije/dyn372

Hanagal, D. D. (2011). *Modeling survival data using frailty models*: Springer.

Hanson, C. S., Craig, J. C., & Tong, A. (2017). In their own words: the value of qualitative research to improve the care of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol, 32*(9), 1501-1507. doi:10.1007/s00467-016-3526-y

Harambat, J., van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol, 27*(3), 363-373. doi:10.1007/s00467-011-1939-1

HAS. (2011). *Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatinine dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte.* Retrieved from http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/texte_court_dfg_creatininemie.pdf.

HAS. (2015). *Transplantation rénale - Accès à la liste d'attente nationale.* Retrieved from

HAS. (2017). *Dialyse péritonéale et hémodialyse : informations comparatives*. Retrieved from https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/tableau_comparatif_modes_suppleance_renale.pdf.

Havard, S., Deguen, S., Bodin, J., Louis, K., Laurent, O., & Bard, D. (2008). A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc Sci Med, 67*(12), 2007-2016. doi:10.1016/j.socscimed.2008.09.031

Haysom, L., Williams, R., Hodson, E., Lopez-Vargas, P., Roy, L. P., Lyle, D., & Craig, J. C. (2009). Risk of CKD in Australian indigenous and nonindigenous children: a population-based cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 53*(2), 229-237. doi:10.1053/j.ajkd.2008.08.004

Haysom, L., Williams, R., Hodson, E., Roy, L. P., Lyle, D., & Craig, J. C. (2007). Early chronic kidney disease in Aboriginal and non-Aboriginal Australian children: remoteness, socioeconomic disadvantage or race? *Kidney international, 71*(8), 787-794. doi:10.1038/sj.ki.5002099

HCSP. (Juin, 2013). *Indicateurs de suivi de l'évolution des inégalités sociales de santé dans les systèmes d'information en santé*. Retrieved from

Hertzman, C., & Boyce, T. (2010). How experience gets under the skin to create gradients in developmental health. *Annu Rev Public Health, 31*, 329-347 323p following 347. doi:10.1146/annurev.publhealth.012809.103538

Hidalgo, G., Ng, D. K., Moxey-Mims, M., Minnick, M. L., Blydt-Hansen, T., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2013). Association of income level with kidney disease severity and progression among children and adolescents with CKD: a report from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *Am J Kidney Dis, 62*(6), 1087-1094. doi:10.1053/j.ajkd.2013.06.013

Hidalgo, G., Tejani, C., Clayton, R., Clements, P., Distant, D., Vyas, S., . . . Singh, A. (2001). Factors limiting the rate of living-related kidney donation to children in an inner city setting. *Pediatric transplantation, 5*(6), 419-424. doi:10.1034/j.1399-3046.2001.t01-2-00033.x

Hill, A. B. (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med, 58*, 295-300.

Hogan, J., Audry, B., Harambat, J., Dunand, O., Garnier, A., Salomon, R., . . . Couchoud, C. (2015). Are there good reasons for inequalities in access to renal transplantation in children? *Nephrology Dialysis Transplantation, 30*(12), 2080-2087. doi:10.1093/ndt/gfu356

Hogan, J., Savoye, E., Macher, M. A., Bachetta, J., Garaix, F., Lahoche, A., . . . Couchoud, C. (2014). Rapid access to renal transplant waiting list in children: impact of patient and centre characteristics in France. *Nephrol Dial Transplant, 29*(10), 1973-1979. doi:10.1093/ndt/gfu220

Hogg, R. J., Furth, S., Lemley, K. V., Portman, R., Schwartz, G. J., Coresh, J., . . . National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality, I. (2003). National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics, 111*(6 Pt 1), 1416-1421. doi:10.1542/peds.111.6.1416

Hossain, M. P., Palmer, D., Goyder, E., & El Nahas, A. M. (2012). Association of deprivation with worse outcomes in chronic kidney disease: findings from a hospital-based cohort in the United Kingdom. *Nephron Clin Pract, 120*(2), c59-70. doi:10.1159/000334998

Huang, Y. T., & Yang, H. I. (2017). Causal Mediation Analysis of Survival Outcome with Multiple Mediators. *Epidemiology, 28*(3), 370-378. doi:10.1097/EDE.0000000000000651

Hum, S. W., & Shaikh, N. (2019). Risk Factors for Delayed Antimicrobial Treatment in Febrile Children with Urinary Tract Infections. *The Journal of pediatrics, 205*, 126-129. doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.029

Hume, D., Selby-Bigge, L. A., & Nidditch, P. H. (1978). *A treatise of human nature*.

Imai, K., Keele, L., & Tingley, D. (2010). A general approach to causal mediation analysis. *Psychol Methods, 15*(4), 309-334. doi:10.1037/a0020761

INSEE. (2016). IRIS, definition. Retrieved from https://www.insee.fr/en/metadonnees/definition/c1523

INSEE. (2019). Immigrés, étrangers, estimations de la population en France 2019. Retrieved from https://www.insee.fr/fr/statistiques/3633212#consulter

IREPS-Bourgogne. (2015). *Inégalités sociales de santé et promotion de la santé*. Retrieved from https://ireps-bfc.org/sites/ireps-bfc.org/files/dossier_technique_iss_complet.pdf

Ishitani, M., Isaacs, R., Norwood, V., Nock, S., & Lobo, P. (2000). Predictors of graft survival in pediatric living-related kidney transplant recipients. *Transplantation, 70*(2), 288-292.

Jager, K. J., Kovesdy, C., Langham, R., Rosenberg, M., Jha, V., & Zoccali, C. (2019). A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int, 96*(5), 1048-1050. doi:10.1016/j.kint.2019.07.012

James, M. T., Hemmelgarn, B. R., & Tonelli, M. (2010). Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet, 375*(9722), 1296-1309. doi:10.1016/S0140-6736(09)62004-3

Jander, A., Nowicki, M., Tkaczyk, M., Roszkowska-Blaim, M., Jarmolinski, T., Marczak, E., . . . Zwolinska, D. (2006). Does a late referral to a nephrologist constitute a problem in children starting renal replacement therapy in Poland?--a nationwide study. *Nephrol Dial Transplant, 21*(4), 957-961. doi:10.1093/ndt/gfi313

Jarzembowski, T., John, E., Panaro, F., Heiliczer, J., Kraft, K., Bogetti, D., . . . Benedetti, E. (2004). Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: An analysis in racial subgroups. *Pediatric transplantation, 8*(4), 367-371. doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00158.x

Jenks, G. F. (1967). The Data Model Concept in Statistical Mapping. *International Yearbook of Cartography, 7*, 186-190.

Kabore, R., Couchoud, C., Macher, M. A., Salomon, R., Ranchin, B., Lahoche, A., . . . Harambat, J. (2017). Age-Dependent Risk of Graft Failure in Young Kidney Transplant Recipients. *Transplantation, 101*(6), 1327-1335. doi:10.1097/TP.0000000000001372

Kamath, N., Reddy, H. V., & Iyengar, A. (2020). Clinical and dialysis outcomes of manual chronic peritoneal dialysis in low-body-weight children from a low-to-middle-income country. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis, 40*(1), 6-11. doi:10.1177/0896860819873541

Kelly-Irving, M. (2020). Déterminants sociaux de l'épidémie COVID19 et conséquences sociales et psychosociales du confinement de la population. Retrieved from http://www.iferiss.org/images/IFERISS/Projets/Projets-IFERISS_EPIDEMIC_2020-2021.pdf

Kelly-Irving, M., Tophoven, S., & Blane, D. (2015). Life course research: new opportunities for establishing social and biological plausibility. *Int J Public Health, 60*(6), 629-630. doi:10.1007/s00038-015-0688-5

Kennedy, S. E., Bailey, R., & Kainer, G. (2012). Causes and outcome of late referral of children who develop end-stage kidney disease. *J Paediatr Child Health, 48*(3), 253-258. doi:10.1111/j.1440-1754.2011.02254.x

Kihal-Talantikite, W., Deguen, S., Padilla, C., Siebert, M., Couchoud, C., Vigneau, C., & Bayat, S. (2015). Spatial distribution of end-stage renal disease (ESRD) and social inequalities in mixed urban and rural areas: a study in the Bretagne administrative region of France. *Clin Kidney J, 8*(1), 7-13. doi:10.1093/ckj/sfu131

Kihal-Talantikite, W., Vigneau, C., Deguen, S., Siebert, M., Couchoud, C., & Bayat, S. (2016). Influence of Socio-Economic Inequalities on Access to Renal Transplantation and Survival of Patients with End-Stage Renal Disease. *PLoS One, 11*(4), e0153431. doi:10.1371/journal.pone.0153431

Kiliś-Pstrusińska, K., Medyńska, A., Adamczyk, P., Bałasz-Chmielewska, I., Grenda, R., Kluska-Jóźwiak, A., . . . Zwolińska, D. (2014). Disease-related social situation in family of children with chronic kidney disease--parents` assessment. A multicentre study. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM, 21*(4), 876-881. doi:10.5604/12321966.1129951

Killian, M. O., Schuman, D. L., Mayersohn, G. S., & Triplett, K. N. (2018). Psychosocial predictors of medication non-adherence in pediatric organ transplantation: A systematic review. *Pediatr Transplant*, e13188. doi:10.1111/petr.13188

Kolvek, G., Podracka, L., Rosenberger, J., Stewart, R. E., van Dijk, J. P., & Reijneveld, S. A. (2014). Kidney diseases in Roma and non-Roma children from eastern Slovakia: are Roma children more at risk? *International Journal of Public Health, 59*(6), 1023-1026. doi:10.1007/s00038-014-0609-z

Krieger, N. (2008). Ladders, pyramids and champagne: the iconography of health inequities. *J Epidemiol Community Health, 62*(12), 1098-1104. doi:10.1136/jech.2008.079061

Ku, E., McCulloch, C. E., Grimes, B. A., & Johansen, K. L. (2017). Racial and Ethnic Disparities in Survival of Children with ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 28*(5), 1584-1591. doi:10.1681/ASN.2016060706

Lalloue, B., Monnez, J. M., Padilla, C., Kihal, W., Le Meur, N., Zmirou-Navier, D., & Deguen, S. (2013). A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. *Int J Equity Health, 12*, 21. doi:10.1186/1475-9276-12-21

Lamy, S., Molinie, F., Daubisse-Marliac, L., Cowppli-Bony, A., Ayrault-Piault, S., Fournier, E., . . . Grosclaude, P. (2019). Using ecological socioeconomic position (SEP) measures to deal with sample bias introduced by incomplete individual-level measures: inequalities in breast cancer stage at diagnosis as an example. *BMC Public Health, 19*(1), 857. doi:10.1186/s12889-019-7220-4

Lang, T., Leclerc A., Kaminski M. (2008). *Inégaux face à la santé : du constat à l'action.*: Paris : la découverte.

Lange, T., Vansteelandt, S., & Bekaert, M. (2012). A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. *Am J Epidemiol, 176*(3), 190-195. doi:10.1093/aje/kwr525

Lassalle, M. (2019). Epidémiologie de l'insuffisance rénale traitée par dialyse. *EMC - Néphrologie, 16*(2).

Laster, M., Soohoo, M., Hall, C., Streja, E., Rhee, C. M., Ravel, V. A., . . . Kalantar-Zadeh, K. (2017). Racial-ethnic disparities in mortality and kidney transplant outcomes among pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol, 32*(4), 685-695. doi:10.1007/s00467-016-3530-2

Laster, M., Soohoo, M., Streja, E., Elashoff, R., Jernigan, S., Langman, C. B., . . . Kalantar-Zadeh, K. (2019). Racial-ethnic differences in chronic kidney disease-mineral bone disorder in youth on dialysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany), 34*(1), 107-115. doi:10.1007/s00467-018-4048-6

Launay-Vacher, V. (2010). Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol, 30*(6), 548-556. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.09.003

Leffondre, K., Jager, K. J., Boucquemont, J., Stel, V. S., & Heinze, G. (2014). Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls. *Nephrol Dial Transplant, 29*(10), 1806-1814. doi:10.1093/ndt/gft500

Legendre, C. (2016). Essai de classification des rejets en transplantation rénale. *EMC - Néphrologie, 13*(2).

Legendre, C., Canaud, G., & Martinez, F. (2014). Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int, 27*(1), 19-27. doi:10.1111/tri.12217

Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., . . . National Kidney, F. (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med, 139*(2), 137-147. doi:10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013

Levin, A., & Stevens, P. E. (2014). Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int, 85*(1), 49-61. doi:10.1038/ki.2013.444

Li, Y., Greenbaum, L. A., Warady, B. A., Furth, S. L., & Ng, D. K. (2019). Short stature in advanced pediatric CKD is associated with faster time to reduced kidney function after transplant. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany), 34*(5), 897-905. doi:10.1007/s00467-018-4165-2

Lombrail, P. (2007). [Health care and secondary access to care inequalities]. *Rev Epidemiol Sante Publique, 55*(1), 23-30. doi:10.1016/j.respe.2006.12.002

Mackenbach, J. P., & Stronks, K. (2004). The development of a strategy for tackling health inequalities in the Netherlands. *Int J Equity Health, 3*(1), 11. doi:10.1186/1475-9276-3-11

Manificat, S., Dazord, A., Cochat, P., Morin, D., Plainguet, F., & Debray, D. (2003). Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr Transplant, 7*(3), 228-235.

Marmot, M. (2005). Social determinants of health inequalities. *Lancet, 365*(9464), 1099-1104. doi:10.1016/S0140-6736(05)71146-6

Marmot, M., & Bell, R. (2012). Fair society, healthy lives. *Public Health, 126 Suppl 1*, S4-S10. doi:10.1016/j.puhe.2012.05.014

Marmot, M., & Bell, R. (2016). Social inequalities in health: a proper concern of epidemiology. *Ann Epidemiol, 26*(4), 238-240. doi:10.1016/j.annepidem.2016.02.003

McDonald, S. P., Craig, J. C., Australian, & New Zealand Paediatric Nephrology, A. (2004). Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med, 350*(26), 2654-2662. doi:10.1056/NEJMoa031643

McLaughlin, K. A. (2016). Future Directions in Childhood Adversity and Youth Psychopathology. *J Clin Child Adolesc Psychol, 45*(3), 361-382. doi:10.1080/15374416.2015.1110823

Mill, J. S. (2011). *A System of Logic, Ratiocinative and Inductive: Being a Connected View of the Principles of Evidence, and the Methods of Scientific Investigation* (Vol. 2). Cambridge: Cambridge University Press.

Miller, R., Akateh, C., Thompson, N., Tumin, D., Hayes, D., Jr., Black, S. M., & Tobias, J. D. (2018). County socioeconomic characteristics and pediatric renal transplantation outcomes. *Pediatr Nephrol*. doi:10.1007/s00467-018-3928-0

Mills, K. T., Xu, Y., Zhang, W., Bundy, J. D., Chen, C. S., Kelly, T. N., . . . He, J. (2015). A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int, 88*(5), 950-957. doi:10.1038/ki.2015.230

Montini, G., Edefonti, A., Galan, Y. S., Sandoval Diaz, M., Medina Manzanarez, M., Marra, G., . . . Sereni, F. (2016). Non-Medical Risk Factors as Avoidable Determinants of Excess Mortality in Children with Chronic Kidney Disease. A Prospective Cohort Study in Nicaragua, a Model Low Income Country. *PLoS One, 11*(5), e0153963. doi:10.1371/journal.pone.0153963

Morelli, X., Rieux, C., Cyrys, J., Forsberg, B., & Slama, R. (2016). Air pollution, health and social deprivation: A fine-scale risk assessment. *Environ Res, 147*, 59-70. doi:10.1016/j.envres.2016.01.030

Moriceau, G., Bourmaud, A., Tinquaut, F., Oriol, M., Jacquin, J. P., Fournel, P., . . . Chauvin, F. (2016). Social inequalities and cancer: can the European deprivation index predict patients' difficulties in health care access? a pilot study. *Oncotarget, 7*(1), 1055-1065. doi:10.18632/oncotarget.6274

Muneeruddin, S., Chandar, J., Abitbol, C. L., Seeherunvong, W., Freundlich, M., Ciancio, G., . . . Zilleruelo, G. (2010). Two decades of pediatric kidney transplantation in a multi-ethnic cohort. *Pediatr Transplant, 14*(5), 667-674. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01323.x

Naimi, A. I., & Kaufman, J. S. (2015). Counterfactual Theory in Social Epidemiology: Reconciling Analysis and Action for the Social Determinants of Health. *Current Epidemiology Reports, 2*(1), 52-60. doi:10.1007/s40471-014-0030-4

National Kidney, F. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis, 39*(2 Suppl 1), S1-266.

Nevins, T. E., Nickerson, P. W., & Dew, M. A. (2017). Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol, 28*(8), 2290-2301. doi:10.1681/ASN.2017020216

Ng, D. K., Antiporta, D. A., Matheson, M. B., & Muñoz, A. (2020). Nonparametric Assessment of Differences Between Competing Risk Hazard Ratios: Application to Racial Differences in Pediatric Chronic Kidney Disease Progression. *Clinical epidemiology, 12*, 83-93. doi:10.2147/CLEP.S225763

Ng, D. K., Moxey-Mims, M., Warady, B. A., Furth, S. L., & Muñoz, A. (2016). Racial differences in renal replacement therapy initiation among children with a nonglomerular cause of chronic kidney disease. *Annals of epidemiology, 26*(11), 780-787.e781. doi:10.1016/j.annepidem.2016.09.011

Niaudet. (2005). Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. *EMC - Pédiatrie*.

Noordzij, M., Leffondre, K., van Stralen, K. J., Zoccali, C., Dekker, F. W., & Jager, K. J. (2013). When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant, 28*(11), 2670-2677. doi:10.1093/ndt/gft355

Occelli, F., Deram, A., Genin, M., Noel, C., Cuny, D., Glowacki, F., & Nephronor, N. (2014). Mapping end-stage renal disease (ESRD): spatial variations on small area level in northern France, and association with deprivation. *PLoS One, 9*(11), e110132. doi:10.1371/journal.pone.0110132

Olkin, I., & Finn, J. D. (1995). Correlations redux. *Psychological Bulletin, 118*(1), 155-164. doi:10.1037/0033-2909.118.1.155

Omoloja, A., Stolfi, A., & Mitsnefes, M. (2006). Racial differences in pediatric renal transplantation-24-year single center experience. *Journal of the National Medical Association, 98*(2), 154-157.

Ouedraogo, S., Dabakuyo-Yonli, T. S., Roussot, A., Pornet, C., Sarlin, N., Lunaud, P., . . . Arveux, P. (2014). European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programmes in France. *Prev Med, 63*, 103-108. doi:10.1016/j.ypmed.2013.12.007

Oztek, F. Z., Ipsiroglu, O., Mueller, T., & Aufricht, C. (2009). Outcome after renal transplantation in children from native and immigrant families in Austria. *European journal of pediatrics, 168*(1), 11-16. doi:10.1007/s00431-008-0698-x

Padilla, C. M., Raffray, M., Pladys, A., Vigneau, C., & Bayat, S. (2018). Geographic Variations in the Risk of Emergency First Dialysis for Patients with End Stage Renal Disease in the Bretagne Region, France. *Int J Environ Res Public Health, 16*(1). doi:10.3390/ijerph16010018

Parmentier, C., Lassalle, M., Berard, E., Bacchetta, J., Delbet, J. D., Harambat, J., . . . Registry, R. (2020). Setting reasonable objectives for improving preemptive kidney transplantation rates in children. *Pediatr Nephrol*. doi:10.1007/s00467-020-04653-w

Parsa, A., Kanetsky, P. A., Xiao, R., Gupta, J., Mitra, N., Limou, S., . . . and the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study, I. (2017). Genome-Wide Association of CKD Progression: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *J Am Soc Nephrol, 28*(3), 923-934. doi:10.1681/ASN.2015101152

Patzer, R. E., Amaral, S., Klein, M., Kutner, N., Perryman, J. P., Gazmararian, J. A., & McClellan, W. M. (2012). Racial disparities in pediatric access to kidney transplantation: does socioeconomic

status play a role? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 12*(2), 369-378. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03888.x

Patzer, R. E., Amaral, S., Klein, M., Kutner, N., Perryman, J. P., Gazmararian, J. A., & McClellan, W. M. (2012). Racial disparities in pediatric access to kidney transplantation: does socioeconomic status play a role? *Am J Transplant, 12*(2), 369-378. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03888.x

Patzer, R. E., Mohan, S., Kutner, N., McClellan, W. M., & Amaral, S. (2015). Racial and ethnic disparities in pediatric renal allograft survival in the United States. *Kidney Int, 87*(3), 584-592. doi:10.1038/ki.2014.345

Paul, S. R., & Zaihra, T. (2008). Interval estimation of risk difference for data sampled from clusters. *Stat Med, 27*(21), 4207-4220. doi:10.1002/sim.3289

Pearl, J. (1995). Causal diagrams for empirical research. *Biometrika, 82*(4), 669-688. doi:10.1093/biomet/82.4.669

Pearl, J. (2014). Interpretation and identification of causal mediation. *Psychol Methods, 19*(4), 459-481. doi:10.1037/a0036434

Perneger, T. V., Klag, M. J., & Whelton, P. K. (2001). Recreational drug use: a neglected risk factor for end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis, 38*(1), 49-56. doi:10.1053/ajkd.2001.25181

Poiseuil, M., Coureau, G., Payet, C., Saves, M., Debled, M., Mathoulin-Pelissier, S., & Amadeo, B. (2019). Deprivation and mass screening: Survival of women diagnosed with breast cancer in France from 2008 to 2010. *Cancer Epidemiol, 60*, 149-155. doi:10.1016/j.canep.2019.03.016

Pornet, C., Delpierre, C., Dejardin, O., Grosclaude, P., Launay, L., Guittet, L., . . . Launoy, G. (2012). Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health, 66*(11), 982-989. doi:10.1136/jech-2011-200311

Potluri, V. S., Sawinski, D., Tam, V., Shults, J., Cohen, J. B., Wiebe, D. J., . . . Reese, P. P. (2020). Effect of Neighborhood Food Environment and Socioeconomic Status on Serum Phosphorus Level for Patients on Chronic Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. doi:10.1681/ASN.2020030290

Pruthi, R., Casula, A., Inward, C., Roderick, P., Sinha, M. D., & British Association for Paediatric, N. (2016). Early Requirement for RRT in Children at Presentation in the United Kingdom: Association with Transplantation and Survival. *Clin J Am Soc Nephrol, 11*(5), 795-802. doi:10.2215/CJN.08190815

Québec., M. d. l. s. e. d. s. s. d. (2010). *Cadre conceptuel de la santé et de ses déterminants : une réflexion commune.* Retrieved from http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2010/10-202-02.pdf.

Raffray, M., Bayat, S., Lassalle, M., & Couchoud, C. (2020). Linking disease registries and nationwide healthcare administrative databases: the French renal epidemiology and information network (REIN) insight. *BMC Nephrol, 21*(1), 25. doi:10.1186/s12882-020-1692-4

Ramay, B. M., Cerón, A., Méndez-Alburez, L. P., & Lou-Meda, R. (2017). Factors associated to acceptable treatment adherence among children with chronic kidney disease in Guatemala. *PloS one, 12*(10), e0186644-e0186644. doi:10.1371/journal.pone.0186644

Rees, L., Shroff, R., Hutchinson, C., Fernando, O. N., & Trompeter, R. S. (2006). Long-Term Outcome of Paediatric Renal Transplantation: Follow-Up of 300 Children from 1973 to 2000. *Nephron Clinical Practice, 105*(2), c68-c76. doi:10.1159/000097601

Rey, G., Rican, S., Luce, D., Menvielle, G., & Jougla, E. (2013). Measuring social inequalities in cause-specific mortality in France: comparison between linked and unlinked approaches. *Rev Epidemiol Sante Publique, 61*(3), 221-231. doi:10.1016/j.respe.2012.11.004

Ricardo, A. C., Pereira, L. N., Betoko, A., Goh, V., Amarah, A., Warady, B. A., . . . Chronic Kidney Disease in Children Cohort, I. (2018). Parental health literacy and progression of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol, 33*(10), 1759-1764. doi:10.1007/s00467-018-3962-y

Robins, J. M., & Greenland, S. (1992). Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology, 3*(2), 143-155.

Roncal-Jimenez, C., Garcia-Trabanino, R., Barregard, L., Lanaspa, M. A., Wesseling, C., Harra, T., . . . Johnson, R. J. (2016). Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis, 67*(1), 20-30. doi:10.1053/j.ajkd.2015.08.021

Rothman, K. J., & Greenland, S. (2005). Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health, 95 Suppl 1*, S144-150. doi:10.2105/AJPH.2004.059204

Rothman, K. J., Greenland, S., & Lash, T. L. (2008). Modern epidemiology.

Roussey-Kesler, G., & Decramer, S. (2011). [Outcomes of pediatric renal transplantation in France]. *Nephrol Ther, 7*(7), 611-617. doi:10.1016/j.nephro.2011.11.007

Rubin, D. B. (2004). Direct and Indirect Causal Effects via Potential Outcomes*. *Scandinavian Journal of Statistics, 31*(2), 161-170. doi:10.1111/j.1467-9469.2004.02-123.x

Rubin, J., Kirchner, K., Ray, R., & Bower, J. D. (1985). Demographic factors associated with dialysis technique failures among patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arch Intern Med, 145*(6), 1041-1044.

Samuel, J. P., Bell, C. S., Molony, D. A., & Braun, M. C. (2011). Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch-Schonlein purpura. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 6*(8), 2034-2040. doi:10.2215/CJN.01410211

Samuel, S. M., Foster, B. J., Hemmelgarn, B. R., Nettel-Aguirre, A., Crowshoe, L., Alexander, R. T., . . . Tonelli, M. A. (2012). Incidence and causes of end-stage renal disease among Aboriginal children and young adults. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 184*(14), E758-E764. doi:10.1503/cmaj.120427

Schaefer, F., Borzych-Duzalka, D., Azocar, M., Munarriz, R. L., Sever, L., Aksu, N., . . . investigators, I. (2012). Impact of global economic disparities on practices and outcomes of chronic peritoneal dialysis in children: insights from the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. *Perit Dial Int, 32*(4), 399-409. doi:10.3747/pdi.2012.00126

Schold, J. D., Flechner, S. M., Poggio, E. D., Augustine, J. J., Goldfarb, D. A., Sedor, J. R., & Buccini, L. D. (2018). Residential Area Life Expectancy: Association With Outcomes and Processes of Care for Patients With ESRD in the United States. *Am J Kidney Dis*. doi:10.1053/j.ajkd.2017.12.014

Schwartz, G. J., Munoz, A., Schneider, M. F., Mak, R. H., Kaskel, F., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2009). New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol, 20*(3), 629-637. doi:10.1681/ASN.2008030287

Seear, M., Amed, S., Dionne, J., Yang, C., Tourigny, K., De Mello, A., . . . Espinosa, B. G. (2019). In support of point-of-care social needs screening: The effects of five social determinants on the health of children with chronic diseases in British Columbia. *Paediatrics and Child Health (Canada), 24*(3), 200-208. doi:10.1093/pch/pxy090

Sereni, F., Edefonti, A., Lepore, M., Agostoni, C., Diaz, M. S., Galan, Y. S., . . . Tognoni, G. (2016). Social and economic determinants of pediatric health inequalities: The model of chronic kidney disease. *Pediatric research, 79*(1-2), 159-168. doi:10.1038/pr.2015.194

Shatat, I. F., Taber, D. J., Shrivastava, S., Weimert, N. A., Sas, D. J., Chavin, K. D., . . . Baliga, P. K. (2012). Graft outcomes in pediatric kidney transplantation: focus on the role of race. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia, 23*(4), 684-692. doi:10.4103/1319-2442.98111

Sheng, N., Ma, J., Ding, W., & Zhang, Y. (2017). Cluster analysis for family management of Chinese children with chronic kidney diseases. *Journal of health psychology*, 1359105317733322-1359105317733322. doi:10.1177/1359105317733322

Sobel, M. E. (1987). Direct and Indirect Effects in Linear Structural Equation Models. *Sociological Methods & Research, 16*(1), 155-176. doi:10.1177/0049124187016001006

Solar O., I. A. (2010). *A conceptual framework for action on the social determinants of health*. Retrieved from https://www.who.int/sdhconference/resources/ConceptualframeworkforactiononSDH_eng.pdf

Sorensen, K., Van den Broucke, S., Fullam, J., Doyle, G., Pelikan, J., Slonska, Z., . . . Consortium Health Literacy Project, E. (2012). Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health, 12*, 80. doi:10.1186/1471-2458-12-80

Steffen, M. (2016). Universalism, Responsiveness, Sustainability--Regulating the French Health Care System. *N Engl J Med, 374*(5), 401-405. doi:10.1056/NEJMp1504547

Steinberg, E. A., Moss, M., Buchanan, C. L., & Goebel, J. (2018). Adherence in pediatric kidney transplant recipients: solutions for the system. *Pediatr Nephrol, 33*(3), 361-372. doi:10.1007/s00467-017-3637-0

Stengel, B., Couchoud, C., Cenee, S., & Hemon, D. (2000). Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int, 57*(6), 2519-2526. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00111.x

Stengel, B., Metzger, M., Froissart, M., Rainfray, M., Berr, C., Tzourio, C., & Helmer, C. (2011). Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant, 26*(10), 3286-3295. doi:10.1093/ndt/gfr323

Stephens, M. R., Evans, M., Ilham, M. A., Marsden, A., & Asderakis, A. (2010). The influence of socioeconomic deprivation on outcomes following renal transplantation in the United kingdom. *Am J Transplant, 10*(7), 1605-1612. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03041.x

Strang, W. N., Tuppin, P., Atinault, A., & Jacquelinet, C. (2005). The French organ transplant data system. *Stud Health Technol Inform, 116*, 77-82.

Tanase. (2017). Anomalies congénitales du rein et des voies excrétrices. *EMC - Radiologie et imagerie médicale - génito-urinaire - gynéco-obstétricale - mammaire, 12*(3).

Taylor, D. M., Fraser, S., Dudley, C., Oniscu, G. C., Tomson, C., Ravanan, R., & Roderick, P. (2017). Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. doi:10.1093/ndt/gfx293

Tchetgen Tchetgen, E. J. (2014). A Note on formulae for causal mediation analysis in an odds ratiocontext. *Epidemiol Methods, 2*(1), 21-31. doi:10.1515/em-2012-0005

Tjaden, L., Tong, A., Henning, P., Groothoff, J., & Craig, J. C. (2012). Children's experiences of dialysis: a systematic review of qualitative studies. *Arch Dis Child, 97*(5), 395-402. doi:10.1136/archdischild-2011-300639

Tjaden, L. A., Jager, K. J., Bonthuis, M., Kuehni, C. E., Lilien, M. R., Seeman, T., . . . Noordzij, M. (2017). Racial variation in cardiovascular disease risk factors among European children on renal replacement therapy-results from the European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 32*(11), 1908-1917. doi:10.1093/ndt/gfw423

Tjaden, L. A., Noordzij, M., van Stralen, K. J., Kuehni, C. E., Raes, A., Cornelissen, E. A. M., . . . Group, E. E.-E. R. S. (2016). Racial Disparities in Access to and Outcomes of Kidney Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults: Results From the ESPN/ERA-EDTA (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Registry. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 67*(2), 293-301. doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.023

Tong, A., Lowe, A., Sainsbury, P., & Craig, J. C. (2008). Experiences of parents who have children with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. *Pediatrics, 121*(2), 349-360. doi:10.1542/peds.2006-3470

Tong, A., Tjaden, L., Howard, K., Wong, G., Morton, R., & Craig, J. C. (2011). Quality of life of adolescent kidney transplant recipients. *J Pediatr, 159*(4), 670-675 e672. doi:10.1016/j.jpeds.2011.04.007

Toutenburg, H. (1990). Rubin, D.B.: Multiple imputation for nonresponse in surveys. *Statistical Papers, 31*(1), 180-180. doi:10.1007/BF02924688

Townsend, P. (2010). The meaning of poverty. 1962. *Br J Sociol, 61 Suppl 1*, 85-102. doi:10.1111/j.1468-4446.2009.01241.x

Tromp, W. F., Cransberg, K., Van Der Lee, J. H., Bouts, A. H., Collard, L., Van Damme-Lombaerts, R., . . . Groothoff, J. W. (2012). Fewer pre-emptive renal transplantations and more rejections in immigrant children compared to native Dutch and Belgian children. *Nephrology Dialysis Transplantation, 27*(6), 2588-2593. doi:10.1093/ndt/gfr628

Tucker, C. M., Petersen, S., Herman, K. C., Fennell, R. S., Bowling, B., Pedersen, T., & Vosmik, J. R. (2001). Self-regulation predictors of medication adherence among ethnically different pediatric patients with renal transplants. *Journal of pediatric psychology, 26*(8), 455-464. doi:10.1093/jpepsy/26.8.455

Valeri, L., & Vanderweele, T. J. (2013). Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychol Methods, 18*(2), 137-150. doi:10.1037/a0031034

Van Arendonk, K. J., James, N. T., Orandi, B. J., Garonzik-Wang, J. M., Smith, J. M., Colombani, P. M., & Segev, D. L. (2013). Order of donor type in pediatric kidney transplant recipients requiring retransplantation. *Transplantation, 96*(5), 487-493. doi:10.1097/TP.0b013e31829acb10

Van Cauwenberghe, K., Raes, A., Pauwels, L., Dehoorne, J., Colenbie, L., Dequidt, C., . . . Prytuła, A. (2018). The choice between deceased- vs living-donor renal transplantation in children: Analysis of data from a Belgian tertiary center. *Pediatric transplantation, 22*(2), 10.1111/petr.13140. doi:10.1111/petr.13140

VanderWeele, T. J. (2011). Causal mediation analysis with survival data. *Epidemiology, 22*(4), 582-585. doi:10.1097/EDE.0b013e31821db37e

VanderWeele, T. J. (2011). Controlled direct and mediated effects: definition, identification and bounds. *Scand Stat Theory Appl, 38*(3), 551-563. doi:10.1111/j.1467-9469.2010.00722.x

VanderWeele, T. J., & Robinson, W. R. (2014). On the causal interpretation of race in regressions adjusting for confounding and mediating variables. *Epidemiology, 25*(4), 473-484. doi:10.1097/EDE.0000000000000105

VanderWeele, T. J., & Vansteelandt, S. (2014). Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiol Methods, 2*(1), 95-115. doi:10.1515/em-2012-0010

Vanderweele, T. J., Vansteelandt, S., & Robins, J. M. (2014). Effect decomposition in the presence of an exposure-induced mediator-outcome confounder. *Epidemiology, 25*(2), 300-306. doi:10.1097/EDE.0000000000000034

Vart, P., Gansevoort, R. T., Joosten, M. M., Bultmann, U., & Reijneveld, S. A. (2015). Socioeconomic disparities in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med, 48*(5), 580-592. doi:10.1016/j.amepre.2014.11.004

Ward, F. L., O'Kelly, P., Donohue, F., O'Haiseadha, C., Haase, T., Pratschke, J., . . . Conlon, P. J. (2015). The influence of socioeconomic status on patient survival on chronic dialysis. *Hemodial Int, 19*(4), 601-608. doi:10.1111/hdi.12295

Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *The Lancet, 389*(10075), 1238-1252. doi:10.1016/s0140-6736(16)32064-5

Weiss, N. S. (2002). Can the "specificity" of an association be rehabilitated as a basis for supporting a causal hypothesis? *Epidemiology, 13*(1), 6-8. doi:10.1097/00001648-200201000-00003

Weldegiorgis, M., Smith, M., Herrington, W. G., Bankhead, C., & Woodward, M. (2020). Socioeconomic disadvantage and the risk of advanced chronic kidney disease: results from a cohort study with 1.4 million participants. *Nephrol Dial Transplant, 35*(9), 1562-1570. doi:10.1093/ndt/gfz059

White, A., Wong, W., Sureshkumur, P., & Singh, G. (2010). The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *Journal of paediatrics and child health, 46*(9), 504-509. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01851.x

White, S. L., Perkovic, V., Cass, A., Chang, C. L., Poulter, N. R., Spector, T., . . . Huxley, R. R. (2009). Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis, 54*(2), 248-261. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.042

Whitehead, M., & Dahlgren, G. (1991). What can be done about inequalities in health? *Lancet, 338*(8774), 1059-1063. doi:10.1016/0140-6736(91)91911-d

WHO. (2008). *Commision on Social Determinants of Health - final report/Key concept*. Retrieved from https://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/key_concepts/en/

Wienke, A. (2010). *Frailty models in survival analysis*: CRC press.

Wightman, A., Zimmerman, C. T., Neul, S., Lepere, K., Cedars, K., & Opel, D. (2019). Caregiver Experience in Pediatric Dialysis. *Pediatrics, 143*(2). doi:10.1542/peds.2018-2102

Wong, C. S., Hingorani, S., Gillen, D. L., Sherrard, D. J., Watkins, S. L., Brandt, J. R., . . . Stehman-Breen, C. O. (2002). Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int, 61*(2), 630-637. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00169.x

Yamamoto, R., Nagasawa, Y., Shoji, T., Iwatani, H., Hamano, T., Kawada, N., . . . Isaka, Y. (2010). Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis, 56*(2), 313-324. doi:10.1053/j.ajkd.2010.02.351

Zambrowski, J. J. (2016). [Cost of dialysis in France]. *Nephrol Ther, 12 Suppl 1*, S95-97. doi:10.1016/j.nephro.2016.02.002

Zelikovsky, N., Dobson, T., & Norman, J. (2011). Medication beliefs and perceived barriers in adolescent renal transplant patients and their parents. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany), 26*(6), 953-959. doi:10.1007/s00467-011-1805-1

Annexes

Annexe 1. Article sur l'échec de greffe et la défavorisation : publié

www.kidney-international.org clinical investigation

Social deprivation is associated with poor kidney transplantation outcome in children

Check for updates

Bénédicte Driollet[1], Florian Bayer[2], Valérie Chatelet[3], Marie-Alice Macher[2,4], Rémi Salomon[5], Bruno Ranchin[6], Gwenaelle Roussey[7], Annie Lahoche[8], Florentine Garaix[9], Stéphane Decramer[10], Elodie Mérieau[11], Marc Fila[12], Ariane Zaloszyc[13], Georges Deschênes[4], Linda Valeri[14], Ludivine Launay[15], Cécile Couchoud[2], Karen Leffondré[1,16,18] and Jérôme Harambat[1,16,17,18]

[1]University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France; [2]Agence de la Biomédecine, La Plaine-Saint Denis, France; [3]Department of Nephrology, Caen University Hospital, Caen, France; [4]Pediatric Nephrology Unit, Robert Debré Hospital, Centre de Référence Maladies rénales rares Marhea, APHP, Paris, France; [5]Pediatric Nephrology Unit, Necker Enfants-Malades Hospital, Centre de Référence Maladies rénales rares Marhea, APHP, Paris Descartes University, Paris, France; [6]Pediatric Nephrology Unit, Femme-Mère-Enfant Hospital, Lyon University Hospital, Centre de Référence Maladies rénales rares Nephrogones, Bron, France; [7]Pediatric Nephrology Unit, Femme-Enfant-Adolescent Hospital, Nantes University Hospital, Nantes, France; [8]Pediatric Nephrology Unit, Jeanne de Flandre Hospital, Lille University Hospital, Lille, France; [9]Pediatric Nephrology Unit, Timone-Enfants Hospital, Marseille University Hospital, Marseille, France; [10]Pediatric Nephrology Unit, Children's Hospital, Toulouse University Hospital, Centre de Référence Maladies rénales rares Sorare, Toulouse, France; [11]Pediatric Nephrology Unit, Clocheville Hospital, Tours University Hospital, Tours, France; [12]Pediatric Nephrology Unit, Arnaud de Villeneuve Hospital, Montpellier University Hospital, Centre de Référence Maladies rénales rares Sorare, Montpellier, France; [13]Pediatric Nephrology Unit, Hautepierre Hospital, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France; [14]Department of Psychiatry, Harvard Medical School and McLean Hospital, Boston, Massachusetts, USA; [15]INSERM-UCN U1086 Anticipe, Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse, Caen, France; [16]INSERM, Clinical Investigation Center-Clinical Epidemiology-CIC-1401, Bordeaux, France; and [17]Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Bordeaux University Hospital, Centre de Référence Maladies rénales rares Sorare, Bordeaux, France

Socioeconomic status is an important determinant of health. Its impact on kidney transplantation outcome has been studied among adults but data in children are scarce, especially in Europe. Here, we investigate the association between the level of social deprivation (determined by the continuous score European Deprivation Index) and graft failure risk in pediatric kidney transplant recipients. All patients listed under 18 years of age who received a first kidney transplant between 2002 and 2014 in France were included. Of 1050 kidney transplant recipients (males 59%, median age at transplantation 13.2 years, preemptive transplantation 23%), 211 graft failures occurred within a median followup of 5.9 years. Thirty-seven percent of these patients belong to the most deprived quintile, suggesting that deprivation is more frequent in pediatric patients with end-stage kidney disease (ESKD) than in the general population. Five- and ten-year graft survival were 85% and 69%, respectively, in the most deprived quintile vs. 90% and 83%, respectively, in the least deprived quintile. At any time after transplantation, patients in the most deprived quintile had almost a two-fold higher hazard of graft failure compared with the least deprived quintile, after adjustment for age at renal replacement therapy, duration of dialysis, primary kidney disease, and rural/urban living environment (hazard ratio 1.99; 95% confidence interval 1.20-3.28). The hazard of graft failure did not differ significantly between girls and boys. Thus, our findings suggest a lower socioeconomic status is independently associated with poor graft outcome in pediatric kidney transplantation.

Kidney International (2019) **96,** 769–776; https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.011

KEYWORDS: deprivation; end-stage kidney disease; French European Deprivation Index; kidney graft failure; pediatric kidney transplantation

Copyright © 2019, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Correspondence: *Bénédicte Driollet, University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France. E-mail: benedicte.driollet@u-bordeaux.fr; or Jérôme Harambat, Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France. E-mail: jerome.harambat@chu-bordeaux.fr*

[18]KL and JH contributed equally to this work.

Received 7 September 2018; revised 30 April 2019; accepted 2 May 2019; published online 28 May 2019

Kidney transplantation is recognized as the treatment of choice for ESKD in both adults and children. It is therefore critical to take into consideration all the potential determinants of graft failure for both populations to optimize transplantation outcome. Social determinants have been shown to be associated with the incidence of ESKD, access to transplantation, and kidney graft survival in adults,[1–7] but very few studies have investigated the relationship between deprivation and kidney transplant outcome in the pediatric population. Yet children and adolescents have established specificities with regard to chronic kidney disease and kidney transplantation, as well as to social deprivation.[8–10] Optimal ESKD care, including successful kidney transplantation, is critical to guarantee that these children have normal physical, psychological, and social development to integrate into adult life under the best possible conditions. The support and

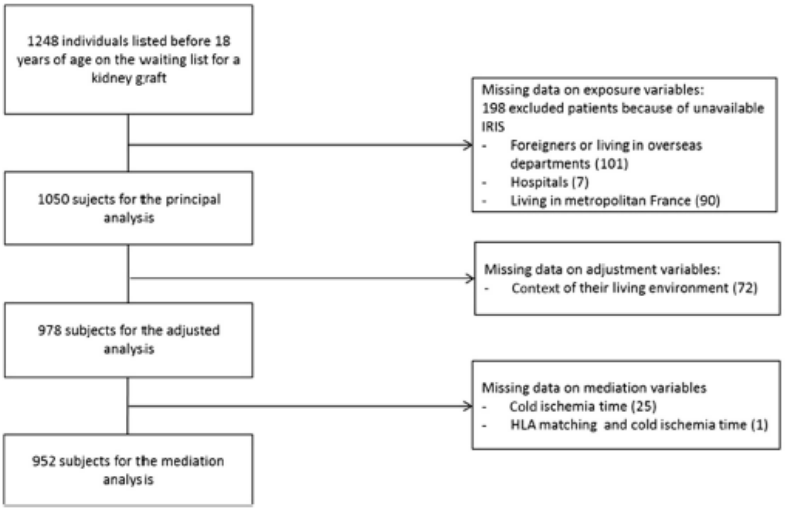


Figure 1 | Flowchart describing the sample selection from the Renal Epidemiology and Information Network, 2002–2014. HLA, human leukocyte antigen; IRIS, Ilots Regroupés pour l'Information Statistique.

involvement of families are essential for these children and adolescents with a kidney transplant who must follow a specific diet, hydrate regularly, and above all, maintain a rigorous adherence to immunosuppressive therapy. The process of managing diet and medication depends on the understanding of instructions; this ability to understand health-related information is called *health literacy*. Limited health literacy has been associated with low socioeconomic status.[11] Thus, taking into account the socioeconomic factors of the family in the pediatric kidney transplantation setting seems even more important. In the United States, ethnicity was found to be associated with access to transplantation and kidney transplant outcome in children.[12,13] This relationship was partly driven by socioeconomic status, assessed by the neighborhood poverty level. In Nicaragua, a low-income country, researchers found that family income was a major determinant of mortality in pediatric patients undergoing dialysis.[14] However, to our knowledge, no study has been carried out in Europe on the potential impact of social deprivation on kidney graft survival in children. It is questionable whether the impact of socioeconomic determinant would be the same in Europe, especially in France, where health care and social systems greatly differ from those of the United States or low-income countries.

The objective of this study was to assess the association between social deprivation and graft failure in pediatric kidney transplant recipients in France.

RESULTS

Comparison between included and excluded patients

Among the 1248 children and adolescents who were placed on the waiting list before the age of 18 years and who received a first kidney transplant between January 1, 2002, and December 31, 2014, a total of 198 had been excluded because of their reported residential address. Among them, 101 were living abroad or in overseas departments, 7 had an address located at the hospital, and 90 lived in metropolitan France but their address was not precise enough to identify the corresponding entity (Figure 1). Characteristics of included and excluded patients were different except for human leukocyte antigen (HLA) matching and cold ischemia time, which were similar between groups (Supplementary Table S1). Among the relevant differences, patients who were excluded because they were living abroad or in overseas departments tended to have a longer duration of dialysis (25.1 vs. 12.3 months) and more living donors (31.7% vs. 12.9%) but less preemptive kidney transplantation (8.9% vs. 15.6%; Supplementary Table S1). Moreover, graft survival tended to be shorter for excluded patients, especially for those without sufficiently precise information on their address (Supplementary Figure S1).

Characteristics of included patients at time of transplantation

Among the 1050 included patients, about 60% were males, and the median age at transplantation was 13.3 years (Table 1). One third (35%) had congenital anomalies of the kidney and urinary tract as their primary disease. Only 23% benefited from a preemptive transplantation. For nonpreemptive transplant recipients, the median duration of dialysis was 12.3 months. The median waiting time between registration on the waiting list and transplantation was 4.7 months. Between 14% and 19% of patients were distributed in each of 4 quintiles (quintiles 1, 2, 3, and 4) of the European Deprivation Index (EDI), whereas quintile 5, consisting of the most deprived patients, comprised almost 37% of the patients (Table 1). Fewer patients

Table 1 | Population characteristics at transplantation according to deprivation quintiles (quintile 5 most deprived) of 1050 young kidney transplant patients in France (data from the Renal Epidemiology and Information Network, 2002–2014)

	All subjects $n = 1050$		Quintile 1 $n = 152$ (14.5%)		Quintile 2 $n = 166$ (15.8%)		Quintile 3 $n = 152$ (14.5%)		Quintile 4 $n = 196$ (18.6%)		Quintile 5 $n = 384$ (36.6%)	
Characteristics	*n* (%)	Median (IQ range)	*n* (%)	Median (IQ range)	*n* (%)	Median (IQ range)	*n* (%)	Median (IQ range)	*n* (%)	Median (IQ range)	*n* (%)	Median (IQ range)
Recipients												
Male	624 (59.4)		96 (63.2)		102 (61.4)		87 (57.2)		120 (61.2)		219 (57.0)	
Age at transplantation, yr	1050	13.3 (7.7–16.4)	152	13.0 (6.2–16.3)	166	13.2 (7.7–16.4)	152	12.8 (7.4–16.0)	196	13.9 (9.1–17.1)	384	13.4 (8.1–16.2)
Context of living, rural; missing = 72	203 (20.8)		42 (28.2)		58 (36.2)		53 (36.8)		40 (22.2)		10 (2.9)	
Primary disease												
CAKUT	368 (35.1)		60 (39.5)		56 (33.7)		53 (34.9)		80 (40.8)		119 (31.0)	
Hereditary nephropathy	206 (19.6)		32 (21.1)		32 (19.3)		29 (19.1)		34 (17.3)		79 (20.6)	
Glomerular/vascular disease	272 (25.9)		35 (23.0)		44 (26.5)		31 (20.4)		47 (24.0)		115 (29.9)	
Other/unknown	204 (19.4)		25 (16.4)		34 (20.5)		39 (25.7)		35 (17.9)		71 (18.5)	
Any comorbidity; missing = 564	102 (21.0)		13 (20.0)		13 (19.1)		16 (25.4)		20 (25.0)		40 (19.1)	
Height *Z*-score; missing = 503	547	−0.65 (−1.7 to 0.4)	74	−0.56 (−1.4 to 0.3)	82	−0.53 (−1.3 to 0.1)	72	−0.85 (−1.9 to 0.5)	102	−0.64 (−1.8 to 0.4)	217	−0.72 (−1.8 to 0.5)
Waiting time on transplantation list, mo	1050	4.7 (2.0–11.0)	152	4.5 (1.5–10.6)	166	4.6 (2.0–9.5)	152	4.5 (2.1–11.2)	196	4.6 (1.9–12.6)	384	5.2 (2.2–11.2)
Preemptive transplantation	242 (23.0)		47 (30.9)		42 (25.3)		46 (30.3)		47 (23.9)		60 (15.6)	
Dialysis duration, mo	808	12.3 (6.3–23.7)	105	10.1 (4.6–16.9)	124	12.7 (6.6–23.2)	106	11.7 (6.6–23.2)	149	13.2 (7.3–26.7)	324	12.5 (6.3–24.3)
Age at dialysis, yr	808	12.1 (5.7–15.4)	105	11.7 (3.8–11.7)	124	11.9 (5.0–15.7)	106	11.0 (4.8–15.0)	149	13.0 (7.6–15.6)	324	12.2 (6.0–15.0)
Type of dialysis (missing = 8)												
Hemodialysis	582 (72.8)		71 (67.6)		93 (75.0)		71 (67.6)		103 (70.1)		244 (76.5)	
Peritoneal dialysis	218 (27.2)		34 (32.4)		31 (25)		34 (32.4)		44 (29.9)		75 (23.5)	
Donor												
Living donor	135 (12.1)		32 (21.1)		32 (19.3)		14 (9.2)		28 (14.3)		29 (7.6)	
Age, yr; missing = 135	915	15.0 (11.0–18.0)	120	15.0 (11.0–19.0)	134	14.0 (11.0–18.0)	138	15.0 (11.3–18.0)	168	15.0 (10.8–20.0)	355	15.0 (11.0–18.5)
Transplantation												
HLA mismatching; missing = 1												
0–2	200 (19.1)		34 (22.4)		39 (23.5)		26 (17.1)		33 (16.9)		68 (17.7)	
3–4	708 (67.5)		104 (68.4)		106 (63.9)		98 (64.5)		134 (68.7)		266 (69.3)	
5–6	141 (13.4)		14 (9.2)		21 (12.7)		28 (18.4)		28 (14.4)		50 (13.0)	
Cold ischemia time, hr; missing = 26	1024	15.9 (12–20)	148	14.7 (10–19)	162	15.9 (10.8–20.1)	149	15.1 (12.0–20.3)	190	16.0 (12.1–19.0)	375	16.7 (13.3–20.1)

CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; HLA, human leukocyte antigen; IQ, interquartile.

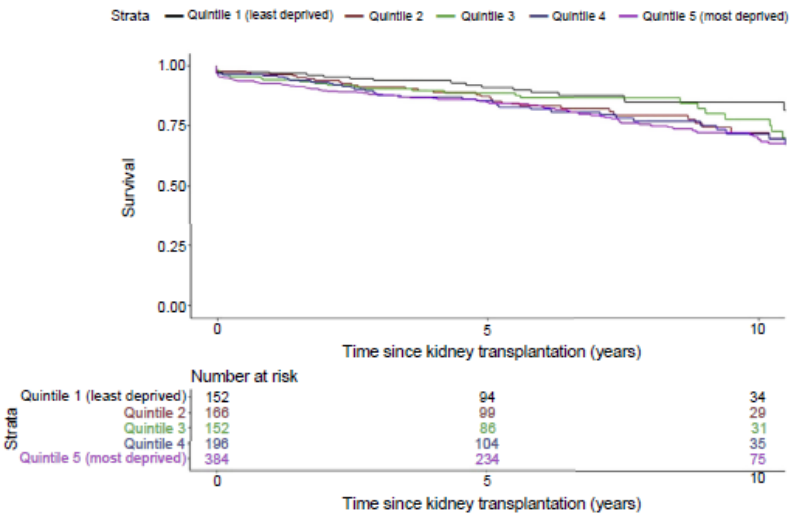


Figure 2 | Survival with a functioning graft according to quintile of deprivation estimated using the Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test ($P = 0.113$). Data from the Renal Epidemiology and Information Network, 2002–2014 ($n = 1050$).

from quintile 5 tended to live in a rural area (about 3% vs. 20% to 36% in other quintiles), and they tended to have a longer duration of dialysis (median of about 20 months vs. 15 to 17 months for quintiles 1–3). They also started renal replacement therapy more often with hemodialysis than with peritoneal dialysis (more than 60% vs. 45%–55% in other quintiles) and received a living donor kidney less often (about 8% vs. about 20% in quintiles 1 and 2). Ages at transplantation, primary kidney disease, the presence of any comorbidity, height *Z*-score, waiting time, HLA matching, and cold ischemia time were similar between quintiles (Table 1).

Kidney graft survival probability in each quintile of the EDI

Among the 1050 patients, 211 experienced failure of their graft within a median follow-up period of 5.9 years (interquartile range 2.9–9.1 years). Among the 211 patients with a graft failure, 180 (85.3%) had (repeat) dialysis first, 10 (4.7%) had retransplantation first, and 21 (10%) died with a functioning graft. Five and 10-year graft survival were 85% and 69%, respectively, in the most deprived group (quintile 5) versus 90% and 83%, respectively, in the least deprived group (quintile 1; Figure 2).

Association between EDI and graft failure

The hazard of graft failure significantly increased with the quantitative score of EDI after adjustment for age at renal replacement therapy, duration of dialysis, primary kidney disease, and urban/rural living environment ($P = 0.01$; Figure 3). At any time after transplantation, patients from the most deprived area (quintile 5) had a 2-fold higher hazard of graft failure compared with patients from the least deprived area (quintile 1; hazard ratio 1.99; 95% confidence interval 1.20–3.28) (Table 2). When patients in quintile 5 were compared with all other patients (quintiles 1–4), the association remained statistically significant (hazard ratio 1.54, 95% confidence interval 1.12–2.13). Statistically, the association between EDI (quintile 5 vs. quintiles 1–4) and the hazard of graft failure did not differ significantly between girls and boys (Table 2). In the mediation analysis, the effect of deprivation on the hazard of graft failure was not driven by HLA matching and cold ischemia time or donor type (Table 2). After further adjustment for comorbidities, the hazard ratios for the quintiles of EDI remained of the same magnitude (Supplementary Table S2), although slightly more significant ($P = 0.01$ vs. $P = 0.08$ in Table 1). When excluding death from the definition of graft failure, the most deprived patients (quintile 5) had at any time after transplantation a 57% increase in hazard of graft failure compared with less deprived patients (quintiles 1–4; hazard ratio 1.57, 95% confidence interval 1.13–2.20).

DISCUSSION

Our results suggest that deprivation is more frequent in pediatric patients with ESKD than in the general population. Indeed, 37% of the patients were in quintile 5, corresponding to the 20% most deprived areas in France, which themselves include about 29% of the French general population. These patients living in the most deprived areas had a substantially lower 10-year graft survival (69%) than did patients living in the wealthiest areas, quintile 1 (83%). After adjusting for age at renal replacement therapy, duration of dialysis, context of living environment, and primary kidney disease, patients from quintile 5 still had a significantly higher hazard of graft failure that likely was not mediated by HLA matching, donor type, or cold ischemia time.

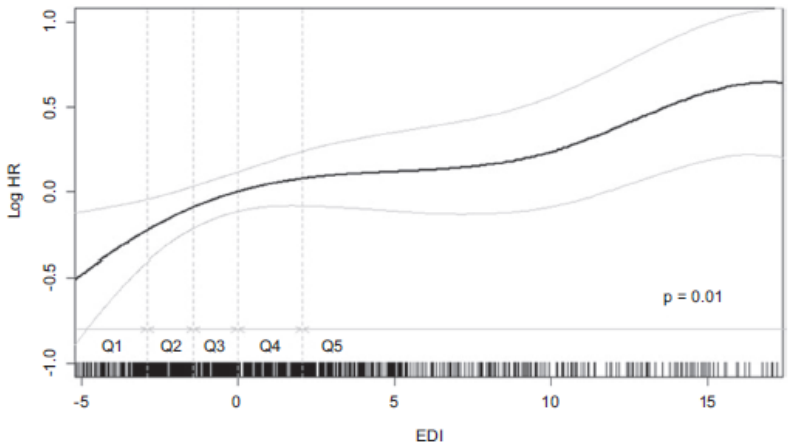


Figure 3 | Association between deprivation estimated by the European Deprivation Index (EDI) and kidney graft failure including death in young kidney transplant patients in France adjusted for age at renal replacement therapy, duration of dialysis, context of their living environment (urban vs. rural) and primary kidney disease (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, hereditary nephropathy, glomerular/vascular disease, other/unknown). Data from the Renal Epidemiology and Information Network, 2002–2014 (n = 1050). All quantitative variables were modeled using p-spline with 4 degrees of freedom in the Cox model. Log HR, log hazard ratio.

These results are consistent with findings from previous pediatric studies that were conducted in others countries, mostly in the United States. Muneeruddin *et al.*[15] found in a single center US cohort that the socioeconomic status of the family, assessed by income and education levels, had a significant influence on kidney graft survival in children. Similarly, Patzer *et al.*[12,13] studied the impact of deprivation and ethnicity in pediatric kidney transplantation using large cohorts from the US Renal Data System. Overall, in these studies, a higher level of deprivation was associated with a lower access to the transplant waiting list and a shorter kidney graft survival.[12,13] Conversely, Miller *et al.*[16] recently studied the correlation between US county-level socioeconomic status and 1-year pediatric kidney transplant outcomes and showed no conclusive evidence of a relationship. Authors of a previous study conducted in Australia found that remoteness had an impact on receiving a preemptive transplant, but no association between socioeconomic status and transplant outcome has been shown.[17] Moreover, authors of another pediatric study in Nicaragua found a significant association between deprivation and mortality rate among patients undergoing dialysis.[14] Most of the data are thus consistent across countries, despite different health care systems. For example, the French health care system fully covers all immunosuppressive drugs,[18] as opposed to the United States, where Medicare covers 36 months only for most patients.[19]

More than one third of our patients came from the most deprived areas. Our study thus may suggest that pediatric patients with chronic kidney disease come from the most deprived families. It would be important to confirm this result with further studies investigating whether this is a general pattern for all pediatric patients in France or even for the general population of children because quintiles were defined for all ages. Pediatric patients thus may have more health problems prior to ESKD as a result of lower access to health care services and delayed referral to highly specialized care. We therefore can hypothesize that deprivation has an impact in the earlier stages of chronic kidney disease. According to our results, we can split the population into 3 groups: patients from quintile 1, the wealthiest who are also the healthiest; patients from quintiles 2, 3, and 4, who have an intermediate risk of graft failure; and patients from quintile 5, who have a significantly higher risk of graft failure than patients in quintile 1 and a higher risk than all the quintiles together. This difference in kidney graft survival between the least and the most deprived groups may be explained by several reasons. First, this population may have a lower access to the health care system in general, even for transplantation follow-up, because of the lack of a care center in their area, resulting in higher travel costs because of the distance from home.[20,21] However, this factor is unlikely in our study because patients from quintile 5 all live in urban areas, contrary to the other EDI quintiles. Second, a lower knowledge and understanding of the disease and its treatment could induce an underestimation of the importance of regular follow-up, clinic appointments, and communication with the health care team. Limited health literacy may lead to a decreased trust in care providers and low adherence to treatment, which is an important predictor of poor long-term outcome.[11,22,23] It is also known that socioeconomic conditions, family support, and functioning are major contributors to nonadherence.[24–26]

Table 2 | Association between deprivation and graft failure in young kidney transplant patients in France (data from the Renal Epidemiology and Information Network, 2002–2014)

	HR[a]	95% CI	*P* value
EDI quintiles, $n = 978$			
Q1 (least deprived)	Reference		0.08
Q2	1.56	(0.88–2.76)	
Q3	1.55	(0.87–2.74)	
Q4	1.47	(0.85–2.54)	
Q5 (most deprived)	1.99	(1.20–3.28)	
EDI binary (Q5 vs. Q1–Q4), $n = 952$	1.54	(1.12–2.13)	0.01
Effect modification by sex			
Interaction term			0.55
Girls	1.70	(0.63–4.57)	0.63
Boys	1.42	(0.95–2.12)	0.08
Mediation analysis			
Mediated by HLA matching[b] and donor type			
Direct effect of EDI	1.48	(1.07–2.04)	0.02
Indirect effect through HLA matching	1.00	(0.83–1.21)	0.98
Indirect effect through donor type	1.03	(0.51–2.16)	0.84
Mediated by HLA matching[b] and cold ischemia time[c]			
Direct effect of EDI	1.48	(1.07–2.04)	0.01
Indirect effect through HLA matching	1.01	(0.89–1.18)	0.65
Indirect effect through cold ischemia time	1.00	(0.88–1.14)	0.91

CI, confidence interval; EDI, European deprivation index; HLA, human leukocyte antigen; HR, hazard ratio; Q, quintile.
[a]Adjusted for age at replacement therapy (spline), dialysis duration (p-spline), context of living environment (rural/urban), and primary kidney disease (4 categories).
[b]Two categories: 0–2 and 3–6.
[c]Threshold at median (954 d).

Our study has some strengths and limitations. The Renal Epidemiology and Information Network registry is a comprehensive and validated nationwide renal registry that includes all pediatric and adult kidney transplant recipients in France. This substantial data source allowed us to have adequate statistical power. However, this registry does not collect any individual information on socioeconomic status and ethnicity, both of which are usually associated. Hence we used an ecological index, the EDI, as a proxy of the individual level of deprivation. The EDI has been validated and successfully compared with other ecological indexes of deprivation.[27,28] It also already has been used in adult nephrology studies,[29] as well as in cancer studies.[30,31] However, even if the EDI has been validated and is restricted to a small geographic area (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique [IRIS]), a possible ecological bias remains. Indeed, it is possible that individuals have been classified in a certain quintile because they live in the corresponding area while their individual level of deprivation is lower or higher. This potential bias can lead to either an underestimation or an overestimation of the estimated hazard ratios. We also followed the strong assumption that the patients never moved from the first address provided at the inscription on the waiting list or more generally tended to stay in the same level of deprivation area. Nevertheless, the EDI presents several advantages. First, it is transposable in time and in many European countries, which allows easy comparisons between European data. Second, it is a multidimensional indicator that takes into account the material dimension usually associated with objective poverty and the social dimension corresponding to subjective poverty.

For example, although we did not have any individual information on ethnicity in the registry, the EDI accounted for the percentage of people with foreign nationality in the neighborhood. In the 2007 French census, this percentage was higher in quintile 5 than in the others (11% vs. 2%–5%), and most people with foreign nationality belong to quintile 5 (55% vs. 7%–18% in quintiles 1–4). This multidimensional aspect prevents an overrepresentation of the health domain.[32]

To appropriately capture the effect of deprivation, it was important to adjust for potential confounders in all statistical analyses. In a sensitivity analysis using multiple imputation for missing data, we further adjusted for comorbidities at transplantation, and this strengthened the relationship between deprivation and graft failure. We also performed a mediation analysis to take into account the potential mediators in the causal pathway between deprivation and kidney graft failure. For this purpose, we assumed that children and adolescents living in deprived areas had poorer clinical conditions than did those from wealthier areas. Thus, physicians might be less demanding regarding the kidney graft quality to provide prompt access to transplantation and limit dialysis exposure. We thus assumed that deprivation might influence indicators of graft quality like HLA matching, cold ischemia time, and donor type. Donor type is also a factor that may partly reflect access to care and late referral. However, we did not find that the effect of deprivation on transplant outcome was transmitted through these indicators of graft quality and of access to care. Other mediators such as adherence to treatment may explain the observed association between deprivation and graft failure. However, we could not assess the role of poor adherence to treatment in the relationship between deprivation and graft failure because we were limited by the available data in the Renal Epidemiology and Information Network registry and adherence or immunosuppressive drugs trough levels were not collected. We also did not have any information on parental health, which could act as a potential confounder if parents with poor health are more likely to be deprived and less likely to ensure good adherence to their child's treatments. Another limitation concerns the exclusion of 198 patients because of missing data in the EDI. Because these patients had a higher risk of graft failure, we may have underestimated the effect of deprivation if they came from the most deprived area or overestimated it if they came from the least deprived area.

In conclusion, this study is, to our knowledge, the first to investigate the relationship between socioeconomic status and kidney transplant outcome in a European pediatric population. Our results highlight that, despite the French health care system (which includes chronic illness reimbursement, universal medical coverage, and welfare payments), children living in the most deprived areas have a higher risk of kidney graft failure. These findings suggest that specific interventions targeted at patients with low socioeconomic status are needed

to reduce these disparities. These interventions need to take into account the different domains of social determinants to identify the specific needs of the patient.[33]

METHODS

Study design, setting, and population

Data were collected from the French Renal Epidemiology and Information Network, an exhaustive national renal replacement therapy registry.[34] The present cohort study included all kidney transplant patients who were registered on the French transplant waiting list before the age of 18 years and who received a first kidney transplant between January 1, 2002, and December 31, 2014.

Event of interest

The primary event of interest was kidney graft failure defined as the first event occurring among (return to) dialysis, retransplantation, or death. Note that (return to) dialysis for a short period (<45 days) was not considered a graft failure. The time axis was the time elapsed from transplant to graft failure or to administrative censoring on December 31, 2015.

Social deprivation assessment

Because of a lack of individual socioeconomic status in the Renal Epidemiology and Information Network registry, we used the French version of a validated ecological index of deprivation, the EDI,[32] as a proxy of the individual level of social deprivation. The EDI has been derived from both 2007 French population census data and a 2006 European survey specifically designed to study deprivation (European Union Statistics on Income and Living),[35] which took into account individuals' cultural and social environments. We included patients during the period 2002–2014, and thus EDI was calculated approximately at the mid period of inclusion.

More specifically, the EDI is a continuous score, which is the result of a linear combination of 10 variables on the percentage, in the neighborhood, of (i) overcrowded housing, (ii) housing with no access to a system of central or electric heating, (iii) household nonowners, (iv) unemployed people, (v) persons with foreign nationality, (vi) households without access to a car, (vii) unskilled or farm workers, (viii) households with 6 or more persons, (ix) persons with less than the first stage of secondary education level, and (x) single-parent households.[32]

The neighborhood was defined by the municipality or, when the municipality was too large, by the smallest French geographical unit, called IRIS. France is composed of about 50,200 entities with 16,100 IRIS. Each IRIS has homogenous habitat type and is delineated by main cuttings of urban landscape, made by a population ranging from 1800 to 5000 inhabitants.

In this study, the observed value for the 10 variables of EDI was based for each entity on the French 2007 census data. For each patient, we assigned the entity corresponding to the residential address of the children that was collected at the time of registration on the waiting list. Patients living abroad or in French overseas departments, patients without a sufficiently precise address to identify the corresponding entity, or patients with their reported address at the hospital were excluded from the analysis.

We used the continuous version of the EDI and its quintiles to categorize each patient into each 5 groups of deprivation, from the least deprived (quintile 1) to the most deprived (quintile 5). The quintiles were not derived from our own sample but from all the IRIS of the entire 2007 French census population.

Potential confounders

Potential confounders were identified from the literature and their hypothetical relations with deprivation and graft failure were graphically summarized in a causal diagram (Supplementary Figure S2). More specifically, potential confounders were age at initiation of renal replacement therapy (in years), duration of dialysis (in months), context of the living environment (urban vs. rural), and primary kidney disease (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, hereditary nephropathy, glomerular and vascular disease, and other/unknown).

Statistical analysis

We first compared the characteristics and the probabilities to survive with a functioning graft of included and excluded patients and then between the groups of included patients defined by the quintiles of EDI. Kidney graft survival probabilities were estimated using the Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test.

The adjusted association between deprivation and graft failure was first estimated using either the continuous score of EDI or its quintiles in a Cox model adjusted for all potential confounders. To account for potential nonlinear effects of quantitative variables (continuous EDI, age at renal replacement therapy, and dialysis duration), we used penalized splines with 4 degrees of freedom (p-spline function in the Coxph function of R).[36,37] We then used a binary indicator of EDI representing the most deprived children (quintile 5) versus all the others (quintiles 1–4) and evaluated whether its adjusted association with graft failure differed in boys and girls using an interaction term between EDI and sex. We accounted for the correlation between children living in the same entity using a sandwich estimator for the variances.[38] The proportional hazard assumption was checked using Schoenfeld residuals.

To further assess to which extent the effect of deprivation could partly be explained by the quality of graft, we performed mediation analyses.[39–41] More specifically, we assumed that deprived children were more likely to have poor health and that their physicians may for this reason be less willing to wait for the optimal graft, which in turn may affect graft failure (Supplementary Figure S2). The mediators were the number of HLA-A-B-DR mismatches (0–2 or 3–6) and either donor type (living vs. deceased) or cold ischemia time (<955 vs. ≥955 minutes). Donor type and cold ischemia time were not included in the same mediation analysis because they were inherently strongly correlated. Both mediation analyses were performed using a counterfactual approach for survival outcome with multiple mediators.[41] More specifically, we used separate logistic regression models for each mediator and Cox models for graft failure, and we derived the direct and indirect effects of deprivation as described in Huang and Yang.[41]

Sensitivity analyses

In a first sensitivity analysis, we further adjusted for having any comorbidity (yes/no) among visual disability or blindness, hearing disability, motor disability, psychomotor disability, and behavior disorder. These comorbidities usually correspond to congenital disorders and therefore present before transplantation. Because data on these comorbidities were missing for almost half of the patients, we used multiple imputation (R package MICE). In a second sensitivity analysis, we used a cause-specific Cox model censoring at death to evaluate the adjusted association between EDI and graft failure excluding death.[42]

DISCLOSURE

All the authors declared no competing interests.

ACKNOWLEDGMENTS

BD was supported by an MSc fellowship from the CIC-EC 1401 and a doctoral award from the French Public Health Doctoral Network.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Figure S1. Survival with a functioning graft for included and excluded patients estimated using the Kaplan-Meier estimator and compared with the log-rank test ($P = 0.0004$). Data from the Renal Epidemiology and Information Network, 2002–2015 ($n = 1248$).

Figure S2. Assumed causal relationships between deprivation (measured by the European Deprivation Index [EDI]) and graft failure and its potential confounders, mediators, and effect modifiers. HLA, human leukocyte antigen.

Table S1. Population characteristics among included and excluded patients of the study in France (data from the Renal Epidemiology and Information Network, 2002–2014).

Table S2. Association between deprivation and graft failure in young kidney transplant patients in France (data from the Renal Epidemiology and Information Network, 2002–2014).

Supplementary material is linked to the online version of the paper at www.kidney-international.org.

REFERENCES

1. Stephens MR, Evans M, Ilham MA, et al. The influence of socioeconomic deprivation on outcomes following renal transplantation in the United kingdom. *Am J Transplant*. 2010;10:1605–1612.
2. Akrawi DS, Li X, Sundquist J, et al. End stage renal disease risk and neighbourhood deprivation: a nationwide cohort study in Sweden. *Eur J Intern Med*. 2014;25:853–859.
3. Goldfarb-Rumyantzev AS, Koford JK, Baird BC, et al. Role of socioeconomic status in kidney transplant outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:313–322.
4. Schold JD, Flechner SM, Poggio ED, et al. Residential area life expectancy: association with outcomes and processes of care for patients with ESRD in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:19–29.
5. Fored CM, Ejerblad E, Fryzek JP, et al. Socio-economic status and chronic renal failure: a population-based case-control study in Sweden. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:82–88.
6. Kihal-Talantikite W, Deguen S, Padilla C, et al. Spatial distribution of end-stage renal disease (ESRD) and social inequalities in mixed urban and rural areas: a study in the Bretagne administrative region of France. *Clin Kidney J*. 2015;8:7–13.
7. Kihal-Talantikite W, Vigneau C, Deguen S, et al. Influence of socio-economic inequalities on access to renal transplantation and survival of patients with end-stage renal disease. *PLoS One*. 2016;11:e0153431.
8. Bertram JF, Goldstein SL, Pape L, et al. Kidney disease in children: latest advances and remaining challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:182–191.
9. Brophy PD, Shoham DA, CKD Life Course Group, et al. Early-life course socioeconomic factors and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22:16–23.
10. Freeman MA, Myaskovsky L. An overview of disparities and interventions in pediatric kidney transplantation worldwide. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:1077–1086.
11. Taylor DM, Fraser S, Dudley C, et al. Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1545–1558.
12. Patzer RE, Amaral S, Klein M, et al. Racial disparities in pediatric access to kidney transplantation: does socioeconomic status play a role? *Am J Transplant*. 2012;12:369–378.
13. Patzer RE, Mohan S, Kutner N, et al. Racial and ethnic disparities in pediatric renal allograft survival in the United States. *Kidney Int*. 2015;87:584–592.
14. Montini G, Edefonti A, Galan YS, et al. Non-medical risk factors as avoidable determinants of excess mortality in children with chronic kidney disease: a prospective cohort study in Nicaragua, a model low income country. *PLoS One*. 2016;11:e0153963.
15. Muneeruddin S, Chandar J, Abitbol CL, et al. Two decades of pediatric kidney transplantation in a multi-ethnic cohort. *Pediatr Transplant*. 2010;14:667–674.
16. Miller R, Akateh C, Thompson N, et al. County socioeconomic characteristics and pediatric renal transplantation outcomes. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:1227–1234.
17. Francis A, Didsbury M, Lim WH, et al. The impact of socioeconomic status and geographic remoteness on access to pre-emptive kidney transplantation and transplant outcomes among children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:1011–1019.
18. Steffen M. Universalism, responsiveness, sustainability—regulating the French health care system. *N Engl J Med*. 2016;374:401–405.
19. Tanriover B, Stone PW, Mohan S, et al. Future of Medicare immunosuppressive drug coverage for kidney transplant recipients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1258–1266.
20. Garcia-Garcia G, Jha V, Tao Li PK, et al. Chronic kidney disease (CKD) in disadvantaged populations. *Clin Kidney J*. 2015;8:3–6.
21. Crews DC, Charles RF, Evans MK, et al. Poverty, race, and CKD in a racially and socioeconomically diverse urban population. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:992–1000.
22. Dobbels F, Ruppar 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.
23. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation*. 2006;81:643–654.
24. Nevins TE, Nickerson PW, Dew MA. Understanding Medication nonadherence after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2290–2301.
25. Steinberg EA, Moss M, Buchanan CL, et al. Adherence in pediatric kidney transplant recipients: solutions for the system. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:361–372.
26. Killian MO, Schuman DL, Mayersohn GS, Triplett KN. Psychosocial predictors of medication non-adherence in pediatric organ transplantation: a systematic review. *Pediatr Transplant*. 2018;22:e13188.
27. Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer*. 2014;14:87.
28. Bryere J, Pornet C, Copin N, et al. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health*. 2017;17:86.
29. Chatelet V, Bayat-Makoei S, Vigneau C, et al. Renal transplantation outcome and social deprivation in the French healthcare system: a cohort study using the European Deprivation Index. *Transpl Int*. 2018;31:1089–1098.
30. Menvielle G, Kulhanova I, Bryere J, et al. Tobacco-attributable burden of cancer according to socioeconomic position in France. *Int J Cancer*. 2018;143:478–485.
31. Moriceau G, Bourmaud A, Tinquaut F, et al. Social inequalities and cancer: can the European deprivation index predict patients' difficulties in health care access? a pilot study. *Oncotarget*. 2016;7:1055–1065.
32. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:982–989.
33. Sereni F, Edefonti A, Lepore M, et al. Social and economic determinants of pediatric health inequalities: the model of chronic kidney disease. *Pediatr Res*. 2016;79:159–168.
34. 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.
35. Arora VS, Karanikolos M, Clair A, et al. Data resource profile: the European Union statistics on income and living conditions (EU-SILC). *Int J Epidemiol*. 2015;44:451–461.
36. Leffondre K, Jager KJ, Boucquemont J, et al. Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1806–1814.
37. Eilers PHC, Marx MD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Stat Sci*. 1996;11:89–121.
38. Paul SR, Zaihra T. Interval estimation of risk difference for data sampled from clusters. *Stat Med*. 2008;27:4207–4220.
39. VanderWeele TJ, Vansteelandt S. Mediation analysis with multiple mediators. *Epidemiol Methods*. 2014;2:95–115.
40. Valeri L, Vanderweele TJ. Mediation analysis allowing for exposure-mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with SAS and SPSS macros. *Psychol Methods*. 2013;18:137–150.
41. Huang YT, Yang HI. Causal mediation analysis of survival outcome with multiple mediators. *Epidemiology*. 2017;28:370–378.
42. Noordzij M, Leffondre 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.

Annexe 2. Article sur l'initiation à la dialyse et la défavorisation : en cours de soumission

Association between social deprivation and clinical conditions at dialysis initiation in the pediatric population

Authors

Bénédicte Driollet[1], Florian Bayer[2], Theresa Kwon[3], Saoussen Krid[4], Bruno Ranchin[5], Michel Tsimaratos[6], Cyrielle Parmentier[7], Robert Novo[8], Gwenaëlle Roussey[9], Karine Brochard[10], Marc Fila[11], Ariane Zaloszyc[12], Astrid Godron-Dubrasquet[13], Sylvie Cloarec[14], Isabelle Vrillon[15], Françoise Broux[16], Etienne Bérard[17], Sophie Taque[18], Christine Pietrement[19], François Nobili[20], Vincent Guigonis[21], Ludivine Launay[22], Cécile Couchoud[2], Jérôme Harambat[1,13,23#], Karen Leffondré[1, 23#]

Affiliations

[1] University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219-Bordeaux Population Health Research, Bordeaux, France
[2] Agence de la Biomédecine, REIN Registry, La Plaine-Saint Denis, France
[3] Pediatric Nephrology Unit, Robert Debré University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
[4] Pediatric Nephrology Unit, Necker-Enfants Malades University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
[5] Pediatric Nephrology Unit, Lyon University Hospital, Lyon, France
[6] Pediatric Nephrology Unit, Marseille University Hospital, Marseille, France
[7] Pediatric Nephrology Unit, Trousseau University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
[8] Pediatric Nephrology Unit, Lille University Hospital, Lille, France
[9] Pediatric Nephrology Unit, Nantes University Hospital, Nantes, France
[10] Pediatric Nephrology Unit, Toulouse University Hospital, Toulouse, France
[11] Pediatric Nephrology Unit, Montpellier University Hospital, Montpellier, France
[12] Pediatric Nephrology Unit, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France
[13] Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Bordeaux University Hospital, Centre de Référence Maladies rénales rares Sorare, Bordeaux, France
[14] Pediatric Nephrology Unit, Tours University Hospital, Tours, France
[15] Pediatric Nephrology Unit, Nancy University Hospital, Nancy, France
[16] Department of Pediatrics, Rouen University Hospital, Rouen, France
[17] Department of Pediatrics, Nice University Hospital, Nice, France
[18] Department of Pediatrics, Rennes University Hospital, Rennes, France
[19] Department of Pediatrics, Reims University Hospital, Reims, France
[20] Department of Pediatrics, Besançon University Hospital, Besançon, France
[21] Department of Pediatrics, Limoges University Hospital, Lomoges, France
[22] INSERM-UCN U1086 Anticipe, Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse, Caen, France
[23] INSERM, Clinical Investigation Center-Clinical Epidemiology CIC-1401, Bordeaux, France

# These authors contributed equally to this work

Corresponding author: benedicte.driollet@u-bordeaux.fr or jerome.harambat@chu-bordeaux.fr

Running head: Social deprivation and chronic dialysis in children

Abstract

Background and objectives

Socioeconomic status is recognized as an important determinant of kidney health. We aimed to assess the association between social deprivation and clinical conditions at chronic dialysis initiation in pediatric patients.

Design, setting, participants, and measurements

All end-stage kidney disease (ESKD) patients who started dialysis before 20 years old in France between 2002 and 2015 were included. Data were collected from the French kidney replacement therapy registry (REIN). Clinical conditions at dialysis initiation was assessed by quality-of-care indicators (late referral to a nephrologist prior dialysis initiation, hemodialysis [HD] vs. peritoneal dialysis [PD] modality, urgent vs. planned start of dialysis, use of catheter vs. fistula for HD vascular access) and clinical indicators (anemia, hypoalbuminemia, growth failure, thinness). An ecological index (European Deprivation Index [EDI]) was used as a proxy for social deprivation. Patients were categorized by quintiles of EDI according to its distribution in the French general population. Multiple linear and logistic regressions were used to estimate associations.

Results

885 patients were included (males 57.1%, median age at dialysis 14.4 years, glomerular/vascular diseases 36.8%). The most deprived group represented 41.1% of the patients, suggesting that pediatric ESKD patients come from a more socially deprived background. The most deprived group tended to be later referred to a nephrologist before dialysis initiation than the least deprived group and was more likely to start dialysis with HD (76.9% vs. 62.0%). Among HD patients, the odds of starting treatment in emergency with catheter was two-fold higher for the most deprived compared to the least deprived children (adjusted OR 2.08; 95%CI 1.07-4.04). No association was found between social deprivation and clinical indicators at dialysis initiation.

Conclusions

Children from most deprived area tend to be later referred to a nephrologist, have lower access to PD, and have more urgent start of HD with a catheter.

Introduction

The relationship between social deprivation and chronic kidney disease (CKD) has been increasingly investigated in the recent years. Various studies, mainly conducted in adult patients, have identified different social determinants of kidney health[1]. Factors such as individual-level socioeconomic status (SES), neighborhood poverty or belonging to disadvantaged populations may contribute to disparities in CKD development and progression[2]. Moreover, low SES has been associated with decreased glomerular filtration rate (GFR), high albuminuria, and higher risk of kidney failure[3]. Social determinants are also known to be associated with worse transplant outcomes in adults like lower access to transplantation and poorer kidney graft survival[4-6]. In children and adolescents, modifiable risk factors for CKD progression have been identified like proteinuria or blood pressure[7], but data on the potential role of SES on CKD progression are scarce. Pediatric studies have mostly focused on kidney transplant outcomes. SES of the family (assessed by income, education levels or a social deprivation index) had a significant influence on kidney graft survival in children[8,9]. In the United States, Patzer et al. found that a higher level of deprivation was associated with a lower access to the transplant waiting list and a shorter kidney graft survival[10,11]. Yet, it is critical to take into consideration SES as a determinant of pediatric CKD at different stages of the disease, in order to optimize management and improve patients' quality of life by implementation of appropriate socio-educational measures. Association of socioeconomic factors with CKD outcome in the pediatric population is not always consistent according to the few available data. In Australia and New-Zealand, lower SES was associated with poorer parent-rated children's clinical conditions in early stages CKD but not in dialysis[12]. In the US, Hidalgo et al. did not find any association between family income and the average decline in children's GFR but found better growth pattern over time for children from the wealthiest families[13]. In a low-income country like Nicaragua, the level of education but not family income was an independent determinant of mortality in children with CKD[14]. Ethnic disparities, partly driven by SES, exist in CKD progression to kidney replacement therapy and in survival of children with end-stage kidney disease (ESKD)[15,16]. However, to our knowledge, no study has been carried out in Europe on the potential influence of social deprivation on pediatric CKD outcome, particularly at dialysis initiation. Yet, the French health care and social systems differ from those countries, and it is questionable whether socio-economic disparities also exist.

The objective of this study is to assess the relationship between social deprivation and clinical conditions at chronic dialysis initiation in the French pediatric population.

Material and methods

Study Design, Setting and Population

Data were collected from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN), an exhaustive national kidney replacement registry (KRT) [17]. The present cross-sectional study included all patients who started dialysis as their first KRT before the age of 20 years between January 1st, 2002 and December 31st, 2015. Patients with (1) kidney tumor or congenital nephrotic syndrome or bilateral nephrectomy and (2) having a missing eGFR or an eGFR higher than 30 mL/min/1.73m² prior to KRT were excluded because not considered as having reached ESKD.

Outcomes

We studied clinical conditions at dialysis initiation assessed by different indicators: (1) clinical indicators like anemia (< 10.5 g/dl for < 2 years and < 11 g/dl for >= 2 years), hypoalbuminemia (<35g/l), growth failure (height Z-score <-2) and thinness (BMI Z-score <-2), and (2) quality-of-care indicators like dialysis modality (HD vs. PD), urgent (vs. planned) start of dialysis, use of a catheter (vs. a fistula) for HD vascular access, and late referral. The variable late referral was constructed from the French National Health Insurance database for which all information was available from January 1st 2008[18,19] . The date of referral was the earliest date found in the database among three types of events: i) the first nephrology related prescription drug, ii) the first hospitalization with a nephrology diagnostic, or iii) the first consultation with a nephrologist[19]. A children was considered as having a late referral if the date of referral was within the three months preceding dialysis initiation. To ensure at least one year follow-up in the insurance database prior dialysis initiation for all patients, we conducted this analysis on a subgroup of patients who started chronic dialysis between January 1st 2009 and December 31st 2015.

Social deprivation assessment

In the REIN registry, information on the individual socioeconomic status is not collected. Hence, we used a validated ecological index of deprivation, the 2011 French version of European Deprivation Index (EDI)[20], built from 2011 French population census data and from a 2006 European survey (European Union – Statistics on Income and Living)[21] about social deprivation. EDI is a continuous score taking into account individuals' cultural and social environments, based on the linear combination of 10 binary variables representing the percentage, in the neighborhood, of: 1) overcrowded housing, 2) housing with no access to a bath or a shower, 3) household without access to a car, 4) no executive nor intermediate occupation, 5) single-parent household, 6) household with six or more persons, 7) unemployed people, 8) household non-owners, 9) persons with foreign nationality, and 10) persons with less than the first stage of secondary education level[20].

Geographical delimitation of the neighborhood was defined by a geographical unit called 'IRIS' which has been developed to divide the country into units of equal size of about 2000 residents, in order to prepare population census[22] .

For each child, we assigned the IRIS, and thus a quantitative value of EDI, corresponding to his/her residential address collected at the time of registration on the transplant waiting list. Indeed, the complete address at dialysis initiation was available in the REIN registry only from January 2016. Patients living abroad or in French overseas departments, patients without sufficiently precise address to identify the corresponding IRIS, or with their reported address at the hospital were excluded from the analysis. We used the continuous version of the EDI and its quintiles to categorize each patient into each five groups of deprivation, from the least deprived (quintile 1) to the most deprived (quintile 5). The quintiles correspond to the IRIS of the 2011 French population.

Potential confounders

We used a causal diagram to identify the set of adjustment factors to investigate the association between deprivation and each indicator at dialysis initiation (Figure S1). As a result, we adjusted all analyses for age at dialysis initiation (in years), context of the living environment (urban vs. rural), and primary kidney disease (congenital anomalies of the kidney and urinary tract [CAKUT], hereditary nephropathy, glomerular/vascular disease, and other/unknown).

Statistical analysis

First, we compared the characteristics of included and excluded patients. Then, we compared the characteristics of patients according to the quintiles of EDI. To assess the association between deprivation and the different indicators, we performed logistic regressions, adjusted for all potential confounders, using either the continuous score of EDI or its quintiles. We also used a binary indicator of EDI representing the least deprived children (quintile 1) vs. all the others (quintiles 2-5). Due to a large amount of missing data for hypoalbuminemia, we used multiple imputation for estimating the adjusted association between this outcome and EDI, using the MICE package. To account for potential nonlinear effects of quantitative variables (continuous EDI and age at dialysis initiation), we used natural cubic splines with a number of interior knots placed to minimized the Akaike Information Criterion (AIC)[23,24]. The nonlinear effect was tested using Wald test between the model including the nonlinear function vs. the model excluding the variable. We did not take into account the correlation of observations between children living in the same IRIS, given the small number of children living in the same IRIS (less than 5%).

Results

Comparison of included and excluded patients

1068 children and adolescents started chronic dialysis between January 1st, 2002 and December 31st 2015 (Figure 1). Among them, 31 were excluded because they were not considered having reached ESKD prior to dialysis. Then, 152 were excluded because of their reported residential address: 49 were living abroad or in overseas departments, 101 lived in metropolitan France but their address was not precise enough to identify the corresponding IRIS, and two gave a waiting address. A total of 885 ESKD patients were thus included in our study. Compared with included patients, the 152 excluded patients lived less in rural areas, had a reduced access to preemptive transplant registration, were more often treated by HD at initiation, started more frequently dialysis in emergency, with a catheter, and had more often anemia, growth failure and thinness than included patients (Supplementary Table S1).

Characteristics of included patients at dialysis initiation

Among the 885 patients included in the study, 57% were males, most lived in urban areas (80.4%), and median age at dialysis initiation was 14.4 years (Table 1). The most common cause of ESKD was glomerular or vascular disease (36.8%), and 22.7% had a preemptive registration on the waiting list. Between 12 and 20% of patients were distributed in each quintile 1 to 4 (Q1-Q4) of EDI whereas the most deprived quintile 5 (Q5) comprised more than 41% of the patients (Table 1). The clinical characteristics did not differ significantly between quintiles. However, patients in Q1 and Q3 of EDI were more often placed preemptively on the waiting list (about 30%) than those from the other quintiles (about 20%) and patients in Q1 were younger at registration than in Q5 (13.9 years vs 15.4 years). Moreover, patients in Q5 started dialysis more frequently with HD than Q1 (76.9% vs 62.0%) and were more often late referred (16.2% vs 6.4%) (Table 1).

Association between social deprivation and health indicators

After adjustment for potential confounders, the odds of initiating KRT with HD was higher for children from the most deprived area (Q4 and Q5) than for the least deprived children (Q1) (Q4 vs. Q1: adjusted OR (aOR) 1.88, 95% CI 1.04, 3.42; and Q5 vs. Q1: aOR 1.77, 95% CI 1.03, 3.02) (Table 2, Figure S2), as well as for Q2-Q5 versus Q1 (aOR 1.68, 95% CI 1.04, 2.71) (Table 2). Moreover, among patients who initiated dialysis with HD, EDI was significantly associated with an urgent initiation with a catheter. More specifically, the odds of urgent HD initiation with a catheter was more than two-fold higher for the most deprived children in Q5, or for all children in Q2-Q5, than for the least deprived in Q1 (Q5 vs. Q1 aOR 2.35, 95%CI 1.16-4.78; Q2-Q5 vs. Q1: aOR 2.53, 95% CI 1.30-4.91) (Table 2). Despite not reaching statistical significance, children from Q2-Q5 were more likely late

referred compared to children from the least deprived quintile Q1 (aOR 2.64, 95% CI: 0.75; 9.27, Table 2 and S2).

The odds of growth failure and thinness were moderately higher in Q3-Q5 than in Q1, although not statistically significant (e.g. Q5 vs. Q1: aOR 1.58, 95% CI 0.82-3.08 and aOR 1.27, 95% CI: 0.61-2.67, respectively) (Table 3, Figure S3). No clear trend was found between quintiles or values of EDI and the odds of hypoalbuminemia or anemia (Table 3, Figure S3).

Discussion

In this study, we evaluated for the first time in European children the association between social deprivation assessed by the EDI and clinical conditions in pediatric patients who initiate chronic dialysis. According to our results, pediatric patients initiating dialysis are more deprived than the general population. Q5 of EDI includes the 20% most deprived areas in France, corresponding to 32% of the general population. In our study, more than 41% of our patients belong to the quintile 5, suggesting an overrepresentation of deprived children among the pediatric ESKD population. Moreover, patients from the most deprived areas had a lower odds to initiate dialysis under PD, and higher odds of being late referred, having unplanned dialysis initiation, or start HD treatment in emergency with a catheter, compared to the least deprived children, after adjusting for age at dialysis initiation, context of living environment and primary kidney disease. By contrast, our data did not allow us to detect clear association between social deprivation and anemia, hypoalbuminemia, growth failure and thinness at dialysis initiation.

These results are consistent with findings from a few previous studies in the pediatric ESKD population. Schaefer et al. found that the use of nightly intermittent PD increased with growth national income contrary to continuous ambulatory PD[25]. In the United States, poverty and low educational levels were arguments to rule out children from starting PD because there were associated with worse technique outcome[26]. In a Lebanese study, among diverse factors, family structure and poor SES household were associated with poor adjustment to dialysis in chronic PD children[27]. Even if it has been shown that there were no difference in survival between PD and HD[28,29], PD may offer a “normal” social life (school, activities) in children and has been associated with a better quality of life[30]. About other indicators, Schaefer and al. found that pediatric patients in chronic dialysis from low income countries had more growth delay than patients from wealthier countries tend to fulfill less quality-of-care indicators targets such as parathyroid hormone, calcium and hemoglobin levels and have higher mortality[25]. In studies on the impact of ethnicity, it was found that socioeconomic status remained an independent determinant of progression towards first KRT. In a low-income country like Nicaragua, a worse socioeconomic condition was a contributor to mortality of the advanced CKD children requiring KRT[14].

In this study, the part of the population coming from the most deprived areas of France was even larger than in our previous one on the pediatric kidney transplant population (41% versus 37%)[31]. This finding suggests that deprivation could have an impact on earlier stages of CKD. It may be explained by a lower access to health care services despite the French health care system (chronic illness reimbursement, universal medical coverage, welfare payments). In our study, hemodialysis children from the most deprived areas had a higher odd of being treated in emergency with a catheter than those from the least deprived areas. This urgent start of treatment of deprived patients could be a consequence of a delayed referral to specialized care, with no follow-up by a pediatric nephrologist (or a reduced one) before reaching ESKD. The results of the subgroup analyses on late referral (16.4% in Q5 vs. 6.2% in Q1) support this hypothesis, although the association was not statistically significant, probably because of insufficient statistical power. As reported by others studies[32-34], our findings highlight the need to address the issue of early detection and regular follow-up of children with kidney diseases.

Moreover, children from the most deprived areas had a lower odd to be treated by PD than those from the least deprived areas. Because it is a home therapy, PD requires a good understanding of instructions by the parents and enough space in the house to install the dialysis machine and PD fluids. Hence, we could speculate that it is easier for wealthier families to support this treatment burden. To go further, it would be interesting to understand with qualitative research whether this is a conscious choice of the physicians to offer a certain type of treatment according to the socioeconomic level or not.

According to our results, we can distinguish two groups in our population, patients from EDI quintile 1 (the wealthiest areas) and those from quintiles 2 to 5, this categorisation being even more pronounced than in our first study. Indeed, children from quintile 1 had an overall better clinical condition, especially for quality-of-care indicators. This may be explained by an earlier access to specialized care and better health literacy, i.e. ability to understand health-related information. Yet, limited health literacy has been associated with low socioeconomic status[35].

Our study has some strengths and limitations. Strength of our study is the exhaustiveness of cases of children initiating dialysis. Indeed, the REIN registry is a comprehensive nationwide registry of all adult and pediatric patients who start KRT in France. This allows us to have sufficient statistical power for the analyses. This registry also provided various indicators that we used as outcomes. However, there was no information on socioeconomic status or ethnicity which led us to use an ecological deprivation index to assess the individual social deprivation level. Thus, a potential ecological bias may occur, as a result of individuals' misclassification in the wrong deprivation

quintile. This misclassification may lead to an underestimation or an overestimation of the estimated odds ratios. An underestimation could also result in the exclusion of patients whose address was not sufficiently precise and who turned out to be in poorer health, if they were from deprived areas. However, the EDI, which has been used in several other studies[36-38], has some advantages. The score corresponds to the smallest geographical area in France, which could limit the ecological bias. Moreover, it is a multidimensional index, taking into account the subjective poverty (social dimension) and the objective poverty (material dimension) and which has been validated and compared to the Townsend index[20]. It is transposable in time and in various European countries, which facilitates comparisons between countries. Finally, it takes into account the proportion of foreigners in the neighborhood, which could be a proxy of ethnicity.

Another strength is the study of several indicators of clinical conditions at dialysis initiation. However, this is a cross-sectional study and all clinical indicators except late referral, were measured during the month preceding the start of dialysis, reducing the accuracy of measurements.

To conclude, this study suggests that some quality-of-care indicators are associated with the level of deprivation in ESKD children in France. To go further, it would be of interest to study the impact of deprivation in a longitudinal study with follow-up measures during dialysis, and even before, to study the whole care trajectory from CKD to KRT. Indeed, with a broader comprehension of the social inequalities during dialysis and before, it would be easier to set up specific interventions to reduce disparities, taking into account each actors of the disease: children, family and caregivers[39-41].

Disclosures

All the authors declared no competing interests.

Acknowledgments

BD was supported by a doctoral award from the French Public Health Doctoral Network and a research fellowship from the Biomedicine Agency.

References

1. Brophy PD, Shoham DA, Group CKDLC, et al. Early-life course socioeconomic factors and chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22(1):16-23.
2. Shoham DA, Vupputuri S, Kshirsagar AV. Chronic kidney disease and life course socioeconomic status: a review. Adv Chronic Kidney Dis. 2005;12(1):56-63.
3. Vart P, Gansevoort RT, Joosten MM, Bultmann U, Reijneveld SA. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Prev Med. 2015;48(5):580-592.
4. Stephens MR, Evans M, Ilham MA, Marsden A, Asderakis A. The influence of socioeconomic deprivation on outcomes following renal transplantation in the United kingdom. Am J Transplant. 2010;10(7):1605-1612.
5. Fored CM, Ejerblad E, Fryzek JP, et al. Socio-economic status and chronic renal failure: a population-based case-control study in Sweden. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(1):82-88.
6. Kihal-Talantikite W, Vigneau C, Deguen S, Siebert M, Couchoud C, Bayat S. Influence of Socio-Economic Inequalities on Access to Renal Transplantation and Survival of Patients with End-Stage Renal Disease. PLoS One. 2016;11(4):e0153431.
7. Wuhl E, Mehls O, Schaefer F, Group ET. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. Kidney Int. 2004;66(2):768-776.
8. Muneeruddin S, Chandar J, Abitbol CL, et al. Two decades of pediatric kidney transplantation in a multi-ethnic cohort. Pediatr Transplant. 2010;14(5):667-674.
9. Driollet B, Bayer F, Chatelet V, et al. Social deprivation is associated with poor kidney transplantation outcome in children. Kidney Int. 2019;96(3):769-776.
10. Patzer RE, Amaral S, Klein M, et al. Racial disparities in pediatric access to kidney transplantation: does socioeconomic status play a role? Am J Transplant. 2012;12(2):369-378.
11. Patzer RE, Mohan S, Kutner N, McClellan WM, Amaral S. Racial and ethnic disparities in pediatric renal allograft survival in the United States. Kidney Int. 2015;87(3):584-592.
12. Didsbury M, van Zwieten A, Chen K, et al. The association between socioeconomic disadvantage and parent-rated health in children and adolescents with chronic kidney disease-the Kids with CKD (KCAD) study. Pediatr Nephrol. 2019;34(7):1237-1245.
13. Hidalgo G, Ng DK, Moxey-Mims M, et al. Association of income level with kidney disease severity and progression among children and adolescents with CKD: a report from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. Am J Kidney Dis. 2013;62(6):1087-1094.
14. Montini G, Edefonti A, Galan YS, et al. Non-Medical Risk Factors as Avoidable Determinants of Excess Mortality in Children with Chronic Kidney Disease. A Prospective Cohort Study in Nicaragua, a Model Low Income Country. PLoS One. 2016;11(5):e0153963.
15. Ng DK, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL, Munoz A. Racial differences in renal replacement therapy initiation among children with a nonglomerular cause of chronic kidney disease. Ann Epidemiol. 2016;26(11):780-787 e781.
16. Laster M, Soohoo M, Hall C, et al. Racial-ethnic disparities in mortality and kidney transplant outcomes among pediatric dialysis patients. Pediatr Nephrol. 2017;32(4):685-695.
17. 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(2):411-418.
18. Raffray M, Bayat S, Lassalle M, Couchoud C. Linking disease registries and nationwide healthcare administrative databases: the French renal epidemiology and information network (REIN) insight. BMC Nephrol. 2020;21(1):25.
19. Parmentier C, Lassalle M, Berard E, et al. Setting reasonable objectives for improving preemptive kidney transplantation rates in children. Pediatr Nephrol. 2020.
20. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. J Epidemiol Community Health. 2012;66(11):982-989.

21. Arora VS, Karanikolos M, Clair A, Reeves A, Stuckler D, McKee M. Data Resource Profile: The European Union Statistics on Income and Living Conditions (EU-SILC). Int J Epidemiol. 2015;44(2):451-461.
22. INSEE. IRIS, definition. 2016; https://www.insee.fr/en/metadonnees/definition/c1523.
23. Leffondre K, Jager KJ, Boucquemont J, Stel VS, Heinze G. Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(10):1806-1814.
24. Eilers PHC MB. Flexible smoothing with B-splines and penalties. Statistical Science. 1996;11(2):89-121.
25. Schaefer F, Borzych-Duzalka D, Azocar M, et al. Impact of global economic disparities on practices and outcomes of chronic peritoneal dialysis in children: insights from the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network Registry. Perit Dial Int. 2012;32(4):399-409.
26. Rubin J, Kirchner K, Ray R, Bower JD. Demographic factors associated with dialysis technique failures among patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Arch Intern Med. 1985;145(6):1041-1044.
27. Aoun B, Ulinski T, Sanjad S, et al. Chronic peritoneal dialysis in Lebanese children of families with low socioeconomic status. Perit Dial Int. 2015;35(1):93-96.
28. McDonald SP, Craig JC, Australian, New Zealand Paediatric Nephrology A. Long-term survival of children with end-stage renal disease. N Engl J Med. 2004;350(26):2654-2662.
29. Wong CS, Hingorani S, Gillen DL, et al. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2002;61(2):630-637.
30. Dehennault M. [Paediatric features in childhood renal transplantation: quality of life, school, adherence, transfer to adult nephrologists]. Nephrol Ther. 2011;7(7):599-603.
31. Taylor DM, Fraser S, Dudley C, et al. Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(9):1545-1558.
32. Pruthi R, Casula A, Inward C, Roderick P, Sinha MD, British Association for Paediatric N. Early Requirement for RRT in Children at Presentation in the United Kingdom: Association with Transplantation and Survival. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(5):795-802.
33. Boehm M, Winkelmayer WC, Arbeiter K, Mueller T, Aufricht C. Late referral to paediatric renal failure service impairs access to pre-emptive kidney transplantation in children. Arch Dis Child. 2010;95(8):634-638.
34. Jander A, Nowicki M, Tkaczyk M, et al. Does a late referral to a nephrologist constitute a problem in children starting renal replacement therapy in Poland?--a nationwide study. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(4):957-961.
35. Taylor DM, Fraser S, Dudley C, et al. Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2017.
36. Chatelet V, Bayat-Makoei S, Vigneau C, Launoy G, Lobbedez T. Renal transplantation outcome and social deprivation in the French healthcare system: a cohort study using the European Deprivation Index. Transpl Int. 2018;31(10):1089-1098.
37. Poiseuil M, Coureau G, Payet C, et al. Deprivation and mass screening: Survival of women diagnosed with breast cancer in France from 2008 to 2010. Cancer Epidemiol. 2019;60:149-155.
38. Petit M, Bryere J, Maravic M, Pallaro F, Marcelli C. Hip fracture incidence and social deprivation: results from a French ecological study. Osteoporos Int. 2017;28(7):2045-2051.
39. Friedman AL. The broader burden of end-stage renal disease on children and their families. Kidney Int. 2006;70(11):1893-1894.
40. Favel K, Dionne JM. Factors influencing the timing of initiation of renal replacement therapy and choice of modality in children with end-stage kidney disease. Pediatr Nephrol. 2020;35(1):145-151.
41. Wightman A, Zimmerman CT, Neul S, Lepere K, Cedars K, Opel D. Caregiver Experience in Pediatric Dialysis. Pediatrics. 2019;143(2).

Tables

Table 1. Characteristics of young ESKD patients at dialysis initiation according to EDI quintiles (quintile 5 most deprived). Data from REIN, France, 2002-2015 (n= 885).

	All children n = 885		Quintile 1 n = 121 (13.7%)		Quintile 2 n = 106 (12.0%)		Quintile 3 n = 120 (13.5%)		Quintile 4 n = 174 (19.7%)		Quintile 5 n = 364 (41.1%)	
Characteristics	n (%)	Median [IQ]	n (%)	Median [IQ]	n (%)	Median [IQ]	n (%)	Median [IQ]	n (%)	Median [IQ]	n (%)	Median [IQ]
Male	505 (57.1)		73 (60.3)		58 (54.7)		68 (56.7)		101 (58.0)		205 (56.3)	
Age at initiation of dialysis (years)	885	14.4 [8.0 ; 17.9]	121	13.3 [5.9 ; 17.0]	106	13.8 [5.9 ; 17.8]	120	14.2 [7.7 ; 18.1]	174	15.2 [9.9 ; 18.0]	364	14.8 [9.2 ; 18.2]
Age at initiation of dialysis (years)												
0 – 4	161 (18.2)		24 (19.8)		22 (20.8)		24 (20.0)		27 (15.5)		64 (17.6)	
5 – 12	198 (22.4)		32 (26.4)		24 (22.6)		27 (22.5)		41 (23.6)		74 (20.3)	
13 – 17	307 (34.7)		42 (34.7)		36 (34.0)		37 (30.8)		63 (36.2)		129 (35.4)	
18 – 20	219 (24.7)		23 (19)		24 (22.6)		32 (26.7)		43 (24.7)		97 (26.6)	
Age at registration on waiting list (years) *(missing = 15)*	870	14.8 [8.7 ; 18.3]	116	13.9 [6.5 ; 17.4]	104	14.4 [6.8 ; 18.2]	119	15.2 [8.4 ; 18.4]	173	15.5 [9.8 ; 18.2]	359	15.4 [9.3 ; 18.5]
Primary disease												
CAKUT	195 (22.0)		31 (25.6)		22 (20.8)		25 (20.8)		39 (22.4)		78 (21.4)	
Hereditary nephropathy	186 (21.0)		19 (15.7)		23 (21.7)		37 (30.8)		35 (20.1)		77 (19.8)	
Glomerular/vascular disease	326 (36.8)		41 (33.9)		42 (39.6)		37 (30.8)		61 (35.1)		145 (39.8)	
Other/Unknown	178 (20.1)		30 (24.8)		19 (17.9)		21 (17.5)		39 (22.4)		69 (19.0)	
Context of living environment (rural) *(missing = 66)*	159 (19.4)		33 (28.4)		35 (34.3)		43 (37.4)		41 (25.6)		7 (2.1)	
Preemptive registration *(missing = 15)*	198 (22.7)		35 (30.2)		21 (20.2)		36 (30.3)		33 (19.2)		73 (20.3)	
Time to registration (days) *(missing = 15)*	870	132.5 [13.2 ;312.7]	116	110.5 [-22.2 ; 290.7]	104	141.5 [29.2 ; 329.5]	119	115 [-8.5 ; 301.5]	172	146 [19.7 ; 324.5]	359	138 [25 ; 305]
Late referral* *(missing = 115)*	62 (11.4)		3 (6.2)		7 (13.2)		7 (13.2)		15 (16.1)		30 (16.4)	

Treatment at initiation												
Hemodialysis	644 (72.8)		75 (62.0)		71 (67.0)		85 (70.8)		133 (76.4)		280 (76.9)	
Peritoneal dialysis	241 (27.2)		46 (38.0)		35 (33.0)		35 (29.2)		41 (23.6)		84 (23.1)	
Urgent dialysis initiation *(missing = 59)*	271 (32.8)		30 (27.8)		44 (45.8)		34 (30.6)		60 (35.9)		103 (29.9)	
HD initiation with a catheter *(missing = 22)*	376 (60.4)		38 (51.4)		52 (75.4)		46 (55.4)		80 (62.5)		160 (59.7)	
eGFR (mL/min/1.73m²) *(missing = 187)*	698	8.1 [5.9 ; 10.8]	101	7.7 [5.6 ; 10.5]	82	8.5 [6.0 ; 10.7]	94	8.4 [6.0 ; 10.9]	140	7.9 [6.2 ; 10.8]	281	8.2 [5.8 ; 10.8]
Albumin (g/l) *(missing = 319)*	566	33.9 [26 ; 40]	49	34 [24 ; 38]	65	30.8 [22 ; 34.7]	70	36 [27 ; 41.2]	117	36 [27.7 ; 41]	245	33.6 [27 ; 39.8]
Hypoalbuminemia (<35g/l) *(missing = 319)*	304 (53.7)		37 (53.6)		49 (75.4)		31 (44.3)		52 (44.4)		135 (55.1)	
Hemoglobin (g/dl) *(missing = 118)*	767	9.7 [8.1 ; 11.1]	107	9.8 [7.7 ; 11]	92	9.6 [8.4 ; 11.7]	101	9.8 [8.5 ; 11.1]	151	9.5 [8 ; 10.9]	316	9.9 [8.3 ; 11.3]
Anemia ** *(missing = 118)*	536 (69.9)		80 (74.8)		61 (66.3)		70 (69.3)		112 (74.2)		213 (67.4)	
Growth failure (height Z-score <-2) *(missing = 120)*	136 (11.8)		16 (14.8)		10 (10.5)		20 (19.6)		32 (20.6)		58 (19.0)	
Thinness (BMI Z-score <-2) *(missing = 136)*	90 (12.0)		14 (13)		20 (21.7)		11 (11.1)		16 (10.5)		29 (9.8)	

* Only for children having initiated dialysis in 2009-2015

** Anemia: < 10.5 g/dl for < 2 years and < 11 g/dl for >= 2 years

Abbreviations: EDI (European Deprivation Index), ESKD (End-Stage Kidney Disease), REIN (French kidney replacement therapy registry), IQ (Interquartile), CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), HD (Hemodialysis), eGFR (Glomerular Filtration Rate)

Table 2. Association between social deprivation measured by the European Deprivation Index (EDI in quintile) and quality-of-care indicators at dialysis initiation in young ESKD patients in France. Data from REIN, 2002-2015 (n= 885).

	OR*	95%CI	p-value
Dialysis initiation with HD (vs. PD)			
EDI quintiles (n = 819)			0.22
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	1.37	[0.72 ; 2.61]	
Q3	1.58	[0.83 ; 2.98]	
Q4	1.88	[1.04 ; 3.42]	
Q5 (most deprived)	1.77	[1.03 ; 3.02]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 819)	1.68	[1.04 ; 2.71]	0.03
HD with a catheter (vs. AV fistula)			
EDI quintiles (n = 571)			0.07
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	2.90	[1.33 ; 6.31]	
Q3	1.14	[0.56 ; 2.31]	
Q4	1.46	[0.77 ; 2.78]	
Q5 (most deprived)	1.66	[0.92 ; 2.98]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 571)	1.63	[0.95 ; 2.80]	0.08
Urgent dialysis initiation (vs. planned)			
EDI quintiles (n = 761)			0.08
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	2.18	[1.16 ; 4.10]	
Q3	1.20	[0.64 ; 2.24]	
Q4	1.70	[0.96 ; 3.01]	
Q5 (most deprived)	1.28	[0.74 ; 2.19]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 761)	1.49	[0.91 ; 2.44]	0.11
Urgent HD initiation with a catheter			
EDI quintiles (n = 564)			0.01
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	4.12	[1.82 ; 9.31]	
Q3	1.63	[0.72 ; 3.65]	
Q4	2.84	[1.35 ; 5.98]	
Q5 (most deprived)	2.35	[1.16 ; 4.78]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 564)	2.53	[1.30 ; 4.91]	0.01
Late referral (vs. not)**			
EDI quintiles (n = 399)			0.61
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	2.44	[0.56 ; 10.54]	
Q3	2.19	[0.51 ; 9.37]	
Q4	2.78	[0.71 ; 10.83]	
Q5 (most deprived)	2.94	[0.78 ; 11.09]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 399)	2.64	[0.75 ; 9.27]	0.13

*Adjusted for age at dialysis initiation (spline), context of living environment (rural/urban) and primary kidney disease (four categories)

** Only for children having initiated dialysis in 2009-2015

Abbreviations: EDI (European Deprivation Index), ESKD (End-Stage Kidney Disease), REIN (French kidney replacement therapy registry), HD (Hemodialysis), AV fistula (Arteriovenous fistula)

Table 3. Association between social deprivation measured by the European Deprivation Index (EDI in quintile) and clinical indicators at dialysis initiation in young ESKD patients in France. Data from REIN, 2002-2015 (n= 885).

	OR*	95%CI	p-value
Growth failure (vs. not)			
EDI quintiles (n = 704)			0.15
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	0.70	[0.29 ; 1.68]	
Q3	1.48	[0.69 ; 3.18]	
Q4	1.71	[0.85 ; 3.46]	
Q5 (most deprived)	1.58	[0.82 ; 3.08]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 704)	1.42	[0.77 ; 2.60]	0.25
Thinness (vs. not)			
EDI quintiles (n = 689)			0.06
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	0.49	[0.22 ; 1.08]	
Q3	1.24	[0.50 ; 3.02]	
Q4	1.20	[0.54 ; 2.67]	
Q5 (most deprived)	1.27	[0.61 ; 2.67]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 689)	1.02	[0.53 ; 1.94]	0.96
Anemia (vs. not)**			
EDI quintiles (n = 708)			0.58
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	0.69	[0.36 ; 1.30]	
Q3	0.76	[0.40 ; 1.41]	
Q4	1.05	[0.58 ; 1.90]	
Q5 (most deprived)	0.81	[0.48 ; 1.37]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 708)	0.82	[0.51 ; 1.34]	0.43
Hypoalbuminemia (vs not)* **			
EDI quintiles (n = 819)			0.48
Q1 (least deprived)	*Ref*		
Q2	1.76	[0.88 ; 3.48]	
Q3	0.86	[0.46 ; 1.61]	
Q4	0.78	[0.42 ; 1.42]	
Q5 (most deprived)	0.90	[0.49 ; 1.66]	
EDI binary (Q2-Q5 vs. Q1) (n = 819)	0.95	[0.57 ; 1.58]	0.86

*Adjusted for age at dialysis initiation (spline), context of living environment (rural/urban) and primary kidney disease (four categories)

** Anemia: < 10.5 g/dl for < 2 years and < 11 g/dl for >= 2 years

*** Hypoalbuminemia: Albumin <35g/l

Abbreviations: EDI (European Deprivation Index), ESKD (End-Stage Kidney Disease), REIN (French kidney replacement therapy registry)

Figures

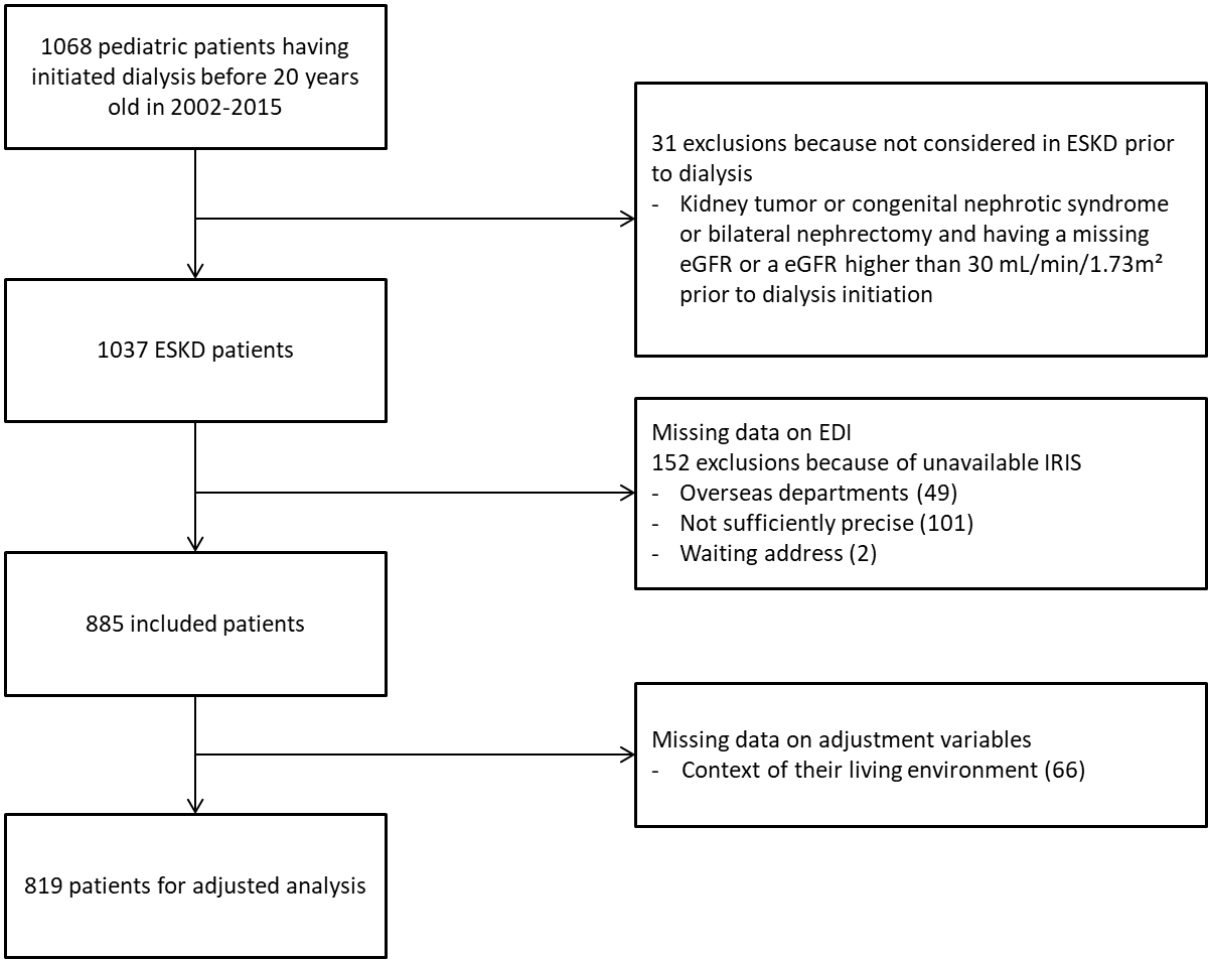


Figure 1. Selection of children from the French renal registry (REIN), 2002 – 2015.

Abbreviations: EDI (European Deprivation Index), IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistiques), ESKD (End-Stage Kidney Disease), eGFR (Glomerular Filtration Rate)

Supplementary materials

Table S1. Population characteristics among included and excluded patients of the study. Data from REIN, 2002-2015 (n= 1037).

Characteristics	Included patients n = 885		Excluded patients because of their address n = 152	
	n (%) *missing (%)*	Median [IQ]	n (%) *missing (%)*	Median [IQ]
Male	505 (57.1)		76 (50.0)	
Age at initiation of dialysis (years)	885	14.4 [8.0 ; 17.9]	163	14.9 [9.1 ; 18.3]
Primary disease				
CAKUT	195 (22.0)		29 (19.1)	
Hereditary nephropathy	186 (21.0)		13 (8.6)	
Glomerular/vascular disease	326 (36.8)		73 (48.0)	
Other/Unknown	178 (20.1)		37 (24.3)	
Context of living environment (rural)	159 (19.4) *66 (7.5)*		1 (0.8) *29 (19.1)*	
Preemptive registration	198 (22.7) *15 (1.7)*		17 (16.0) *46 (30.3)*	
Treatment at initiation				
Hemodialysis	644 (72.8)		124 (81.6)	
Peritoneal dialysis	241 (27.2)		28 (18.4)	
Hypoalbuminemia (<35g/l)	304 (53.7) *319 (36.0)*		53 (56.4) *58 (38.2)*	
Anemia *	536 (69.9) *118 (13.3)*		98 (79.7) *29 (19.1)*	
Urgent dialysis initiation	271 (32.8) *59 (6.7)*		65 (45.8) *10 (6.2)*	
HD initiation with a catheter	376 (60.4) *22 (3.2)*		90 (72.6) *4 (2.6)*	
Growth failure (Height Z-score <-2)	136 (11.8) *120 (13.6)*		25 (34.7) *80 (52.6)*	
Thinness (BMI Z-score <-2)	90 (12.0) *136 (15.4)*		11 (15.5) *81 (53.3)*	

* Anemia: < 10.5 g/dl for < 2 years and < 11 g/dl for >= 2 years

Abbreviations: REIN (French kidney replacement therapy registry), IQ (Interquartile), CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), HD (Hemodialysis)

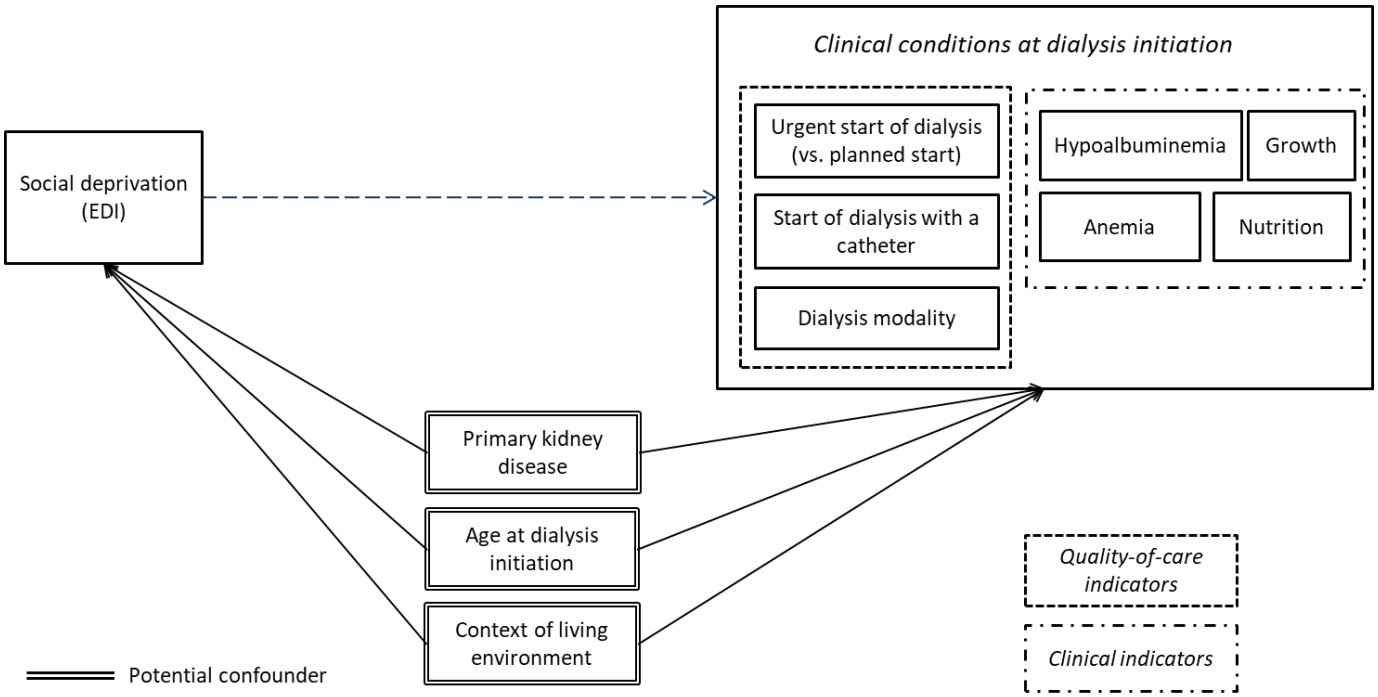
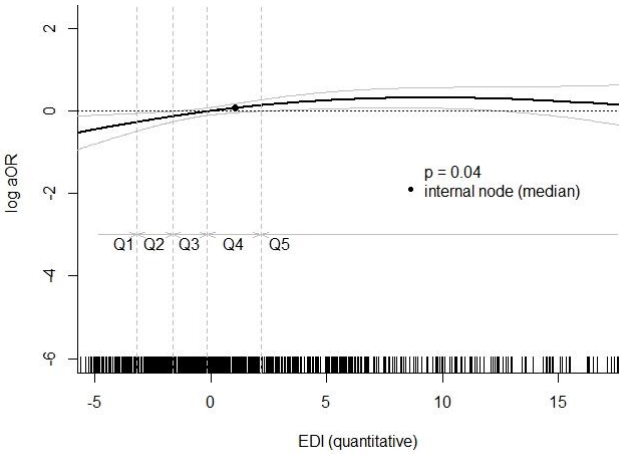


Figure S1. Assumed causal relationships between social deprivation (measured by European Deprivation Index (EDI)) and clinical conditions at dialysis initiation, and its potential confounders and effect modifiers.

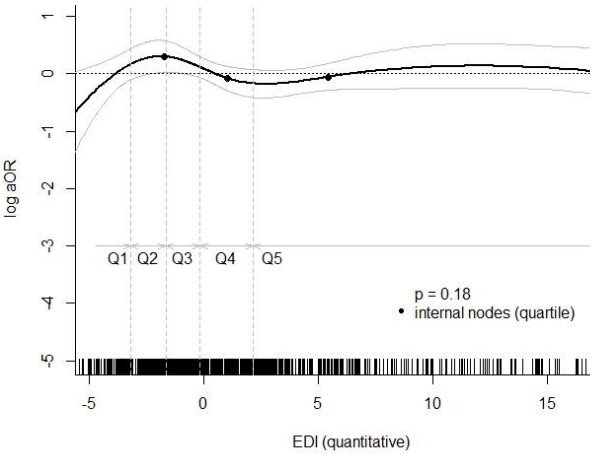
Assumptions for potential confounders:

- Age at initial kidney replacement therapy: We assumed that the younger the child, the more likely the parents have to reorganize their work life, which might affect the level of deprivation. Age at dialysis has also been shown to be associated with different indicators in dialysis initiation.
- Primary disease: Some primary kidney diseases like glomerulonephritis imply a faster progression than others like CAKUT. This difference may impact the level of deprivation because a longer course of chronic kidney disease may increase the risk of deprivation. Moreover primary disease is known to be associated with indicators in dialysis initiation like albumin or hemoglobin.
- Context of living environment (rural/urban) is not directly accounted for in the index of deprivation EDI. Yet, deprivation and access to care (and thus potentially dialysis) are likely to differ in rural and urban areas. Therefore, we adjusted for this factor available at the IRIS level.

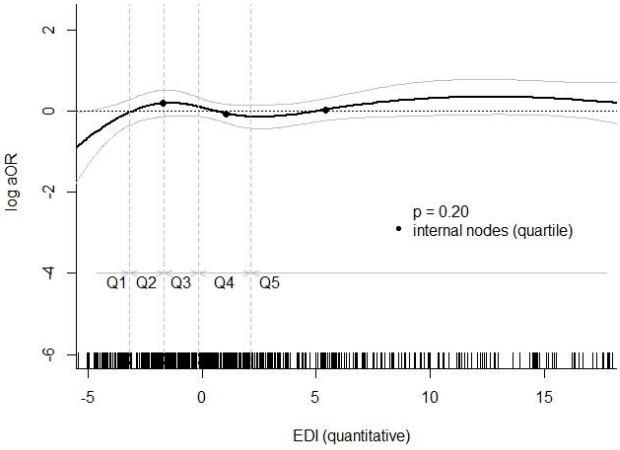
Hemodialysis (vs. peritoneal dialysis)



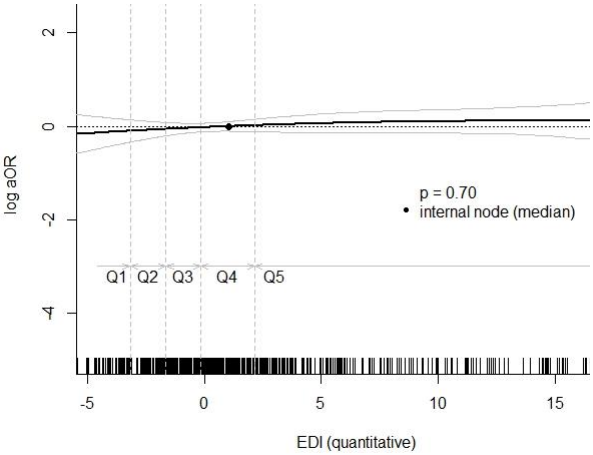
Urgent dialysis initiation (vs. planned start)



Urgent HD initiation with a catheter (vs. not)



HD initiation with a catheter (vs. arteriovenous fistula)



Late referral (vs. not)*

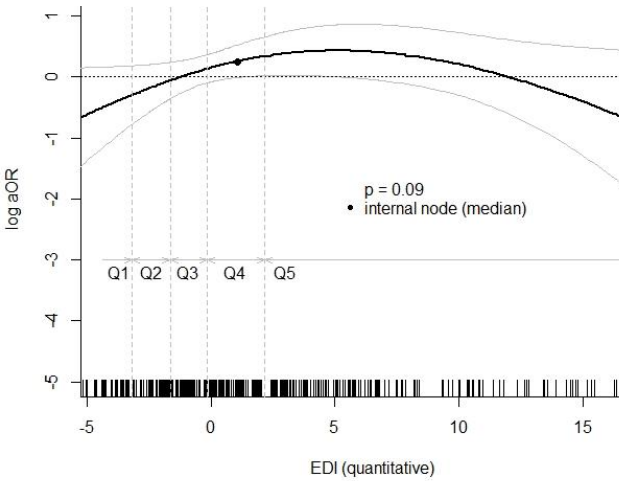
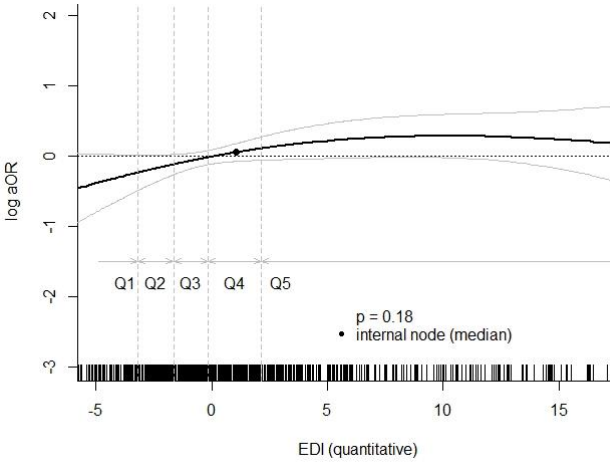


Figure S2. Association between social deprivation measured by the European Deprivation Index (EDI in continuous) and quality-of-care indicators at dialysis initiation in young ESKD patients in France. Adjusted for age at dialysis initiation (spline), context of living environment (rural/urban) and primary kidney disease (four categories). Data from REIN, 2002-2015 (n= 885).

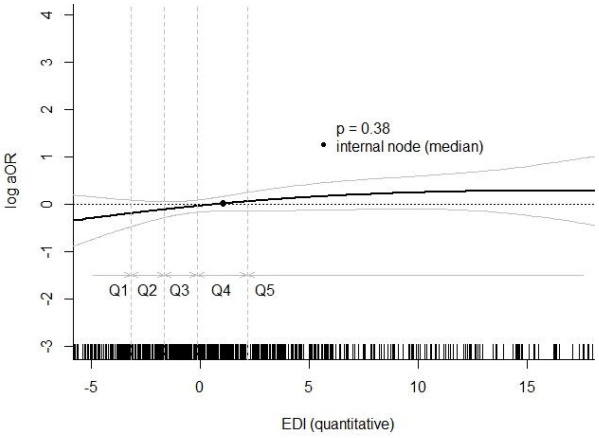
* Only for children having initiated dialysis in 2009-2015

Abbreviations: EDI (European Deprivation Index), ESKD (End-Stage Kidney Disease), REIN (French kidney replacement therapy registry), HD (Hemodialysis)

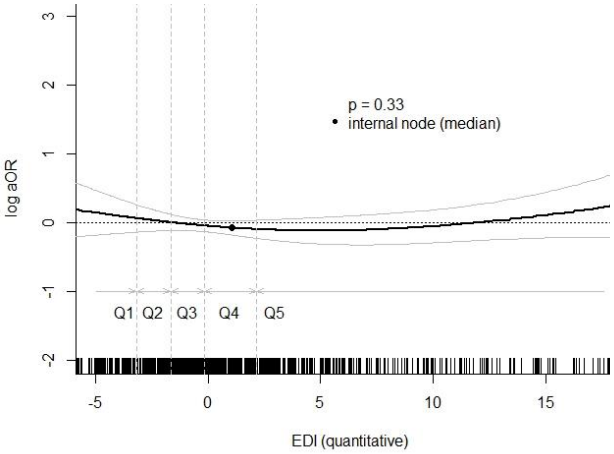
Growth failure (vs. not)



Thinness (vs. not)



*Anemia (vs. not)**



*Hypoalbuminemia (vs. not)***

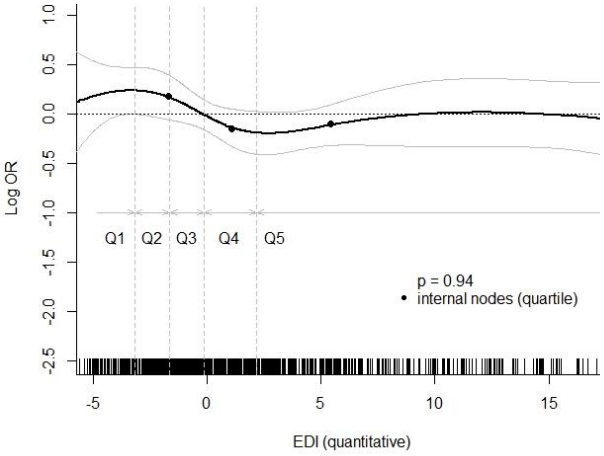


Figure S3. Association between social deprivation measured by the European Deprivation Index (EDI in continuous) and clinical indicators at dialysis initiation in young ESKD patients in France. Adjusted for age at dialysis initiation (spline), context of living environment (rural/urban) and primary kidney disease (four categories). Data from REIN, 2002-2015 (n= 885).

* Anemia: < 10.5 g/dl for < 2 years and < 11 g/dl for >= 2 years
** Hypoalbuminemia: <35g/l

Abbreviations: EDI (European Deprivation Index), ESKD (End-Stage Kidney Disease), REIN (French kidney replacement therapy registry)

Annexe 3. Différentes formules pour calculer le débit de filtration glomérulaire

Formule de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

DFGe (ml/min/1,73m²) = 175 × (créatinémie (mg/dl))$^{-1,154}$ × âge$^{-0.203}$ × 0,742 (pour les femmes) × 1,210 (si sujet Afro-américain)

Formule de Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration (CKD-EPI)

DFGe (ml/min/1,73m²) = 141× min($\frac{\text{créatinémie (mg/dl)}\times 0{,}0113}{k}$, 1)$^{\alpha}$× max($\frac{\text{créatinémie (mg/dl)}\times 0{,}0113}{k}$, 1) × 0,993^{âge} × 1,018 (pour les femmes) × 1,159 (pour les sujets Afro-américain) avec k=0,9 et α=-0,411 pour les hommes et k = 0,7 et α = -0,329 pour les femmes

Formule de Schwartz

DFGe (ml/min/1,73m²) = $\frac{\text{k} \times \text{Taille (cm)}}{\text{créatininémie (mg/dL)}}$ avec k étant une constante variant selon l'âge.

k = 29 chez les nouveau-nés prématurés
= 40 chez les nourrissons et les enfants de moins 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

Annexe 4. Score d'attribution du greffon

Source : Agence de la Biomédecine, procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée. 2011.

DETAIL DE TOUS LES SCORES REGIONAUX

$SCORE_R = f_1(DATT_R) + f_{1'}(DIAL_R) + f_2(HLA[A;B]_{R-D}) + f_3(HLA[DR]_{R-D}) + f_4(DifAge_{R-D}) + f_5(Age_R) + f_6(FAG_R)$ + points équipe

	ZIPR 1 V2 20/07/2010	ZIPR2 V3 04/01/2011	ZIPR3 V5 20/07/2010	ZIPR4 V2 20/07/2010	ZIPR5 V5 20/07/2010	ZIPR6 V4 04/01/2011	ZIPR7 V4 20/07/2010
DATT	500	400	300	**200**	**100**	300	450
DIAL	100	200	300	200	**500**	300	150
HLA[A ;B]	200	200	200	300	200	200	200
HLA[DR]	400	400	400	300	400	400	400
DifAge	300	300	300	300	300	300	300
AGE R		+ de points si R≤ 45				200 si R<30 D<55	
FAG	300	300	200	**200**	400	300	150
Equipe locale	Exclue	Incluse	Incluse	Incluse **+ 200**	Incluse	Incluse + 100	Exclue
Points équipe			**SE 40 CF 25**		LIM 120 BOR 100		

V1,2,3… indique le nombre de versions du score qui ont été en vigueur pour la ZIPR considérée
La date correspond à la date de mise en œuvre de la version actuellement utilisée du score régional pour la région considérée.

Equipe locale : exclue vs incluse : Selon la ZIPR, le score inclut ou n'inclut pas les malades de l'équipe locale dans la liste d'aide au choix du second greffon dit régional

Points équipes : des points supplémentaires sont systématiquement attribués pour le rein régional aux receveurs inscrits sur la liste d'attente des équipes de Saint Etienne (SE) et Clermont Ferrand (CF) pour la ZIPR 3 et Limoges (LIM) et Bordeaux (BOR) pour la ZIPR 5.

DETAIL DU SCORE NATIONAL

En l'absence de receveurs à l'échelon interrégional, la proposition est faite à l'échelon national sur la base d'un score national :

$$\begin{aligned} SCORE_{RN} = \; & 300 \times f_1 (DATT_R) \\ & + 300 \times f_{1'} (DIAL_R) \\ & + 200 \times f_2 (HLA[A;B]_{R-D}) \\ & + 400 \times f_3 (HLA[DR]_{R-D}) \\ & + 400 \times f_4 (DifAGE_{RD}) \\ & + 200 \times f_6 (FAG_R) \end{aligned}$$

DETAIL DU SCORE PEDIATRIQUE NATIONAL

Le SCORE Rein pédiatrique national est composé des critères d'équité que sont l'ancienneté d'inscription, l'ancienneté de dialyse et la difficulté prévisible d'accès à la greffe caractérisée par le FAG pédiatrique et de critère d'efficacité que sont la qualité de l'appariement HLA, de l'appariement en âge et la distance entre le lieu de prélèvement et le lieu de greffe.

La fonction SCORE Rein pédiatrique national ($SCORE_{RPN}$) est donc une combinaison linéaire pondérée de 6 composantes variant chacune entre 0 et 1 :

- Ancienneté d'inscription du receveur => $f_{1;}$Ped(DATTR)
- Ancienneté de dialyse du receveur => $f_{1';}$Ped(DDIALR)
- Appariement HLA [A, B] => $f_{2;}$Ped(HLA[A;B]R-D)
- Appariement HLA [DR] => $f_{3;}$Ped(HLA[DR]R-D)
- Difficulté d'accès à la greffe => $f_{6;}$Ped(FAGPR)
- Proximité => $f_{7;}$Ped(DLPGR-D)

La fonction SCORE peut s'écrire de la façon suivante :

$$
\begin{aligned}
SCORE_{RPN} = \; & 200 \times f_{1;Ped}(DATT_R) \\
& + 200 \times f_{1';Ped}(DDIAL_R) \\
& + 200 \times f_{2;Ped}(HLA[A;B]_{R-D}) \\
& + 500 \times f_{3;Ped}(HLA[DR]_{R-D}) \\
& + 100 \times f_{6;Ped}(FAGP_R) \\
& + 200 \times f_{7;Ped}(DLPG_{R-D})
\end{aligned}
$$

Le FAG pédiatrique, récemment implémenté dans CRISTAL, se caractérise comme le pendant du FAG adulte afin de déterminer a priori la difficulté ou la facilité immunologique d'un patient pour accéder à une greffe bien apparié. Le FAG pédiatrique est calculé seulement à partir des donneurs de moins de 18 ans prélevés d'au moins un rein greffé mais, contrairement au FAG Adulte, il est calculé d'emblée à l'échelon national (et non régional).

Annexe 5. Méthodologie pour la revue de la littérature

- Algorithme de sélection pour la base bibliographique Pubmed

(“children” [Title/Abstract] OR “childhood” [Title/Abstract] OR “adolescents” [Title/Abstract] OR “pediatric” [Title/Abstract] OR “young” [Title/Abstract])

AND

(“dialysis” [Title/Abstract] OR “transplantation” [Title/Abstract] OR “graft survival” [Title/Abstract] OR “graft failure” [Title/Abstract] OR “transplant outcome” [Title/Abstract] OR “retransplantation” [Title/Abstract] OR “end stage renal disease” [Title/Abstract] OR “chronic kidney disease” [Title/Abstract] OR “CKD” [Title/Abstract] OR “renal” [Title/Abstract] OR “kidney” [Title/Abstract] OR “nephrology” [Title/Abstract])

AND

(“socioeconomic deprivation” [Title/Abstract] OR “social inequalities” [Title/Abstract] OR “social disparities” [Title/Abstract] OR “socioeconomic status” [Title/Abstract] OR “income” [Title/Abstract] OR “educational level” [Title/Abstract] OR “socioeconomic environment” [Title/Abstract] OR “neighborhood deprivation” [Title/Abstract] OR “racial disparities” [Title/Abstract] OR “ethnicity” [Title/Abstract] OR “socioeconomic factors” [Title/Abstract] OR “deprived area” [Title/Abstract])

- Algorithme de sélection pour la base bibliographique Scopus

TITLE-ABS-KEY ("children" OR "childhood" OR "adolescents" OR "pediatric" OR "young")

AND

TITLE-ABS-KEY ("dialysis" OR "transplantation" OR "graft survival" OR "graft failure" OR "transplant outcome" OR "retransplantation" OR "end stage renal disease" OR "renal" OR "kidney" OR "nephrology" OR "chronic kidney disease" OR "CKD")

AND

TITLE-ABS-KEY ("socioeconomic deprivation" OR "social inequalities" OR "social disparities" OR "socioeconomic status" OR "income" OR "educational level" OR "socioeconomic environment" OR "neighborhood deprivation" OR "racial disparities" OR "ethnicity"))

AND

(LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "NURS"))

AND

(LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French"))

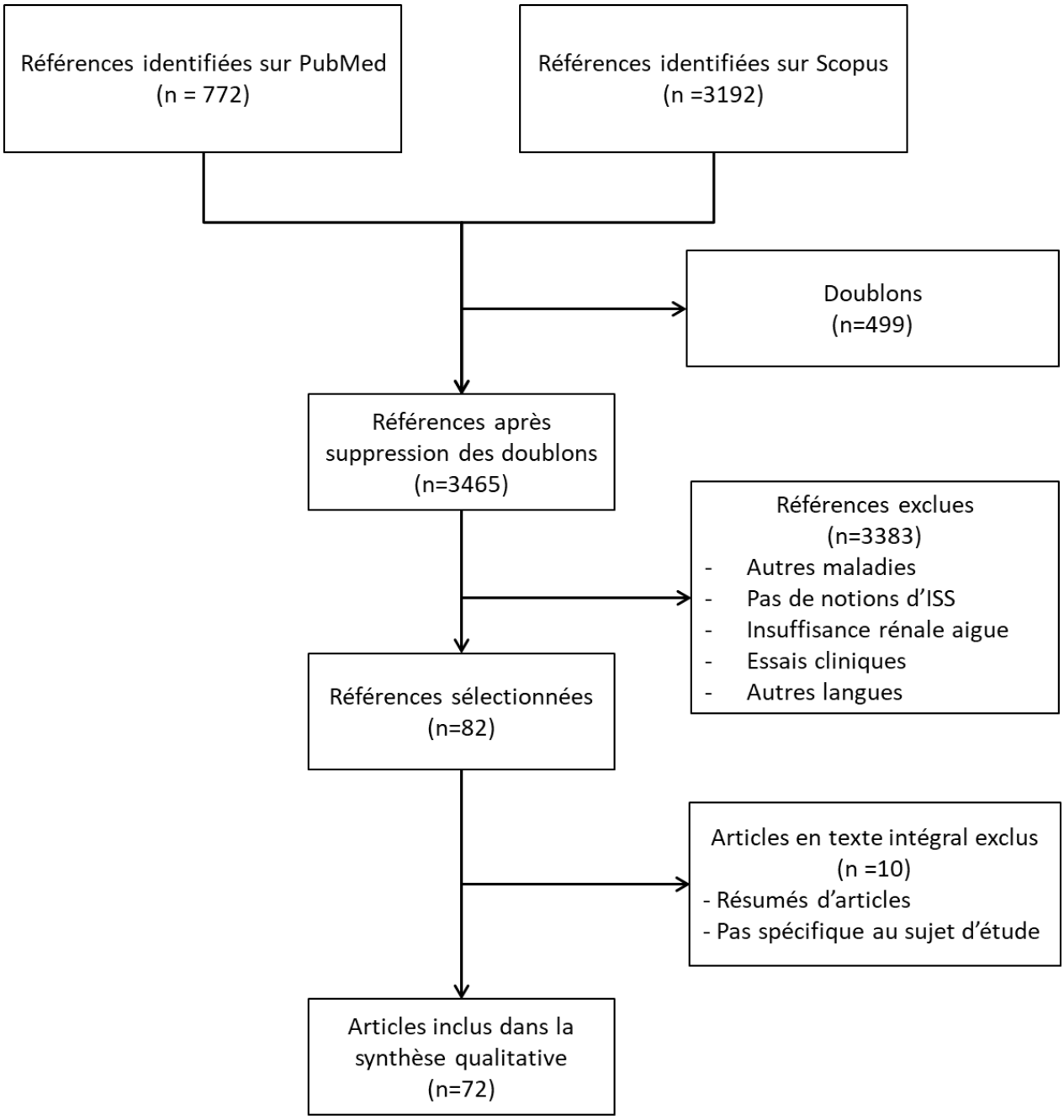


Figure 33 - Diagramme de flux de sélection des articles selon PRISMA.

Annexe 6. Données disponibles dans REIN pour la thèse

- **Pour l'étude sur l'initiation de la dialyse**

- Albuminémie initiale
- Première et deuxième causes associées de décès
- Regroupement des causes de décès (6 ou 18 groupes)
- Première et deuxième néphropathie associées
- Regroupement néphropathie
- Créatininémie initiale
- Traitement par Erythropoïétine
- Etat aux dernières nouvelles avant le 31 décembre 2016
- Date de création de la 1ière fistule
- Hémoglobine initiale
- 1ère séance d'hémodialyse réalisée avec cathéter
- Premier traitement de suppléance
- Nombre de consultations de néphrologie dans l'année précédant le 1° traitement de suppléance
- Ponction Biopsie rénale
- Premier traitement en service de réanimation
- Type de donneur
- Premier traitement en urgence
- Sexe
- Age à l'initiation du traitement de suppléance
- Age à la première inscription sur liste d'attente de greffe
- Type de centre au démarrage du traitement (pédiatrie ou adulte)
- Type de centre de la première greffe rénale (pédiatrie ou adulte)
- Date des dernières nouvelles avant le 31/12/2016
- Date de décès
- Date de premier traitement de suppléance
- Délai (mois) entre l'inscription sur la liste nationale d'attente et la greffe
- Délai entre la date de la fistule artério-veineuse et la date de premier traitement
- Date de la première greffe
- Date de la première inscription sur liste d'attente de greffe
- Date de naissance
- Date de premier perdu de vue
- Date de premier sevrage de la dialyse
- Délai (mois) entre le premier traitement de suppléance et la date des dernières nouvelles avant le 31/12/2016
- Délai (mois) entre le premier traitement de suppléance et le décès
- Délai (mois) entre le premier traitement de suppléance et l'inscription sur liste d'attente de greffe
- Délai (mois) entre le premier traitement de suppléance et la greffe

- **Pour l'étude sur l'échec de transplantation**

Données du receveur

- Sexe du receveur
- Maladie initiale / Première et deuxième causes associées selon DIADEM / Néphropathie selon DIADEM
- Causes de décès principale et secondaire après greffe / Cause de décès selon DIADEM
- Poids mis à jour au cours de l'attente
- Taille mis à jour au cours de l'attente
- Poids du bilan
- Taille du bilan
- Age à la greffe
- Age à l'inscription

Données du donneur

- Type de donneur
- Incompatibilité HLA A
- Incompatibilités HLA B
- Incompatibilités HLA DR
- Age du donneur
- Etiologie (cause de décès du donneur)
- Sexe du donneur
- Poids du donneur
- Taille du donneur

Données de la transplantation

- Temps d'ischémie froide
- Poids à la sortie
- Nombre de dialyse post-greffe
- Créatinémie à la sortie
- Arrêt fonctionnel du greffon
- Retransplantation immédiate
- Greffe initiale préemptive
- Année de la greffe
- Année de l'inscription

- Délai en jours entre l'inscription et la greffe
- Délai en jours entre la greffe et l'arrêt fonctionnel du greffon
- Délai en jours entre la dialyse et l'inscription
- Délai en jours entre la dialyse et la greffe
- Délai en jours entre la greffe et le décès
- Délai en jours entre la greffe et la date des dernières nouvelles CRISTAL, censure 31/12/2015
- Délai en jours entre la première greffe et la deuxième greffe
- Délai en jours entre l'inscription et la greffe, censure 31/12/2015
- Délai en jours entre la greffe et l'arrêt fonctionnel du greffon, censure 31/12/2015
- Délai en jours entre la dialyse et l'inscription, censure 31/12/2015
- Délai en jours entre la dialyse et la greffe, censure 31/12/2015
- Délai en jours entre la greffe et le décès, censure 31/12/2015
- Délai en jours entre la greffe et la date des dernières nouvelles CRISTAL, censure 31/12/2015
- Délai en jours entre la première greffe et la deuxième greffe, censure 31/12/2015

Annexe 7. Distribution des temps d'entrée dans les études pour les trois travaux de thèse

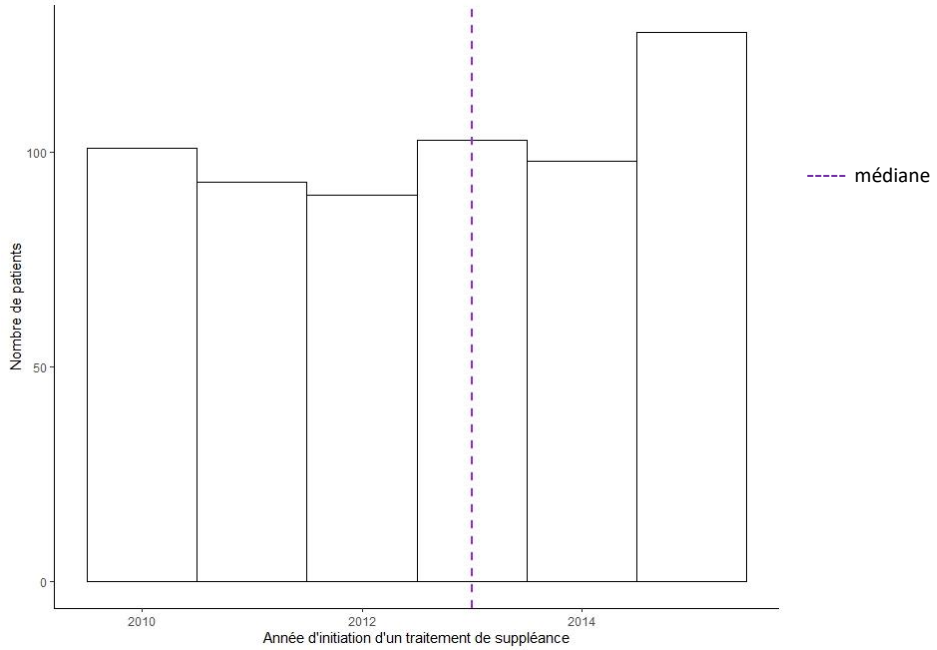


Figure 34 - Distribution des 613 patients incidents en IRTT en France métropolitaine selon l'année de leur premier traitement de suppléance. Données REIN, 2010-2015.

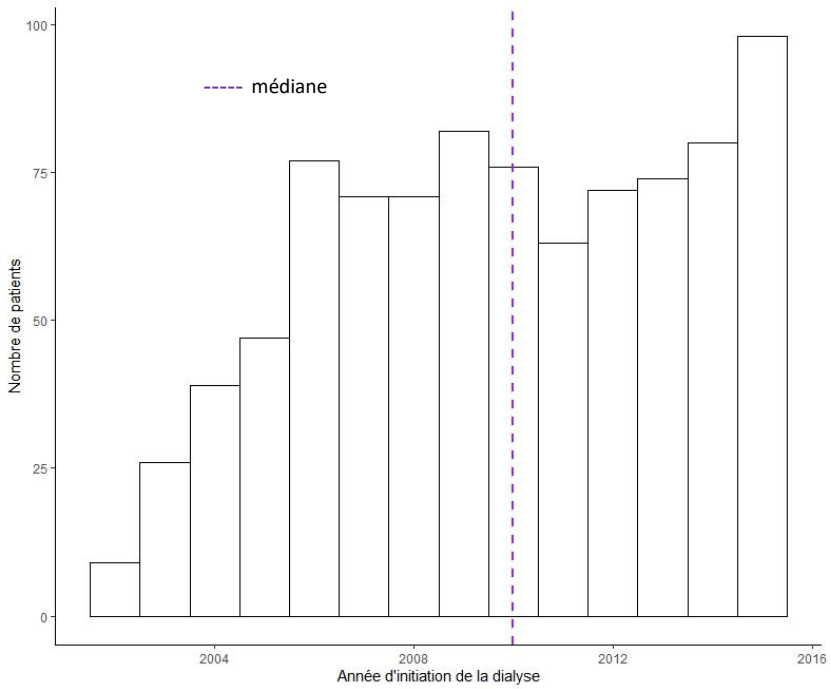


Figure 35 - Distribution des 885 jeunes patients en IRTT en France métropolitaine selon leur année d'initiation à la dialyse. Données REIN, 2002-2015.

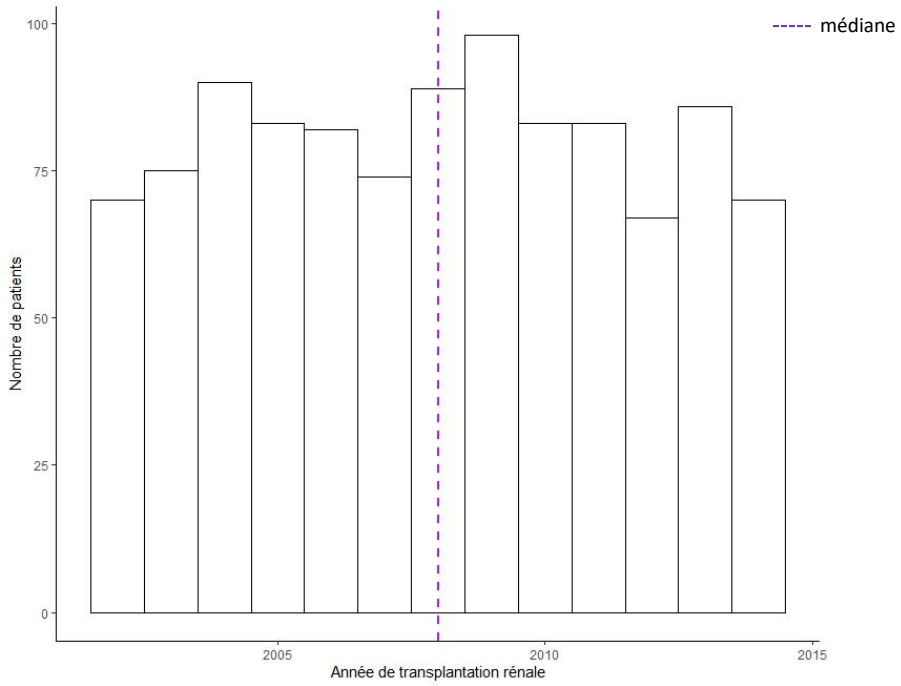


Figure 36 - Distribution des 1050 jeunes transplantés rénaux en France métropolitaine selon leur année de transplantation. Données REIN, 2002-2014.

Annexe 8. Distribution de l'EDI pour les trois travaux de thèse.

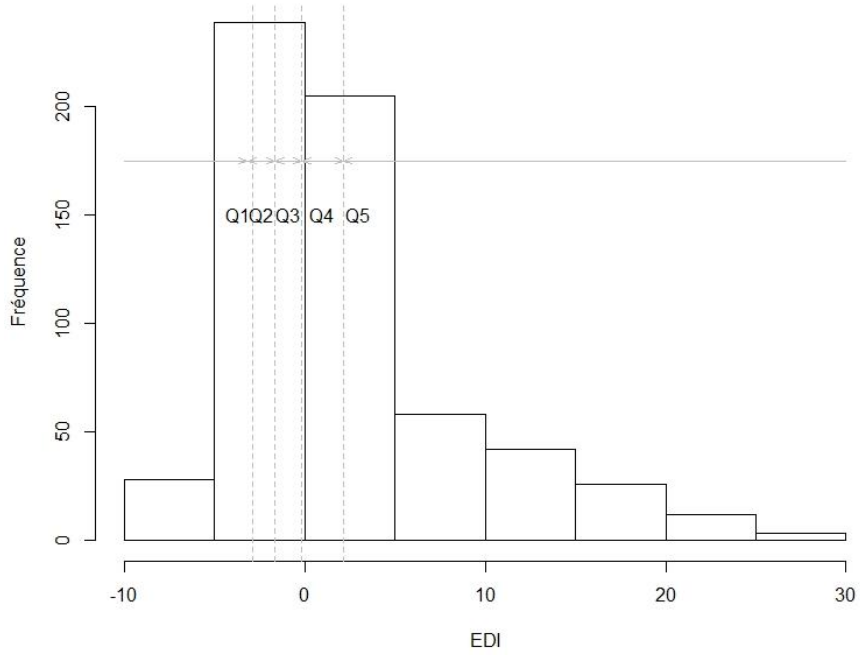


Figure 37 - Distribution des 613 patients incidents en IRTT en France métropolitaine selon le score continu de l'EDI. Données REIN, 2010-2015.

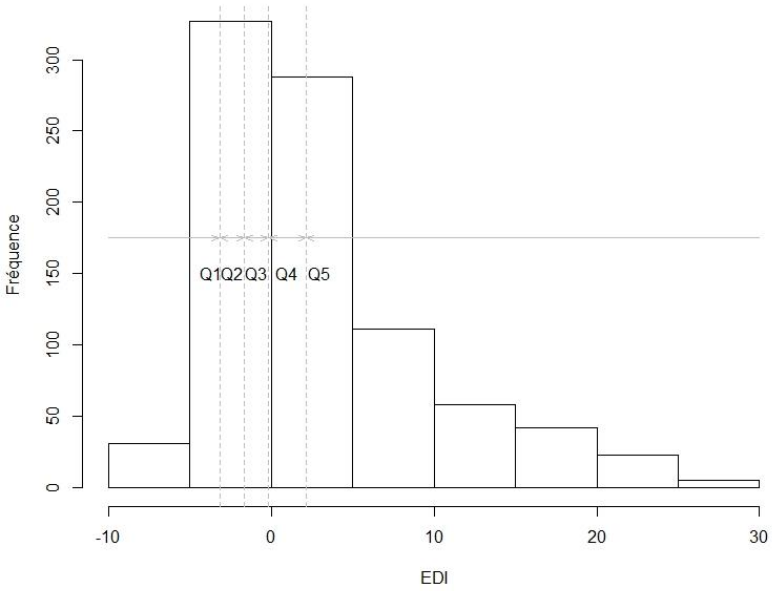


Figure 38 - Distribution des 885 jeunes patients en IRTT en France métropolitaine selon le score continu de l'EDI. Données REIN, 2002-2015.

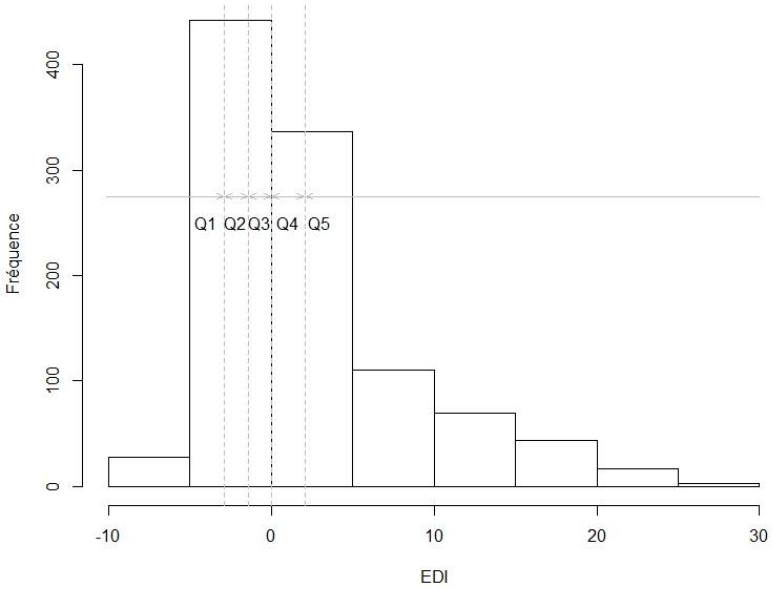


Figure 39 - Distribution des 1050 jeunes transplantés rénaux en France métropolitaine selon le score continu de l'EDI. Données REIN, 2002-2014.

Annexe 9. Indicateur de défavorisation sociale par département (estimé à partir de l'European Deprivation Index), 2013, et distribution spatiale des SIRs de l'IRTT par département, 2010-2015

Tableau 15 – Mesures d'incidence (SIR) et intervalles de confiance des départements de la France métropolitaine, 2010-2015.

Département	Pourcentage de la population dans Q5 (%)	SIR	IC 95%
Ain (01)	17,2	0,93	[0,37 ; 1,91]
Aisne (02)	48,7	1,09	[0,44 ; 2,26]
Allier (03)	25,1	0,90	[0,18 ; 2,63]
Alpes-de-Haute-Provence (04)	16,6	1,21	[0,14 ; 4,38]
Hautes-Alpes (05)	11,8	0	-
Alpes-Maritimes (06)	42,4	1,21	[0,64 ; 2,07]
Ardèche (07)	18,0	0,29	[0,004 ; 1,65]
Ardennes (08)	46,8	1,25	[0,34 ; 3,19]
Ariège (09)	20,3	0	-
Aube (10)	38,8	0,87	[0,15 ; 2,54]
Aude (11)	30,3	0,54	[0,06 ; 1,94]
Aveyron (12)	9,3	0	-
Bouches-du-Rhône (13)	44,6	0,99	[0,62 ; 1,50]
Calvados (14)	27,9	1,28	[0,61 ; 2,35]
Cantal (15)	9,0	0	-
Charente (16)	17,0	0,59	[0,06 ; 2,05]
Charente-Maritime (17)	14,8	0,48	[0,10 ; 1,41]
Cher (18)	20,4	0,32	[0,004 ; 1,78]
Corrèze (18)	8,5	0,88	[0,10 ; 3,19]
Corse-du-Sud (2A)	33,5	0,96	[0,01 ; 5,35]
Haute-Corse (2B)	47,4	0	-
Côte-d'Or (21)	19,3	0,87	[0,28 ; 2,03]
Côte d'Armor (22)	6,4	0,47	[0,09 ; 1,38]
Creuse (23)	20,6	1,90	[0,21 ; 6,88]
Dordogne (24)	13,3	0,52	[0,06 ; 1,87]
Doubs (25)	22,3	0,64	[0,15 ; 1,66]
Drôme (26)	21,1	1,06	[0,39 ; 2,31]
Eure (27)	31,8	0,83	[0,30 ; 1,81]
Eure-et-Loire (28)	25,0	0,39	[0,04 ; 1,42]
Finistère (29)	7,9	0,82	[0,35 ; 1,62]
Gars (30)	34,9	0,75	[0,27 ; 1,63]
Haute-Garonne (31)	14,9	0,70	[0,33 ; 1,28]
Gers (32)	8,4	1,10	[0,12 ; 3,97]
Gironde (33)	20,1	0,98	[0,51 ; 1,59]
Hérault (34)	33,1	0,86	[0,41 ; 1,58]
Ile-et-Vilaine (35)	8,4	0,98	[0,51 ; 1,72]
Indre (36)	14,2	0,91	[0,10 ; 3,30]
Indre-Loire (37)	18,3	1,65	[0,82 ; 2,95]
Isère (38)	22,8	0,75	[0,37 ; 1,34]
Jura (39)	18,5	0,70	[0,08 ; 2,54]
Landes (40)	8,9	0,74	[0,15 ; 2,19]
Loir-et-Cher (41)	14,2	0,84	[0,17 ; 2,45]
Loire (42)	33,3	0,70	[0,25 ; 1,53]
Haute-Loire (43)	8,3	0,82	[0,09 ; 2,97]
Loire-Atlantique (44)	10,6	0,89	[0,01 ; 1,49]
Loiret (45)	23,6	0,77	[0,28 ; 1,68]
Lot (46)	7,6	0,62	[0,01 ; 3,48]

Lot-et-Garonne (47)	27,3	0,60	[0,07 ; 2,16]
Lozère (48)	10,3	1,33	[0,02 ; 7,42]
Maine-et-Loire (49)	14,7	1,41	[0,75 ; 2,41]
Manche (50)	15,5	0,58	[0,12 ; 1,70]
Marne (51)	36,5	0,15	[0,002 ; 0,86]
Haute-Marne (52)	24,6	0	-
Mayenne (53)	8,3	0,82	[0,16 ; 2,39]
Meurthe-et-Moselle (54)	32,2	1,11	[0,51 ; 2,10]
Meuse (55)	32,2	0,94	[0,11 ; 3,42]
Morbihan (56)	8,7	0,75	[0,27 ; 1,64]
Moselle (57)	37,0	1,08	[0,56 ; 1,88]
Nièvre (58)	23,4	0,50	[0,01 ; 2,77]
Nord (59)	54,5	0,93	[0,63 ; 1,33]
Oise (60)	34,7	0,20	[0,02 ; 0,71]
Orne (61)	27,6	1,93	[0,70 ; 4,20]
Pas-de-Calais (62)	53,9	1,12	[0,68 ; 1,72]
Puy-de-Dôme (63)	20,1	0,91	[0,33 ; 1,98]
Pyrénées-Atlantiques (64)	14,6	0,45	[0,09 ; 1,32]
Hautes-Pyrénées (65)	19,5	0,45	[0,01 ; 2,53]
Pyrénées-Orientales (66)	38,0	0,62	[0,13 ; 1,83]
Bas-Rhin (67)	30,4	1,23	[0,69 ; 2,03]
Haut-Rhin (68)	36,2	0,47	[0,13 ; 1,22]
Rhône (69)	36,1	1,19	[0,77 ; 1,76]
Haute-Saône (70)	23,8	1,13	[0,23 ; 3,31]
Saône-et-Loire (71)	20,6	0,88	[0,28 ; 2,05]
Sarthe (72)	18,7	1,22	[0,52 ; 2,40]
Savoie (73)	20,4	0,87	[0,23 ; 2,22]
Haute-Savoie (74)	18,1	0,68	[0,25 ; 1,48]
Paris (75)	62,9	0,99	[0,60 ; 1,54]
Seine-Maritime (76)	41,2	0,69	[0,33 ; 1,28]
Seine-et-Marne (77)	36,4	1,08	[0,65 ; 1,69]
Yvelines (78)	24,1	0,79	[0,43 ; 1,32]
Deux-Sèvres (79)	8,2	1,49	[0,54 ; 3,25]
Somme (80)	45,1	0,76	[0,24 ; 1,78]
Tarn (81)	16,1	0,51	[0,06 ; 1,83]
Tarn-et-Garonne (82)	19,0	1,80	[0,58 ; 4,20]
Var (83)	28,9	0,49	[0,16 ; 1,14]
Vaucluse (84)	37,1	0,65	[0,17 ; 1,66]
Vendée (85)	2,5	1,25	[0,57 ; 2,37]
Vienne (86)	13,1	0,64	[0,13 ; 1,88]
Haute-Vienne (87)	19,3	0,80	[0,16 ; 2,34]
Vosges (88)	34,0	0,74	[0,15 ; 2,17]
Yonne (89)	25,8	0,54	[0,06 ; 1,95]
Territoire de Belfort (90)	43,7	0,61	[0,01 ; 3,37]
Essonne (91)	38,5	0,63	[0,30 ; 1,19]
Hauts-de-Seine (92)	39,3	0,76	[0,41 ; 1,27]
Seine-St-Denis (93)	88,1	0,96	[0,59 ; 1,50]
Val-de-Marne (94)	59,3	0,50	[0,21 ; 0,98]
Val-d'Oise (95)	55,6	1,08	[0,63 ; 1,74]

Abréviations : IC (intervalle de confiance), SIR (standardized incidence ratio)

Annexe 10. Résultats sur l'échec de greffe séparant le décès du retour en dialyse/retransplantation

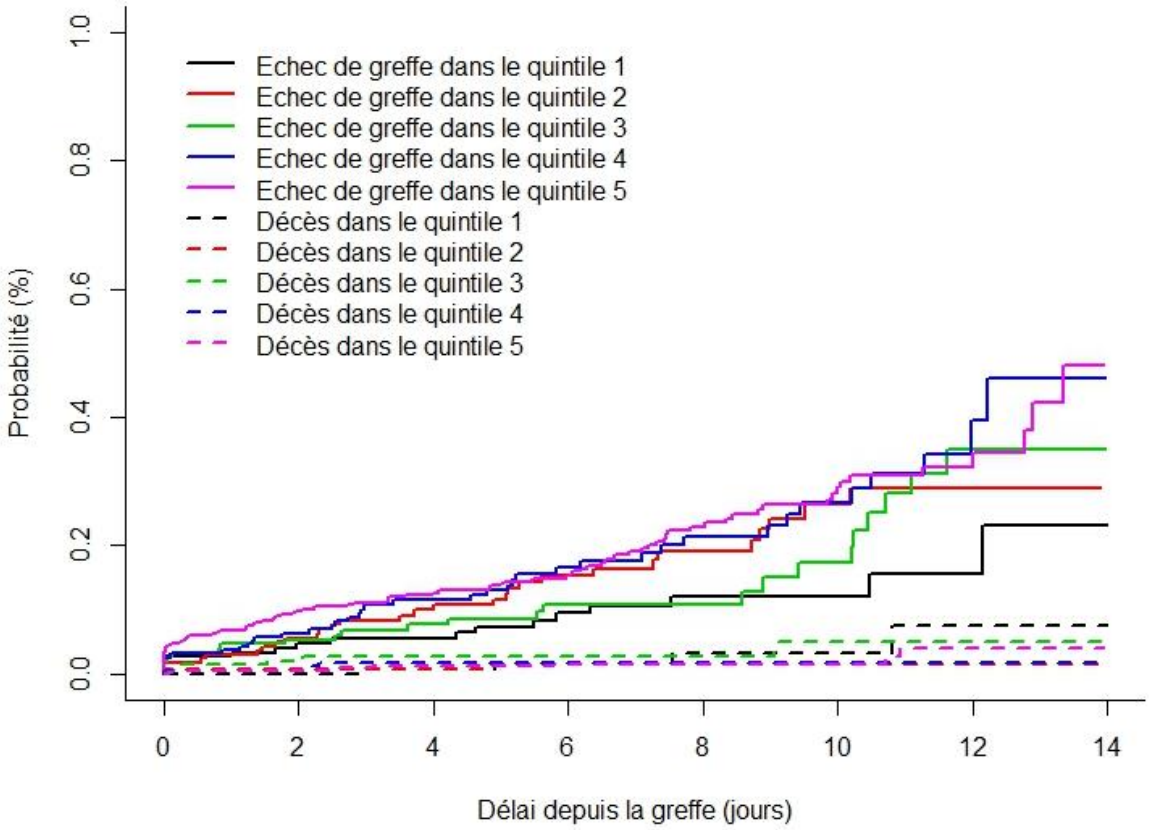


Figure 40 - Probabilités de retourner en dialyse ou d'être retransplanté (lignes continues) et de décéder avec un greffon fonctionnel (lignes en pointillés) selon le quintile de défavorisation. Données REIN, 2002-2014 (n=1050) (Probabilités estimées par l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen).

Tableau 16 - Association entre la défavorisation sociale mesurée par l'European Deprivation Index (EDI en quintile) et l'échec de transplantation rénale excluant le décès chez les jeunes patients transplantés rénaux en France. Données REIN, 2002-2014. (Résultats d'un modèle de Cox cause-spécifique censurant au décès avant retour en dialyse/retransplantation).

	HR*	95%CI	p-value
Quintiles de l'EDI (n = 978)			
Q1 (moins défavorisé)	Ref		0,05
Q2	1,72	[0,91 ; 3,25]	
Q3	1,59	[0,84 ; 3,00]	
Q4	1,66	[0,90 ; 3,04]	
Q5 (plus défavorisé)	2,29	[1,31 ; 4,01]	
EDI binaire (Q5 vs, Q1-Q4) (n=952)	1,57	[1,13 ; 2,20]	0,01

HR: Hazard ratio; IC 95% : intervalle de confiance 95%; EDI: European deprivation index
*Ajusté sur l'âge au traitement de suppléance (natural spline), la durée de dialyse (natural spline), le type d'environnement (rural/urbain) et maladie initiale (en quatre catégories).

Annexe 11. Guide d'entretien de l'étude sur la perception des ISS par le personnel soignant.

Bonjour, nous sommes Florence Francis-Oliviero et Bénédicte Driollet, nous sommes toutes deux doctorantes en Santé Publique, nous réalisons une étude qui vise à mieux comprendre la perception des inégalités sociales de santé par les soignants. Pour cela, nous souhaitons rencontrer une dizaine de personnels soignants du service de pédiatrie. Cet entretien est confidentiel et anonyme : rien de ce que vous nous direz ne sera communiqué et votre nom n'apparaîtra jamais dans les documents de l'étude.

Pour commencer, pouvez-vous nous décrire quelle est votre pratique quotidienne en tant que médecin, IDE... dans ce service ?

Pouvez-vous nous raconter ce que vous percevez des inégalités sociales dans votre pratique de soignant ? Pensez-vous dans votre pratique de soignant être confronté à des inégalités sociales avec vos patients ?

● Influence dans leur pratique
- fréquence
- adaptation du soin
- organisation du temps
- appréhension des ISS
- utilisation d'expérience personnelle
- ressenti de différences liées aux ISS

● Données sociodémographiques
Âge
Statut Marital
Nombre d'enfants
Domicile : rural/urbain
Poste actuellement
Nombre d'années d'activité

● Impact sur l'interaction avec l'autre
- entre collègues
- relation avec l'enfant malade
- relation avec les parents

● Représentation des inégalités sociales de santé
- représentation des ISS
- facteurs favorisants ISS
- représentation du gradient social/ Universalisme proportionné
- quid des inégalités territoriales

● Connaissances des solutions mises en place pour lutter contre les ISS
- initiatives existantes à l'hôpital
- initiatives existantes en ville
- avis sur ces initiatives
- utilisation de ces initiatives
- représentation d'universalisme proportionné

● Suggestions d'amélioration pour lutter contre les ISS
- accessibilité des mesures existantes
- information disponible
- proposition d'autres mesures

Annexe 12.Formations pendant la thèse

Catégorie : 1. Connaître l'environnement académique

- Introduction aux méthodes qualitatives EHESP, Rennes
  18 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Journée de l'Ecole Doctorale SP2 EDSP Bordeaux
  8 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Managing for quality MPH - EHESP à Paris
  30 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Sensibilisation aux risques professionnelels POLE RHDS - Service du développement des compétences à Bordeaux
  7 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .

Total du nombre d'heures pour la catégorie 1. Connaître l'environnement académique : *63 h*

Catégorie : 2. Mener à bien ses activités de recherche

- Ecole d'été 'Méthodes en Santé Publique' - MODULE CMA – Causal Mediation Analysis ISPED - Bordeaux
  12 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Epidémiologie rénale Université Paris Saclay à Paris
  7 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Intégrité scientifique dans les secteurs de la recherche Université de Bordeaux
  15 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Introduction à l'épidémiologie sociale ED 393 de l'Université Pierre et Marie Curie Paris
  30 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- MPH 231 -Spatial Satistical analysis EHESP, Paris
  30 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- MPH 239 - Health promotion & disease prevention program & policy planning EHESP, Paris
  30 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Organisation et animation d'un séminaire interdisciplinaire EHESP, Paris
  70 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Séminaire thématique : Les méthodes en sciences sociales (1er semestre 2020) (03 février 2020)
  4 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .
- Système d'information géographique en santé environnementale EHESP, Rennes
  12 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .

Total du nombre d'heures pour la catégorie 2. Mener à bien ses activités de recherche : *210 h*

Catégorie : 5. Se former à l'enseignement

- Pédagogie universitaire : Parcours A : Réflexion sur les pratiques pédagogiques -2° session
  24 heures

Total du nombre d'heures pour la catégorie 5. Se former à l'enseignement : *24 h*

Catégorie : 6. Préparer sa poursuite de carrière

- Séminaire de rentrée EHESP 'Thèse mode d'emploi' Réseau Doctoral EHESP à Rennes
  18 heures enregistrées par : Sociétés, Politique, Santé Publique .

Total du nombre d'heures pour la catégorie : *18 h*

Total participation : 315 heures / 15 modules

Annexe 13.Séminaire interdisciplinaire organisé dans le cadre du Réseau doctoral de l'EHESP

SÉMINAIRE INTERDISCIPLINAIRE

LA RÉDUCTION DES RISQUES CHEZ LES USAGERS DE DROGUES

UN EXEMPLE DE PRISE DE DÉCISION EN SANTÉ

12 avril 2019
9h00 – 16h30

Université Paris-Descartes
12 rue de l'Ecole de Médecine
75 006 Paris
Amphithéâtre Vulpian

Evènement gratuit – repas sur place
Information et inscription obligatoire:
https://decision-sante.sciencesconf.org

Organisé par M Castry, B Driollet, B Ramdjee, D Rustand, M Zidane et M Jauffret-Roustide

Réseau doctoral en santé publique
EHESP

PROGRAMME SCIENCES SOCIALES DROGUES & SOCIETES
L'ECOLE DES HAUTES ETUDES EN SCIENCES SOCIALES

SÉMINAIRE INTERDISCIPLINAIRE

LA RÉDUCTION DES RISQUES CHEZ LES USAGERS DE DROGUES

UN EXEMPLE DE PRISE DE DÉCISION EN SANTÉ

12 AVRIL 2019

9h00-9h30 ACCUEIL-CAFÉ

APPROCHE THÉORIQUE : « LA PRISE DE DÉCISION EN SANTE DANS LE CADRE DE LA REDUCTION DES RISQUES CHEZ LES USAGERS DE DROGUES »

9h30-9h45	OUVERTURE Représentant de la MILDECA
9H45-10h30 *Modérateur :* Monia Zidane	ENJEUX SOCIOLOGIQUES, DE SANTE PUBLIQUE ET SCIENCES POLITIQUES ET ANALYSE DU DEBAT MEDIATIQUE **Marie Jauffret-Roustide**, sociologue, chargée de recherche à l'Inserm et co-coordinatrice du programme D3S de l'EHESS
10h30-11h15 *Modérateur :* Bénédicte Driollet	PERSPECTIVE ET EXPÉRIENCE INTERNATIONALE : EXEMPLE DU CANADA **Pr Karine Bertrand**, psychologue, professeure à l'Université de Sherbrooke
11h15-11h30	*PAUSE-CAFÉ*
11h30-12h45 *Modérateur :* Mathieu Castry Bénédicte Driollet	PERSPECTIVES DES PROFESSIONNELS DE REDUCTION DES RISQUES ET DES ASSOCIATIONS D'USAGERS **Fabrice Olivet**, directeur d'ASUD (Auto Support des Usagers de Drogues) **Nathalie Latour**, déléguée générale de la Fédération Addiction **Marie Debrus**, référente réduction des risques liés aux usages de drogues à Médecins de Monde **Marc Dixneuf**, directeur de AIDES

Réseau doctoral en santé publique — Le réseau doctoral est animé par EHESP

PROGRAMME SCIENCES SOCIALES DROGUES & SOCIETES — L'ECOLE DES HAUTES ETUDES EN SCIENCES SOCIALES

SÉMINAIRE INTERDISCIPLINAIRE

LA RÉDUCTION DES RISQUES CHEZ LES USAGERS DE DROGUES

UN EXEMPLE DE PRISE DE DÉCISION EN SANTÉ

12 AVRIL 2019

12h45-13h45 PAUSE DÉJEUNER (OFFERT SUR PLACE)

APPROCHE PRAGMATIQUE
LES ACTEURS DE L'IMPLANTATION DES MESURES DE RÉDUCTION DES RISQUES

13h45-16h00
Modérateurs :
Mathieu Castry
Bruno Ramdjee

SALLES DE CONSOMMATION SUPERVISÉES
MISE EN ŒUVRE CONCRÈTE

Elisabeth Avril, directrice de Gaïa
Carmen Bach, responsable de la Mission Métropolitaine de Prévention des Conduites à Risque
Stéphane Bribard, adjoint au Maire du 10ème
Ruth Gozlan, médecin, chargée de mission santé à la MILDECA
Aurélie Kreiss, Association Ithaque et Argos
Delphine Vilain, Responsable du Département Personnes en Difficultés Spécifiques, Addictions, ARS-IDF (sous réserve)

Représentants d'associations de riverains

16h00-16h30
Modérateur :
Denis Rustand

LES ENJEUX ACTUELS DE LA REDUCTION DES RISQUES : MISE EN PERSPECTIVES

Julien Morel d'Arleux, directeur de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies)

16H30- 16H45

CLOTURE DE LA JOURNEE

Mathieu Castry, Bénédicte Driollet, Bruno Ramdjee, Denis Rustand, Monia Zidane

Réseau doctoral en santé publique — Le réseau doctoral est animé par EHESP

PROGRAMME SCIENCES SOCIALES DROGUES & SOCIETES — L'ECOLE DES HAUTES ETUDES EN SCIENCES SOCIALES

Annexe 14. Activités pendant la thèse

Enseignement

2017	Tutorat en M1 Santé Publique, Université de Bordeaux, ISPED
2017	Mission d'expertise pour le MOOC PoP-HealtH (64h), Université de Bordeaux, ISPED
2018-2020	Missions complémentaires d'enseignement (128h), Université de Bordeaux, ISPED

Activités annexes

2017-2020	Membre du Réseau Doctorale de l'EHESP
2018	Représentante des doctorants au Conseil de l'école doctorale Sociétés, Politiques et Santé Publique (EDSP2), Université de Bordeaux
	Présidente de l'association EDSP2, association des doctorants, Université de Bordeaux
2019-2020	Représentante des doctorants au Conseil du département de Santé Publique, Université de Bordeaux
2019-2020	Membre actif du collectif ACE (Action Climat Environnement), Collectif fondé au sein du centre de recherche Inserm Bordeaux Population Health (BPH) U1219 et de l'ISPED