



HAL
open science

Progression de la maladie rénale chronique avant et après initiation d'un traitement de suppléance : relation avec les anomalies métaboliques et la durée de dialyse avant transplantation rénale

Mathilde Prézélin-Reydit

► **To cite this version:**

Mathilde Prézélin-Reydit. Progression de la maladie rénale chronique avant et après initiation d'un traitement de suppléance : relation avec les anomalies métaboliques et la durée de dialyse avant transplantation rénale. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0248 . tel-03712012

HAL Id: tel-03712012

<https://theses.hal.science/tel-03712012v1>

Submitted on 2 Jul 2022

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

Ecole Doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique

Spécialité Santé Publique, Option Epidémiologie

Par Mathilde PREZELIN-REYDIT

**Progression de la maladie rénale chronique avant et après initiation
d'un traitement de suppléance : relation avec les anomalies
métaboliques et la durée de dialyse avant transplantation rénale**

Sous la codirection de Karen LEFFONDRE et Jérôme HARAMBAT

et le co-encadrement de Christian COMBE

Soutenue publiquement le 27 octobre 2021

Membres du jury

DELCOURT Cécile	Directrice de recherche, BPH INSERM U1219	Présidente
BEUSCART Jean-Baptiste	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, ULR 2694	Rapporteur
LOBBEDEZ Thierry	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UMR INSERM U1086	Rapporteur
DANTAN Etienne	Maître de conférences, INSERM U1246	Examineur
STENGEL Bénédicte	Directrice de recherche, INSERM U1018	Membre invité
COMBE Christian	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, INSERM U1026	Membre invité
LEFFONDRE Karen	Professeur des universités, BPH INSERM U1219	Directrice de thèse
HARAMBAT Jérôme	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, BPH INSERM U1219	Directeur de thèse

*« Parce que ça m'amuse, parce que j'en ai envie, c'est la seule raison valable »
Jacques Brel*

*A Gaspard et Célestine,
Puissent l'envie et le plaisir être les moteurs de la plupart de vos projets et réussites.
Je vous aime plus que tout.*

Résumé

La maladie rénale chronique (MRC) se définit par la présence d'anomalies structurelles ou d'anomalies de fonctionnement des reins, depuis plus de 3 mois. Elle entraîne une augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, infectieuse, une mortalité précoce et une diminution de la qualité de vie. Elle constitue un problème de santé publique mondiale, du fait de l'augmentation mondiale de sa prévalence et des coûts engendrés par sa prise en charge.

Que ce soit chez les enfants ou chez les adultes et quelque soit le stade de la MRC, l'identification de facteurs de risque modifiables de la progression de la MRC, autre que l'hypertension et la protéinurie, est essentielle pour développer des stratégies efficaces visant à ralentir la progression de la MRC et réduire son poids en France et dans le monde.

Le rôle de l'hyperuricémie intéresse les néphrologues depuis plus de 20 ans. Cependant, peu d'études ont caractérisé, avec des données longitudinales, la forme de la relation entre l'acide urique (AU) et le risque de progression de la MRC afin d'identifier de potentiels seuils critiques d'AU associés à une augmentation du risque instantané d'évènement. Afin d'étudier la forme de cette relation longitudinale (OBJECTIF 1), nous avons utilisé les données de la cohorte prospective, française, multicentrique CKD-REIN ayant inclus 3033 patients avec une MRC de stade 3 à 5 entre 2013 et 2016. Nous avons tout d'abord modélisé les trajectoires individuelles d'AU dans le temps par un modèle linéaire mixte, puis inclut la valeur d'AU prédite en chaque temps dans des modèles de Cox cause-spécifiques pour l'initiation d'un traitement de suppléance et le décès avant initiation d'un traitement de suppléance. La valeur courante d'AU prédite était modélisée en variable dépendante du temps à l'aide d'une fonction spline pénalisée. Nous avons trouvé qu'en chaque temps après l'inclusion, le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance augmentait avec l'augmentation de la valeur courante d'AU, avec un plateau pour les valeurs comprises entre 6 et 10 mg/dl et une augmentation importante à partir de 10 mg/dl. L'association entre le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale et la valeur courante de l'AU suivait une forme en U, avec un risque instantané minimal à 6 mg/dl et un risque instantané deux fois plus important pour des valeurs de 3 et 10 mg/dl d'AU.

Le rôle de la dialyse chronique pré-transplantation rénale (TR) dans l'échec de la TR a aussi fait l'objet de plusieurs études. Cependant, les résultats des études américaines et européennes étaient discordants, que ce soit chez les enfants ou chez les adultes. Afin d'étudier l'association entre d'une part, la réalisation d'une TR préemptive (TRP), c'est-à-dire sans dialyse chronique préalable, ou la durée de dialyse avant TR, et d'autre part l'échec de TR (OBJECTIF 2), nous avons utilisé les données du registre national français REIN couvrant tout le territoire. Nous avons modélisé l'association entre la TRP, la durée de dialyse et l'échec de TR grâce à des modèles de Cox multivariés. Chez les adultes et chez les enfants, le risque instantané d'échec de TR était environ 2 fois plus élevé chez les patients greffés après dialyse chronique par rapport aux patients ayant reçu une TRP. Nous avons trouvé que même des durées courtes de dialyse de moins de 6 mois étaient associées avec un risque instantané d'échec de TR plus élevé que les patients ayant reçu une TRP.

Ces résultats sont importants pour proposer des stratégies de soins visant à diminuer le poids de la MRC au niveau individuel et collectif. Ils doivent encourager les néphrologues, 1) à suivre l'AU comme un marqueur de risque de progression de la MRC et être plus stricts sur le contrôle des facteurs de néphro- et cardio-protection chez les patients ayant des taux élevés d'AU, et 2) à proposer aux patients une inscription sur liste d'attente de TR avant l'initiation de la dialyse.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for than three months. It leads to an increased risk of cardiovascular and infectious morbidity and mortality and reduced quality of life. CKD is recognized as a major public health problem, due to its increasing prevalence worldwide and the costs involved in its management.

Identification of modifiable risk factors for CKD progression, other than hypertension and proteinuria, is essential to develop effective strategies to slow the disease progression and reduce the burden of CKD in France and worldwide. The identification of these factors is important in both children and adults, regardless of the stage of CKD.

The role of hyperuricaemia has drawn attention in the nephrology community in the past two decades. However, few studies have investigated the shape of the relationship between uric acid (UA) and risk of CKD progression to identify potential critical UA thresholds, and none of these have considered longitudinal values of UA. To investigate the shape of this longitudinal relationship (OBJECTIVE 1), we used data from the prospective, French, multicenter CKD-Rein cohort that included 3033 patients with stage 3 to 5 CKD between 2013 and 2016. We first estimated for each patient its true value of UA at each time point (cUA), from all the observed repeated measures of UA using a linear mixed model. Then, we included the predicted UA value at each time point in cause-specific Cox models for initiation of kidney replacement therapy (KRT) and death before initiation of KRT. The predicted cUA was included as a time-dependent variable using a penalized spline function to detect any critical UA thresholds associated with an increased hazard of event. We found that, at any time after inclusion, the hazard of initiating KRT increased with increasing cUA, with a plateau for UA values between 6 and 10 mg/dl and a significant increase above 10 mg/dl. The association between the hazard of death before initiation of KRT and the cUA followed a U-shape, with a minimal hazard at UA 6 mg/dl and a twice higher hazard for UA values of 3 and 10 mg/dl.

The association between graft failure and chronic dialysis before kidney transplantation (KT) has also been the subject of several studies. However, the results of American and European studies were inconsistent, both in children and adults. In order to investigate the association between pre-emptive KT (PKT), i.e., without prior chronic dialysis, or the duration of dialysis before KT, and graft failure (OBJECTIVE 2), we used data from the French national REIN registry covering the whole country. We investigated the association between PKT, dialysis duration and graft failure using multivariate Cox models. In both adults and children, the hazard of graft failure was approximately 2-fold higher in patients transplanted after chronic dialysis compared with patients who received PKT. We found that even short dialysis durations of less than 6 months were associated with a higher hazard of graft failure compared to patients who received PKT.

These results are important for proposing care strategies to reduce the CKD burden at individual and collective level. They should encourage nephrologists to 1) monitor UA as a risk marker for CKD progression and be more stringent in controlling nephro and cardio protective factors in patients with high UA levels, and 2) register patients on the KT waiting list before initiation of dialysis.

Remerciements

L'histoire a commencé il y a déjà bien longtemps et ne se résume clairement pas à ces quatre dernières années. En fin d'externat, j'hésitais entre la néphrologie, la santé publique et la médecine générale. Aujourd'hui, en réunissant mon activité médicale à l'AURAD et la recherche en santé publique, j'ai réussi à retrouver à chaque endroit un peu de chacune de ses disciplines, un peu par chance - parce qu'il en faut dans la vie -, beaucoup grâce au travail et surtout grâce aux différentes rencontres qui ont eu lieu depuis mon arrivée à Bordeaux.

Je tiens tout d'abord à remercier ceux sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A Karen et Jérôme. L'histoire a commencé en trois temps : le 2 décembre 2013, le 10 janvier 2014, le 8 octobre 2014. Ta soutenance de thèse Jérôme, notre première réunion à 3, mon premier cours de stat avec toi Karen. J'ai un souvenir assez précis de ces trois moments (j'ai quand même cherché les dates, je vous rassure !). Je suis, à chaque fois, sortie avec l'idée en tête, que j'étais clairement dans la bonne voie et aussi avec un réel coup de cœur sur vos façons de structurer votre pensée ! Les mois et années qui ont suivis, n'ont fait que renforcer ce sentiment. J'étais tout de même loin (très loin même - "une thèse ?! non mais quelle idée !" !) d'imaginer que vous alliez devenir mes directeurs de thèse puis, avec le temps, mes collègues et j'oserais même dire, amis. Merci d'être toutes ces personnes à la fois, merci de m'avoir boosté pour finalement faire cette thèse, merci pour votre soutien, merci pour votre oreille attentive, merci pour votre confiance, merci pour votre bonne humeur ! Je me sens très chanceuse d'avoir croisé vos chemins et je suis ravie qu'on continue à écrire un bout de chemin ensemble.

A Christian Combe. Merci pour votre soutien depuis déjà 10 ans, que ce soit sur le plan médical, en ayant écouté ma volonté de travailler à l'Aurad et en l'ayant soutenue et permise, ou que ce soit sur le plan de la recherche, en ayant continué de me soutenir, alors que je n'avais pas envie de suivre la voie universitaire. Sans cela, il m'aurait été impossible de m'épanouir pleinement dans ces deux domaines. Je vous dois beaucoup. Merci.

A Evelyne Olhagaray et Philippe Chauveau. Merci pour votre accompagnement, votre bienveillance et votre façon bien à vous de m'avoir « cocooné » en toute discrétion. Je vous dois également beaucoup. Merci également à **Christine Gay-Habold et Catherine Lasseur**, d'avoir continué à soutenir le projet sur les traces de vos prédécesseurs !

Au CHU de Bordeaux et à l'Université de Bordeaux pour le financement qu'ils m'ont accordé pendant les deux premières années de thèse.

Je tiens également à remercier les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail

A Jean-Baptiste Beuscart, merci d'avoir accepté d'être un des rapporteurs de mon travail, pour avoir pris le temps de le lire, dans les détails ☺ et d'avoir contribué à l'améliorer, du moins, je l'espère. Merci aussi d'avoir accepté de travailler avec nous sur les médicaments chez les personnes âgées dialysées, il y a du pain sur la planche et je m'en réjouis par avance.

A Etienne Dantan, merci d'avoir accepté d'examiner mon travail de thèse et au plaisir de travailler ensemble sur le projet de Lionel Couzi.

A Cécile Delcourt, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et merci de m'accueillir au sein de l'équipe LEHA, en espérant contribuer à développer la thématique néphrologique au sein de l'équipe.

A Thierry Lobbedez, merci d'avoir accepté d'être un des rapporteurs de mon travail et merci pour tes encouragements. Merci aussi pour ta bienveillance certaine au Conseil Scientifique REIN qui me permet de m'intégrer progressivement malgré les difficultés liées à la distance.

A Bénédicte Stengel, merci d'avoir accepté d'être membre invitée puis examinatrice dans mon jury de thèse ;-) !! Merci surtout pour ta confiance, ta franchise et tes conseils tout au long de ce travail en collaboration avec CKD-REIN, j'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble.

Je souhaite remercier aussi ceux qui ont participé à ce travail, de près ou de loin et ont permis de le voir aboutir.

A l'équipe biostat, et en particulier à **Hélène, Cécile, Pierre** et **Virginie**, pour nous mettre tous à l'aise, quel que soit nos horizons et pour nous nourrir de vos expertises statistiques dans des champs variés, c'est extrêmement enrichissant. Merci pour votre accueil au sein de l'équipe. Merci également à **Sandrine** pour tout le côté administratif, qui est toujours une galère pour moi et que tu gères en toute souplesse, et merci à **Viviane** pour ton aide précieuse en programmation !

A Emilie, puisque, sans toi je ne serai pas allée loin, tellement R me paraissait insurmontable. Merci pour ta patience, tes enseignements (boucle for, quelle aubaine!), le temps passé avec moi pour ce travail et tes conseils jusqu'aux dernières heures de cette aventure. Merci aussi pour tous les midis à papoter à la cafet et tous les bons moments passés ensemble. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

A Bénédicte, pour tes précieux conseils et pour ta capacité de recul impressionnante et merci pour ta disponibilité pour les petits détails importants, tu réponds toujours présente et avec le sourire, c'est très agréable. Merci d'avoir accepté de travailler avec nous sur PSYCOVIDIAL, merci pour ton professionnalisme et ton enthousiasme. Au plaisir de travailler avec toi sur d'autres projets, je crois qu'il y a matière ☺ !

A Natalia, merci pour tes remarques pertinentes ces dernières semaines et lors de la répétition. Au plaisir de travailler ensemble, si l'occasion se présente.

J'adresse un merci tout particulier à **Lisa** pour ta confiance. Notre collaboration m'a clairement boostée en début d'année, j'ai adoré participer à l'encadrement de ton M2 et ton enthousiasme me fait croire que l'histoire sera belle, continue sur cette voie, elle te va très bien.

A Corentin, Camille, Anaïs et Jocelyn, merci d'avoir supporté mes râlements quotidiens sur R, avoir partagé mes galères et d'en avoir ri et merci pour vos précieux conseils de stat !!

A Iona, pour ton aide précieuse dans l'écriture de l'article sur la transplantation rénale préemptive chez les enfants. Tu nous as clairement remis en selle et a permis que l'article puisse être publié plus rapidement que cela ne l'aurait été.

A l'équipe REIN, en particulier à **Cécile Couchoud et Mathilde Lassalle**, pour votre grande disponibilité pour l'accès aux données et pour vos réponses aux questions.

A l'équipe INSERM 1018, et notamment à **Céline Lange, Oriane Lambert, Marie Metzger** pour vos conseils, votre grande disponibilité et réactivité.

Merci à tous les coauteurs, pour vos avis, critiques et conseils qui ont été une grande source de progrès à chaque fois.

Merci aux patients qui participent aux cohortes et qui acceptent que leurs données médicales soient exploitées à des fins de recherche, **aux partenaires publics et privés** pour leur financement des cohortes, **aux investigateurs** qui ont imaginé et qui se sont démenés pour créer le registre REIN et la cohorte CKD-REIN et aux **attachés de recherche clinique**, qui recueillent les données au quotidien. J'ai une pensée particulière pour **Xabina Larre**, avec qui je travaille depuis presque 3 ans sur REIN en Aquitaine, merci pour ton sérieux et ton professionnalisme au service du registre REIN.

Je souhaite remercier ceux qui m'ont accompagnée durant cette période de thèse.

A toute l'équipe de l'AURAD. Merci en particulier à mes collègues médecins, **Philippe, Catherine, Céline, Charlotte, Aurore, Julie et Hugo**, pour votre soutien moral, votre bienveillance et pour partager le même sens du soin et des projets. Dans le même état d'esprit, je tiens à remercier les secrétaires, et en particulier **Sabrina et Fred**, pour votre bienveillance et pour avoir toujours essayé de me préserver notamment quand j'étais sur mes jours off AURAD, **merci aux infirmières, Lucile, Mathilde et Laurence**, c'est toujours très agréable de travailler avec vous. **Merci à Stanislas**, ta passion et ton dévouement sont source de motivation pour moi !

Aux patients, qui me permettent de me remettre en question scientifiquement, médicalement et humainement au quotidien, c'est une grande richesse.

*Je tiens à remercier ceux avec qui j'ai réalisé d'autres projets en parallèle et grâce auxquels j'ai beaucoup appris : **Claire Rigother, Lionel Couzi, Laetitia Idier, Abdallah Guerraoui,***

Sébastien Rubin, Alexandre Boyer. Je remercie aussi les internes qui m'ont accordé leur confiance pour leurs analyses statistiques de thèse : **Charlotte, Laure, Simon, Agathe, Pierre, Arthur, Jean, Sarra, et Arthur.**

*Je tiens également à remercier ceux qui m'ont mis sur la voie de l'épidémiologie : **Antoine Cremer et Philippe Gosse**, vous m'avez injecté le goût de la recherche clinique et des congrès et ça ne m'a pas quitté depuis !, et merci à **Gabrielle Duneau**, de m'avoir montré la voie, de m'avoir soutenue et merci aussi pour ton accompagnement pour REIN.*

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien sans faille et pour m'avoir ramenée sur terre aussi souvent que nécessaire.

A ma maman. Merci de m'avoir guidée vers Bordeaux. Autant tu te doutais (peut-être ?) que je m'y épanouirai personnellement, autant tu ne pouvais imaginer, qu'ici je trouverai comment réunir tout ce qui m'attirait professionnellement à la sortie du lycée : la médecine, les maths, l'humain. Merci pour tes conseils précieux, merci d'avoir surmonté les épreuves. Je t'aime.

A Juliette et Victor, vous êtes les meilleurs frères et sœurs du monde entier ! Merci de partager ce sens commun de la famille et de la fratrie, merci pour nos fous rires, merci pour votre écoute et votre bienveillance, toujours sans jugement, nous pouvons nous exprimer sans crainte et en étant sûr de trouver du réconfort. Notre trio est très précieux, quelle chance. Je vous aime. Merci également à **Jerem**, d'accompagner si bien ma sistaa au quotidien, et merci pour ta perspicacité, ton humour et tes qualités de stratège, que j'apprécie particulièrement.

A mes grands-parents, qui m'ont notamment ouvert les portes de leurs histoires médicales. Je pense très régulièrement à vous et vous êtes des guides précieux dans les décisions que je prends et dans ma façon d'appréhender chaque patient en face de moi. Merci pour tout.

A mes boulettes adorées, Julie, Christelle, Annie et Camille. Vous êtes celles qui savez tout depuis le début de cette longue aventure, parfois éprouvante mais tellement enthousiasmante. J'espère que nous trouverons des moments plus fréquents pour nous retrouver. Je vous aime méga fort !

A Mathilde et Annamaud, mes deux grandes amies de l'internat. Merci pour nos longues discussions, votre soutien, votre amitié. C'est très précieux de vous savoir pas loin.

A Marie-Christine et Yves, merci pour toute votre aide quotidienne depuis de nombreuses années et un énorme merci pour votre accueil ces 6 derniers mois. Je ne peux plus rien vous cacher, merci de nous avoir accueillis et épaulés.

A tous ceux rencontrés grâce aux enfants, et avec qui j'ai parlé de beaucoup de choses et très peu du boulot, ça fait tellement de bien : **Florence et Omar, Racha, Éloïse, Marie et Stéphane, Laura et Julien, Lucile et Pierre.**

Et évidemment et pour finir, **un immense merci à Grégoire**. Tu m'as permis de construire, faire tenir et de garder debout le château de mes cartes me définissant personnellement et professionnellement. Ta présence, discrète, constante et sans faille est une chance absolue au quotidien, qui me permet de garder les pieds sur terre quand j'aurais tendance à partir en orbite ! Merci pour ton sens féministe, non militant - tu aurais pourtant tellement à apprendre aux autres, sincère et coulant de source. Merci pour ton attention et tes attentions quotidiennes. Merci pour tout. Je t'aime.

Valorisation scientifique

Articles dans le cadre du projet de thèse

1. **Prezelin-Reydit M**, Combe C, Harambat J, *et al.* Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(3):538-545. doi:10.1093/ndt/gfy039.
2. **Prezelin-Reydit M**, Madden I, Macher MA, *et al.* Preemptive Kidney Transplantation is Associated With Transplantation Outcomes in Children: Results From the French Kidney Replacement Therapy Registry. *Transplantation* 2021. doi: 10.1097/TP.0000000000003757.
3. **Prezelin-Reydit M**, Combe C, Fouque D, *et al.* Longitudinal value of uric acid is associated with initiation of kidney replacement therapy and mortality in chronic kidney disease. Soumis à *Kidney International Reports*.

Autres articles publiés en parallèle de la thèse

1. **Prezelin-Reydit M**, Dubois V, Caillard S, *et al.* Prospective Measures of Adherence by Questionnaire, Low Immunosuppression and Graft Outcome in Kidney Transplantation. *J Clin Med* 2021;10(9):2032. doi: 10.3390/jcm10092032.
2. Guerraoui A, Idier L, Hallonet P, Dolley-Hitze T, Gosselin M, Duneau G, Vendrely B, Hirigoyen MD, Azzouz L, Bouillier M, Pelletier S, Fouque D, Fessi H, De-Precigout V, Vigneau C, Kolko A, Pinçon É, Duquennoy S, Delezire A, Chantrel F, Combe C, Chauveau P, Caillette-Beaudoin A, Lasseur C, **Prezelin-Reydit M**. Répercussions psychologiques du confinement et de l'épidémie à COVID-19 chez les patients et soignants en hémodialyse en France. *Nephrol Ther* 2021;17(4):252-259. French. doi: 10.1016/j.nephro.2021.02.006.
3. Bataille S, Pedinielli N, Carreno E, **Prezelin-Reydit M**, Chauveau P, Jean G, Robert T, Bobot M, Seret G, Jouve E, Lavainne F, Serveaux M, Vrigneaud L, Gentile S. VITADIAL "Does correction of 25 OH-VITamin D with cholecalciferol supplementation increase muscle strength in hemoDIALysis patients?": study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2021;22(1):364. doi:10.1186/s13063-021-05302-9.
4. Préterre J, Visentin J, Saint Cricq M, Kaminski H, Del Bello A, **Prezelin-Reydit M**, Merville P, Kamar N, Couzi L. Comparison of two strategies based on mammalian target of rapamycin inhibitors in secondary prevention of non-melanoma skin cancer after kidney transplantation, a pilot study. *Clin Transplant* 2021;35(3):e14207. doi:10.1111/ctr.14207.
5. Sylvestre R, Alencar de Pinho N, Massy ZA, Jacquelinet C, **Prezelin-Reydit M**, Galland R, Stengel B, Coscas R; French REIN registry. Practice patterns of dialysis access and outcomes in patients wait-listed early for kidney transplantation. *BMC Nephrol* 2020;21(1):422. doi:10.1186/s12882-020-02080-5.
6. Pfirmann P, Aupy J, Jambon E, Idier L, **Prezelin-Reydit M**, Fermis M, Devillard R, Grenier N, Combe C, Rigothier C. Description of a multidisciplinary model of care in a French cohort of adult patients with tuberous sclerosis complex. *J Med Genet* 2021;58(1):25-31. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106607.
7. Dumas De La Roque C, **Prezelin-Reydit M**, Vermorel A, Lepreux S, Deminière C, Combe C, Rigothier C. Idiopathic Nephrotic Syndrome: Characteristics and Identification of Prognostic Factors. *J Clin Med*. 2018 Sep 9;7(9):265. doi:10.3390/jcm7090265.

8. Chauveau P, Lasseur C, Nodimar C, **Prezelin-Reydit M**, Trolonge S, Combe C, Aparicio M. La charge acide d'origine alimentaire : une nouvelle cible pour le néphrologue ? *Nephrol Ther* 2018;14(4):240-246. French. doi:10.1016/j.nephro.2017.10.003.

Communications orales dans le cadre du projet de thèse

1. **Prezelin-Reydit M**, Combe C, Harambat J, Massy Z, Metzger M, Lange C, Lambert O, Stengel B, Leffondré K. Hyperuricémie et progression de la maladie rénale chronique: données longitudinales de la cohorte CKD-REIN. 4^{ième} congrès de la SFNDT, Nancy, France, October 1-4, 2019. *Néphrologie & Thérapeutique* 2019; 15(5):272
2. **Prezelin-Reydit M**, Madden I, Couchoud C, Leffondré K, Harambat J. Preemptive kidney transplantation improves transplantation outcomes among children with end stage renal disease: results from the French transplant database. 19th annual Congress of the French Speaking Transplantation Society, Bordeaux, France, December 4-6, 2019. *Transplant international* 2020; 33(S1):21
3. **Prezelin-Reydit M**, Combe C, Harambat J, Massy Z, Metzger M, Lange C, Lambert O, Stengel B, Leffondré K. Longitudinal serum bicarbonate measurements and risk of chronic kidney disease progression and mortality: insights from the CKD-REIN cohort. 57th ERA-EDTA Congress, Fully Virtual, June 6-9, 2020. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2020; 35(Supplement_3):174.
4. **Prezelin-Reydit M**, Combe C, Harambat J, Massy Z, Lambert O, Lange C, Metzger M, Stengel B, Leffondré K. Bicarbonatémie et progression de la maladie rénale chronique et mortalité: données longitudinales d'une cohorte multicentrique française. 5^{ème} congrès de la SFNDT, Fully Virtual, October 7-9, 2020. *Néphrologie & Thérapeutique* 2020;16(5):253.

Communications orales en parallèle de la thèse

1. **Prezelin-Reydit M**, Dubois V, Caillard S, Parissiadis A, Etienne I, Hau F, Albano L, Pourtein M, Barrou B, Taupin JL, Alamartine E, L Absi, C Vigneau, V Renac, G Guidicelli, J Visentin, P Merville, O Thauinat, L Couzi. Non adherence, low immunosuppression and de novo dsa: a place to monitor na by self report? 18th Annual Congress of the French Speaking Society of Transplantation, Toulouse, France, December 4-7, 2018. *Transplant International* 2019 (Vol. 32, pp. 5-5).
2. **Prezelin-Reydit M**, Dubois V, Guidicelli G, Visentin J, Merville P, Thauinat O, Couzi L. Non-adhérence, sous immunosuppression et DSA de novo: une place pour la mesure de la NA par auto-questionnaire? 4^{ième} congrès de la SFNDT, Nancy, France, October 1-4, 2019. *Néphrologie & Thérapeutique* 2019 ;15(5):299.
3. Bataille S, Pedinielli N, **Prezelin-Reydit M**, Jean G, Robert T, Seret G, Gentile S, Jouve E, Lavainne F, Serveaux M. La correction de la 25OH vitamine D des patients hémodialysés par la supplémentation en cholécalférol améliore-t-elle la force musculaire? Avancement de l'étude VITADIAL. 4^{ième} congrès de la SFNDT, Nancy, France, October 1-4, 2019. *Néphrologie & Thérapeutique* 2019; 15(5):308-309.
4. Burguet L, Taton B, **Prezelin-Reydit M**, Rubin S, Picard W, Gruson D, Ryman A, Contin C, Combe C, Delmas Y. Le rapport protéinurie/créatinurie améliore nettement la discrimination SHU/PTT à l'ère des thérapies ciblées: un test simple et performant. 4^{ième} congrès de la SFNDT, Nancy, France, October 1-4, 2019. *Néphrologie & Thérapeutique* 2019; 15(5):276-277.
5. Orioux A, **Prezelin-Reydit M**, Combe C, Prevel R, Boyer A, Rubin S. Clinical trajectories

and impact of acute kidney disease after acute kidney injury in intensive care unit: a 5-year single-center cohort study. 58th ERA-EDTA Congress, Fully Virtual, June 5-8, 2021. Nephrology Dialysis Transplantation 2021;36(Supplement_1): gfab082. 002

6. **Le Gall L***, **Prezelin-Reydit M**, Combe C, Lange C, Stengel B, Harambat J, Leffondré K. Les profils d'évolution de l'hémoglobininémie sont associés à des risques de décès et d'initiation de traitement de suppléance distincts chez des sujets présentant une maladie rénale chronique. 5^{ème} congrès de la SFNDT, Toulouse, France, Octobre 5-8, 2021.

**Etudiant de Master 2 encadré durant la durée de la thèse*

Communications affichées dans le cadre du projet de thèse

1. **Prezelin-Reydit M**, Combe C, Harambat J, Massy Z, Metzger M, Lange C, Lambert O, Stengel B, Leffondré K. Serum uric acid is associated with chronic kidney disease progression and mortality: insights from the CKD-REIN cohort. 57th ERA-EDTA Congress, Fully Virtual, June 6-9, 2020. Nephrology Dialysis Transplantation 2020; 35(Supplement_3):1117

Communications affichées en parallèle de la thèse

1. **Prezelin-Reydit M**, Idier L, Combe C, De-Precigout V, Vendrely B, Vigneau C, Dolley-Hitze T, Lasseur C, Guerraoui A. Impact psychologique du confinement pendant l'épidémie de COVID-19 chez les patients hémodialysés. Néphrologie & Thérapeutique 2020;16(5):280-281.
2. Guerraoui A, Idier L, Azzouz L, Pelletier S, Bouillier M, Hallonet P, Fessi H, Chantrel F, Kolko A, **Prezelin-Reydit M**. Les soignants en dialyse face à la crise sanitaire (COVID-19): quels risques pour leur santé mentale? Étude PsyCoviDial. 5^{ème} congrès de la SFNDT, Fully Virtual, October 7-9, 2020. Néphrologie & Thérapeutique 2020;16(5):278
3. Pfirmann P, Aupy J, Jambon E, Idier L, **Prezelin-Reydit M**, Fermis M, Devillard R, Grenier N, Combe C, Rigother C. Description d'un modèle de prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville. 5^{ème} congrès de la SFNDT, Fully Virtual, October 7-9, 2020. Néphrologie & Thérapeutique 2020;16(5):289
4. Guerraoui A, Kolko-Labadens A, **Prezelin-Reydit M**, Chauveau P, Lasseur C, Lino-Daniel M, Haesebaert J, Caillette-beaudoin A. Fatigue is the predominant patient-reported outcome measure in hemodialysis patients: Results of a multicenter cross-sectional ePROMs Study. 58th ERA-EDTA Congress, Fully Virtual, June 5-8, 2021. Nephrology Dialysis Transplantation 2021 ;36(Supplement_1): gfab100. 008
5. **Prezelin-Reydit M**, Guerraoui A, Dolley-Hitze T, Vendrely B, Chantrel F, Kolko-Labadens A, Azzouz L, Bouillier M, Pelletier S, Fessi H, Vigneau C, Combe C, Caillette-Beaudoin A, Chauveau P, Lasseur C, Idier L. Psychological repercussions of the lockdown and the covid-19 epidemic in hemodialysis patients and caregivers in France. 58th ERA-EDTA Congress, Fully Virtual, June 5-8, 2021. Nephrology Dialysis Transplantation 2021;36(Supplement_1): gfab098. 0025

Bourses et projets de recherche financés

- 2017-2019 Bourse dans le cadre du programme MD-PhD, CHU de Bordeaux – Université de Bordeaux

- 2020 Bourse de recherche, Appel d'offres COVID, Société Francophone de Néphrologie, Dialyse, Transplantation : investigateur principal du projet « Répercussions psychologiques du confinement et de l'épidémie de COVID-19 chez les patients hémodialysés en France – Etude PSYCOVIDIAL »
- 2021 Bourse de recherche, Appel d'Offres de Recherche REIN, Agence de la Biomédecine : investigateur principal du projet « Prescriptions potentiellement inappropriées chez la personne âgée dialysée et impact sur la survie et les hospitalisations »

Table des matières

Résumé	2
Abstract.....	3
Remerciements	4
Valorisation scientifique	9
Liste des abréviations.....	15
Liste des Figures	17
Liste des Tableaux.....	19
1. Introduction générale.....	21
1.1 Bases en néphrologie.....	21
1.1.1 Anatomie rénale	21
1.1.2 Les fonctions des reins	22
1.2 Maladie rénale chronique	23
1.3 La prise en charge de la MRC	24
1.3.1 Avant traitement de suppléance.....	24
1.3.2 Après traitement de suppléance.....	25
1.4 Epidémiologie de la MRC.....	26
1.5 Objectifs généraux de la thèse.....	29
2. PARTIE 1 : Association entre l'acide urique et la progression de la maladie rénale chronique chez des patients adultes présentant une maladie rénale chronique non suppléée	31
2.1 Introduction	31
2.1.1 Physiopathologie.....	31
2.1.2 Justification et hypothèses.....	33
2.1.3 Objectifs	35
2.2 Matériel et Méthodes.....	36
2.2.1 Population	36
2.2.2 Data-management	37
2.2.3 Variable d'exposition principale.....	38
2.2.4 Evènements d'intérêt	38
2.2.5 Dates d'origine et de censure administrative, et axe du temps.....	39
2.2.6 Covariables	39
2.2.7 Analyses statistiques.....	40
2.3 Résultats	55
2.3.1 Sélection de la population.....	55
2.3.2 Caractéristiques des patients	55
2.3.3 Données longitudinales de l'acide urique.....	59
2.3.4 Modélisation des trajectoires individuelles d'acide urique par un modèle linéaire mixte	67

2.3.5	<i>Analyses de survie</i>	67
2.4	Discussion	76
3.	PARTIE 2 : Association entre la réalisation d'une transplantation rénale préemptive, la durée de dialyse avant transplantation et l'échec de greffe.....	83
3.1	Introduction	83
3.1.1	<i>Contexte</i>	83
3.1.2	<i>Objectifs</i>	86
3.2	Matériel et Méthodes.....	87
3.2.1	<i>Population</i>	87
3.2.2	<i>Evènements d'intérêt</i>	89
3.2.3	<i>Variables d'exposition</i>	90
3.2.4	<i>Covariables recueillies</i>	91
3.2.5	<i>Détermination des variables d'ajustement</i>	92
3.2.6	<i>Méthodes statistiques</i>	97
3.3	Résultats	100
3.3.1	<i>Adultes</i>	100
3.3.2	<i>Enfants</i>	109
3.4	Discussion	120
4.	Conclusion.....	125
	Références	128
	Annexes	138

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARA2 : Antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone

ARN : Acide ribonucléique

ARC : Attaché de recherche clinique

ATP : Adénosine triphosphate

BIC : Bayesian information criterion

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

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

CHG : Centre hospitalier général

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

CRP : Protéine C-réactive

DAG : Graphique acyclique orienté

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DIADEM : DIAlyse Données Épidémiologiques et Médicales

DIVAT : Données Informatisées et VALidées en Transplantation

DROM-TOM : Départements et Régions d'Outre-Mer – Territoires d'Outre-Mer

EDI : European Deprivation Index

ERA-EDTA : European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association

ET : Ecart-type

HLA : Human Leucocyte Antigen

HR : Hazard ratio

IC : Intervalle de confiance

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

IQR : Ecart interquartile

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

IRIS : Ilots Regroupés pour l'Information Statistique

KDIGO : Kidney Disease | Improving Global Outcomes

MRC : Maladie rénale chronique

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

REIN : Registre Epidémiologie et Information en Néphrologie

RR : rapport de risqué instantané

TR : Transplantation rénale

TRP : Transplantation rénale préemptive

TRNP : Transplantation rénale non préemptive

USRDS : United States Renal Data System

Liste des Figures

Figure 1. Anatomie des reins et des voies urinaires	21
Figure 2. Néphron	22
Figure 3. Les différentes techniques de dialyse disponibles : la dialyse péritonéale à gauche et l'hémodialyse à droite	25
Figure 4. Homéostasie de l'acide urique.....	32
Figure 5. Graphique orienté acyclique identifiant le set d'ajustement minimal pour estimer l'effet total de l'acide urique sur l'initiation d'un traitement de suppléance rénale.	42
Figure 6. Graphique orienté acyclique identifiant le set d'ajustement minimal pour estimer l'effet total de l'acide urique sur le décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale.	43
Figure 7. Effet estimé de la valeur courante de l'acide urique sur le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale (A) et de décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale (B).	46
Figure 8. Population incluse, CKD-REIN, France, 2013-2018.....	56
Figure 9. Distribution de l'ensemble des mesures observées d'acide urique dans la cohorte CKD-REIN (n = 2781), France, 2013-2018.	65
Figure 10. Trajectoires individuelles des valeurs observées d'acide urique pour quatre sous-échantillons de 50 patients choisis au hasard. CKD-REIN, France, 2013-2018.	66
Figure 11. Valeurs observées et prédictions individuelles d'acide urique pour 4 sujets de la cohorte CKD-REIN ayant des valeurs extrêmes d'acide urique	68
Figure 12. Effet estimé de la valeur courante de l'acide urique sur le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale et sur le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018.	69
Figure 13. Effet estimé de la valeur courante de l'acide urique sur le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale chez les patients atteints de MRC au stade 3 ou plus tôt à l'inclusion et chez les patients atteints de MRC au stade 4 ou 5 à l'inclusion. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018.	71
Figure 14. Effet estimé de la valeur d'acide urique à l'inclusion sur le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale et sur le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018	74
Figure 15. Effet estimé de la valeur courante d'acide urique sur le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018	75
Figure 16. Schéma récapitulatif des événements d'intérêt étudiés dans la Partie 2	90
Figure 17. Graphe acyclique orienté identifiant le set minimal d'ajustement pour estimer l'effet de la transplantation rénale préemptive sur la survie de la greffe chez les patients transplantés adultes.....	95
Figure 18. Graphe acyclique orienté identifiant le set minimal d'ajustement pour estimer l'effet de la transplantation rénale préemptive sur la survie de la greffe chez les patients transplantés pédiatriques.	96
Figure 19. Probabilité de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel selon la durée de dialyse avant transplantation, Registre REIN 2002-2013	104
Figure 20. Probabilité de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel selon le type de transplantation rénale (préemptive ou non), dans la population globale des patients adultes transplantés rénaux et dans la	

population restreinte aux patients transplantés rénaux ayant été inscrits préemptivement sur liste d'attente de transplantation rénale, Registre REIN 2002-2013	105
Figure 21. Probabilité de retour en dialyse ou de nouvelle transplantation rénale avant décès et probabilité de décès avec greffon fonctionnel dans chaque groupe de transplantation rénale (préemptive ou non), Registre REIN 2002-2013	108
Figure 22. Probabilité de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel dans chaque groupe de transplantation rénale (préemptive ou non), chez les patients pédiatriques transplantés rénaux, Registre REIN 1993-2015	114
Figure 23. Probabilité de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel selon la durée de dialyse avant transplantation, chez les patients pédiatriques transplantés rénaux, Registre REIN 1993-2015	114
Figure 24. Probabilité de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel selon la première modalité de traitement de suppléance rénale (transplantation rénale préemptive, dialyse péritonéale ou hémodialyse), chez les patients pédiatriques transplantés rénaux, Registre REIN 1993-2015	115
Figure 25. Probabilité de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel e dans chaque groupe de transplantation rénale (préemptive ou non), chez les patients pédiatriques transplantés rénaux et ayant été inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation rénale, Registre REIN 1993-2015.....	116

Liste des Tableaux

Tableau 1. Catégories de DFG dans la MRC selon les recommandations KDIGO (2012).....	24
Tableau 2. Catégories d'albuminurie dans la MRC selon les recommandations KDIGO (2012).....	24
Tableau 3. Types de modèles utilisés, variable d'exposition et évènement étudié dans chaque modèle	53
Tableau 4. Caractéristiques initiales des patients inclus, cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018.....	57
Tableau 5. Caractéristiques des patients inclus par rapport aux caractéristiques des patients de la cohorte CKD-REIN. Cohorte CKD-Rein, France, 2013-2018	60
Tableau 6. Association brute entre les caractéristiques des patients et le niveau d'acide urique à l'inclusion. ...	63
Tableau 7. Distribution des mesures répétées d'acide urique au cours du suivi et nombre d'évènements d'intérêt (N = 2781), Cohorte CKD-Rein, 2013-2018.....	64
Tableau 8. Association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance et le risque instantané de décès (Modèle 2, n = 2344). Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018.	70
Tableau 9. Association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance selon le stade de MRC à l'inclusion (Modèle 2, n = 2344). Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018.	70
Tableau 10. Association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance et le risque instantané de décès dans le sous-échantillon de patients ayant une valeur disponible de consommation en sel et en protéines à l'inclusion (Modèles 3A et 3B, n = 1212). Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018	72
Tableau 11. Association entre la valeur courante de l'acide urique et le risque instantané de décès ou d'initiation d'un traitement de suppléance par l'approche en deux étapes (Modèle 4A) et un modèle conjoint à effets aléatoires partagés (Modèle 4B).....	73
Tableau 12. Association entre la valeur courante d'acide urique (Modèle 2, N = 2344) ou la valeur d'acide urique à l'inclusion (Modèle 5, N = 2344) et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale et le risque instantané de décès. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018	73
Tableau 13. Association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale avec et sans ajustement sur la valeur courante du DFG (Modèle 6, N = 2344). CKD-REIN cohort, France, 2013-2018.	75
Tableau 14. Caractéristiques des patients au moment de la transplantation rénale dans chaque groupe (transplantation rénale préemptive et transplantation rénale non préemptive), Registre REIN, France, 2002-2013.	100
Tableau 15. Caractéristiques des patients au moment de la transplantation rénale dans chaque groupe (transplantation rénale préemptive et transplantation rénale non préemptive) parmi les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation rénale, Registre REIN, France, 2002-2013.	102
Tableau 16. Association entre la transplantation rénale préemptive, la durée de dialyse avant transplantation, et le risque instantané d'échec de greffe, Registre REIN, France, 2002-2013.....	106
Tableau 17. Effet de la transplantation rénale préemptive sur le risque instantané de retour en dialyse ou nouvelle transplantation d'une part, et sur le risqué instantané de décès avec greffon fonctionnel d'autre part, Registre REIN, France, 2002-2013	108

Tableau 18. Caractéristiques des patients pédiatriques au moment de leur première transplantation rénale selon leur groupe de transplantation (transplantation rénale préemptive et transplantation rénale non préemptive), Registre REIN, 1993-2012.....	110
Tableau 19. Caractéristiques des patients pédiatriques au moment de leur première transplantation rénale selon leur groupe de transplantation (transplantation rénale préemptive et transplantation rénale non préemptive) parmi les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation, Registre REIN, 1993-2012	112
Tableau 20. Association entre la transplantation rénale preemptive, la durée de dialyse avant transplantation et la modalité de premier traitement de suppléance, et le risqué instantané de perte de greffon chez les patients pédiatriques transplantés rénaux. Registre REIN, 1993-2012.....	117
Tableau 21. Association entre la transplantation rénale préemptive et le risque instantané de perte de greffon chez les patients pédiatriques transplantés rénaux, selon quatre périodes de transplantation (1993-1997, 1998-2002, 2003-2007 and 2008-2012). Registre REIN, 1993-2012	118
Tableau 22. Analyses de sensibilité de l'association entre la transplantation rénale préemptive et le risque instantané d'échec de greffe chez les patients pédiatriques transplantés rénaux. Registre REIN, 1993-2012....	119

1. INTRODUCTION GENERALE

1.1 Bases en néphrologie

1.1.1 Anatomie rénale

Le système urinaire comporte deux reins situés de part et d'autre de la colonne vertébrale et reliés aux gros vaisseaux (aorte et veine cave inférieure) par une artère et une veine. A partir de la filtration du sang acheminé par l'artère rénale, les reins permettent la formation de l'urine qui sera ensuite acheminée vers la vessie par les uretères (**Figure 1**).

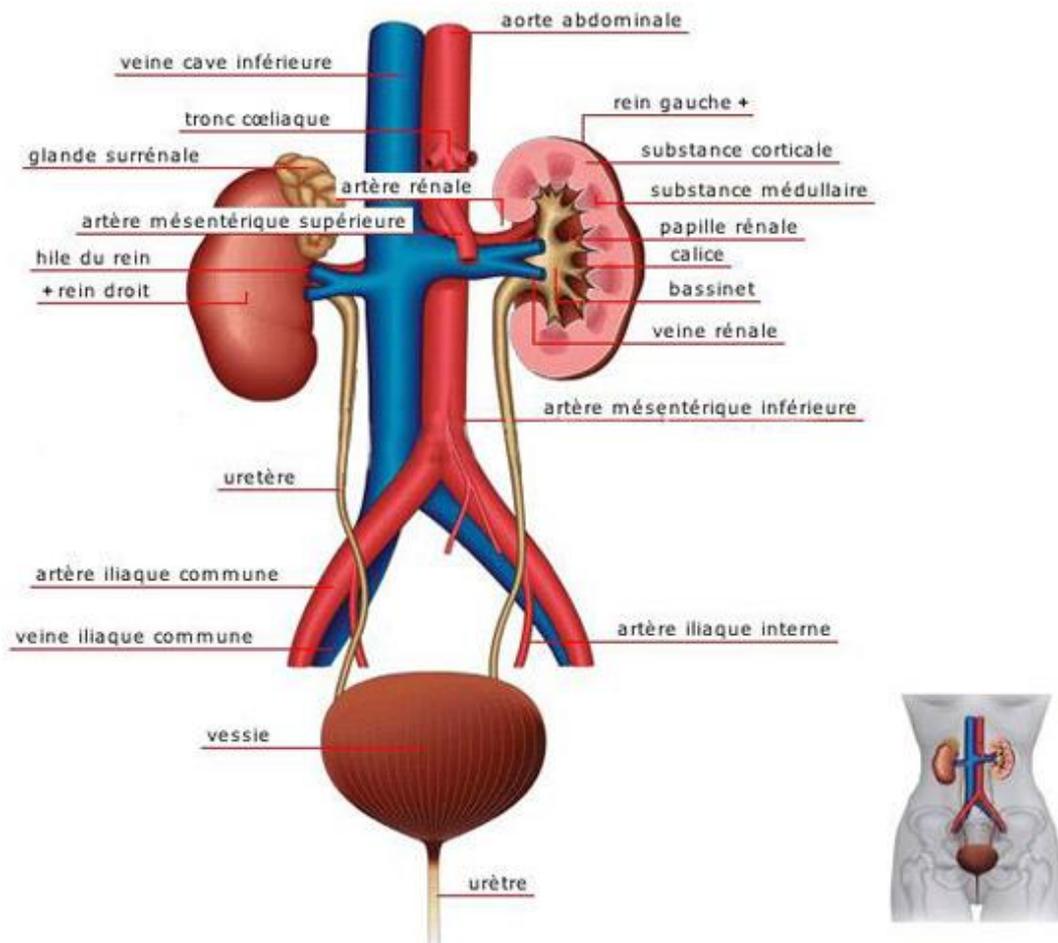


Figure 1. Anatomie des reins et des voies urinaires (<https://www.nephrologie-lyon.com/anatomie-et-role-des-reins.html>, consulté le 25 août 2021)

Les reins sont composés de millions d'unités, appelées les néphrons (**Figure 2**), qui correspondent aux différentes usines de fabrication de l'urine. Ces néphrons comportent un

glomérule et un tubule. Ils sont séparés entre eux par le tissu interstitiel. Le glomérule correspond à un filtre : il filtre le sang acheminé jusqu'aux capillaires glomérulaires pour former l'urine primitive, en retenant essentiellement les protéines de poids moléculaire élevé. L'urine primitive est ensuite transformée tout au long du tubule par sécrétion ou réabsorption de différents ions afin de former l'urine définitive.

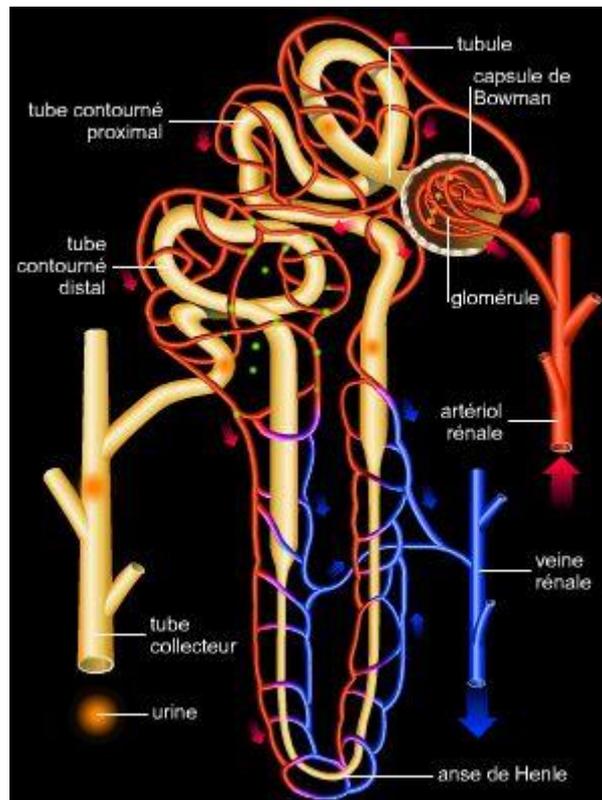


Figure 2. Néphron (<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/n%C3%A9phron/14759>, consulté le 25 août 2021)

1.1.2 Les fonctions des reins

Les reins sont des organes vitaux qui assurent la filtration de plus de 180 litres de sang par jour chez l'adulte, aboutissant à la production de 1 à 2 litres d'urine par jour. Les reins assurent l'épuration des toxines produites par l'organisme, la régulation du bilan hydrique et la production d'EPO permettant de stimuler l'érythropoïèse. Ils participent également à la régulation de la pression artérielle, au maintien de l'équilibre acide-base et au métabolisme phosphocalcique.

1.2 Maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, chez les enfants et chez les adultes, par la présence d'anomalies de la structure ou de la fonction rénale, depuis plus de 3 mois, avec des implications sur la santé (KDIGO 2013). Les anomalies peuvent être :

- Une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$,
- Des anomalies du sédiment urinaire (présence d'une albuminurie $\geq 30\text{mg/24h}$, d'hématurie, de leucocyturie),
- Des désordres hydro électrolytiques plasmatiques ou urinaires témoignant d'une atteinte tubulaire,
- Des anomalies histologiques,
- Des anomalies de structure détectées par l'imagerie telles que, par exemple, des kystes rénaux ou la présence d'un rein unique.

La maladie rénale chronique peut résulter d'atteintes diverses des reins (atteinte glomérulaire, tubulaire, interstitielle, vasculaire, kystique ou congénitale). Les principales causes de maladie rénale chronique chez l'adulte sont : la néphropathie diabétique et la néphropathie vasculaire ou hypertensive qui représentent plus de la moitié des causes de MRC de l'adulte, les glomérulonéphrites chroniques, les néphropathies héréditaires et les néphropathies interstitielles chroniques. De nombreuses néphropathies sont encore aujourd'hui d'origine indéterminée. Chez l'enfant, les causes de la MRC sont très différentes. Les principales causes sont : les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires qui représentent environ 50 à 60% des causes de MRC chez l'enfant, les néphropathies héréditaires et les néphropathies glomérulaires.

La sévérité de la maladie rénale chronique repose sur la mesure ou l'estimation du niveau de DFG, qui permet de déterminer cinq stades de MRC (**Tableau 1**). Dans la grande majorité des cas, le DFG est estimé par la formule CKD-EPI, à partir d'une mesure standardisée de la créatininémie. Cette formule varie selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique des patients.

Tableau 1. Catégories de DFG dans la MRC selon les recommandations KDIGO (2012)

Catégories de DFG	DFG (ml/mn/1.73m ²)	Stade de sévérité de la MRC
G1	≥ 90 ml/min/1.73m ²	DFG normal ou élevé
G2	60-89 ml/min/1.73m ²	Diminution légère du DFG
G3a	45-59 ml/min/1.73m ²	Diminution légère à modérée du DFG
G3b	30-44 ml/min/1.73m ²	Diminution modérée à sévère du DFG
G4	15-29 ml/min/1.73m ²	Diminution sévère du DFG
G5	< 15 ml/min/1.73m ²	Diminution sévère du DFG, avec potentielle nécessité de débiter un traitement de suppléance rénale

La sévérité de la MRC peut également être évaluée par le niveau d'albuminurie (Tableau 2).

Tableau 2. Catégories d'albuminurie dans la MRC selon les recommandations KDIGO (2012)

Catégories d'albuminurie	Taux d'albuminurie (mg/24h)	Taux d'albuminurie/créatininurie		Stade de sévérité
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal ou légèrement augmentée
A2	30 – 300	3 – 30	30 – 300	Augmentation modérée
A3	>300	> 30	>300	Augmentation sévère

1.3 La prise en charge de la MRC

1.3.1 Avant traitement de suppléance

La prise en charge de la maladie rénale chronique varie selon les patients, le stade de sévérité et la cause de la maladie rénale. La prise en charge commune à tous les patients a quatre objectifs : reconnaître et traiter l'étiologie de la maladie rénale chronique, ralentir sa progression, reconnaître et traiter les potentielles complications de la MRC (anémie, surcharge hydrosodée, hyperparathyroïdie secondaire, hyperkaliémie, etc.) et préparer à la suppléance rénale si nécessaire (transplantation rénale, hémodialyse, dialyse péritonéale ou traitement conservateur). Le ralentissement de la MRC repose principalement sur la protection rénale ou néphroprotection, avec le contrôle de la tension artérielle, le contrôle d'un diabète s'il existe, le contrôle de la protéinurie si elle existe, des mesures diététiques (diminution de la consommation en sel et en protéines) et l'éviction des anti-inflammatoires non stéroïdiens notamment. Des traitements spécifiques peuvent être proposés aux patients pour des maladies particulières, comme par exemple, les maladies auto-immunes avec atteinte rénale, la polykystose rénale, et certaines maladies héréditaires, telle que la maladie de Fabry.

1.3.2 Après traitement de suppléance

La suppléance rénale peut être réalisée par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ou par transplantation rénale (TR). Les patients peuvent cependant choisir de s'orienter vers un parcours sans suppléance rénale.

Le but de la dialyse est d'éliminer l'eau en excès et de restaurer un état hydroélectrolytique correct permettant la survie des patients. La dialyse peut s'effectuer par deux techniques : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale (**Figure 3**). La dialyse péritonéale s'effectue au domicile des patients et consiste en des échanges entre du dialysat placé dans le péritoine du patient et le sang via la membrane péritonéale. La dialyse péritonéale est un traitement continu, 24h/24 dans la plupart des cas. L'hémodialyse peut s'effectuer en centre ou au domicile du patient et consiste en des échanges entre un dialysat et le sang via une membrane artificielle située à l'extérieur du patient à laquelle il est relié via un circuit sanguin extracorporel. L'hémodialyse est un traitement intermittent, pouvant varier en fréquence, entre 3 et 6 séances par semaine, en moyenne. La durée des séances varie selon la fréquence hebdomadaire des séances, entre 2h et 4h par séance, en moyenne.

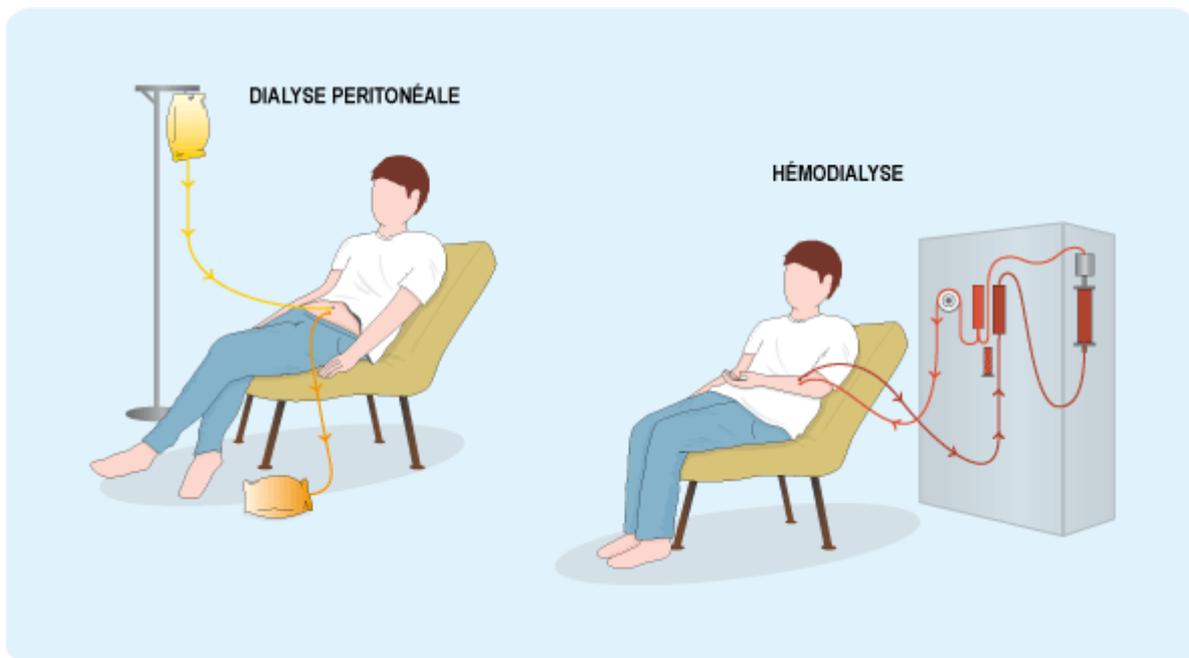


Figure 3. Les différentes techniques de dialyse disponibles : la dialyse péritonéale à gauche et l'hémodialyse à droite (<https://www.nephrologuemontpellier.fr/post/nephrologie-abord-de-dialyse>, consulté le 30 août 2021)

La transplantation rénale consiste en une restauration de tout ou partie de la fonction rénale des patients par la mise en place d'un greffon prélevé sur un donneur vivant ou décédé et sous couverts de traitements immunosuppresseurs limitant le risque de rejet. Ce traitement de suppléance est considéré comme le meilleur traitement de suppléance du stade 5 de la maladie rénale chronique, en termes de survie, de qualité de vie et de coût (Wyld et al. 2012; Russell et al. 1992; Wolfe et al. 1999; Schnuelle et al. 1998). En effet, l'espérance de vie estimée d'un patient greffé âgé de 30 ans était de 41 ans contre 23 ans pour un patient dialysé du même âge, calculé à partir de la mortalité observée des patients en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) entre 2011 et 2012 (REIN 2012). Chez les enfants, l'espérance de vie est également supérieure de 10 à 20 ans chez les patients qui resteraient greffés toute leur vie, par rapport à un patient qui resterait toute sa vie en dialyse, quel que soit l'âge de l'enfant au moment du début du traitement de suppléance (REIN 2018). Selon le rapport médical et scientifique de l'agence de biomédecine publié en 2019, la survie globale de la greffe à 5 ans entre 2007 et 2018 en France était de 78,4% quel que soit l'âge du receveur au moment de la transplantation (Agence de la Biomédecine 2019). Chez les enfants entre 0 et 17 ans, cette survie à 5 ans était de 88,2% alors qu'elle était de 69,8% chez les patients âgés entre 61 et 70 ans et de 49,2% chez les patients de plus de 75 ans (Agence de la Biomédecine 2019). La médiane de survie des greffons rénaux est estimée à environ 14 ans. Les scores de qualité de vie sont en moyenne plus élevés chez les patients transplantés par rapport aux patients dialysés. De plus, ces scores de qualité de vie ont tendance à augmenter au fil des années, chez les patients transplantés rénaux, témoignant d'une amélioration des soins en transplantation rénale (Wyld et al. 2012). Par ailleurs, la transplantation rénale permet une meilleure insertion sociale, avec une plus grande proportion de patients employés chez les patients greffés par rapport aux patients dialysés. En effet, on notait 30% d'individus employés avant la transplantation rénale contre 45% deux ans après la transplantation en 1996, au Canada (Laupacis et al. 1996). Enfin, le coût global de la prise en charge des patients bénéficiant d'une greffe rénale était nettement moins important que pour les patients dialysés avec un coût de 86k€ par patient la première année de greffe, puis 20k€ par patient et par année à partir de la deuxième année de greffe rénale, en France (Blotière et al. 2010).

1.4 Epidémiologie de la MRC

La maladie rénale chronique est un problème de santé publique mondiale, entraînant une augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, une mortalité précoce et une

diminution de la qualité de vie (Hill et al. 2016). Son incidence, sa prévalence, la mortalité et le handicap dus à la MRC ont quasiment doublé entre 1990 et 2016 dans le monde (Xie et al. 2018) avec une augmentation plus marquée dans les pays en expansion démographique, où l'âge de la population croît et où il existe une forte prévalence du diabète. En 2016, la majeure partie du poids de la MRC dans le monde était portée par les pays à revenu faible (Xie et al. 2018).

La maladie rénale chronique est souvent asymptomatique jusqu'à la nécessité d'un traitement de suppléance rénale (dialyse ou transplantation) ; sa prévalence est donc difficile à estimer avant le stade 5 de la maladie. Hill et al avaient retrouvé une prévalence globale élevée, entre 11 et 13%, avec une majorité de stade 3 (7.6%) (Hill et al. 2016). En Amérique du Nord, on retrouve une prévalence de 13,1% aux Etats-Unis entre 1999 et 2000, alors qu'elle s'élevait à 10,1% entre 1988 et 1994 (Coresh et al. 2007) ; et une prévalence de 13,4% au Canada entre 2007 et 2009 (Arora et al. 2013). En Europe, les taux sont plus variables avec une prévalence de 10,2% en Norvège entre 1997 et 1999 (Hallan 2006) et de 23% en Suisse en 2010 (Tomonaga et al. 2013) ; la Grande Bretagne, de son côté, retrouvait une prévalence de 6% entre 2009 et 2010 mais n'avait pas utilisé la définition recommandée par les KDIGO pour classier la maladie rénale chronique (Aitken et al. 2014). Du fait de cette hétérogénéité de définition, du manque de standardisation de la créatinine et de la mesure de l'albuminurie, du manque de registres nationaux de maladie rénale chronique, Coresh et al ont appelé en 2017 à améliorer la surveillance de la prévalence de la MRC, en uniformisant les mesures des marqueurs de MRC, en promouvant la collecte de marqueurs de MRC dans les cohortes de grande ampleur de maladies chroniques et en améliorant la détection de la MRC au niveau individuel (Coresh et al. 2017).

Chez les enfants, la maladie rénale chronique est rare et les données épidémiologiques sur le sujet sont limitées. La prévalence avant le stade 5 est également compliquée à estimer parce que la définition sur l'âge du patient pédiatrique varie d'un pays à l'autre. En Europe, l'incidence annuelle de la MRC de stades 3 à 5 chez les enfants est estimée entre 8 et 17 par million d'enfants et celle des stades 4 à 5 à 8 par million d'enfants (Harambat et al. 2012).

Concernant le stade 5 de la MRC, correspondant au stade où un traitement de suppléance est nécessaire, il existe différents registres, établis dans environ 2 pays sur 5, majoritairement des pays à niveaux de revenus élevés (Bello et al. 2019), qui recensent le nombre de patients dialysés et transplantés. La prévalence et l'incidence de la MRC de stade 5 traitée varient

nettement selon les pays du monde avec des prévalences et incidences élevées dans les pays à haut niveau de revenus et des prévalences et incidences faibles ou une absence de données dans les pays à faible niveau de revenus (Bello et al. 2019). Aux Etats-Unis, on dénombrait 775 263 patients pris en charge pour une IRCT au 31 décembre 2018, soit une prévalence de 2 317 patients par million d'habitants (USRDS 2020). Par ailleurs, en 2018, aux Etats-Unis, 131 449 patients ont été pris en charge pour une IRCT, soit une incidence annuelle de 390 patients par million d'habitants (USRDS 2020). Dans le même temps en France, on dénombrait 89 692 patients pris en charge pour une IRCT au 31 décembre 2018 dont 49 271 dialysés et 40 421 greffés, soit une prévalence de 1 328 patients par million d'habitants (REIN 2018). En 2018 également, 11 343 nouveaux cas ont été pris en charge en France pour une IRCT, soit une incidence annuelle de 168 patients par million d'habitants, incidence 2,3 fois moins importante qu'aux Etats-Unis (REIN 2018). A noter toutefois, que l'incidence non standardisée sur l'âge et le sexe de la MRC suppléée a tendance à se stabiliser depuis quelques années en France alors qu'elle continue d'augmenter aux Etats-Unis même si le taux d'augmentation a ralenti depuis 10 ans (REIN 2018; USRDS 2020). Parmi ces patients incidents, en France, en 2018, 464 (4.1%) ont reçu une transplantation rénale préemptive, c'est-à-dire comme premier traitement de suppléance. Cette proportion augmente de 4.6% par an (REIN 2018). Parmi les patients incidents en dialyse, seulement 5.8% des patients étaient inscrits sur liste d'attente de greffe sans contre-indication temporaire au démarrage de la dialyse. La probabilité d'être inscrit sur liste d'attente augmente avec la durée de dialyse. La probabilité d'accès à la liste dépend de l'âge du patient, de la présence ou non d'un diabète dans ses antécédents et de la région où il démarre son traitement de suppléance. En 2019, 3 643 patients au total ont reçu une greffe rénale dont 510 (14,0%) grâce à un donneur vivant. Le nombre de greffes en France est en recul depuis 2 ans par rapport à l'année 2017 suite à une diminution du taux de prélèvement de greffons chez des patients en état de mort encéphalique et chez les donneurs vivants (Agence de la Biomédecine 2019). Parmi les patients dialysés en France, environ 40% sont des femmes alors que la proportion de femmes dans la population générale est plus élevée que celle des hommes, dans toutes les catégories d'âge (REIN 2018; Martin and Ferrante 2019) et ceci est également retrouvé de manière internationale (Hecking et al. 2014; Carrero et al. 2018). Ce ratio est retrouvé au même taux chez les patients prévalents greffés. En terme de survie, l'écart d'espérance de vie en dialyse et en greffe entre les hommes et les femmes est réduit et quasiment identique contrairement à la population générale, où l'espérance de vie est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (REIN 2018). Enfin, la population des patients dialysés est âgée. En effet, environ 65% des patients incidents en dialyse en 2018, en France, avaient plus de 65

ans. L'âge médian des patients prévalents en dialyse au 31 décembre 2018 était de 71 ans (REIN 2018). Chez les patients prévalents greffés, l'âge médian au 31 décembre 2018 était beaucoup plus jeune et évalué à 58 ans.

Chez les enfants, l'incidence annuelle des patients débutant un traitement de suppléance rénale avant 15 ans est stable depuis 15 ans en Europe, et estimée entre 5,5 et 6,6 enfants par million d'enfants alors que la prévalence des patients traités par dialyse ou transplantation rénale a augmenté entre 2007 et 2018, passant de 26,4 par million d'enfants à 32,1 (Bonthuis, Vidal, et al. 2021). Parmi les patients pédiatriques incidents, en France, en 2018, 28 ont reçu une transplantation rénale préemptive, soit 22% (REIN 2018). La probabilité d'être inscrit sur la liste d'attente de greffe au démarrage de la dialyse était de 23% et cette proportion augmente rapidement dans la première année de la greffe pour atteindre 74% à 1 an (REIN 2018).

1.5 Objectifs généraux de la thèse

La MRC est reconnue comme un problème de santé publique majeur et l'identification de facteurs de risque modifiables de la progression de celle-ci, autre que l'hypertension et la protéinurie (Modification of Diet in Renal Disease Study Group et al. 1997), est essentielle pour développer des stratégies efficaces en termes de traitement, de parcours de soins, de politique de santé pour ralentir la progression de cette maladie et réduire le poids de la MRC en France et dans le monde. L'identification de ces facteurs de progression ou marqueurs de risque associés à un moins bon devenir est importante à n'importe quel temps de la maladie, que ce soit avant ou après l'initiation d'un traitement de suppléance, et ce, dans les populations pédiatriques et adultes. Parmi ces facteurs, nous nous sommes en particulier intéressés à deux complications métaboliques (hyperuricémie et acidose métabolique) chez les adultes atteints de MRC non suppléée, et à la durée de dialyse chronique pré-greffe chez les transplantés rénaux pédiatriques et adultes.

Les deux grands objectifs de la thèse étaient donc d'étudier :

- 1- L'association entre d'une part l'acide urique et les bicarbonates, et d'autre part l'initiation d'un traitement de suppléance et le décès chez les adultes présentant une MRC de stade 3 à 5, non suppléée (PARTIE 1).
- 2- L'association entre, d'une part, la réalisation d'une transplantation rénale préemptive, c'est-à-dire sans dialyse chronique préalable, ou la durée de dialyse pré-greffe et, d'autre part, l'échec de greffe, chez les adultes et chez les enfants (PARTIE 2).

Nous vous présentons dans la suite de ce manuscrit le travail réalisé sur l'acide urique (PARTIE 1, 1 article soumis, Annexe 1) et la transplantation rénale préemptive (PARTIE 2, 2 articles publiés, Annexe 2 et Annexe 3). Chaque partie présente une introduction incluant la justification de la question de recherche, les méthodes, les résultats et une discussion spécifiques au sujet. Le manuscrit se termine sur une conclusion générale de l'ensemble de la thèse. Le travail sur les bicarbonates est en cours et est présenté seulement en annexe au travers des diapositives présentées lors du 5^{ème} réunion annuelle de la Société Francophone de Néphrologie Dialyse Transplantation en octobre 2020 (Annexe 4).

2. PARTIE 1 : ASSOCIATION ENTRE L'ACIDE URIQUE ET LA PROGRESSION DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE CHEZ DES PATIENTS ADULTES PRESENTANT UNE MALADIE RENALE CHRONIQUE NON SUPPLEEE

2.1 Introduction

2.1.1 Physiopathologie

L'acide urique est le produit de dégradation final des purines. Il provient donc, soit de la dégradation des aliments riches en purines (anchois, cervelle, cœur, crevettes, extraits de viande type bouillon cube, foie, gibier, hareng, maquereau, pétoncles, ris de veau, rognons, sardines, moules, ...), soit du métabolisme endogène des composants riches en purines tels que l'ADN, l'ARN ou encore l'ATP (Deleaval and Burnier 2005). L'acide urique est produit dans le foie, sous l'effet notamment de la xanthine oxydase. L'alcool a un rôle sur le taux d'acide urique notamment parce qu'il augmente la dégradation d'ATP produit pendant la métabolisation de l'éthanol. De même, la consommation excessive de fructose (composant majeur du sucre de table) induit aussi une augmentation de la production d'acide urique car sa métabolisation hépatique induit une génération d'ADP (Deleaval and Burnier 2005). L'excrétion de l'acide urique est assurée à 70% par les reins et le reste par les intestins. Le taux d'acide urique normal se situe entre 240 et 360 $\mu\text{mol/l}$ (4 et 6 mg/dl) et est principalement régulé au niveau rénal. En effet, l'acide urique, sous la forme d'urate, est filtré par les glomérules puis réabsorbé et sécrété dans les tubules proximaux rénaux, grâce, entre autres, aux transporteurs URAT1 (pour la réabsorption) et MRP4 (pour la sécrétion) (**Figure 4**) (Estiverne, Mandal, and Mount 2020; Hediger et al. 2005; Deleaval and Burnier 2005). En cas d'insuffisance rénale, le taux d'urique augmente par diminution de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire.

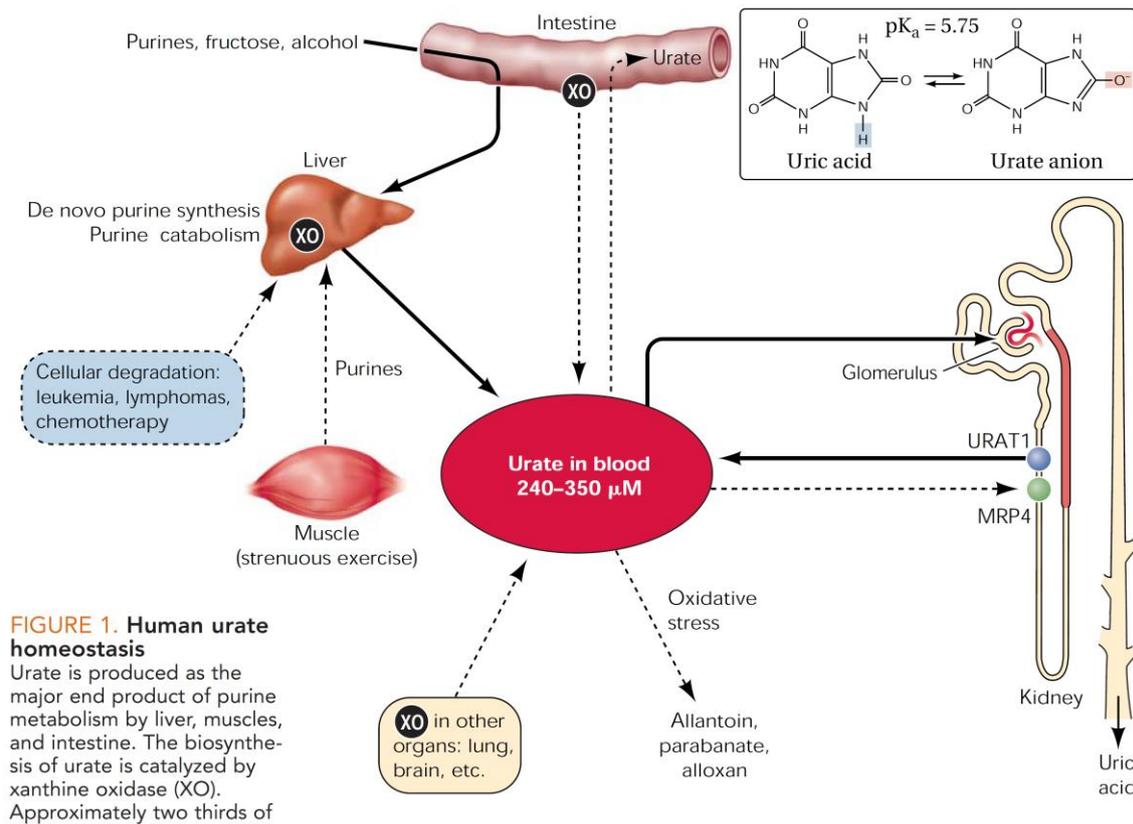


Figure 4. Homéostasie de l'acide urique. (Hediger et al. 2005)

L'hyperuricémie est impliquée dans la pathogénèse de la goutte par précipitation de cristaux d'urate de sodium dans les articulations (Hediger et al. 2005; Estiverne, Mandal, and Mount 2020). L'hyperuricémie serait également associée au développement de l'hypertension artérielle, au diabète, au développement d'une maladie rénale chronique et au syndrome métabolique (Estiverne, Mandal, and Mount 2020). Via son effet pro-oxydant intracellulaire, elle induirait une production de dérivés réactifs de l'oxygène et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires à l'origine du développement de ces maladies (Estiverne, Mandal, and Mount 2020). Chez le rat, une hyperuricémie induite par l'administration d'un inhibiteur de l'uricase (enzyme permettant la dégradation de l'acide urique en allantoin) entraînait l'apparition d'une maladie rénale vasculaire, comprenant une vasoconstriction corticale, un gonflement des artérioles afférentes et une hypertension glomérulaire (Bellomo 2013). Chez les humains, dans les années 1960, on retrouvait des lésions de fibrose interstitielle, de glomérulosclérose, d'artériosclérose rénale et d'épaississement de la paroi artérielle chez environ 80% des patients avec antécédents de goutte (Talbot and Terplan 1960). On peut également retrouver des cristaux d'acide urique intra-tubulaires. Si on peut faire l'hypothèse que l'hyperuricémie participe, par son rôle pro-oxydant, au développement ou à la progression d'une MRC chez des

patients hyperuricémiques ayant un syndrome métabolique, une HTA ou un diabète, il existe également des anomalies génétiques qui prédisposent à l'apparition de pathologies rénales, telles que les mutations sur les gènes UMOD, REN, MUC1 et HNF1 β induisant des néphropathies tubulo-interstitielles autosomiques dominantes (Devuyst 2021). Ces néphropathies sont suspectées chez des patients jeunes présentant une histoire intrafamiliale de goutte et/ou de MRC, une maladie rénale progressive, une protéinurie absente ou modérée, des reins de taille normale ou diminuée avec des kystes fréquents, une tension artérielle normale ou basse et une osmolalité urinaire basse (Devuyst 2021). Cependant, l'acide urique aurait également un rôle antioxydant qui protégerait contre certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, etc. (Estiverne, Mandal, and Mount 2020). Dans l'évolution des espèces, ceci pourrait d'ailleurs être une des forces, chez les humains, de la perte de l'uricase et de l'augmentation de la réabsorption tubulaire de l'urate induisant une hyperuricémie relative, par rapport à d'autres hominoïdes ayant conservé la fonction de l'uricase notamment (Estiverne, Mandal, and Mount 2020).

L'hyperuricémie peut être corrigée par trois types d'hypouricémiants (Richette 2011) :

- les inhibiteurs de la xanthine oxydase qui sont les plus utilisés en France (allopurinol, febuxostat), pour lesquels des effets indésirables sévères d'hypersensibilité peuvent survenir,
- les uricosuriques (probénécide, benzbromarone, fénofibrate, losartan) dont seul le probénécide a l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la goutte
- les uricases utilisées seulement en France dans la prévention de la néphropathie cristalline aiguë induite par précipitation d'acide urique intratubulaire liée à une hyperuricémie aiguë survenant suite à une lyse tumorale majeure chez des patients sous chimiothérapie, avec des masses tumorales importantes ou avec des tumeurs à temps de doublement rapide.

2.1.2 Justification et hypothèses

Depuis une vingtaine d'années, la communauté néphrologique s'est intéressée de près à l'association entre acide urique et progression de la MRC. Savoir si l'acide urique est seulement une conséquence métabolique de la MRC, s'il est un marqueur de risque de progression de la MRC ou s'il joue un rôle causal dans la progression de la MRC n'est pas complètement élucidé (Zoccali and Mallamaci 2018; Tiku, Badve, and Johnson 2018).

A l'heure actuelle, corriger le niveau d'acide urique ne semble pas avoir d'effet dans le ralentissement de la progression de la MRC. Les recommandations internationales KDIGO de 2012 ou NICE de 2014 ne supportent ni ne réfutent l'utilisation des hypouricémiants chez les patients présentant une MRC dans le but de ralentir la progression de celle-ci (NICE 2014; KDIGO 2013). Jusqu'au début de l'année 2020, des données limitées suggéraient que les hypouricémiants pouvaient prévenir la progression de la MRC, mais les conclusions étaient incertaines (Sampson, Singer, and Walters 2017). Depuis, deux grands essais contrôlés randomisés ont montré que les hypouricémiants ne ralentissaient pas le déclin du DFG estimé (DFGe) par rapport à un placebo chez les patients atteints de MRC à haut risque de progression, c'est-à-dire avec un déclin de la fonction rénale de plus de 3 ml/min/an ou avec une albuminurie de plus de 265 mg/mmol (Badve et al. 2020) ou chez des patients atteints de néphropathie diabétique chez des sujets diabétiques de type 1 (Doria et al. 2020). Ces deux populations ciblées par les essais sont cependant des populations minoritairement suivies en consultation de routine de néphrologie. En effet, en France, parmi les 49 271 patients prévalents en dialyse en 2018, seulement 1 135 d'entre eux (2,3%) avaient une néphropathie diabétique résultant d'un diabète de type 1 (REIN 2018). De même, parmi les patients présentant une MRC et suivis en routine dans un centre de néphrologie en France, seulement 7% avaient une albuminurie supérieure à 200 mg/mmol (Stengel et al. 2019). Les résultats de ces essais ne sont donc pas complètement généralisables à l'ensemble des patients présentant une MRC.

A notre connaissance, parmi les patients présentant une maladie rénale chronique de stade 3 à 5, les résultats des études de cohorte ayant étudié l'association entre l'acide urique et les événements d'intérêt majeurs chez les patients présentant une MRC (initiation d'un traitement de suppléance ou décès) sont contradictoires. Certaines études n'ont trouvé aucune association entre l'acide urique et l'initiation d'un traitement de suppléance rénale ou le décès (Sturm et al. 2008; Madero et al. 2009; Liu et al. 2012; Nacak et al. 2015) alors que d'autres ont rapporté une association significative (Chang et al. 2015; Uchida et al. 2015; Altemtam, Russell, and El Nahas 2012; Shi et al. 2012; Srivastava et al. 2018; Nacak et al. 2014). Parmi celles-ci, certaines études ont mis en évidence une association significative entre le taux d'acide urique et la progression de la MRC seulement chez les femmes (Iseki et al. 2004) ou seulement chez des patients ayant une MRC de stades précoces 2 ou 3 (Srivastava et al. 2018) ou ont trouvé une association plus forte chez des patients ne présentant pas d'albuminurie par rapport à ceux qui en présentaient une (Tsai et al. 2017). Selon Bonino et al, la discordance entre ces résultats peut être due à des différences entre les études concernant les stades de MRC à l'inclusion, la durée

du suivi, les définitions hétérogènes de progression de MRC utilisées, l'exactitude des données sur l'utilisation des hypouricémiants et l'ajustement dans les modèles (Bonino et al. 2020).

Nous pensons également que la méthodologie utilisée dans ces études peut expliquer ces discordances. En effet, la plupart des études ont utilisé une seule mesure de l'acide urique, généralement estimée à l'inclusion (Sturm et al. 2008; Madero et al. 2009; Liu et al. 2012; Nacak et al. 2014, 2015; Srivastava et al. 2018; Altemtam, Russell, and El Nahas 2012). L'effet estimé de l'acide urique dans ces études, exprimé sous la forme d'un rapport de risque instantané (RR), reflète donc l'augmentation du taux d'événement à n'importe quel moment du suivi associé à une différence donnée de l'acide urique à l'inclusion. Cependant, l'inclusion dans une cohorte ne correspond généralement pas à un point pertinent dans l'histoire clinique du patient, et l'acide urique peut changer au fil du temps. Il nous paraît donc important d'estimer l'effet de la valeur courante de l'acide urique, c'est-à-dire la valeur de l'acide urique en chaque temps, plutôt que l'effet d'une seule valeur d'acide urique mesurée à un moment arbitraire. À notre connaissance, une seule étude de cohorte a utilisé des mesures longitudinales de l'acide urique (Tsai et al. 2018). Tsai et al ont trouvé une forte association entre les classes de trajectoires d'acide urique et les risques instantanés d'initiation d'un traitement de suppléance rénale et de décès, mais les résultats étaient basés sur un seul centre et pouvaient être potentiellement biaisés en raison d'importantes données manquantes (Tsai et al. 2018). En outre, nous faisons l'hypothèse qu'il puisse exister des seuils d'acide urique associés à un risque accru de morbi-mortalité rénale et cardiovasculaire et que ces seuils pourraient différer selon les caractéristiques des patients (âge, sexe) ou les caractéristiques de leur MRC (stades de MRC, présence ou non d'une protéinurie). L'analyse des classes de trajectoires d'acide urique telle que réalisé par Tsai et al ne leur permettait pas d'identifier avec précision des seuils critiques d'acide urique. Nous pensons donc qu'il est important de mieux caractériser la relation et la forme de la relation (si la relation existe), entre la valeur courante d'acide urique et l'initiation d'un traitement de suppléance et le décès chez des patients présentant une MRC non suppléée.

2.1.3 Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'association entre la valeur courante de l'acide urique et les risques instantanés d'initiation d'un traitement de suppléance et de décès chez des patients présentant une MRC non suppléée et d'identifier des seuils critiques d'acide urique associés avec une augmentation du risque instantané de ces événements.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'étudier si l'association entre la valeur courante de l'acide urique et les risques instantanés d'initiation d'un traitement de suppléance et de décès était différente selon le sexe, l'âge, le stade de maladie rénale chronique et le niveau d'albuminurie
- D'estimer l'association entre la valeur d'acide urique à l'inclusion dans la cohorte et les risques instantanés d'initiation d'un traitement de suppléance et de décès

2.2 Matériel et Méthodes

2.2.1 Population

2.2.1.1 Cohorte CKD-REIN

Les données de ce travail sont issues de la cohorte prospective, multicentrique, française, « CKD-REIN » ayant inclus des sujets présentant une MRC de stade 3 à 5, entre 2013 et 2016 (Stengel et al. 2014). Les sujets consultant dans l'un des centres investigateurs ont été initialement systématiquement recensés entre 2013 et 2015. Les sujets éligibles étaient les patients présentant 2 mesures de DFG estimé entre 15 et 60 ml/min/1,73m² selon la formule CKD-EPI à un mois d'intervalle minimum, sans recours à un traitement de suppléance chronique au préalable (dialyse chronique ou transplantation rénale). Les critères d'exclusion étaient l'âge de moins de 18 ans et l'impossibilité de donner son consentement. L'inclusion des sujets a été réalisée secondairement entre 2013 et 2016, avec pour objectif d'obtenir un échantillon de 3600 patients, dont 1800 patients avec une MRC de stade 3 et 1800 avec une MRC de stade 4.

La sélection des centres a été effectuée en deux étapes. L'objectif de la sélection des centres était de pouvoir ensuite décrire l'offre de soins de néphrologie sur l'ensemble du territoire national et de décrire les variations de pratiques et de résultats. Afin d'obtenir un échantillon représentatif, l'ensemble des 241 centres ayant une consultation de néphrologie sur le territoire métropolitain ont été recensés et ont été classés selon le département et leur statut juridique (public universitaire, public non universitaire, privé à but non lucratif et privé à but lucratif). Vingt-deux départements sur les 95 départements métropolitains ont été sélectionnés pour représenter la diversité des régions (Stengel et al. 2016). Parmi eux, sept départements avaient quatre centres de néphrologie ou moins. L'ensemble des centres de ces départements ont été sélectionnés. Pour les autres, un échantillon de centres a été sélectionné selon leur statut juridique.

Au total, 40 centres de néphrologie ont participé au recrutement des patients sur les 46 ayant été initialement sélectionnés. La distribution des consultations de néphrologie selon le statut juridique du centre restait identique en France et dans la cohorte, malgré la non-participation de ces six centres (Stengel et al. 2016). Dans ces 40 centres, 14 408 patients ont été identifiés comme éligibles (Stengel et al. 2019). Parmi eux, 100 sont décédés et 165 ont commencé un traitement de suppléance rénale entre la phase d'identification et la phase d'inclusion, 165 autres ont été exclus car ils avaient planifié de déménager ou n'étaient pas en mesure de donner un consentement éclairé (Stengel et al. 2019). Entre juillet 2013 et avril 2016, les patients éligibles venant en consultation de néphrologie programmée étaient invités à participer à l'étude. Au final, 3033 ont donné leur consentement et ont été inclus dans la cohorte, 25 n'ont pas pu être contactés et 351 ont refusé de participer (Stengel et al. 2019). Par rapport aux patients non inclus, les patients inclus étaient plus souvent des hommes, d'âge plus jeune (par choix des investigateurs), suivis plus souvent dans des centres hospitaliers publics. La prévalence de diabète et la distribution des stades de MRC étaient similaires entre les patients inclus et non inclus (Stengel et al. 2019). La distribution des maladies rénales chroniques initiales dans la cohorte CKD-REIN était cohérente avec la distribution des maladies rénales initiales retrouvées chez les patients incidents en dialyse en France (Stengel et al. 2019). Les patients ont été suivis activement pendant 5 ans, avec des visites annuelles comprenant des entretiens, des auto-questionnaires et des mesures biologiques. Les événements, les mesures biologiques, les changements de traitements ayant eu lieu entre deux visites ont été recensés par les attachés de recherche clinique.

2.2.1.2 Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients de CKD-REIN ayant au moins une mesure d'acide urique et une mesure de créatininémie dans les 6 mois entourant la date d'inclusion, car nous avons considéré, au moment des analyses, qu'il était important d'avoir une mesure d'acide urique proche de l'inclusion pour la description de la valeur d'acide urique observée à l'inclusion.

2.2.2 **Data-management**

Les données longitudinales concernant l'acide urique, la créatinine et le DFG n'ayant encore jamais été exploitées dans la base de données de CKD-REIN, un travail conséquent de correction des données a dû être réalisé en collaboration avec Céline Lange et Oriane Lambert, data manager et biostatisticienne de CKD-REIN.

Par ailleurs, la base de données de CKD-REIN comportait des bilans réalisés avant et après la date d'inclusion dans la cohorte. Pour éviter un biais de survie sélective dans nos analyses, nous ne souhaitons pas prendre en compte les bilans réalisés avant l'inclusion. Cependant, certains bilans réalisés avant la date d'inclusion étaient en fait les bilans d'inclusion tels que définis dans le protocole CKD-REIN. Nous avons choisi de conserver les valeurs de ces bilans d'inclusion réalisés avant la date d'inclusion, d'une part, parce que c'était la définition du bilan biologique d'inclusion de la cohorte et d'autre part, parce que le bilan suivant était souvent réalisé plus de 6 mois après la date d'inclusion. Les bilans réalisés antérieurement à la date d'inclusion et ne correspondant pas au bilan d'inclusion n'ont pas été pris en compte dans nos analyses. Afin de ne pas avoir de délai négatif dans nos analyses, les dates des bilans d'inclusion réalisés avant la date d'inclusion ont été imputées à la date d'inclusion. Ceci a donc tout de même engendré un biais de survie sélective. Nous avons fait l'hypothèse que celui-ci était faible car la plupart de ces bilans étaient réalisés dans les 15 jours précédant la date d'inclusion.

2.2.3 Variable d'exposition principale

La variable d'exposition principale était l'uricémie, mesurée annuellement de façon protocolaire et autant que nécessaire à l'appréciation du néphrologue. L'ensemble des mesures réalisées au cours du suivi a été recueilli par les attachés de recherche clinique (ARC). Les mesures étaient réalisées dans chaque centre et/ou dans les laboratoires de biologie médicale habituels des patients.

2.2.4 Evènements d'intérêt

Les évènements d'intérêt étaient :

1. L'initiation d'un traitement de suppléance rénale soit par dialyse chronique ou transplantation rénale préemptive
2. Le décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale

Ces évènements étaient dits « compétitifs » car la survenue d'un des évènements empêche la survenue ultérieure de l'autre évènement.

Les évènements étaient recueillis par les ARC. Pour ne pas manquer des évènements, des rapprochements ont été réalisés d'une part, avec le registre REIN qui recueille l'initiation d'un traitement de suppléance à l'échelle nationale et d'autre part, avec le registre national des décès.

2.2.5 Dates d'origine et de censure administrative, et axe du temps

Dans toutes les analyses, la date d'origine était l'inclusion dans la cohorte, la date de censure administrative était le 31 juillet 2018, et l'axe du temps était le délai écoulé depuis l'inclusion dans la cohorte.

2.2.6 Covariables

Les caractéristiques à l'inclusion ont été enregistrées par les ARC à partir des dossiers médicaux ou par entretien. Les données comprenaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'hypertension (patients ayant une pression artérielle au cabinet supérieure ou égale à 140/90 mmHg ou un traitement antihypertenseur), les antécédents cardiovasculaires (coronaropathie, troubles arythmiques, insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral, maladie vasculaire périphérique et/ou valvulopathie), le diabète (antécédents de diabète ou traitement antidiabétique ou hémoglobine glyquée $\geq 6,5$ % ou glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l ou glycémie non à jeun ≥ 11 mmol/l), les antécédents de goutte, de dyslipidémie, la maladie rénale primaire (néphropathie diabétique, glomérulopathie, néphropathie hypertensive, néphropathie vasculaire, néphropathie tubulo-interstitielle, néphropathie polykystique, ou néphropathie autre ou inconnue), le temps écoulé depuis le diagnostic de MRC, le nombre de consultations au cours de l'année précédente avec un néphrologue et un diététicien, les traitements en cours (hypouricémiants, diurétiques, antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs du système rénine-angiotensine (RAAS)), des données biologiques (créatinine sérique, DFG, acide urique, albuminémie, protéine C-réactive (CRP) et, albuminurie - ou équivalent - classée selon les directives KDIGO 2012 en 3 catégories - A1, normale à légèrement augmentée, A2, modérément augmentée et A3, sévèrement augmentée (KDIGO 2013)), l'apport en sel (estimé par la natriurèse sur 24 heures) (Ikizler et al. 2020), l'apport en protéines (estimé par l'urée urinaire sur 24 heures) (Ikizler et al. 2020), l'observance médicamenteuse selon le score de Girerd en catégories (bonne si le score est égal à 0, minimale si égale à 1 ou 2, faible si ≥ 3) (Girerd et al. 2001), la littératie en santé selon leur besoin d'aide pour lire les documents médicaux (jamais besoin d'aide vs rarement, parfois, souvent ou toujours) (Chew et al. 2008), et le type de centre selon leur statut juridique (hôpital universitaire, hôpital non universitaire, clinique privée à but non lucratif et clinique privée à but lucratif). Le DFG a été estimé par l'équation CKD-EPI à partir de la créatinine évaluée à l'inclusion puis annuellement et plus fréquemment si le néphrologue le demandait.

2.2.7 Analyses statistiques

2.2.7.1 Description des caractéristiques des patients à l'inclusion

Nous avons tout d'abord décrit les caractéristiques des patients inclus dans la cohorte CKD-REIN, les patients inclus dans notre étude ainsi que les caractéristiques des patients inclus dans les modèles multivariés présentés ci-après. Nous avons également estimé l'association brute entre les caractéristiques des patients et le niveau d'acide urique à l'inclusion.

2.2.7.2 Description des données longitudinales de l'acide urique

Nous avons décrit le nombre de mesures d'acide urique par patient, la proportion de patients ayant une, deux, trois et plus de trois mesures d'acide urique au cours du suivi et le niveau médian d'acide urique au cours du suivi. La distribution des mesures d'acide urique a été définie à partir d'un histogramme de l'ensemble des valeurs d'acide urique recueillies au cours du suivi. Enfin, dans quatre sous-échantillons de 50 patients choisis au hasard, nous avons tracé les spaghetti plots permettant de visualiser les trajectoires individuelles d'acide urique à partir des valeurs d'acide urique observées.

2.2.7.3 Détermination des variables d'ajustement

Les facteurs de confusion potentiels dans la relation entre l'acide urique et les événements ont été identifiés grâce à une revue de la littérature et la réalisation de graphiques orientés acycliques (DAG) (Suttorp et al. 2015). Un DAG consiste à représenter sur un schéma les liens causaux entre tous les facteurs potentiellement liés à l'exposition et aux événements de santé à expliquer, afin d'identifier les facteurs sur lesquels ajuster dans des études étiologiques. Ici, nous étudions l'association entre la valeur courante de l'acide urique (exposition) et les événements d'intérêt, initiation d'un traitement de suppléance ou décès. Dans nos DAG, nous avons seulement considéré comme facteurs potentiellement confondants, des facteurs mesurés à l'inclusion. En effet, pour qu'un facteur soit potentiellement confondant, il doit influencer à la fois l'exposition et l'événement de santé à expliquer, et doit donc temporellement se produire non seulement avant l'événement de santé, mais aussi avant l'exposition. L'exposition étant la valeur courante de l'acide urique au cours du suivi, nous n'avons donc considéré que les facteurs mesurés à l'inclusion pouvant potentiellement influencer l'acide urique au cours du suivi. La seule exception que nous avons faite était pour le DFG, où nous avons aussi considéré sa valeur au cours du suivi pour le décès (Modèle 6 dans la section suivante). L'ensemble des

liens causaux supposés ont été retranscrit sur le logiciel « dagitty » (Textor et al. 2017). Ce logiciel permet d'obtenir le set d'ajustement minimal pour estimer l'effet de l'exposition (ici, la valeur courante de l'acide urique) sur les événements de santé à expliquer (ici, l'initiation d'un traitement de suppléance rénale ou le décès). Les DAG obtenus grâce à « dagitty » sont présentés en **Figure 5** pour l'initiation d'un traitement de suppléance et **Figure 6** pour le décès.

Les facteurs d'ajustement finalement retenus étaient :

- Pour l'initiation d'un traitement de suppléance rénale : l'âge (en continu), le sexe (masculin/féminin), la maladie rénale initiale (néphropathie diabétique, glomérulopathie, néphropathie hypertensive, néphropathie vasculaire, néphropathie tubulo-interstitielle, néphropathie polykystique ou néphropathie autre ou inconnue), la dyslipidémie (oui/non), l'hypertension artérielle (oui/non), le diabète (oui/non), la maladie cardiovasculaire (oui/non), l'IMC (< 25 , $25-30$, ≥ 30 kg/m²), le stade de MRC (5, 4, 3B, 3A ou moins), l'albuminurie (A1, A2, A3), la compliance aux traitements (bonne, minimale ou faible), la prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (oui/non), la prise d'hypouricémiants (oui/non). L'ajustement sur la consommation de sel et la consommation de protéines n'a été réalisé que dans une analyse complémentaire compte tenu du grand nombre de données manquantes sur ces variables.
- Pour le décès : l'âge (en continu), le sexe (masculin/féminin), la maladie rénale initiale (néphropathie diabétique, glomérulopathie, néphropathie hypertensive, néphropathie vasculaire, néphropathie tubulo-interstitielle, néphropathie polykystique ou néphropathie autre ou inconnue), la dyslipidémie (oui/non), l'hypertension artérielle (oui/non), le diabète (oui/non), la maladie cardiovasculaire (oui/non), l'IMC (< 25 , $25-30$, ≥ 30 kg/m²), le stade de MRC (5, 4, 3B, 3A ou moins), l'albuminurie (A1, A2, A3), la compliance aux traitements (bonne, minimale ou faible), la prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (oui/non), la prise d'hypouricémiants (oui/non), la prise d'antiagrégants plaquettaires (oui/non) et la prise de spironolactone (oui/non). L'ajustement sur la consommation de sel et la consommation de protéines n'a été réalisé que dans une analyse complémentaire compte tenu du grand nombre de données manquantes sur ces variables. Un ajustement supplémentaire sur la valeur courante de DFG a également été réalisé dans une analyse de sensibilité (Modèle 6 décrit à la section suivante).

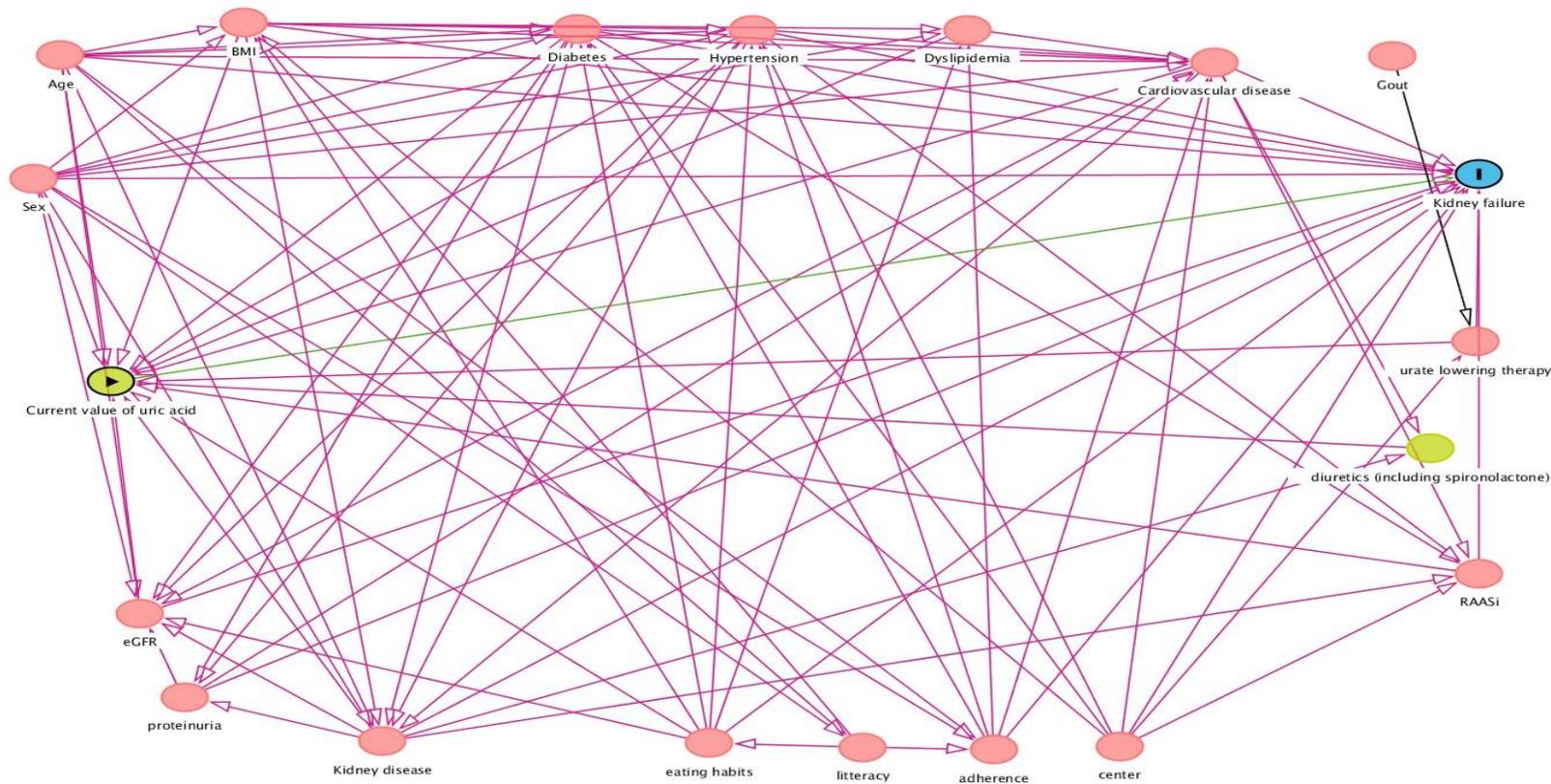


Figure 5. Graphique orienté acyclique identifiant le set d'ajustement minimal pour estimer l'effet total de l'acide urique sur l'initiation d'un traitement de suppléance rénale.

BMI: Body Mass Index; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate. Le set minimal d'ajustement pour estimer l'effet total de l'acide urique sur l'initiation d'un traitement de suppléance rénale était : l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, la maladie cardiovasculaire, l'IMC, le DFG, la compliance aux traitements, la prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotension-aldostérone, la prise d'hypouricémiants et les habitudes alimentaires (toutes les variables étant mesurées à l'inclusion). Nous avons ajouté l'albuminurie à ce set (Modèles 1, 2, 3A, 4A, 4B, 5A, 5B et 6) et ajusté sur les habitudes alimentaires (consommation de sel et consommation de protéines) dans une analyse de sensibilité à cause du grand nombre de données manquantes sur ces variables (Modèle 3B).

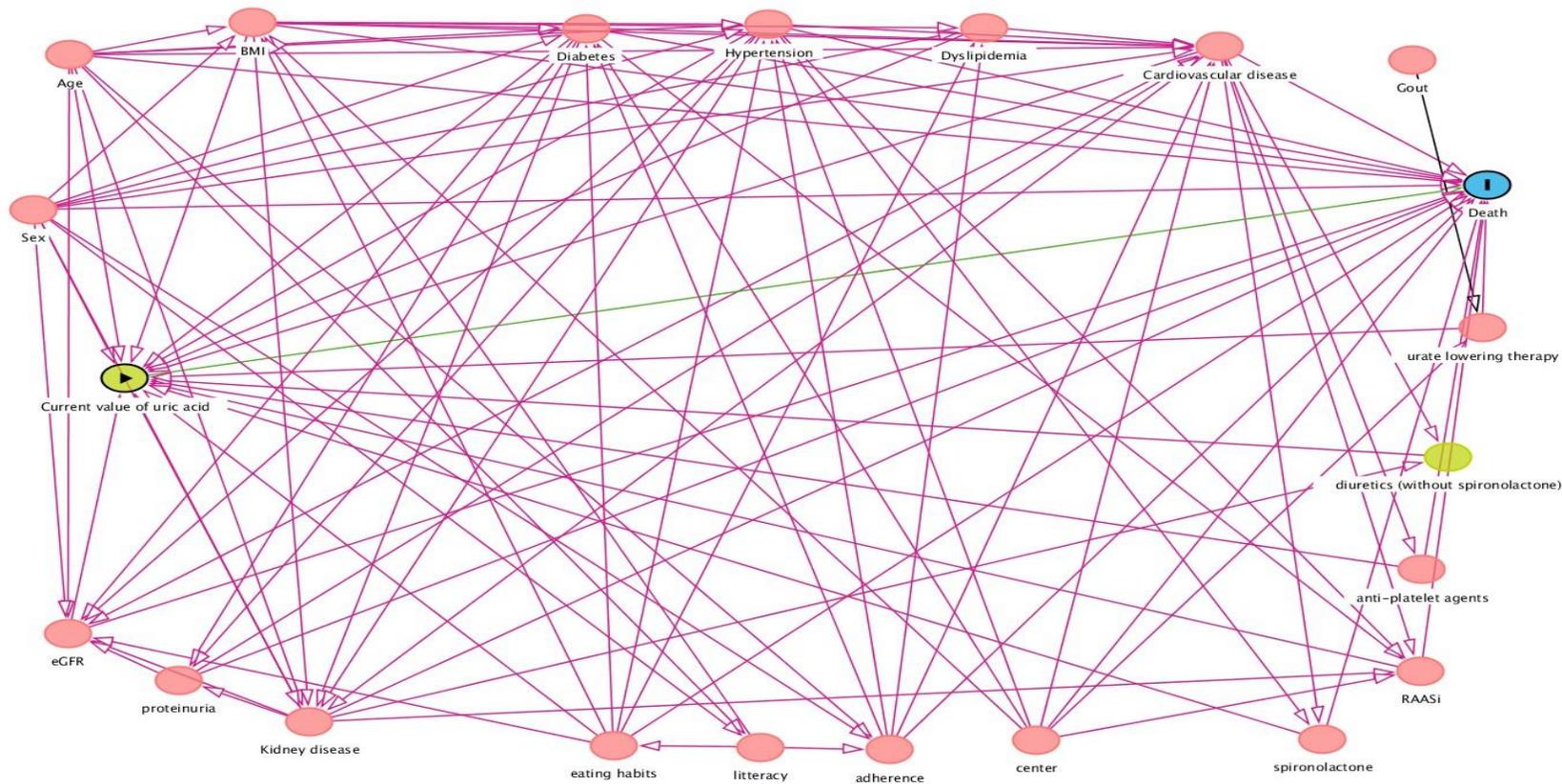


Figure 6. Graphique orienté acyclique identifiant le set d'ajustement minimal pour estimer l'effet total de l'acide urique sur le décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale.

BMI: Body Mass Index; RAASI: Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate. Le set minimal d'ajustement pour estimer l'effet total de l'acide urique sur l'initiation d'un traitement de suppléance rénale était : l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, la maladie cardiovasculaire, l'IMC, le DFG, la compliance aux traitements, la prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotensin-aldostérone, la prise d'hypouricémiants, la prise d'antiagrégants plaquettaires, la prise de spironolactone et les habitudes alimentaires (toutes les variables étant mesurées à l'inclusion). Nous avons ajouté l'albuminurie à ce set (Modèles 1, 2, 3A, 4A, 4B, 5A, 5B et 6) et ajusté sur les habitudes alimentaires (consommation de sel et consommation de protéines) dans une analyse de sensibilité à cause du grand nombre de données manquantes sur ces variables (Modèle 3B).

Ces ensembles d'ajustement ont été utilisés à l'identique dans tous les modèles de survie suivants.

2.2.7.4 Estimation de l'association entre la valeur courante de l'acide urique et les évènements

Tous les modèles suivants ont été ajustés sur les ensembles de variables d'ajustement mentionnés dans la section précédente, et ont également pris en compte la corrélation entre les sujets d'un même centre grâce à l'estimateur sandwich de la variance (argument « cluster » dans la fonction coxph du package survival de R).

La valeur courante de l'acide urique étant une variable dépendante du temps endogène mesurée de façon intermittente dans le temps et potentiellement avec erreur, la modélisation à privilégier est une modélisation conjointe des mesures répétées d'acide urique et des risques instantanés spécifiques aux deux évènements d'intérêt en compétition (initiation d'un traitement de suppléance et décès avant initiation du traitement). En particulier, le modèle conjoint à effets aléatoires partagés (Rizopoulos 2012) permet d'estimer l'association entre la valeur courante du biomarqueur et le risque instantané de chaque évènement.

Le modèle conjoint à effets aléatoires partagés se compose en effet de deux grands types de sous-modèles : un modèle linéaire mixte pour modéliser l'évolution du biomarqueur au cours du temps et un modèle de survie cause-spécifique pour chaque évènement en compétition étudié. Plus spécifiquement, le modèle linéaire mixte permet d'estimer les trajectoires individuelles du biomarqueur, en l'occurrence l'acide urique, au cours du suivi et donc d'estimer la « vraie » valeur ou valeur *prédite* de ce biomarqueur en tout temps, en s'affranchissant de l'erreur de mesure aléatoire. Les sous-modèles de survie utilisés dans le modèle conjoint sont en général des modèles à risques instantanés proportionnels cause-spécifiques. Ils permettent d'estimer le rapport des risques instantanés de chaque évènement étudié entre deux valeurs (et/ou pentes) courantes du biomarqueur. Les effets aléatoires sont partagés entre les deux sous-modèles et les modèles sont estimés conjointement, c'est-à-dire dans le même temps, d'où le nom de modèle conjoint à effets aléatoires partagés.

L'avantage du modèle conjoint par rapport à une stratégie d'analyse en deux étapes distinctes (estimation d'un modèle linéaire mixte pour le biomarqueur, puis injection des valeurs prédites du biomarqueur dans les modèles de survie) (Dafni and Tsiatis 1998) est que le modèle conjoint permet de prendre en compte l'incertitude de prédiction du modèle linéaire mixte et la sortie

d'étude dite « informative » c'est-à-dire quand la sortie d'étude précoce (ici initiation d'un traitement de suppléance ou décès) peut induire une modification majeure de l'évolution du marqueur (Tsiatis and Davidian 2004). Cependant, le package JM du logiciel R, qui est le plus utilisé dans la pratique pour l'estimation du modèle conjoint à effets aléatoires partagés, ne permet pas de modéliser un effet non-linéaire du biomarqueur longitudinal sur l'évènement étudié (Rizopoulos 2012). L'effet non linéaire étant hautement probable dans notre cas eut égard aux données de la littérature sur le sujet (Srivastava et al. 2018; Tsai et al. 2018), et un de nos objectifs étant la recherche de seuils critiques, nous avons basé notre stratégie d'analyse en fonction de la présence ou non d'un effet non linéaire. Nous avons donc d'abord étudié la potentielle non-linéarité de l'effet à partir d'un modèle simplifié naïf décrit ci-après.

1. Vérification de l'hypothèse de linéarité concernant l'effet de l'acide urique : utilisation d'un modèle de Cox cause-spécifique naïf avec l'acide urique observé dans la cohorte en variable dépendante du temps (Modèle 1)

Dans cette étape, nous avons estimé un modèle de Cox cause-spécifique pour chaque évènement (initiation d'un traitement de suppléance rénale et décès) avec l'acide urique **observé** dans la cohorte en variable dépendante du temps, c'est-à-dire sans modélisation préalable de l'acide urique par un modèle linéaire mixte. Dans ce modèle naïf mais simple et rapide à mettre en œuvre, l'acide urique est supposé être mesuré sans erreur et évoluer de façon constante par morceau avec des sauts à chaque nouvelle mesure. En chaque temps d'évènement, la vraisemblance partielle de Cox est basée sur la dernière valeur observée de l'acide urique de chaque sujet à risque, que cette mesure soit proche ou très éloignée du temps d'évènement. L'effet de l'acide urique était par contre modélisé de façon appropriée par une fonction spline pénalisée à quatre degrés de liberté (utilisation de `pspline` dans la fonction `coxph` du package `survival` du logiciel R).

Les résultats de ces modèles de Cox cause-spécifiques naïfs (**Figure 7**) ont confirmé la nécessité de considérer l'effet de l'acide urique comme potentiellement fortement non linéaire sur le risque de décès et sur le risque d'initiation d'un traitement de suppléance rénale.

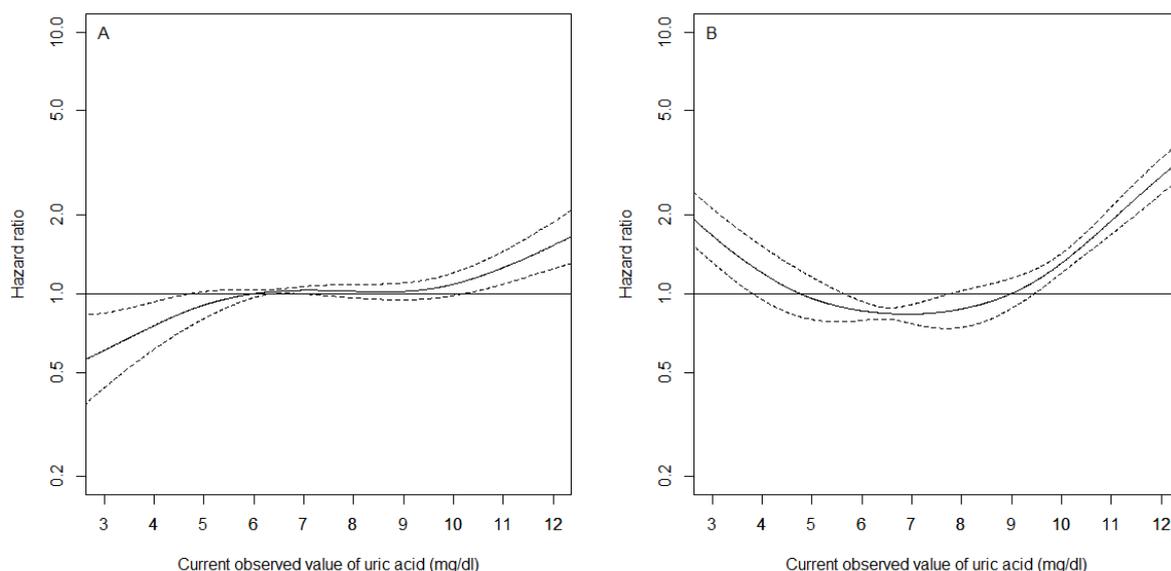


Figure 7. Effet estimé de la valeur courante de l'acide urique sur le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale (A) et de décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale (B). Résultats de modèles de Cox cause-spécifiques naïfs où l'acide urique est supposé être mesuré sans erreur et évoluer de façon constante par morceaux (Modèle 1).

2. Approche en deux étapes : analyse principale (Modèle 2) et de sensibilité (Modèles 3A et 3B)

Forts du constat de la non vérification de l'hypothèse de linéarité pour l'acide urique en longitudinal et étant donné que nous ne pouvons pas modéliser cet effet non linéaire dans un modèle conjoint à effets aléatoires partagés avec le package JM, nous avons choisi d'étudier l'effet de la valeur courante de l'acide urique sur le risque instantané de décès et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale par une approche en deux étapes (Dafni and Tsiatis 1998). La première étape (Etape 1) était donc la modélisation des trajectoires individuelles d'acide urique dans le temps par un modèle linéaire mixte et la seconde étape (Etape 2) était la modélisation des risques instantanés d'initiation d'un traitement de suppléance et de décès par un modèle de Cox cause-spécifique multivarié avec l'acide urique en variable dépendante du temps, à partir des prédictions individuelles obtenues par le modèle linéaire mixte.

Concernant le modèle linéaire mixte (Etape 1), nous avons dans un premier temps défini la fonction de temps à utiliser. Nous avons testé plusieurs fonctions : linéaire, quadratique,

cubique, spline cubique naturelle (fonction ns du logiciel R) avec 1 à 3 nœuds disposés à 1, 2 et 3 ans de suivi. Chaque modèle incluait un effet aléatoire sur l'intercept et sur chaque coefficient de la fonction du temps. Les effets aléatoires étaient supposés suivre une distribution normale centrée et étaient potentiellement corrélés entre eux (matrice de variance covariance non structurée). De façon classique, l'erreur aléatoire était supposée être distribuée selon une loi normale centrée et de variance constante dans le temps et identique d'un sujet à l'autre. Le choix s'est porté sur le modèle avec le meilleur BIC. Il s'agissait du modèle avec une fonction spline cubique naturelle à 3 nœuds disposés à 1 an, 2 ans et 3 ans. Dans un deuxième temps, nous avons ajouté les variables d'ajustement pour obtenir une modélisation encore plus précise des trajectoires d'acide urique. Nous avons donc d'abord réalisé un modèle ajusté sur ces facteurs à l'inclusion : l'âge (spline cubique naturelle à 4 degrés de liberté), le sexe, la maladie rénale initiale (néphropathie diabétique, glomérulopathie, néphropathie hypertensive, néphropathie vasculaire, néphropathie tubulo-interstitielle, néphropathie polykystique, ou néphropathie autre ou inconnue), l'hypertension (oui/non), le diabète (oui/non), les antécédents cardiovasculaires (oui/non), la dyslipidémie (oui/non), l'albuminurie (A1, A2, A3), l'IMC (spline cubique naturelle à 4 degrés de liberté), le DFG (spline cubique naturelle à 4 degrés de liberté), la compliance aux traitements (bonne, minimale ou faible), la prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (oui/non), la prise d'hypouricémiants (oui/non), la prise de diurétiques de tous types (oui/non) et le type de centre selon le statut juridique (hôpital universitaire, hôpital non universitaire, clinique privée à but non lucratif et clinique privée à but lucratif) puis nous avons retiré les variables une à une jusqu'à obtenir le modèle avec le meilleur BIC, en conservant, pour chaque modèle estimé, un échantillon identique de patients avec données complètes sur l'ensemble des variables initialement incluses dans le premier modèle. Le modèle linéaire mixte final incluait un intercept, la fonction spline cubique naturelle du temps à 3 nœuds (4 coefficients), l'âge, le sexe, l'hypertension, l'IMC, le DFG, la prise d'hypouricémiants et de diurétiques, et des effets aléatoires sur l'intercept et chaque coefficient spline du temps.

Grâce à ce modèle, nous avons estimé (avec le package nlme du logiciel R) la valeur prédite d'acide urique pour chaque individu en chaque temps d'évènements observés où l'individu était à risque. Ce sont ces valeurs prédites (incluant effets fixes et effets aléatoires) en chaque temps qui ont ensuite été « injectées » dans le modèle de survie (à la place des valeurs répétées observées d'acide urique dans le modèle 1 de Cox naïf).

Concernant les modèles de survie (Etape 2), nous avons estimé un modèle de Cox cause-spécifique pour chaque évènement étudié (initiation d'un traitement de suppléance rénale et décès) (Modèle 2). L'effet non linéaire de l'acide urique a été modélisé grâce une fonction spline pénalisée avec 4 degrés de liberté (utilisation de `pspline` dans la fonction `coxph` du package `survival` du logiciel R). Les hypothèses de log-linéarité ont été vérifiées pour chaque variable quantitative une à une (âge, IMC, DFG), également par une fonction spline pénalisée à 4 degrés de liberté. L'hypothèse de log-linéarité n'était vérifiée pour aucune des 3 variables. Concernant l'âge, nous avons conservé cette fonction spline à 4 ddl. Concernant l'IMC et le DFG, la modélisation par une fonction spline ne permettait pas de remplir les critères de convergence dès lors qu'on mettait l'ensemble des fonctions splines. Nous avons donc fait le choix pour ces variables de les modéliser en variable catégorielle : < 25 , $25-30$, ≥ 30 kg/m^2 pour l'IMC et selon les stades de maladie rénale chronique (stade 5, stade 4, stade 3B et stade 3A ou moins) pour le DFG. L'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés a été vérifiée pour chaque variable par les résidus de Schoenfeld. L'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas vérifiée pour le stade de maladie rénale chronique pour l'initiation d'un traitement de suppléance rénale ($p = 0,002$) et pour l'albuminurie pour le décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale ($p = 0,0003$). Un modèle stratifié sur ces variables ne changeait pas l'estimation de l'effet de l'acide urique sur le risque d'initiation d'un traitement de suppléance rénale et sur le risque de décès. Nous avons donc choisi de laisser ces variables telles quelles dans les modèles.

Par ailleurs, nous avons recherché dans ces modèles s'il existait une modification de l'effet de la valeur courante de l'acide urique par l'âge, le sexe, le stade de maladie rénale chronique et l'albuminurie à l'inclusion. Pour ce faire, nous avons inclus dans le modèle des termes d'interaction entre la fonction spline de la valeur courante d'acide urique (mais en spline cubique naturelle avec 4 degrés de liberté et non en spline pénalisée pour simplifier) et l'âge (moins de 50 ans vs plus de 50 ans), le sexe (femme vs homme), le stade de maladie rénale chronique à l'inclusion (stades 4 ou 5 vs stade 3 ou 2) et l'albuminurie à l'inclusion (A1 vs A2 vs A3), de façon séparée pour chaque facteur. Nous avons testé la modification d'effet grâce à un test du rapport de vraisemblance comparant les modèles avec et sans termes d'interaction. L'interaction était considérée comme statistiquement significative si le degré de significativité était inférieur à 5%.

Enfin, comme indiqué dans la section 2.2.7.3, nous souhaitons ajuster sur la consommation de sel et de protéines mais il existait de nombreuses données manquantes. Nous avons donc réestimé ces modèles de survie chez les patients ayant des données disponibles concernant la consommation de sel et de protéines à l'inclusion (n = 1212) (Modèle 3A) et ajusté de manière supplémentaire sur ces variables dans un nouveau modèle (Modèle 3B).

3. Comparaison des résultats de l'approche en deux étapes à un modèle conjoint à effets aléatoires partagés (Modèles 4A et 4B)

Etant donné que l'approche en deux étapes ne prend pas en compte la sortie d'étude informative et l'incertitude de prédiction du modèle linéaire mixte contrairement à un modèle conjoint à effets aléatoires partagés, nous avons souhaité comparer les résultats des deux approches lorsque l'on suppose (à tort) un effet linéaire de l'acide urique (Modèles 4A et 4B). En effet, nous ne pouvons pas comparer les résultats pour un effet non linéaire puisque le package JM ne permet pas d'estimer un effet non linéaire du biomarqueur. Par souci de simplicité, pour cette comparaison, nous avons estimé, avec les deux approches, l'effet (supposé linéaire à tort) de la valeur courante de l'acide urique seulement pour un événement composite à savoir le premier événement parmi l'initiation d'un traitement de suppléance rénale ou le décès du patient. Dans ces deux approches comparées, nous avons utilisé les mêmes variables d'ajustement que dans l'analyse principale, à la fois dans le modèle mixte et dans le modèle de survie. Le modèle mixte incluait donc un intercept, la fonction spline cubique naturelle du temps à 3 nœuds (4 coefficients), l'âge, le sexe, l'hypertension, l'IMC, le DFG, la prise d'hypouricémiants et de diurétiques, et des effets aléatoires sur l'intercept et chaque coefficient spline du temps et le modèle de survie était ajusté sur l'âge (en continu), le sexe (masculin/féminin), la maladie rénale initiale (néphropathie diabétique, glomérulopathie, néphropathie hypertensive, néphropathie vasculaire, néphropathie tubulo-interstitielle, néphropathie polykystique, ou néphropathie autre ou inconnue), la dyslipidémie (oui/non), l'hypertension artérielle (oui/non), le diabète (oui/non), la maladie cardiovasculaire (oui/non), l'IMC (< 25, 25-30, ≥ 30 kg/m²), le stade de MRC (5, 4, 3B, 3A ou moins), l'albuminurie (A1, A2, A3), la compliance aux traitements (bonne, minimale ou faible), la prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (oui/non), la prise d'hypouricémiants (oui/non), la prise d'antiagrégants plaquettaires (oui/non) et la prise de spironolactone (oui/non).

Dans le modèle conjoint à effets aléatoires partagés (Modèle 4B), la modélisation de la trajectoire d'acide urique dans le sous-modèle linéaire mixte était strictement identique au modèle linéaire mixte de l'approche en deux étapes, à savoir une fonction spline cubique naturelle à 3 nœuds intérieurs avec des effets aléatoires sur l'intercept et chaque coefficient spline et une matrice de variance covariance non structurée. Concernant le sous-modèle de survie pour l'évènement composite, nous avons choisi une fonction de risque instantané de base constante par morceaux avec 6 nœuds espacés de façon égale (méthode piecewise-PH-GH dans la fonction jointModel du package JM). Comme pour l'approche en deux étapes, nous n'avons considéré pour l'acide urique qu'un effet (linéaire) potentiel de sa valeur courante (nous n'avons pas considéré d'effet de la pente courante). Le modèle a été estimé par maximum de vraisemblance, et étant donné le nombre d'effet aléatoires pour la trajectoire de l'acide urique (intercept + 4 coefficients liés à la fonction du temps spline à 3 nœuds), nous avons utilisé une approximation de Gauss-Hermite pseudo adaptative pour l'intégration sur les effets aléatoires (méthode aGH dans la fonction jointModel du package JM utilisant 3 points de quadrature par défaut pour estimer cette intégration).

Ainsi, voici les équations ayant permis l'estimation conjointe du modèle linéaire mixte et des modèles de survie cause-spécifiques (Modèle 4B)

$$\left\{ \begin{array}{l} \bullet \quad AU_i(t) = m_i(t) + \varepsilon_{ij} = x_i^T(t)\beta + z_i^T(t)b_i + \varepsilon_i(t) \\ \bullet \quad \lambda_i(t) = \lambda_0(t) \cdot \exp[\gamma^T w_i + \alpha m_i(t)] \end{array} \right.$$

où

- $AU_i(t)$: valeur observée de l'acide urique au temps t pour le sujet i
- $m_i(t)$: valeur prédite de l'acide urique au temps t pour le sujet i
- $x_i(t)$: variables à effet fixe (intercept, fonction spline du temps à 3 nœuds, facteurs d'ajustement du modèle mixte, c'est-à-dire l'âge, le sexe, l'hypertension, l'IMC, le DFG, la prise d'hypouricémiants et de diurétiques)
- β : effets fixes
- $z_i(t)$: variables à effet aléatoire (intercept, fonction spline du temps à 3 nœuds)
- b_i : effets aléatoires, $b_i \sim N(0, D)$, avec D matrice de variance covariance non structurée
- $\varepsilon_i(t)$: erreur aléatoire, $\varepsilon_i(t) \sim N(0, \sigma^2)$
- $\lambda_0(t)$: fonction de risque instantané de base (constante par morceaux)
- w_i : facteurs d'ajustement du modèle de survie (l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, la maladie cardiovasculaire, l'IMC, le

stade de MRC, l'albuminurie, la compliance aux traitements, la prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, la prise d'hypouricémiants, la prise d'antiagrégants plaquettaires et la prise de spironolactone)

- γ : effets des facteurs d'ajustement du modèle de survie
- α : effet (linéaire) de la valeur courante d'acide urique

4. Estimation de l'effet de l'acide urique à l'inclusion (Modèle 5)

Nous avons également construit des modèles de Cox cause-spécifique prenant seulement en compte l'acide urique observé à l'inclusion (Modèle 5). Ces modèles étaient ajustés sur les mêmes facteurs d'ajustement que les modèles de Cox cause-spécifiques de l'approche en deux étapes.

5. Ajustement sur la valeur courante du DFG (Modèle 6)

Enfin, nous avons réestimé le modèle de Cox cause-spécifique pour le décès en ajustant de manière supplémentaire sur la valeur courante du DFG (Modèle 6).

Comme pour la valeur courante de l'acide urique, la « vraie » valeur ou valeur *prédite* du DFG a été préalablement estimée par un modèle linéaire mixte puis injectée dans le modèle de Cox cause-spécifique en variable dépendante du temps.

Le modèle linéaire mixte permettant d'estimer la valeur prédite du DFG au temps t chez le sujet i incluait, pour le temps, une fonction spline cubique naturelle à 3 nœuds disposés à 1, 2 et 3 ans de suivi avec des effets aléatoires sur l'intercept et chaque coefficient spline et une matrice de variance covariance non structurée, et ces facteurs d'ajustement : l'âge (fonction spline naturelle cubique à 4 degrés de liberté), le sexe, la maladie rénale initiale (néphropathie diabétique, glomérulopathie, néphropathie hypertensive, néphropathie vasculaire, néphropathie tubulo-interstitielle, néphropathie polykystique, ou néphropathie autre ou inconnue), l'albuminurie (A1, A2, A3) et le stade de MRC (5, 4, 3B, 3A ou moins) à l'inclusion.

Le

récapitule le nom des modèles, le type de modèle, la variable d'exposition principale utilisée, **Tableau 3.** Types de modèles utilisés, objectif, variable d'exposition et événement étudié dans chaque modèle

la forme fonctionnelle utilisée pour l'effet de l'acide urique et l'évènement étudié dans chaque modèle.

Tableau 3. Types de modèles utilisés, objectif, variable d'exposition et évènement étudié dans chaque modèle

Nom du modèle	Objectif du modèle	Type de modèle	Nombre d'individus	Variable d'exposition principale	Forme fonctionnelle pour l'effet de l'exposition	Evènement étudié	Particularités
Modèle 1	Vérification de l'hypothèse de linéarité de l'effet de l'acide urique sur les évènements étudiés	Modèle de Cox cause-spécifique - 1 étape	2344	Dernière valeur observée d'acide urique	Spline pénalisée	Traitement de suppléance / Décès	Analyse préliminaire
Modèle 2	Etude de l'association entre la valeur courante d'acide urique et les évènements	Modèle de Cox cause-spécifique - 2 étapes	2344	Valeur courante estimée d'acide urique par un modèle linéaire mixte au préalable	Spline pénalisée	Traitement de suppléance / Décès	Analyse principale
Modèle 3A	Recherche d'un biais de confusion par les habitudes alimentaires dans le sous-échantillon ayant des données disponibles sur ces habitudes	Modèle de Cox cause-spécifique - 2 étapes	1212	Valeur courante estimée d'acide urique	Spline pénalisée	Traitement de suppléance / Décès	Population restreinte à l'échantillon avec information sur les habitudes alimentaires
Modèle 3B		Modèle de Cox cause-spécifique - 2 étapes	1212	Valeur courante estimée d'acide urique	Spline pénalisée	Traitement de suppléance / Décès	
Modèle 4A	Comparer les résultats de l'approche en 2 étapes à une modélisation conjointe, en supposant un effet linéaire de l'acide urique sur les évènements	Modèle de Cox - 2 étapes	2344	Valeur courante estimée d'acide urique	Linéaire	Evènement composite	
Modèle 4B		Modèle conjoint à effets aléatoires partagés	2344	Valeur courante estimée d'acide urique	Linéaire	Evènement composite	

Modèle 5	Comparer les résultats entre un modèle utilisant la valeur courante d'acide urique à un modèle utilisant la valeur d'acide urique à l'inclusion	Modèle de Cox cause-spécifique	2344	Valeur d'acide urique observée à l'inclusion	Spline pénalisée	Traitement de suppléance / Décès	
Modèle 6	Recherche d'un biais de confusion par la fonction rénale au temps courant	Modèle de Cox cause-spécifique - 2 étapes	2344	Valeur courante estimée d'acide urique	Spline pénalisée	Décès	Ajustement supplémentaire sur la valeur courante de DFG estimée au préalable par modèle linéaire mixte

2.3 Résultats

2.3.1 Sélection de la population

Un total de 3033 patients a été inclus dans la cohorte CKD-REIN entre 2013 et 2016. Parmi ces 3033 patients, 2781 patients ont été inclus dans notre étude et 252 patients en ont été exclus (**Figure 8**). Parmi ces 252 patients, 85 patients ne possédaient aucune mesure d'acide urique au cours du suivi, un patient avait une seule mesure d'acide urique considérée comme aberrante et deux patients avaient seulement des mesures d'acide urique après l'initiation d'un traitement de suppléance. Les 164 autres patients ont été exclus car ils n'avaient aucune mesure d'acide urique dans les 6 mois qui entouraient leur date d'inclusion dans la cohorte CKD-REIN.

Pour l'estimation des modèles 1, 2, 4A, 4B, 5A, 5B et 6, 437 patients ont été exclus du fait de données manquantes sur l'un des facteurs d'ajustement à l'inclusion (type de centre, diabète, antécédents cardiovasculaires, dyslipidémie, IMC, albuminurie, adhérence médicamenteuse, utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone, d'hypouricémiants, de spironolactone et/ou d'antiagrégants plaquettaires). Pour l'estimation des modèles 3A et 3B, 1132 patients supplémentaires ont été exclus du fait de données manquantes sur la consommation de sel et de protéines à l'inclusion.

2.3.2 Caractéristiques des patients

2.3.2.1 Description des caractéristiques à l'inclusion

Les patients étaient en majorité de sexe masculin (65,5%) et avaient un âge médian de 69 ans (**Tableau 4**). La majorité des patients avaient un profil métabolique puisque 96% des patients présentaient une hypertension artérielle, 53% avaient au moins un antécédent cardiovasculaire, 43% un diabète et 73% une dyslipidémie. L'IMC médian des patients était de 28 kg/m². Par ailleurs, 22% présentaient un antécédent de goutte. Concernant leur profil rénal, les trois néphropathies les plus représentées étaient la néphropathie hypertensive (20,5%), la néphropathie diabétique (19,6%) et les glomérulopathies (18,2%). Le DFG médian des patients était de 32 ml/min/1,73m² et les patients étaient suivis depuis 5,2 ans à compter de leur diagnostic de maladie rénale chronique. La majorité des patients présentaient un stade 3 de maladie rénale chronique (52,7%) et 41,2% présentaient un stade 4. Le niveau du ratio albuminurie/créatininurie était normal ou légèrement augmenté, modérément augmenté et

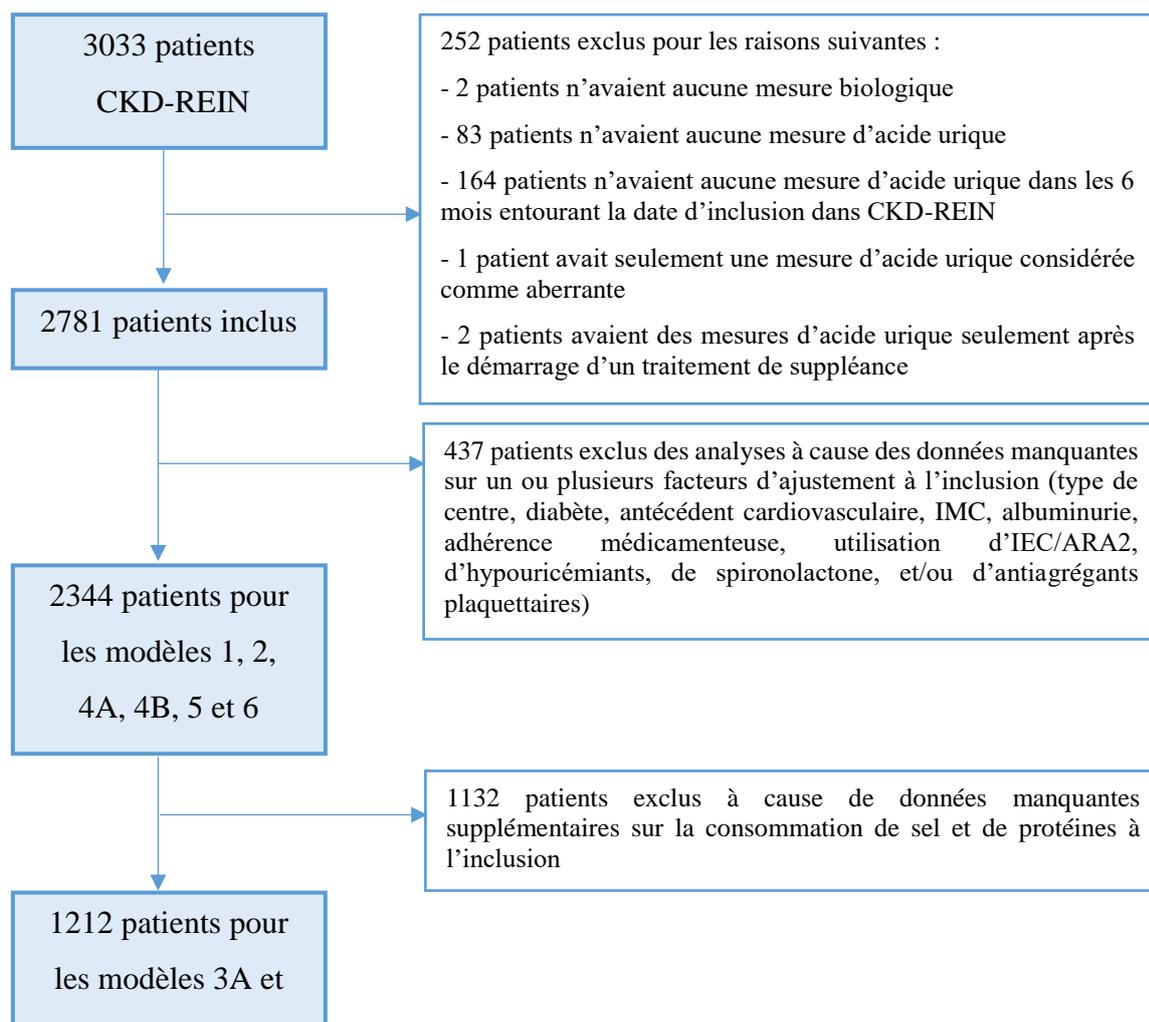


Figure 8. Population incluse, CKD-REIN, France, 2013-2018

sévèrement augmenté chez, respectivement, 27,3%, 31,4% et 41,3% des patients. L'uricémie médiane était de 7,1 mg/dl (425 μ mol/l). Les patients ne présentaient pas de syndrome inflammatoire (CRP médiane à 3,9 mg/l). 33,7% des patients étaient traités par hypouricémiants, un peu plus de la moitié des patients recevaient un diurétique (52,5%) et plus des trois quarts étaient traités par un inhibiteur du système rénine angiotensine (75,4%). Une minorité de patients avait un score d'observance mauvais (7,2%) et à peine un patient sur 5 n'avait jamais besoin d'aide pour lire des documents médicaux. 98% des patients avait rencontré le néphrologue au moins 1 fois dans l'année précédant l'inclusion alors que 75% des patients n'avaient eu aucune consultation diététique dans cette année précédant l'inclusion. Plus de la moitié des patients était suivie en CHU (59%), environ 20% en CHG et le reste en centre privé à but lucratif ou non.

Tableau 4. Caractéristiques initiales des patients inclus, cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018

	Données disponibles	N (%)	Médiane (Ecart interquartile)
Age (années)	2781		69,0 (60,0-76,0)
Sexe masculin	2781	1821 (65,5)	
Indice de masse corporelle (kg/m²)	2726		27,8 (24,6-31,6)
Hypertension	2774	2666 (96,1)	
Antécédents cardiovasculaires	2740	1464 (53,4)	
Diabète	2778	1180 (42,5)	
Antécédent de goutte	2719	597 (22,0)	
Dyslipidémie	2768	2025 (73,2)	
Maladie rénale initiale	2781		
Néphropathie diabétique		545 (19,6)	
Néphropathie glomérulaire		505 (18,2)	
Néphropathie hypertensive		570 (20,5)	
Néphropathie vasculaire		203 (7,3)	
Néphropathie tubulo-interstitielle		349 (12,5)	
Néphropathie kystique		157 (5,6)	
Néphropathie autre ou inconnue		452 (16,2)	
Débit de filtration glomérulaire estimé (mL/min/1,73m², CKD-EPI)	2781		31,8 (23,2-41,4)
Stade de maladie rénale chronique	2781		
1		0 (0,0)	
2		58 (2,1)	
3A		1025 (36,9)	
3B		439 (15,8)	
4		1146 (41,2)	
5		113 (4,0)	
Délai depuis le diagnostic de maladie rénale chronique (années)	2655		5,2 (2,5 – 10,3)
Ratio protéinurie/créatininurie (mg/mmol)	1724		35,7 (13,5-115,7)
Stade d'albuminurie	2507		
A1 (normal ou légèrement augmenté)		684 (27,3)	
A2 (modérément augmenté)		788 (31,4)	
A3 (sévèrement augmenté)		1035 (41,3)	
Natriurèse (mmol/jour)	1602		128,0 (95,0 – 170,0)
Urée urinaire (mmol/jour)	1361		305,0 (234,8 – 389,6)

Acide urique (mg/dl)	2781	7,1 (5,8 – 8,4)
Acide urique (μmol/l)	2781	425,0 (348,0-505,0)
Albumine (μmol/l)	2354	585,5 (550,7-623,2)
Protéine C réactive (mg/L)	1149	3,9 (1,7-7,3)
Hypouricémiants (febuxostat ou allopurinol)	2781	938 (33,7)
Diurétiques (de tous types)	2774	1455 (52,5)
Spironolactone	2774	98 (3,5)
Antiagrégants plaquettaires	2774	1133 (40,8)
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine	2774	2091 (75,4)
Adhérence médicamenteuse selon le score de Girerd	2753	
Bonne observance (score égal à 0)		1028 (37,3)
Minime problème d'observance (score entre 1 et 2)		1528 (55,5)
Mauvaise observance (score ≥ 3)		197 (7,2)
Littératie en santé (nécessité d'aide pour lire des documents médicaux)	2781	
Jamais		519 (18,7)
Rarement, parfois, souvent ou toujours		2262 (81,3)
Nombre de consultation de néphrologie dans l'année précédant l'inclusion	2414	
0		48 (2,0)
1 à 2 fois		1516 (62,8)
3 fois		587 (24,3)
Plus de 4 fois		263 (10,9)
Nombre de consultation de diététique dans l'année précédant l'inclusion	2295	
0		1723 (75,1)
1 à 2 fois		394 (17,1)
3 fois		105 (4,6)
Plus de 4 fois		73 (3,2)
Type de centre	2707	
Centre hospitalier universitaire		1609 (59,4)
Centre hospitalier général		554 (20,5)
Centre privé à but non lucratif		115 (4,2)
Centre privé à but lucratif		429 (15,8)

Par rapport au total de 3033 patients participant à la cohorte CKD-REIN, les 2781 patients inclus avaient des caractéristiques à l'inclusion similaires, les 2344 patients utilisés pour l'estimation des modèles 1, 2, 4A, 4B, 5A, 5B et 6 avaient une proportion plus élevée d'utilisation d'hypouricémiants au départ et les 1212 patients avec une collecte d'urine de 24 heures disponible au départ (utilisés pour les modèles 3A et 3B) étaient plus souvent suivis dans un CHU et avaient tendance à avoir plus de consultations diététiques avant l'inclusion (**Tableau 5**).

2.3.2.2 Association entre les caractéristiques des patients et le niveau d'acide urique à l'inclusion

Les caractéristiques à l'inclusion associées avec un niveau d'acide urique élevé étaient l'âge jeune, le sexe masculin, l'utilisation de diurétiques, un IMC élevé, la présence d'au moins un antécédent cardiovasculaire, de diabète, de goutte ou une dyslipidémie, un stade de MRC plus avancé, un niveau d'albuminurie ou de natriurèse élevé (**Tableau 6**). Les patients traités par hypouricémiants avaient un niveau d'acide urique moins élevé à l'inclusion que les patients non traités à l'inclusion. Les patients ayant une néphropathie tubulo-interstitielle, une néphropathie kystique ou une néphropathie autre ou inconnue avaient également des niveaux d'acide urique moins élevés à l'inclusion que les patients présentant une néphropathie diabétique (**Tableau 6**).

2.3.3 **Données longitudinales de l'acide urique**

Parmi les 2781 patients inclus, on dénombrait 16947 mesures d'acide urique au cours du suivi d'une durée médiane de 3,2 ans. Le nombre médian de mesures d'acide urique par patient était de 5, et plus de 2 patients sur 3 avaient au moins 4 mesures d'acide urique au cours de leur suivi (**Tableau 7**). La distribution des 16947 mesures collectées au cours du suivi était normale (**Figure 9**), avec un niveau médian à 7,0 mg/dl. Aucune transformation n'était donc nécessaire dans le modèle linéaire mixte. Les trajectoires individuelles observées d'acide urique dans quatre sous-échantillons de 50 patients choisis au hasard sont montrées à la **Figure 10**.

Tableau 5. Caractéristiques des patients inclus par rapport aux caractéristiques des patients de la cohorte CKD-REIN. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018

	Population CKD-Rein (n = 3033)		Population incluse (n = 2781)		Population pour les Modèles 1, 2, 4A, 4B, 5A, 5B et 6 (n = 2344)		Population pour les Modèles 3A et 3B (n = 1212)	
	Données disponibles		Données disponibles		Données disponibles		Données disponibles	
Age (années), médiane (IQR)	3033	69,0 (60,0-76,0)	2781	69,0 (60,0-76,0)	2344	68,0 (60,0-76,0)	1212	68,5 (61,0-76,0)
Sexe masculin , n (%)	3033	1982 (65,3)	2781	1821 (65,5)	2344	1549 (66,1)	1212	817 (67,4)
Indice de masse corporelle (kg/m ²), médiane (IQR)	2968	27,8 (24,6-31,8)	2726	27,8 (24,6-31,6)	2344	27,9 (24,7-31,8)	1212	28,2 (25,0-32,1)
Hypertension , n (%)	3026	2915 (96,3)	2774	2666 (96,1)	2344	2260 (96,4)	1212	1168 (96,4)
Antécédents cardiovasculaires , n (%)	2991	1594 (53,3)	2740	1464 (53,4)	2344	1230 (52,5)	1212	640 (52,8)
Diabète , n (%)	3026	1301 (43,0)	2778	1180 (42,5)	2344	1025 (43,7)	1212	520 (42,9)
Antécédent de goutte , n (%)	3019	2223 (73,6)	2719	2025 (73,2)	2344	1759 (75,0)	1212	920 (75,9)
Dyslipidémie , n (%)	2968	618 (20,8)	2768	597 (22,0)	2325	525 (22,6)	1205	283 (23,5)
Maladie rénale initiale	3033		2781		2344		1212	
Néphropathie diabétique, n (%)		611 (20,1)		545 (19,6)		475 (20,3)		219 (18,1)
Glomérulopathie, n (%)		532 (17,5)		505 (18,2)		455 (19,4)		257 (21,2)
Néphropathie hypertensive, n (%)		633 (20,9)		570 (20,5)		476 (20,3)		239 (19,7)
Néphropathie vasculaire, n (%)		216 (7,1)		203 (7,3)		156 (6,7)		93 (7,7)
Néphropathie tubulo-interstitielle, n (%)		377 (12,4)		349 (12,5)		297 (12,7)		159 (13,1)
Néphropathie kystique, n (%)		166 (5,5)		157 (5,6)		131 (5,6)		74 (6,1)
Néphropathie autre ou inconnue, n (%)		498 (16,4)		452 (16,2)		354 (15,1)		171 (14,1)
Débit de filtration glomérulaire estimé (mL/min/1.73m ² , CKD-EPI), médiane (IQR)	3027	32,0 (23,2 (41,4)	2781	31,8 (23,2-41,4)	2344	31,9 (23,3-41,5)	1212	31,5 (23,2-40,8)
Stade de maladie rénale chronique	3027		2781		2344			
1, n (%)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		0 (0,0)
2, n (%)		65 (2,1)		58 (2,1)		46 (2,0)		25 (2,1)
3, n (%)		1612 (53,3)		1464 (52,6)		1234 (52,6)		619 (51,1)
4, n (%)		1233 (40,7)		1146 (41,2)		977 (41,7)		522 (43,1)

5, n (%)		117 (3,9)		113 (4,0)		87 (3,7)		46 (3,8)
Délai depuis le diagnostic de maladie rénale chronique (années), médiane (IQR)	2891	5,1 (2,4-8,0)	2655	5,2 (2,5 – 10,3)	2266	5,2 (2,5-10,4)	1168	5,4 (2,6-11,5)
Acide urique (mg/dl), médiane (IQR)	2725	7,1 (5,8 – 8,4)	2532	7,1 (5,8 – 8,4)	2310	7,2 (5,9-8,4)	1204	7,2 (5,9-8,5)
Ratio protéinurie/créatininurie (mg/mmol), médiane (IQR)	1849	35,7 (13,7-115,7)	1724	35,7 (13,5-115,7)	1611	35,8 (13,1-114,4)	743	36,2 (13,5-126,7)
Stade d'albuminurie	2693		2507		2344			
A1 (normal ou légèrement augmenté), n (%)		742 (27,6)		684 (27,3)		642 (27,4)		318 (26,2)
A2 (modérément augmenté), n (%)		847 (31,5)		788 (31,4)		729 (31,1)		391 (32,3)
A3 (sévèrement augmenté), n (%)		1104 (41,0)		1035 (41,3)		973 (41,5)		503 (41,5)
Natriurèse (mmol/jour), médiane (IQR)	1663	128,0 (95,0-170,5)	1602	128,0 (95,0 – 170,0)	1458	128,0 (96,0-169,0)	1212	128,0 (96,0-167,2)
Urée urinaire (mmol/jour), médiane (IQR)	1403	304,7 (233,2-389,5)	1361	305,0 (234,8 – 389,6)	1233	306,6 (236,4-389,6)	1212	306,2 (236,4-388,1)
Albumine (µmol/l), médiane (IQR)	2459	585,5 (550,7-623,2)	2354	585,5 (550,7-623,2)	2058	584,1 (550,7-623,2)	1119	588,4 (550,7-623,2)
Protéine C réactive (mg/L), médiane (IQR)	1197	3,8 (1,7 – 7,3)	1149	3,9 (1,7-7,3)	1007	3,9 (1,8-7,4)	520	3,9 (1,7-7,3)
Hypouricémiants (febuxostat ou allopurinol), n (%)	3024	999 (33,0)	2774	936 (33,7)	2344	831 (35,5)		424 (35,0)
Diurétiques (de tous types), n (%)	3024	1605 (53,1)	2774	1455 (52,5)	2344	1240 (52,9)	1212	618 (51,0)
Spirolactone , n (%)	3024	109 (3,6)	2774	98 (3,5)	2344	87 (3,7)	1212	43 (3,5)
Antiagrégants plaquettaires , n (%)	3024	1238 (40,7)	2774	1133 (40,8)	2344	978 (41,7)	1212	493 (40,5)
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine , n (%)	3024	2294 (75,9)	2774	2091 (75,4)	2344	1808 (77,1)	1212	956 (78,9)
Adhérence médicamenteuse selon le score de Girerd	3002		2753		2344		1212	
Bonne observance (score égal à 0), n (%)		1129 (37,6)		1028 (37,3)		875 (37,3)		418 (34,5)
Minime problème d'observance (score entre 1 et 2) , n (%)		1651 (55,0)		1528 (55,5)		1313 (56,0)		723 (59,7)
Mauvaise observance (score ≥ 3) , n (%)		222 (7,4)		197 (7,2)		156 (6,7)		71 (5,8)

Littératie en santé (nécessité d'aide pour lire des documents médicaux)	3033	2781	2344	1212
Jamais, n (%)	575 (19,0)	519 (18,7)	420 (17,9)	219 (18,1)
Rarement, parfois, souvent ou toujours, n (%)	2458 (81,0)	2262 (81,3)	1924 (82,1)	993 (81,9)
Nombre de consultation de néphrologie dans l'année précédant l'inclusion	2612	2414	2056	1080
0, n (%)	52 (2,0)	48 (2,0)	41 (2,0)	20 (1,9)
1 à 2 fois, n (%)	1660 (63,6)	1516 (62,8)	1277 (62,1)	676 (62,6)
3 fois, n (%)	624 (23,9)	587 (24,3)	519 (25,2)	269 (24,9)
Plus de 4 fois, n (%)	276 (10,6)	263 (10,9)	219 (10,7)	115 (10,6)
Nombre de consultation de diététique dans l'année précédant l'inclusion	2476	2295	1956	1017
0, n (%)	1862 (75,2)	1723 (75,1)	1449 (74,1)	730 (71,8)
1 à 2 fois, n (%)	424 (17,1)	394 (17,1)	348 (17,8)	200 (19,7)
3 fois, n (%)	112 (4,5)	105 (4,6)	91 (4,7)	50 (4,9)
Plus de 4 fois, n (%)	78 (3,2)	73 (3,2)	68 (3,5)	37 (3,6)
Type de centre	2892	2707	2344	1212
Centre hospitalier universitaire, n (%)	1734 (60,0)	1609 (59,4)	1395 (59,5)	764 (63,0)
Centre hospitalier général, n (%)	577 (20,0)	554 (20,5)	482 (20,6)	260 (21,5)
Centre privé à but non lucratif, n (%)	119 (4,1)	115 (4,2)	113 (4,7)	36 (3,0)
Centre privé à but lucratif, n (%)	462 (15,9)	429 (15,8)	354 (15,1)	152 (12,5)

Tableau 6. Association brute entre les caractéristiques des patients et le niveau d'acide urique à l'inclusion.

Variables	Données disponibles	Différence moyenne estimée en mg/dl d'acide urique à l'inclusion	IC 95%
Age (pour une augmentation d'une année)	2774	-0,008	-0,9 ; -0,1
Sexe masculin (vs. féminin)	2774	0,18	0,3 ; 20,9
IMC (pour une augmentation de 1 kg/m ²)	2719	0,03	1,2 ; 2,9
Antécédent cardiovasculaire (oui vs non)	2733	0,31	8,6 ; 28,0
Antécédent de diabète (oui vs non)	2769	0,40	13,7 ; 33,3
Dyslipidémie (oui vs non)	2768	0,20	0,5 ; 23,1
Antécédent de goutte (oui vs non)	2712	-0,49	-40,6 ; -17,4
Maladie rénale initiale	2774		
Glomérulopathie vs Néphropathie diabétique		-0,21	-27,7 ; 2,9
Néphropathie hypertensive vs Néphropathie diabétique		-0,43	-40,6 ; -10,2
Néphropathie vasculaire vs Néphropathie diabétique		0,008	-21,0 ; 22,1
Néphropathie tubulo-interstitielle vs Néphropathie diabétique		-0,64	-55,2 ; -20,4
Néphropathie kystiques vs Néphropathie diabétique		-0,46	-50,7 ; -4,6
Néphropathie autre ou inconnue vs Néphropathie diabétique		-0,63	-53,8 ; -20,8
Débit de filtration glomérulaire (pour une augmentation de 1 ml/min/1.73m ²)	2774	-0,03	-2,0 ; -1,3
Stade de maladie rénale chronique	2774		
2 vs 5		-1,85	-152,3 ; -67,1
3 vs 5		-0,67	-65,8 ; -13,4
4 vs 5		-0,26	-42,0 ; 10,8
Protéinurie (pour une augmentation de 1 mg per mmol)	1485	0,0001	-0,02 ; 0,04
Albuminurie en catégories	2501		
Entre 3 et 30 mg/mmol vs < 3 mg/mmol		0,12	-5,3 ; 20,2

≥ 30 mg/mmol vs < 3 mg/mmol		0,27	3,8 ; 27,7
Albuminémie (pour une augmentation de 1 μ mol/l)	2318	-0,00005	-0,09 ; 0,08
Natriurèse (pour une augmentation de 1 mmol/j)	1584	-0,003	-0,26 ; -0,07
Urée urinaire (pour une augmentation de 1 mmol/j)	1350	-0,0003	-0,07 ; 0,03
Diurétiques (oui vs non)	2774	0,74	34,4 ; 53,6
Hypouricémiants (oui vs non)	2716	-1,38	-90,8 ; -72,8
Nombre de consultations néphrologiques dans l'année précédant l'inclusion (pour une augmentation de 1 consultation)	2407	0,28	9,5 ; 24,1

Tableau 7. Distribution des mesures répétées d'acide urique au cours du suivi et nombre d'évènements d'intérêt (N = 2781), Cohorte CKD-REIN, 2013-2018

	Médiane (IQR 25-75)	N (%)
Nombre de mesures d'acide urique par sujet	5 (3-8)	
Nombre de sujets avec		
Seulement une mesure d'acide urique		231 (8,3)
Deux mesures d'acide urique		272 (9,8)
Trois mesures d'acide urique		323 (11,6)
Quatre mesures d'acide urique ou plus		1955 (70,5)
Nombre de sujets		
Initiant un traitement de suppléance		439 (15,8)
Décédés avant initiation d'un traitement de suppléance		364 (9,5)

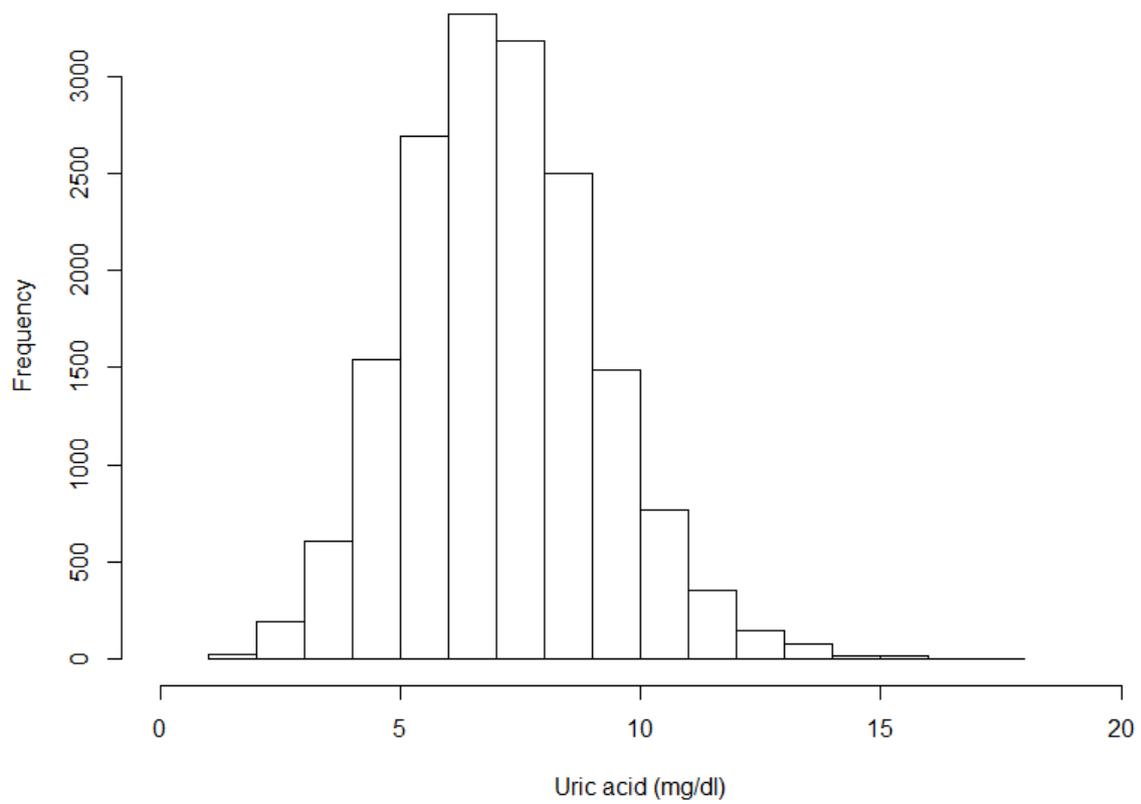


Figure 9. Distribution de l'ensemble des mesures observées d'acide urique dans la cohorte CKD-REIN ($n = 2781$), France, 2013-2018.

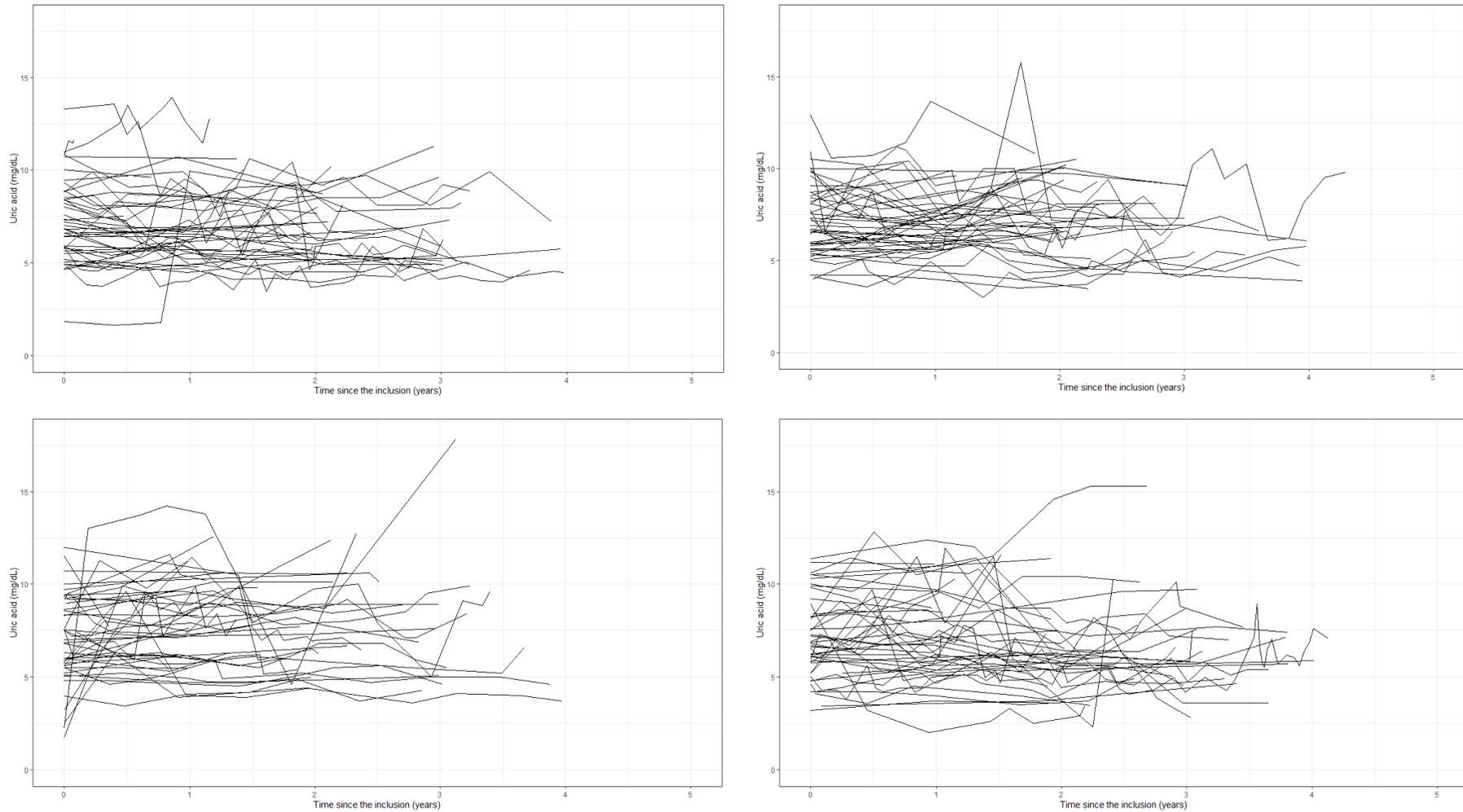


Figure 10. Trajectoires individuelles des valeurs observées d'acide urique pour quatre sous-échantillons de 50 patients choisis au hasard. CKD-REIN, France, 2013-2018.

2.3.4 Modélisation des trajectoires individuelles d'acide urique par un modèle linéaire mixte

Les résultats du modèle linéaire mixte ayant permis l'estimation des valeurs prédites d'acide urique au cours du temps sont montrés en Annexe 5, pour les 2344 patients inclus dans les modèles 2, 3A, 3B, 4A, 4B et 6. Les trajectoires individuelles observées d'acide urique (ligne bleue) et les valeurs prédites par le modèle linéaire mixte (points rouges) sont illustrées par la **Figure 11** pour quatre patients ayant des valeurs extrêmes d'acide urique.

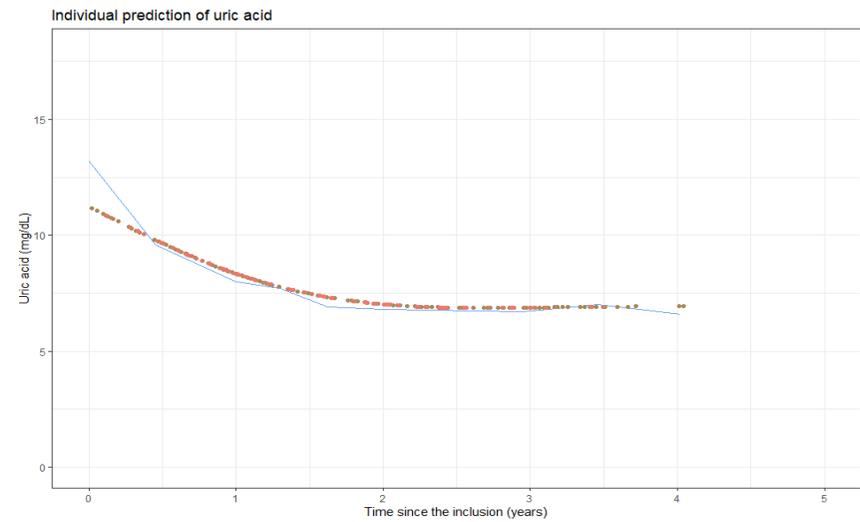
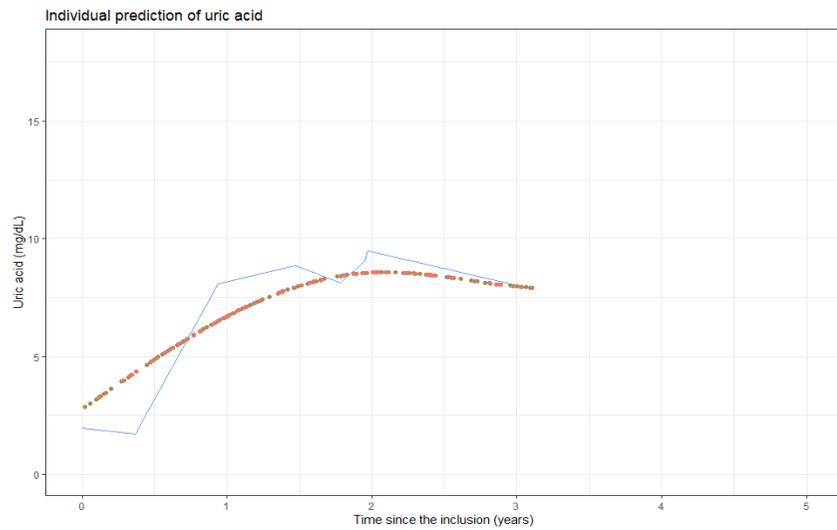
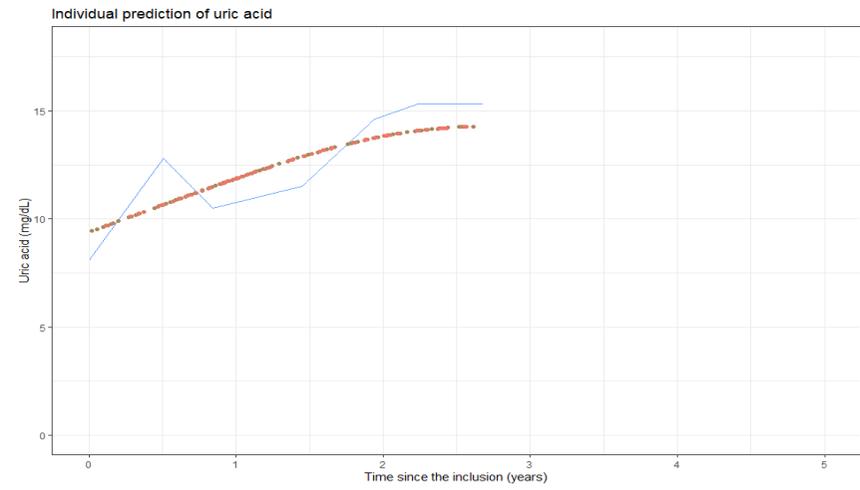
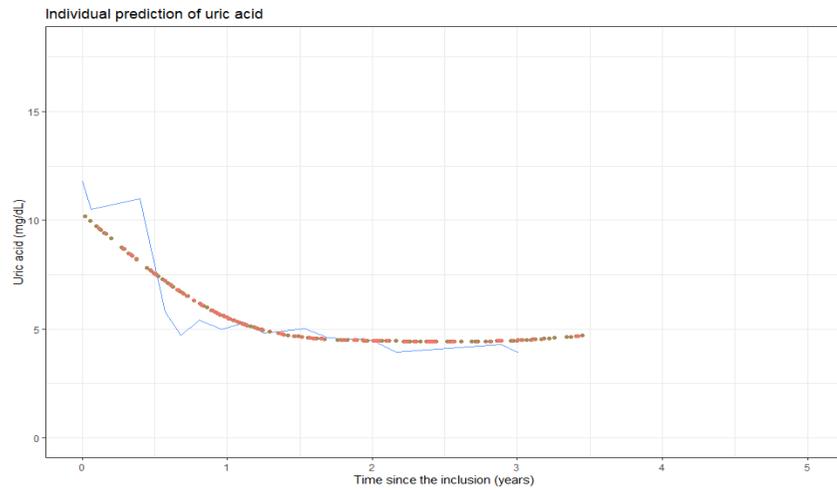
2.3.5 Analyses de survie

Au total, au cours des 3,2 années de suivi médian, 439 (15,8%) des 2781 patients ont initié un traitement de suppléance (375 par dialyse et 64 par transplantation rénale préemptive), et 264 (9,5%) sont décédés avant l'initiation d'un traitement de suppléance sur la période d'observation (de l'inclusion jusqu'au 31 juillet 2018) (**Tableau 7**). Le délai de suivi moyen pour l'initiation d'un traitement de suppléance et pour le décès était de 1,8 ans.

2.3.5.1 Modèle 2 : modèle de Cox cause-spécifique avec valeur courante d'acide urique prédite par le modèle linéaire mixte présenté ci-dessus

Après ajustement sur les facteurs listés dans la section 2.2.7.3, la valeur courante d'acide urique était associée de manière non linéaire aux risques instantanés d'initiation d'un traitement de suppléance et de décès avant traitement de suppléance (**Figure 12**). Le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance augmentait avec l'augmentation de la valeur courante d'acide urique, avec un plateau pour la valeur courante d'acide urique entre 6 et 10 mg/dl (**Figure 12A**), alors que le risque instantané de décès avant l'initiation d'un traitement de suppléance présentait une relation en forme de U avec la valeur courante de l'acide urique (**Figure 12B**).

Plus précisément, par rapport aux patients ayant un taux d'acide urique de 6 mg/dl, ceux ayant un taux d'acide urique de 4 mg/dl présentaient, à tout moment après l'inclusion dans la cohorte, une diminution de 38 % du risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance (RR 0,62, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,54 - 0,70, Modèle 2, **Tableau 8**), et ceux ayant un taux d'acide urique de 11 mg/dl présentaient un risque accru de 40 % (RR 1,40, IC à 95 % : 1,02 - 1,93, Modèle 2, **Tableau 8**).



Ligne bleue : valeurs observées d'acide urique.

Points rouges : valeurs prédites d'acide urique aux temps d'évènements observés

Figure 11. Valeurs observées et prédictions individuelles d'acide urique pour 4 sujets de la cohorte CKD-REIN ayant des valeurs extrêmes d'acide urique

L'association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance était similaire pour toutes les catégories d'âge, de sexe et d'albuminurie (valeur p pour l'interaction respectivement de 0,12, 0,38 et 0,86), mais tendait à différer selon le stade de MRC au départ (**Tableau 9**, $p=0,06$). En particulier, une valeur courante de l'acide urique supérieure à 10 mg/dl était associée à un risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance plus élevé chez les patients qui présentaient une MRC précoce à l'inclusion (stade 3 ou moins) que chez les patients qui présentaient une MRC avancée (stades 4 ou 5) (**Tableau 9**, **Figure 13**).

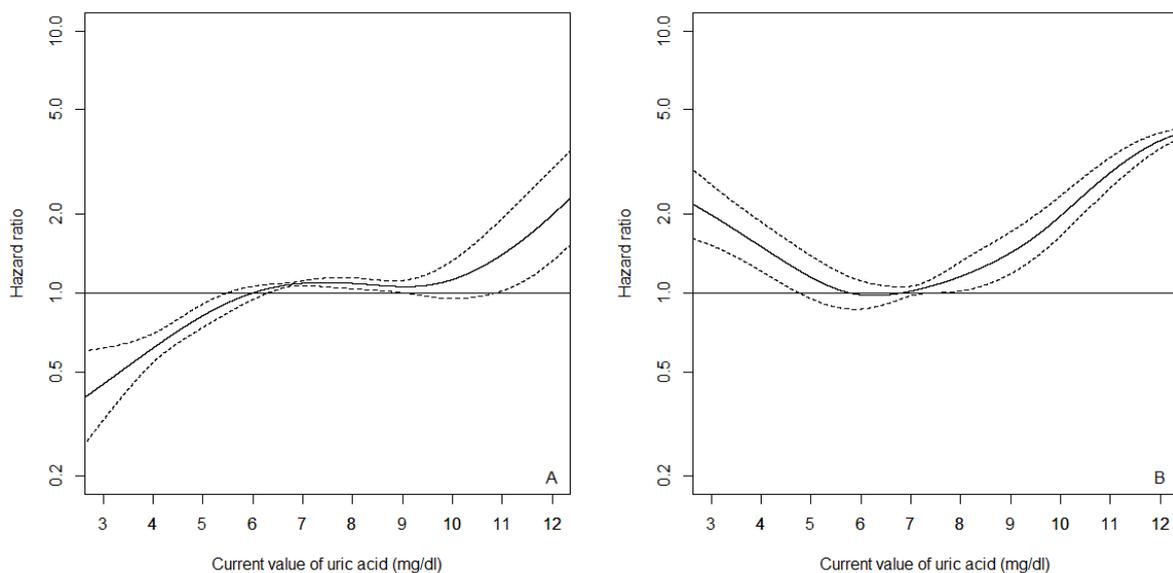


Figure 12. (A) Effet estimé de la valeur courante de l'acide urique sur le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale, ajusté pour l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, l'hypertension, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, la dyslipidémie, l'IMC, l'albuminurie, le stade de MRC, la compliance au traitement, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les hypouricémiants, tous à l'inclusion (Tableau 8). (B) Effet estimé de la valeur courante de l'acide urique sur le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance, ajusté pour la spironolactone, les antiagrégants plaquettaires et le même ensemble de facteurs que pour le risque d'initiation d'un traitement de suppléance, tous à l'inclusion (Tableau 8). La valeur de référence de l'acide urique pour le rapport de risque instantané (noté Hazard Ratio = 1 sur la Figure) indiqué sur l'axe des ordonnées a été choisie arbitrairement à 6 mg/dl, ce qui correspond à la limite supérieure de référence (Conversion de l'acide urique en mg/dl vers $\mu\text{mol/l}$, $\times 59,48$). Modèle de Cox cause-spécifique et dépendant du temps, utilisant une fonction spline pour la valeur courante de l'acide urique. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018 ($n = 2344$).

Tableau 8. Association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance et le risque instantané de décès. Modèles de Cox cause-spécifique prenant en compte l'effet non-linéaire de la valeur courante de l'acide urique (Modèle 2, n = 2344). Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018.

	Valeur courante d'acide urique	HR	IC 95%
Initiation d'un traitement de suppléance rénale	4 mg/dl	0,62	0,54 – 0,70
	6 mg/dl	1	
	8,5 mg/dl	1,07	1,02 – 1,12
	10 mg/dl	1,13	0,95 – 1,33
	11 mg/dl	1,40	1,02 – 1,93
Décès	4 mg/dl	1,53	1,23 – 1,90
	6 mg/dl	1	
	8,5 mg/dl	1,29	1,09 – 1,53
	10 mg/dl	2,00	1,68 – 2,39
	11 mg/dl	2,93	2,56 – 3,35

RR, risque relatif; IC, intervalle de confiance

Acide urique en mg/dl (conversion en $\mu\text{mol/l}$, x 59.45)

Modèle 2 ajusté sur l'âge, le sexe, le stade de MRC, la maladie rénale initiale, l'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, l'IMC, l'albuminurie, la compliance, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et d'hypouricémiants à l'inclusion pour le risque d'initiation d'un traitement de suppléance et de manière supplémentaire sur l'utilisation de la spironolactone et les antiagrégants plaquettaires à l'inclusion pour le risque de décès

Tableau 9. Association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance selon le stade de MRC à l'inclusion. Modèle de Cox cause-spécifique prenant en compte l'effet non-linéaire de la valeur courante de l'acide urique (n = 2344), Modèle 2 avec interaction entre l'acide urique et le stade de MRC à l'inclusion. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018.

	Valeur courante de l'acide urique	RR	IC 95%
MRC de stade 3 ou moins (n = 1288)			
	4 mg/dl	0,84	0,36 – 1,97
	6 mg/dl	1	
	8,5 mg/dl	1,06	0,84 – 1,35
	10 mg/dl	1,70	1,27 – 2,26
	11 mg/dl	3,30	2,13 – 5,11
MRC de stade 4 ou 5 (n = 1056)			
	4 mg/dl	0,56	0,45 – 0,71
	6 mg/dl	1	
	8,5 mg/dl	1,07	1,02 – 1,13
	10 mg/dl	1,15	1,02 – 1,30
	11 mg/dl	1,37	1,01 – 1,85

RR, risque relatif; IC, intervalle de confiance ; MRC : maladie rénale chronique

Acide urique en mg/dl (conversion en $\mu\text{mol/l}$, x 59.45)

Modèle 2 ajusté sur l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, l'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, l'IMC, l'albuminurie, la compliance, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et d'hypouricémiants à l'inclusion

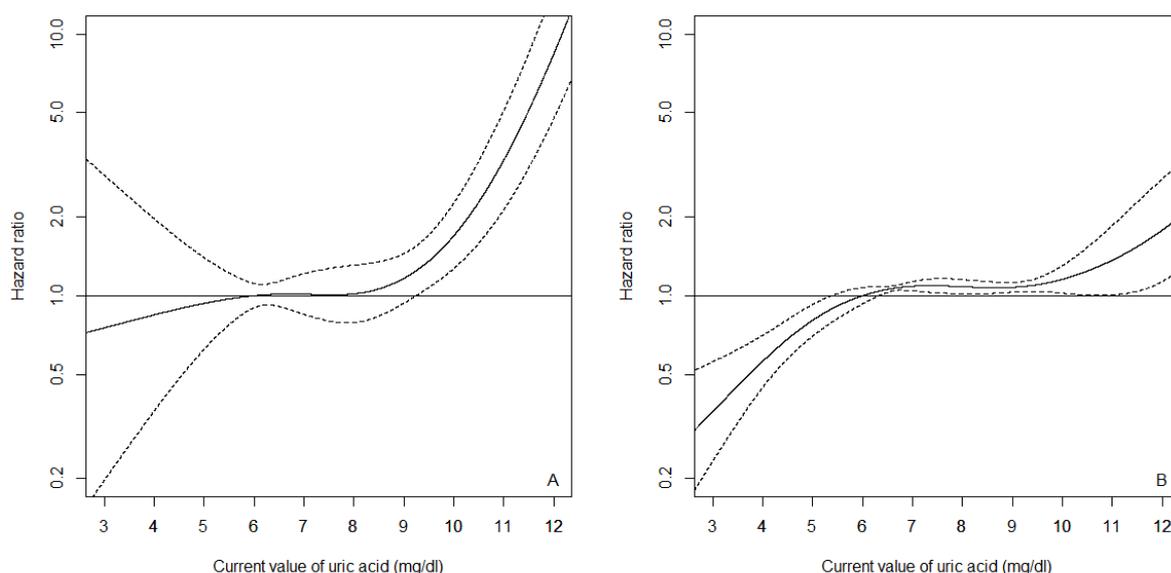


Figure 13. Effet estimé de la valeur courante de l'acide urique sur le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale chez les patients atteints de MRC au stade 3 ou plus tôt à l'inclusion (panel A, $n = 1288$ dont 49 initiations d'un traitement de suppléance), et chez les patients atteints de MRC au stade 4 ou 5 à l'inclusion (panel B, $n = 1056$ dont 325 initiations d'un traitement de suppléance), ajustés sur l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, l'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, l'IMC, l'albuminurie, la compliance, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et d'hypouricémiants tous à l'inclusion. Modèle de Cox cause-spécifique prenant en compte l'effet non-linéaire de la valeur courante de l'acide urique (Modèle 2, $n = 2344$). Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018.

Concernant le risque instantané de décès, celui-ci était le plus faible à tout moment pour les patients dont la valeur courante d'acide urique était de 6 mg/dl, et était deux fois plus élevé pour les patients dont la valeur courante d'acide urique était de 3 mg/dl ou de 10 mg/dl (**Figure 12B**, Modèle 2, **Tableau 8**). L'association était similaire pour toutes les catégories d'âge, de sexe, d'albuminurie et de stade de MRC (valeurs p pour l'interaction respectivement de 0,25, 0,68, 0,48 et 0,29).

2.3.5.2 Modèles 3A et 3B : Modèles avec prise en compte supplémentaire de la consommation de sel et de protéines

Chez les 1212 patients ayant une valeur de consommation en sel (estimée par la natriurèse des 24h) et une valeur de consommation en protides (estimée par l'urée urinaire des 24h), les associations entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané d'initiation d'un

traitement de suppléance d'une part et le risque instantané de décès d'autre part étaient très faibles par rapport aux associations retrouvées dans le Modèle 2 (**Tableau 8**), que le modèle soit ajusté ou non de manière supplémentaire sur les consommations en sel et en protéines (Modèles 3A et 3B, **Tableau 10**).

Tableau 10. Association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance et le risque instantané de décès dans le sous-échantillon de patients ayant une valeur disponible de consommation en sel et en protéines à l'inclusion (n = 1212). Modèles de Cox cause-spécifique et dépendant du temps prenant en compte l'effet non-linéaire de l'acide urique (Modèles 3A et 3B). Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018

	Valeur courante de l'acide urique	Modèle 3A		Modèle 3B	
		RR	IC 95%	RR	IC 95%
Traitement de suppléance rénale	4 mg/dl	0,75	0,42 – 1,36	0,79	0,44 – 1,42
	6 mg/dl	1		1	
	8,5 mg/dl	0,97	0,87 – 1,08	0,97	0,86 – 1,09
	10 mg/dl	0,95	0,86 – 1,04	0,89	0,78 – 1,03
	11 mg/dl	1,11	0,85 – 1,45	1,07	0,78 – 1,46
Décès	4 mg/dl	1,37	1,18 – 1,60	1,36	1,25 – 1,49
	6 mg/dl	1		1	
	8,5 mg/dl	1,28	1,10 – 1,50	1,32	1,12 – 1,56
	10 mg/dl	1,80	1,60 – 2,02	1,83	1,59 – 2,12
	11 mg/dl	2,44	2,13 – 2,79	2,53	2,00 – 3,20

RR, risque relatif; IC, intervalle de confiance

Acide urique en mg/dl (conversion en $\mu\text{mol/l}$, x 59.45)

Modèle 3A: ajusté sur l'âge, le sexe, le stade de MRC, la maladie rénale initiale, l'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, l'IMC, l'albuminurie, la compliance, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et d'hypouricémiants à l'inclusion pour l'initiation d'un traitement de suppléance et de manière supplémentaire sur l'utilisation de la spironolactone et les antiagrégants plaquettaires à l'inclusion pour le décès.

Modèle 3B: Modèle 3A ajusté de manière supplémentaire sur les consommations en sel et en protéines à l'inclusion.

2.3.5.3 Modèle 4A et 4B : comparaison des modèles de Cox et modèles conjoints sans prise en compte de l'effet non-linéaire de l'acide urique

Sans tenir compte de l'effet non-linéaire de l'acide urique, le rapport de risque instantané de survenue du décès ou d'un traitement de suppléance rénale estimé par l'approche en deux étapes (RR 1,10, IC 95% 1,07 – 1,14 ; Modèle 4A, **Tableau 11**) était plus faible que celui estimé par un modèle conjoint à effets aléatoires partagés (RR 1,20, IC 95% 1,10 – 1,31 ; Modèle 4B, **Tableau 11**).

Tableau 11. Association entre la valeur courante de l'acide urique et le risque instantané de décès ou d'initiation d'un traitement de suppléance par l'approche en deux étapes (Modèle 4A) et un modèle conjoint à effets aléatoires partagés (Modèle 4B), sans tenir compte de l'effet non-linéaire de l'acide urique

	Modèle 4A		Modèle 4B	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Valeur courante d'acide urique (par mg/dl)	1,10	1,07 – 1,14	1,20	1,10 – 1,31

RR, risque relatif; IC, intervalle de confiance

Acide urique en mg/dl (conversion en $\mu\text{mol/l}$, x 59,45)

RR ajusté sur l'âge, le sexe, le stade de MRC, la maladie rénale initiale, l'hypertension artérielle, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, l'IMC, l'albuminurie, la compliance, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone, d'hypouricémiants, de la spironolactone et d'un antiagrégant plaquettaire à l'inclusion

2.3.5.4 Modèle 5 : modèle de Cox avec acide urique à l'inclusion

Les associations retrouvées entre la valeur d'acide urique à l'inclusion et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance d'une part et le risque instantané de décès d'autre part (Modèle 5) sont plus faibles et non significatives par rapport aux associations retrouvées avec la valeur courante de l'acide urique (Modèle 2) (**Tableau 12** et **Figure 14**).

Tableau 12. Association entre la valeur courante d'acide urique (Modèle 2) ou la valeur d'acide urique à l'inclusion (Modèle 5) et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale et le risque instantané de décès. Modèle de Cox cause-spécifique prenant en compte l'effet non-linéaire de l'acide urique (N = 2344). Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018

	Valeur courante de l'acide urique (Modèle 2)		Valeur d'acide urique à l'inclusion (Modèle 5)	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Traitement de suppléance rénale				
4 mg/dl	0,62	0,54 – 0,70	0,98	0,93 – 1,04
6 mg/dl	1		1	
8,5 mg/dl	1,07	1,02 – 1,12	1,11	1,04 – 1,19
10 mg/dl	1,13	0,95 – 1,33	1,11	0,92 – 1,33
11 mg/dl	1,40	1,02 – 1,93	1,10	0,89 – 1,36
Décès				
4 mg/dl	1,53	1,23 – 1,90	0,91	0,80 – 1,03
6 mg/dl	1			
8,5 mg/dl	1,29	1,09 – 1,53	1,12	1,05 – 1,20
10 mg/dl	2,00	1,68 – 2,39	1,14	0,90 – 1,44
11 mg/dl	2,93	2,56 – 3,35	1,15	0,89 – 1,49

RR, risque relatif; IC, intervalle de confiance

Acide urique en mg/dl (conversion en $\mu\text{mol/l}$, x 59,45)

RR ajusté sur le même set de facteurs que les Modèles 2A et 2B : âge, sexe, stade de MRC, maladie rénale initiale, hypertension artérielle, diabète, antécédents cardiovasculaires, IMC, albuminurie, compliance, utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et d'hypouricémiants, tous à l'inclusion pour le traitement de suppléance ; et de manière supplémentaire sur l'utilisation de la spironolactone et les antiagrégants plaquettaire à l'inclusion pour le décès.

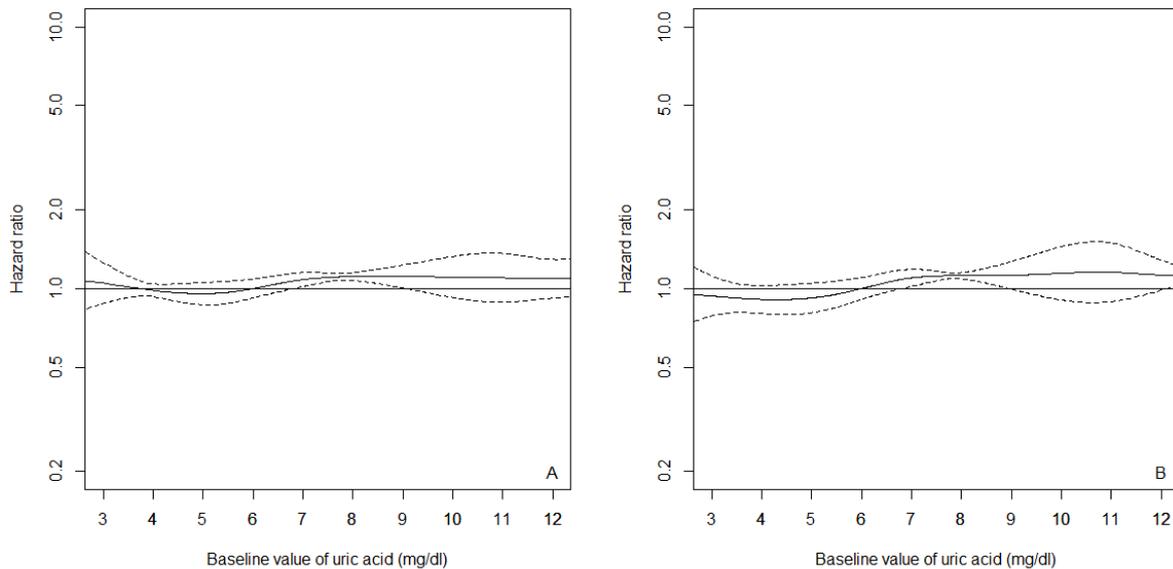


Figure 14. (A) Effet estimé de la valeur d'acide urique à l'inclusion sur le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance rénale, ajusté pour l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, l'hypertension, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, la dyslipidémie, l'IMC, l'albuminurie, le stade de MRC, l'observance du traitement, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine et d'un hypouricémiant, tous à l'inclusion (Tableau 12). (B) Effet estimé de la valeur d'acide urique à l'inclusion sur le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance, ajusté pour la spironolactone, les agents antiplaquettaires et le même ensemble que pour le traitement de suppléance, tous à l'inclusion (Tableau 12). La valeur de référence de l'acide urique pour le HR indiqué sur l'axe des ordonnées a été choisie arbitrairement à 6 mg/dl, ce qui correspond à la limite supérieure de référence. Résultats d'un modèle de Cox cause-spécifique utilisant une fonction spline pour l'acide urique à l'inclusion. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018 ($n = 2344$). Conversion de l'acide urique en mg/dl vers $\mu\text{mol/l}$, $\times 59,48$

2.3.5.5 Modèle 6 : Modèle de Cox avec valeur courante du DFG

L'association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané de décès persistait, à un niveau similaire, après ajustement supplémentaire sur la valeur courante du DFG estimé préalablement par un modèle linéaire mixte (**Tableau 13** et **Figure 15**).

Tableau 13. Association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale. Résultats d'un modèle de Cox cause-spécifique en 2 étapes prenant en compte un effet non linéaire de l'acide urique avec et sans ajustement sur la valeur courante du DFG (N = 2344). CKD-REIN cohort, France, 2013-2018.

	Valeur courante d'acide urique	Modèle 2		Modèle 6	
		RR	IC 95%	RR	IC 95%
Décès	4 mg/dl	1,53	1,23 – 1,90	1,55	1,25 – 1,93
	6 mg/dl	1		1	
	8,5 mg/dl	1,29	1,09 – 1,53	1,29	1,06 – 1,57
	10 mg/dl	2,00	1,68 – 2,39	1,92	1,55 – 2,38
	11 mg/dl	2,93	2,56 – 3,35	2,70	2,24 – 3,26

RR, risque relatif; IC, intervalle de confiance

Acide urique en mg/dl (conversion en $\mu\text{mol/l}$, x 59,45)

RR du Modèle 2 ajusté sur âge, sexe, stade de MRC, maladie rénale initiale, hypertension artérielle, diabète, antécédents cardiovasculaires, IMC, albuminurie, compliance, utilisation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone, d'hypouricémiants, de la spironolactone et des antiagrégants plaquettaires, tous à l'inclusion. RR du Modèle 6 ajusté de manière supplémentaire sur la valeur courante du DFG préalablement estimé par un modèle linéaire mixte

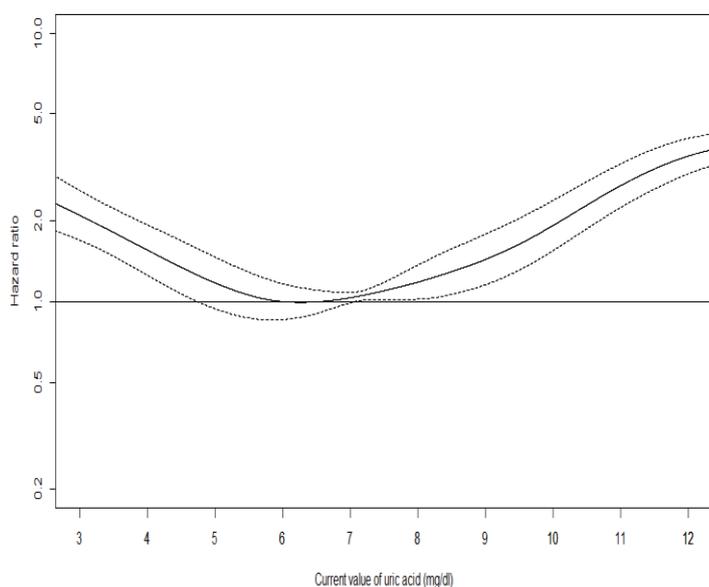


Figure 15. Effet estimé de la valeur courante d'acide urique sur le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale, ajusté sur l'âge, le sexe, la maladie rénale initiale, l'hypertension, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, la dyslipidémie, l'index de masse corporelle, l'albuminurie, le stade de MRC, la compliance aux traitements, l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, d'hypouricémiants, de spironolactone et d'antiagrégants plaquettaires, tous à l'inclusion et sur la valeur courante du DFG (Modèle 6 du Tableau 13). Résultats d'un modèle de Cox cause-spécifique en 2 étapes utilisant une fonction spline sur l'acide urique. Cohorte CKD-REIN, France, 2013-2018 (n = 2344).

2.4 Discussion

En utilisant les données longitudinales d'une étude de cohorte multicentrique, prospective, française, nous avons mis en évidence que l'association entre la progression de la MRC jusqu'à l'initiation d'un traitement de suppléance et le décès d'une part, et la valeur courante d'acide urique d'autre part, suivait une relation non linéaire. Après ajustement sur des facteurs de risque majeurs de progression de la MRC, le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance augmentait avec l'augmentation de la valeur courante d'acide urique, avec un plateau entre 6 et 10 mg/dl. L'association entre le risque instantané de décès avant initiation d'un traitement de suppléance et la valeur courante d'acide urique suivait une relation en U, avec un risque instantané au plus bas pour des valeurs d'acide urique de 6 mg/dl et des risques deux fois plus élevés pour des valeurs d'acide urique de 3 et de 10 mg/dl par rapport à une valeur de 6 mg/dl. L'association entre ces événements et la valeur d'acide urique à l'inclusion dans la cohorte était beaucoup plus faible, voire absente, pour les deux événements.

Des modèles expérimentaux animaux ou cellulaires ont précédemment montré que l'hyperuricémie pourrait être à l'origine d'une MRC et/ou l'accélérer (Sanchez-Lozada et al. 2020; Johnson et al. 1999), en entraînant un dysfonctionnement mitochondrial (Laura Gabriela Sánchez-Lozada et al. 2012), une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (Mazzali et al. 2001), une sclérose au niveau des artérioles afférentes (Mazzali et al. 2002; Laura G. Sánchez-Lozada et al. 2005), des mécanismes pro-inflammatoires, ou des dépôts de cristaux d'urate de sodium dans les tubules rénaux (Bjornstad et al. 2016, 2018). Plusieurs études épidémiologiques ont également retrouvé que l'hyperuricémie était associée avec la progression de la MRC (Tsai et al. 2018; Chang et al. 2015; Uchida et al. 2015; Shi et al. 2012; Srivastava et al. 2018; Nacak et al. 2014; Iseki et al. 2004; Tsai et al. 2017), mais la plupart n'a utilisé qu'une mesure d'acide urique à l'inclusion dans les cohortes, et seulement deux ont étudié la forme de la relation entre la valeur d'acide urique à l'inclusion et l'initiation d'un traitement de suppléance et le décès avant initiation d'un traitement de suppléance rénale (Tsai et al. 2018; Srivastava et al. 2018). Comme nous, ils n'ont pas trouvé ou ont trouvé une association faible entre la valeur d'acide urique à l'inclusion et le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance après ajustement sur la valeur du DFG à l'inclusion. Ces résultats concernant la valeur d'acide urique à l'inclusion contrastent nettement avec nos résultats concernant la valeur courante d'acide urique, qui suggèrent une forte augmentation du risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance pour des valeurs de plus de 11 mg/dl

d'acide urique, et même de 10 mg/dl chez les patients avec une MRC modérée, de stades 2 ou 3 à l'inclusion. Les divergences entre les résultats à l'inclusion ou utilisant les données longitudinales pourraient peut-être expliquer pourquoi d'autres études n'ont retrouvé aucune association entre l'acide urique et l'initiation d'un traitement de suppléance (Sturm et al. 2008; Madero et al. 2009; Liu et al. 2012; Nacak et al. 2015). Par ailleurs, nous avons confirmé l'association plus forte entre les valeurs élevées d'acide urique et le risque d'initiation d'un traitement de suppléance chez les patients ayant une MRC modérée comme cela a été observé précédemment (Srivastava et al. 2018). Par contre, nous n'avons pas retrouvé que le sexe ou le niveau d'albuminurie modifiait l'association entre l'acide urique et le risque d'initiation d'un traitement de suppléance, contrairement à d'autres études qui avaient trouvé une association significative seulement chez les femmes (Iseki et al. 2004) et une association plus forte chez les patients sans albuminurie (Tsai et al. 2017).

La relation en U retrouvée dans notre étude entre la valeur courante d'acide urique et le décès a déjà été retrouvée dans des études antérieures, l'une ayant inclus des patients dialysés européens (Zawada et al. 2020) et l'autre s'étant intéressée à des patients coréens sans MRC à l'inclusion (Cho et al. 2018), mais ces études n'avaient étudié que la valeur d'acide urique à l'inclusion. Chez des patients présentant une MRC non suppléée, deux études ont retrouvé une relation en J avec un risque instantané de décès augmenté pour des valeurs d'acide urique à l'inclusion de plus de 9 mg/dl pour une étude (Srivastava et al. 2018) ou de plus de 11 mg/dl pour l'autre étude (Tsai et al. 2018), après ajustement sur la valeur du DFG à l'inclusion. Nous retrouvons également un risque instantané de décès augmenté pour des valeurs basses d'acide urique. Une des explications possibles de ce résultat est que l'acide urique est impliqué dans des mécanismes de réduction du stress oxydatif et qu'une augmentation modérée de l'acide urique est nécessaire pour contrebalancer les dommages oxydatifs, particulièrement dans un contexte d'artériosclérose. Il serait intéressant de répliquer nos analyses en s'intéressant plus particulièrement à la mortalité cardiovasculaire pour voir si cet excès de mortalité peut être expliqué par ce point. Si la mortalité cardiovasculaire est effectivement associée avec la valeur courante d'acide urique en suivant une relation en U, cela pourrait potentiellement expliquer pourquoi les essais sur les hypouricémiants ont retrouvé des résultats négatifs concernant la mortalité cardiovasculaire (Badve et al. 2020; Doria et al. 2020). Une autre explication pourrait être que les patients avec des niveaux bas d'acide urique ont un statut nutritionnel précaire, comme les patients hémodialysés (Beberashvili et al. 2016). Cependant, l'ampleur de

l'association entre acide urique et décès n'était pas modifiée après un ajustement supplémentaire sur les apports en sel et en protéines des patients. Enfin, comme Tsai et al l'ont retrouvé pour des valeurs d'acide urique à l'inclusion, nous avons trouvé que l'association entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané de décès était quasiment inchangé après un ajustement supplémentaire pour des valeurs longitudinales du DFG, suggérant que des valeurs d'acide urique en-dessous de 4 mg/dl et au-dessus de 8 mg/dl seraient des marqueurs de risque de décès, indépendamment du déclin de la fonction rénale.

Notre étude a des forces et des limites. Premièrement, la cohorte CKD-REIN est une large cohorte, prospective, multicentrique, basée sur un échantillon national représentatif de l'offre de soins en néphrologie proposée en France, ce qui nous a permis de réaliser des analyses statistiques avec une puissance adéquate et de pouvoir généraliser nos résultats à l'ensemble des patients suivis en néphrologie pour une MRC non suppléée en France (Stengel et al. 2014).

Deuxièmement, grâce à des mesures fréquentes d'acide urique réalisées chez les patients, nous avons été en mesure de prendre en compte les changements d'acide urique au cours du temps et d'estimer l'association non linéaire entre la valeur courante d'acide urique et le risque instantané de décès et de progression de la MRC vers l'initiation d'un traitement de suppléance, association que nous avons retrouvé beaucoup plus forte qu'avec seulement une valeur d'acide urique mesurée à l'inclusion. Cependant, nous avons utilisé une approche en deux étapes qui n'a pas pris en compte la sortie d'étude informative dans le modèle mixte (étape 1), ni l'incertitude de prédiction du modèle mixte dans le modèle de survie (étape 2). Comme nous l'avons expliqué, une modélisation conjointe serait plus adaptée dans ce type de situation (Rizopoulos 2012), mais le package JM, permettant d'estimer des modèles conjoints, ne permet pas encore de prendre en compte un effet non linéaire du marqueur biologique sur les événements étudiés. Toutefois, lorsque nous avons supposé (à tort) un effet linéaire de l'acide urique sur les événements d'intérêt pour comparer les résultats d'une approche en deux étapes et la modélisation conjointe, nous avons retrouvé que les rapports de risque instantanés d'événements étaient plus élevés dans la modélisation conjointe par rapport à l'approche en deux étapes. On peut donc se demander si les rapports de risques instantanés de décès et d'initiation d'un traitement de suppléance associés aux valeurs seuils d'acide urique décrites précédemment ne seraient pas sous-estimés. Cependant, on peut également se demander si les

intervalles de confiance que nous avons obtenus avec l'approche en deux étapes reflètent bien toute l'incertitude puisque celle liée à la prédiction du modèle mixte est négligée. Cela dit, on notera la similarité des résultats obtenus entre cette approche en deux étapes et celle du modèle de Cox naïf préliminaire estimé en une seule étape à partir de l'acide urique observé et non prédit. Cette similarité peut peut-être en partie s'expliquer par le fait que les mesures d'acide urique sont suffisamment fréquentes pour la très grande majorité des patients pour ne pas induire de différence majeure entre les deux approches. La problématique de l'effet non linéaire d'un marqueur clinique ou biologique sur un évènement, comme nous l'avons retrouvée dans notre étude, est récurrente en médecine. Des développements sont donc actuellement en cours dans le package R-INLA (Niekerk, Bakka, and Rue 2020) pour modéliser conjointement l'effet d'un marqueur biologique sur un évènement, en tenant compte de l'effet potentiellement non linéaire de ce marqueur sur l'évènement. Il sera utile de réestimer les associations lorsque que ces développements seront disponibles.

Par ailleurs, nous ne pouvons pas exclure des biais de confusion résiduels. Premièrement, nous n'avons pas pris en compte de facteurs génétiques. Il aurait notamment été intéressant d'étudier si l'association entre l'acide urique et les évènements est similaire chez des patients avec ou sans mutation sur le gène *UMOD*. Deuxièmement, nous n'avons pu ajuster sur des facteurs diététiques que dans une analyse de sensibilité, car l'estimation des apports quotidiens en sel et en protéines via la mesure de l'urée et du sodium urinaire sur 24h n'était disponible que pour la moitié des patients de l'analyse principale. Les résultats de cette analyse montrent que l'association entre la valeur courante de l'acide urique et les évènements d'intérêt était plus faible après ajustement sur ces habitudes alimentaires mais ceci était certainement plus lié à un biais de sélection dans le sous échantillon de patients concernés, qu'à un réel effet de confusion des facteurs diététiques. En effet, en ajustant ou non sur ces facteurs dans le sous-échantillon concerné, les résultats étaient très similaires.

De plus, nos résultats peuvent souffrir de biais de sélection. En effet, nous avons choisi de n'inclure dans notre échantillon que les patients ayant une mesure d'acide urique à l'inclusion car nous avons considéré, au moment des analyses, qu'il était important d'avoir une mesure d'acide urique entourant l'inclusion pour la description de l'acide urique observée à l'inclusion. Cependant, nous aurions dû, pour éviter une perte d'information, réintégrer les patients n'ayant

pas de mesure d'acide urique à l'inclusion dans les analyses d'association puisque le modèle linéaire mixte permet l'estimation des trajectoires d'un biomarqueur sans nécessairement de mesure au temps T0. Nous nous sommes rendu compte de cette erreur tardivement et les modèles étaient déjà avancés, raison pour laquelle nous n'avons pas refait les analyses avec les 164 patients manquants. Cela dit, les 2781 patients inclus avaient des caractéristiques à l'inclusion similaires à l'ensemble de la cohorte, ce qui peut être en faveur d'un biais de sélection limité de notre échantillon d'analyse par rapport à la cohorte entière qui, elle-même, est supposée être représentative de l'ensemble des patients suivis en France. Par ailleurs, lors des modèles multivariés, une nouvelle sélection des patients a été faite puisque les modèles ne prennent en compte que des patients avec des données complètes sur les variables incluses dans les modèles. De la même manière, nous avons comparé les 2344 patients inclus dans les modèles aux 3033 patients de la cohorte CKD-REIN et nous avons seulement noté qu'une proportion légèrement plus élevée de patients étaient traités par hypouricémiant dans l'échantillon d'analyse (35,5%) par rapport à la cohorte entière (33,0%). Cette différence semblait raisonnable sur le plan clinique. Pour toutes ces raisons, et en raison également de la grande taille de l'échantillon d'analyse, du nombre conséquent d'évènements observés, et du grand nombre de données répétées d'acide urique, nous n'avons réalisé aucune imputation des valeurs manquantes, même si nous reconnaissons qu'une imputation multiple aurait pu être d'intérêt, au moins en analyse de sensibilité.

Enfin, notre étude ne résout pas la problématique du rôle potentiel causal joué par l'acide urique dans la progression de la MRC. A ce jour, plusieurs essais cliniques ont cherché à savoir si l'utilisation d'hypouricémiants pouvait ralentir la progression de la MRC. Une méta-analyse récente des essais cliniques publiés (Chen et al. 2020) et incluant les deux plus récents (Badve et al. 2020; Doria et al. 2020), a suggéré que les hypouricémiants pourraient atténuer le déclin du DFG (en combinant les résultats de 19 essais) mais n'a pas mis en évidence de bénéfice des hypouricémiants sur une progression de la MRC jusqu'à un stade d'initiation du traitement de suppléance par rapport à un placebo chez des patients présentant une MRC non suppléée (en combinant les résultats de huit essais). Les essais inclus dans cette méta-analyse étaient hétérogènes, en termes de stade de MRC des patients à l'inclusion, de temps de suivi (courts dans de nombreux essais) et de qualité (souvent sans analyse en intention de traiter, surtout pour les essais qui reportaient une diminution du déclin du DFG, d'où la conclusion générale des auteurs de cette méta-analyse sur l'absence de bénéfice des hypouricémiants). Les deux essais

récents inclus dans cette méta-analyse étaient de très bonne qualité, mais ont ciblé des populations spécifiques (diabétiques de type 1 et patients ayant un taux élevé d'albuminurie) (Badve et al. 2020; Doria et al. 2020), et ne sont donc, peut-être, pas généralisables à la population entière des patients présentant une MRC non suppléée. Depuis la publication des recommandations internationales de prise en charge de la MRC en 2012 (KDIGO 2013), il n'y a donc toujours pas d'évidence suffisante pour proposer des hypouricémiants aux patients présentant une MRC non suppléée dans le but de ralentir la progression de leur MRC. Pour explorer de manière plus précise cette notion de causalité grâce à des cohortes telles que la cohorte CKD-REIN, une solution pourrait être l'utilisation de modèles statistiques prenant en compte les relations dynamiques et bidirectionnelles (Taddé et al. 2020) qui existe potentiellement entre l'acide urique et la fonction rénale. Ces modèles pourraient permettre de mieux comprendre le sens de la relation entre l'hyperuricémie et le déclin de la fonction rénale en identifiant les influences temporelles entre ces deux entités à n'importe quel moment de la MRC mais aussi dans chaque stade de MRC pour voir si les influences entre ces deux dimensions changent en fonction du stade de la MRC. Même si notre étude ne permet pas de conclure sur la causalité ou non de l'acide urique dans la progression de la MRC ou le risque de décès chez des patients présentant une MRC non suppléée, la forte association retrouvée dans notre cohorte, représentative des patients présentant une MRC de stade 3 à 4 et des soins courants de néphrologie en France, suggère qu'une valeur d'acide urique au-delà de 10 mg/dl est un marqueur de risque de progression de la MRC et qu'une valeur en-dessous de 4 mg/dl et au-dessus de 10 mg/dl est un marqueur de risque de décès chez ces patients. Ces niveaux critiques d'acide urique doivent être vus comme des signaux d'alarme pour les néphrologues, et particulièrement pour les patients présentant une MRC modérée, étant donné nos résultats montrant une association encore plus forte chez eux entre l'acide urique et la progression vers un stade nécessitant un traitement de suppléance.

En conclusion, la valeur courante d'acide était associée avec le risque instantané d'initiation d'un traitement de suppléance et de décès avant traitement de suppléance dans la cohorte CKD-REIN et cette association entre l'acide urique et le décès persistait après ajustement sur la valeur courante du DFG. Chez des patients présentant une MRC non suppléée, l'acide urique semble être un marqueur de risque important de décès quand la valeur d'acide urique est en-dessous de 4 mg/dl ou au-dessus de 8 mg/dl, et de progression vers un stade nécessitant un traitement de suppléance lorsque la valeur d'acide urique est au-dessus de 10 mg/dl. Bien que deux essais

cliniques ont montré que la réduction des taux d'acide urique par des hypouricémiants ne semblait pas influencer le risque de décès et d'initiation d'un traitement de suppléance chez des patients sélectionnés à haut risque de progression ou chez des patients diabétiques de type 1 présentant une néphropathie diabétique, nous pensons que nos résultats doivent encourager les néphrologues à prêter plus attention aux patients dont les niveaux d'acide urique tendent vers ces seuils et à être plus stricts dans le contrôle des facteurs de cardio- et de néphro-protection chez ces patients.

3. PARTIE 2 : ASSOCIATION ENTRE LA REALISATION D'UNE TRANSPLANTATION RENALE PREEMPTIVE, LA DUREE DE DIALYSE AVANT TRANSPLANTATION ET L'ECHEC DE GREFFE

3.1 Introduction

3.1.1 Contexte

La transplantation rénale peut être réalisée après un certain temps de dialyse ou avant même d'avoir débuté celle-ci : la transplantation rénale est alors dite « préemptive ». Elle représente, en France, environ 13% des transplantations rénales de l'adulte et 4,1% des cas incidents d'IRCT (REIN 2018). En 2018, 464 adultes ont reçu une transplantation rénale préemptive (TRP) en France dont 40% avec un donneur vivant et 8,6% étaient des greffes combinées avec un autre organe. Environ 70% de ces transplantations sont réalisées chez des patients âgés de moins de 60 ans et la majorité d'entre elles (62%) sont réalisées chez des receveurs de sexe masculin (REIN 2018). Les patients adultes transplantés préemptivement présentaient plus souvent des glomérulonéphrites chroniques ou une polykystose rénale autosomique dominante. Chez les enfants, en 2018, 28 ont reçu une TRP, soit une proportion de 22% des patients incidents en IRCT et la moitié de ces transplantations a été réalisée grâce à un donneur vivant.

La TRP s'est développée autour de plusieurs arguments : d'une part, on sait que la transplantation rénale est associée à une diminution de la mortalité chez les patients insuffisants rénaux terminaux par rapport aux patients dialysés (Wolfe et al. 1999). En évitant la dialyse, les patients évitent une période où le risque instantané de décès est plus important. D'autre part, les patients évitent la morbidité liée à la dialyse, notamment cardiovasculaire, et aux procédures concernant les abords de dialyse (mise en place de cathéters veineux ou création de fistule artério-veineuse pour l'hémodialyse ou mise en place de cathéter intra-abdominal pour la dialyse péritonéale).

Avant nos deux études publiées dans le cadre de cette thèse, plusieurs études américaines avaient montré que, chez les enfants et chez les adultes, la TRP avait de meilleurs résultats que

la transplantation rénale réalisée après une période de dialyse, et ce, quel que soit le type du donneur.

Dans la population adulte, parmi les greffes avec donneur vivant, il avait été montré que les patients greffés aux Etats-Unis avant la mise en dialyse avaient une survie meilleure que ceux greffés après une période de dialyse (Mange, Joffe, and Feldman 2001). Ces résultats ont été confirmés dans une cohorte américaine avec une réduction du risque instantané de perte du greffon, en tout temps après la transplantation, de 25% chez les patients greffés de façon préemptive avec donneurs décédés par rapport à ceux greffés après dialyse et de 27% pour les patients greffés avec donneurs vivants (Kasiske 2002). Cette dernière étude a également retrouvé une meilleure survie du patient, avec une réduction significative de 16% du risque instantané de décès en faveur du groupe ayant reçu une TRP (Kasiske 2002). Ces résultats ont été quelque peu nuancés par une étude qui a montré que la survie du greffon n'était pas diminuée chez les patients transplantés après une courte période de dialyse, c'est-à-dire avec mise en dialyse depuis moins de 6 mois par rapport aux patients ayant bénéficié d'une TRP (Goldfarb-Rumyantzev et al. 2005). Après 6 mois de dialyse, la survie du greffon était diminuée par rapport aux patients greffés avant dialyse et ce risque augmentait avec le temps passé en dialyse (Goldfarb-Rumyantzev et al. 2005).

Dans la population pédiatrique, il avait été retrouvé que les enfants recevant une TRP avaient également une meilleure survie de la greffe par rapport aux patients recevant une TR après une période de dialyse de plus de 1 an (Amaral et al. 2016).

En Europe, la TRP s'est développée de façon plus tardive, notamment en France. En 1992, seulement 6,1% des greffes rénales étaient réalisées de façon préemptive en Europe (Berthoux et al. 1996), alors que cette proportion atteignait déjà 13,2% aux Etats-Unis entre 1995 et 1998 (Kasiske 2002). En 2013, en France, selon le rapport de l'Agence de la Biomédecine, la proportion de TRP était de 15,7% et était similaire à la proportion enregistrée aux Etats-Unis en 2012 (15,2%) (Matas et al. 2014).

Peu d'études européennes de grande ampleur ont été réalisées sur les résultats de la TRP. Une étude réalisée chez des enfants au sein de la zone Eurotransplant (regroupant l'Allemagne, le Luxembourg, les Pays-Bas, la Belgique, l'Autriche et la Slovénie) a montré de meilleurs résultats de la TRP, avec une diminution du nombre de rejets aigus et une meilleure survie du greffon, même si cette association n'avait pas été retrouvée dans le sous-groupe des patients greffés préemptivement avec un donneur décédé (Cransberg et al. 2006). Cette étude avait analysé les transplantations réalisées entre 1990 et 2000. A notre connaissance, il n'existait pas,

chez les enfants, d'études européennes plus récentes. Chez les adultes, plusieurs études européennes avaient été précédemment publiées sur le sujet et n'avaient pas mis en évidence de différence de survie entre les patients ayant reçu une TRP et ceux ayant reçu une transplantation rénale non préemptive (TRNP). C'était le cas d'un rapport européen ERA-EDTA ancien, avec une inclusion des patients réalisée entre 1987 et 1992, avec des registres nationaux incomplets à cette époque (Berthoux et al. 1996) et aussi d'une étude française ayant évalué entre 2000 et 2004 l'association entre la survie du greffon et le temps passé en dialyse avant la transplantation, dans quatre centres participant au registre DIVAT (Kessler et al. 2011). Ceci contrastait nettement avec la littérature américaine, qui considérait comme acquis que la TRP soit associée avec une meilleure survie du greffon ou du patient (Kasiske 2002; Mange, Joffe, and Feldman 2001) et qui retrouvait que plus le temps passé en dialyse avant la transplantation rénale était important, plus le risque instantané de décès ou de perte de greffon augmentait (Goldfarb-Rumyantzev et al. 2005).

Une des raisons pouvant potentiellement expliquer les discordances entre les résultats européens et américains étaient les caractéristiques des patients au moment de la greffe. En effet, les patients greffés de façon préemptive aux Etats-Unis étaient plus souvent caucasiens, avec un plus haut niveau d'éducation (Kasiske 2002), alors qu'il s'agissait plus souvent de patients diabétiques de type 2 dans l'étude française DIVAT (Kessler et al. 2011). De plus, le système de soins étant très différent entre les Etats-Unis et les pays européens, il était possible que les résultats retrouvés aux Etats-Unis ne soient pas généralisables aux pays européens. Ceci était particulièrement vrai chez les enfants. En effet, par rapport aux autres pays dans le monde, le système français alloue aux enfants un accès particulièrement prioritaire à la TR : le temps passé sur liste d'attente est assez court (moins de 6 mois), les donneurs pédiatriques sont alloués de manière préférentielle aux enfants (> 80% des donneurs pédiatriques) et la proportion de greffes réalisées avec un donneur vivant est plutôt faible (< 20% des TR pédiatriques). Chez les adultes, aux Etats-Unis, les patients recevant une TRP étaient plus souvent des patients ayant une assurance privée (Kasiske 2002; Grams et al. 2013) alors qu'en France, l'assurance maladie est universelle et la MRC est prise en charge à 100%. Nous avons également émis l'hypothèse que ces différences puissent être expliquées par une morbidité plus importante en dialyse aux Etats-Unis par rapport à la France, puisque la probabilité de survie à 2 ans des patients incidents en dialyse était de 62.6% en 2002 (Helanterä et al. 2014) et de 64.4% en 2008 aux Etats-Unis (USRDS 2014) alors qu'elle était de 73% en France entre 2002 et 2013 (REIN 2013). Enfin, les études européennes étaient souvent anciennes, avec un faible nombre de centres

inclus et sur une courte période d'inclusion, rendant possible un manque de puissance pour mettre en évidence une différence comme celle retrouvée aux Etats-Unis.

Au-delà de ces discordances, malgré un ajustement sur de multiples facteurs de confusion dans les études mentionnées précédemment, un biais de confusion inhérent au choix des patients recevant une TRP pouvait persister. En effet, les patients recevant une TRP dérivent d'un groupe sélectionné de patients qui sont inscrits sur la liste d'attente de transplantation rénale avant le début d'un traitement de suppléance par dialyse. Il est probable que ces patients soient différents des patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation rénale après le début de la dialyse chronique, mais il n'existe pas de données dans la littérature à ce sujet. Une manière de contrôler les biais de confusion potentiels par le schéma d'étude serait de mener une étude qui randomiserait les patients entre les deux groupes de traitement (TRP/TRNP). Cependant, cette randomisation n'est pas possible en pratique. En effet, on ne peut pas décider à l'avance de réaliser une TRP chez un patient, puisqu'on ne sait pas quand un greffon sera disponible et compatible pour lui et si son état de santé lui permettra d'attendre sans avoir recours à la dialyse. Il faudrait alors également répartir les greffes selon le type de donneur, ce qui n'est pas non plus possible ; d'une part, car cela exclurait les patients pour qui aucun donneur vivant n'est disponible et d'autre part, il serait éthiquement discutable de réaliser une greffe avec donneur décédé alors qu'il existe un donneur vivant potentiel dans l'entourage du patient et que l'on sait que les résultats en termes de survie de la greffe sont meilleurs avec une greffe de donneur vivant. Une des approches possibles pour éviter ce biais pouvait être de comparer les patients ayant reçu une TRP aux patients ayant reçu une TRNP, parmi le sous-groupe de patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de greffe rénale. Au moment où nous avons réalisé ces deux études, aucune autre, à notre connaissance, n'avait réalisé d'analyse dans ce sous-groupe de patients, que ce soit chez les enfants ou chez les adultes.

Devant cette situation d'incertitude en Europe, une étude européenne de plus grande ampleur était donc nécessaire afin d'évaluer si la réalisation d'une TRP est associée à une meilleure survie de la greffe, en France, chez les enfants et chez les adultes.

3.1.2 Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de la TRP sur la survenue d'un échec de greffe en comparant la survie globale de la greffe entre les patients ayant reçu une

TRP et ceux ayant reçu une TRNP, dans deux populations distinctes : les adultes transplantés rénaux en France d'une part, et les enfants transplantés rénaux en France d'autre part.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer l'effet de la TRP sur la survie des patients d'une part et sur la survie du greffon d'autre part, de façon spécifique, chez les adultes seulement (la part des échecs de greffe liées aux décès étant très faible chez les enfants) ;
- d'étudier la survie du greffon en fonction de la durée de dialyse avant transplantation rénale, dans ces deux populations (adulte/enfant) ;
- d'évaluer l'impact de la TRP sur la survenue d'un échec de greffe en comparant la survie globale de la greffe entre les patients ayant reçu une TRP et ceux ayant reçu une TRNP, parmi les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation rénale, dans ces deux populations (adulte/enfant) .

3.2 Matériel et Méthodes

3.2.1 Population

3.2.1.1 REIN / CRISTAL

Les données provenaient du registre national REIN, constitué de l'agrégation des informations sur la greffe, issues de la base de données CRISTAL et de celles de la dialyse, issues de la base de données DIADEM. Le registre REIN concerne l'ensemble des patients en traitement de suppléance pour une IRCT, par dialyse ou transplantation rénale, en France métropolitaine et dans les DROM-TOM. Il est géré par l'Agence de la biomédecine. Il a été créé en 2001 avec le recueil des informations des patients pour seulement quatre régions. Depuis 2011, l'ensemble des régions de France métropolitaine et d'outre-mer a intégré le réseau. Les données nécessaires à notre étude ne provenaient que de la base de données CRISTAL. Tous les centres de transplantation rénale y renseignent de façon prospective les informations relatives aux patients au moment de l'inscription sur la liste d'attente, au cours du suivi avant et après greffe, et jusqu'au décès ou la perte du greffon. Cette base de données est exhaustive depuis sa création, en 1994. Pour obtenir les données nécessaires à notre étude, l'accord de chaque centre de transplantation rénale a été obtenu par écrit.

3.2.1.2 Critères d'inclusion et période de suivi

▪ **DANS LA POPULATION DES ADULTES TRANSPLANTES RENAUX EN FRANCE**

Nous avons inclus les patients qui ont reçu une première transplantation rénale après l'âge de 18 ans, en France métropolitaine, entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2012 afin de permettre un recul d'au moins un an pour toutes les transplantations, la date de censure administrative ayant été fixé au 31 décembre 2013, pour avoir un recul d'au moins un an pour toutes les transplantations. Nous avons fait le choix d'étudier les transplantations seulement après 2002, malgré la disponibilité de données dès 1994, car le registre REIN a été créé en 2001 et il nous paraissait important d'avoir une information fiable sur le recours ou non à une dialyse chronique préalablement à la première transplantation rénale. Cette vérification a donc pu être réalisée grâce aux données de dialyse recueillies dans DIADEM.

Nous avons exclu les patients âgés de moins de 18 ans à la date d'inscription sur la liste d'attente d'une transplantation rénale car ceux-là bénéficient de la priorité nationale allouée aux enfants pour l'attribution d'une greffe rénale. Nous avons également exclu les patients qui ont bénéficié d'une greffe multi-organes à la première transplantation. Ces patients ont été exclus au moment de l'extraction par l'Agence de la biomédecine. Aucune donnée n'était donc disponible pour eux.

Pour répondre à l'objectif concernant la population des adultes inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation rénale, nous avons exclu tous les patients qui avaient été inscrits sur la liste d'attente après l'initiation de la dialyse chronique.

▪ **DANS LA POPULATION DES ENFANTS TRANSPLANTES RENAUX EN FRANCE**

Nous avons inclus les patients qui ont été inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale avant 18 ans et qui ont reçu une première transplantation rénale avant l'âge de 19 ans, en France métropolitaine, entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2012. La période d'inclusion était plus longue que chez les adultes, du fait de la rareté des greffes et événements en pédiatrie. La date de censure administrative était le 31 juillet 2015.

Nous avons également exclu les patients qui ont bénéficié d'une greffe multi-organes à la première transplantation.

Pour répondre à l'objectif concernant la population des enfants inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation rénale, nous avons exclu tous les patients qui avaient été inscrits sur la liste d'attente après l'initiation de la dialyse chronique.

3.2.2 Evènements d'intérêt

3.2.2.1 Evènement d'intérêt principal

Nous nous sommes intéressés à un évènement d'intérêt composite relatif à l'échec de la greffe (« event free survival ») (**Figure 16**). Celui-ci était défini par le premier évènement se produisant parmi le retour en dialyse, le décès, ou une deuxième greffe rénale. Les patients, chez qui aucun des trois évènements n'était survenu à la date de censure administrative ont été censurés à la première de ces dates. Le critère composite a été utilisé dans toutes les analyses principales car il s'agit du critère utilisé dans la plupart des études effectuées et que les échecs de greffe sont pour moitié expliqués par le décès du patient avant réinitiation d'un traitement de suppléance et pour autre moitié par l'initiation d'un nouveau traitement de suppléance (nouvelle greffe rénale ou initiation de dialyse chronique).

3.2.2.2 Evènements d'intérêt secondaires

Des analyses secondaires ont porté plus spécifiquement sur le décès du patient avec greffon fonctionnel d'une part et sur la perte du greffon d'autre part (**Figure 16**).

Pour le décès avec greffon fonctionnel, le retour en dialyse ou une deuxième greffe rénale survenant avant le décès était considéré comme des évènements compétitifs.

La perte du greffon était défini par le retour en dialyse ou une deuxième greffe rénale. Dans cette analyse, le décès était considéré comme un évènement compétitif, s'il survenait avant ces évènements.

Un évènement compétitif est un évènement, qui, une fois qu'il survient, empêche la survenue ultérieure de l'évènement d'intérêt.

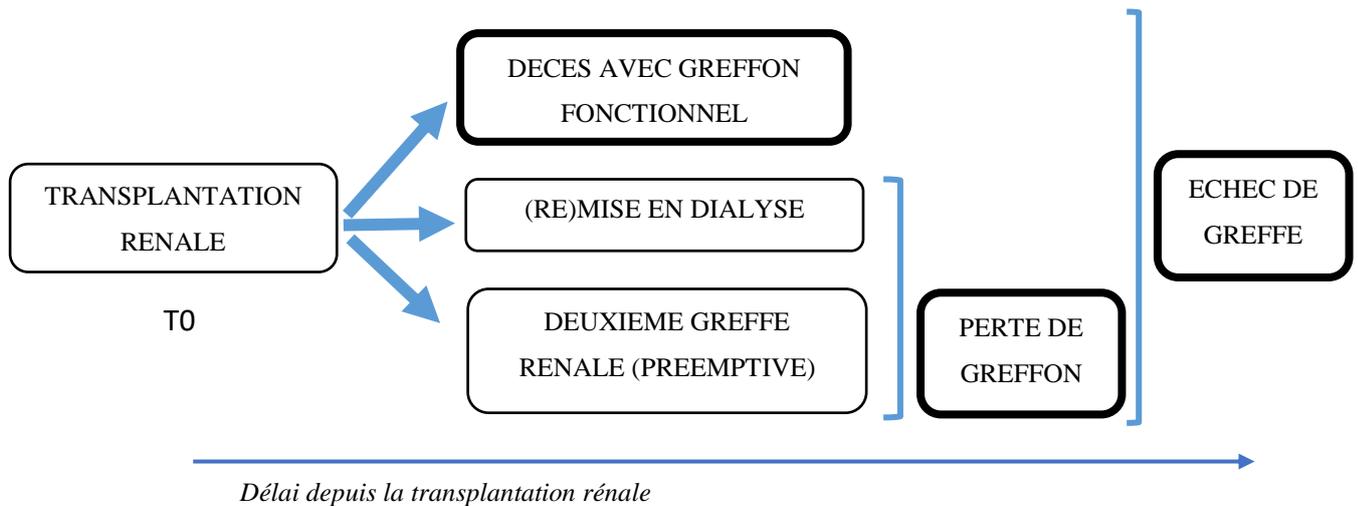


Figure 16. Schéma récapitulatif des évènements d'intérêt étudiés dans la Partie 2

3.2.3 Variables d'exposition

La variable d'exposition principale était le fait de recevoir une transplantation rénale préemptive, c'est-à-dire sans dialyse chronique préalable.

La variable d'exposition secondaire était la durée de dialyse avant transplantation rénale. Chez les adultes, la durée de dialyse (en mois) avant transplantation rénale a été traitée comme une variable qualitative à sept catégories : 0 (correspondant à une TRP), entre 0 et 6 mois, entre 6 et 12 mois, entre 12 et 24 mois, entre 24 et 36 mois, entre 36 et 60 mois et plus de 60 mois. Chez les enfants, cette variable a été séparée en 5 catégories : 0 (correspondant à une TRP), entre 0 et 6 mois, entre 6 et 12 mois, entre 12 et 24 mois et plus de 24 mois.

Chez les enfants, nous avons également exploré la modalité de traitement de suppléance au moment de la transplantation rénale (pas de traitement de suppléance préalable c'est-à-dire TRP, hémodialyse ou dialyse péritonéale). Cette variable n'a été explorée que chez les enfants, car l'association entre la modalité de traitement de suppléance avant greffe et la survie de la greffe était moins tranchée que chez les adultes où il avait été montré que la modalité de dialyse influait peu sur le devenir de la greffe (Kramer et al. 2012).

3.2.4 Covariables recueillies

Pour tous (adultes et enfants), nous avons demandé l'extraction de l'âge et du sexe des receveurs, de l'âge et du sexe des donneurs ainsi que du type de donneur utilisé (vivant ou décédé), du temps d'ischémie froide, du nombre de mismatches HLA, de l'immunisation avant greffe, du centre et de l'année de la greffe. Les dates d'inscription sur liste d'attente, les dates d'initiation de la dialyse et la modalité de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale), la date de greffe et la date d'évènement (retour en dialyse, 2^{ème} greffe rénale préemptive ou décès) ont également été extraites pour tous. La maladie rénale initiale était aussi extraite pour tous mais les catégories de maladie rénale initiale étaient différentes entre les adultes (néphropathies glomérulaires, kystiques, vasculaires, diabétiques, tubulo-interstitielles et autres ou inconnues) et les enfants (néphropathies glomérulaires, héréditaires, vasculaires, autres ou inconnues et néphropathies découlant d'une anomalie congénitale des reins et/ou des voies urinaires).

Chez les adultes, nous avons également extrait le groupe sanguin (A, B, O ou AB), la présence chez le receveur, au moment de l'inscription sur la liste d'attente, d'un diabète, d'antécédents cardiovasculaires définis par un antécédent d'infarctus du myocarde, d'arythmie cardiaque, de maladie vasculaire périphérique, d'un accident vasculaire cérébral ou d'une insuffisance cardiaque. Les caractéristiques des donneurs nécessaires pour savoir s'il s'agissait d'un donneur à critère standard ou élargi (âge du donneur > 60 ans, hypertension artérielle connue chez le donneur, décès de cause vasculaire cérébrale et/ou insuffisance rénale avec créatinine > 150 µmol/l au moment du décès) ont été également demandées.

Chez les enfants, nous avons extrait un index de déprivation sociale, appelé « European Deprivation Index » ou EDI (Pornet et al. 2012; Driollet et al. 2019). L'EDI est un score continu de déprivation, basé sur l'adresse des participants au moment de leur inscription sur liste d'attente de greffe rénale et sur les données de recensement connues dans le quartier en 2007, au niveau de la zone IRIS, comprenant en moyenne 1200 habitants. Les données de recensement utilisées incluent les pourcentages de nationalité étrangère, de faible niveau d'éducation, de chômage, d'absence de cadre ou de profession intermédiaire, de foyers surpeuplés, d'occupant non-propriétaire, de famille monoparentale, et d'absence d'accès à une baignoire, une douche ou une voiture.

3.2.5 Détermination des variables d'ajustement

Les variables d'ajustement ont été choisies après revue de la littérature, discussion avec les cliniciens et réalisation de DAG (Suttorp et al. 2015). Toutes ces variables étaient mesurées à l'inclusion, c'est-à-dire au moment de la transplantation rénale. L'ensemble des covariables d'ajustement était différent selon la population étudiée (enfant/adulte).

- Chez les adultes

Le DAG nous proposait l'ensemble minimal de variables d'ajustement suivant (**Figure 17**) : IMC, âge du donneur, type de donneur (décédé ou vivant ET standard ou à critères élargis), nombre de mismatches HLA, l'immunisation HLA avant greffe, le niveau d'éducation, le niveau socio-économique, la maladie rénale initiale, l'âge du receveur, le sexe du receveur, les antécédents cardiovasculaires, la présence d'un diabète, le centre et l'année de transplantation. Dans notre modèle, nous avons retenu ces variables : âge (en années) et sexe du receveur (féminin/masculin), maladie rénale initiale ayant conduit à la mise sous traitement de suppléance rénale (glomérulopathie, polykystose rénale, néphropathie vasculaire, néphropathie diabétique, néphropathie tubulo-interstitielle ou néphropathie autre ou inconnue), le type de donneur (vivant ou décédé ET standard ou à critères élargis), le nombre de mismatches HLA (par unités), le temps d'ischémie froide (en heures), le centre de transplantation rénale et l'année de transplantation rénale (en variable catégorielle, année par année). Nous n'avons pas pu ajuster sur l'index de masse corporelle (IMC), l'immunisation avant greffe, le niveau d'éducation et le niveau socio-économique par manque ou absence de données recueillies dans le registre. L'ajustement sur les antécédents de diabète et d'antécédents cardiovasculaires a été traité dans une analyse complémentaire prenant en compte les transplantations rénales réalisées en 2007 et 2012 car les données sur la présence d'un diabète ou d'antécédents cardiovasculaires n'étaient exhaustifs qu'à partir de 2007. Enfin, nous avons ajusté de manière supplémentaire sur le temps d'ischémie froide pour une meilleure comparaison avec les autres études sur le sujet qui le prenait en compte.

- Chez les enfants

Le DAG proposait l'ensemble minimal de variables d'ajustement suivant (**Figure 18**) : âge du donneur, type du donneur (vivant ou décédé), nombre de mismatches HLA, immunisation HLA avant la greffe, niveau d'éducation, niveau socio-économique, maladie rénale initiale, âge et sexe du receveur, centre et année de la greffe.

Nous avons retenu l'ensemble d'ajustement suivant : âge du donneur (en années) et du receveur (en années), sexe du receveur (féminin/masculin), maladie rénale initiale ayant conduit à la mise sous traitement de suppléance rénale (glomérulopathie, néphropathie héréditaire, néphropathie vasculaire, néphropathie avec anomalies congénitales des reins et/ou des voies urinaires et néphropathie autre ou inconnue), le type de donneur (vivant/décédé), le temps d'ischémie froide (en heures), le nombre de mismatches HLA (en unités) et l'année de transplantation rénale (en variable catégorielle, année par année). Le niveau socio-économique a été pris en compte dans une analyse complémentaire prenant en compte les transplantations rénales réalisées entre 2002 et 2012 car cette donnée n'était disponible qu'à partir de 2002. L'immunisation HLA avant greffe a également été prise en compte dans une analyse restreinte aux années 2004-2012 car cette donnée n'était disponible qu'à partir de 2004. Enfin, nous avons

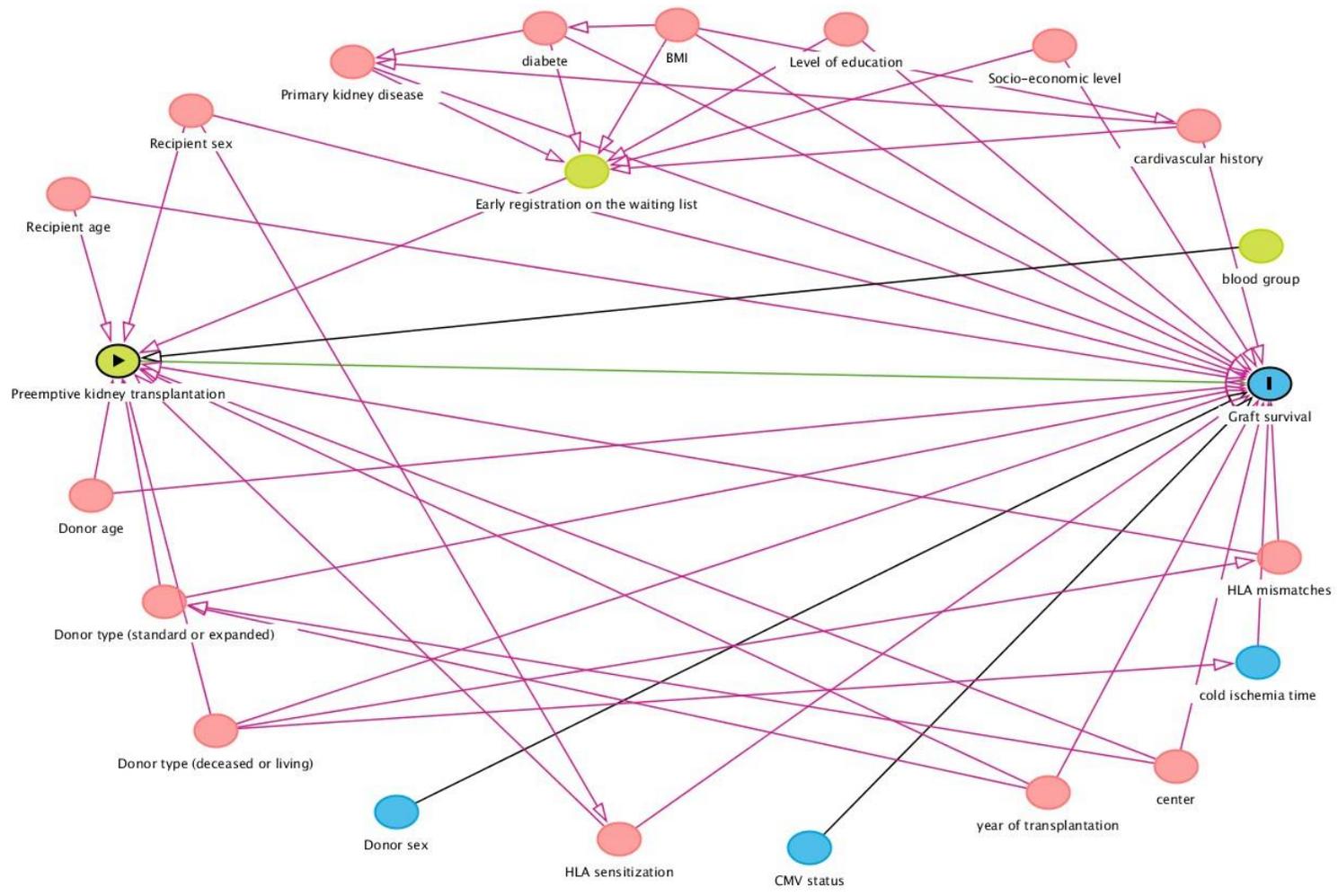


Figure 17. Graphe acyclique orienté identifiant le set minimal d'ajustement pour estimer l'effet de la transplantation rénale préemptive sur la survie de la greffe chez les patients transplantés adultes.

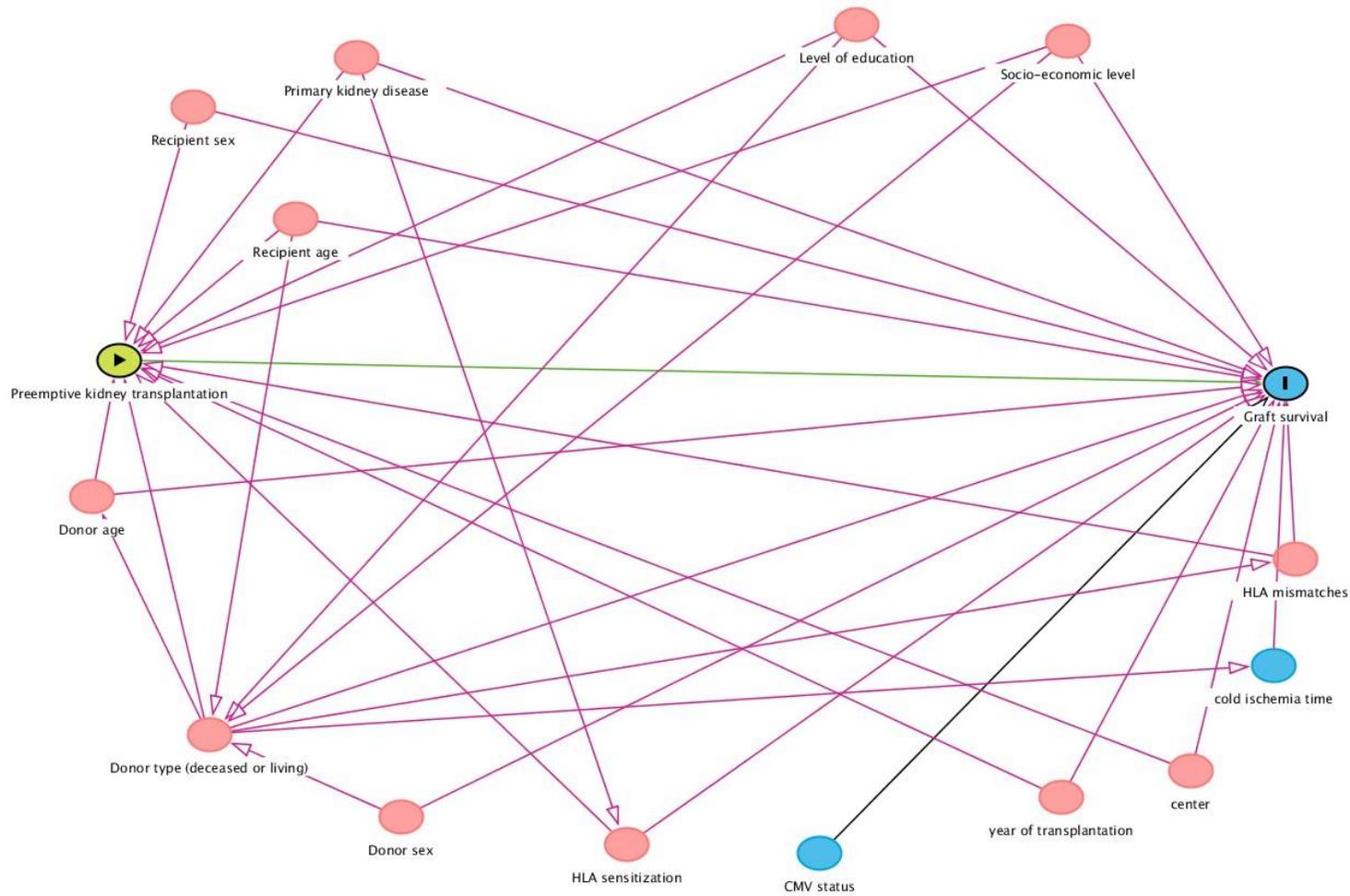


Figure 18. Graphe acyclique orienté identifiant le set minimal d'ajustement pour estimer l'effet de la transplantation rénale préemptive sur la survie de la greffe chez les patients transplantés pédiatriques.

choisi d'ajuster de manière supplémentaire sur le temps d'ischémie froide pour une meilleure comparaison avec les autres études sur le sujet qui le prenait en compte.

3.2.6 Méthodes statistiques

3.2.6.1 Analyse descriptive

Nous avons tout d'abord comparé les caractéristiques des patients ayant reçu une transplantation rénale préemptive à ceux qui ont reçu une transplantation rénale après une période de dialyse.

3.2.6.2 Analyses de survie

Dans toutes les analyses de survie, l'axe du temps était le temps depuis la date de transplantation rénale, jusqu'à la date de censure administrative (31 décembre 2013 pour les adultes et 31 décembre 2015 pour les enfants) ou jusqu'à la date de l'évènement d'intérêt principal (remise en dialyse ou 2^{ème} greffe préemptive ou décès), en tenant compte des risques compétitifs, le cas échéant.

Nous avons tout d'abord estimé et comparé les probabilités d'échec de greffe rénale (re-dialyse/re-greffe/décès) chez les patients ayant reçu une TRP, chez les patients ayant reçu une TRNP et selon différentes durées de dialyse, en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier et le test du log-rank (Kaplan and Meier 1958).

Pour estimer l'association entre le risque instantané d'échec de greffe et 1) la TRP (comparé à la TRNP dans son ensemble), 2) la durée de dialyse (comparé à la TRP) et 3) la modalité de dialyse au moment de la transplantation chez les enfants seulement (hémodialyse ou dialyse péritonéale comparées à la TRP), nous avons utilisé des modèles de Cox (Cox 1972) pour chaque variable d'exposition principale. Ces modèles ont été ajustés sur les variables décrites précédemment, dans la section 3.2.5.

Chez les adultes seulement, nous avons estimé et comparé les probabilités de survenue d'une perte de greffon et du décès du patient, de manière spécifique, en utilisant l'estimateur de Aalen-Johansen pour tenir compte des risques compétitifs (Andersen et al. 2012) et le test de Gray (Gray 1988). Nous avons ensuite estimé séparément l'association entre la TRP et le risque

instantané de perte de greffon d'une part et le décès sans perte de greffon au préalable d'autre part, en utilisant des modèles de Cox cause-spécifiques (Andersen et al. 2012; Noordzij et al. 2013), ajustés sur les mêmes variables que l'analyse concernant le critère composite.

3.2.6.3 Recherche de modification d'effet

Dans les deux populations, nous avons cherché si l'effet de la TRP sur la survenue d'un échec de greffe était différent chez les patients greffés avec un donneur décédé ou un donneur vivant, en utilisant un terme d'interaction entre le type de donneur et le type de transplantation rénale (TRP ou TRNP).

Chez les enfants seulement, nous avons voulu vérifier si le risque instantané d'échec de greffe différait selon la période de transplantation, en utilisant un terme d'interaction entre le type de transplantation et la période de transplantation (1993-1997, 1998-2002, 2003-2007 et 2008-2012).

3.2.6.4 Analyses en sous-groupes

Chez les adultes et chez les enfants, les analyses de survie ont été répétées dans la population restreinte aux patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de greffe rénale, c'est-à-dire avant mise en dialyse.

Chez les enfants seulement, du fait d'un doute sur le recueil de la variable « type de donneur » entre 1993 et 1996, l'analyse principale a été reconduite dans une population excluant les patients greffés entre 1993 et 1996.

Enfin, chez les enfants, l'analyse principale a été reconduite dans une population restreinte aux patients ayant une néphropathie à faible risque de récurrence, c'est-à-dire les patients ayant une néphropathie héréditaire ou une néphropathie avec anomalies congénitales des reins et/ou des voies urinaires. Cette analyse a été réalisée car les patients greffés préemptifs ont plus souvent des néphropathies héréditaires ou avec anomalies congénitales des reins et/ou des voies urinaires par rapport aux greffés non préemptifs, expliqué en grande partie par le suivi antérieur plus long chez ces patients. Ces pathologies sont à faible risque de récurrence. Malgré l'ajustement sur la maladie rénale initiale réalisée dans notre analyse principale, nous avons souhaité étudier l'association entre TRP et échec de greffe dans cette population spécifique de

patients pédiatriques pour voir si l'association entre TRP et échec de greffe était différente entre ce groupe et la population globale.

3.2.6.5 Vérification des hypothèses des modèles

L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour chaque variable de chaque modèle dans les deux populations, avec les résidus de Schoenfeld. Dans la population adulte, l'effet de la TRP sur la survie de la greffe était statistiquement significativement modifié au cours du temps. Nous avons utilisé un terme d'interaction entre la TRP et le temps en qualitatif (moins d'un an depuis la greffe, plus d'un an), ce qui nous a conduit à présenter des rapports de risques instantanés sur la première année de greffe et après. L'effet du sexe du receveur sur la survie de la greffe était également modifié au cours du temps. Comme la quantification de l'association entre le sexe du receveur et la survie de la greffe ne nous intéressait pas dans notre travail, nous avons choisi d'utiliser un modèle stratifié sur le sexe afin de pouvoir tout de même ajuster sur ce facteur. Concernant la population des enfants, l'hypothèse de proportionnalité des risques était vérifiée pour toutes les variables.

L'hypothèse de log-linéarité de l'effet de chaque variable quantitative a été vérifiée en utilisant des splines pénalisées à quatre degrés de liberté (Eilers and Marx 1996; Leffondre et al. 2014). Chez les adultes comme chez les enfants, l'hypothèse de log-linéarité n'était pas vérifiée pour l'âge du receveur à la transplantation et pour la durée de dialyse avant transplantation. Nous avons modélisé l'âge à la transplantation en utilisant une variable catégorielle découpée selon les quartiles chez les adultes, et nous avons conservé la fonction spline chez les enfants. Concernant la durée de dialyse, nous avons utilisé une variable catégorielle dans les deux populations afin de faciliter l'interprétation des résultats par les cliniciens, mais avec des catégories relativement fines permettant de capter d'éventuelles différences entre les deux groupes même pour des durées courtes de dialyse.

3.3 Résultats

3.3.1 Adultes

3.3.1.1 Caractéristiques des patients

Durant la période d'étude (2002-2012), 22 345 adultes ont reçu une première transplantation rénale en France. Parmi ces patients, nous avons inclus 22 288 patients (99,7%) pour lesquels l'information sur la réalisation ou non d'une TRP était disponible.

Les patients étaient en majorité des hommes (61,9%), âgés en moyenne de 50,5 ans (+/- 13,4 ans) et 3112 (14,0%) ont reçu une TRP. Le temps médian de suivi était de 4,7 ans (IQR 25-75 2,2 – 7,3) et la durée médiane de dialyse avant greffe chez les patients ayant reçu une TRNP était de 2,3 ans (IQR 25-75 : 1,3 – 4,1).

Par rapport aux patients ayant reçu une TRNP, les patients ayant reçu une TRP étaient en moyenne plus jeunes (48,8 ans contre 50,8 ans), moins souvent des hommes (59,0% contre 62,4%), avaient une propension moins importante à être diabétiques (10,2% contre 18,1%), à avoir des antécédents cardio-vasculaires (15,2% contre 25,7%) ou à être du groupe sanguin O (34,7% contre 42,1%) (**Tableau 14**). Les donneurs étaient également plus jeunes (49,5 ans contre 50,8 ans) chez les patients greffés de manière préemptive par rapport aux patients greffés après dialyse, étaient plus souvent des donneurs vivants (22,2% contre 7,0%) et moins souvent des donneurs à critères élargis (43,6% contre 49,5%) (**Tableau 14**). Enfin, le nombre de mismatches HLA et la durée d'ischémie froide était plus faible chez les patients ayant reçu une TRP par rapport aux patients greffés après mise en dialyse (**Tableau 14**).

Tableau 14. Caractéristiques des patients au moment de la transplantation rénale dans chaque groupe (transplantation rénale préemptive et transplantation rénale non préemptive), Registre REIN, France, 2002-2013.

	Données disponibles	TRP N = 3112 (14,0%)	TRNP N = 19176 (86,0%)	p-valeur*
<i>Caractéristiques des receveurs</i>				
Sexe masculin, n (%)	22288	1835 (59,0)	11961 (62,4)	0,0003
Age à la transplantation (années), moyenne (ET)	22288	48,8 (13,8)	50,8 (13,3)	<0,0001
Maladie rénale initiale, n (%)	21628			<0,0001
Glomérulopathies		928 (29,8)	6143 (32,0)	
Néphropathies kystiques		790 (25,4)	3174 (16,6)	
Néphropathies vasculaires		113 (3,6)	1202 (6,3)	
Néphropathies diabétiques		155 (5,0)	1692 (8,8)	

Néphropathies tubulo-interstitielles		435 (14,0)	2032 (10,6)	
Néphropathies autres ou inconnues		691 (22,2)	4933 (25,7)	
Durée sur liste d'attente de transplantation rénale (mois), médiane (IQR)	22288	8,0 (3,1-17,9)	13,8 (5,4-29,4)	<0,0001
Antécédent de diabète, n (%)	9918	171 (10,2)	1493 (18,1)	<0,0001
Antécédents cardiovasculaires, n (%)	8768	230 (15,2)	1864 (25,7)	<0,0001
Hypertension, n (%)	8854	1029 (68,6)	4988 (67,8)	0,56
Panel réactifs d'anticorps, moyenne (ET)	3750	28,0 (34,3)	31,8 (35,6)	0,02
Groupe sanguin, n (%)	22288			<0,0001
O		1079 (34,7)	8071 (42,1)	
A		1619 (52,0)	8251 (43,0)	
B		270 (8,7)	2029 (10,6)	
AB		144 (4,6)	825 (4,3)	
Modalité de dialyse avant transplantation[†], n (%)	17929			
Dialyse péritonéale			2219 (12,4)	
Hémodialyse			15710 (87,6)	
Durée de dialyse avant transplantation[†]	18916			
Médiane en années (IQR)			2,3 (1,3-4,1)	
] 0 – 6 mois], n (%)			918 (4,2)	
] 6 – 12 mois], n (%)			2223 (11,7)	
] 12 – 24 mois]; n (%)			4932 (26,1)	
] 24– 36 mois], n (%)			3979 (21,0)	
] 36– 60 mois], n (%)			3558 (18,8)	
> 60 mois, n (%)			3306 (17,5)	
IMC (kg/m²), moyenne (ET)	2725	24,7 (4,1)	25,2 (4,6)	0,04
Caractéristiques des donneurs				
Age (années), moyenne (ET)	21845	49,5 (15,7)	50,8 (15,8)	<0,0001
Donneur vivant, n (%)	22288	690 (22,2)	1341 (7,0)	<0,0001
Donneurs à critères élargis, n (%)	21611	1264 (43,6)	9287 (49,5)	<0,0001
Caractéristiques de la transplantation rénale				
Nombre de mismatches HLA, n (%)	22262			<0,0001
0		121 (3,9)	492 (2,5)	
1-2		645 (20,8)	3619 (18,9)	
3-4		1825 (58,8)	11893 (62,1)	
5-6		514 (16,5)	3153 (16,5)	
Temps d'ischémie froide (heures), moyenne (ET)	21549	14,9 (8,9)	17,3 (8,1)	<0,0001

TRP, Transplantation rénale préemptive; TRNP, Transplantation rénale non préemptive; ET, écart-type ; IQR, Interquartile; IMC, Index de masse corporelle; CMV, Cytomegalovirus.

*test T de Student ou test du chi²

[†] parmi les patients qui reçoivent une TRNP

Parmi les patients inscrits préemptivement sur liste d'attente de greffe rénale, c'est-à-dire avant le début d'un traitement de suppléance par dialyse, le sex ratio n'était pas différent entre le groupe de patients ayant reçu une TRP et le groupe n'en ayant pas reçu (**Tableau 15**). L'âge restait moins élevé chez les patients greffés préemptivement (48,8 ans) par rapport aux patients greffés après mise en dialyse (50,1 ans), ainsi que la proportion de patients de groupe O (34,7% contre 46,5%), la proportion de greffes réalisées avec un donneur à critères élargis (43,6% contre 48,5%) et le nombre de mismatch HLA (75.3% avait plus de trois mismatch HLA chez les TRP contre 78.4% chez les TRNP) (**Tableau 15**). La proportion de greffes réalisées avec un donneur vivant restait plus élevée chez les patients ayant reçu une TRP par rapport aux patients ayant reçu une TRNP (22,2% contre 9,4%) (**Tableau 15**). En revanche, comme attendu, les différences de comorbidités entre les deux groupes n'étaient plus retrouvées parmi les patients inscrits sur liste d'attente préemptivement. En effet, les proportions de patients diabétiques et de patients ayant un antécédent cardio-vasculaire avant greffe n'étaient plus différentes entre les patients ayant reçu une TRP et ceux qui ont reçu une TRNP (10,2% contre 9,6% pour le diabète ; 15,2% contre 15,8% pour les antécédents cardiovasculaires) (**Tableau 15**). Les patients inscrits sur liste préemptivement mais greffés après mise en dialyse avaient une médiane de durée de dialyse avant greffe nettement moins élevée que l'ensemble des patients greffés après mise en dialyse (1,1 ans contre 2,3 ans) (**Tableau 14** et **Tableau 15**).

Tableau 15. Caractéristiques des patients au moment de la transplantation rénale dans chaque groupe (transplantation rénale préemptive et transplantation rénale non préemptive) parmi les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation rénale, Registre REIN, France, 2002-2013.

Variables	Données disponibles	TRP N = 3112 (67,6%)	TRNP N = 1490 (32,4%)	p-valeur*
Caractéristiques des receveurs				
Sexe masculin, n (%)	4602	1835 (59,0)	876 (58,8)	0,91
Age à la transplantation (années), moyenne (ET)	4602	48,8 (13,8)	50,1 (12,4)	0,002
Maladie rénale initiale, n (%)	4602			0,002
Glomérulopathies		928 (29,8)	455 (30,5)	
Néphropathies kystiques		790 (25,4)	435 (29,2)	
Néphropathies vasculaires		113 (3,6)	73 (4,9)	
Néphropathies diabétiques		155 (5,0)	70 (4,7)	
Néphropathies tubule-interstitielles		435 (14,0)	187 (12,6)	
Néphropathies autres ou inconnues		691 (22,2)	270 (18,1)	

Durée sur liste d'attente de transplantation rénale (mois), médiane (IQR)	4602	8,0 (3,1-17,9)	22,8 (12,8-36,8)	<0,0001
Antécédent de diabète, n (%)	2623	171 (10,2)	91 (9,6)	0,65
Antécédents cardiovasculaires, n (%)	2356	230 (15,2)	134 (15,8)	0,71
Hypertension, n (%)	2362	1029 (68,6)	571 (66,2)	0,24
Panel réactifs d'anticorps, moyenne (ET)	1052	28,0 (34,3)	30,5 (36,1)	0,27
Groupe sanguin, n (%)	4602			<0,0001
O		1079 (34,7)	693 (46,5)	
A		1619 (52,0)	565 (37,9)	
B		270 (8,7)	182 (12,2)	
AB		144 (4,6)	50 (3,4)	
Modalité de dialyse avant transplantation[†], n (%)	1438			
Dialyse péritonéale			237 (16,5)	
Hémodialyse			1201 (83,5)	
Durée de dialyse avant transplantation[†]	1490			
Médiane en années (IQR)			1,1 (0,5-2,1)	
] 0 – 6 mois], n (%)			918 (4,2)	
] 6 – 12 mois], n (%)			310 (28,4)	
] 12 – 24 mois]; n (%)			402 (36,9)	
] 24– 36 mois], n (%)			207 (19,0)	
] 36– 60 mois], n (%)			159 (14,6)	
> 60 mois, n (%)			37 (3,4)	
IMC (kg/m²), moyenne (ET)	758	24,7 (4,1)	25,0 (4,5)	0,04
Caractéristiques des donneurs				
Age (années), moyenne (ET)	4513	49,5 (15,7)	50,7 (14,9)	0,02
Donneur vivant, n (%)	4602	690 (22,2)	140 (9,4)	<0,0001
Donneurs à critères élargis, n (%)	4349	1264 (43,6)	702 (48,5)	0,002
Caractéristiques de la transplantation rénale				
Nombre de mismatches HLA, n (%)	4595			0,0001
0		121 (3,9)	27 (1,8)	
1-2		645 (20,8)	294 (19,7)	
3-4		1825 (58,8)	951 (63,8)	
5-6		514 (16,5)	218 (14,6)	
Temps d'ischémie froide (heures), moyenne (ET)	4379	14,9 (8,9)	16,4 (7,6)	<0,0001

TRP, Transplantation rénale préemptive; TRNP, Transplantation rénale non préemptive; ET, écart-type ; IQR, Interquartile; IMC, Index de masse corporelle; CMV, Cytomegalovirus,

*test T de Student ou test du chi²

[†] parmi les patients qui reçoivent une TRNP

3.3.1.2 Analyses de survie

▪ **EVENEMENT PRINCIPAL COMPOSITE**

❖ Dans l'ensemble de la cohorte

L'échec de greffe défini par une (re)mise en dialyse, une seconde transplantation rénale préemptive ou le décès du patient est survenu chez 4952 patients entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2013.

La probabilité de survie avec un greffon fonctionnel à 10 ans était de 79,9% chez les patients ayant reçu une TRP et de 73,8%, 70,4%, 62,4%, 62,8%, 59,5% et 56,0% chez les patients ayant reçu une TRNP après une durée de dialyse de, respectivement, moins de 6 mois, entre 6 et 12 mois, entre 12 et 24 mois, entre 24 et 36 mois et de plus de 36 mois (**Figure 19**). Dans l'ensemble de la population ayant reçu une TRNP, la probabilité de survie avec un greffon fonctionnel à dix ans était de 61,4% (**Figure 20**).

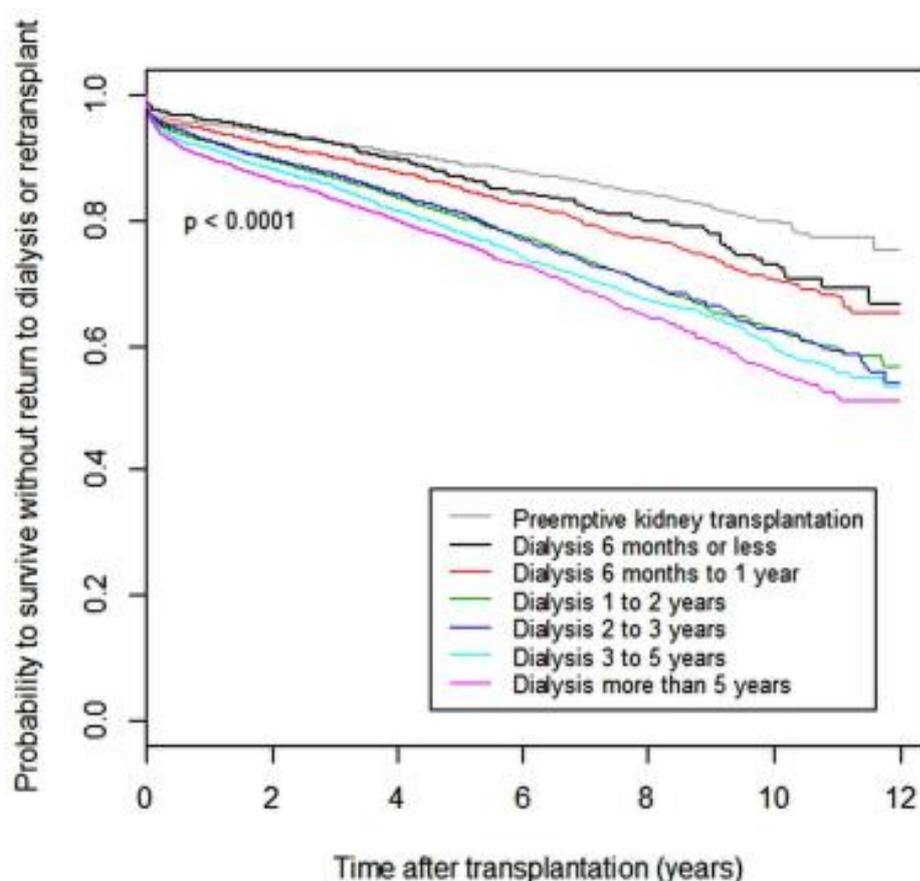


Figure 19. Probabilité de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel (avec intervalle de confiance à 95%) selon la durée de dialyse avant transplantation (Estimateur de Kaplan-Meier et p du test du log-rank pour l'association brute), Registre REIN 2002-2013.

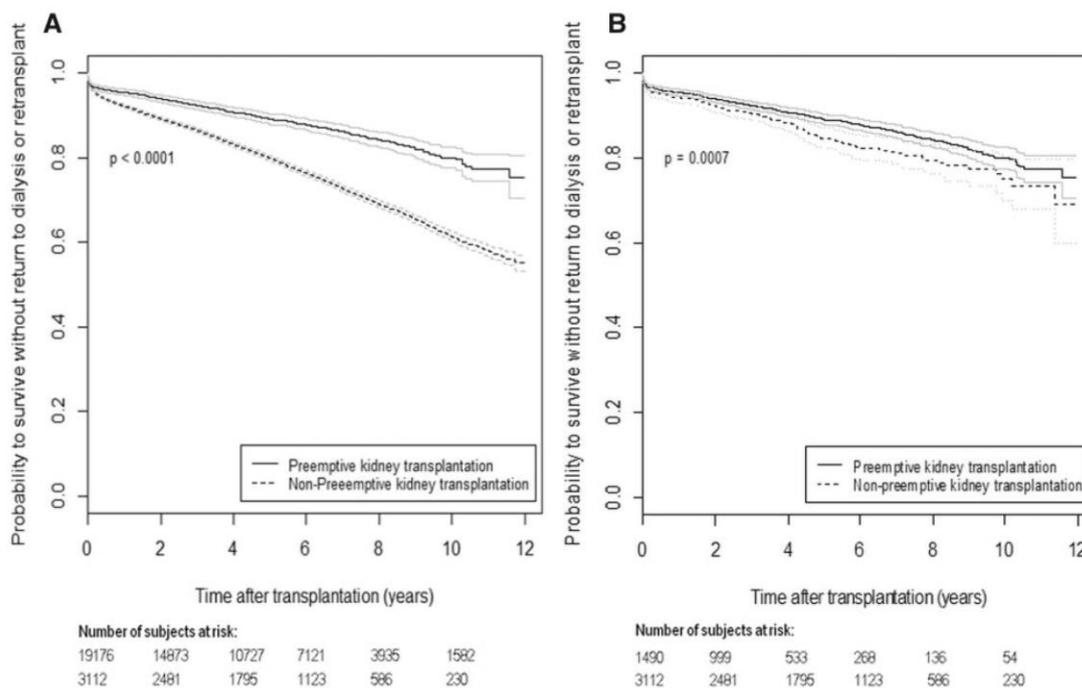


Figure 20. Probabilité de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel (avec intervalle de confiance à 95%) selon le type de transplantation rénale (préemptive ou non) (Estimateur de Kaplan-Meier et p -valeur du test du log-rank pour l'association brute), dans la population globale des patients adultes transplantés rénaux (A) et dans la population restreinte aux patients transplantés rénaux ayant été inscrits préemptivement sur liste d'attente de transplantation rénale (B, Registre REIN 2002-2013).

Après ajustement sur le sexe et l'âge du receveur, la maladie rénale initiale, le type de donneur, le nombre de mismatch HLA, la durée d'ischémie froide, le centre et l'année de la greffe, la TRNP était associée avec une augmentation du risque instantané d'échec de greffe, quelle que soit la durée de dialyse avant greffe (**Tableau 16**). Le rapport de risque instantané d'échec de greffe augmentait graduellement avec l'augmentation de la durée de dialyse avant greffe (**Tableau 16**). La TRP était associée avec une réduction de 43% du risque instantané d'échec de greffe par rapport à la TRNP (RR 0,57 ; IC95% 0,51 – 0,63) (**Tableau 16**). Nous avons retrouvé que l'effet de la TRP était plus important au-delà de la première année de greffe. En effet, il existait une interaction significative entre le type de transplantation (TRP vs TRNP) et le temps. Pendant la première année de greffe, la TRP était associée avec une réduction de 31% du risque instantané d'échec de greffe par rapport à la TRNP (RR 0,69, IC95% 0,57 – 0,83) alors qu'après la première année de greffe, la TRP était associée avec une réduction de 49% de ce risque par rapport à la TRNP (RR 0,51 ; IC95% 0,45 – 0,59) (**Tableau 16**). L'ajustement sur le diabète et les antécédents cardiovasculaires, parmi les patients greffés entre 2007 et 2012,

n'a pas modifié l'association entre la TRP et la survie avec un greffon fonctionnel. L'effet de la TRP sur la survie avec greffon fonctionnel était en revanche modifié par le type de donneur. En effet, la diminution du risque instantané d'échec de greffe associé à la TRP comparativement à la TRNP était plus important chez les patients greffés avec un donneur vivant (RR 0,32 ; IC95% 0,19 – 0,55) par rapport aux patients greffés avec un donneur décédé (RR 0,59 ; IC95% 0,53 – 0,64) (**Tableau 16**).

❖ Chez les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de greffe rénale

Parmi les patients inscrits préemptivement, la probabilité de survie avec greffon fonctionnel à dix ans était de 75,0% chez les patients dialysés avant greffe, contre 79,9% chez les patients greffés préemptivement (**Figure 20**). De plus, après ajustement sur les mêmes facteurs que dans l'analyse principale, la TRP était toujours associée statistiquement significativement au risque instantané d'échec de greffe, même si l'association était moins forte que dans l'ensemble de la cohorte (RR 0,70 ; IC95% 0,57 – 0,86 versus 0,57 ; IC95% 0,51 - 0,63) (**Tableau 16**).

Tableau 16. Association entre la transplantation rénale préemptive, la durée de dialyse avant transplantation, et le risque instantané d'échec de greffe (correspondant au premier évènement parmi le décès du patient, le retour en dialyse ou une nouvelle transplantation), résultats d'un modèle de Cox multivariable, Registre REIN, France, 2002-2013

Variable d'exposition étudiée	n [‡]	Nombre d'évènements	RR*	95% IC	p-valeur
Durée de dialyse avant transplantation	20717	4580			<0,0001
0 (TRP)	2770	338	1		
] 0 – 6 mois]	818	127	1,27	1,03-1,55	
] 6 mois – 12 mois]	2061	394	1,38	1,19-1,59	
] 12 mois – 24 mois]	4659	1101	1,67	1,48-1,90	
] 24 mois – 36 mois]	3420	794	1,64	1,44-1,86	
] 36 mois – 60 mois]	3823	955	1,82	1,61-2,07	
> 60 mois	3166	871	2,04	1,79-2,32	
Type de transplantation					
<i>En tout temps après la transplantation</i>	20953	4734			
TRNP	18183	4396	1		
TRP	2770	338	0,57	0,51-0,63	<0,0001
<i>Dans la première année après la transplantation</i>	20953	1484			
TRNP	18183	1358	1		
TRP	2770	126	0,69	0,57-0,83	< 0,0001
<i>Au-delà de la première année de transplantation</i>	20953	3250			
TRNP	18183	3038	1		
TRP	2770	212	0,51	0,45-0,59	0,013

<i>Chez les patients transplantés avec donneur vivant</i>	1203	116			
TRNP	791	100	1		
TRP	412	16	0,32	0,19-0,55	<0,0001
<i>Chez les patients transplantés avec donneur décédé</i>	19750	4618			
TRNP	17392	4296	1		
TRP	2358	322	0,59	0,53-0,64	<0,0001
<i>Parmi les patients inscrits préemptivement sur liste d'attente de transplantation</i>	4162	512			
TRNP	1392	174	1		
TRP	2770	338	0,70	0,57-0,86	0,0007

TRNP, Transplantation rénale non préemptive; TRP, Transplantation rénale préemptive, RR : risque relatif ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%

‡sujets avec données complètes

*Ajusté pour l'âge du receveur au moment de la transplantation, le sexe du receveur, la maladie rénale initiale, le type de donneur (vivant ou décédé ET standard ou à critères élargis), le nombre de mismatch HLA, le temps d'ischémie froide, l'année et le centre de transplantation

▪ EVENEMENTS SECONDAIRES SPECIFIQUES

❖ Dans l'ensemble de la cohorte

La probabilité de retourner en dialyse ou d'être greffé une deuxième fois (sans dialyse préalable avant la deuxième greffe) dix ans après la transplantation rénale était de 9,5% chez les patients greffés préemptivement et 21,2% chez les patients greffés après dialyse (**Figure 21**). La probabilité de décéder avec un greffon fonctionnel dix ans après la TR était de 10,6% chez les patients greffés préemptivement et de 17,4% chez les patients greffés après mise en dialyse (**Figure 21**).

Dans l'ensemble de la cohorte, après ajustement sur les mêmes facteurs que précédemment, la TRP était associée avec une réduction de 45% du risque instantané de perte de greffon (RR 0,55 ; IC95% 0,47 – 0,64) et de 40% du risque instantané de décès avec greffon fonctionnel (RR 0,60 ; IC95% 0,50 – 0,71) par rapport à la TRNP (**Tableau 17**).

❖ Chez les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de greffe rénale

Chez les patients inscrits préemptivement sur liste d'attente de greffe rénale, la TRP était associée avec une réduction de 41% du risque instantané de perte du greffon par rapport à la TRNP (RR 0,59 ; IC95% 0,45 – 0,78), alors que la TRP n'était plus associée au risque instantané de décès avec greffon fonctionnel (RR 0,87 ; IC95% 0,62 – 1,23) (**Tableau 17**).

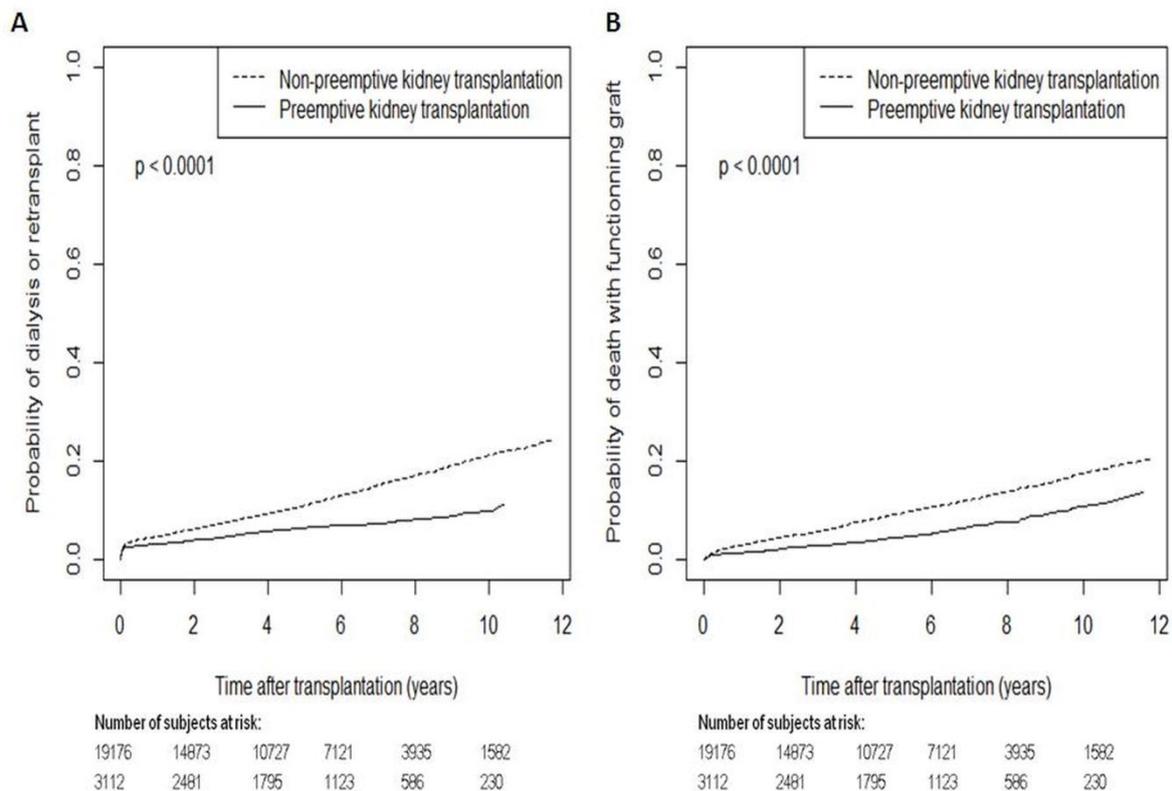


Figure 21. (A) Probabilité de retour en dialyse ou de nouvelle transplantation rénale avant décès et (B) probabilité de décès avec greffon fonctionnel dans chaque groupe de transplantation rénale (préemptive ou non) (Estimateur de Aalen-Johansen et p-valeur du test de Gray pour l'association brute), Registre REIN 2002-2013.

Tableau 17. Effet de la transplantation rénale préemptive sur le risque instantané de retour en dialyse ou nouvelle transplantation d'une part, et sur le risqué instantané de décès avec greffon fonctionnel d'autre part, résultats d'un modèle de Cox cause-spécifique à risques proportionnels (n = 20953), France, 2002-2013

Variable d'exposition étudiée	Nouvelle transplantation (sans dialyse) ou retour en dialyse (censure au décès avec greffon fonctionnel)			Décès avec greffon fonctionnel (censure à une nouvelle transplantation ou à un retour en dialyse)		
	RR*	IC 95%	p-valeur	RR*	IC 95%	p-valeur
Type de transplantation						
<i>A n'importe quel moment après la transplantation</i>						
TRNP	1			1		
TRP	0,55	0,47-0,64	<0,0001	0,60	0,50-0,71	<0,0001
<i>Parmi les patients inscrits préemptivement sur liste d'attente de transplantation</i>						
TRNP	1			1		
TRP	0,59	0,45-0,78	0,0002	0,87	0,62-1,23	0,44

RR : Risque relatif; IC : intervalle de confiance ; TRNP : transplantation rénale non préemptive ; TRP : transplantation rénale préemptive

* Ajusté pour l'âge du receveur au moment de la transplantation, le sexe du receveur, la maladie rénale initiale, le type de donneur (vivant ou décédé, à critères standards ou élargis), le nombre de mismatch HLA, la durée d'ischémie froide, le centre et l'année de transplantation

3.3.2 Enfants

3.3.2.1 Caractéristiques des patients

Durant la période d'étude (1993-2012), 1935 enfants ont reçu une première transplantation rénale en France. Parmi ces patients, nous avons inclus 1911 patients (98,8%) pour lesquels l'information sur la réalisation ou non d'une TRP était disponible. Un total de 380 patients (19,8%) a reçu une TRP au cours de la période et 1531 (80,2%) a reçu une TR après avoir débuté une dialyse chronique.

Les patients étaient en majorité des hommes (59,4 %), âgés en médiane de 13,2 ans (IQR 25-75 : 8,5-16,0). Le temps médian de suivi était de 7,0 ans après la TR (IQR 25-75 : 3,0 – 11,6) et la durée de médiane de dialyse avant greffe chez les patients ayant reçu une TRNP était de 13 mois (IQR 25-75 : 6,7 – 22,7).

Les patients ayant reçu une TRP avaient plus souvent des anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (49,2% contre 29,4%) ou une néphropathie héréditaire (20,0% contre 17,3%) alors que les patients ayant reçu une TRNP avaient plus souvent une glomérulopathie (30,6% contre 15,5%) (**Tableau 18**). Le score de déprivation sociale des patients ayant reçu une TRP était moins élevé que le score des patients ayant reçu une TRNP (0,8 contre 3,0) et ils avaient tendance à être moins immunisés avant la greffe (19,9% contre 27,1%) (**Tableau 18**). Les donneurs étaient légèrement plus âgés (16,0 ans contre 15,0 ans) chez les patients greffés de manière préemptive par rapport aux patients greffés après dialyse, étaient plus souvent de sexe masculin (64,5% contre 58,1%) et plus souvent des donneurs vivants (23,7% contre 10,1%) (**Tableau 18**). Enfin, la durée d'ischémie froide était plus faible chez les patients ayant reçu une TRP par rapport aux patients greffés après mise en dialyse (**Tableau 18**).

Parmi l'ensemble de la cohorte, 480 patients ont été inscrits préemptivement sur la liste d'attente de greffe rénale, dont 380 (79,2%) ont reçu une TRP. Comme dans l'ensemble de la cohorte, la proportion de patients greffés avec un donneur vivant restait plus élevée chez les patients greffés préemptivement par rapport à ceux greffés après mise en dialyse (23,7% contre 9,0%) (**Tableau 19**). Par contre, il n'existait plus de différence concernant la maladie rénale initiale, le score de déprivation sociale (0,8 contre 1,9) et la proportion de patients immunisés avant la greffe (19,9% contre 21,0%) (**Tableau 19**).

Tableau 18. Caractéristiques des patients pédiatriques au moment de leur première transplantation rénale selon leur groupe de transplantation (transplantation rénale préemptive et transplantation rénale non préemptive), Registre REIN, 1993-2012

	Données disponibles	TRP n = 380 (19,8%)	TRNP n = 1531 (80,1%)	p-valeur*
Age du receveur, médiane (IQR), années	1911	13,4 (9,2-15,9)	13,2 (8,2-16,2)	0,23
Sexe du receveur, n (%)	1859			0,21
Féminin		143 (37,7)	508 (34,3)	
Masculin		236 (62,3)	972 (65,7)	
Sexe du donneur, n (%)	1911			0,02
Féminin		135 (35,5)	641 (41,9)	
Masculin		245 (64,5)	890 (58,1)	
Cause de la maladie rénale initiale, n (%)	1911			< 0,0001
Autre ou inconnue		39 (10,3)	248 (16,2)	
Glomérulopathies		59 (15,5)	468 (30,6)	
Héréditaire		76 (20,0)	265 (17,3)	
Vasculaire		19 (5,0)	100 (6,5)	
Anomalie congénitale des reins et/ou des voies urinaires		187 (49,2)	450 (29,4)	
Modalité de dialyse avant transplantation†, n (%)	1380			
Dialyse péritonéale			289 (21,2)	
Hémodialyse			1067 (78,8)	
Durée de dialyse avant transplantation†, médiane (IQR), mois	1476		13,0 (6,7-22,7)	
Durée de dialyse avant transplantation †, n (%)	1476‡			
0-6 mois			327 (22,2)	
6-12 mois			361 (24,5)	
12-24 mois			457 (31,0)	
> 24 mois			331 (22,4)	
Durée sur liste d'attente de transplantation, médiane (IQR), mois	1911	3,4 (1,4-7,3)	3,9 (1,4-9,3)	0,004
European Deprivation Index, moyenne (ET)	827	0,8 (5,5)	3,0 (6,5)	< 0,0001
European Deprivation Index, par quintile	827			< 0,0001
Quintile 1		43 (18,5)	75 (12,6)	
Quintile 2		44 (19,0)	90 (15,1)	
Quintile 3		46 (19,8)	77 (12,9)	
Quintile 4		43 (18,5)	102 (17,1)	
Quintile 5		56 (24,1)	251 (42,2)	
Immunisation avant transplantation, n (%)	806	40 (19,9)	164 (27,1)	0,052
Nombre de mismatch HLA, n (%)	1840			

Médiane, IQR 25-75		3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,60
0-2		84 (22,4)	317 (21,6)	0,59
3-4		241 (64,3)	977 (66,7)	
5-6		50 (13,3)	171 (11,7)	
Age du donneur , médiane (IQR), <i>années</i>	1859	16,0 (12,0- 32,5)	15,0 (10,0-26,0)	0,0005
Type de donneur , n (%)	1859			< 0,0001
Vivant		90 (23,7)	150 (10,1)	
Décédé		289 (76,3)	1330 (89,9)	
Temps d'ischémie froide , médiane (IQR), <i>heures</i>	1857	16,0 (8,1-20,5)	18,1 (13,5-23,0)	< 0,0001
Statut CMV , n (%)	1271			0,0002
D-/R-		102 (41,5)	329 (32,1)	
D+/R-		66 (26,8)	222 (21,7)	
R+		78 (31,7)	474 (46,2)	

CMV, cytomegalovirus; HLA, human leukocyte antigen; IQR, interquartile; TRP, transplantation rénale préemptive; TRNP, Transplantation rénale non-préemptive

*Test T de student ou test du chi²

† parmi les patients ayant reçu une TRNP

‡ Dates de début de dialyse manquantes pour 50 patients

Tableau 19. Caractéristiques des patients pédiatriques au moment de leur première transplantation rénale selon leur groupe de transplantation (transplantation rénale préemptive et transplantation rénale non préemptive) parmi les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation, Registre REIN, 1993-2012

	Données disponibles	TRP n = 380 (79,2%)	TRNP n = 100 (20,8%)	p-valeur*
Age du receveur , médiane (IQR), années	1856	13,4 (9,2-15,9)	13,7 (9,0-16,7)	0,67
Sexe du receveur , n (%)	1855			0,38
Féminin		143 (37,7)	33 (33,0)	
Masculin		236 (62,3)	67 (67,0)	
Sexe du donneur , n (%)	1808			0,12
Féminin		135 (35,5)	44 (44,0)	
Masculin		245 (64,5)	56 (56,0)	
Cause de la maladie rénale initiale , n (%)	1856			0,92
Autre ou inconnue		39 (10,3)	8 (8,0)	
Glomérulopathies		59 (15,5)	18 (18,0)	
Héréditaire		76 (20,0)	22 (22,0)	
Vasculaire		19 (5,0)	5 (5,0)	
Anomalie congénitale des reins et/ou des voies urinaires		187 (49,2)	47 (47,0)	
Modalité de dialyse avant transplantation †, n (%)	1359			
Dialyse péritonéale			23 (23,5)	
Hémodialyse			75 (76,5)	
Durée de dialyse avant transplantation †, médiane (IQR), mois	1476‡		5,0 (1,7-10,9)	
Durée de dialyse avant transplantation †, n (%)	1476‡			
0-6 mois			58 (58,0)	
6-12 mois			20 (20,0)	
12-24 mois			18 (18,0)	
> 24 mois			4 (4,0)	
Durée sur liste d'attente de transplantation , médiane (IQR), mois	1856	3,4 (1,4-7,3)	9,6 (3,7-15,7)	< 0,0001
European Deprivation Index , moyenne (ET)	730	0,8 (5,5)	1,9 (6,4)	0,24
European Deprivation Index , par quintile	730			0,73
Quintile 1		43 (18,5)	11 (20,0)	
Quintile 2		44 (19,0)	8 (14,5)	
Quintile 3		46 (19,8)	8 (14,5)	
Quintile 4		43 (18,5)	11 (20,0)	
Quintile 5		56 (24,1)	17 (30,9)	
Immunsation avant transplantation , n (%)	792	40 (19,9)	13 (21,0)	0,99
Nombre de mismatch HLA , n (%)	1792			0,06

Médiane, IQR 25-75	1792	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	
0-2		22 (5,9)	8 (8,0)	
3-4		303 (80,8)	84 (84,0)	
5-6		50 (13,3)	8 (8,0)	
Age du donneur, médiane (IQR), années	1807	16,0 (12,0-32,5)	16,0 (12,8-22,3)	0,03
Type de donneur, n (%)	1807			0,001
Vivant		90 (23,7)	9 (9,0)	
Décédé		289 (76,3)	91 (91,0)	
Temps d'ischémie froide, médiane (IQR), heures	1803	16,0 (8,1-20,5)	18,1 (13,5-23,0)	0,07
Statut CMV, n (%)	1234			0,26
D-/R-		102 (41,5)	18 (30,5)	
D+/R-		66 (26,8)	17 (28,8)	
R+		78 (31,7)	24 (40,7)	

3.3.2.2 Analyse de survie

▪ ANALYSES PRINCIPALES

572 patients ont présenté un échec de greffe (541 retours en dialyse ou retransplantations et 31 décès avec greffon fonctionnel), dont 52 patients ayant reçu une TRP (13,7%) et 522 une TRNP (34,1%).

La probabilité de survie avec greffon fonctionnel au-delà de dix ans après la TR était de 86,4% chez les patients ayant reçu une TRP et de 66,9% chez les patients ayant reçu une TRNP (**Figure 22**). Chez les patients greffés après dialyse, la probabilité de survie avec greffon fonctionnel au-delà de dix ans après la TR était de 73,3% chez les patients ayant passé moins de 6 mois en dialyse avant la greffe, 65,8% chez ceux avec 6 à 12 mois de dialyse avant la greffe, 67,3% chez ceux avec 12 à 24 mois de dialyse avant la greffe et 66,2% chez ceux ayant dialysé plus de 24 mois avant la greffe (**Figure 23**).

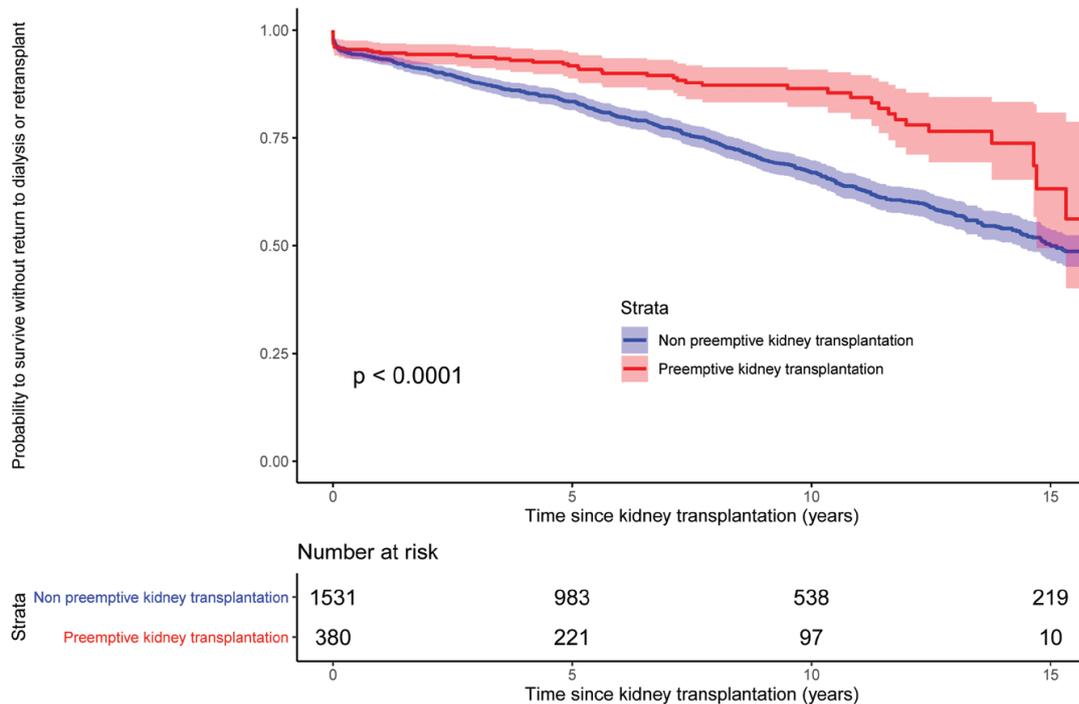


Figure 22. Probabilité (avec intervalle de confiance à 95%) de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel dans chaque groupe de transplantation rénale (préemptive ou non), chez les patients pédiatriques transplantés rénaux (Estimateur de Kaplan-Meier et p du test de log-rank pour l'association brute), Registre REIN 1993-2015

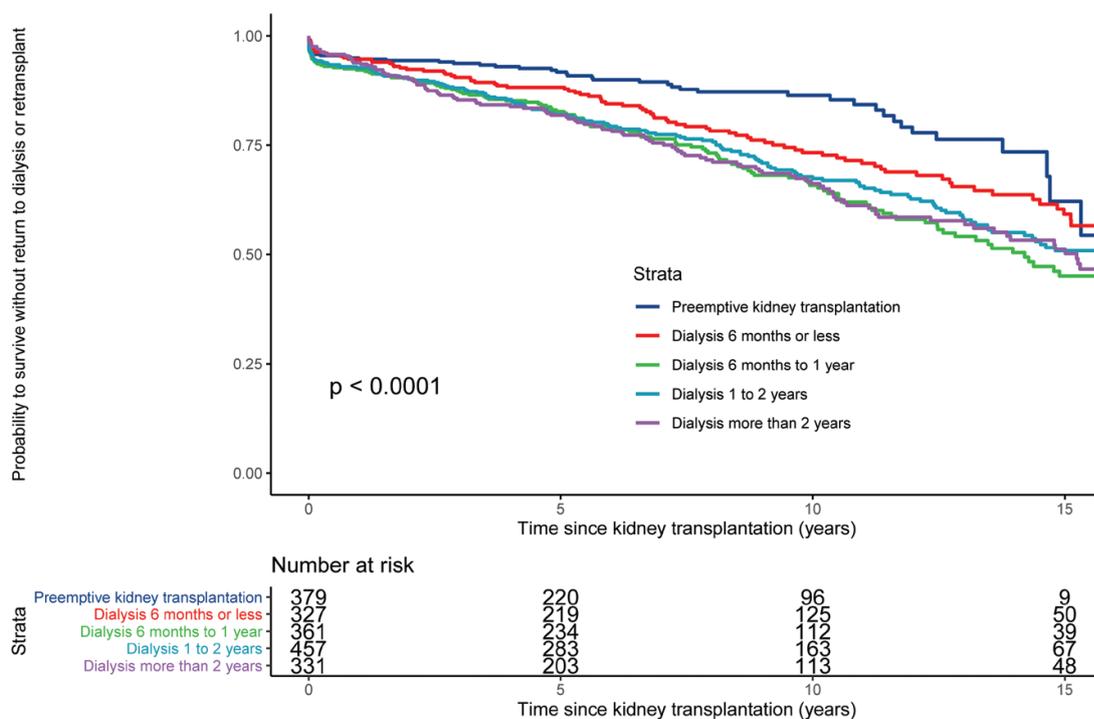


Figure 23. Probabilité (avec intervalle de confiance à 95%) de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel selon la durée de dialyse avant transplantation, chez les patients pédiatriques transplantés rénaux (Estimateur de Kaplan-Meier et p du test de log-rank pour l'association brute), Registre REIN 1993-2015

La probabilité de survie avec un greffon fonctionnel au-delà de dix ans après la TR était de 69,2% chez les patients transplantés alors qu'ils étaient traités par dialyse péritonéale au moment de la greffe et de 67,8% chez les patients transplantés alors qu'ils étaient traités par hémodialyse au moment de la greffe (**Figure 24**).

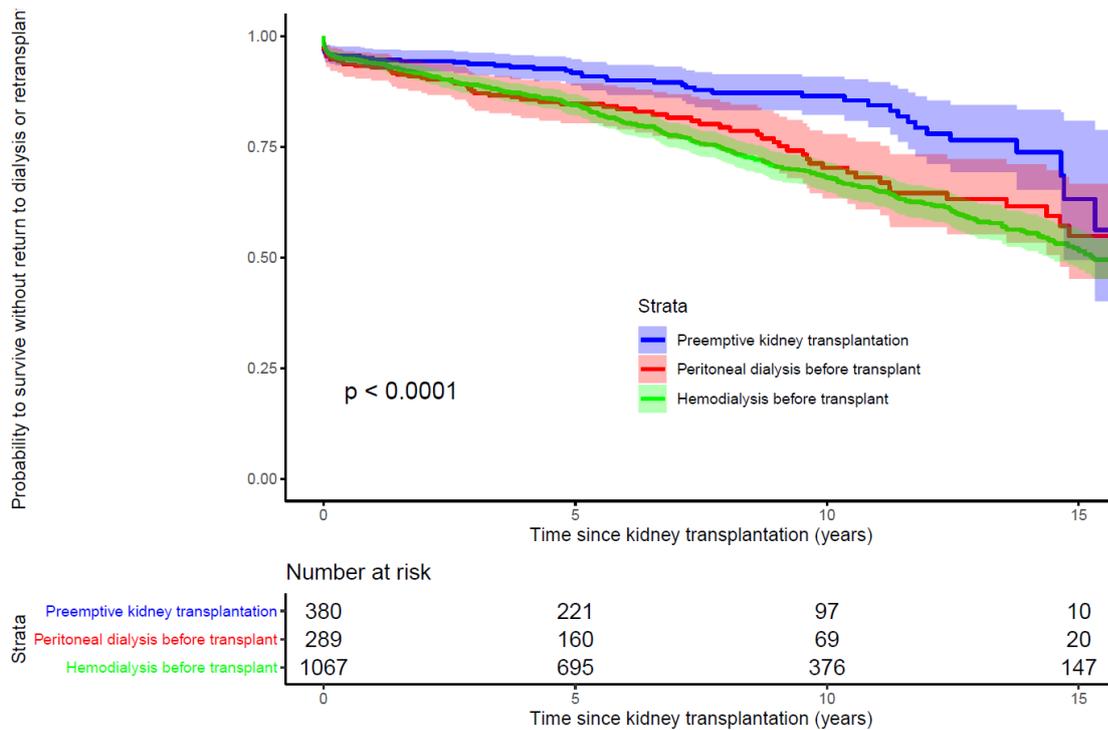


Figure 24. Probabilité (avec intervalle de confiance à 95%) de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel selon la première modalité de traitement de suppléance rénale (transplantation rénale préemptive, dialyse péritonéale ou hémodialyse), chez les patients pédiatriques transplantés rénaux (Estimateur de Kaplan-Meier et p du test de log-rank pour l'association brute), Registre REIN 1993-2015

Chez les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de greffe rénale, les patients ayant reçu une TRP avaient une probabilité de survie avec greffon fonctionnel au-delà de 10 ans après la TR de 86,4% alors que les patients ayant reçu une TRNP avaient une probabilité de survie avec greffon fonctionnel au-delà de 10 ans après la TR de 69,8% (**Figure 25**).

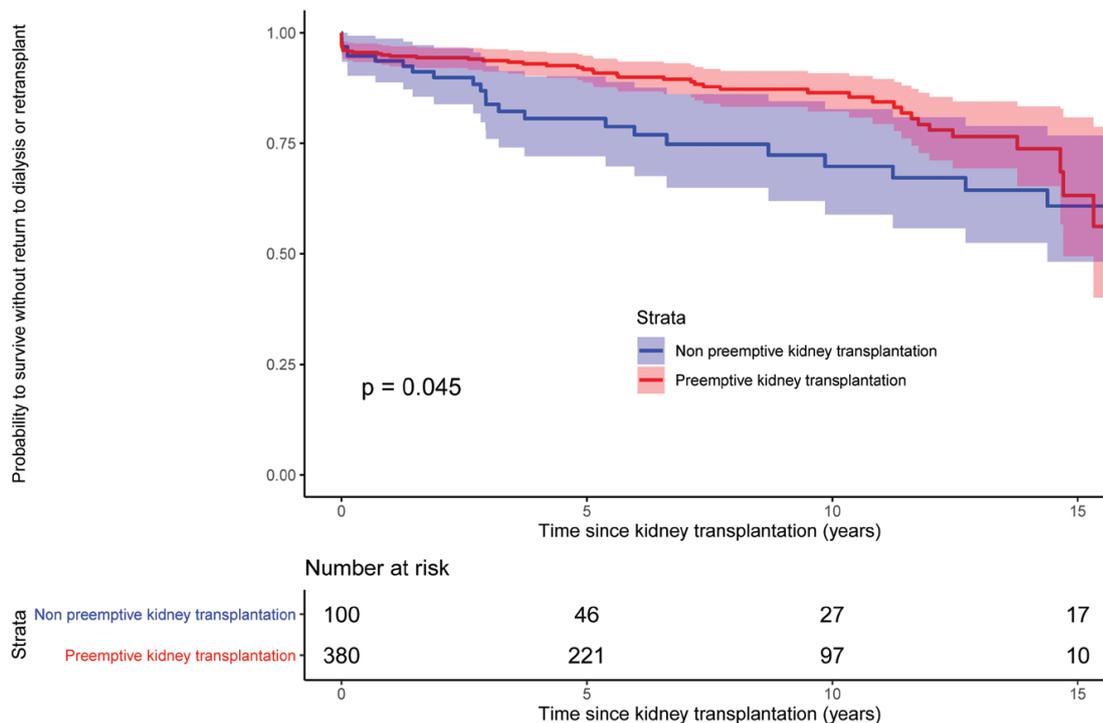


Figure 25. Probabilité (avec intervalle de confiance à 95%) de survie du patient avec un premier greffon fonctionnel e dans chaque groupe de transplantation rénale (préemptive ou non), chez les patients pédiatriques transplantés rénaux et ayant été inscrits préemptivement sur la liste d'attente de transplantation rénale (Estimateur de Kaplan-Meier et p du test de log-rank pour l'association brute), Registre REIN 1993-2015

Après ajustement sur l'âge et le sexe du receveur, la maladie rénale initiale, le type de donneur, l'âge du donneur, le nombre de mismatches HLA, la durée d'ischémie froide et l'année de la transplantation, le risque instantané d'échec de greffe en tout temps après la TR était deux fois moins élevé chez les patients ayant reçu une TRP par rapport aux patients ayant reçu une TRNP (RR 0,45 ; IC95% 0,33 – 0,62) (**Tableau 20**).

La durée de dialyse avant la greffe était associée à une augmentation du risque instantané d'échec de greffe par rapport à l'absence de dialyse avant greffe, quelle que soit la durée de dialyse (**Tableau 20**). Comparé aux patients greffés préemptivement, le risque instantané d'échec de greffe était augmenté de 57% chez les patients ayant été traités par dialyse pendant moins de six mois, en tout temps après la TR (RR 1,57 ; IC95% 1,08 – 2,29). Le rapport de risque instantané augmentait avec le temps passé en dialyse et était plus de deux fois plus élevé chez les patients traités pendant plus de six mois par dialyse par rapport à ceux greffés préemptivement (**Tableau 20**).

Comparé aux patients greffés préemptivement, les patients traités par dialyse péritonéale ou par hémodialyse avaient une augmentation du risque instantané d'échec de greffe et les rapports de risques instantanés entre la dialyse péritonéale et la TRP d'une part, et entre l'hémodialyse et

la TRP d'autre part, étaient très proches (RR 1,90 ; IC 95% 1,28 – 2,82 pour la DP et RR 2,00 ; IC95% 1,44 – 2,77 pour l'HD) (**Tableau 20**).

Enfin, chez les patients inscrits préemptivement sur liste d'attente de greffe rénale, comparativement à la cohorte dans son ensemble, le risque instantané d'échec de greffe était moins diminué chez les TRP par rapport aux TRNP et le rapport de risque instantané n'était plus significatif même s'il existait une tendance (RR 0,59 ; IC 95% 0,31 – 1,10 ; p = 0,09) (**Tableau 20**).

Tableau 20. Association entre la transplantation rénale préemptive, la durée de dialyse avant transplantation et la modalité de premier traitement de suppléance, et le risqué instantané d'échec de greffe défini par le premier évènement parmi le décès, le retour en dialyse ou une nouvelle transplantation chez les patients pédiatriques transplantés rénaux. Résultats de modèles de Cox séparés pour chaque variable d'exposition, Registre REIN, 1993-2012

Variable d'exposition étudiée	n [†]	Nombre d'évènements	RR [‡]	IC 95%	p-valeur
Durée de dialyse avant transplantation	1740	484			< 0,0001
0 (TRP)			1		
] 0 – 6 mois]			1,57	1,08-2,29	
] 6 mois – 12 mois]			2,21	1,55-3,15	
] 12 mois – 24 mois]			2,00	1,41-2,86	
> 24 mois			2,27	1,58-3,27	
Type de transplantation					
<i>Dans la population globale</i>	1789	522			<0,0001
TRNP			1		
TRP			0,45	0,33-0,62	
<i>Parmi les patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente</i>	462	67			0,09
TRNP			1		
TRP			0,59	0,31-1,10	
Selon la première modalité de traitement de suppléance	1646	436			0,0001
TRP			1		
Dialyse péritonéale			1,90	1,28-2,82	
Hémodialyse			2,00	1,44-2,77	

TRP, transplantation rénale préemptive; TRNP, transplantation rénale non préemptive; RR, Risque relative; IC 95%, intervalle de confiance à 95%

[†] sujets avec données complètes sur toutes les variables d'ajustement

[‡] Ajusté sur l'âge du donneur et du receveur, le sexe du receveur, la maladie rénale initiale, le type de donneur (vivant ou décédé), le nombre de mismatch HLA, le temps d'ischémie froide et l'année de transplantation

▪ **ANALYSES DE SENSIBILITE**

❖ Interaction entre le type de transplantation et la période de greffe

L'interaction entre le type de transplantation (préemptive ou non) et la période de greffe était significative (p-valeur = 0,025). La réduction du risque instantané d'échec de greffe associé à la greffe préemptive était plus marquée dans les périodes de greffe récentes par rapport à des périodes plus anciennes (**Tableau 21**). En effet, cette réduction de risque était non statistiquement significative chez les patients greffés entre 1993 et 1997 (RR 0,81 ; IC95% 0,38 – 1,74), et elle augmentait graduellement jusqu'à atteindre 77% pour les patients greffés entre 2008 et 2012 (RR 0,23 ; IC95% 0,07 – 0,76) (**Tableau 21**).

Tableau 21. Association entre la transplantation rénale préemptive et le risque instantané de perte de greffon défini par le premier évènement parmi le décès, le retour en dialyse ou une nouvelle transplantation chez les patients pédiatriques transplantés rénaux, selon quatre périodes de transplantation (1993-1997, 1998-2002, 2003-2007 and 2008-2012). Résultats d'un modèle de Cox à risques proportionnels, Registre REIN, 1993-2012

Variable d'exposition étudiée	n [†]	Nombre d'évènements	RR [‡]	IC 95%	p-valeur
<i>Chez les transplantés entre 1993 et 1997</i>	398	208			0,60
TRNP			1		
TRP			0,81	0,38-1,74	
<i>Chez les transplantés entre 1998 et 2002</i>	471	173			0,01
TRNP			1		
TRP			0,57	0,37-0,88	
<i>Chez les transplantés entre 2003 et 2007</i>	466	100			0,0002
TRNP			1		
TRP			0,28	0,15-0,55	
<i>Chez les transplantés entre 2008 et 2012</i>	454	41			0,02
TRNP			1		
TRP			0,23	0,07-0,76	

TRP, transplantation rénale préemptive; TRNP, transplantation rénale non préemptive; RR : risque relatif ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%

[†] sujets avec données complètes sur toutes les variables d'ajustement

[‡] Ajusté sur l'âge du donneur et du receveur, le sexe du receveur, la maladie rénale initiale, le type de donneur (vivant ou décédé), le nombre de mismatch HLA, le temps d'ischémie froide et l'année de transplantation

❖ Ajustement supplémentaire sur l'EDI

L'ajustement ou non sur l'EDI dans la population ayant été greffée entre 2002 et 2012 n'a pas modifié le rapport de risque instantané d'échec de greffe entre la TRP et la TRNP (**Tableau 22**).

❖ Ajustement supplémentaire sur l'immunisation avant greffe

L'ajustement ou non sur l'immunisation avant greffe dans la population ayant été greffée entre 2004 et 2012 n'a pas modifié le rapport de risque instantané d'échec de greffe entre la TRP et la TRNP (**Tableau 22**).

❖ Exclusion de la période 1993-1995

L'exclusion ou non de la période 1993-1995 n'a pas modifié le rapport de risque instantané d'échec de greffe entre la TRP et la TRNP (**Tableau 22**).

❖ Restriction aux patients ayant une néphropathie héréditaire ou une anomalie congénitale des reins et/ou des voies urinaires

Après exclusion des patients ayant une maladie à risque de récurrence sur le greffon (c'est-à-dire les patients n'ayant pas une néphropathie héréditaire ou une anomalie congénitale des reins et/ou des voies urinaires), la TRP restait associée à une réduction du risque instantané d'échec greffe similaire à celle de l'ensemble de la cohorte (**Tableau 22**).

Tableau 22. Analyses de sensibilité de l'association entre la transplantation rénale préemptive et le risque instantané d'échec de greffe chez les patients pédiatriques transplantés rénaux. Résultats de modèles de Cox à risques proportionnels, Registre REIN, 1993-2012.

Variable d'exposition étudiée	n [†]	Nombre d'évènements	RR [‡]	IC 95%	p-valeur
Ajustement sur l'EDI (période 2002-2012)					
<i>Sans ajustement</i>	799	119	1		
TRNP			0,29	0,16-0,53	<0,0001
TRP					
<i>Avec ajustement</i>	799	119	1		
TRNP			0,30	0,16-0,56	0,0001
TRP					
Ajustement pour l'immunisation avant greffe (période 2004-2012)					
<i>Sans ajustement</i>	775	125	1		
TRNP			0,28	0,14-0,57	0,0004
TRP					
<i>Avec ajustement</i>	775	125	1		
TRNP			0,28	0,14-0,57	0,0004
TRP					
Exclusion de la période 1993-1995					
<i>Sans exclusion (période 1993-2012)</i>	1789	522	1		
TRNP					

TRP			0,45	0,33-0,62	<0,0001
<i>Avec exclusion (période 1995-2012)</i>	1555	387			
TRNP			1		
TRP			0,44	0,32-0,62	<0,0001
Restriction aux patients sans risque de récurrence de la maladie rénale sur le greffon*	991	270			< 0,0001
TRNP			1		
TRP			0,43	0,30-0,63	

TRP, transplantation rénale préemptive; TRNP, transplantation rénale non préemptive; EDI, European Deprivation Index ; RR, risque relatif ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%

† sujets avec données complètes sur toutes les variables d'ajustement

‡ Ajusté sur l'âge du donneur et du receveur, le sexe du receveur, la maladie rénale initiale, le type de donneur (vivant ou décédé), le nombre de mismatch HLA, le temps d'ischémie froide et l'année de transplantation

*Patients avec anomalies congénitales des reins et/ou des voies urinaires et/ou néphropathies héréditaires sans risque de récurrence

3.4 Discussion

En utilisant les données exhaustives du registre national français REIN, nous avons montré que la transplantation rénale préemptive était associée, chez les adultes et chez les enfants, à une réduction du risque instantané d'échec de greffe par rapport à la transplantation rénale réalisée après dialyse chronique, quel que ce soit le temps passé en dialyse et même pour des durées courtes de dialyse de moins de six mois. Nous avons également montré dans ces deux populations, que le risque instantané d'échec de greffe rénale augmentait à mesure que le temps passé en dialyse avant la transplantation rénale augmentait. Après restriction à une population inscrite préemptivement sur liste d'attente de greffe rénale, cette association persistait, mais de façon plus faible, chez les adultes, et était proche de la significativité chez les enfants. Enfin, l'association persistait également chez les enfants, après ajustement supplémentaire sur un index de déprivation sociale, sur l'immunisation et après restriction à une population d'enfants présentant une maladie rénale initiale sans risque de récurrence sur le greffon.

Nos deux études ont permis de confirmer, dans une population européenne avec des données récentes, les résultats retrouvés dans les études nord-américaines mais aussi japonaise (Amaral et al. 2016; Butani and Perez 2011; Kasiske 2002; Mange, Joffe, and Feldman 2001; Goldfarb-Rumyantzev et al. 2005; Goto et al. 2016). En revanche, nos résultats différaient des études européennes antérieures sur le sujet qui n'avaient pas retrouvé d'association entre la TRP et l'échec de greffe (Kessler et al. 2011; Berthoux et al. 1996; Pérez-Flores et al. 2007), ou alors

seulement une association entre la TRP et la survie des patients de manière spécifique (Haller et al. 2017; Helanterä et al. 2014), ou encore seulement dans la population des patients greffés avec un donneur décédé (Witczak et al. 2009; Cransberg et al. 2006). Ces différences de résultats pouvaient en partie s'expliquer par des effectifs plus importants dans nos deux études, une période d'inclusion plus longue et l'utilisation des données exhaustives du registre national REIN. Une des différences importantes avec les études nord-américaines est que nous avons retrouvé que même une courte période de dialyse (inférieure ou égale à six mois) était associée avec une augmentation du risque instantané d'échec de greffe par rapport à la transplantation rénale préemptive. Ceci n'était pas retrouvé ou pas exploré aussi finement dans les études publiées précédemment dans la littérature (Goto et al. 2016; Goldfarb-Rumyantzev et al. 2005; Amaral et al. 2016; Helanterä et al. 2014).

Les mécanismes expliquant cette association ne sont pas clairement élucidés. Certains considèrent que le bénéfice de la TRP est lié au fait d'éviter les effets indésirables à long terme de la dialyse chronique notamment cardio-vasculaires chez les adultes et chez les enfants (Kasiske 2002; Weaver et al. 2017), d'éviter les troubles de la croissance et du développement cognitif chez les enfants (Groothoff et al. 2002; Bonthuis, Harambat, et al. 2021), d'éviter les procédures chirurgicales liées à la dialyse (mise en place de cathéters, fistules), d'améliorer la qualité de vie des patients. De plus, du point de vue de la société, un accès plus important à la TRP permettrait de diminuer les coûts de prise en charge de la maladie rénale chronique de stade 5 (Abramowicz et al. 2016; Camargo et al. 2018).

D'autres auteurs ont retrouvé que la TRP était associée à une diminution du risque de retard à la reprise de fonction (Kasiske 2002; Huang and Samaniego 2012) et du risque de rejet aigu (Butani and Perez 2011; Huang and Samaniego 2012), ce qui pourrait également expliquer en partie le bénéfice de la TRP. Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans toutes les études (Innocenti et al. 2007; Kim et al. 2019; Mahmoud et al. 1997). De plus, dans nos études, le rapport de risque instantané était globalement constant au cours du temps chez les enfants et augmentait au-delà de la première année de greffe chez les adultes, ce qui suggère que ce ne sont pas que des mécanismes en début de greffe qui expliquent le bénéfice de la TRP. Dans nos deux études, nous n'avons pas été en mesure d'étudier précisément les causes d'échec de greffe car les données sont insuffisamment précises dans le registre. Chez les enfants, nous n'avons pu décrire qu'approximativement les grandes causes de pertes de greffon précoces (dans les trois mois après la TR) et tardives (plus de trois mois après la TR) selon le type de

transplantation (Annexe 6) et nous n'avons pas retrouvé de cause spécifique expliquant cette meilleure survie de la greffe chez les patients ayant reçu une TRP par rapport aux patients ayant reçu une TR après une période de dialyse.

Par ailleurs, certains autres auteurs pensent que l'association retrouvée reflète plus une sélection de patients qui ont la capacité d'accéder à la TRP plutôt qu'un réel effet de la TRP en soi. En effet, les patients recevant une TRP ont souvent un meilleur niveau socio-économique (Riffaut et al. 2015; Kasiske, London, and Ellison 1998; Grams et al. 2013), un meilleur niveau d'éducation, un meilleur état de santé (moins de comorbidités), un niveau d'immunisation avant la greffe moins important, des maladies rénales avec moins de risque de récurrence (Vats et al. 2000; Amaral et al. 2016; Cransberg et al. 2006) et un niveau de fonction rénale plus élevée au moment de la transplantation. Cependant, dans l'étude chez les enfants (contrairement aux adultes), un ajustement supplémentaire sur le niveau socio-économique grâce à un index de déprivation sociale ou sur le niveau d'immunisation avant la greffe n'a pas du tout modifié la mesure d'association entre la TRP et le risque instantané d'échec de greffe.

Compte-tenu de la forte disparité de maladies rénales initiales chez les enfants entre les groupes TRP et TRNP, nous avons restreint notre analyse aux patients ayant une maladie rénale sans risque de récurrence sur le greffon, comme l'avait fait Amaral et al précédemment (Amaral et al. 2016). L'association dans cette population restreinte n'a pas non plus été modifiée par rapport à l'ensemble de la population.

Dans les deux populations, nous ne disposons pas du niveau de fonction rénale au moment de la transplantation rénale. Cependant, deux études chez les adultes n'ont pas mis en évidence d'association entre le niveau de fonction rénale au moment de la TR et la survie de la greffe chez les patients greffés préemptivement (Akkina et al. 2008; Grams et al. 2011).

Par ailleurs, nous pouvons imaginer que la liste des facteurs cités ci-dessus (meilleur niveau de santé, d'éducation, socio-économique, ...) n'est pas exhaustive et qu'il existe certainement des facteurs non mesurés et non observés qui pourraient expliquer la différence de survie entre les patients greffés préemptivement et ceux greffés après une période de dialyse. Pour essayer de réduire au maximum ces biais de confusion potentiels, nous avons fait le choix de réduire notre analyse aux patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente de TR qui étaient les seuls patients qui pouvaient avoir accès réellement à une TRP. Comme attendu, l'association entre la TRP et la survie de la greffe est apparue plus faible dans cette population restreinte des patients inscrits préemptivement, même si elle restait tout de même importante chez les adultes (réduction de 30% du risque instantané d'échec de greffe rénale). Il aurait été également

intéressant d'étudier l'association entre la durée de dialyse prégreffe et le risque d'échec de greffe dans cette population de patients inscrits préemptivement afin de voir si l'association entre les courtes durées de dialyse et l'échec de greffe persistent après cette restriction. Depuis la publication de notre étude chez les adultes, Foucher et al ont comparé, dans la cohorte DIVAT, la survie des patients sans échec de greffe entre les patients ayant reçu une TRP et les patients ayant reçu une TRNP mais inscrits plus de 6 mois avant le début de la dialyse chronique sur la liste d'attente de TR. En utilisant des scores de propension, ils n'ont pas retrouvé d'association entre la TRP et la survie de la greffe dans cette population de patients inscrits plus de six mois avant le début de la dialyse chronique sur la liste d'attente de greffe rénale (Foucher Y et al. 2019).

Le schéma d'étude idéal pour étudier le bénéfice de la TRP serait un essai randomisé. Cependant, il est éthiquement et logiquement impensable à l'heure actuelle de pouvoir conduire ce type d'essai. Une solution peut consister à simuler des essais cliniques randomisés fictifs à partir de données observationnelles, avec par exemple une approche par score de propension. Irish et al ont utilisé ce type d'approche pour comparer la survie des patients greffés préemptivement à des patients greffés après moins de six mois de dialyse et n'ont pas trouvé de différence entre les deux groupes (Irish et al. 2019). Cependant, le score de propension servant à l'appariement ne tenait pas compte de l'évolution dans le temps des facteurs pouvant influencer la probabilité de recevoir une greffe préemptive, tels que par exemple les contre-indications temporaires de transplantation. Une solution pourrait être de suivre l'exemple de Lenain et al qui ont récemment proposé des scores de propension dépendant du temps pour estimer le gain en terme d'espérance de vie d'un traitement par transplantation rénale comparé à une poursuite de la dialyse (Lenain et al. 2021). Pour estimer le gain de la TRP, nous pourrions également utiliser un score de propension dépendant du temps tenant compte par exemple des contre-indications temporaires après l'inscription sur liste d'attente. Ce score de propension permettrait d'apparier chaque patient recevant une TRP à un patient comparable sur liste, à risque, au même moment, de recevoir une TRP. Cette méthodologie permettrait de quantifier le bénéfice de la TRP en terme de gain d'espérance de vie chez tous les patients inscrits préemptivement, sans exclure d'emblée ceux qui n'ont pas survécu jusqu'à la greffe.

La question éthique mérite d'être débattue concernant la TRP, dans un contexte grandissant de pénurie de greffons de donneurs décédés et des difficultés rencontrées par les équipes de transplantation rénale pour mener à bien des programmes de transplantation avec donneurs

vivants. Cependant, si la TRP permet une amélioration de la survie de la greffe, alors on peut imaginer augmenter la disponibilité des greffons en augmentant le temps entre les transplantations et en réduisant le nombre de transplantations par patients au cours de leur vie, et ceci notamment chez les enfants. Actuellement, la proportion de TRP reste faible dans de nombreux pays et notamment en France, où elle concerne entre 3,5 et 4,0% des patients incidents en IRCT entre 2012 et 2017 (REIN 2018). Dans le même temps, la proportion de patients inscrits préemptivement a augmenté dans toutes les régions de France, chez les patients âgés de moins de 60 ans notamment (REIN 2018). Les politiques visant à augmenter la proportion de patients inscrits préemptivement sur la liste d'attente doivent être poursuivies afin de permettre au plus grand nombre d'avoir accès à une TRP ou de réduire au maximum leur temps passé en dialyse, si une TRP n'a pas été possible avant dialyse chronique. Ces politiques doivent viser :

- Les médecins généralistes afin qu'ils adressent le plus précocement possible les patients vers les néphrologues,
- Les néphrologues pour évaluer le plus précocement possible les patients à la possibilité d'une TRP et/ou d'une TR avec donneur vivant,
- Et les patients, pour les encourager à identifier un donneur vivant potentiel et améliorer leur niveau d'éducation en santé notamment.

Un des défis pour la communauté néphrologique sera de réduire les inégalités d'accès à la TR et à la TRP qui se creusent, notamment entre les patients d'origine différente, les patients de sexe différent ou de niveau socio-économique différent (Kulkarni and Ladin 2021; Purnell and Crews 2019; Weststrate et al. 2021).

En conclusion, nos études suggèrent que l'impact de la dialyse, même de durées courtes, ne doit pas être sous-estimé chez les patients présentant une MRC et que la TRP doit être le traitement prioritaire proposé par les néphrologues, quelle que soit la population (adulte ou enfant) qu'ils prennent en charge. La TRP n'est pas toujours faisable du fait de conditions médicales ou de la disponibilité des greffons, mais nos deux études confirment que des efforts cliniques et de politiques de santé doivent être menés pour réduire le temps passé en dialyse.

4. CONCLUSION

Dans cette thèse, l'objectif général était d'étudier des associations entre des marqueurs cliniques ou biologiques et des événements particuliers pouvant émailler l'histoire d'un patient ayant une MRC, à partir de données observationnelles. Dans une première partie, nous avons étudié l'association entre d'une part l'acide urique et les bicarbonates, et d'autre part l'initiation d'un traitement de suppléance et le décès chez les adultes présentant une MRC de stade 3 à 5, non suppléée, et, dans une deuxième partie, l'association entre, d'une part, la réalisation d'une transplantation rénale préemptive, c'est-à-dire sans dialyse chronique préalable, ou la durée de dialyse pré-greffe et, d'autre part, l'échec de greffe, chez les adultes et chez les enfants.

Nous avons montré que l'acide urique pouvait être un marqueur de risque de progression de la MRC non suppléée en mettant en évidence des seuils d'acide urique associés à une morbidité accrue dans cette population et que la transplantation rénale préemptive était associée avec de meilleurs résultats après la TR en termes de survie du patient et de survie du greffon.

Les données utilisées provenaient de deux bases de données françaises. La première était la cohorte française CKD-REIN, dont la force principale est d'avoir recueilli des données de vie réelle chez des patients suivis en néphrologie dans des centres représentatifs de l'offre de soins en néphrologie en France. La deuxième était le registre REIN, dont la force principale est de recueillir des données cliniques et biologiques de l'ensemble des patients traités par suppléance rénale en France. L'utilisation de ces deux bases représentatives, pour l'une, des patients présentant une MRC non suppléée et, exhaustive, pour l'autre, des patients traités par suppléance rénale nous a permis d'obtenir des résultats généralisables à ces deux populations.

Cependant, une des limites principales de notre travail est que les méthodes analytiques utilisées ne permettent pas de conclure à un lien de causalité entre les marqueurs de risque étudiés et les événements d'intérêt. Pour essayer d'apporter des réponses en termes de causalité à partir de ces données observationnelles, nous aurions pu utiliser des méthodes d'inférence causale. En effet, concernant la TRP, la méthode proposée par Lenain et al utilisant des scores de propension dépendant du temps (Lenain et al. 2021) pourrait permettre de simuler un essai clinique évaluant le bénéfice de la TRP chez les inscrits sur liste préemptivement et donc de s'approcher de la causalité. De même, les mécanismes expliquant la relation entre la TRP et l'échec de greffe ne sont pas élucidés et il serait intéressant de pouvoir les analyser via une analyse de médiation par exemple. Concernant les anomalies métaboliques, deux

problématiques majeures ont été discutées à de nombreuses reprises durant la thèse : la prise en compte des facteurs correcteurs de ces anomalies (traitement hypouricémiant ou prescription d'une supplémentation en bicarbonates) au cours du suivi et la prise en compte de l'évolution de la fonction rénale au cours du temps. Des scores de propension auraient pu être utilisés dans le cadre de la cohorte CKD-REIN pour étudier le lien entre traitement hypouricémiant et progression de la MRC, grâce à des données de vie réelle dans une population non sélectionnée de patients présentant une MRC non suppléée. Par ailleurs, des modèles structuraux marginaux prenant en compte des facteurs de confusion dépendants du temps et/ou des modèles dynamiques prenant en compte la relation bidirectionnelle entre le marqueur étudié et la fonction rénale pourraient également être intéressants à considérer pour tenter d'apporter des réponses sur le caractère causal de ces relations.

Malgré ces limites méthodologiques, la mise en évidence de marqueurs de risque de progression de la MRC non suppléée, tels que l'acide urique, et de seuils critiques associés à des événements majeurs chez les patients est importante pour les néphrologues et les médecins prenant en charge des patients présentant une MRC, car cela permet aux médecins d'être plus attentifs aux patients ayant des valeurs d'acide urique au-delà de ces seuils et d'être plus strict dans le contrôle des facteurs de risque de progression de leur MRC. Nous pouvons espérer qu'en contrôlant mieux ces facteurs chez ces patients à risque, nous pourrions à terme réduire le poids de la MRC suppléée en France et dans le monde et réduire les coûts engendrés par les traitements de suppléance. D'autres travaux s'intéressant aux relations entre la progression de la MRC et d'autres marqueurs tels que les bicarbonates, le phosphore ou encore l'hémoglobine, et éventuellement l'interaction entre l'ensemble de ces marqueurs et d'autres marqueurs déjà connus, sont en cours ou seront importants à réaliser, afin de pouvoir mettre en évidence des facteurs modifiables pour lesquels la correction pourrait ralentir la progression de la MRC ou de reconnaître, le plus tôt possible, les patients à risque de progression.

Identifier des facteurs de risque d'échec de greffe après une transplantation rénale est également primordial pour prolonger la durée de vie des greffons et permettre aux patients, à partir du moment où ils nécessitent un traitement de suppléance, d'allonger leur espérance de vie et leur qualité de vie, tout en diminuant les coûts pour la société. La mise en évidence d'une association forte entre la durée de dialyse avant greffe (et la TRP) et le devenir de la transplantation, dans différentes populations (enfants/adultes) et dans différentes analyses en sous-groupes devrait impacter directement les pratiques de la prise en charge de la MRC. En effet, rendre accessible la transplantation sans dialyse chronique préalable au plus grand nombre de patients ou, au moins, réduire le temps passé en dialyse avant la greffe, est un challenge qui

doit commencer dès la prise en charge chez le médecin généraliste par un adressage précoce des patients présentant une MRC puis chez le néphrologue par une organisation des soins et la mise en place de programme d'éducation thérapeutique permettant d'inscrire les patients sur la liste d'attente de greffe rénale, avant l'initiation d'un traitement par dialyse, lorsqu'une greffe est possible.

Références

- Abramowicz, Daniel, Marc Hazzan, Umberto Maggiore, Licia Peruzzi, Pierre Cochat, Rainer Oberbauer, Maria C. Haller, and Wim Van Biesen. 2016. 'Does Pre-Emptive Transplantation versus Post Start of Dialysis Transplantation with a Kidney from a Living Donor Improve Outcomes after Transplantation? A Systematic Literature Review and Position Statement by the Descartes Working Group and ERBP'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 31 (5): 691–97. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv378>.
- Agence de la Biomédecine. 2019. 'Rapport Annuel Médical et Scientifique - Organes Rein.Pdf'. <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0>.
- Aitken, Grant R., Paul J. Roderick, Simon Fraser, Jennifer S. Mindell, Donal O'Donoghue, Julie Day, and Graham Moon. 2014. 'Change in Prevalence of Chronic Kidney Disease in England over Time: Comparison of Nationally Representative Cross-Sectional Surveys from 2003 to 2010'. *BMJ Open* 4 (9): e005480.
- Akkina, S. K., J. J. Connaire, J. J. Snyder, A. J. Matas, and B. L. Kasiske. 2008. 'Earlier Is Not Necessarily Better in Preemptive Kidney Transplantation'. *American Journal of Transplantation* 8 (10): 2071–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02381.x>.
- Altemtam, N., J. Russell, and M. El Nahas. 2012. 'A Study of the Natural History of Diabetic Kidney Disease (DKD)'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 (5): 1847–54. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr561>.
- Amaral, Sandra, Blayne A. Sayed, Nancy Kutner, and Rachel E. Patzer. 2016. 'Preemptive Kidney Transplantation Is Associated with Survival Benefits among Pediatric Patients with End-Stage Renal Disease'. *Kidney International* 90 (5): 1100–1108. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.028>.
- Andersen, P. K., R. B. Geskus, T. de Witte, and H. Putter. 2012. 'Competing Risks in Epidemiology: Possibilities and Pitfalls'. *International Journal of Epidemiology* 41 (3): 861–70. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr213>.
- Arora, Paul, Priya Vasa, Darren Brenner, Karl Iglar, Phil McFarlane, Howard Morrison, and Alaa Badawi. 2013. 'Prevalence Estimates of Chronic Kidney Disease in Canada: Results of a Nationally Representative Survey'. *Canadian Medical Association Journal* 185 (9): E417-23.
- Badve, Sunil V., Elaine M. Pascoe, Anushree Tiku, Neil Boudville, Fiona G. Brown, Alan Cass, Philip Clarke, et al. 2020. 'Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease'. *New England Journal of Medicine* 382 (26): 2504–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915833>.
- Beberashvili, Ilia, Anatoli Erlich, Ada Azar, Inna Sinuani, Leonid Feldman, Oleg Gorelik, Kobi Stav, and Shai Efrati. 2016. 'Longitudinal Study of Serum Uric Acid, Nutritional Status, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients'. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11 (6): 1015–23. <https://doi.org/10.2215/CJN.10400915>.
- Bello, Aminu K, Adeera Levin, Meaghan Lunney, Mohamed A Osman, Feng Ye, Gloria E Ashuntantang, Ezequiel Bellorin-Font, et al. 2019. 'Status of Care for End Stage Kidney Disease in Countries and Regions Worldwide: International Cross Sectional Survey'. *BMJ* 367: l5873. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5873>.
- Bellomo, Gianni. 2013. 'Uric Acid and Chronic Kidney Disease: A Time to Act?' *World Journal of Nephrology* 2 (2): 17–25. <https://doi.org/10.5527/wjn.v2.i2.17>.

- Berthoux, Fc, Eh Jones, O Mehls, and F Valderrábano. 1996. 'Transplantation Report. 2: Pre-Emptive Renal Transplantation in Adults Aged over 15 Years. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 11 (Suppl 1): 41–43. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.suppl1.41>.
- Bjornstad, Petter, David M. Maahs, Carlos A. Roncal, Janet K. Snell-Bergeon, Viral N. Shah, Tamara Milagres, Samuel L. Ellis, et al. 2018. 'Role of Bicarbonate Supplementation on Urine Uric Acid Crystals and Diabetic Tubulopathy in Adults with Type 1 Diabetes'. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 20 (7): 1776–80. <https://doi.org/10.1111/dom.13274>.
- Bjornstad, Petter, Carlos Roncal, Tamara Milagres, Laura Pyle, Miguel Angel Lanaspá, Franziska K. Bishop, Janet K. Snell-Bergeon, Richard J. Johnson, R. Paul Wadwa, and David M. Maahs. 2016. 'Hyperfiltration and Uricosuria in Adolescents with Type 1 Diabetes'. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 31 (5): 787–93. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3299-8>.
- Blotière, Po, P Tuppin, A Weill, P Ricordeau, and H Allemand. 2010. 'The Cost of Dialysis and Kidney Transplantation in France in 2007, Impact of an Increase of Peritoneal Dialysis and Transplantation'. *Nephrologie & Therapeutique* 6 (4): 240–47. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.04.005>.
- Bonino, Barbara, Giovanna Leoncini, Elisa Russo, Roberto Pontremoli, and Francesca Viazzi. 2020. 'Uric Acid in CKD: Has the Jury Come to the Verdict?' *Journal of Nephrology* 33 (4): 715–24. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00702-7>.
- Bonthuis, Marjolein, Jérôme Harambat, Kitty J. Jager, and Enrico Vidal. 2021. 'Growth in Children on Kidney Replacement Therapy: A Review of Data from Patient Registries'. *Pediatric Nephrology* 36 (8): 2563–74. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05099-4>.
- Bonthuis, Marjolein, Enrico Vidal, Anna Bjerre, Özlem Aydoğ, Sergey Baiko, Liliana Garneata, Isabella Guzzo, et al. 2021. 'Ten-Year Trends in Epidemiology and Outcomes of Pediatric Kidney Replacement Therapy in Europe: Data from the ESPN/ERA-EDTA Registry'. *Pediatric Nephrology* 36 (8): 2337–48. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04928-w>.
- Butani, L, and RV Perez. 2011. 'Effect of Pretransplant Dialysis Modality and Duration on Long-Term Outcomes of Children Receiving Renal Transplants.' *Transplantation*, 91(4):447-51.
- Camargo, Maria Fernanda Carvalho de, Klenio de Souza Barbosa, Seiji Kumon Fetter, Ana Bastos, Luciana de Santis Feltran, and Paulo Cesar Koch-Nogueira. 2018. 'Cost Analysis of Substitutive Renal Therapies in Children'. *Jornal De Pediatria* 94 (1): 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.05.004>.
- Carrero, Juan Jesus, Manfred Hecking, Nicholas C. Chesnaye, and Kitty J. Jager. 2018. 'Sex and Gender Disparities in the Epidemiology and Outcomes of Chronic Kidney Disease'. *Nature Reviews Nephrology* 14 (3): 151–64. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.181>.
- Chang, Wen Xiu, Shinichiro Asakawa, Daigo Toyoki, Yoshikazu Nemoto, Chikayuki Morimoto, Yoshifuru Tamura, Tatsuru Ota, et al. 2015. 'Predictors and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease – Usefulness of 30% Decline in Estimated GFR over 2 Years'. *PLOS ONE* 10 (7): e0132927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132927>.
- Chen, Qi, Zi Wang, Jingwei Zhou, Zhenjie Chen, Yan Li, Shichao Li, Hukang Zhao, Sunil V. Badve, and Jicheng Lv. 2020. 'Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-

- Analysis'. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 15 (11): 1576–86. <https://doi.org/10.2215/CJN.05190420>.
- Chew, Lisa D., Joan M. Griffin, Melissa R. Partin, Siamak Noorbalooghi, Joseph P. Grill, Annamay Snyder, Katharine A. Bradley, Sean M. Nugent, Alisha D. Baines, and Michelle VanRyn. 2008. 'Validation of Screening Questions for Limited Health Literacy in a Large VA Outpatient Population'. *Journal of General Internal Medicine* 23 (5): 561–66. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0520-5>.
- Cho, Sung Kweon, Yoosoo Chang, Inah Kim, and Seungho Ryu. 2018. 'U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality'. *Arthritis & Rheumatology* 70 (7): 1122–32. <https://doi.org/10.1002/art.40472>.
- Coresh, Josef, Jiun-Ruey Hu, Aminu K. Bello, Harold I. Feldman, Agnes B. Fogo, Mohammad Reza Ganji, David C. Harris, Andrew S. Levey, Ikechi G. Okpechi, and Benedicte Stengel. 2017. 'Action Plan for Determining and Monitoring the Prevalence of Chronic Kidney Disease'. *Kidney International Supplements* 7 (2): 63–70.
- Coresh, Josef, Elizabeth Selvin, Lesley A. Stevens, Jane Manzi, John W. Kusek, Paul Eggers, Frederick Van Lente, and Andrew S. Levey. 2007. 'Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States'. *JAMA* 298 (17): 2038–2047.
- Cox, DR. 1972. 'Regression Models and Life-Tables'. *J R Stat Soc Ser B*. 34: 187–220.
- Cransberg, K., J. M. A. Smits, G. Offner, J. Nauta, and G. G. Persijn. 2006. 'Kidney Transplantation Without Prior Dialysis in Children: The Eurotransplant Experience'. *American Journal of Transplantation* 6 (8): 1858–64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01405.x>.
- Dafni, U, and A Tsiatis. 1998. 'Evaluating Surrogate Markers of Clinical Outcome When Measured with Error'. *Biometrics* 54 (4).
- Deleaval, P., and M. Burnier. 2005. 'L'hyperuricémie dans'. *Rev Med Suisse* 1: 2072–9.
- Devuyst, O. 2021. 'Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease'. Encyclopédie Orphanet. June 2021. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10332.
- Doria, Alessandro, Andrzej T. Galecki, Cathie Spino, Rodica Pop-Busui, David Z. Cherney, Ildiko Lingvay, Afshin Parsa, et al. 2020. 'Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes'. *New England Journal of Medicine* 382 (26): 2493–2503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916624>.
- Driollet, Bénédicte, Florian Bayer, Valérie Chatelet, Marie-Alice Macher, Rémi Salomon, Bruno Ranchin, Gwenaëlle Roussey, et al. 2019. 'Social Deprivation Is Associated with Poor Kidney Transplantation Outcome in Children'. *Kidney International* 96 (3): 769–76. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.011>.
- Eilers, Paul H. C., and Brian D. Marx. 1996. 'Flexible Smoothing with B-Splines and Penalties'. *Statistical Science* 11: 89–121.
- Estiverne, C, Ak Mandal, and Db Mount. 2020. 'Molecular Pathophysiology of Uric Acid Homeostasis'. *Seminars in Nephrology* 40 (6). <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.12.006>.
- Foucher Y, Le Borgne F, Legendre C, Morelon E, Buron F, Girerd S, Ladrière M, et al. 2019. 'Lack of Impact of Pre-Emptive Deceased-Donor Kidney Transplantation on Graft Outcomes: A Propensity Score-Based Study'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 34 (5): 886–91. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy317>.
- Girerd, X, A Radauceanu, J Achard, J Fourcade, Tournier, G Brilllet, F Silhol, and O Hanon. 2001. 'Evaluation de l'observance Par l'interrogatoire Au Cours Du Suivi

- Des Hypertendus Dans Des Consultations Spécialisées'. *Archives Des Maladies Du Coeur et Des Vaisseaux* 94 (8).
- Goldfarb-Rumyantzev, A., J. F. Hurdle, J. Scandling, Z. Wang, B. Baird, L. Barenbaum, and A. K. Cheung. 2005. 'Duration of End-Stage Renal Disease and Kidney Transplant Outcome'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20 (1): 167–75. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh541>.
- Goto, N., M. Okada, T. Yamamoto, M. Tsujita, T. Hiramitsu, S. Narumi, A. Katayama, T. Kobayashi, K. Uchida, and Y. Watarai. 2016. 'Association of Dialysis Duration with Outcomes after Transplantation in a Japanese Cohort'. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 11 (3): 497–504. <https://doi.org/10.2215/CJN.08670815>.
- Grams, M. E., B. P.-H. Chen, J. Coresh, and D. L. Segev. 2013. 'Preemptive Deceased Donor Kidney Transplantation: Considerations of Equity and Utility'. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 8 (4): 575–82. <https://doi.org/10.2215/CJN.05310512>.
- Grams, M. E., A. B. Massie, J. Coresh, and D. L. Segev. 2011. 'Trends in the Timing of Pre-Emptive Kidney Transplantation'. *Journal of the American Society of Nephrology* 22 (9): 1615–20. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011010023>.
- Gray, Robert J. 1988. 'A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk'. *The Annals of Statistics* 16 (3): 1141–54.
- Groothoff, J. W., M. Grootenhuys, A. Dommerholt, M. P. Gruppen, M. Offringa, and H. S. A. Heymans. 2002. 'Impaired Cognition and Schooling in Adults with End Stage Renal Disease since Childhood'. *Archives of Disease in Childhood* 87 (5): 380–85. <https://doi.org/10.1136/adc.87.5.380>.
- Hallan, S. I. 2006. 'International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk'. *Journal of the American Society of Nephrology* 17 (8): 2275–84. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005121273>.
- Haller, Maria C., Alexander Kainz, Heather Baer, and Rainer Oberbauer. 2017. 'Dialysis Vintage and Outcomes after Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study'. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12 (1): 122–30.
- Harambat, Jérôme, Karlijn J. van Stralen, Jon Jin Kim, and E. Jane Tizard. 2012. 'Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Children'. *Pediatric Nephrology* 27 (3): 363–73. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>.
- Hecking, Manfred, Brian A. Bieber, Jean Ethier, Alexandra Kautzky-Willer, Gere Sunder-Plassmann, Marcus D. Säemann, Sylvia P. B. Ramirez, et al. 2014. 'Sex-Specific Differences in Hemodialysis Prevalence and Practices and the Male-to-Female Mortality Rate: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)'. Edited by Maarten W. Taal. *PLoS Medicine* 11 (10): e1001750. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001750>.
- Hediger, Matthias A., Richard J Johnson, Hiroki Miyazaki, and Hitoshi Endou. 2005. 'Molecular Physiology of Urate Transport'. *Physiology* 20 (2): 125–33. <https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2004>.
- Helanterä, Ilkka, Kaija Salmela, Lauri Kyllönen, Petri Koskinen, Carola Grönhagen-Riska, and Patrik Finne. 2014. 'Pretransplant Dialysis Duration and Risk of Death After Kidney Transplantation in the Current Era'. *Transplantation* 98 (4): 458–64. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000085>.
- Hill, Nathan R., Samuel T. Fatoba, Jason L. Oke, Jennifer A. Hirst, Christopher A. O'Callaghan, Daniel S. Lasserson, and F. D. Richard Hobbs. 2016. 'Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-

- Analysis'. Edited by Giuseppe Remuzzi. *PLOS ONE* 11 (7): e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>.
- Huang, Yihung, and Millie Samaniego. 2012. 'Preemptive Kidney Transplantation: Has It Come of Age?' *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (6): 428–32. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2012.06.004>.
- Ikizler, T. Alp, Jerrilynn D. Burrowes, Laura D. Byham-Gray, Katrina L. Campbell, Juan-Jesus Carrero, Winnie Chan, Denis Fouque, Allon N. Friedman, Sana Ghaddar, and D. Jordi Goldstein-Fuchs. 2020. 'KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update'. *American Journal of Kidney Diseases* 76 (3): S1–S107.
- Innocenti, Giulio R., Hani M. Wadei, Mikel Prieto, Patrick G. Dean, Eduardo J. Ramos, Stephen Textor, Hasan Khamash, et al. 2007. 'Preemptive Living Donor Kidney Transplantation: Do the Benefits Extend to All Recipients?' *Transplantation* 83 (2): 144–49. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000250555.46539.65>.
- Irish, Georgina L., Steve Chadban, Stephen McDonald, and Philip A. Clayton. 2019. 'Quantifying Lead Time Bias When Estimating Patient Survival in Preemptive Living Kidney Donor Transplantation'. *American Journal of Transplantation* 19 (12): 3367–76. <https://doi.org/10.1111/ajt.15472>.
- Iseki, Kunitoshi, Yoshiharu Ikemiya, Taku Inoue, Chiho Iseki, Kozen Kinjo, and Shuichi Takishita. 2004. 'Significance of Hyperuricemia as a Risk Factor for Developing ESRD in a Screened Cohort'. *American Journal of Kidney Diseases* 44 (4): 642–50. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.06.006>.
- Johnson, R. J., S. D. Kivlighn, Y. G. Kim, S. Suga, and A. B. Fogo. 1999. 'Reappraisal of the Pathogenesis and Consequences of Hyperuricemia in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renal Disease'. *American Journal of Kidney Diseases* 33 (2): 225–34. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(99\)70295-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70295-7).
- Kaplan, E. L., and Paul Meier. 1958. 'Nonparametric Estimation from Incomplete Observations'. *Journal of the American Statistical Association* 53 (282): 457–81. <https://doi.org/10.1080/01621459.1958.10501452>.
- Kasiske, B. L. 2002. 'Preemptive Kidney Transplantation: The Advantage and the Advantage'. *Journal of the American Society of Nephrology* 13 (5): 1358–64. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000013295.11876.C9>.
- Kasiske, B. L., W. London, and M. D. Ellison. 1998. 'Race and Socioeconomic Factors Influencing Early Placement on the Kidney Transplant Waiting List'. *Journal of the American Society of Nephrology* 9 (11): 2142–47.
- KDIGO. 2013. 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.' *Kidney Int, Suppl* 3: 1–150.
- Kessler, Michèle, Marc Ladriere, Magali Giral, Jean-Paul Souillou, Christophe Legendre, Franck Martinez, Lionel Rostaing, and François Alla. 2011. 'Does Pre-Emptive Kidney Transplantation with a Deceased Donor Improve Outcomes? Results from a French Transplant Network: Outcome of Pre-Emptive Kidney Transplantation'. *Transplant International* 24 (3): 266–75. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01195.x>.
- Kim, Jin K., Armando J. Lorenzo, Walid A. Farhat, Michael E. Chua, Jessica M. Ming, Joana Dos Santos, and Martin A. Koyle. 2019. 'A Comparison of Post-Transplant Renal Function in Pre-Emptive and Post-Dialysis Pediatric Kidney Transplant Recipients'. *Pediatric Transplantation* 23 (3): e13377. <https://doi.org/10.1111/petr.13377>.
- Kramer, A, KJ Jager, Dg Fogarty, P Ravani, P Finne, F Pérez-Panadés, Kg Prütz, et al. 2012. 'Association between Pre-Transplant Dialysis Modality and Patient and

- Graft Survival after Kidney Transplantation'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 27 (12): 4473–80. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs450>.
- Kulkarni, Sanjay, and Keren Ladin. 2021. 'Leveling-up versus Leveling-down to Address Health Disparities in Transplantation'. *American Journal of Transplantation* 21 (3): 917–18. <https://doi.org/10.1111/ajt.16458>.
- Laupacis, A., P. Keown, N. Pus, H. Krueger, B. Ferguson, C. Wong, and N. Muirhead. 1996. 'A Study of the Quality of Life and Cost-Utility of Renal Transplantation'. *Kidney International* 50 (1): 235–42.
- Leffondre, K., K. J. Jager, J. Boucquemont, V. S. Stel, and G. Heinze. 2014. 'Representation of Exposures in Regression Analysis and Interpretation of Regression Coefficients: Basic Concepts and Pitfalls'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 29 (10): 1806–14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft500>.
- Lenain, Rémi, Julie Boucquemont, Karen Leffondré, Cécile Couchoud, Mathilde Lassalle, Marc Hazzan, and Yohann Foucher. 2021. 'Clinical Trial Emulation by Matching Time-Dependent Propensity Scores: The Example of Estimating Impact of Kidney Transplantation'. *Epidemiology* 32 (2): 220–29. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001308>.
- Liu, W.-C., C.-C. Hung, S.-C. Chen, S.-M. Yeh, M.-Y. Lin, Y.-W. Chiu, M.-C. Kuo, J.-M. Chang, S.-J. Hwang, and H.-C. Chen. 2012. 'Association of Hyperuricemia with Renal Outcomes, Cardiovascular Disease, and Mortality'. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 7 (4): 541–48. <https://doi.org/10.2215/CJN.09420911>.
- Madero, Magdalena, Mark J. Sarnak, Xuelei Wang, Tom Greene, Gerald J. Beck, John W. Kusek, Allan J. Collins, Andrew S. Levey, and Vandana Menon. 2009. 'Uric Acid and Long-Term Outcomes in CKD'. *American Journal of Kidney Diseases* 53 (5): 796–803. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.021>.
- Mahmoud, Ayman, Marie-Hélène Saïd, Marwan Dawahra, Aoumeur Hadj-Aïssa, Matthias Schell, Grace Faraj, Denise Long, Bernadette Parchoux, Xavier Martin, and Pierre Cochat. 1997. 'Outcome of Preemptive Renal Transplantation and Pretransplantation Dialysis in Children'. *Pediatric Nephrology* 11 (5): 537–41. <https://doi.org/10.1007/s004670050333>.
- Mange, KC, MM Joffe, and HI Feldman. 2001. 'Effect of the Use or Nonuse of Long-Term Dialysis on the Subsequent Survival of Renal Transplants from Living Donors'. *N Engl J Med* 344: 726–31.
- Martin, Medhy, and Aline Ferrante. 2019. 'Les Femmes plus Nombreuses Dans La Population, Surtout Aux âges Avancés'. *INSEE Flash Auvergne-Rhône-Alpes*, no. 54.
- Matas, A. J., J. M. Smith, M. A. Skeans, B. Thompson, S. K. Gustafson, M. A. Schnitzler, D. E. Stewart, et al. 2014. 'OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: Kidney'. *American Journal of Transplantation* 14 (S1): 11–44.
- Mazzali, Marilda, Jeremy Hughes, Yoon-Goo Kim, Ashley Jefferson, Duk-Hee Kang, Katherine L. Gordon, Hui Y. Lan, Salah Kivlighn, and Richard J. Johnson. 2001. 'Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism'. *Hypertension* 38 (5): 1101–6. <https://doi.org/10.1161/hy1101.092839>.
- Mazzali, Marilda, John Kanellis, Lin Han, Lili Feng, Yi-Yang Xia, Qiang Chen, Duk-Hee Kang, et al. 2002. 'Hyperuricemia Induces a Primary Renal Arteriopathy in Rats by a Blood Pressure-Independent Mechanism'. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 282 (6): F991-997. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00283.2001>.

- Modification of Diet in Renal Disease Study Group, Lawrence G. Hunsicker, Sharon Adler, Arlene Caggiola, Brian K. England, Tom Greene, John W. Kusek, Nancy L. Rogers, Paul E. Teschan, and Gerald Beck. 1997. 'Predictors of the Progression of Renal Disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study'. *Kidney International* 51 (6): 1908–19. <https://doi.org/10.1038/ki.1997.260>.
- Nacak, Hakan, Merel van Diepen, Moniek CM de Goeij, Joris I. Rotmans, and Friedo W. Dekker. 2014. 'Uric Acid: Association with Rate of Renal Function Decline and Time until Start of Dialysis in Incident Pre-Dialysis Patients'. *BMC Nephrology* 15 (1): 91.
- Nacak, Hakan, Merel van Diepen, Abdul R. Qureshi, Juan J. Carrero, Theo Stijnen, Friedo W. Dekker, and Marie Evans. 2015. 'Uric Acid Is Not Associated with Decline in Renal Function or Time to Renal Replacement Therapy Initiation in a Referred Cohort of Patients with Stage III, IV and V Chronic Kidney Disease'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 30 (12): 2039–45. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv225>.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2014. 'Chronic Kidney Disease in Adults: Assessment and Management [NICE Guideline CG182]'. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/chronic-kidney-disease-in-adults-assessment-and-management-pdf-35109809343205>.
- Niekerk, Janet van, Haakon Bakka, and Håvard Rue. 2020. 'Competing Risks Joint Models Using R-INLA'. *Statistical Modelling*, May, 1471082X1991365. <https://doi.org/10.1177/1471082X19913654>.
- Noordzij, M., K. Leffondre, K. J. van Stralen, C. Zoccali, F. W. Dekker, and K. J. Jager. 2013. 'When Do We Need Competing Risks Methods for Survival Analysis in Nephrology?' *Nephrology Dialysis Transplantation* 28 (11): 2670–77. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft355>.
- Pérez-Flores, I., A. Sánchez-Fructuoso, N. Calvo, M. Marques, S. Anaya, N. Ridao, A. Rodríguez, and A. Barrientos. 2007. 'Preemptive Kidney Transplant From Deceased Donors: An Advantage in Relation to Reduced Waiting List'. *Transplantation Proceedings* 39 (7): 2123–24. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.06.034>.
- Pornet, Carole, Cyrille Delpierre, Olivier Dejardin, Pascale Grosclaude, Ludivine Launay, Lydia Guittet, Thierry Lang, and Guy Launoy. 2012. 'Construction of an Adaptable European Transnational Ecological Deprivation Index: The French Version'. *Journal of Epidemiology and Community Health* 66 (11): 982–89. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200311>.
- Purnell, Tanjala S., and Deidra C. Crews. 2019. 'Persistent Disparities in Preemptive Kidney Transplantation'. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 14 (10): 1430–31. <https://doi.org/10.2215/CJN.09800819>.
- Registre Epidémiologie et Information en Néphrologie. 2012. 'Rapport REIN'. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2012_vdef.pdf.
- Registre Epidémiologie et Information en Néphrologie. 2013. 'Rapport REIN'. http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2013_vdef.pdf.
- Registre Epidémiologie et Information en Néphrologie. 2018. 'Rapport REIN'. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf.
- Richette, Pascal. 2011. 'Goutte: Mise En Place et Suivi Du Traitement Hypo-Uricémiant'. *Revue Du Rhumatisme* 78: S142–S147.
- Riffaut, Natacha, Thierry Lobbedez, Marc Hazzan, Dominique Bertrand, Pierre-François Westeel, Guy Launoy, Isabelle Danneville, Nicolas Bouvier, and Bruno

- Hurault de Ligny. 2015. 'Access to Preemptive Registration on the Waiting List for Renal Transplantation: A Hierarchical Modeling Approach'. *Transplant International* 28 (9): 1066–73. <https://doi.org/10.1111/tri.12592>.
- Rizopoulos, Dimitris. 2012. *Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: With Applications in R*. 1st ed. New-York: CRC Press.
- Russell, J. D., M. L. Beecroft, D. Ludwin, and D. N. Churchill. 1992. 'The Quality of Life in Renal Transplantation--a Prospective Study'. *Transplantation* 54 (4): 656–60.
- Sampson, Anna L, Richard F Singer, and Giles D Walters. 2017. 'Uric Acid Lowering Therapies for Preventing or Delaying the Progression of Chronic Kidney Disease'. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (10): CD009460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009460.pub2>.
- Sanchez-Lozada, Laura G., Bernardo Rodriguez-Iturbe, Eric E. Kelley, Takahiko Nakagawa, Magdalena Madero, Dan I. Feig, Claudio Borghi, et al. 2020. 'Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations'. *American Journal of Hypertension* 33 (7): 583–94. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>.
- Sánchez-Lozada, Laura G., Edilia Tapia, José Santamaría, Carmen Avila-Casado, Virgilia Soto, Tomás Nepomuceno, Bernardo Rodríguez-Iturbe, Richard J. Johnson, and Jaime Herrera-Acosta. 2005. 'Mild Hyperuricemia Induces Vasoconstriction and Maintains Glomerular Hypertension in Normal and Remnant Kidney Rats'. *Kidney International* 67 (1): 237–47. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x>.
- Sánchez-Lozada, Laura Gabriela, Miguel A. Lanasa, Magdalena Cristóbal-García, Fernando García-Arroyo, Virgilia Soto, David Cruz-Robles, Takahiko Nakagawa, Min A. Yu, Duk-Hee Kang, and Richard J. Johnson. 2012. 'Uric Acid-Induced Endothelial Dysfunction Is Associated with Mitochondrial Alterations and Decreased Intracellular ATP Concentrations'. *Nephron. Experimental Nephrology* 121 (3–4): e71-78. <https://doi.org/10.1159/000345509>.
- Schnuelle, P., D. Lorenz, M. Trede, and F. J. Van Der Woude. 1998. 'Impact of Renal Cadaveric Transplantation on Survival in End-Stage Renal Failure: Evidence for Reduced Mortality Risk Compared with Hemodialysis during Long-Term Follow-Up.' *Journal of the American Society of Nephrology* 9 (11): 2135–41.
- Shi, Yongjun, Wei Chen, Diana Jalal, Zhibin Li, Wenfang Chen, Haiping Mao, Qiongqiong Yang, Richard J. Johnson, and Xueqing Yu. 2012. 'Clinical Outcome of Hyperuricemia in IgA Nephropathy: A Retrospective Cohort Study and Randomized Controlled Trial'. *Kidney and Blood Pressure Research* 35 (3): 153–60. <https://doi.org/10.1159/000331453>.
- Srivastava, Anand, Arnaud D. Kaze, Ciaran J. McMullan, Tamara Isakova, and Sushrut S. Waikar. 2018. 'Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD'. *American Journal of Kidney Diseases* 71 (3): 362–70. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.017>.
- Stengel, B., C. Combe, C. Jacquelinet, S. Briançon, D. Fouque, M. Laville, L. Frimat, et al. 2014. 'The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) Cohort Study'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 29 (8): 1500–1507. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft388>.
- Stengel, B, C Combe, C Jacquelinet, S Briançon, Denis Fouque, M Laville, L Frimat, et al. 2016. 'Cohorte Française Chronic Kidney Disease–Réseau Épidémiologie et Information En Néphrologie (CKD-REIN) : Mieux Connaître La Maladie Rénale Chronique'. *Néphrologie & Thérapeutique, Actualités néphrologiques*

- Jean-Hamburger 2016 Hôpital Necker, 12: S49–56. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2016.01.005>.
- Stengel, B, M Metzger, C Combe, C Jacquelinet, S Briançon, C Ayav, D Fouque, et al. 2019. 'Risk Profile, Quality of Life and Care of Patients with Moderate and Advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 34 (2): 277–86. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy058>.
- Sturm, Gisela, Barbara Kollerits, Ulrich Neyer, Eberhard Ritz, Florian Kronenberg, and MMKD Study Group. 2008. 'Uric Acid as a Risk Factor for Progression of Non-Diabetic Chronic Kidney Disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study'. *Experimental Gerontology* 43 (4): 347–52. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.01.006>.
- Suttorp, Marit M., Bob Siegerink, Kitty J. Jager, Carmine Zoccali, and Friedo W. Dekker. 2015. 'Graphical Presentation of Confounding in Directed Acyclic Graphs'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 30 (9): 1418–23. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu325>.
- Taddé, Bo, H Jacqmin-Gadda, Jf Dartigues, D Commenges, and C Proust-Lima. 2020. 'Dynamic Modeling of Multivariate Dimensions and Their Temporal Relationships Using Latent Processes: Application to Alzheimer's Disease'. *Biometrics* 76 (3): 886–99. <https://doi.org/10.1111/biom.13168>.
- Talbott, Jh, and Kl Terplan. 1960. 'The Kidney in Gout'. *Medicine* 39: 405–67.
- Textor, Johannes, Benito van der Zander, Mark S. Gilthorpe, Maciej Liśkiewicz, and George T.H. Ellison. 2017. 'Robust Causal Inference Using Directed Acyclic Graphs: The R Package "Dagitty"'. *International Journal of Epidemiology* 45 (6): 1887–94. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw341>.
- Tiku, Anushree, Sunil V. Badve, and David W. Johnson. 2018. 'Urate-Lowering Therapy for Preventing Kidney Disease Progression: Are We There Yet?' *American Journal of Kidney Diseases* 72 (6): 776–78. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.07.022>.
- Tomonaga, Yuki, Lorenz Risch, Thomas D. Szucs, and Patrice M. Ambuehl. 2013. 'The Prevalence of Chronic Kidney Disease in a Primary Care Setting: A Swiss Cross-Sectional Study'. Edited by Cephas Tagumirwa Musabayane. *PLoS ONE* 8 (7): e67848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067848>.
- Tsai, Ching-Wei, Hsien-Tsai Chiu, Han-Chun Huang, I-Wen Ting, Hung-Chieh Yeh, and Chin-Chi Kuo. 2018. 'Uric Acid Predicts Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Novel Insight from Trajectory Analyses'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 33 (2): 231–41. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx297>.
- Tsai, Ching-Wei, Shih-Yi Lin, Chin-Chi Kuo, and Chiu-Ching Huang. 2017. 'Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review'. *PLoS ONE* 12 (1): e0170393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170393>.
- Tsiatis, Anastasios A., and Marie Davidian. 2004. 'Joint Modeling of Longitudinal and Time-to-Event Data: An Overview'. *Statistica Sinica*, 809–834.
- Uchida, Shunya, Wen Xiu Chang, Tatsuru Ota, Yoshifuru Tamura, Takeshi Shiraishi, Takanori Kumagai, Shigeru Shibata, et al. 2015. 'Targeting Uric Acid and the Inhibition of Progression to End-Stage Renal Disease—a Propensity Score Analysis'. *PloS One* 10 (12): e0145506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145506>.
- United States Renal Data System. 2014. 'Annual Data Report'. 2014. http://www.usrds.org/2014/download/V2_Ch_i_Intro_14.pdf.

- United States Renal Data System. 2020. 'Annual Data Report'. USRDS. 2020. <https://adr.usrds.org/2020>.
- Vats, A. N., L. Donaldson, R. N. Fine, and B. M. Chavers. 2000. 'Pretransplant Dialysis Status and Outcome of Renal Transplantation in North American Children: A NAPRTCS Study. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study'. *Transplantation* 69 (7): 1414–19. <https://doi.org/10.1097/00007890-200004150-00035>.
- Weaver, Donald J., Michael J. G. Somers, Karen Martz, and Mark M. Mitsnefes. 2017. 'Clinical Outcomes and Survival in Pediatric Patients Initiating Chronic Dialysis: A Report of the NAPRTCS Registry'. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 32 (12): 2319–30. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3759-4>.
- Weststrate, Harriet, Jane Ronaldson, Georgina Yonge, Amanda Dickens, Robin Erickson, William Wong, and Chanel Prestidge. 2021. 'Barriers to Pre-Emptive Kidney Transplantation in New Zealand Children'. *Journal of Paediatrics and Child Health* 57 (9): 1490–97. <https://doi.org/10.1111/jpc.15533>.
- Witczak, Bartłomiej J., Torbjørn Leivestad, Pål Dag Line, Hallvard Holdaas, Anna V. Reisaeter, Trond G. Jenssen, Karsten Midtvedt, Jan Bitter, and Anders Hartmann. 2009. 'Experience from an Active Preemptive Kidney Transplantation Program--809 Cases Revisited'. *Transplantation* 88 (5): 672–77. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181b27b7e>.
- Wolfe, R, V Ashby, E Milford, A Ojo, Robert E. Ettenger, L Agodoa, P Held, and F Port. 1999. 'Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant'. *New England Journal of Medicine* 341 (23): 1725–1730.
- Wyld, Melanie, Rachael Lisa Morton, Andrew Hayen, Kirsten Howard, and Angela Claire Webster. 2012. 'A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments'. *PLoS Medicine* 9 (9): e1001307. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001307>.
- Xie, Yan, Benjamin Bowe, Ali H. Mokdad, Hong Xian, Yan Yan, Tingting Li, Geetha Maddukuri, Cheng-You Tsai, Tasheia Floyd, and Ziyad Al-Aly. 2018. 'Analysis of the Global Burden of Disease Study Highlights the Global, Regional, and National Trends of Chronic Kidney Disease Epidemiology from 1990 to 2016'. *Kidney International* 94 (3): 567–581.
- Zawada, Adam M., Juan Jesus Carrero, Melanie Wolf, Astrid Feuersenger, Stefano Stuard, Adelheid Gauly, Anke C. Winter, Rosa Ramos, Denis Fouque, and Bernard Canaud. 2020. 'Serum Uric Acid and Mortality Risk Among Hemodialysis Patients'. *Kidney International Reports* 5 (8): 1196–1206. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.05.021>.
- Zoccali, Carmine, and Francesca Mallamaci. 2018. 'Uric Acid in Chronic Kidney Disease: The Quest for Causality Continues'. *Nephrology Dialysis Transplantation* 33 (2): 193–95. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx341>.

Annexes

Annexe 1 : Association entre la valeur courante d'acide urique et la progression de la maladie rénale chronique et le décès - *Article soumis*

Kidney International Reports



Longitudinal value of uric acid is associated with initiation of kidney replacement therapy and mortality in chronic kidney disease

Journal:	<i>Kidney International Reports</i>
Manuscript ID	KIR-09-21-0857
Article Type:	Clinical Research
Date Submitted by the Author:	14-Sep-2021
Complete List of Authors:	Prezelin-Reydit, Mathilde; Aurad Aquitaine, Gironde; INSERM U1219, Bordeaux Population Health, Biostatistic team; INSERM U1219, Clinical Investigation Center-Clinical Epidemiology-CIC-1401 Combe, Christian; CHU de Bordeaux, Service de Néphrologie Transplantation Dialyse; Université de Bordeaux Collège Sciences de la Santé, Unité INSERM U1026 Fouque, Denis; CHU Lyon, Nephrology Department; Université de Lyon FRIMAT, Luc; CHRU de Nancy, Nephrology Department; Université de Lorraine, APEMAC Jacquelinet, Christian; Agence de la biomédecine, REIN registry; Université Paris-Saclay Faculté de Médecine, Center for research in Epidemiology and Population Health (CESP), Clinical Epidemiology Team Laville, Maurice; Université Claude Bernard Lyon 1, Nephrology ; AURAL Massy, Ziad; APHP, nephrology ambroise pare hospital ; Université Paris-Saclay, Center for research in Epidemiology and Population Health (CESP), Clinical Epidemiology Team Lange, Celine; Agence de la biomédecine Ayav, Carole; CHRU de Nancy, Nephrology department; Université de Lorraine Site Nancy, INSERM, CIC Pecoits-Filho, Roberto; Arbor Research Collaborative for Health Liabeuf, Sophie; CHU Amiens-Picardie, Inserm ERI12 Pharmacologie Clinique Stengel, Benedicte; Université Paris-Saclay, Center for research in Epidemiology and Population Health (CESP), Clinical Epidemiology Team Harambat, Jerome; CHU de Bordeaux, Pédiatrie, Centre de Référence Maladies rénales rares Sorare; INSERM U1219, Bordeaux Population Health, LEHA; INSERM U1219, CIC1401-EC Lefondré, Karen; INSERM U1219, ISPED, Bordeaux Population Health Research; INSERM U1219, Clinical Investigation Center-Clinical Epidemiology-CIC-1401
Subject Area:	Chronic Kidney Disease, ESRD and Dialysis, Acid Base, Water and Electrolytes
Keywords:	uric acid, end-stage kidney disease, chronic kidney disease, mortality, survival analysis, longitudinal analysis

The International Society of Nephrology (<http://www.isn-online.org/site/cms>)

1
2
3 **Longitudinal value of uric acid is associated with initiation of kidney replacement**
4 **therapy and mortality in chronic kidney disease**
5
6

7 Mathilde Prezelin-Reydit^{1,2,3}, Christian Combe^{4,5}, Denis Fouque⁶, Luc Frimat^{7,8}, Christian
8 Jacquelinet^{9,10}, Maurice Laville¹¹, Ziad A. Massy^{9,12}, Céline Lange¹³, Carole Ayav¹⁴, Roberto
9 Pecoits-Filho¹⁵, Sophie Liabeuf^{13,16}, Bénédicte Stengel¹³, Jérôme Harambat^{1,3,17}, Karen
10 Leffondré^{1,3}
11
12
13

- 14
15 1. Univ Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, UMR1219,
16 Bordeaux, France
17
18
19 2. AURAD Aquitaine, Gradignan, France
20
21 3. Univ Bordeaux, INSERM, CIC1401-EC, Bordeaux, France
22
23 4. Department of Nephrology Dialysis Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire de
24 Bordeaux, Bordeaux, France,
25
26
27 5. Univ Bordeaux, INSERM, U1026, Bordeaux, France
28
29 6. Nephrology Department, Centre Hospitalier Lyon Sud, Université de Lyon, Carmen,
30 Pierre-Bénite, France
31
32 7. Nephrology Department, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy,
33 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
34
35 8. Lorraine University, APEMAC, Vandoeuvre-lès-Nancy, France
36
37 9. Paris-Saclay University, Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines University, National
38 Institute of Health and Medical Research, Center for research in Epidemiology and
39 Population Health (CESP), Clinical Epidemiology Team, Villejuif, France
40
41 10. Renal Epidemiology and Information Network Registry, Biomedicine Agency, Saint
42 Denis, France
43
44 11. Université Claude Bernard Lyon 1, Carmen INSERM U1060, Pierre-Bénite. AURAL
45 Lyon. France
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

12. Division of Nephrology, Ambroise Paré University Hospital, Assistance publique -
Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt/Paris, France
13. Paris-Saclay University, Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines University, National
Institute of Health and Medical Research, Center for research in Epidemiology and
Population Health (CESP), Clinical Epidemiology Team, Villejuif, France
14. CHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Epidémiologie Clinique, F-54000
Nancy, France
15. Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, Michigan; School of Medicine,
Pontificia Universidade Catolica do Parana, Curitiba, Brazil
16. Department of Clinical Pharmacology, Centre Hospitalier Universitaire, Amiens, France
17. Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Centre Hospitalier Universitaire de
Bordeaux, Centre de Référence Maladies rénales rares Sorare, Bordeaux, France

Corresponding author : Mathilde Prezelin-Reydit, 2 allée des demoiselles, 33170
GRADIGNAN, +33557350240, mathilde.reydit@aurad.fr

Word count for the abstract: 249

Word count for the body of the manuscript: 3552

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Introduction: Identification of critical thresholds of uric acid (UA) associated with kidney morbidity and mortality in CKD patients might be useful for nephrologists. Our objective was to investigate the potential nonlinear relationship between current level of UA (cUA) and the hazard of kidney failure and death in CKD patients.

Methods: We included patients from the CKD-REIN cohort with CKD stage 3-5 and at least one serum UA measurement within 6 months of their cohort entry. To estimate the adjusted association between cUA and the hazard of kidney failure (dialysis initiation or transplantation) and death, we used cause-specific Cox models including a spline function of cUA, which was estimated from a separate linear mixed model.

Results: We included 2781 patients (66% men, median age, 69 years) with a median baseline UA of 7.1 mg/dl and a median of 5 UA measures over a median 3.2-year follow-up. At any time of follow-up, the hazard of kidney failure increased with increasing cUA, with a plateau for cUA between 6 and 10 mg/dl, and a strong increased hazard for cUA above 11 mg/dl, starting from 10 mg/dl in CKD stage 3 at baseline. The hazard of death before kidney failure had a U-shape relationship with cUA, with a minimum hazard for cUA of 6 mg/dl, and a hazard twice higher for 3 or 10 mg/dl, whether adjusted or not for current value of eGFR.

Conclusion: In a French CKD population, cUA had a nonlinear association with both hazard of kidney failure and death.

Keywords: uric acid, end-stage kidney disease, chronic kidney disease, mortality, survival analysis, longitudinal analysis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is recognized as a major public health problem and identification of modifiable determinants of CKD progression, other than hypertension or proteinuria (1), is essential to develop effective strategies to slow disease progression and decrease the burden of kidney replacement therapy (KRT). In the past two decades, uric acid (UA) has drawn attention in the nephrology community. To date, it seems that correcting UA level does not slow CKD progression. Indeed, two recent major randomized controlled trials found that ULT did not slow the decline in estimated GFR (eGFR) as compared with placebo in CKD patients (2,3). These two well-conducted clinical trials have targeted specific populations, such as type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy (3), or have included patients at risk of CKD progression with albuminuria higher than 265 mg/mmol (median albuminuria of 700 mg/mmol) or eGFR decline of at least 3 ml/min/1.73m² of body-surface area in the year prior to inclusion (2), who represent only a minority of patients routinely followed up in nephrology clinics. The findings of these trials may therefore not be generalizable to the entire population of CKD patients.

Results from cohort studies on the relationship between UA and CKD progression are conflicting, and did not well characterize the shape of this longitudinal relationship (4). Some studies did not find any association between UA and KRT initiation or death (5–8) while others reported a significant association (9–14). According to Bonino et al, the discrepancy between these results may be due to differences in CKD stages at baseline, duration of follow-up, definitions of CKD progression, accuracy of data on the use of ULT, and adjustment factors (15). Other methodological reasons may also explain these discrepancies. Indeed, most studies used a single measure of UA usually assessed at baseline (5–8,11,13,14). The estimated effect of UA, expressed as hazard ratio (HR), thus reflects the increased rate of event at any time of follow-up associated with a given difference of UA at baseline. Yet, entry into a cohort does not usually correspond to any relevant time point in patient's clinical history, and UA may change over time. It might thus be important to estimate the effect of current value of UA (cUA), i.e. the value of UA at each time, rather than the effect of a single UA value measured at any arbitrary time point. To our knowledge, only one cohort study used longitudinal measures of UA (16). The authors found a strong association between classes of UA trajectories and hazard of dialysis initiation and death, but the results were based on a single center and may potentially be biased because of important missing data. Moreover, the longitudinal analysis based on classes of UA trajectories, did not allow the identification of

4

1
2
3 potential critical thresholds of cUA associated with increased renal morbidity and mortality.
4 Yet, the identification of such thresholds, if there exist, might be useful in monitoring the
5 progression of CKD.
6
7

8
9 The objective of the present study was to investigate the relationship between cUA and the
10 hazard of kidney failure and death in non-dialysis CKD patients, and identify potential
11 thresholds of cUA associated with increased hazards. To this end, we used longitudinal
12 measures of UA from a large multicenter cohort representative of both CKD stage 3-5
13 patients and real-world CKD care, the French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology
14 and Information Network (CKD-REIN) cohort (17).
15
16
17
18
19
20
21

22 **Methods**

23 *Study population*

24
25 CKD-REIN is an ongoing prospective cohort of CKD Stage 3–5 patients receiving
26 nephrologist-led care, without prior chronic dialysis or kidney transplantation (17). The study
27 included 3033 patients recruited between 2013 and 2016 in 40 nephrology centers located
28 over all metropolitan France and representative of all centers with respect to legal status
29 (public, private non-for-profit, and private for-profit) (17). Patients less than 18 years old or
30 unable to give informed consent were not eligible. In the present study, we included patients
31 who had at least one serum UA and one creatinine measurement within 6 months of their
32 inclusion in the cohort.
33
34
35
36
37
38
39

40 *Exposure and outcomes*

41
42 The exposure was serum UA concentration, measured at baseline, annually per protocol and
43 more frequently if considered necessary by the nephrologist. Serum UA concentration was
44 assessed in each center along with routine laboratory investigations. If there was no UA
45 measure at inclusion, we took the measure the closest to inclusion as the baseline measure.
46
47
48
49

50 The outcomes of interest were 1) kidney failure assessed by initiation of KRT (chronic
51 dialysis or pre-emptive transplant), and 2) death before kidney failure. To ensure complete
52 collection of kidney failure, we performed record linkage with the national REIN KRT
53 registry. Administrative censoring was performed on July 30, 2018.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Covariates

Baseline characteristics were recorded by clinical research associates from medical files or by interview. Data included age, sex, body mass index (BMI), hypertension (patients having an office blood pressure greater than or equal to 140/90 mmHg or an antihypertensive treatment), cardiovascular history (coronary artery disease, arrhythmic disorders, congestive heart failure, stroke, peripheral vascular disease and/or valvulopathy), diabetes (diabetes history or antidiabetic treatment or glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$ or fasting glycemia ≥ 7 mmol/l or non-fasting glycemia ≥ 11), gout history, dyslipidemia, primary kidney disease, time since CKD diagnosis, number of consultation in the previous year with nephrologist and dietician, treatment (ULT, diuretics, antiplatelet agents, renin-angiotensin system inhibitors (RASi)), laboratory data (serum creatinine, GFR, serum UA, albuminemia, C-reactive protein (CRP) and, albuminuria – or equivalent – classified according to the KDIGO 2012 guidelines in 3 categories – A1, normal to mildly increased, A2, moderately increased and A3, severely increased (18)), salt intake (estimated by 24-hour natriuresis) (19) and protein intake (estimated by 24-hour urinary urea) (19), medication adherence according to the Girerd score in categories (good if the score is equal to 0, minimal if equal to 1 or 2, poor if ≥ 3) (20), health literacy according to their need for help reading medical documents (never need for help vs rarely, sometimes, often, or always) (21) and type of center (university hospital, non-university hospital, private non-profit and private for-profit clinic). eGFR was estimated by the CKD-EPI equation from creatinine assessed at baseline, annually and more frequently if requested by the nephrologist.

Statistical analyses

We described characteristics of all the patients in the CKD-REIN cohort, and those included in the present study. We also estimated the crude association between patients' characteristics and UA.

To estimate the association between cUA and the competing hazard of each outcome (kidney failure and death before kidney failure), we used a two-stage approach which accounted for the fact that UA was not measured in continuous time but at some visits only (22). At Stage 1, we estimated for each patient its true value of UA at each time point (cUA), from all his observed repeated measures of UA, as well as from repeated measures of all other patients, using a linear mixed model. The linear mixed model included a 3-knot natural cubic spline function of time with random effects on each coefficient to account for variability between

1
2
3 individual nonlinear trajectories of UA, and some selected baseline factors (age, sex,
4 hypertension, eGFR, BMI, use of ULT and diuretics) to better estimate cUA at each time
5 point. At Stage 2, cUA estimated at Stage 1 was included as a time-dependent variable in the
6 cause-specific Cox models for kidney failure and death before kidney failure, using a 4-
7 degrees of freedom (df) penalized spline function (23,24) of cUA to allow the identification
8 of potential nonlinear effect and thus potential thresholds associated with increased hazards.
9

10
11
12 The Cox models were adjusted for a set of factors, all at baseline, selected from expert
13 opinion and a directed acyclic graph (DAG) (25). For kidney failure, this included age (in
14 years), sex, primary kidney disease (diabetic nephropathy, glomerulopathy, hypertensive
15 nephropathy, vascular nephropathy, tubulo-interstitial nephropathy, polycystic kidney disease
16 or unknown nephropathy), hypertension (yes/no), diabetes (yes/no), cardiovascular disease
17 (yes/no), dyslipidemia (yes/no), BMI (< 25, 25-30, ≥ 30 kg/m²), albuminuria (A1, A2, A3),
18 CKD stages (5, 4, 3B, 3A or less), medication adherence (good, minimal, poor), RASi
19 (yes/no), and ULT (yes/no) (Model 1, Figure S3). For death, we added spironolactone
20 (yes/no) and anti-platelet agents (yes/no) (Model 1, Figure S4).
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 To investigate if the association between cUA and the hazard of kidney failure or death
31 differed according to age (< 70 vs ≥ 70 years), sex, albuminuria (A1 and A2 vs A3), or CKD
32 stage (3 or less vs 4 or 5) at baseline, we included interaction terms with a 4-df natural cubic
33 spline function of cUA, and test the interaction using the likelihood ratio test.
34
35
36

37 In a first sensitivity analysis, we further adjusted the association between cUA and death
38 before kidney failure for the current value of eGFR (Model 2). As for cUA, current eGFR was
39 first estimated from a linear mixed model, including a spline function of time with random
40 effects and some selected baseline factors (age, sex, primary kidney disease, albuminuria,
41 CKD stage). In a second sensitivity analysis, we further adjusted Model 1 for salt intake (<
42 95, 95-127, 128-170 and ≥ 170 mmol/day) and protein intake (in mmol/day) at baseline
43 (called “eating habits” in the DAG) (Model 3), in the subsample of patients having 24-hour
44 natriuresis and urinary urea at baseline. Finally, we estimated the association between
45 baseline value of UA and outcomes using the same set of adjustment factors as Model 1.
46
47
48
49
50
51
52

53 In all Cox models, we accounted for correlation between patients of the same type of center
54 using robust standard errors based on the sandwich estimator (26). Proportional hazards
55 assumption was checked using Schoenfeld residuals. Linearity of the effect of all quantitative
56
57
58
59
60

1
2
3 variables including UA was checked and accounted for using 4-df penalized spline functions
4 (23,24). All analyses were performed using R version 3.6.0 (27).
5
6
7
8

9 **Results**

10 ***Patients' selection and characteristics, UA distribution, and number of events***

11
12
13 UA measurement was available at baseline or within six months of inclusion into the cohort
14 for 2781 patients among the 3033 enrolled in the CKD-REIN study (Figure 1). Median age at
15 baseline was 69.0 years (interquartile range (IQR): 60.0-76.0) and 65.5% of patients were
16 men (Table 1). 96.1% of patients had hypertension, 42.5% diabetes, 53.4% cardiovascular
17 disease, 73.2% dyslipidemia and 22% a gout history. About 40% of patients had either
18 hypertensive nephropathy or diabetic nephropathy (Table 1). Median eGFR was 32
19 ml/min/1.73 m² (IQR: 23-41). Median UA at baseline was 7.1 mg/dl (IQR: 5.8-8.5), and was
20 higher in younger men, in patients with higher BMI and salt intake, and in those receiving
21 diuretics, with advanced CKD stages, diabetes, cardiovascular history, and no gout history
22 (Table S1). Median salt intake at baseline was 6 g/day (natriuresis of 128 mmol/day) and
23 estimated median protein intake was 61.1 g/day (urinary urea of 305 mmol/day). A total of
24 938 patients (33.7%) were prescribed ULT at baseline (Table 1) and these patients had a
25 lower UA level compared to untreated patients at baseline (Table S1).
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35

36
37 Over the 3.2-year of follow-up (IQR: 2.6-3.8), the 2781 included patients had a median of 5
38 UA measures (Table 2), leading to a total of 16 947 repeated measures of UA (Figure S1).
39 Individual observed UA trajectory, as well as the true UA trajectory estimated from the linear
40 mixed model, are shown in Figure S2 for some selected patients with extreme UA values. Of
41 the 2781 patients, 439 (15.8%) initiated KRT (375 initiated dialysis and 64 received a pre-
42 emptive transplant) and 264 (9.5%) died before kidney failure during the follow-up (Table 2).
43
44
45
46

47
48 Compared to the total of 3033 patients participating in the CKD-Rein cohort, the 2781
49 included patients had similar baseline characteristics (Table S2), the 2344 patients used for
50 Model 1 had a higher proportion of ULT use at baseline (Table S2) and the 1212 patients with
51 available 24-hour urine collection at baseline (used for Model 3) were more often followed-up
52 in a University Hospital and tended to have more dietary consultations before inclusion
53 (Table S2).
54
55
56
57
58
59
60

UA and risk of kidney failure and death

The cUA had a significant nonlinear association with the hazard of kidney failure and death before kidney failure (Figures 2A and 3A).

The hazard of kidney failure increased with increasing cUA, with a plateau for cUA between 6 and 10 mg/dl (Figure 2A). More specifically, compared to patients having a cUA of 6 mg/dl, those with a cUA of 4 mg/dl had, at any time after inclusion into the cohort, a 38% decreased hazard of kidney failure (HR 0.62, 95% confidence interval (CI): 0.54, 0.70), and those with a cUA of 11 mg/dl had a 40% increased hazard (HR 1.40, 95% CI: 1.02, 1.93, Model 1 in Table 3). The association between cUA and the hazard of kidney failure initiation was similar across categories of age, sex, and albuminuria (p-value for interaction of 0.12, 0.38 and 0.86, respectively), but tended to differ according to CKD stage at baseline (Table S3, p-value = 0.06). In particular, cUA above 10 mg/dl was associated with a much stronger hazard of kidney failure in patients with CKD stages 3 or less at baseline than in CKD stage 4 or 5 (Table S3, Figures 2B and 2C). Further adjustment for salt and protein intake at baseline did not substantially affect the adjusted association between cUA and kidney failure in the subsample of the 1212 patients with available information (Models 1 and 3 in Table S4). Finally, the association of kidney failure with baseline UA was very weak in contrast to cUA (Table S5 and Figure 2D).

The hazard of death before kidney failure had a U-shape relationship with cUA (Figure 3A). More specifically, the hazard of death was the lowest at any time for patients with a cUA of 6 mg/dl, and was twice higher for patients with a cUA of 3 mg/dl or 10 mg/dl (Figure 3A, Model 1 in Table 3). The association was similar across categories of age, sex, albuminuria and CKD stage (p-values for interaction of 0.25, 0.68, 0.48 and 0.29, respectively), and persisted after further adjustment for current eGFR value (Model 2 in Table 3, Figure 3B). Further adjustment for salt and protein intake at baseline did not substantially affect the association between cUA and death before kidney failure in the subsample of the 1212 patients with available information (Models 1 and 3 in Table S4). Finally, the association of death before kidney failure with baseline UA was much weaker than with cUA (Table S5 and Figure 3C).

Discussion

Using longitudinal data analysis, this national cohort study highlighted the nonlinear shape of the association between longitudinal UA and both kidney failure and mortality in CKD patients. After adjustment for major risk factors for CKD progression, the hazard of kidney failure increased with increasing cUA, with a plateau between 6 and 10 mg/dl. By contrast, mortality before kidney failure had a U-shape relationship with cUA, with a minimum for cUA of 6 mg/dl, and a mortality twice higher for cUA of 3 or 10 mg/dl. The association with UA at inclusion was much weaker for both kidney failure and mortality.

Previous studies using cellular or animal models showed that hyperuricemia may cause and accelerate CKD (28,29), by mitochondrial dysfunction (30), activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (31), induction of afferent arteriolar sclerosis (32,33), pro-inflammation, or urate crystals deposition in the tubules (34,35). Several epidemiologic studies also found that hyperuricemia was associated with CKD progression (9,10,12–14,16,36,37), but most of them used baseline UA only, and only two examined the shape of the relationship between baseline UA and initiation of KRT and death (13,16). As us, they found no or weak association between baseline UA and the hazard of kidney failure after adjustment for baseline eGFR. These results for baseline UA contrasted with our results for cUA suggesting a strong increased hazard for cUA above 11 mg/dl, starting from 10 mg/dl for CKD-stage 3 or less. The contrast of results between baseline and current UA value may explain why others studies did not find any association between UA and kidney failure (5–8). Furthermore, we confirmed a stronger association between high cUA and kidney failure in patients with early CKD stages at baseline as previously found (13), but we did not find significant effect modification of this association by sex or albuminuria, in contrast to previous studies which found a significant association between UA and CKD progression only in women (36) and a stronger association in patients without albuminuria (37).

The U-shape of association between UA and death has already been found in a population of European dialysis patients (38) or in a Korean population without CKD at baseline (39), but this was investigated using baseline UA and not cUA. In non-dialysis CKD patients, two studies found a J-shape association, with an increased mortality for any baseline AU above 9 mg/dl (13) or above 11 mg/dl (16), after adjustment for baseline eGFR. A potential

1
2
3 explanation of our results suggesting an increased mortality at low cUA values, is that UA is
4 involved in reducing oxidative stress and that a moderate increase in UA is needed to
5 counteract oxidative damage, particularly in the context of arteriosclerosis. It would thus be of
6 interest to replicate our analyzes by focusing on cardiovascular mortality. Moreover if
7 cardiovascular mortality is indeed associated with cUA with a U-shape, it could explain the
8 negative results of the trials on this secondary outcome (2,3). One other explanation of our
9 result on increased mortality for low cUA, could be that patients with low UA levels had a
10 poor nutritional status, as in hemodialysis patients (40). However, further adjustment for salt
11 and protein intake did not change the magnitude of association between cUA and mortality.
12 Finally, as Tsai et al found for baseline UA, we found that the association between cUA and
13 mortality was almost unchanged after further adjustment for longitudinal eGFR, which
14 suggests that UA below 4 mg/dl and above 8 mg/dl would be a risk marker for death,
15 independently of kidney function decline.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28 Our study has strengths and limitations. First, the CKD-REIN cohort is a large prospective
29 clinical cohort, based on a nationally representative sample of nephrology clinics which is
30 likely to enable adequate statistical power and generalizability of our findings to all French
31 patients with CKD under nephrology care (17). Second, thanks to frequent measures of UA,
32 we were able to account for changes in UA over time and to estimate the association between
33 cUA and the hazard of death and kidney failure, which was much stronger than with baseline
34 UA. Our study may nevertheless suffer from residual confounding by genetic factors, and it
35 would be of interest to investigate if the association is similar in patients with and without
36 mutations or common variants in *UMOD*. We also adjusted for diet in a sensitivity analysis
37 only, using a proxy of eating habits (24-hour urinary sodium and urea) which was available
38 for only half of patients. The estimated effect of cUA was weaker after adjustment for eating
39 habits, but this was more likely due to a selection bias in the subsample of half patients, than
40 to a strong confounding effect of diet. Indeed, adjusting or not for eating habits in the
41 subsample produced very similar results. However, we still acknowledge that it would be
42 important to further investigate the role of diet in the association.
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

57 Our study does not resolve the issue of the potential causal role of UA in the CKD
58 progression. To date, several clinical trials investigated if ULT could slow CKD progression.
59
60

1
2
3 A recent meta-analysis of published clinical trials (41), including the two most recent (2,3),
4 suggested that ULT may attenuate the decline of GFR (combining the results of 19 trials) but
5 found no evidence of benefits of ULT on initiation of KRT as compared with placebo in non-
6 dialysis CKD patients (combining the results of eight trials). The trials included in this meta-
7 analysis have significant heterogeneity, in terms of CKD stages, follow-up time (short in
8 many trials) and quality (often without intention-to-treat analysis, especially for trials which
9 reported a decrease of GFR decline). Moreover, trials with high quality have targeted specific
10 populations and may therefore not be generalizable to the entire CKD population (2,3). Thus,
11 since the international guidelines publications in 2012 (18), there is still insufficient evidence
12 to support ULT in CKD patients in order to delay CKD progression. However, the strong
13 association with cUA found in our cohort, representative of both CKD stage 3-4 patients and
14 real-world CKD care, suggest that UA above 10 mg/dl is a strong risk marker for severe
15 clinical events such as ESKD. This critical UA threshold should be a warning sign for
16 nephrologists, especially in patients with moderate CKD, given our results showing an even
17 stronger association between UA and kidney failure in these patients.
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

32 In conclusion, cUA was associated with both kidney failure and death before kidney failure in
33 the CKD-REIN cohort and the association between cUA and death persisted after adjustment
34 for current level of eGFR. In CKD patients, UA seems to be a strong risk marker for death
35 when below 4 mg/dl and above 8 mg/dl and for kidney failure when above 10 mg/dl.
36
37

38 Although two RCTs have shown that direct alteration of this risk marker by ULT did not
39 influence CKD outcome among selected patients at high risk of progression or with type 1
40 diabetic nephropathy, our results should encourage nephrologists to pay more attention to
41 patients whose UA levels tend towards these thresholds, and may be stricter in controlling
42 cardiovascular and nephroprotective factors.
43
44
45
46
47
48
49

50 **Acknowledgements:** We acknowledge the CKD-REIN study coordination staff for
51 their efforts in setting up the CKD-REIN cohort, including Julie de Chefdebien, Reine
52 Ketchemin and all the clinical research associates. We also thank the participating clinical
53 sites, their investigators (Appendix 1) and all the patients.
54

55 **Conflicts of interest:** CKD-REIN is supported by a public-private partnership with funding
56 from seven pharmaceutical companies as listed above. The partners did not participate in this
57 work nor in the writing of the manuscript.
58
59
60

Authors' contributions: M.P-R., J.H. and K.L. drafted the article. C.C., D.F., L.F., C.J., M.L, Z.A.M., C.L., C.A., R.P-C, S.L. and B.S. contributed to the study design and/or the conception of questionnaires and/or the biosample collection design. M.P-R., J.H. and K.L. performed the statistical analyses. All authors approved the final version of the manuscript.

Funding: CKD-REIN is funded by the 'Agence Nationale de la Recherche' through the 2010 'Cohortes-Investissements d'Avenir' programme and by the 2010 national 'Programme Hospitalier de Recherche Clinique'. CKD-REIN is also supported through a public-private partnership with Amgen, Baxter, Fresenius Medical Care, GlaxoSmithKline (GSK), Merck Sharp & Dohme-Chibret (MSD France) since 2012, Lilly France since 2013, Otsuka Pharmaceutical since 2015 and Sanofi-Genzyme from 2012 to 2015. Inserm Transfert set up and has managed this partnership since 2011.

The results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

Supplementary material

Supplementary Table S1. Crude estimated association between patients' characteristics and uric acid at inclusion

Supplementary Table S2. Characteristics of included population compared to the characteristics of CKD-Rein population

Supplementary Table S3. Association between current value of uric acid and the hazard of kidney replacement therapy according to the CKD stages at inclusion. Results from time-dependent cause-specific Cox models accounting for nonlinear effect uric acid. CKD-REIN cohort, France, 2013-2018

Supplementary Table S4. Association between current value of uric acid and the hazard of kidney replacement therapy (KRT) and death in the subsample of patients with available data on salt and protein intake at baseline (n = 1212). Results from time-dependent cause-specific Cox models accounting for nonlinear effect uric acid. CKD-REIN cohort, France, 2013-2018

Supplementary Table S5. Association between current or baseline value of uric acid and the hazard of kidney replacement therapy (KRT) and death. Results from time-dependent cause-specific Cox models accounting for nonlinear effect uric acid (N = 2344). CKD-REIN cohort, France, 2013-2018

Supplementary Figure S1. Histogram of all observed repeated measures of serum uric acid level in CKD-REIN cohort (n = 2781), France, 2013-2018.

Supplementary Figure S2. Example of observed and estimated true values of uric acid in four randomly selected subjects of the CKD-REIN cohort

Supplementary Figure S3. Directed acyclic graph identifying the minimal sufficient adjustment set for estimating the total effect of uric acid on kidney replacement therapy initiation.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Supplementary Figure S4. Directed acyclic graph identifying the minimal sufficient adjustment set for estimating the total effect of uric acid on death before kidney replacement therapy initiation.

For Peer Review Only

References

1. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997;51(6):1908–19.
2. Badve SV, Pascoe EM, Tikku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2504–13.
3. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2493–503.
4. Zoccali C, Mallamaci F. Uric acid in chronic kidney disease: the quest for causality continues. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(2):193–5.
5. Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F, MMKD Study Group. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Exp Gerontol.* 2008;43(4):347–52.
6. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric Acid and Long-term Outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):796–803.
7. Liu W-C, Hung C-C, Chen S-C, Yeh S-M, Lin M-Y, Chiu Y-W, et al. Association of Hyperuricemia with Renal Outcomes, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(4):541–8.
8. Nacak H, van Diepen M, Qureshi AR, Carrero JJ, Stijnen T, Dekker FW, et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(12):2039–45.
9. Chang WX, Asakawa S, Toyoki D, Nemoto Y, Morimoto C, Tamura Y, et al. Predictors and the Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease – Usefulness of 30% Decline in Estimated GFR over 2 Years. *PLOS ONE.* 2015;10(7):e0132927.
10. Uchida S, Chang WX, Ota T, Tamura Y, Shiraishi T, Kumagai T, et al. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease—a propensity score analysis. *PloS One.* 2015;10(12):e0145506.
11. Altemtam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5):1847–54.
12. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H, et al. Clinical Outcome of Hyperuricemia in IgA Nephropathy: A Retrospective Cohort Study and Randomized Controlled Trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(3):153–60.
13. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):362–70.
14. Nacak H, van Diepen M, de Goeij MC, Rotmans JI, Dekker FW. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014;15(1):91.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

15. Bonino B, Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Viazzi F. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *J Nephrol*. 2020;33(4):715–24.
16. Tsai C-W, Chiu H-T, Huang H-C, Ting I-W, Yeh H-C, Kuo C-C. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):231–41.
17. Stengel B, Combe C, Jacquelinet C, Briancon S, Fouque D, Laville M, et al. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1500–7.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
19. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero J-J, Chan W, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):S1–S107.
20. Girerd X, Radauceanu A, Achard J, Fourcade J, Tournier, Brillet G, et al. Evaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001;94(8).
21. Chew LD, Griffin JM, Partin MR, Noorbalooci S, Grill JP, Snyder A, et al. Validation of Screening Questions for Limited Health Literacy in a Large VA Outpatient Population. *J Gen Intern Med*. 2008;23(5):561–6.
22. Dafni U, Tsiatis A. Evaluating surrogate markers of clinical outcome when measured with error. *Biometrics*. 1998;54(4).
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):1806–14.
24. Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Stat Sci*. 1996;11:89–121.
25. Suttorp MM, Siegerink B, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1418–23.
26. Paul R, Zaihra T. Interval estimation of risk difference for data sampled from clusters. *Stat Med*. 2008;27(21):4207–20.
27. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available from: <https://www.R-project.org/>
28. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583–94.
29. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):225–34.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

30. Sánchez-Lozada LG, Lanaspá MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;121(3–4):e71-78.
31. Mazzali M, Hughes J, Kim Y-G, Jefferson A, Kang D-H, Gordon KL, et al. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. *Hypertension.* 2001;38(5):1101–6.
32. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282(6):F991-997.
33. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67(1):237–47.
34. Bjornstad P, Maahs DM, Roncal CA, Snell-Bergeon JK, Shah VN, Milagres T, et al. Role of bicarbonate supplementation on urine uric acid crystals and diabetic tubulopathy in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(7):1776–80.
35. Bjornstad P, Roncal C, Milagres T, Pyle L, Lanaspá MA, Bishop FK, et al. Hyperfiltration and uricosuria in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2016;31(5):787–93.
36. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):642–50.
37. Tsai C-W, Lin S-Y, Kuo C-C, Huang C-C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0170393.
38. Zawada AM, Carrero JJ, Wolf M, Feuersenger A, Stuard S, Gaulty A, et al. Serum Uric Acid and Mortality Risk Among Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2020;5(8):1196–206.
39. Cho SK, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1122–32.
40. Beberashvili I, Erlich A, Azar A, Sinuani I, Feldman L, Gorelik O, et al. Longitudinal Study of Serum Uric Acid, Nutritional Status, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):1015–23.
41. Chen Q, Wang Z, Zhou J, Chen Z, Li Y, Li S, et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(11):1576–86.

Tables

Table 1. Baseline characteristics of included patients, CKD-REIN cohort, France, 2013-2018

	Available data	N (%)	Median (Inter quartile Range)
Age (years)	2781		69.0 (60.0-76.0)
Male gender	2781	1821 (65.5)	
Body mass index (kg/m²)	2726		27.8 (24.6-31.6)
Hypertension	2774	2666 (96.1)	
Cardiovascular history	2740	1464 (53.4)	
Diabetes history	2778	1180 (42.5)	
Gout history	2719	597 (22.0)	
Dyslipidemia	2768	2025 (73.2)	
Primary kidney disease	2781		
Diabetic nephropathy		545 (19.6)	
Glomerulopathy		505 (18.2)	
Hypertensive nephropathy		570 (20.5)	
Vascular nephropathy		203 (7.3)	
Tubulo-interstitial nephropathy		349 (12.5)	
Polykystic kidney disease		157 (5.6)	
Other or unknown		452 (16.2)	
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²)	2781		31.8 (23.2-41.4)
Chronic Kidney Disease stage	2781		
1		0 (0.0)	
2		58 (2.1)	
3A		1025 (36.9)	
3B		439 (15.8)	
4		1146 (41.2)	
5		113 (4.0)	
Time since CKD diagnosis (years)	2655		5.2 (2.5 – 10.3)
Protein-to-creatinine ratio (mg/mmol)	1724		35.7 (13.5-115.7)
Albuminuria stages	2507		
A1 (normal to mildly increased)		684 (27.3)	
A2 (moderately increased)		788 (31.4)	
A3 (severely increased)		1035 (41.3)	
Natriuresis (mmol/day)	1602		128.0 (95.0 – 170.0)
Urea urinary (mmol/day)	1361		305.0 (234.8 – 389.6)
Uric acid (mg/dl)	2781		425.0 (348.0-505.0)
Albumin (μmol/l)	2354		585.5 (550.7-623.2)
C-Reactive Protein (mg/L)	1149		3.9 (1.7-7.3)
Urate lowering medication (febuxostat or allopurinol)	2781	938 (33.7)	
Diuretics (all types)	2774	1455 (52.5)	

1			
2			
3	Spirolactone	2774	98 (3.5)
4	Antiplatelet agents	2774	1133 (40.8)
5	Renin-angiotensin system inhibitors	2774	2091 (75.4)
6	Medication adherence according to the Girerd score	2753	
7			
8	Good (score equal to 0)		1028 (37.3)
9	Minimal (score equal to 1 or 2)		1528 (55.5)
10	Poor (score ≥ 3)		197 (7.2)
11	Health literacy according to the need for help reading medical documents	2781	
12			
13	Never		519 (18.7)
14	Rarely, sometimes, often, or always		2262 (81.3)
15	Number of nephrology consultation in the past year	2414	
16			
17	0		48 (2.0)
18	1 or 2 times		1516 (62.8)
19	3 times		587 (24.3)
20	More than 4 times		263 (10.9)
21	Number of dietetician consultation in the past year	2295	
22			
23	0		1723 (75.1)
24	1 or 2 times		394 (17.1)
25	3 times		105 (4.6)
26	More than 4 times		73 (3.2)
27	Type of center	2707	
28			
29	University hospital		1609 (59.4)
30	General hospital		554 (20.5)
31	Non profit institution		115 (4.2)
32	For-profit institution		429 (15.8)

Uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/l}$, x 59.48

Table 2. Description of repeated uric acid measures and outcomes over the follow-up

	Median (IQR 25-75)	N (%)
Number of repeated UA measures by patient	5 (3-8)	
Number of patients with		
Only one UA measure		231 (8.3)
Two UA measures		272 (9.8)
Three UA measures		323 (11.6)
More than three UA measures		1955 (70.5)
Number of patients with		
Initiation of KRT before death		439 (15.8%)
Death before initiation of KRT		264 (9.5%)

UA : uric acid; KRT : kidney replacement therapy; IQR: interquartile range

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 3. Association between current value of uric acid and the hazard of kidney replacement therapy and the hazard of death. Results from time-dependent cause-specific Cox models accounting for nonlinear effect uric acid (n = 2344). CKD-REIN cohort, France, 2013-2018.

	Current value of uric acid	Model 1		Model 2	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Kidney replacement therapy	4 mg/dl	0.62	0.54 – 0.70		
	6 mg/dl	1			
	8.5 mg/dl	1.07	1.02 – 1.12		
	10 mg/dl	1.13	0.95 – 1.33		
	11 mg/dl	1.40	1.02 – 1.93		
Death	4 mg/dl	1.53	1.23 – 1.90	1.55	1.25 – 1.93
	6 mg/dl	1		1	
	8.5 mg/dl	1.29	1.09 – 1.53	1.29	1.06 – 1.57
	10 mg/dl	2.00	1.68 – 2.39	1.92	1.55 – 2.38
	11 mg/dl	2.93	2.56 – 3.35	2.70	2.24 – 3.26

HR, hazard ratio; CI, confidence intervals

Uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/l}$, $\times 59.48$

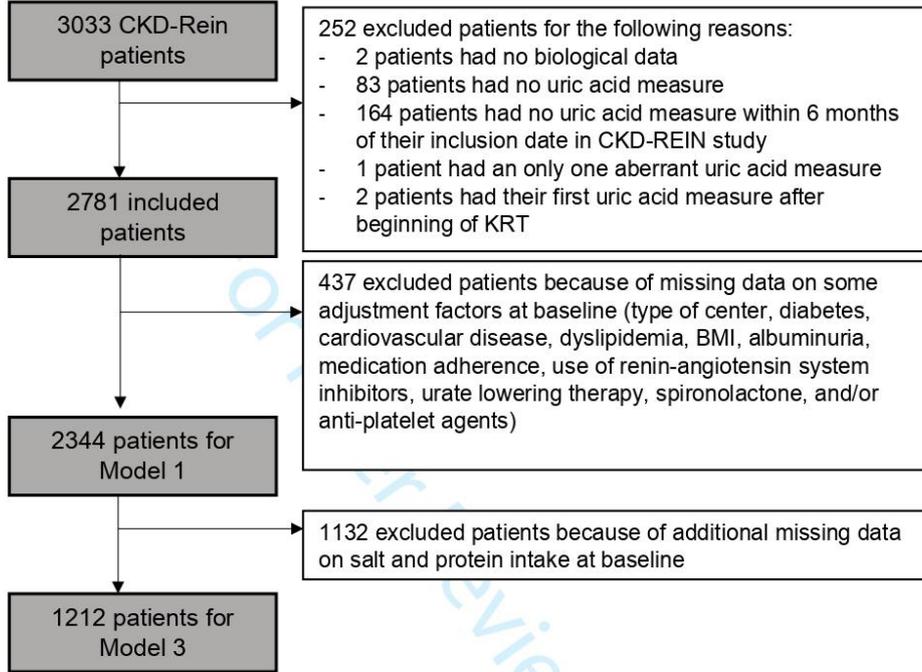
Model 1: adjusted for age, sex, CKD stage, primary kidney disease, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, dyslipidemia, body mass index, albuminuria, medication adherence, use of renin-angiotensin system inhibitors and urate lowering therapy, all at baseline. HR of death were further adjusted for spironolactone and antiplatelet agents at baseline.

Model 2: Model 1 further adjusted for current value of eGFR.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figures

Figure 1. Included population, CKD-Rein, France, 2013-2018



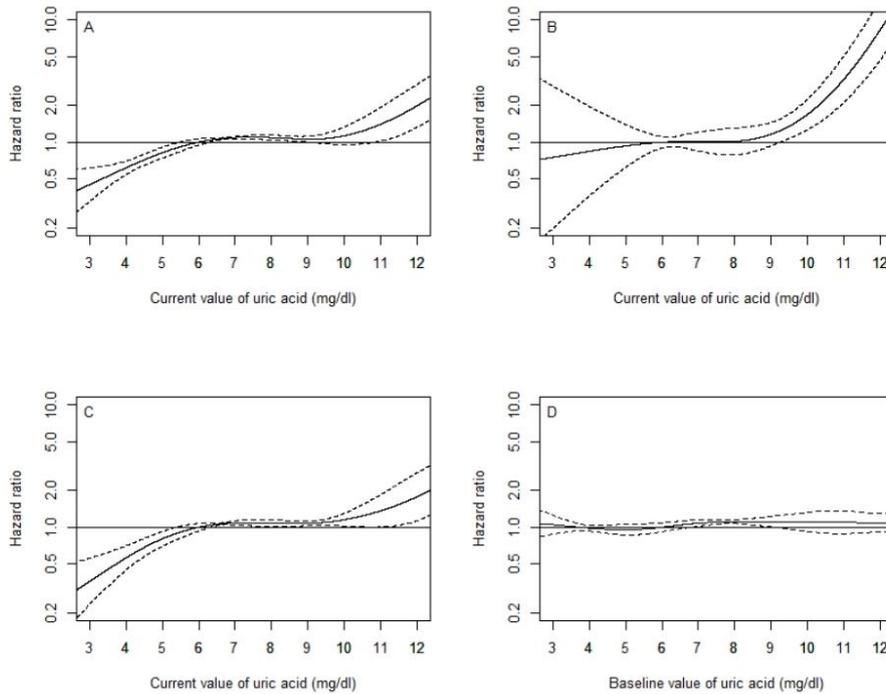


Figure 2. Estimated effect of *current* uric acid value on the hazard of kidney replacement therapy initiation: Panel (A) in all patients ($n = 2344$ including 382 KRT, Model 1 in Table 3); Panel (B) in patients with CKD stage 3 or earlier at baseline ($n = 1288$ including 49 KRT, Model 1 in Table 3); and, Panel (C) in patients with CKD stage 4 or 5 at baseline ($n = 1056$ including 325 KRT, Model 1 in Table 3). Panel (D) Estimated effect of *baseline* uric acid value on the hazard of kidney replacement therapy initiation in all patients ($n = 2344$, Table S5). Results from cause-specific Cox models using a spline function for uric acid, adjusted for age, sex, primary kidney disease, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, dyslipidemia, body mass index, albuminuria, medication adherence, use of renin-angiotensin system inhibitors and urate lowering therapy, all at baseline. The reference value of uric acid for the HR indicated in the y-axis was arbitrarily chosen at 6 mg/dl, which corresponds to the upper reference limit (uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/l}$: $\times 59.48$). CKD-Rein cohort, France, 2013-2018.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

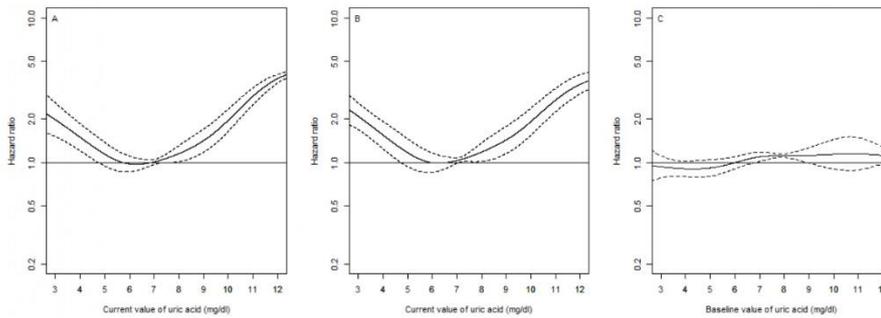


Figure 3. Estimated effect of *current* uric acid value on the hazard of death before kidney replacement therapy, Panel (A) adjusted for age, sex, primary kidney disease, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, dyslipidemia, body mass index, albuminuria, CKD stage, medication adherence, use of renin-angiotensin system inhibitors, urate lowering therapy, spironolactone and anti-platelet agents, all at baseline (Model 1 in Table 3); Panel (B) further adjusted for current values of eGFR (Model 2 in Table 3). Panel (C) Estimated effect of *baseline* uric acid value on the hazard of death before kidney replacement therapy, adjusted for the same factors as in (A) (Table S5). The reference value of uric acid for the HR indicated in the y-axis was arbitrarily chosen at 6 mg/dl, which corresponds to the upper reference limit (uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/l}$: $\times 59.48$). Results from cause-specific Cox models using a spline function for uric acid. CKD-Rein cohort, France, 2013-2018 (n = 2344, including 218 death before kidney replacement therapy).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

APPENDIX 1

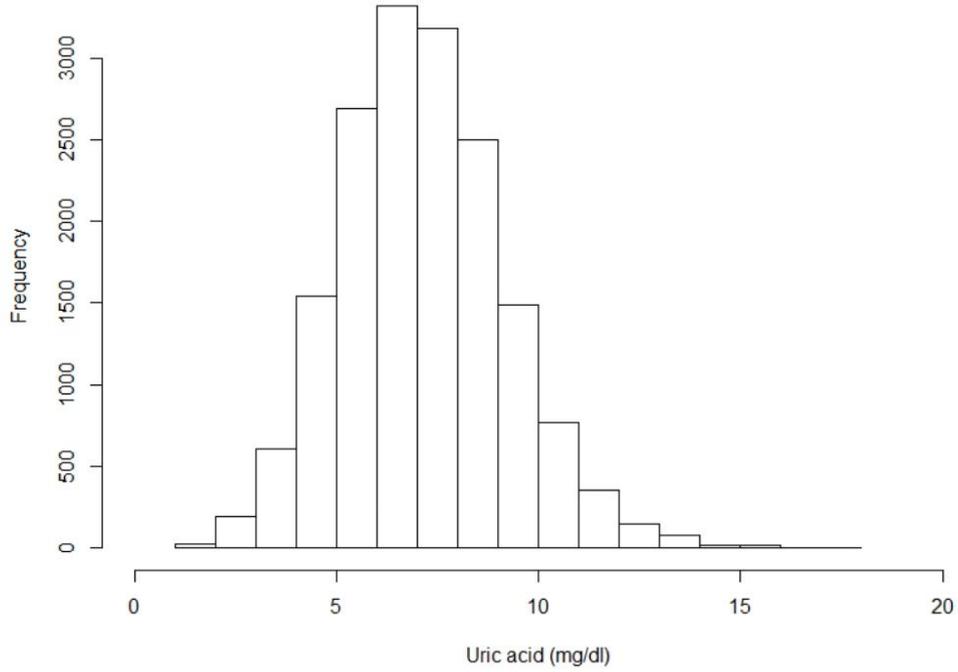
CKD-REIN CLINICAL SITES AND INVESTIGATORS, by REGION

Alsace: Prs T. Hannedouche et B. Moulin (CHU, Strasbourg) and Dr A. Klein (CH Colmar);
Aquitaine: Pr C. Combe (CHU, Bordeaux), Dr J.P. Bourdenx (Clinique St Augustin,
Bordeaux), Dr A. Keller, Dr C. Delclaux (CH, Libourne), Dr B. Vendrely (Clinique St
Martin, Pessac), Dr B. Deroure (Clinique Delay, Bayonne) and Dr A. Lacraz (CH, Bayonne);
Basse Normandie: Dr T. Lobbedez (CHU, Caen) and Dr I. Landru (CH, Lisieux); Ile de
France: Pr Z. Massy (CHU, Boulogne—Billancourt), Pr P. Lang (CHU, Créteil), Dr X.
Belenfant (CH, Montreuil), Pr E. Thervet (CHU, Paris), Dr P. Urena (Clinique du Landy, St
Ouen) and Dr M. Delahousse (Hôpital Foch, Suresnes); Languedoc-Roussillon: Dr C. Vela
(CH, Perpignan); Limousin: Dr M. Essig (CHU, Limoges); Lorraine: Dr H. Sekhri, Dr M.
Smati (CH, Epinal); Dr M. Jamali and Dr B. Hacq (Clinique Louis Pasteur, Essey-les-Nancy),
Dr V. Panescu, Dr M. Bellou (Polyclinique de Gentilly, Nancy) and Pr Luc Frimat (CHU,
Vandœuvre-les-Nancy); Midi-Pyrénées: Pr L. Rostaing and Pr D. Chauveau (CHU,
Toulouse); Nord-Pas-de-Calais: Prs C. Noël et F. Glowacki (CHU, Lille), Dr L. Vrigneaud
(CH, Valenciennes), Dr R. Azar (CH, Dunkerque) and Dr M. Hoffmann (Hôpital privé La
Louvière, Lille); Pays-de-la Loire: Pr M. Hourmant (CHU, Nantes), Dr A. Testa (Centre de
Dialyse, Rezé) and Dr D. Besnier (CH, St Nazaire); Picardie: Pr G. Choukroun (CHU,
Amiens) and Dr G. Lambrey (CH, Beauvais); Provence-Alpes-Côte d'Azur: Pr S. Burtay
(CHU, Marseille), Dr G. Lebrun (CH, Aix-en-Provence) and Dr E. Magnant (Polyclinique du
Parc Rambot, Aix-en-Provence); Rhône-Alpes: Pr M. Laville, Pr D. Fouque (CHU, Lyon-
Sud) et L. Juillard (CHU Edouard Herriot, Lyon), Dr C. Chazot (Centre de rein artificiel
Tassin Charcot, Ste Foy-les-Lyon), Pr P. Zaoui (CHU, Grenoble) and Dr F. Kuentz (Centre de
Sante Rénale, Grenoble).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Figure S1. Histogram of all observed repeated measures of serum uric acid level in CKD-REIN cohort (n = 2781), France, 2013-2018.

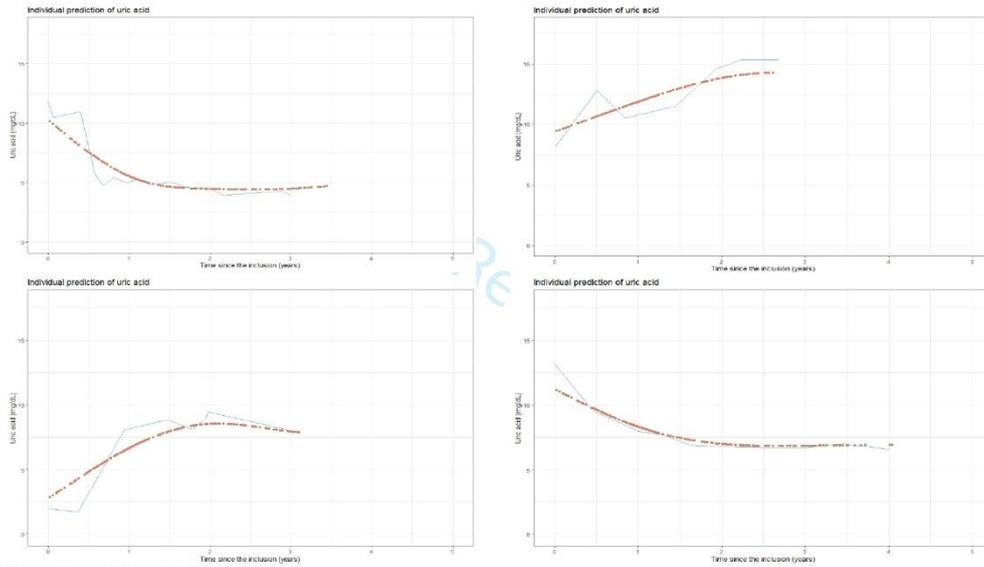


Uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/l}$, x 59.48

only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

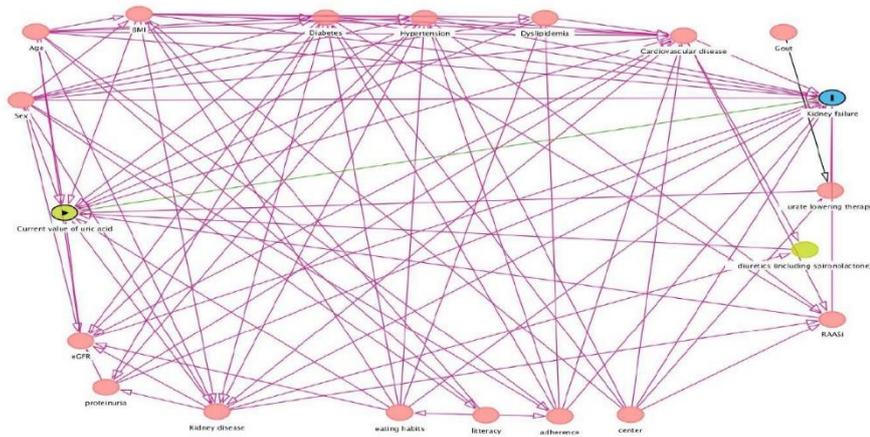
Figure S2. Example of observed and estimated true values of uric acid in four randomly selected subjects of the CKD-REIN cohort



Blue line: observed trajectory of uric acid
Red points: Estimated true values of UA at each time point when the patient was at risk of event (results from the linear mixed model)
Uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/L}$, x 59.48

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

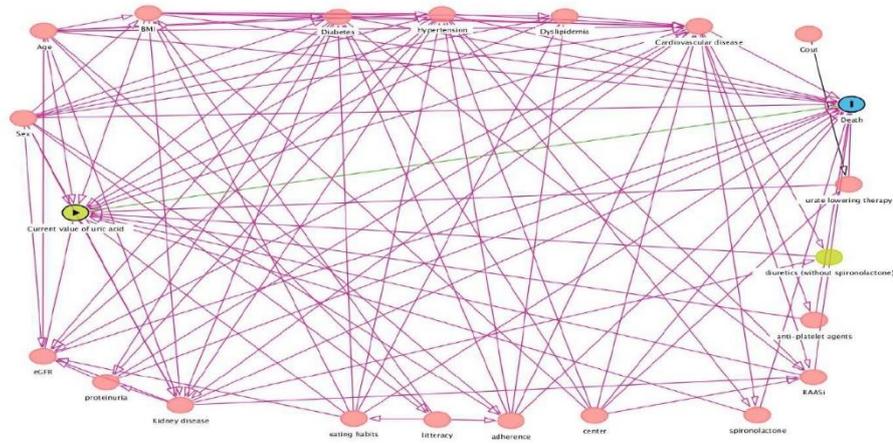
Figure S3. Directed acyclic graph identifying the minimal sufficient adjustment set for estimating the total effect of uric acid on kidney replacement therapy initiation.



BMI: Body Mass Index; RAASI: Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

The minimal sufficient adjustment set for estimating the total effect of uric acid on kidney replacement therapy initiation was: age, sex, primary kidney disease, dyslipidemia, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, BMI, eGFR (CKD stage in our models), medication adherence, use of RAASI and urate lowering therapy, and eating habits (all at baseline). We added albuminuria to this set (Model 1) and accounted for eating habits (salt intake and protein intake) in a sensitivity analysis due to many missing data on these variables (Model 3).

Figure S4. Directed acyclic graph identifying the minimal sufficient adjustment set for estimating the total effect of uric acid on death before kidney replacement therapy initiation.



BMI: Body Mass Index; RAASi: Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

The minimal sufficient adjustment sets for estimating the total effect of uric acid on death was: age, sex, primary kidney disease, dyslipidemia, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, BMI, eGFR (CKD stage in our models), medication adherence, use of RAASi, urate lowering therapy, spironolactone and antiplatelet agents, and eating habits (all at baseline). We added albuminuria to this set (Model 1) and accounted for eating habits (salt intake and protein intake) in sensitivity analysis due to many missing data on these variables (Model 3).

27

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

Table S1. Crude estimated association between patients' characteristics and uric acid at inclusion

Variables	Available data	Estimated mean uric acid difference at baseline (mg/dl)	95% IC
Age (for an increase of 1 year)	2774	-0.008	-0.02 ; -0.002
Gender (male vs female)	2774	0.18	0.005 ; 0.35
BMI (for an increase of 1 kg/m ²)	2719	0.03	0.02 ; 0.05
Cardiovascular history (yes vs no)	2733	0.31	0.14 ; 0.47
Diabetes history (yes vs no)	2769	0.40	0.23 ; 0.56
Dyslipidemia (yes vs no)	2768	0.20	0.008 ; 0.39
Gout history (yes vs no)	2712	-0.49	-0.68 ; -0.29
Primary kidney disease	2774		
Glomerulopathy/Diabetic nephropathy		-0.21	-0.47 ; 0.05
Hypertensive nephropathy/Diabetic nephropathy		-0.43	-0.68 ; -0.17
Vascular nephropathy/Diabetic nephropathy		0.008	-0.35 ; 0.37
Tubulo-interstitial nephropathy/Diabetic nephropathy		-0.64	-0.93 ; -0.34
Polykystic renal disease/Diabetic nephropathy		-0.46	-0.85 ; -0.08
Other or unknown/Diabetic nephropathy		-0.63	-0.90 ; -0.35
Glomerular filtration rate (for an increase of 1 ml/min/1.73m ²)	2774	-0.03	-0.034 ; -0.02
CKD stage	2774		
2/5		-1.85	-2.56 ; -1.13
3/5		-0.67	-1.10 ; -0.23
4/5		-0.26	-0.71 ; 0.18
Proteinuria (for an increase of 1 mg per mmol)	1485	0.0001	-0.003 ; 0.0007
Albuminuria in categories	2501		
Between 3 and 30 mg/mmol / < 3 mg/mmol		0.12	-0.09 ; 0.34
≥ 30 mg/mmol / < 3 mg/mmol		0.27	0.06 ; 0.47
Albumin (for an increase of 1 μmol/l)	2318	-0.00005	-0.002 ; 0.001
Natriuresis (for an increase of mmol/day)	1584	-0.003	-0.004 ; -0.001
Urinary urea (for an increase of mmol/day)	1350	-0.0003	-0.001 ; 0.0005
Diuretics (yes vs no)	2774	0.74	0.58 ; 0.90
Urate lowering therapy (yes vs no)	2716	-1.38	-1.53 ; -1.22
Nephrological consultation in the past year (for an increase of 1 consultation)	2407	0.28	0.16 ; 0.41

Table S2. Characteristics of included population compared to the characteristics of CKD-Rein population

	CKD-Rein population (n = 3033)		Included population (n = 2781)		Population for Models 1 and 2 (n = 2344)		Population for Model 3 (n = 1212)	
	Availab le data		Availab le data		Availab le data		Availab le data	
Age (years), median (IQR)	3033	69.0 (60.0-76.0)	2781	69.0 (60.0-76.0)	2344	68.0 (60.0-76.0)	1212	68.5 (61.0-76.0)
Male gender	3033	1982 (65.3)	2781	1821 (65.5)	2344	1549 (66.1)	1212	817 (67.4)
Body mass index (kg/m ²), median (IQR)	2968	27.8 (24.6-31.8)	2726	27.8 (24.6-31.6)	2344	27.9 (24.7-31.8)	1212	28.2 (25.0-32.1)
Hypertension	3026	2915 (96.3)	2774	2666 (96.1)	2344	2260 (96.4)	1212	1168 (96.4)
Cardiovascular history	2991	1594 (53.3)	2740	1464 (53.4)	2344	1230 (52.5)	1212	640 (52.8)
Diabetes	3026	1301 (43.0)	2778	1180 (42.5)	2344	1025 (43.7)	1212	520 (42.9)
Dyslipidemia	3019	2223 (73.6)	2719	2025 (73.2)	2344	1759 (75.0)	1212	920 (75.9)
Gout history	2968	618 (20.8)	2768	597 (22.0)	2325	525 (22.6)	1205	283 (23.5)
Primary kidney disease	3033		2781		2344		1212	
Diabetic nephropathy		611 (20.1)		545 (19.6)		475 (20.3)		219 (18.1)
Glomerulopathy		532 (17.5)		505 (18.2)		455 (19.4)		257 (21.2)
Hypertensive nephropathy		633 (20.9)		570 (20.5)		476 (20.3)		239 (19.7)
Vascular nephropathy		216 (7.1)		203 (7.3)		156 (6.7)		93 (7.7)
Tubulo-interstitial nephropathy		377 (12.4)		349 (12.5)		297 (12.7)		159 (13.1)
Polykystic renal disease		166 (5.5)		157 (5.6)		131 (5.6)		74 (6.1)
Other or unknown		498 (16.4)		452 (16.2)		354 (15.1)		171 (14.1)
Glomerular filtration rate (ml/min/1.73m ²), median (IQR)	3027	32.0 (23.2-41.4)	2781	31.8 (23.2-41.4)	2344	31.9 (23.3-41.5)	1212	31.5 (23.2-40.8)
Chronic Kidney Disease stage	3027		2781		2344		1212	
1		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)
2		65 (2.1)		58 (2.1)		46 (2.0)		25 (2.1)
3		1612 (53.3)		1464 (52.6)		1234 (52.6)		619 (51.1)
4		1233 (40.7)		1146 (41.2)		977 (41.7)		522 (43.1)
5		117 (3.9)		113 (4.0)		87 (3.7)		46 (3.8)

The International Society of Nephrology (<http://www.isn-online.org/site/cms>)

Time since Chronic Kidney Disease diagnosis (years), median (IQR)	2891	5.1 (2.4-8.0)	2655	5.2 (2.5 – 10.3)	2266	5.2 (2.5-10.4)	1168	5.4 (2.6-11.5)
Uric acid (mg/dl), median (IQR)	2725	7.1 (5.8 – 8.4)	2532	7.1 (5.8 – 8.4)	2310	7.2 (5.9-8.4)	1204	7.2 (5.9-8.5)
Protein-to-creatinine ratio (mg/mmol), median (IQR)	1849	35.7 (13.7-115.7)	1724	35.7 (13.5-115.7)	1611	35.8 (13.1-114.4)	743	36.2 (13.5-126.7)
Albumin-to-creatinine ratio	2693		2507		2344			
< 3 mg/mmol		742 (27.6)		684 (27.3)		642 (27.4)		318 (26.2)
3-30 mg/mmol		847 (31.5)		788 (31.4)		729 (31.1)		391 (32.3)
> 30 mg/mmol		1104 (41.0)		1035 (41.3)		973 (41.5)		503 (41.5)
Natriuresis (mmol/day), median (IQR)	1663	128.0 (95.0-170.5)	1602	128.0 (95.0 – 170.0)	1458	128.0 (96.0-169.0)	1212	128.0 (96.0-167.2)
Urinary urea (mmol/day), median (IQR)	1403	304.7 (233.2-389.5)	1361	305.0 (234.8 – 389.6)	1233	306.6 (236.4-389.6)	1212	306.2 (236.4-388.1)
Albumin (μmol/l), median (IQR)	2459	585.5 (550.7-623.2)	2354	585.5 (550.7-623.2)	2058	584.1 (550.7-623.2)	1119	588.4 (550.7-623.2)
C-reactive Protein (mg/l), median (IQR)	1197	3.8 (1.7 – 7.3)	1149	3.9 (1.7-7.3)	1007	3.9 (1.8-7.4)	520	3.9 (1.7-7.3)
Urate lowering therapy (febuxostat or allopurinol)	3024	999 (33.0)	2774	936 (33.7)	2344	831 (35.5)		424 (35.0)
Diuretics (all types)	3024	1605 (53.1)	2774	1455 (52.5)	2344	1240 (52.9)	1212	618 (51.0)
Spirolactone	3024	109 (3.6)	2774	98 (3.5)	2344	87 (3.7)	1212	43 (3.5)
Antiplatelet agents	3024	1238 (40.7)	2774	1133 (40.8)	2344	978 (41.7)	1212	493 (40.5)
Renin-angiotensin inhibitors	3024	2294 (75.9)	2774	2091 (75.4)	2344	1808 (77.1)	1212	956 (78.9)
Medication adherence according to the Giererd score	3002		2753		2344		1212	
Good (score equal to 0)		1129 (37.6)		1028 (37.3)		875 (37.3)		418 (34.5)
Minimal (score equal to 1 or 2)		1651 (55.0)		1528 (55.5)		1313 (56.0)		723 (59.7)
Poor (score ≥ 3)		222 (7.4)		197 (7.2)		156 (6.7)		71 (5.8)

The International Society of Nephrology (<http://www.isn-online.org/site/cms>)

1					
2					
3					
4	Health literacy according to	3033	2781	2344	1212
5	their need for help reading				
6	medical documents				
7	Never	575 (19.0)	519 (18.7)	420 (17.9)	219 (18.1)
8	Rarely, sometimes, often, or	2458 (81.0)	2262 (81.3)	1924 (82.1)	993 (81.9)
9	always				
10					
11	Nephrological consultation in	2612	2414	2056	1080
12	the year before inclusion				
13	Never	52 (2.0)	48 (2.0)	41 (2.0)	20 (1.9)
14	1 or 2 times	1660 (63.6)	1516 (62.8)	1277 (62.1)	676 (62.6)
15	3 times	624 (23.9)	587 (24.3)	519 (25.2)	269 (24.9)
16	More than 4 times	276 (10.6)	263 (10.9)	219 (10.7)	115 (10.6)
17					
18	Dietary consultation in the year	2476	2295	1956	1017
19	before inclusion				
20	None	1862 (75.2)	1723 (75.1)	1449 (74.1)	730 (71.8)
21	Once	424 (17.1)	394 (17.1)	348 (17.8)	200 (19.7)
22	Twice	112 (4.5)	105 (4.6)	91 (4.7)	50 (4.9)
23	More than twice	78 (3.2)	73 (3.2)	68 (3.5)	37 (3.6)
24					
25	Type of center	2892	2707	2344	1212
26	University center	1734 (60.0)	1609 (59.4)	1395 (59.5)	764 (63.0)
27	Hospital center	577 (20.0)	554 (20.5)	482 (20.6)	260 (21.5)
28	Non profit institution	119 (4.1)	115 (4.2)	113 (4.7)	36 (3.0)
29	For-profit institution	462 (15.9)	429 (15.8)	354 (15.1)	152 (12.5)
30					
31	IQR : InterQuartile Range 25-75				
32	Uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/L}$, x 59.48				
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					

Table S3. Association between current value of uric acid and the hazard of kidney replacement therapy according to the CKD stages at inclusion. Results from time-dependent cause-specific Cox models accounting for nonlinear effect uric acid. CKD-REIN cohort, France, 2013-2018

Current value of uric acid	HR	95% CI
CKD stage 3 or less (n = 1288)		
4 mg/dl	0.84	0.36 – 1.97
6 mg/dl	1	
8.5 mg/dl	1.06	0.84 – 1.35
10 mg/dl	1.70	1.27 – 2.26
11 mg/dl	3.30	2.13 – 5.11
CKD stage 4 and 5 (n = 1056)		
4 mg/dl	0.56	0.45 – 0.71
6 mg/dl	1	
8.5 mg/dl	1.07	1.02 – 1.13
10 mg/dl	1.15	1.02 – 1.30
11 mg/dl	1.37	1.01 – 1.85

HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; CKD : chronic kidney disease

Uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/l}$, $\times 59.48$

HR adjusted for age, sex, primary kidney disease, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, dyslipidemia, body mass index, albuminuria, medication adherence, use of renin-angiotensin system inhibitors and urate lowering therapy, all at baseline.

Table S4. Association between current value of uric acid and the hazard of kidney replacement therapy (KRT) and death in the subsample of patients with available data on salt and protein intake at baseline (n = 1212). Results from time-dependent cause-specific Cox models accounting for nonlinear effect uric acid. CKD-REIN cohort, France, 2013-2018

	Current value of uric acid	Model 1		Model 3	
		HR	95% CI	HR	95% CI
KRT	4 mg/dl	0.75	0.42 – 1.36	0.79	0.44 – 1.42
	6 mg/dl	1		1	
	8.5 mg/dl	0.97	0.87 – 1.08	0.97	0.86 – 1.09
	10 mg/dl	0.95	0.86 – 1.04	0.89	0.78 – 1.03
	11 mg/dl	1.11	0.85 – 1.45	1.07	0.78 – 1.46
Death	4 mg/dl	1.37	1.18 – 1.60	1.36	1.25 – 1.49
	6 mg/dl	1		1	
	8.5 mg/dl	1.28	1.10 – 1.50	1.32	1.12 – 1.56
	10 mg/dl	1.80	1.60 – 2.02	1.83	1.59 – 2.12
	11 mg/dl	2.44	2.13 – 2.79	2.53	2.00 – 3.20

HR, hazard ratio; CI, confidence intervals; KRT, kidney replacement therapy

Uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/l}$, $\times 59.48$

Model 1: adjusted for age, sex, CKD stage, primary kidney disease, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, dyslipidemia, body mass index, albuminuria, medication adherence, use of renin-angiotensin system inhibitors and urate lowering therapy, all at baseline. HR of death were further adjusted for spironolactone and antiplatelet agents at baseline.

Model 3: Model 1 further adjusted for salt and protein intake at baseline.

Table S5. Association between current or baseline value of uric acid and the hazard of kidney replacement therapy (KRT) and death. Results from time-dependent cause-specific Cox models accounting for nonlinear effect uric acid (N = 2344). CKD-REIN cohort, France, 2013-2018

Value of uric acid	Current value of uric acid		Baseline value of uric acid	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Kidney replacement therapy				
4 mg/dl	0.62	0.54 – 0.70	0.98	0.93 – 1.04
6 mg/dl	1		1	
8.5 mg/dl	1.07	1.02 – 1.12	1.11	1.04 – 1.19
10 mg/dl	1.13	0.95 – 1.33	1.11	0.92 – 1.33
11 mg/dl	1.40	1.02 – 1.93	1.10	0.89 – 1.36
Death				
4 mg/dl	1.53	1.23 – 1.90	0.91	0.80 – 1.03
6 mg/dl	1			
8.5 mg/dl	1.29	1.09 – 1.53	1.12	1.05 – 1.20
10 mg/dl	2.00	1.68 – 2.39	1.14	0.90 – 1.44
11 mg/dl	2.93	2.56 – 3.35	1.15	0.89 – 1.49

HR, hazard ratio; CI, confidence intervals

Uric acid in mg/dl to $\mu\text{mol/l}$, $\times 59.48$

HR adjusted for the same set of factors as Model 1: age, sex, CKD stage, primary kidney disease, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, dyslipidemia, body mass index, albuminuria, medication adherence, use of renin-angiotensin system inhibitors and urate lowering therapy, all at baseline. HR of death were further adjusted for spironolactone and antiplatelet agents at baseline.

Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database

Mathilde Prezelin-Reydit^{1,2,3}, Christian Combe^{2,4}, Jérôme Harambat^{1,3,5}, Christian Jacquelinet⁶, Pierre Merville^{2,7}, Lionel Couzi^{2,7} and Karen Leffondré^{1,3}

¹University of Bordeaux, ISPED, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, UMR1219, Bordeaux, France, ²Service de Néphrologie Transplantation Dialyse Aphèreses, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France, ³INSERM, Clinical Investigation Center-Clinical Epidemiology-CIC-1401, Bordeaux, France, ⁴INSERM U1026, University of Bordeaux, Bordeaux, France, ⁵Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France, ⁶Agence de la Biomédecine, Saint Denis La Plaine, France and ⁷CNRS, UMR 5164, University of Bordeaux, Bordeaux, France

Correspondence and offprint requests to: Mathilde Prezelin-Reydit; E-mail: mathilde.reydit@gmail.com; Twitter handle: @ChristianCombe

ABSTRACT

Background. Kidney transplantation (KT) is the treatment of choice for end-stage renal disease. Preemptive KT (PKT) should be considered when glomerular filtration rate is <15 mL/min/ 1.73 m² but European reports on the results of PKT and the effect of pretransplant dialysis are scarce.

Methods. We analysed all first kidney-only transplants performed in adults in France between 2002 and 2012. A Cox multivariable model was used to investigate the association of PKT and of pretransplant dialysis time with the hazard of graft failure defined as death, return to dialysis or retransplant, whichever occurred first.

Results. We included 22 345 patients, with a mean \pm SD age at KT of 50.5 ± 13.4 years; 61.9% were men and 3112 (14.0%) received a PKT. Median time of follow-up was 4.7 years. Graft failure occurred in 4952 patients up to 31 December 2013. After adjustment for recipients' age and sex, primary kidney disease, donor type (living or deceased donor, expanded criteria donor), HLA mismatches, cold ischaemia time, centre and year of transplantation, PKT was associated with a decreased hazard of graft failure when compared with pretransplant dialysis [hazard ratio (HR) 0.57; 95% confidence interval (CI) 0.51–0.63], whatever the duration of dialysis, even in the first 6 months. The effect of PKT on the hazard of graft failure was stronger in living kidney donors (HR 0.32; 95% CI 0.19–0.55).

Conclusions. In France, PKT was associated with a lower risk of graft failure than KT performed after the initiation of dialysis, whatever the duration of dialysis.

Keywords: graft survival, kidney transplantation, patient survival, pre-emptive transplantation, pretransplant dialysis time

INTRODUCTION

Kidney transplantation (KT) is associated with decreased mortality compared with dialysis [1, 2] and is thus considered the treatment of choice for end-stage renal disease (ESRD). Preemptive KT (PKT) should be considered when the glomerular filtration rate is <15 mL/min/ 1.73 m² [3] or a few months before the need to initiate renal replacement therapy (RRT) [4]. In France in 2009–14, only 6.6% of all patients with ESRD were already registered on the waiting list for transplantation at the time of dialysis initiation [5].

In the USA, large studies found that KT performed after a period of dialysis was associated with a higher risk of graft failure and patient death compared with PKT [6, 7]. Results were not consistent regarding the effect of a short period of dialysis of <6 months prior to KT [8–10]. In Japan, pretransplant dialysis time was also associated with an increased risk of graft failure but the impact of a short period of dialysis was not investigated [11]. In Europe, the majority of reports on the results of PKT did not find any graft survival difference between PKT and non-PKT [12–14]. One study found an advantage of PKT in deceased donors only [15] and one study found that the risk of death was increased in patients with dialysis treatment of >1 year [16]. More recently, Haller *et al.* found that longer waiting time in dialysis was not associated with a higher rate of graft loss, but was associated with a higher rate of death [17].

These differences in results could be explained by some limitations observed in European reports, such as incomplete coverage rates of the registries [12] or small cohorts [13]. Another explanation might be the higher morbidity and mortality of patients treated by dialysis in the USA than in Europe.

For instance, the 2-year survival probability of incident dialysis patients in the USA was 62.6% in 2002 [16] and 64.4% in 2008 [18], whereas it was 73% in France between 2002 and 2013 [19].

These differences may also be partly explained by disparities in access to PKT. Indeed, in the USA, PKT occurs most often in Caucasian patients with private insurance or with Medicare as primary payer [6, 20], whereas in France, the access to PKT is not related to medical coverage, which is universal. Finally, despite adjustment for multiple relevant factors, many previous US and European studies may have been limited by residual confounding bias due to unadjusted unbalances between the two groups [4]. Indeed, patients who receive a PKT arise from a group of patients registered on the transplant waiting list before dialysis and are likely to differ from non-PKT patients, in particular, those registered after a period of dialysis. Restricting the analysis to patients registered on the transplant waiting list before initiation of RRT, while still adjusting for observed confounders, should allow a better balance between the PKT and non-PKT groups. However, to our knowledge, no study has performed a comparison of graft survival among patients pre-emptively registered on the waiting list.

The primary objective of this study was thus to evaluate the impact of PKT and of pretransplant dialysis duration on patient and graft survival among French adult first kidney transplant recipients. The secondary objective was to evaluate the impact of PKT on graft survival among patients registered on the transplant waiting list before the start of RRT.

MATERIALS AND METHODS

Data source and ethics statement

Data were collected through the French organ transplant registry, which includes details on all KT performed in France since 1994. All 33 French transplantation centres gave their consent to participate in the study. The registry has received approval from the French data protection authority as well as a waiver of obtaining written informed consent.

Study population and administrative censoring

We included all first kidney-only transplantation performed in adults in France from 1 January 2002 to 31 December 2012. Patients whose age at the registration on the waiting list was under 18 years were excluded. Administrative censoring was performed on 31 December 2013.

Data on recipients, donors and transplantation characteristics

Data on recipients included age at KT, date of registration on the waiting list, date of KT and date of dialysis initiation if applicable, as well as initial dialysis modality, date of death if applicable, sex, primary kidney disease and blood group. For patients registered on the waiting list after 2007, data on the presence of diabetes, hypertension and cardiovascular comorbidities (defined as previous history of myocardial infarction, cardiac arrhythmia, peripheral arterial disease, stroke or heart failure) at the time of registration were available. Data on human leucocyte antigen (HLA) sensitization, weight and height at the time of registration

on the waiting list were available for patients registered after 2011. Data on donors included age, sex and type (deceased or living donor and expanded or standard criteria donor). Data on KT included transplant centre, year of KT, HLA matching and cold ischaemia time.

Outcomes

The primary event of interest was graft failure defined as death, (return to) dialysis or retransplant, whichever occurred first. Secondary events of interest were (i) (return to) dialysis or retransplant, whichever occurred first and (ii) death with a functioning graft. These two specific secondary events were in competition and were thus analysed using competing risk methods.

Statistical analyses

We compared patients' characteristics between those who did and those who did not receive a PKT using chi-squared tests and *t*-tests when appropriate. In all survival analyses, the time axis was the time elapsed since KT. We estimated the probabilities to survive with a functioning graft at different times after KT and in different groups of patients (PKT, non-PKT and strata of pretransplant dialysis duration), using the Kaplan–Meier estimator. The log-rank test was used to compare the hazard of graft failure in the different groups without any adjustment. The risk of the secondary events of interest was estimated using the Aalen–Johansen estimator to account for competing risks [21], and the different groups were compared using the Gray test [22].

To estimate adjusted hazard ratios (HRs) of graft failure between PKT and non-PKT patients as a whole or according to their pretransplant dialysis duration, we used standard Cox proportional hazard models adjusted for recipient age at KT, recipient sex, primary kidney disease, donor type (living or deceased donor, expanded criteria donor or standard), HLA mismatches, cold ischaemia time, centre and year of KT. The adjustment factors were chosen before any analysis based on *a priori* considerations, using clinical expertise, literature review and directed acyclic graphs [23]. Adjustment for comorbidities (diabetes history and cardiovascular comorbidities history) was performed in a sensitivity analysis within patients receiving a first KT between 2007 and 2012. We also estimated the HR of graft failure between PKT and non-PKT in patients who received a KT from living and deceased donors separately, because of a significant interaction between PKT and donor type. Furthermore, to potentially reduce residual confounding due to unmeasured confounders, we restricted the group of non-PKT to those registered on the waiting list for KT before the initiation of pretransplant dialysis. Finally, to estimate the adjusted HR of the secondary events of interest, we used cause-specific proportional hazards models censoring at competing events [21, 24], adjusted for the same potential confounders as the analysis for the primary event of interest.

Log-linearity of the effects of all quantitative variables was checked using spline functions [25, 26]. Proportional hazard assumptions were checked using Schoenfeld residuals. Violation of the linearity assumption for age at transplant and pretransplant dialysis duration was handled by categorizing the variables using quartiles for age at transplant and finer categories for dialysis duration. Violation of proportional hazard

assumption for recipient sex was handled by using a stratified Cox model on sex. Time-dependent effect of PKT was handled by using appropriate interaction terms with time since transplantation, resulting in time-dependent HR. The analyses were performed with SAS software 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and R version 3.2.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Patients' characteristics

During the study period, 22 345 adult patients received a first KT in France, including 22 288 (99.7%) with available data for the analysis. Mean \pm SD age of recipients at KT was

50.5 \pm 13.4 years, 61.9% were men and 3112 (14.0%) received a PKT. Median time of follow-up was 4.7 years [interquartile range (IQR) 2.2–7.3]. Median pretransplant dialysis duration was 2.3 years (IQR 1.3–4.1) in non-PKT patients (Table 1). Recipients of PKT were younger than non-PKT patients (mean age of 48.8 versus 50.8 years), more frequently female (41.0% versus 37.6%), and less likely to be diabetics, to have cardiovascular comorbidities or to have blood group O (Table 1). PKT recipients had fewer HLA mismatches. The proportion of living donors was greater in PKT (22.2%) than in non-PKT patients (7.0%) (Table 1) and increased over time in PKT, from 16.2% in 2002 to 30.2% in 2012 (data not shown). Donors for PKT were slightly younger and less likely to be expanded criteria donors. Among the subgroup of patients registered on the renal transplant

Table 1. Patients characteristics at time of transplantation in each group (PKT and non-PKT), France, 2002–13

Variables	Available data	PKT <i>n</i> = 3112 (14.0%)	Non-PKT <i>n</i> = 19 176 (86.0%)	P-value ^a
Recipients characteristics				
Male, <i>n</i> (%)	22 288	1835 (59.0)	11 961 (62.4)	0.0003
Age at transplantation (years), mean (SD)	22 288	48.8 (13.8)	50.8 (13.3)	<0.0001
Primary kidney disease, <i>n</i> (%)	21 628			<0.0001
Glomerulonephritis		928 (29.8)	6143 (32.0)	
Cystic kidney disease		790 (25.4)	3174 (16.6)	
Vascular		113 (3.6)	1202 (6.3)	
Diabetics		155 (5.0)	1692 (8.8)	
Tubulointerstitial		435 (14.0)	2032 (10.6)	
Other or unknown		691 (22.2)	4933 (25.7)	
Waiting time on transplantation list (months), median (IQR)	22 288	8.0 (3.1–17.9)	13.8 (5.4–29.4)	<0.0001
Diabetes history, <i>n</i> (%)	9918	171 (10.2)	1493 (18.1)	<0.0001
Cardiovascular comorbidities history, <i>n</i> (%)	8768	230 (15.2)	1864 (25.7)	<0.0001
Hypertension, <i>n</i> (%)	8854	1029 (68.6)	4988 (67.8)	0.56
Panel reactive antibodies, mean (SD)	3750	28.0 (34.3)	31.8 (35.6)	0.02
Blood group, <i>n</i> (%)	22 288			<0.0001
O		1079 (34.7)	8071 (42.1)	
A		1619 (52.0)	8251 (43.0)	
B		270 (8.7)	2029 (10.6)	
AB		144 (4.6)	825 (4.3)	
Dialysis modality before transplant ^b , <i>n</i> (%)	17 929			
Peritoneal dialysis			2219 (12.4)	
Haemodialysis			15710 (87.6)	
Pretransplant dialysis duration ^b	18 916			
Median in years (IQR)			2.3 (1.3–4.1)	
0–6 months, <i>n</i> (%)			918 (4.2)	
6–12 months, <i>n</i> (%)			2223 (11.7)	
12–24 months, <i>n</i> (%)			4932 (26.1)	
24–36 months, <i>n</i> (%)			3979 (21.0)	
36–60 months, <i>n</i> (%)			3558 (18.8)	
> 60 months, <i>n</i> (%)			3306 (17.5)	
BMI (kg/m ²), mean (SD)	2725	24.7 (4.1)	25.2 (4.6)	0.04
Donors characteristics				
Age (years), mean (SD)	21 845	49.5 (15.7)	50.8 (15.8)	<0.0001
Living donor, <i>n</i> (%)	22 288	690 (22.2)	1341 (7.0)	<0.0001
Expanded criteria donor, <i>n</i> (%)	21 611	1264 (43.6)	9287 (49.5)	<0.0001
KT characteristics				
Number of HLA mismatches, <i>n</i> (%)	22 262			<0.0001
0		121 (3.9)	492 (2.5)	
1–2		645 (20.8)	3619 (18.9)	
3–4		1825 (58.8)	11 893 (62.1)	
5–6		514 (16.5)	3153 (16.5)	
Cold ischaemia time (h), mean (SD)	21 549	14.9 (8.9)	17.3 (8.1)	<0.0001

^a*t*-test or chi-square test.

^bAmong patients who received a non-PKT.

BMI, body mass index.

waiting list before RRT, there was no more difference on diabetes history and cardiovascular comorbidities history at the time of registration on the waiting list between patients who did or did not receive a PKT (Supplementary data, Table S1).

Risk of graft failure in the whole cohort

Graft failure occurred in 4952 patients up to 31 December 2013. The probability of surviving with a functioning graft for

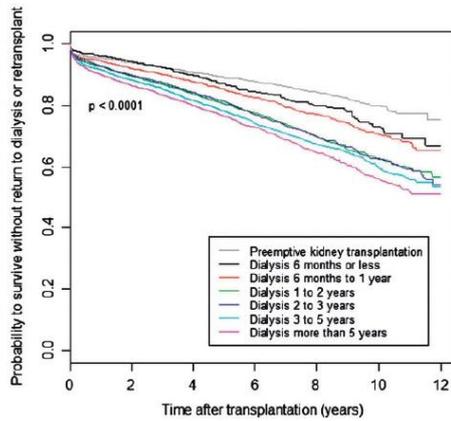


FIGURE 1: Probability of surviving without retransplant or dialysis after transplantation (with 95% CI) according to the pretransplant dialysis duration (Kaplan–Meier estimator).

≥ 10 years after KT was 79.9% in PKT patients and 73.8, 70.4, 62.4, 62.8, 59.5 and 56.0% in patients with a pretransplant duration of dialysis of ≤ 6 , >6 –12, >12 –24, >24 –36, >36 –60 and >60 months, respectively ($P < 0.0001$) (Figure 1). The probability of surviving with a functioning graft for ≥ 10 years after KT was 61.4% in non-PKT patients (Figure 2A). After adjustment for recipient sex and age at KT, primary kidney disease, donor type (living or deceased donor, expanded criteria donor or standard), number of HLA mismatches, cold ischaemia time, centre and year of KT, pretransplant dialysis was associated with an increased hazard of graft failure when compared with PKT, whatever the duration of dialysis (Table 2). Compared with PKT patients, recipients with a pretransplant dialysis duration < 6 months had even a 27% increased hazard of graft failure at any time after KT [HR 1.27; 95% confidence interval (CI) 1.03–1.55]. The HR gradually increased with dialysis duration.

Overall, PKT was associated with a 43% reduction in the hazard of graft failure at any time after KT when compared with patients treated by dialysis prior to KT (HR 0.57; 95% CI 0.51–0.63) (Table 2). This reduction in the hazard of graft failure was greater after the first year post-KT (Table 2). Specifically, the hazard of graft failure was reduced by 31% during the first year post-KT in patients with PKT compared with those with non-PKT (HR 0.69; 95% CI 0.57–0.83) and by 49% beyond 1 year (HR 0.51; 95% CI 0.45–0.59). Among patients who received a first KT between 2007 and 2012, further adjustment for cardiovascular comorbidities and diabetes did not change the association of PKT with the hazard of graft failure (data not shown).

The reduction of hazard of graft failure in PKT patients was stronger in living than in deceased donor recipients. In living donor recipients, PKT was associated with a 68% reduction in

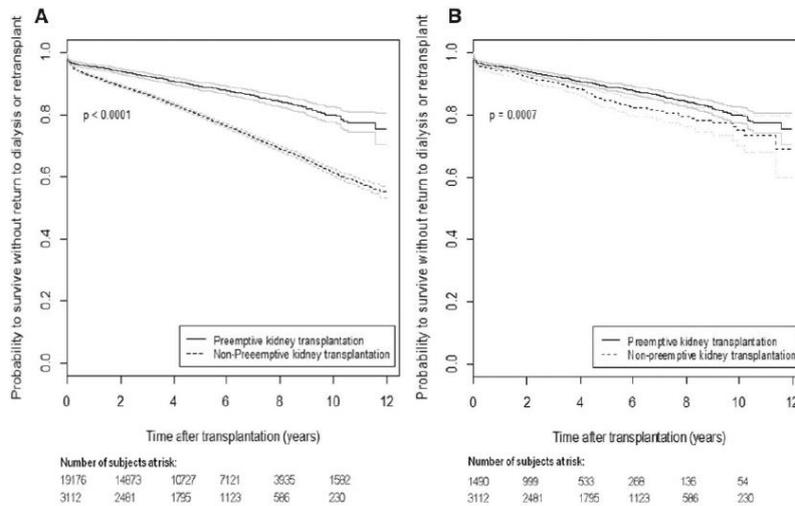


FIGURE 2: Probability of surviving without retransplant or dialysis after transplantation (with 95% CI) in each group of transplantation (Kaplan–Meier estimator). (A) Analysis in the whole cohort. (B) Analysis in the subgroup of patients registered pre-emptively on the waiting list.

Table 2. Effects of PKT and pretransplant dialysis duration on the hazard of graft failure (death, return to dialysis or retransplant, whichever came first), results of Cox proportional hazard model, France, 2002–13

Variables	n ^a	Number of events	HR ^b	95% CI	P-value
Pretransplant dialysis duration	20 717	4580			<0.0001
0 (PKT)	2770	338	1		
0–6 months	818	127	1.27	1.03–1.55	
6–12 months	2061	394	1.38	1.19–1.59	
12–24 months	4659	1101	1.67	1.48–1.90	
24–36 months	3420	794	1.64	1.44–1.86	
36–60 months	3823	955	1.82	1.61–2.07	
> 60 months	3166	871	2.04	1.79–2.32	
Type of transplantation					
At any time after transplantation	20 953	4734			
Non-PKT	18 183	4396	1		
PKT	2770	338	0.57	0.51–0.63	<0.0001
In the first year post-transplant	20 953	1484			
Non-PKT	18 183	1358	1		
PKT	2770	126	0.69	0.57–0.83	< 0.0001
After 1-year post-transplant	20 953	3250			
Non-PKT	18 183	3038	1		
PKT	2770	212	0.51	0.45–0.59	0.013
In living donors	1203	116			
Non-PKT	791	100	1		
PKT	412	16	0.32	0.19–0.55	<0.0001
In deceased donors	19 750	4618			
Non-PKT	17 392	4296	1		
PKT	2358	322	0.59	0.53–0.64	<0.0001
In patients registered on the waiting list before RRT	4162	512			
Non-PKT	1392	174	1		
PKT	2770	338	0.70	0.57–0.86	0.0007

^aSubjects with complete data.

^bAdjusted for age of recipients at time of transplantation, sex of recipients, primary kidney disease, donor type (living or deceased donor, expanded criteria donor or standard), HLA mismatches, cold ischaemia time, centre and year of transplantation.

the hazard of graft failure when compared with non-PKT (HR 0.32; 95% CI 0.19–0.55), whereas it was associated with a 41% reduction (HR 0.59; 95% CI 0.53–0.64) in deceased donor recipients (Table 2).

Risk of graft failure among patients registered on the waiting list before RRT

In the subgroup of patients pre-emptively registered, the association of PKT with graft failure was weaker than in the whole study population but remained significant (Figure 2B). Specifically, the probability of surviving with a functioning graft for ≥ 10 years after KT was 79.9% in PKT patients and 75.0% in non-PKT patients ($P < 0.001$) (Figure 2B). After adjustment for the same covariables as for the whole cohort, PKT was associated with a 30% reduction in the hazard of graft failure at any time after KT, when compared with non-PKT (HR 0.70; 95% CI 0.57–0.86) (Table 2). This result was observed while the median pretransplant dialysis duration was lower in patients with non-PKT registered on the waiting list before RRT than in the whole population of non-PKT patients (1.1 years in Supplementary data, Table S1 versus 2.3 years in Table 1).

Risk of dialysis/retransplantation and death with a functioning graft

The probabilities to return to dialysis or to be retransplanted, and to die with a functioning graft within 10 years after KT were, respectively, 9.5% and 10.6% in patients with PKT and

21.2% and 17.4% in patients with non-PKT ($P < 0.0001$) (Supplementary data, Figure S1). Compared with non-PKT, PKT was associated with a 45% reduction in the hazard of dialysis/retransplantation (HR 0.55; 95% CI 0.47–0.64) and with a 40% reduction in the hazard of death with a functioning graft (HR 0.60; 95% CI 0.50–0.71) (Table 3), after adjustment for the same factors as previously. These results were confirmed in the subgroup of patients registered on the waiting list before dialysis for the event dialysis/retransplantation (HR 0.59; 95% CI 0.45–0.78) but not for death with a functioning graft (HR 0.87; 95% CI 0.62–1.23) (Table 3).

DISCUSSION

Using data from the French organ transplant registry, we found that pretransplant dialysis duration was associated with an increased hazard of graft failure at any time after transplantation when compared with patients receiving a PKT, whatever dialysis duration. PKT was associated with a decreased risk of graft failure whether or not death with a functioning graft was included in the definition of graft failure. We also found a substantial reduction of the hazard of graft failure in PKT patients even after restricting the non-PKT group to more comparable patients, that is, those registered on the waiting list before dialysis initiation. A further reduction of the risk of graft failure was observed when kidney transplant was from a living donor.

Table 3. Effect of pre-emptive transplantation on the hazard of retransplant or return to dialysis, and death with a functioning graft, results of cause-specific proportional hazard model, France, 2002–13

Variables	Retransplant or return to dialysis, whichever came first (censored at death with a functioning graft)			Death with a functioning graft (censored at retransplant or return to dialysis, whichever came first)		
	HR ^a	95% CI	P-value	HR ^a	95% CI	P-value
Type of transplantation						
At any time after transplantation (n = 20 953)						
Non-PKT	1			1		
PKT	0.55	0.47–0.64	<0.0001	0.60	0.50–0.71	<0.0001
In patients registered on the waiting list before RRT (n = 4162)						
Non-PKT	1			1		
PKT	0.59	0.45–0.78	0.0002	0.87	0.62–1.23	0.44

^aAdjusted for age of recipients at time of transplantation, sex of recipients, primary kidney disease, donor type (living or deceased donor, expanded criteria donor or standard), HLA mismatches, cold ischaemia time, centre and year of transplantation.

These results are consistent with American studies [6, 7], despite differences in access to transplantation and a lower mortality in dialysis in France. One of the major differences between previous studies and our work is that our results suggest that even a short period on dialysis (≤ 6 months) is associated with poorer outcome after KT. Indeed, American, Japanese and Finnish cohort studies found an increased risk of graft failure after 6 months of dialysis or did not explore the effect of a short period of dialysis [9, 11, 16]. Avoiding dialysis as far as possible should thus always be considered, especially for patients waiting for a living donor graft. This message is important, because it is counter-intuitive for many physicians.

Our results differ more from previous European reports, which mostly did not find significant graft failure risk differences between PKT and non-PKT [12, 13]. This may partly be explained by the fact that our study is based on a larger sample size, a longer inclusion period and an exhaustive national transplant registry.

As all previous studies that compared the risk of graft failure in PKT and non-PKT patients, our study may suffer from important residual confounding due to unmeasured confounders. First, PKT recipients may have a higher level of residual function of their native kidney at transplantation. This could also explain why we observed a stronger reduction in the hazard of graft failure after the first year post-transplantation than within the first year after KT. As most previous studies, we could not adjust for residual renal function because these data were not available in patients who started dialysis before transplantation. However, two studies found that a higher level of residual renal function was not associated with a better graft survival in patients who received a PKT [27, 28], suggesting that residual renal function might not be a major factor. A second reason that could explain the observed lower risk of graft failure in PKT recipients is that these patients might be less likely to have comorbidities, as in our study, than those transplanted after initiation of dialysis. However, after adjustment for cardiovascular comorbidities and diabetes, our results were similar. The reduction of hazard in PKT also persisted, although to a lesser extent, after restriction of the non-PKT patients to those registered on the waiting list before KT.

Other potential factors may explain the observed lower risk in PKT recipients, such as socio-economic status, nutritional status, sensitization before transplant and adherence to immunosuppressive treatment. For example, social deprivation was associated with a decreased access to waiting list even in countries with

universal health coverage, including France, and with increased risk of death after KT [29–32]. The lack of information about sensitization of the waitlisted patients is an important weakness, because preformed for donor-specific HLA antibodies (HLA-DSAs) are a considerable risk factor for graft survival. Furthermore, patients without preformed HLA-DSAs are transplanted faster and it is possible that PKT patients in our study were less likely to be sensitized than non-PKT patients. However, adjustment for all these factors could not be performed because they were not, or only recently, collected in the registry. Furthermore, it could have been interesting to adjust our analyses for time from the first nephrology consultation to transplant but these data are not recorded in the French RRT registry.

To reduce residual confounding due to unmeasured confounders, we performed an analysis where we restricted the non-PKT group to patients registered on the transplant waiting list prior to the initiation of dialysis. Indeed, patients who have been registered on the waiting list before dialysis initiation are more likely to be comparable with PKT patients, as we observed in our data with respect to history of diabetes and cardiovascular diseases at baseline. We may assume that if this analysis reduced unbalances between PKT and non-PKT patients in terms of these comorbidities, then it might have also reduced unbalances on other unmeasured confounders. As expected, we showed a lower reduction of the hazard of graft failure in PKT patients compared with non-PKT patients. However, a reduction of 30% of the hazard at each time after transplantation is still substantial, even if we acknowledge that this analysis could not solve all the residual confounding issue. We found that the risk of graft failure, and not the risk of death with a functioning graft, was statistically significantly reduced with PKT in pre-emptively registered patients, suggesting that PKT has a stronger impact on graft survival than on patient survival. This also suggests that patients registered pre-emptively on the waiting list are selected among patients with a better health status. It should also be noted that we included only patients who were transplanted and did not intend to assess the effect of PKT in the population of all patients registered on the waiting list before RRT. Indeed, such a study would have to account for the fact that some patients of the target population may die prior to KT, and thus will never be at risk of graft failure.

In conclusion, although our study suffers from potential residual confounding due to unmeasured confounders as previous

studies, we believe that our findings tend to confirm that KT performed after the initiation of dialysis may be associated with an increased risk of graft failure at any time after transplantation, compared with PKT, even for a dialysis duration of less than 6 months. Overall, our results suggest that nephrologists should more frequently consider the registration of their patients on the waiting list before dialysis initiation.

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data are available at [ndt](http://ndt.oxfordjournals.org/) online.

ACKNOWLEDGEMENTS

All authors thank all the 33 French kidney transplant centres that participated in the study.

FUNDING

M.P.-R. reports grants from la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) during the conduct of the study. The funding source did not have any impact on the study design or the decision to submit the paper.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

M.P.-R., J.H. and K.L. contributed to literature search, figures, study design, data analysis, data interpretation and writing of the paper. C.C., P.M. and L.C. contributed to study design, data interpretation and writing of the paper. C.J. contributed to study design, data collection and writing of the paper.

REFERENCES

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725–1730
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M *et al.* Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2135–2141
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and the Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150
4. Abramowicz D, Hazzan M, Maggiore U *et al.* Does pre-emptive transplantation versus post start of dialysis transplantation with a kidney from a living donor improve outcomes after transplantation? A systematic literature review and position statement by the Descartes Working Group and ERBP. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 691–697
5. Registre Epidémiologie et Information en Néphrologie. Rapport REIN 2014. <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2014.pdf> (25 August 2017, date last accessed)
6. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ *et al.* Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1358–1364
7. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or non-use of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001; 344: 726–731
8. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO *et al.* Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58: 1311–1317
9. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J *et al.* Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 167–175

10. Jay C, Dean P, Helmick R *et al.* Reassessing preemptive kidney transplantation in the United States: are we making progress? *Transplantation* 2016; 100: 1120–1127
11. Goto N, Okada M, Yamamoto T *et al.* Association of dialysis duration with outcomes after transplantation in a Japanese cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 497–504
12. Berthoux FC, Jones EH, Mehls O *et al.* Transplantation report. 2: preemptive renal transplantation in adults aged over 15 years. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 1): 41–43
13. Kessler M, Ladhari M, Giral M *et al.* Does pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcomes? Results from a French transplant network: outcome of pre-emptive kidney transplantation. *Transpl Int* 2011; 24: 266–275
14. Pérez-Flores I, Sánchez-Fructuoso A, Calvo N *et al.* Preemptive kidney transplant from deceased donors: an advantage in relation to reduced waiting list. *Transplant Proc* 2007; 39: 2123–2124
15. Witzczak BJ, Leivestad T, Line PD *et al.* Experience from an active preemptive kidney transplantation program—809 cases revisited. *Transplantation* 2009; 88: 672–677
16. Helanterä I, Salmela K, Kyllönen L *et al.* Pretransplant dialysis duration and risk of death after kidney transplantation in the current era. *Transplantation* 2014; 98: 458–464
17. Haller MC, Kainz A, Baer H *et al.* Dialysis vintage and outcomes after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 122–130
18. United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2015
19. Registre Epidémiologie et Information en Néphrologie. Rapport REIN 2013. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf (25 August 2017, date last accessed)
20. Grams ME, Chen BP-H, Coresh J *et al.* Preemptive deceased donor kidney transplantation: considerations of equity and utility. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 575–582
21. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T *et al.* Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 861–870
22. Gray RJ. Class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1988; 16: 1141–1154
23. Suttrop MM, Siegerink B, Jager KJ *et al.* Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1418–1423
24. Noordzij M, Leffondré K, van Stralen KJ *et al.* When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2670–2677
25. Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Statist Sci* 1996; 11: 89–121
26. Leffondré 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
27. Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ *et al.* Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2071–2076
28. Grams ME, Massie AB, Coresh J *et al.* Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1615–1620
29. Riffaut N, Lobbedez T, Hazzan M *et al.* Access to preemptive registration on the waiting list for renal transplantation: a hierarchical modeling approach. *Transpl Int* 2015; 28: 1066–1073
30. Kasiske BL, London W, Ellison MD. Race and socioeconomic factors influencing early placement on the kidney transplant waiting list. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2142–2147
31. Udayaraj U, Ben-Shlomo Y, Roderick P *et al.* Social deprivation, ethnicity, and access to the deceased donor kidney transplant waiting list in England and Wales. *Transplantation* 2010; 90: 279–285
32. Begaj I, Khosla S, Ray D *et al.* Socioeconomic deprivation is independently associated with mortality post kidney transplantation. *Kidney Int* 2013; 84: 803–809

Received: 1.9.2017; Editorial decision: 19.1.2018



Preemptive Kidney Transplantation Is Associated With Transplantation Outcomes in Children: Results From the French Kidney Replacement Therapy Registry

Mathilde Prezelin-Reydit, MD,¹ Iona Madden, MD,² Marie-Alice Macher, MD,^{3,4} Rémi Salomon, MD, PhD,⁵ Anne-Laure Sellier-Leclerc, MD,⁶ Gwenaëlle Roussey, MD,⁷ Annie Lahoche, MD,⁸ Florentine Garaix, MD,⁹ Stéphane Decramer, MD, PhD,¹⁰ Tim Ulinski, MD, PhD,¹¹ Marc Fila, MD,¹² Olivier Dunand, MD,¹³ Elodie Merieau, MD,¹⁴ Marios Pongas, MD,¹⁵ Ariane Zaloszcyc, MD, PhD,¹⁶ Véronique Baudouin, MD,³ Etienne Bérard MD, PhD,¹⁷ Cécile Couchoud, MD, PhD,⁴ Karen Leffondré, PhD,^{1,18} and Jérôme Harambat, MD, PhD^{1,2,18}

AQ1

Background. Kidney transplantation (KT) is the optimal treatment for children with end-stage kidney disease. The aim of this study was to evaluate the impact of preemptive kidney transplantation (PKT) and of pretransplant dialysis duration on graft survival among French pediatric kidney transplant recipients. **Methods.** We analyzed all first pediatric kidney-only transplantations performed in France between 1993 and 2012. A Cox multivariable model was used to investigate the association of PKT and pretransplant dialysis time with the hazard of graft failure defined as death, return to dialysis or retransplant, whichever occurred first. **Results.** Patients (n = 1911) were included, of which 380 (19.8%) received a PKT. Median time of follow-up was 7.0 years. PKT was associated with a 55% reduction of the hazard of graft failure at any time after KT compared with patients transplanted after dialysis (hazard ratio, 0.45; 95% confidence interval, 0.33-0.62), after adjustment for recipient sex and age, primary kidney disease, donor age and type (living or deceased donor), number of HLA mismatches, cold ischemia time, and year of transplantation. A reduction of the hazard of graft failure was found in PKT whatever the compared duration of dialysis, even when <6 months and whatever the dialysis modality. Results were similar in multiple sensitivity analyses. **Conclusions.** In France, PKT among pediatric patients is associated with a better graft survival when compared with KT after dialysis, even when <6 months. Based on these findings, we suggest that PKT should be considered as the treatment of choice for children with end-stage kidney disease.

(*Transplantation* 2021;00: 00-00).

Received 8 October 2020. Revision received 2 February 2021.

Accepted 13 February 2021.

¹ University of Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Research Center, UMR1219, Bordeaux, France.

² Pediatric Nephrology Unit, Pellegrin-Enfants Hospital, Bordeaux University Hospital, Centre de Référence Maladies Rénales Rares Sorare, Bordeaux, France.

³ Pediatric Nephrology Unit, Robert Debré Hospital, Centre de Référence Maladies Rénales Rares Marthea, APHP, Paris, France.

⁴ Agence de la Biomédecine, REIN Registry, La Plaine-Saint Denis, France.

⁵ Pediatric Nephrology Unit, Necker Enfants-Malades Hospital, Centre de Référence Maladies Rénales Rares Marthea, APHP, Paris Descartes University, Paris, France.

⁶ Pediatric Nephrology Unit, Femme-Mère-Enfant Hospital, Lyon University Hospital, Centre de Référence Maladies Rénales Rares Néphrogones, Bron, France.

⁷ France 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, Trousseau Hospital, Centre de Référence Maladies Rénales Rares Marthea, APHP, Paris, France.

¹² Pediatric Nephrology Unit, Anaud de Villeneuve Hospital, Montpellier University Hospital, Centre de Référence Maladies Rénales Rares Sorare, Montpellier, France.

¹³ Pediatric Nephrology Unit, Felix Guyon Hospital, La Réunion University Hospital, Saint Denis, France.

¹⁴ Pediatric Nephrology Unit, Clocheville Hospital, Tours University Hospital, Tours, France.

¹⁵ Pediatric Nephrology Unit, Brabois Hospital, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-les-Nancy, France.

¹⁶ Pediatric Nephrology Unit, Haute-pierre Hospital, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France.

¹⁷ Pediatric Nephrology Unit, Archet Hospital, Nice University Hospital, Nice, France.

¹⁸ INSERM, Clinical Investigation Center-Clinical Epidemiology-CIC-1401, Bordeaux, France.

INTRODUCTION

Kidney transplantation (KT) is the optimal treatment for children with end-stage kidney disease (ESKD), with improved survival, fewer morbidity, and better quality of life compared with dialysis.¹⁻³ Preemptive kidney transplantation (PKT), defined as transplantation before any form of dialysis, is currently the favored treatment of ESKD.⁴ The benefits seem well established for adults^{5,6} but remain unclear for children.^{1-3,7-9} Moreover, the mechanism by which PKT results in better outcomes has not been yet identified. This potential benefit is thought to be the result of avoiding adverse effects of long-term dialysis,¹⁰⁻¹² surgical procedures related to dialysis, as well as the higher cost associated with dialysis.^{13,14} Other authors believe that this association actually reflects a selection of patients who are able to undergo PKT (higher socioeconomic status, more social supports, potentially better adherence posttransplant, diseases less likely to recur, lead time bias) rather than a true effect of PKT.

Several of the earlier pediatric studies found no difference in patient or graft survival between children who received a PKT and those who started with dialysis. However, these were often single-center studies that were limited by small sample size.^{3,7-9} More recent studies in the United States suggest that there is better graft survival among pediatric PKT recipients,^{1,15} particularly when compared with children who undergo dialysis for >12 months.¹ In Europe, in recent years, no large study among ESKD children was performed to investigate the impact of PKT and pretransplant dialysis duration on graft survival. Such a study is expected in countries where the healthcare system is very different from the United States. Indeed, previous findings from the United States may not be generalizable to Europe and France where the listing and transplant practices are very different. The French organ transplant system provides one of the highest priorities given to children in kidney allocation worldwide.¹⁶ Compared with the United States, the time on the waiting list in France is shorter (<6 mo at the time of this study), the vast majority of PKT are performed with deceased donors, pediatric donors are preferentially allocated to children (>80% of pediatric donors), and the overall proportion of living donor KT is low (<20% of pediatric KT, possibly due to the high pediatric priority resulting in expedited deceased donor KT).

Moreover, despite adjustment for various relevant factors, studies focusing on PKT may have suffered from residual confounding bias due to unmeasured factors. To reduce such potential residual confounding, we recently restricted the comparison of graft survival in PKT and non-PKT patients, to patients registered on the waiting list before starting dialysis in adult population. We still found a lower risk of graft failure in PKT recipients, whatever the duration of dialysis in non-PKT patients, even if the risk reduction was weaker than on the whole recipients.¹⁷

The objectives of our study were to evaluate the impact of PKT and pretransplant dialysis duration on graft survival among all French pediatric first kidney transplant recipients, as well as in children registered on the transplant waiting list before the start of dialysis.

MATERIALS AND METHODS

Data Source

Data were collected through the French organ transplant database (CRISTAL) and the French kidney replacement registry (REIN), which include details on all dialysis and KT performed in France since 1993. All French pediatric KT centers gave their approval to participate in the study. The REIN registry has the approval of the French data protection authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), which includes ethical consideration as well as a waiver of obtaining written informed consent.

Study Population

For the primary objective on all pediatric recipients, we included all first KT recipients registered on the transplant waiting list before the age of 18 years and transplanted before the age of 19 years between the January 1, 1993, and the December 31, 2012. We excluded patients who had previously received a kidney transplant, and those with multiorgan transplantation. For the secondary objective on children registered on the transplant waiting list before the start of dialysis, we further excluded patients registered on the waiting list after start of chronic dialysis, to reduce residual confounding.

Data on Recipients, Donors, and Transplantation Characteristics

Data on recipients included age at KT, sex, primary kidney disease, date of registration on the waiting list, date of initiation of dialysis and dialysis modality when relevant, date of KT, cytomegalovirus (CMV) serostatus, the proportion of sensitized patients before transplant (defined as the presence of preformed antibodies directed against HLA) and a validated deprivation index, the European Deprivation Index (EDI).^{18,19} More specifically, the EDI is a continuous score of deprivation, based on the address of the recipients at the time of registration on the waiting list, and on 2007 census data in the neighborhood (French IRIS), including on average 1200 inhabitants.^{18,19} Census data used in the EDI included percentages of foreign nationality, low educational level, unemployment, no executive or intermediate occupation, households overcrowded, with nonowner-occupant, single parent family, and no access to a bath, shower, or car. Data on donors included age and sex, donor type (living or deceased donor), and CMV serostatus. KT data included cold ischemia time and number of HLA mismatches.

M.P.-R. and I.M. contributed equally to this work.

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

The authors declare no conflicts of interest.

Supplemental digital content (SDC) is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text, and links to the digital files are provided in the HTML text of this article on the journal's Web site (www.transplantjournal.com).

J.H. and M.P.-R. designed the study; all the authors contributed to the acquisition of clinical and biological data. M.P.-R. and K.L. performed the statistical

analyses. M.P.-R., I.M., K.L., and J.H. drafted the article. All the authors revised it critically and approved the final version to be published.

Correspondence: Jérôme Harambat, MD, PhD, Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Pellegrin-Enfants, 33076 Bordeaux, France. (jerome.harambat@chu-bordeaux.fr).

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0041-1337/20/00XXX-00

DOI: 10.1097/TP.0000000000003757

Outcome and Exposure

The event of interest was graft failure, defined as death (return to) dialysis or retransplantation, whichever occurred first. The primary exposure variable was the receipt of a PKT (ie, no history of chronic dialysis before transplantation). The secondary exposure variable was the duration of dialysis before KT. The third exposure was the modality of kidney replacement therapy (KRT) at time of transplant (PKT, peritoneal dialysis [PD] or hemodialysis [HD]).

Statistical Analysis

We compared patients' characteristics between those who did and did not receive a PKT using chi-square tests for categorical variables and median comparison tests for quantitative variables. We also described in PKT and non-PKT patients the evolution of recipient and donor age, number of HLA mismatches, proportion of living donors, dialysis duration before transplant over the period 1993–2012, proportion of sensitized patients over the period 2004–2012 and proportion of most deprived patients (consisting of the patients in the fifth quintile of the EDI) over the period 2002–2012. Causes of early and late graft failure (in the 3 mo posttransplantation and after 3 mo posttransplantation, respectively) were described according to the type of transplantation (PKT versus non-PKT).

In all survival analyses, the time axis was the time elapsed since KT until graft failure or December 31, 2015. To estimate and perform a crude comparison of the probabilities to survive after KT without graft failure in PKT, in non-PKT patients and in strata of pretransplant dialysis duration, we used the Kaplan–Meier estimator and the log-rank test. To estimate the adjusted association between the hazard of graft failure and (1) PKT (compared with non-PKT as a whole), (2) pretransplant dialysis duration (compared with PKT patients), and (3) modality of dialysis at time of transplant (compared with PKT patients), we used separate standard Cox proportional hazard models for each exposure variable (hazard ratio [HR] and 95% confidence interval [CI]), adjusted for donor and recipient age, recipient sex, primary kidney disease, donor type, cold ischemia time, number of HLA mismatches and year of transplantation. The adjustment factors were chosen before any analysis and were thus based on a priori considerations (clinical expertise, literature review). To check if the association between PKT and the hazard of graft failure differed between patients transplanted with a deceased or a living donor, we used an interaction term between the type of donor (living or deceased) and the type of transplantation (PKT or non-PKT). We also checked if the HR differed across 4 transplant periods (1993–1997, 1998–2002, 2003–2007, and 2008–2012) using an interaction term between the period and the type of transplantation (PKT and non-PKT). Due to a significant interaction for the period ($P = 0.025$), we presented the results of the 4 periods separately. This was not the case for the donor type ($P = 0.36$) and we thus did not present the results for living and deceased donors separately.

We performed several sensitivity analyses. First, we estimated the adjusted association of PKT with (return to) dialysis or retransplantation, and death with a functioning graft separately, using cause-specific Cox proportional hazard models, adjusted for the same potential confounders as the analysis for the primary composite event of interest.

Second, further adjustment for the EDI was performed among patients receiving a first KT between 2002 and 2012, because EDI was not available before 2002. Third, further adjustment for sensitized patients was performed among patients for whom information was available (ie, for KT performed between 2004 and 2012). Fourth, we performed the same analysis by excluding the period 1993–1996 because the exhaustiveness of the variable donor type (deceased versus living) was uncertain in this period. Finally, we performed an analysis restricted to the population of patients without risk of recurrent diseases (ie, CAKUT and some hereditary nephropathies).

Log-linearity of the effects of all quantitative variables were checked using penalized spline functions, and proportional hazard assumptions were checked using Schoenfeld residuals. The analyses were performed using SAS software 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC) and R version 3.6.0 (The R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTS

Patient Characteristics

During the study period, 1935 pediatric patients received their first KT in France. Data on the type of transplantation (PKT or non-PKT) were available for 1911 patients who were included in the analysis. A total of 380 (19.8%) underwent PKT and 1531 (80.1%) were transplanted after starting dialysis. Median age of recipients at KT was 13.4 (interquartile range, 9.2–15.9) for PKT patients and 13.2 (8.2–16.2) for non-PKT patients (Table 1). Median time of follow-up was 7.0 years (interquartile range, 3.0–11.6).

Recipients of PKT were more frequently male (64.5% versus 58.1%) and had a lower level of deprivation (EDI) than recipients of non-PKT. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) were the most common cause among PKT patients (49.2%), whereas glomerular disease was the most common cause of ESKD among non-PKT patients (30.6%) (Table 1). The proportion of living donors was higher in the PKT group (23.7%) than in the non-PKT group (10.1%) ($P < 0.001$) and the proportion of sensitized patients was lower in the PKT group (19.9%) than in the non-PKT-group (27.1%). Cold ischemia time was longer for non-PKT patients (18 h compared with 16 h for PKT patients; $P < 0.0001$).

The evolution of KT characteristics over the period 1993–2012 is described in Figures S1 and S2 (SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>).

A quarter of the whole cohort (480 patients) were registered preemptively on the waiting list (Table 2). Among them, 380 (79.2%) effectively received a PKT. As in the whole cohort, there were significantly more living donors in PKT patients than in non-PKT patients (23.7% versus 9.0%). PKT patients also spent significantly less time on the waiting list than non-PKT patients. Contrary to the whole cohort, the primary kidney disease, the EDI, and the proportion of sensitized patients did not differ between PKT and non-PKT (Table 2).

Risk of Graft Failure in the Whole Cohort

Graft failure occurred in 572 patients during the study period (541 return to dialysis or retransplantation and 31 deaths). Among PKT patients, 52 experienced graft failure (13.7%) compared with 522 non-PKT patients (34.1%).

TABLE 1. Baseline characteristics of study population of French pediatric kidney transplant recipients: French Kidney Replacement Registry, 1993–2012.

	Available data	PKT n = 380 (19.8%)	Non-PKT n = 1531 (80.1%)	P ^a
Recipient age, median (IQR), y	1911	13.4 (9.2–15.9)	13.2 (8.2–16.2)	0.23
Sex, recipient, n (%)	1859			0.21
Female		143 (37.7)	508 (34.3)	
Male		236 (62.3)	972 (65.7)	
Sex, donor, n (%)	1911			0.02
Female		135 (35.5)	641 (41.9)	
Male		245 (64.5)	890 (58.1)	
Cause of ESKD, n (%)	1911			< 0.0001
Other or unknown		39 (10.3)	248 (16.2)	
GD		59 (15.5)	468 (30.6)	
Hereditary		76 (20.0)	265 (17.3)	
Vascular		19 (5.0)	100 (6.5)	
CAKUT		187 (49.2)	450 (29.4)	
Dialysis modality before transplant, ^b n (%)	1380			
Peritoneal dialysis			289 (21.2)	
Hemodialysis			1067 (78.8)	
Pretransplant dialysis duration, ^b median (IQR), months	1476		13.0 (6.7–22.7)	
Pretransplant dialysis duration, ^b n (%), mo	1476			
0–6			327 (22.2)	
6–12			361 (24.5)	
12–24			457 (31.0)	
>24			331 (22.4)	
Time on waiting list, median (IQR), mo	1911	3.4 (1.4–7.3)	3.9 (1.4–9.3)	0.004
European Deprivation Index, mean (SD)	827	0.8 (5.5)	3.0 (6.5)	< 0.0001
European Deprivation Index, by quintile	827			
Quintile 1		43 (18.5)	75 (12.6)	
Quintile 2		44 (19.0)	90 (15.1)	
Quintile 3		46 (19.8)	77 (12.9)	
Quintile 4		43 (18.5)	102 (17.1)	
Quintile 5		56 (24.1)	251 (42.2)	
Sensitized before transplant, n (%)	806	40 (19.9)	164 (27.1)	0.052
HLA mismatches, n (%)	1840			
Median, IQR 25–75		3.0 (3.0–4.0)	3.0 (3.0–4.0)	0.60
0–2		84 (22.4)	317 (21.6)	0.59
3–4		241 (64.3)	977 (66.7)	
5–6		50 (13.3)	171 (11.7)	
Donor age, median (IQR), y	1859	16.0 (12.0–32.5)	15.0 (10.0–26.0)	0.0005
Donor type, n (%)	1859			< 0.0001
Living		90 (23.7)	150 (10.1)	
Deceased		289 (76.3)	1330 (89.9)	
Cold ischemia time, median (IQR), h	1857	16.0 (8.1–20.5)	18.1 (13.5–23.0)	< 0.0001
CMV serostatus, n (%)	1271			0.0002
D–/R–		102 (41.5)	329 (32.1)	
D+/R–		66 (26.8)	222 (21.7)	
R+		78 (31.7)	474 (46.2)	

^aP values < 0.05 for each variable indicate that at least 1 variable level is significantly different across preemptive transplant status.

^bAmong patients who received a non-PKT.

CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CMV, cytomegalovirus; D, donor; ESKD, end-stage kidney disease; GD, glomerular disease; IQR, interquartile range; PKT, preemptive kidney transplantation; R, recipient.

The causes of early and late graft failures are described in Tables S1 and S2 (SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>).

The probability of surviving with a functioning graft beyond 10 years after KT was 86.4% for patients who received a PKT and 66.9% for patients who were on dialysis

before KT (Figure 1). More specifically, the 10-year probability of surviving with a functioning graft was 73.3% in patients who spent <6 months on dialysis before KT, 65.8% for a dialysis duration of 6–12 months, 67.3% for a dialysis duration of 12–24 months, and 66.2% for a dialysis duration

TABLE 2. Baseline characteristics of preemptively registered patients of French pediatric kidney transplant recipients: French Kidney Replacement Registry, 1993–2012.

	Available data	Waitlisted preemptively		Waitlisted after start of KRT	P ^a
		PKT n = 380 (19.9%)	Non-PKT n = 100 (5.2%)	Non-PKT n = 1376 (74.9%)	
Recipient age, median (IQR), y	1856	13.4 (9.2–15.9)	13.7 (9.0–16.7)	13.1 (7.9–11.9)	0.67
Sex, recipient, n (%)	1855				0.38
Female		143 (37.7)	33 (33.0)	578 (42.0)	
Male		236 (62.3)	67 (67.0)	798 (58.0)	
Sex, donor, n (%)	1808				0.12
Female		135 (35.5)	44 (44.0)	458 (34.5)	
Male		245 (64.5)	56 (56.0)	870 (65.5)	
Cause of ESKD, n (%)	1856				0.92
Other or unknown		39 (10.3)	8 (8.0)	232 (16.9)	
GD		59 (15.5)	18 (18.0)	442 (32.1)	
Hereditary		76 (20.0)	22 (22.0)	232 (16.9)	
Vascular		19 (5.0)	5 (5.0)	93 (6.8)	
CAKUT		187 (49.2)	47 (47.0)	377 (27.4)	
Dialysis modality before transplant, ^b n (%)	1359				
Peritoneal dialysis			23 (23.5)	265 (21.0)	
Hemodialysis			75 (76.5)	996 (79.0)	
Pretransplant dialysis duration, ^b median (IQR), months	1476		5.0 (1.7–10.9)	13.5 (7.4–23.3)	
Pretransplant dialysis duration, ^b n (%), mo	1476				
0–6			58 (58.0)	269 (19.5)	
6–12			20 (20.0)	341 (24.8)	
12–24			18 (18.0)	439 (31.9)	
>24			4 (4.0)	327 (23.8)	
Time on waiting list, median (IQR), mo	1856	3.4 (1.4–7.3)	9.6 (3.7–15.7)	3.8 (1.4–8.6)	<0.0001
European Deprivation Index, mean (SD)	730	0.8 (5.5)	1.9 (6.4)	3.1 (6.5)	0.24
European Deprivation Index, by quintile	730				
Quintile 1		43 (18.5)	11 (20.0)	60 (11.4)	
Quintile 2		44 (19.0)	8 (14.5)	80 (15.2)	
Quintile 3		46 (19.8)	8 (14.5)	69 (13.1)	
Quintile 4		43 (18.5)	11 (20.0)	90 (17.1)	
Quintile 5		56 (24.1)	17 (30.9)	228 (43.3)	
Sensitized before transplant, n (%)	792	40 (19.9)	13 (21.0)	148 (28.0)	0.99
HLA mismatches, n (%)	1792				0.06
Median, IQR 25–75	1792	3.0 (3.0–4.0)	3.0 (2.0–4.0)	3.0 (3.0–4.0)	
0–2		22 (5.9)	8 (8.0)	66 (5.0)	
3–4		303 (80.8)	84 (84.0)	1092 (82.9)	
5–6		50 (13.3)	8 (8.0)	159 (12.1)	
Donor age, median (IQR), y	1807	16.0 (12.0–32.5)	16.0 (12.8–22.3)	15.0 (10.0–26.0)	0.03
Donor type, n (%)	1807				0.001
Living		90 (23.7)	9 (9.0)	129 (9.7)	
Deceased		289 (76.3)	91 (91.0)	1199 (90.3)	
Cold ischemia time, median (IQR), h	1803	16.0 (8.1–20.5)	18.1 (13.5–23.0)	18.4 (13.5–23)	0.07
CMV serostatus, n (%)	1234				0.26
D–/R–		102 (41.5)	18 (30.5)	301 (32.4)	
D+/R–		66 (26.8)	17 (28.8)	193 (20.8)	
R+		78 (31.7)	24 (40.7)	435 (46.8)	

^aP values for each variable comparing PKT and non-PKT patients in preemptively waitlisted patients.

^bAmong patients who received a non-PKT.

CAKUT, congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CMV, cytomegalovirus; D, donor; ESKD, end-stage kidney disease; GD, glomerular disease; IQR, interquartile range; KRT, kidney replacement therapy; PKT, preemptive kidney transplantation; R, recipient.

F2 longer than 24 months ($P < 0.0001$) (Figure 2). Furthermore, the 10-year probability of surviving with a functioning graft was 69.2% in patients treated by PD before transplant and 67.8% in patients treated by HD before transplant compared

with 86.4% for PKT patients ($P < 0.0001$) (Figure S3, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>).

After adjustment for recipient sex and age at KT, primary kidney disease, donor type, donor age, number of

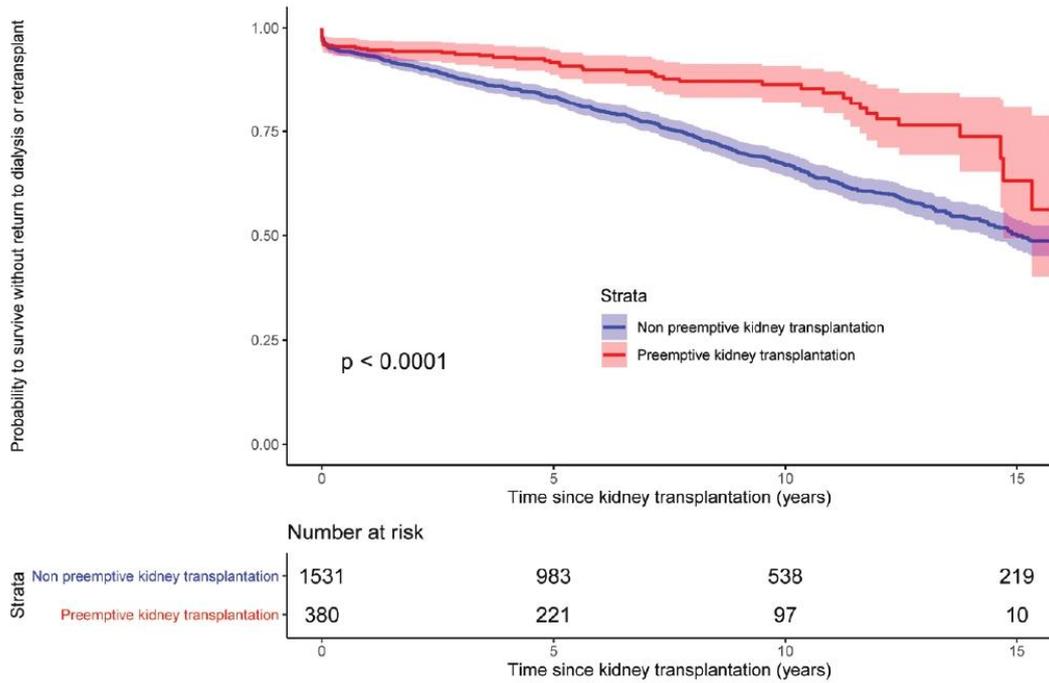


FIGURE 1. Probability (with 95% confidence interval) of surviving without return to dialysis or retransplant after kidney transplantation, according to type of transplantation (preemptive kidney transplantation or non-preemptive kidney transplantation) (Kaplan-Meier estimates and *P* of the log-rank test for the crude association).

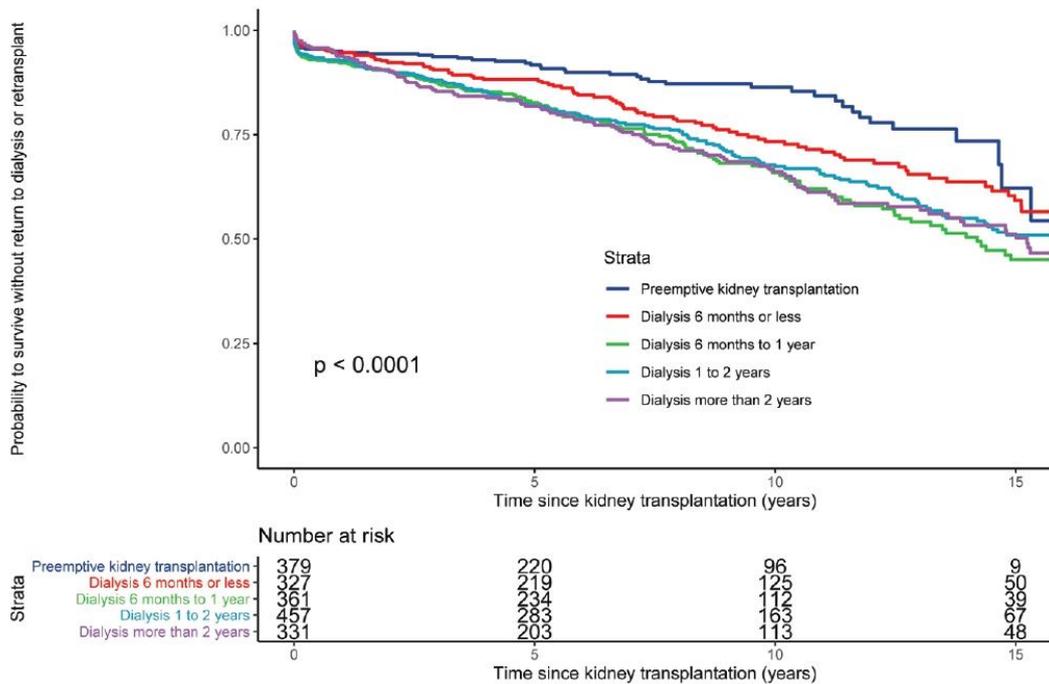


FIGURE 2. Probability (with 95% confidence interval) of surviving without return to dialysis or retransplant after kidney transplantation according to pretransplant dialysis duration (Kaplan-Meier estimates and *P* of the log-rank test for the crude association).

TABLE 3. Association between preemptive transplantation, pretransplant dialysis duration, and kidney replacement therapy modality, and hazard of graft failure (death, return to dialysis, or retransplant, whichever came first) in pediatric kidney transplant recipients.

Exposure variable	n ^a	Number of events	HR ^b	95% CI	P
Pretransplant dialysis duration	1740	484			<0.0001
0 (PKT)			1		
0–6 mo			1.57	1.08–2.29	
6–12 mo			2.21	1.55–3.15	
12–24 mo			2.00	1.41–2.86	
>24 mo			2.27	1.58–3.27	
Type of transplantation					
In the whole population	1789	522			<0.0001
Non-PKT			1		
PKT			0.45	0.33–0.62	
In patients registered on the waiting list before KRT	462	67			0.09
Non-PKT			1		
PKT			0.59	0.31–1.10	
According to the kidney replacement therapy modality	1646	436			0.0001
PKT			1		
Peritoneal dialysis			1.90	1.28–2.82	
Hemodialysis			2.00	1.44–2.77	

Results of separate Cox proportional hazard models for each exposure variable. French Kidney Replacement Registry, 1993–2012.

^aSubjects with complete data on all covariates.

^bAdjusted for age of donor and recipients, sex of recipients, primary kidney disease, donor type (living or deceased donor), HLA mismatches, cold ischemia time, and year of transplantation. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; KRT, kidney replacement therapy; PKT, preemptive kidney transplantation.

HLA mismatches, cold ischemia time and year of transplantation, the hazard of graft failure was twice lower in PKT than in all non-PKT patients (HR 0.45; 95% CI, 0.33–0.62, $P < 0.0001$; Table 3 and Table S3, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>). Schoenfeld residuals indicated a constant HR over the whole follow-up. Pretransplant dialysis was associated with a higher hazard of graft failure when compared with PKT, whatever the dialysis duration. Compared with PKT patients, recipients who were on dialysis for <6 months had a 57% higher hazard of graft failure at any time after KT (adjusted HR, 1.57; 95% CI, 1.08–2.29). The HR gradually increased with the dialysis duration before KT and children who received over 24 months dialysis had a 2-fold higher hazard of graft failure compared with patients who received a PKT (adjusted HR, 2.27; 95% CI, 1.58–3.27) (Table 3 and Table S4, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>). The increased hazard of graft failure in patients treated by HD or PD before transplant was very similar and significant compared with PKT patients (adjusted HR, 1.90; 95% CI, 1.28–2.82 for PD and adjusted HR, 2.00; 95% CI, 1.44–2.77 for HD) (Table 3 and Table S5, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>). The reduction of the hazard of graft failure in PKT patients was much stronger in patients transplanted between 2008 and 2012 (adjusted HR, 0.23; 95% CI, 0.07–0.76) than in patients transplanted between 1993 and 1997 (adjusted HR, 0.81; 95% CI, 0.38–1.74; Table 4).

Risk of Graft Failure Among Patients Registered on the Waiting List Before KRT

In patients registered on the waiting list before KRT, the probability of surviving with a functioning graft beyond 10 years after KT was 86.4% in PKT patients and 69.8% in non-PKT patients ($P = 0.045$) (Figure 3). The association

of PKT with the hazard of graft failure was weaker than in the whole study population and was marginally significant (adjusted HR, 0.59; 95% CI, 0.31–1.10; $P = 0.09$) (Table 3). The difference of effect of PKT between recent and older periods was also found when we restricted the analysis to patients registered on the waiting list for KT before any start of dialysis (data not shown).

Sensitivity Analyses

When analyzing separately (return) to dialysis or retransplant and death with a functioning graft, we found a statistically significant association with (return) to dialysis or retransplant only. More specifically, PKT was associated with a 2-fold decreased hazard of return to dialysis or retransplant (adjusted HR, 0.45; 95% CI, 0.33–0.62; $P < 0.001$), after adjustment for the same factors as previously (data not shown). As expected, given the low number of observed deaths with a functioning graft ($n = 31$), the CI for the association between PKT and mortality was large and far from statistical significance (adjusted HR, 0.69; 95% CI, 0.20–2.35; $P = 0.55$) (data not shown). Further adjustment for EDI in patients transplanted between 2002 and 2012, or for sensitization in patients transplanted between 2004 and 2012, or exclusion of the period 1993–1996, or restriction to patients without risk of recurrence did not affect HR (Table 5).

DISCUSSION

This study, using data from the French KRT registry and comprising a large national sample of pediatric patients, found a strong and statistically significant association between graft survival and PKT even when compared with short-term dialysis and whatever the modality of pretransplant dialysis. This association persisted after adjustment

TABLE 4. Association between preemptive transplantation and the hazard of graft failure (death, return to dialysis, or retransplant, whichever came first) in pediatric kidney transplant recipients according to 4 transplant periods (1993–1997, 1998–2002, 2003–2007, and 2008–2012)

Variable	n ^a	Number of events	HR ^b	95% CI	P
In patients transplanted between 1993 and 1997	398	208			0.60
Non-PKT			1		
PKT			0.81	0.38–1.74	
In patients transplanted between 1998 and 2002	471	173			0.01
Non-PKT			1		
PKT			0.57	0.37–0.88	
In patients transplanted between 2003 and 2007	466	100			0.0002
Non-PKT			1		
PKT			0.28	0.15–0.55	
In patients transplanted between 2008 and 2012	454	41			0.02
Non-PKT			1		
PKT			0.23	0.07–0.76	

Results of Cox proportional hazard model. French Kidney Replacement Registry, 1993–2012.

^aSubjects with complete data on all covariates.

^bAdjusted for age of donor and recipients, sex of recipients, primary kidney disease, donor type (living or deceased donor), HLA mismatches, cold ischemia time. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PKT, preemptive kidney transplantation.

for social deprivation and immunization before transplant and was weaker and close to significance when we restricted the analysis to patients registered on the waiting list for KT before any start of dialysis.

Our findings are consistent with recent pediatric and adult studies.^{1,2,4,17,20} A clinically important message compared

with previous studies is that our results suggest that even a short period of dialysis, <6 months, may have a negative impact on KT outcome with a poorer graft survival. In 2016, Amaral et al.¹ showed a significant association between PKT and transplant outcomes, in a study that included over 7500 pediatric kidney transplant recipients in the United States. In

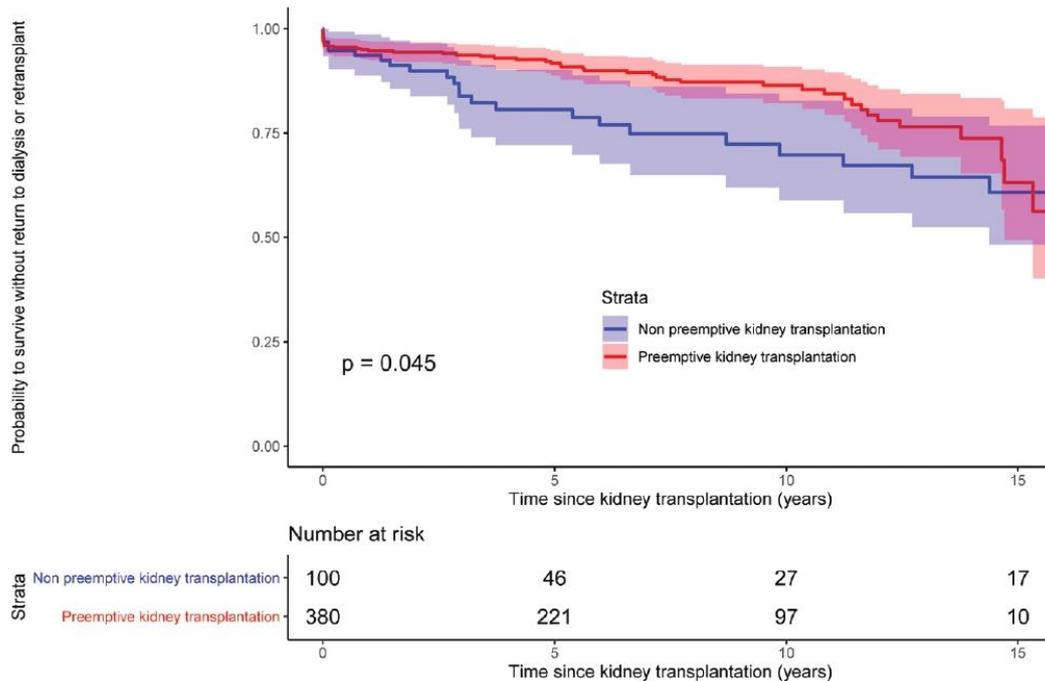


FIGURE 3. Probability (with 95% confidence interval) of surviving without return to dialysis or retransplant after kidney transplantation, according to the type of transplantation (preemptive kidney transplantation or non-preemptive kidney transplantation), in the subgroup of patients registered preemptively on the transplant waiting list (Kaplan–Meier estimates and P of the log-rank test for the crude association).

TABLE 5. Sensitivity analyses of the association between preemptive transplantation and the hazard of graft failure in pediatric kidney transplant recipients.

Variable	n ^a	Number of events	HR ^b	95% CI	P
Adjustment for EDI (period 2002–2012)					
Without adjustment	799	119	1		
Non-PKT			0.29	0.16–0.53	<0.0001
PKT			1		
With adjustment	799	119	1		
Non-PKT			0.30	0.16–0.56	0.0001
PKT			1		
Adjustment for sensitized patients (period 2004–2012)					
Without adjustment	775	125	1		
Non-PKT			0.28	0.14–0.57	0.0004
PKT			1		
With adjustment	775	125	1		
Non-PKT			0.28	0.14–0.57	0.0004
PKT			1		
Excluding the period 1993–1995					
Without exclusion (period 1993–2012)	1789	522	1		
Non-PKT			0.45	0.33–0.62	<0.0001
PKT			1		
With exclusion (period 1995–2012)	1555	387	1		
Non-PKT			0.44	0.32–0.62	<0.0001
PKT			1		
Restriction to patients without risk of recurrence ^c					
Non-PKT	991	270	1		<0.0001
PKT			0.43	0.30–0.63	<0.0001

Results of Cox proportional hazard models, French Kidney Replacement Registry, 1993–2012.

^aSubjects with complete data.

^bAdjusted for age of donor and recipients, sex of recipients, primary kidney disease, donor type (living or deceased donor), HLA mismatches, cold ischemia time, and year of transplantation.

^cPatients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and some hereditary nephropathies.

CI, confidence interval; EDI, European Deprivation Index; HR, hazard ratio; PKT, preemptive kidney transplantation.

their multivariable models, short-term dialysis (<12 mo) was associated with a higher hazard of graft failure when considering all transplant recipients, but this association did not remain statistically significant in deceased donor KT after stratification by donor source.¹ In French adult recipients, we found a lower graft survival in non-PKT patients compared with PKT patients, even after short-term dialysis.¹⁷ These previous results on adult recipients and those presented in this study suggest that any impact of dialysis should not be undermined in ESKD patients and that PKT should be the priority treatment for both adults and pediatric nephrologists. PKT is not always feasible because of medical conditions or graft shortage, but our 2 studies confirm that clinical efforts and public policy should be supported to reduce waiting times in dialysis. Our study further suggests that, in the case that PKT is not feasible, the choice of dialysis modality does not appear to impact graft survival.

We found a stronger association between PKT and hazard of graft loss in recent periods (2003–2012) than in older periods (1993–2002) of KT. Changes in practices or in patients' characteristics might explain this difference. This might be explained, for example, by the increasing proportion of living donors in recent years among PKT recipients (Figure S1D, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>), since the association between PKT and graft survival has already been shown stronger in recipients from living donors in the United States in the 1990s.²¹ However,

the association between PKT and hazard of graft loss did not differ between recipients from a living or deceased donor and was systematically adjusted for the donor type. Moreover, the median number of HLA mismatches (Figure S1C, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>), the median dialysis duration before transplant (Figure S1E, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>) and the median donor age (Figure S1B, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>) did not increase with time in non-PKT patients, nor decreased in PKT patients. Changes in the proportions of socially deprived (Figure S2A, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>) or sensitized patients (Figure S2B, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>) in PKT and non-PKT patients may partly explain this result, but we do not have the data to investigate their trends on the whole study period and we did not find significant changes over 2002–2012. Moreover, adjustment for EDI or sensitization did not affect the estimated effect of PKT over this period. Further analyses are thus necessary to confirm and understand the stronger association between PKT and graft failure in recent years.

Similar to both NAPRTCS and Eurotransplant data, we observed a higher proportion of structural anomalies in PKT and a lower proportion of glomerular disease in which PKT is often contraindicated or not possible.^{3,21} As also shown by the Eurotransplant study, these observations did not explain better renal allograft survival among

PKT, because all our analyses were adjusted for primary kidney disease. Moreover, as conducted by Amaral et al.¹ in the United States, we restricted the cohort to those without risk of recurrent diseases and still found a negative impact of dialysis exposure before transplant in these patients. Finally, in our analysis restricted to patients registered on the waiting list for KT before any start of dialysis, the primary kidney disease did not differ between PKT and non-PKT patients and we also found a trend toward improved graft survival in PKT patients, suggesting that the advantage of PKT may not be totally explained by the underlying disease.

A number of studies have suggested that the mechanism by which PKT results in better outcomes derive from avoiding morbidity and mortality associated with dialysis, particularly from cardiovascular complications that are considered the primary cause of mortality in the pediatric population with ESKD.^{12,22} Schmidt et al.²³ suggested that, in comparison with initiating dialysis, PKT may prevent further deterioration of the subclinical vascular organ damage early after transplantation. Other advantages of PKT include better quality of life, a favorable effect on growth and cognitive development and reduced long-term costs.^{13,14,24,25} Other outcomes have been studied to determine the benefits of PKT. Sinha and Marks²⁶ showed improved chronic kidney disease (CKD) parameters among PKT when compared with non-PKT, including hypertension, acidosis, anemia, hyperphosphatemia, and lower use of CKD medications. Butani and Perez² found a lower rejection rate in PKT patients compared with non-PKT patients. By contrast, Kim et al.²⁷ found similar perioperative complication rates between PKT and non-PKT children. Our study was not able to study these clinical or surgical advantages, due to lack of data in the REIN registry. However, we briefly described the causes of early and late graft failure (before and after 3 mo posttransplantation, respectively) according to the type of transplantation (Tables S1 and S2, SDC, <http://links.lww.com/TP/C189>) and did not find a specific cause suggesting a better graft survival in PKT than in non-PKT.

There is an ethical question concerning PKT, particularly PKT from a deceased donor and thereby increasing demand on the scarce resource of organs for KT. However, if PKT results in improved kidney allograft survival, then this should increase graft availability by increasing the time between transplantations and reducing the number of transplantations per patients, especially in children who are more likely to receive multiple KT. In our study, the proportion of PKT is of approximately 20% and Amaral et al.¹ found a similar proportion in a US study in the same period. This low proportion of PKT may not only reflect allocation policy but also suggest possible late referral of children with CKD, which has been associated with a lower glomerular filtration rate at start of KRT and a lower likelihood of PKT.^{28,29} Barriers to the development of PKT such as comorbidities, unequal access to healthcare, late referral, financial and medical difficulties, no identified living donor and donor evaluation delays have been described, but mainly in adults.^{30,31} Efforts and public policies to increase PKT, especially from living donors to improve outcomes, should therefore be supported.

Our study has some strengths and limitations. The REIN registry is a comprehensive and validated nationwide renal

registry that includes all pediatric and adult kidney transplant recipients in France. However, as any registry-based cohort study, we cannot exclude potential residual confounding due to unmeasured confounders such as individual socioeconomic status, nutritional status, level of sensitization before transplant, and adherence to immunosuppressive treatments. Nutritional status and adherence are indeed not collected in the registry. Residual renal function is not collected in the registry either, so we could not adjust for it either. However, a large study suggested that post-KT graft function was independent of the level of pre-KT kidney function.³² By contrast, we adjusted for neighborhood-level social deprivation using EDI in sensitivity analyses restricted to more recent periods. This did not change the results, despite the effect of socioeconomic status on the likelihood of receiving a PKT³³ and graft outcomes.¹⁹ However, EDI is only a proxy for characteristics that determine adherence to treatment post-KT and residual confounding on health literacy and adherence may remain. The level of sensitization before transplant was also considered in sensitivity analysis and did not change our findings. Moreover, when we restricted the analysis to patients registered on the waiting list before dialysis initiation, to make PKT and non-PKT patients more comparable and thus reduce potential residual confounding, we still found a trend toward potential benefit of PKT, with HR close to statistical significance. Furthermore, lead time bias may account for some of the observed survival advantages of PKT. A recent study aimed to quantify this phenomenon and found no suggestion of patient survival advantage for adult patients undergoing preemptive living donor KT compared with those transplanted within 6 months of commencing dialysis.³⁴ In our pediatric population, we mostly found a better graft survival but we did not find a better patient survival due to the low number of deaths. This better graft survival may be explained by the “CKD lead time” mentioned by Irish et al.³⁴ However, to estimate this “CKD lead time,” we would need the glomerular filtration rate at start of KRT, which is not available in the REIN registry. Since randomized control trial are ethically difficult to set up in the context of transplantation, it would be of interest to consider advanced statistical analyses emulating it³⁵ in further studies.

In conclusion, our findings suggest that pretransplant dialysis, even for <6 months, might be associated with a higher hazard of graft failure, at any time after transplantation. Despite potential residual unmeasured confounding, we believe that our results reinforce the need that pediatric nephrologists consider PKT before dialysis initiation to improve graft survival.

REFERENCES

1. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, et al. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016;90:1100–1108.
2. Butani L, Perez RV. Effect of pretransplant dialysis modality and duration on long-term outcomes of children receiving renal transplants. *Transplantation.* 2011;91:447–451.
3. Cransberg K, Smits JM, Offner G, et al. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. *Am J Transplant.* 2006;6:1858–1864.
4. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med.* 2001;344:726–731.

5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725–1730.
6. Schnuelle P, Lorenz D, Tiede M, et al. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:2135–2141.
7. Harada H, Seki T, Nonomura K, et al. Pre-emptive renal transplantation in children. *Int J Urol*. 2001;8:205–211.
8. Nevins TE, Danielson G. Prior dialysis does not affect the outcome of pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 1991;5:211–214.
9. Mahmoud A, Said MH, Dawahra M, et al. Outcome of preemptive renal transplantation and pretransplantation dialysis in children. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:537–541.
10. Tjaden LA, Grootenhuys MA, Noordzij M, et al. Health-related quality of life in patients with pediatric onset of end-stage renal disease: state of the art and recommendations for clinical practice. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:1579–1591.
11. Groothoff JW, Grootenhuys M, Dommerholt A, et al. Impaired cognition and schooling in adults with end stage renal disease since childhood. *Arch Dis Child*. 2002;87:380–385.
12. Weaver DJ Jr, Somers MJG, Martz K, et al. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:2319–2330.
13. Abramowicz D, Hazzan M, Maggiore U, et al; Descartes Working Group and the European Renal Best Practice (ERBP) Advisory Board. Does pre-emptive transplantation versus post start of dialysis transplantation with a kidney from a living donor improve outcomes after transplantation? A systematic literature review and position statement by the Descartes Working Group and ERBP. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:691–697.
14. de Camargo MFC, de Souza Barbosa K, Fetter SK, et al. Cost analysis of substitutive renal therapies in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94:93–99.
15. Atkinson MA, Roem JL, Gajjar A, et al. Mode of initial renal replacement therapy and transplant outcomes in the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:1015–1021.
16. Harambat J, van Stralen KJ, Schaefer F, et al. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant*. 2013;13:2066–2074.
17. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:538–545.
18. Pomet 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.
19. Drioulet B, Bayer F, Chatelet V, et al. Social deprivation is associated with poor kidney transplantation outcome in children. *Kidney Int*. 2019;96:769–776.
20. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1358–1364.
21. Vats AN, Donaldson L, Fine RN, et al. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children: a NAPRTCS Study. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation*. 2000;69:1414–1419.
22. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int*. 2002;61:621–629.
23. Schmidt BMW, Sugianto RI, Thurn D, et al; 4C Study Consortium. Early effects of renal replacement therapy on cardiovascular comorbidity in children with end-stage kidney disease: findings from the 4C-T study. *Transplantation*. 2018;102:484–492.
24. Seki T, Koyanagi T, Chikaraishi T, et al. Clinical experience of pediatric kidney transplantation: what is the benefit? *Transplant Proc*. 2000;32:1822–1823.
25. Lawry KW, Brouhard BH, Cunningham RJ. Cognitive functioning and school performance in children with renal failure. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:326–329.
26. Sinha R, Marks SD. Comparison of parameters of chronic kidney disease following paediatric preemptive versus non-preemptive renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010;14:583–588.
27. Kim JK, Lorenzo AJ, Farhat WA, et al. Assessment of perioperative surgical complications in pediatric kidney transplantation: a comparison of pre-emptive and post-dialysis recipients. *Clin Transplant*. 2018;32:e13421.
28. van Stralen KJ, Tizard EJ, Jager KJ, et al. Determinants of eGFR at start of renal replacement therapy in paediatric patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3325–3332.
29. Boehm M, Winkelmayer WC, Arbeiter K, et al. Late referral to paediatric renal failure service impairs access to pre-emptive kidney transplantation in children. *Arch Dis Child*. 2010;95:634–638.
30. Jay CL, Dean PG, Helmick RA, et al. Reassessing preemptive kidney transplantation in the United States: are we making progress? *Transplantation*. 2016;100:1120–1127.
31. Helmick RA, Jay CL, Price BA, et al. Identifying barriers to preemptive kidney transplantation in a living donor transplant cohort. *Transplant Direct*. 2018;4:e356.
32. Ishani A, Ibrahim HN, Gilbertson D, et al. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1275–1282.
33. Patzer RE, Sayed BA, Kutner N, et al. Racial and ethnic differences in pediatric access to preemptive kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2013;13:1769–1781.
34. Ilish GL, Chadban S, McDonald S, et al. Quantifying lead time bias when estimating patient survival in preemptive living kidney donor transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19:3367–3376.
35. Lenain R, Boucquemont J, Leffondré K, et al. Clinical trial emulation by matching time-dependent propensity scores: the example of estimating impact of kidney transplantation. *Epidemiology*. 2021;32:220–229.

Annexe 4 : Association entre la valeur courante de bicarbonates et la progression de la maladie rénale chronique et le décès - *Présentation orale au congrès de la SFNDT (Octobre 2020)*



CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE NÉPHROLOGIE, DIALYSE ET TRANSPLANTATION 7-8 OCTOBRE 2020
1^{ÈRE} ÉDITION 100% DIGITALE WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

Bicarbonatémie et progression de la maladie rénale chronique et mortalité : données longitudinales d'une cohorte multicentrique française



Prezelin-Reydit, C Combe, J Harambat, ZA Massy, O Lambert, C Lange, M Metzger, B Stengel, K Leffondré

INSERM U1219 Bordeaux Population Health
INSERM U1018 CESP
CHU de Bordeaux – AURAD Aquitaine



WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

1. Association ou simple biomarqueur de progression ? 

- Cohortes
 - Acidose métabolique avec bicarbonatémie < 22 mmol/L
 - Associé avec la progression de la maladie rénale chronique (MRC)
Dobre et al, AJKD 2013
Dobre et al, J Am Heart Assoc 2015
 - Acidose métabolique avec bicarbonatémie > 22 mmol/L
 - Diminution de l'excrétion urinaire d'ammonium associé avec la progression de la MRC
Vallet et al, Kidney Int 2015
Raphael et al, 2017
Scialla et al, 2017
 - Bicarbonatémies élevées > 26 mmol/L
 - Associé avec une augmentation du risque instantané de décès toutes causes et d'insuffisance cardiaque
Dobre et al, J Am Heart Assoc 2015
Schutte et al, AJKD 2015

Utilisation de mesures moyennées ou d'une seule bicarbonatémie à l'inclusion
→ BIAIS POTENTIELS

WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

2. Bénéfice à la supplémentation en bicarbonates ?

- **Essais randomisés** → diminution de la progression de la MRC

- Biais potentiels : études monocentriques, randomisation sub-optimale, exclusion des patients diabète, essais non en aveugle

De Brito-Ashurst et al, JASN 2009
Phisitkul et al, KI 2010
Mahajan et al KI 2010

- **Recommandations internationales**



2012

"We suggest that in people with CKD and serum bicarbonate concentrations < 22 mmol/l treatment with oral bicarbonate supplementation be given to maintain serum bicarbonate within the normal range, unless contraindicated. [2B]"



2014

"Consider oral sodium bicarbonate supplementation for people with both: a GFR less than 30 ml/min/1.73 m² (GFR category G4 or G5) and a serum bicarbonate concentration of less than 20 mmol/l. [new 2014]"

WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

OBJECTIF

Etudier l'impact de la bicarbonatémie sur le risque de début d'un traitement de suppléance et de mortalité,

**Avec des mesures répétées de bicarbonatémie
Chez des patients présentant une MRC de stade 3 à 5**

WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

METHODES



- **Données de la cohorte CKD-REIN**
 - Multicentrique (40 centres), prospective
 - 3033 patients avec MRC de stade 3 à 5
 - Inclus entre 2013 et 2016
 - Suivis pendant 5 ans
- **Inclusion des patients dans notre analyse**
 - Si au moins 1 mesure de bicarbonatémie et 1 mesure de créatininémie à +/- 6 mois de la date d'inclusion dans la cohorte
- **Evènements d'intérêt**
 - Début d'un traitement de suppléance (dialyse / greffe rénale)
 - Décès
 - Evènement composite défini par le premier évènement entre le décès ou le début d'un traitement de suppléance

WWW.CONGRES.SFNDDT.ORG

METHODES



- **Modèles de Cox dépendant du temps, standards et cause-spécifiques**
 - Mesures répétées de bicarbonatémie
 1. Vraies valeurs estimées par un modèle linéaire mixte
 2. Inclusion de ces valeurs en variable dépendante du temps dans le modèle de Cox en utilisant une fonction spline
 - Rapports de risque instantanés (RR)
 - Ajustés sur l'âge, le sexe, la maladie rénale chronique initiale, les antécédents cardiovasculaires, les antécédents de BPCO, la présence d'un syndrome métabolique, la protéinurie et le DFG à l'inclusion
 - Stratifiés sur le type de centre

WWW.CONGRES.SFNDDT.ORG

RESULTATS : DESCRIPTION



A l'inclusion

2979 patients inclus
27047 biologies

Suivi médian = 4,5 ans [3,4 – 5,0]



67 ans
35 % femmes
97 % caucasiens



DFG 32 ml/min/1,73 m²
Protéinurie 36 mg/mmol
Durée MRC 5,1 ans



Bicarbonatémie 25,0 mmol/l
Kaliémie 4,5 mmol/l
Natriurèse 129 mmol/24h
Urée urinaire 305 mmol/24h



Hypertension 96 %
Maladie cardiovasculaire 53 %
Diabète 43 %
Dyslipidémie 74 %
BPCO 10 %
IMC 28 kg/m²



Bicarbonate de sodium 2,5%
IEC / ARA2 75,9%
Diurétiques 53 %
Consommation de plus de 200 ml d'eaux bicarbonatées 20 %

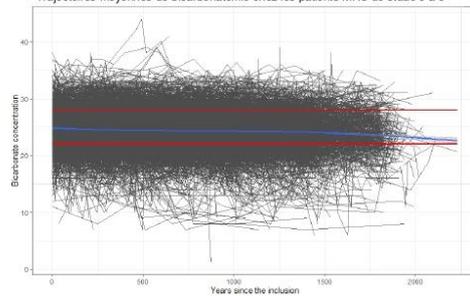
WWW.CONGRES.SFNDDT.ORG

RESULTATS : Trajectoires de bicarbonatémies



Médiane de bicarbonatémies par patient = 7 [4 - 12]

Trajectoires moyennes de bicarbonatémie chez les patients MRC de stade 3 à 5



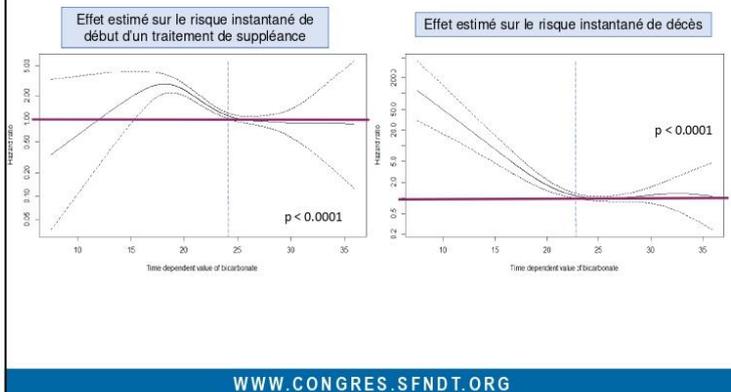
— Seuils normaux de bicarbonatémie
— Trajectoire moyenne de bicarbonates dans CKD-REIN

Pente moyenne de bicarbonates = - 0,26 mmol/l/an

WWW.CONGRES.SFNDDT.ORG

RESULTATS : modèle de Cox dépendant du temps 

• Effet non linéaire de la bicarbonatémie



RESULTATS : modèle de Cox dépendant du temps 

• Effet non linéaire de la bicarbonatémie

	Bicarbonatémie	RR	IC 95%
Evènement composite	18 mmol/L	3.13	2.47-3.96
	22 mmol/L	1.45	1.32-1.58
	24 mmol/L	1.08	1.02-1.14
	25 mmol/L	1	
	28 mmol/L	1.01	0.88-1.15
	32 mmol/L	1.15	0.67-1.97
Décès avant début d'un traitement de suppléance	18 mmol/L	3.17	2.18-4.60
	22 mmol/L	1.24	1.08-1.42
	23 mmol/L	1.11	1.00-1.22
	24 mmol/L	1.03	0.95-1.12
	25 mmol/L	1	
	32 mmol/L	1.24	0.64-2.40
Début d'un traitement de suppléance (censuré au décès)	18 mmol/L	2.82	2.08-3.83
	22 mmol/L	1.56	1.37-1.76
	24 mmol/L	1.10	1.01-1.20
	25 mmol/L	1	
	28 mmol/L	0.91	0.75-1.11
	32 mmol/L	0.86	0.37-2.01

WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

DISCUSSION - CONCLUSION



- **Association** entre acidose métabolique et la survenue d'un décès ou le début d'un traitement de suppléance
- **Effet non linéaire de la bicarbonatémie**
 - Risques instantanés augmentés à partir d'une bicarbonatémie $< \text{ou} = 24 \text{ mmol/L}$
 - Pas d'impact significatif de l'alcalose métabolique
- **Limites**
 - Dynamique de l'association entre la bicarbonatémie et la fonction rénale non résolue
 - Effet de la supplémentation en bicarbonates ? A partir de quand traiter et quel seuil viser ?

WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

REMERCIEMENTS



- A tous les **patients** et leur **entourage** pour leur participation
- Aux financeurs **publiques**     université BORDEAUX
- Aux financeurs **privés**       AstraZeneca  
- A tous les **partenaires, investigateurs** et aux **attachés de recherche clinique** de CKD-REIN      

WWW.CONGRES.SFNDT.ORG

Annexe 5 : Résultats du modèle linéaire mixte ayant permis l'estimation des valeurs prédites d'acide urique au cours du temps

```

Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: uric_long_na_ajust2
      AIC      BIC    logLik
34550.6 34831.84 -17238.3

Random effects:
Formula: ~ns(timean, knots = c(1, 2, 3)) | id_ckdrein
Structure: General positive-definite, Log-Cholesky parametrization
StdDev      Corr
(Intr) n(,k=c(1,2,3))1 n(,k=c(1,2,3))2 n(,k=c(1,2,3))3
(Intercept)          0.9001006
)3
ns(timean, knots = c(1, 2, 3))1 1.0585356 -0.398
ns(timean, knots = c(1, 2, 3))2 1.2327623 -0.379 0.427
ns(timean, knots = c(1, 2, 3))3 1.5457320 -0.477 0.812 0.599
ns(timean, knots = c(1, 2, 3))4 1.1473176 -0.480 0.587 0.382 0.498
Residual                0.5532789

Fixed effects:
acur100 ~ ns(timean, knots = c(1, 2, 3)) + as.factor(diuretique) + ns(AGE, df = 4) + as.factor(ULT) +
as.factor(hta) + as.factor(SEXE) + ns(dfgckdin, df = 4) + ns(bmi, df = 4)
      Value Std.Error   DF   t-value p-value
(Intercept)      4.326031 0.3132670 12432  13.809407 0.0000
ns(timean, knots = c(1, 2, 3))1 -0.033972 0.0332450 12432  -1.021881 0.3069
ns(timean, knots = c(1, 2, 3))2 -0.129447 0.0522551 12432  -2.477217 0.0133
ns(timean, knots = c(1, 2, 3))3 -0.023652 0.0769323 12432  -0.307444 0.7585
ns(timean, knots = c(1, 2, 3))4 0.059110 0.1266130 12432  0.466855 0.6406
as.factor(diuretique)1      0.385887 0.0404318 2327  9.544133 0.0000
ns(AGE, df = 4)1      -0.487340 0.1624223 2327  -3.000452 0.0027
ns(AGE, df = 4)2      -0.492385 0.1278886 2327  -3.850105 0.0001
ns(AGE, df = 4)3      -0.774014 0.3882218 2327  -1.993742 0.0463
ns(AGE, df = 4)4      -0.284951 0.2053556 2327  -1.387600 0.1654
as.factor(ULT)2      -0.936014 0.0401777 2327 -23.296869 0.0000
as.factor(hta)1      0.348952 0.1023570 2327  3.409171 0.0007
as.factor(SEXE)1      0.215119 0.0405965 2327  5.298946 0.0000
ns(dfgckdin, df = 4)1 -0.153860 0.1492961 2327  -1.030567 0.3029
ns(dfgckdin, df = 4)2 -0.426186 0.1374271 2327  -3.101181 0.0020
ns(dfgckdin, df = 4)3 -1.079541 0.3585141 2327  -3.011154 0.0026
ns(dfgckdin, df = 4)4 -1.380338 0.2566146 2327  -5.379031 0.0000
ns(bmi, df = 4)1      0.329067 0.2163409 2327  1.521059 0.1284
ns(bmi, df = 4)2      0.734186 0.1905740 2327  3.852495 0.0001
ns(bmi, df = 4)3      0.755882 0.5031377 2327  1.502336 0.1331
ns(bmi, df = 4)4      0.465749 0.4714653 2327  0.987876 0.3233

Standardized within-Group Residuals:
      Min      Q1      Med      Q3      Max
-6.75746507 -0.40622310 -0.04186887 0.36094540 9.03830138

Number of Observations: 14780
Number of Groups: 2344

```

Annexe 6 : Causes de perte de greffon précoce (< 3 mois post transplantation) et tardive (> 3 mois post transplantation) selon le type de transplantation

Tableau 23. Causes de perte de greffon précoce (dans les 3 mois suivant la transplantation rénale) selon le type de transplantation (TRP ou TRNP)

Causes de perte de greffon	Total (N =93)	TRP (N =17)	TRNP (N =76)
Cause indéterminée	3	1 (5.9)	2 (2.8)
Pas de reprise de fonction du greffon	67	14 (82.4)	53 (73.6)
Infection	0	0 (0.0)	0
Non adhérence	0	0 (0.0)	0
Récurrence de la maladie rénale initiale	2	0 (0.0)	2 (2.8)
Rejet aigu	3	0 (0.0)	3 (4.2)
Rejet chronique	7	0 (0.0)	7 (9.7)
Décès avec un greffon fonctionnel	7	2 (11.8)	5 (6.9)
Données non disponibles	4	0	4

Tableau 24. Causes de perte de greffon tardive (après les 3 premiers mois de transplantation rénale) selon le type de transplantation (TRP ou TRNP)

Causes de perte de greffon	Total (N =479)	TRP (N =33)	TRNP (N =446)
Cause indéterminée	45	2 (6.5)	43 (10.1)
Complications vasculaires de la greffe	3	0 (0.0)	3 (0.7)
Complications urologiques de la greffe	2	0 (0.0)	2 (0.5)
Non reprise de fonction du greffon	5	0 (0.0)	5 (1.2)
Infection	9	2 (6.5)	7 (1.6)
Non adhérence	20	1 (3.2)	19 (4.5)
Récurrence de la maladie rénale initiale	38	2 (6.5)	36 (8.5)
Rejet aigu	47	2 (6.5)	45 (10.6)
Rejet chronique	263	18 (58.1)	245 (57.6)
Décès avec un greffon fonctionnel	24	4 (12.9)	20 (4.7)
Données non disponibles	23	2	21