

Introduction

Contexte

Problématique

Méthodes

Modélisation

Résultats

Statistiques

descriptives

Interprétation

Conclusion

Un modèle multi-états pour étudier la relation entre le niveau pré-greffe du récepteur de l'Angiotensine II de type 1 (AT1R) et l'évolution des transplantés rénaux

F Gillaizeau, D Dragun, JP Soullillou, A Dufay, JP Duong Van Huyen, K Renaudin, A Moreau, Y Foucher, M Giral

florence.gillaizeau@univ-nantes.fr

Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie, *INSERM1064, CHU Nantes*
Equipe d'Accueil 4275, *Université de Nantes*

Congrès de la Société Francophone de Transplantation 2012

Littérature

- présence d'anticorps anti-HLA donneur spécifique
⇒ mauvais pronostics (Halloran 1992, Collins 1999).
- immunisation non-HLA
⇒ perte du greffon chronique (Opelz, 2005).

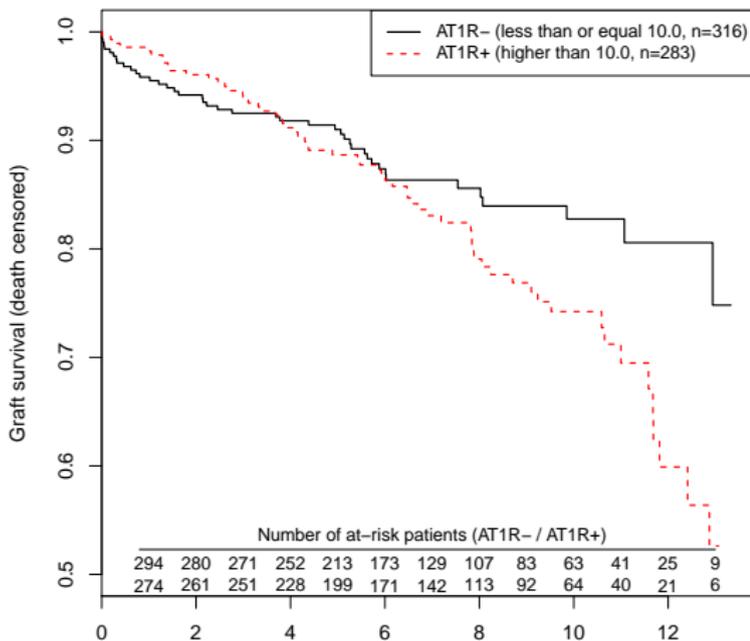
AT₁R

- Récepteur de type 1 de l'Angiotensine II (AT₁R) = Antigène non-HLA
=régule la pression artérielle et la balance hydrosodée (Hunyady 2001)
- Anticorps anti-AT₁R (AT₁R-Abs) découverts chez une patiente greffée du rein, sans incompatibilité HLA, mais ayant développé un rejet aigu humoral à composante vasculaire (Dragun 2005)

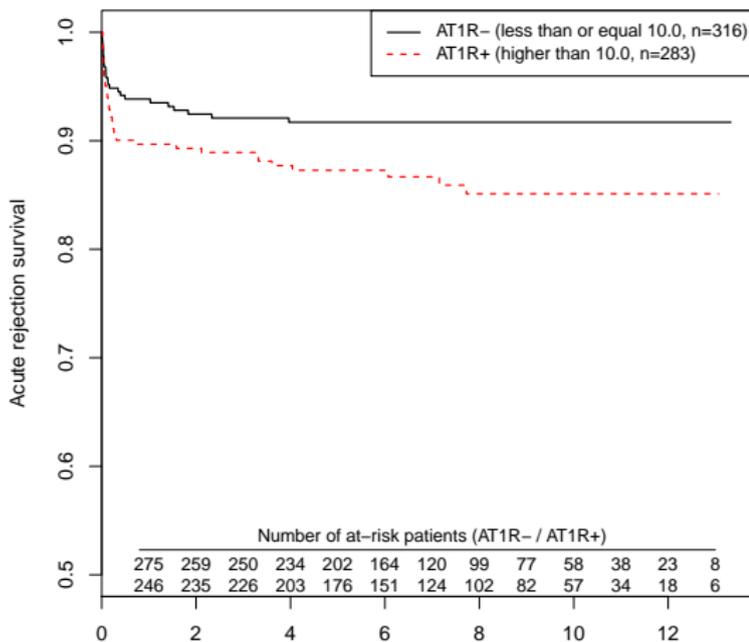
⇒ Association entre AT₁R-Abs et survenue d'un RA ?

Niveau pré-greffe d'AT1R

⇒ augmentation du risque de retour en dialyse après 3 ans post-transplantation quand AT₁R-Abs \geq 10 Unités



Fréquence élevée d'ERA pendant les premiers mois suivant la greffe



Introduction

Contexte

Problématique

Méthodes

Modélisation

Résultats

Statistiques

descriptives

Interprétation

Conclusion

Introduction

Contexte

Problématique

Méthodes

Modélisation

Résultats

Statistiques

descriptives

Interprétation

Conclusion

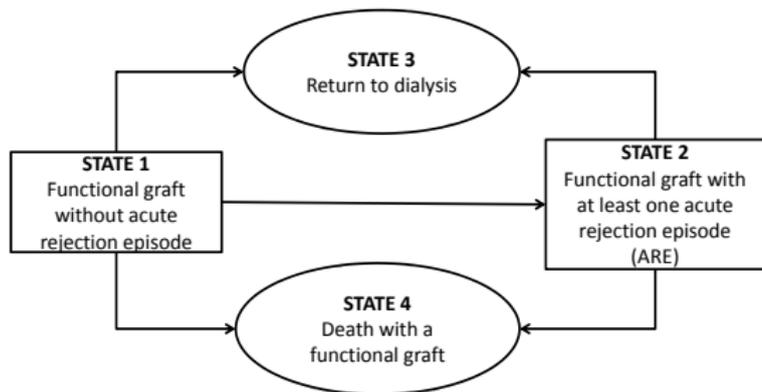
Question :

Effet retardé de AT₁R-Abs sur le risque de retour en dialyse ?

OU

Augmentation du risque de retour en dialyse due aux ERA ?

⇒ **Modèle multi-états**



Not persistent state



Persistent state

→ Transition

Pour le patient :

- 1 Prochaine transition
+
- 2 Délai d'apparition (vitesse de transition)

dépendent de :

- l'état en cours
- **la durée déjà passée dans cet état**

⇒ Adapté pour étudier le délai d'apparition des évènements chez les transplantés rénaux

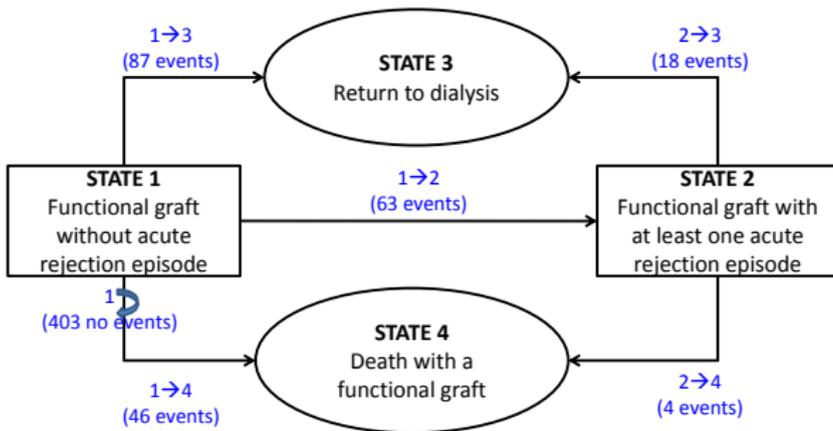
- 1 AT₁R forcée dans le modèle pour analyser son association avec le type d'évènement pouvant se produire et avec la vitesse de transition vers cet état (+ effet peut varier au cours du temps)
- 2 Seuil fixé à 10 Unités :
 $AT_1R\text{-Abs} \geq 10$ versus $AT_1R\text{-Abs} < 10$
- 3 Etude des facteurs de risque et de confusion connus et ajustement

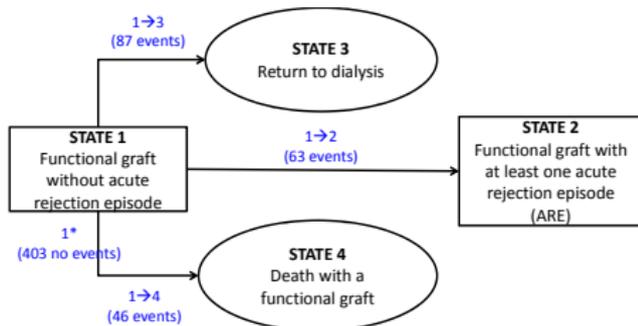
Rq : résultats concernant la transition vers le décès non présentés

- peu d'évènements
- pas de rationnel association anticorps anti-AT1R en pré-greffe et risque de décès

599 transplantés rénaux

63 ERA/105 retours en dialyse/50 décès avec un greffon fonctionnel

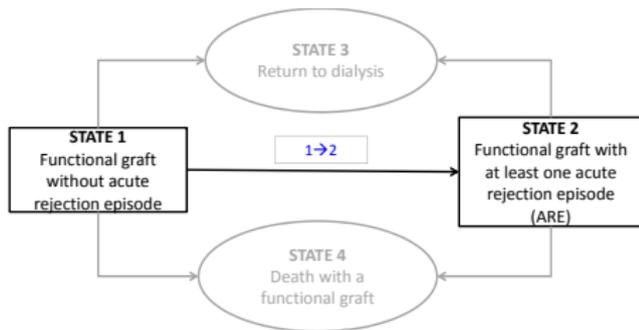




Probabilités associées à la 1^{re} transition (évt référence : RA)

	OR	95%CI	p.value
Retour en dialyse AT ₁ R>10U	0.24	[0.08-0.7]	0.0088
Décès AT ₁ R>10U	0.18	[0.07-0.47]	0.0006

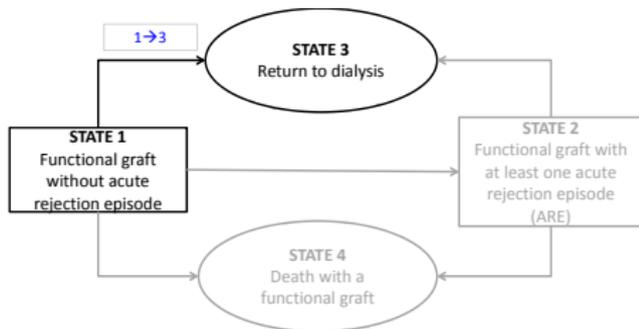
- Association significative entre niveau pré-greffe d'AT₁R-Abs et 1^{re} trajectoire
- Niveau élevé d'AT₁R-Abs en pré-greffe associé à ↗ risque de faire un ERA.



Vitesses de transition de la greffe vers l'ERA

	HR	95%CI	p.value
AT1R > 10U, t < 4 months	0.31	[0.13-0.74]	0.0081
AT1R > 10U, t ≥ 4 months	0.07	[0.02-0.24]	0.0000

- Patients faisant un ERA ont ↘ risque de le faire plus rapidement (= ↗ du délai) avec des valeurs élevées d'AT₁R-Abs en pré-greffe.

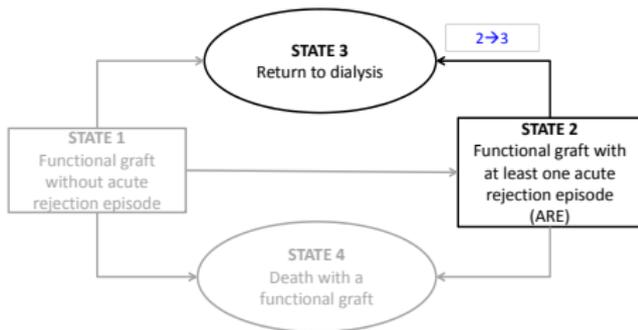


Vitesse de transition vers RD directement après la greffe

	HR	95%CI	p.value
AT ₁ R > 10U, t < 3 ans	1.11	[0.43-2.9]	0.8298
AT ₁ R > 10U, t ≥ 3 ans	2.37	[1.02-5.5]	0.0430

Pour les patients faisant un RD directement après la greffe :

- Niveau pré-greffe d'AT₁R-Abs ne semblait pas influencer le temps de RD dans les 3 ans suivant la greffe
- Retour + rapide après 3 ans post-transplantation avec un niveau élevé d'AT₁R-Abs en pré-greffe.



Vitesse de transition vers le RD après un ERA

	HR	95%CI	p.value
AT1R>10U	3.98	[0.91-17.29]	0.0672

- Après un ERA, les patients qui retournaient en dialyse tendaient à le faire plus vite avec un niveau élevé d'AT₁R-Abs.

Un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT₁R élevé :

- est associé à une ↗ du risque de faire un ERA
- est associé à un RD + rapide après 3 ans post-transplantation, indépendamment de l'ERA (différence non significative avant 3 ans)
- semble associé à un RD + rapide après un ERA

Le modèle multi-états :

- dépasse les limites de modèles de survie traditionnels (Cox) non adaptés à l'analyse de plusieurs évènements
- adapté à l'analyse des évènements en maladies chroniques

⇒ Mise à jour des données cliniques (patients transplantés entre 1998 et 2007) et inclusion des greffes récentes (2008 à 2010)

Collaborations

- Institut de transplantation urologie-néphrologie (Itun), *INSERM UMR 1064, CHU de Nantes*
- Equipe d'Accueil 4275 Biostatistique, recherche clinique et mesures subjectives en santé, *Université de Nantes*
- Department of Nephrology, *Charité University Hospital, Berlin, Germany.*

Financements

- Laboratoire Roche (soutien au réseau DIVAT)
- Ministère de la Santé (PHRC National 2011)
- Agence Nationale de la Recherche (JCJC 2011)