

# **UFR Mathématique & Informatique Université Paris Descartes**

MASTER 2 Recherche de Santé Publique, parcours Biostatistique  
Promotion 2011/2012

## **Étude de l'association du temps d'ischémie froide et l'échec de greffe En transplantation rénale**

Amina BLIDI

Durée du stage : 5 mois

Equipe d'accueil : EA4275, Biostatistique, recherche clinique et mesures subjectives en santé,

1 rue Gaston Veil 44035 Nantes cedex 1

Maître de stage : Etienne DANTAN, UFR de Pharmacie, Université de Nantes

Tuteur : Antoine Chambaz, UFR mathématique et informatique, université Paris Descartes

## **Remerciement**

*Je tiens tout d'abord à remercier Véronique Sébille de m'avoir accueilli pour ce stage au sein du service.*

*Un remerciement particulier pour Etienne Dantan pour sa disponibilité, son aide, ces précieux conseils tout au long de mes cinq mois de stage ainsi que pour sa sympathie.*

*Je remercie aussi, Yohann Foucher pour son aide non négligeable et Magali Giral pour toutes les connaissances d'un point de vue clinique.*

*Je tiens aussi à remercier mes collègues Alice, Emilie et Florent pour la très bonne l'ambiance dans laquelle j'ai pu travailler.*

*Enfin, je remercie ma famille pour tout le soutien morale et ceci même de loin.*

# Tables des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>3</b>
<b>1.Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>2.PLAN ET OBJECTIF</b> .....	<b>9</b>
<b>3- MATERIELS &amp; METHODES</b> .....	<b>10</b>
<u>3-1. Presentation de DIVAT</u> .....	10
<u>3-2. Population d'étude</u> .....	10
<u>3-3. Analyse descriptive</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.12</b>
<u>3-4. Analyse de survie</u> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>3-4-1. Principe et notation</u> .....	12
<u>3-4-2. Modèle de survie paramétrique</u> .....	15
<u>3-4-3. Modèle de survie semi-paramétrique à risques proportionnels</u> .....	15
<u>3-5. Startégie d'analyse</u> .....	17
<u>3-6. B-splines</u> .....	18 <b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>3-6-1. Motivation</u> .....	18 <b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>3-6-2 . Approximation de la fonction <math>f(I)</math> par les B-splines..</u> 18	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<u>3-6-3. Construction des B-splines</u> .....	19
<u>3-6-4. Placement et nombre de nœuds</u> .....	20
<b>4.Résultats</b> .....	<b>22</b>
<u>4-1. Description des résultats</u> .....	<b>22</b>
<u>4-2. Séléction du modèle</u> .....	<b>27</b>
<u>4-2-1. Analyse univariée</u> .....	<b>27</b>
<u>4-2-2. Analyse multivariée</u> .....	<b>27</b>
<u>4-3. Modèle avec B-splines</u> .....	<b>30</b>
<b>5.Discussion</b> .....	<b>35</b>
<u>5-1. Synthèse des résultats</u> .....	<b>35</b>
<u>5-2-. Limites et perspectives</u> .....	<b>37</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>39</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>42</b>
<b>Listes des tableaux</b> .....	<b>43</b>

## **Résumé**

### **Contexte et objectif**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un syndrome défini par la baisse du débit de filtration glomérulaire au point que le rein ne fonctionne plus. Nous distinguons deux prises en charge thérapeutiques des patients atteints de l'IRC : soit le recours à la dialyse, soit la transplantation rénale. La transplantation rénale demeure la meilleure prise en charge du patient malade. L'échec d'une transplantation rénale, est, à l'heure actuelle, une des principales causes d'IRC et de prise en charge d'un patient en dialyse. Il s'agit d'un problème de santé publique multifactorielle. L'un des facteurs de risques potentiels, il est, le temps d'ischémie froide ; c'est le délai global entre le prélèvement et la transplantation. D'après la littérature, la diminution de ce délai améliore le pronostic de la greffe rénale. Afin de réduire le temps d'ischémie froide pour améliorer la qualité et le coût de transplantation rénale, cette étude a pour objectif, d'identifier une association entre la durée d'ischémie froide et l'échec du greffe en transplantation rénale.

### **Méthodes**

Notre étude a été menée sur une extraction de la cohorte DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation). Notre population d'étude après critères d'exclusions contient 3613 patients bénéficiant d'une transplantation rénale, de 2000 à 2011. Pour atteindre notre objectif, dans premier temps, nous avons utilisée le modèle de survie à risques proportionnels en prenant la variable explicative d'intérêt, temps d'ischémie froide, en quatre classes définit sur un a priori clinique. Afin d'avoir une modélisation plus souple ; dans un deuxième, nous avons introduit des fonctions B-splines sur la variable explicative d'intérêt dans le modèle sélectionné en analyse de survie à risques proportionnels.

Toutes les analyses sont effectuées sous le logiciel R.

### **Résultats**

Dans notre étude, même après avoir utiliser une modélisation plus fine, Nous n'avons pas pu confirmer l'hypothèse clinique d'existence d'une association entre le temps d'ischémie froide et la survie patient/greffon.

### **Discussion**

Notre résultat, peut être lié à des limites méthodologiques, comme il peut être lié à des limites liées aux données utilisées dans notre étude. En absence de certitude, un modèle multi-états pourrait être développé afin de relever la limite lié à la pathologie du patient.

**Mots-clés** : transplantation rénale, fonction rénale, survie patient/greffon, analyse de survie à risques proportionnels, B-splines.

# 1. INTRODUCTION

Chaque minute, les reins filtrent environ un 1 litre de sang. Les reins reçoivent le sang oxygéné en provenance du cœur par les artères rénales. Les reins ont comme fonction essentielle de retirer du sang les déchets du métabolisme. L'insuffisance rénale est une maladie grave qui entraîne une détérioration graduelle et irréversible de la capacité des reins à filtrer le sang et à excréter certaines hormones. Les produits du métabolisme et l'eau en excès passent alors dans le flux sanguin.

L'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) constitue un réel problème de santé publique de par son accroissement continu et ses lourdes conséquences humaines et socio-économiques [34]. La sévérité de l'atteinte rénale est appréciée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Ainsi, l'IRC est dite modérée pour une valeur comprise entre 30 et 60 ml/min, sévère lorsqu'elle est de 15 à 30 ml/min, enfin pour les patients souffrant d'IRC sont considérés comme étant en phase terminale. En phase terminale (IRT) les reins ne peuvent plus assurer leurs fonctions le recours à une technique de suppléance est obligatoire pour vivre. Ces techniques sont la dialyse et la greffe rénale.

La dialyse est une technique d'épuration des déchets du sang dont le rôle est de remplacer le rein. La dialyse permet ainsi d'épurer une grande quantité de sang (en moyenne 70 Litres par séance d'hémodialyse). Bien qu'indispensable, cette technique n'est pas sans contrainte : elle soumet à vie des séances de dialyse, elle mobilise pendant plusieurs heures le malade, elle le fatigue, elle provoque des effets secondaires (chutes de tensions, malaise, etc). La dialyse bien que vitale, dégrade fortement la qualité de vie des malades.

Si l'attente d'une transplantation peut être longue, elle représente surtout l'espoir d'une vie moins contraignante. La transplantation rénale consiste à greffer un rein fonctionnel prélevé d'un donneur vivant ou d'un cadavre au malade en insuffisance rénale. Il existe deux types de prélèvement de rein en vue de transplantation. Le plus fréquent, en France, est le prélèvement sur personne en état de mort encéphalique, le prélèvement est alors réalisé sur des personnes décédées en état de mort et peut comporter des reins mais aussi d'autres organes en vue de transplantation. L'autre possibilité est de réaliser le prélèvement sur donneur vivant : il s'agit le plus souvent de greffe familiale.

La transplantation rénale ne peut s'envisager qu'au sein de centres transplantateurs soumis à une autorisation ministérielle. La première tentative de transplantation rénale à partir d'un

donneur cadavérique a été réalisée en 1933, en Union Soviétique, puis aux Etats-Unis et en France après la deuxième guerre mondiale. En 1994, le gouvernement Français a créé une institution publique pour encadrer l'activité de prélèvement et de greffe, l'établissement français des greffes remplacée par l'Agence de biomédecine en 2005[35]. Depuis 1959, année de création de Cristal, le système d'information utilisé par l'agence de la biomédecine, 58255 transplantations ont été enregistrées en France et plus de 20000 patients sont porteurs d'un greffon rénal.

Actuellement l'un des problèmes majeurs auquel sont confrontés les patients en insuffisance rénale terminale en France est la pénurie d'organe, le nombre de patient en attente d'une greffe augmente chaque année. Cette pénurie pousse à la transplantation d'organe de moindre qualité, provenant de donneurs âgés, dont la durée de vie est plus limitée. Pour combler ce déficit d'organe, deux voies de recherche : le prélèvement de nouveaux profils de donneurs et la lutte contre le rejet. L'échec d'une transplantation rénale est, à l'heure actuelle, l'un des embarras majeurs d'insuffisance rénale chronique.

En effet, la transplantation d'organes est confrontée à des obstacles récurrents, elle est toujours accompagnée par une réponse du système immunitaire de l'organisme receveur. Cette réponse peut se traduire dans les conséquences les plus graves par le rejet chronique de l'organe. Dans un contexte de pénurie de greffons, chaque année de survie de greffon gagnée est un potentiel de greffe supplémentaire pour les candidats en attente de greffe [36].

L'échec d'une transplantation se définit classiquement par le rejet chronique du rein, caractérisé par un retour en dialyse. L'irrigation devient insuffisante et les fonctions de l'organe se détériorent, le patient est alors dans l'obligation de retourner en dialyse pour assurer la filtration du sang. Par ailleurs, le temps survie du greffon a été considérablement allongé au cours de ces vingt dernières années grâce au développement d'un large panel d'immunosuppresseurs, mais aussi grâce à un plus grand discernement et une plus grande attention accordées à tous les autres facteurs associés à la greffe. Il est maintenant nettement confirmé que la survie des greffons est corrélée autant à des facteurs immunologiques que non-immunologiques.

Parmi les facteurs immunologiques, on retrouve le nombre d'incompatibilités Génétiques des antigènes des leucocytes humains (incompatibilités HLA). Une mauvaise compatibilité génétique entre le donneur et le receveur augmente le risque d'échec de greffe [4], car elle

entraînera une réaction importante du système immunitaire du receveur à l'encontre du greffon. Toutefois, des traitements immunosuppresseurs réduisent cette réaction.

Un autre facteur de risque important est la présence d'anticorps anti-HLA définis par les PRA Anti-lymphocytes T (majoritaire des anticorps anti molécules de classe I du système HLA) ou anti-lymphocytes B (majoritairement, des anticorps anti molécules de classe II du système HLA). Sur le même principe que la vaccination, le système immunitaire développe des anticorps spécifiques aux organismes étrangers ainsi qu'une mémoire, qui permettra une réaction plus rapide lors de la prochaine rencontre avec ce type d'organisme. Il est actuellement admis que les patients qui présentent une pré-immunisation anti-HLA avant la transplantation, en rapport avec des greffes antérieures, des transfusions ou des grossesses, possèdent un risque accru de rejet aigu humoral ou cellulaire et de perte chronique des greffons comparés aux patients non immunisés [5,6].

Certains facteurs indépendants du receveur influencent le pronostic de la greffe. La réserve néphrotique d'un rein diminue avec l'âge [7]. Un greffon provenant d'un donneur âgé aura une capacité glomérulaire plus faible et donc une capacité de filtration de la créatinine plus faible. L'âge du donneur semble augmenter par ailleurs la réaction immunitaire à l'encontre du greffon. Il y a aussi l'effet du genre du donneur, Gratwoh et al [8] ont conduit une grande étude rétrospective pour évaluer l'effet du sexe du donneur et du receveur sur le succès de la greffe. Ils ont constaté que la greffe d'un rein de donneur masculin à une receveuse augmentait le risque d'échec de la greffe de 8% à un an et de 6% entre deux et 10 ans. Ce résultat suggère un effet de l'antigène H-Y, présent uniquement chez les hommes et qui augmenterait donc le risque de rejet par les receveuses. Par ailleurs, les chercheurs ont confirmé un effet défavorable des greffons de donneur féminin, mais aussi bien chez les receveurs femmes qu'hommes, avec une survie du greffon diminuée. Selon eux, cela serait dû au fait que les reins des femmes sont souvent plus petits, comprennent donc moins de néphrons et peuvent s'avérer insuffisance chez certains receveurs.

D'autres facteurs directement reliés à l'état de santé du patient peuvent avoir des conséquences sur la survie du greffon. Par exemple, l'hypertension artérielle [9] et le diabète [10] participent à la dégradation du système vasculaire. Cette dégradation peut être à l'origine d'hypoxies et de lésions ischémiques du greffon favorisant la néphropathie chronique du

transplant. L'âge du receveur peut avoir une influence sur la survie du greffon lorsque le système vasculaire du receveur est en mauvais état.

Le temps d'ischémie froide est le temps écoulé entre le prélèvement de l'organe et la restauration de la circulation chez le receveur. Ce temps doit être minimal car le greffon n'est plus aspergé durant cette période ce qui entraîne la mort des cellules par manque d'oxygénation. Réduire la durée d'ischémie froide est un des objectifs majeurs pour améliorer la qualité et le coût des transplantations rénales.

Dans l'étude de l'association entre le temps d'ischémie froide et la survie patient/greffon, une analyse des Etats-Unis Ranel Data System de Ojo Ao et .al 1997 [3] a montré une aggravation continue de l'état du greffon à chaque augmentation de 6 h dans la durée d'ischémie froide. Par ailleurs, Kayler et .al 2011 [2], ont mené une étude sur des données rénales appariées sur des donneurs âgés de plus de 50 ans mourant par accident vasculaire cérébrale. Ils ont constaté que la survie du greffon était similaire quel que soit la durée d'ischémie froide, il n'ont pas pu mettre en évidence d'association entre le temps d'ischémie froide et le rejet du greffon. Cependant, une controverse au sujet de l'ischémie froide, Selon Kayler les études précédentes se limite sur l'incapacité probable des modèles multivariés utilisés de régler avec précision ces facteurs de confusions importants, un problème plus au moins résolu grâce à l'utilisation des données rénales appariées. Sachant qu'en France les durées d'ischémie froide sont beaucoup plus longues qu'aux Etats Unis, y a pas eu d'études récentes en France qui traitent cette problématique d'où l'intention de ce travail.

Par ailleurs, la dichotomisation est très répandu dans les études cliniques [11]. Forcer les sujets en quatre groupes du temps d'ischémie froide est l'argument perçu de simplifier considérablement l'analyse statistique et conduire à une interprétation et une présentation facile des résultats. Comme il est si commun, de nombreux chercheurs peuvent penser que cela est en quelque sorte l'approche recommandée, ils peuvent simplement préférer des analyse plus familiers et plus facile comme ils peuvent être inexpérimentés dans l'analyse des variables continues, et peut-être pas au courant de la gamme considérable de méthodes d'analyse appropriées [12]. De ce fait, sur un deuxième temps on a décidé d'adopter une méthode d'analyse plus fine, où on prend la variable explicative temps d'ischémie froide en continue, afin de pouvoir bien définir l'association avec la survie du patient/greffon.



Un autre Problèmes méthodologiques, apparait dans la pathologie des patients transplantés. Le décès d'un patient transplanté apparaît également lié à l'évolution de la fonction rénale. En effet, l'insuffisance rénale chronique est très souvent associée à d'autres pathologies pouvant aboutir au décès. De plus, certains troubles métaboliques, comme le diabète, augmentent le risque de maladie cardiovasculaire [13,14,15]. De plus, la diminution de la réaction immunitaire, induite par les traitements anti-rejet, peut favoriser le développement de cancers [16]. De ce fait, le décès peut être considéré comme une conséquence de la greffe et représente une censure informative. Une solution adaptée pour considérer cette source de biais est le développement de modèles multi-états [17,18], afin d'étudier conjointement les risques de retour en dialyse et de décès. Cette solution apparaissant complexe à mettre en œuvre, nous avons choisi d'étudier la survenue de l'évènement le plus péjoratif pour analyser l'état de santé d'un patient : l'évènement échec de la greffe représenté par le retour en dialyse ou le décès.

## **2. Objectifs et plan**

L'objectif général de ce travail est d'évaluer l'association entre le temps d'ischémie froide et la survie patient/reffon. La définition de l'influence de ce facteur sur ce processus permettra de prendre des mesures cliniques afin de diminuer ce temps dans le but d'optimiser le temps de survie du greffon. Après avoir présenté les données utilisées pour l'analyse, dans le chapitre 2 on présente les modèles statistiques classiquement utilisés analyse de survie, c'est les modèles à risques proportionnels dans le cadre de l'étude de l'influence du temps le risque de retour en dialyse et de décès. En deuxième partie, on abordera la méthode la plus souple en utilisant des B-splines dans le modèle. Les résultats de ces différentes analyses sont présentés dans le chapitre 3. Enfin, le chapitre 4 est consacré à la discussion de ces résultats en mettant en exergue les limites méthodologiques de ce travail ainsi que les perspectives méthodologiques et surtout cliniques.

### **3. Matérielles et méthodes**

#### **3.1 Présentation de DIVAT**

Les données proviennent d'une extraction de la cohorte DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation), cohorte observationnelle prospective. Le Service d'Immuno-Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes a composé une base de données informatique rassemblant des informations recueillies dans les dossiers médicaux de patients ayant bénéficié de greffes rénales et ou pancréatiques, et mis au point un logiciel DIVAT. Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes a installé dans les Centres de Nancy, Montpellier, Toulouse, Necker (Paris) et Lyon, le logiciel de communication via internet permettant le recueil de données de même nature.

Les six centres ont décidé la création d'une base de données centralisée et la mise en place entre eux d'un Réseau informatique DIVAT. Une base de données centrale est réalisée à Nantes, chaque centre participant créé une base de données locale. Les données sont recueillies par des Assistants de Recherche Clinique.

#### **3.2 Population d'étude**

Notre étude a été portée sur 3613 patients ayant bénéficiées d'une greffe de rein. L'étude ne porte que sur des sujets pour lesquelles il s'agit de la première greffe rénale, sujets ayant un rejet aigu du greffon post-greffe et les greffes de reins provenant uniquement de donneurs cadavériques. Les greffes ont été procédées entre 2000 et 2011. Ce sont des sujets adultes et c'est une étude multicentrique.

Dans un protocole prospectif, les dates de plusieurs évènements ont été enregistrés : date de prélèvement du greffon date de retour en dialyse, date de décès, date de dernière visite, date de premier rejet post-greffe, date de dernière complication connue, date de dernière information disponible, année de greffe, date de censure, date de dernière infection connue, les données incluses à l'analyse de la survie du greffon /patient sont recueillies à l'inclusion pour le donneur : le sexe, l'âge, causes de décès de donneurs, créatinine. Pour le receveur : le sexe, l'âge, le temps d'ischémie froide, technique d'épuration, traitement d'induction, antécédent diabète, antécédent d'HTA, antécédent dyslipidémie, antécédent cardiovasculaire ,

nombre d'incompatibilité ABDR, maladie initiale, PRA anti classe I, PRA anti classe II, indice de masse corporelle, nombre de dialyse post-greffon.

Les critères d'exclusion de l'analyse sont les suivants :

- Receveurs du moins de 18 ans.
- Temps d'ischémie inférieur à 6h.
- Greffe double de rein et de pancréas.
- Sujets ayant des valeurs manquantes pour les données des donneurs.
- Patients bénéficiant d'une deuxième greffe.

Afin de respecter l'hypothèse de log-linéarité faite en analyse de survie, les variables ont été discrétisées. Les seuils utilisés pour les différentes variables sont ceux couramment employés lors des études cliniques.

- l'âge du donneur (seuil : 55 ans),
- l'âge du receveur (seuil : 55 ans),
- le taux de créatinine du donneur (seuil : 132,73mg),
- sur un priori clinique et après une discussions avec la responsable du projet la néphrologue M.Girals le temps d'ischémie froide a été découpée en quatre classes, [6 – 16h [, [16- 24h [, [24- 36h [et une durée d'ischémie froide supérieure a 36h
- le nombre d'incompatibilités génétiques des antigènes des leucocytes humains (incompatibilités HLA, seuil : 4),
- la présence d'anticorps anti-HLA (PRA : Panel Reactive Antibodies),

### **Notations**

- **Isc** : temps d'ischémie froide
- **RR** : risque relatif (Hazard Ratio)
- **binf** : borne inférieure de l'intervalle de confiance du risque relatif
- **bsup** : borne supérieure de l'intervalle de confiance du risque relatif
- $\bar{m}$  : la moyenne
- **se**: l'écart type

### 3.3 Analyse descriptive

Les patients seront décrits selon les variables cliniques disponibles au moment de la greffe en fonction des quatre groupes de la durée d'ischémie froide. S'agissant de grands échantillons, les moyennes des variables continues seront comparées à l'aide d'un test de comparaison de moyennes (ANOVA). Pour les variables qualitatives, un test du  $\chi^2$  permettra de tester une différence entre deux pourcentages (si les effectifs théoriques sont supérieurs à 5). Cette étape est importante pour identifier de potentiels facteurs inégalement repartis selon les temps d'ischémie froide. Les potentiels facteurs de confusion ainsi identifiés seront forcés dans les modèles multi variables pour éviter un biais dans l'estimation de la relation entre la durée de temps d'ischémie froide et la survie patient/greffon.

### 3.4 Analyse de la survie

Dans le cadre d'études longitudinales, on peut être amené à étudier des données dites "censurées". Ce sont des données concernant des événements qui, lorsqu'ils se produisent, n'apparaissent qu'une seule fois au cours du suivi : décès, retour en dialyse. L'objectif est d'étudier et de décrire la distribution des temps de survie en fonction de variables explicatives. Cette section est consacrée aux principes de l'analyse de survie nécessaires à la compréhension de l'étude, ainsi qu'à la présentation des modèles spécifiquement utilisés au cours de ce travail.

#### 3.4.1 Principes et notations

##### La censure à droite

La variable étudiée est la durée de survie  $T^*$ , définie comme étant le délai écoulé entre la date d'origine (début de l'étude, début du phénomène étudié, naissance...) et la date de survenue de l'évènement d'intérêt. Cependant, certains individus ne connaissent pas l'évènement avant leur dernière visite : on parle de suivis censurés à droite. Pour chaque individu  $i$ , on définit le couple  $(T_i^*; \delta_i)$  avec :

$$T_i^* = \min (T_i^* ; C_i)$$
$$\delta_i = \begin{cases} 0 & \text{si } T_i^* > C_i \\ 1 & \text{sinon} \end{cases}$$

Pour l'individu  $i$ ,  $T_i^*$  représente sa durée de survie et  $C_i$  son temps de suivi jusqu'à la censure que l'on suppose indépendantes.

### **Fonctions associées aux distributions de survie**

La durée de suivi  $T^*$  est une variable aléatoire continue positive. Plusieurs fonctions, liées entre elles, caractérisent la loi de probabilité de  $T^*$

\_ La fonction de densité de probabilité de  $T_i^*$  à valeur dans  $\mathbb{R}^+$  notée  $f(t)$ :

$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{p(t \leq T^* < t + \Delta t)}{\Delta t}$ , où  $f(t) \Delta t$  représente la probabilité de connaître l'évènement entre  $t$  et  $t + \Delta t$ .

\_ La fonction de répartition de  $T^*$  :  $F(t) = P\{T^* \leq t\}$  représente la probabilité de connaître l'évènement avant  $t$ . Elle est liée à la fonction de densité de probabilité par la relation :  $F(t) = \int_0^t f(u) du$

Cette fonction est monotone et croissante. On a :  $F(0) = 0$  et  $\lim_{t \rightarrow \infty} F(t) = 1$

\_ La fonction de survie  $S(t)$  :  $S(t) = P(T > t) = 1 - F(t)$  représente la probabilité de ne pas connaître l'évènement avant  $t$ . Dans le cas où l'évènement étudié est le décès, c'est la probabilité d'être encore vivant en  $t$ . La fonction de survie est monotone et décroissante de 1 à 0 lorsque  $t$  tend vers  $+\infty$  ( $\mathbb{R}^+$ ).

- La fonction de risque instantané  $\lambda(t)$  :

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{p(t \leq T^* < t + \Delta t | T^* \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{s(t)}$$

On en déduit que  $\lambda(t) \Delta t$  est la probabilité de connaître l'évènement d'intérêt entre  $t$  et  $t + \Delta t$  pour un sujet, conditionnellement au fait que ce sujet soit encore à risque à l'instant  $t$ .

- La fonction de risque cumulé  $\Lambda(t)$  :  $\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du$

Toutes ces fonctions permettent de décrire la distribution de la durée de survie  $T^*$ , généralement inconnue. Deux approches peuvent être employées pour estimer cette distribution : l'inférence non-paramétrique et l'inférence paramétrique.

### **Estimation de la fonction de survie**

L'estimateur de Kaplan-Meier [19] est l'estimateur non paramétrique le plus souvent utilisé pour évaluer la fonction de survie. L'estimateur de Kaplan-Meier au temps  $t_j$  représente la probabilité de ne pas connaître l'évènement avant  $t_j$  :

$$\hat{S}(t) = \hat{P}(T^* > t_j) = \hat{P}(T^* > t_j | T^* > t_{j-1}) \hat{P}(T^* > t_{j-1})$$

Les probabilités conditionnelles  $p_j = P(T^* > t_j | T^* > t_{j-1})$  de chaque temps d'évènement  $j$  peuvent être estimées par :

$$\hat{p}_j = (n_j - d_j) / n_j$$

où  $d_j$  représente le nombre de sujets connaissant l'évènement au temps  $t_j$  et  $n_j$  le nombre de sujets à risque au temps  $t_j$  (avec  $n_j = n_{j-1} - c_{j-1} - d_{j-1}$  où  $c_{j-1}$  est le nombre de sujets censurés dans l'intervalle  $[t_{j-1}; t_j[$ ). La probabilité de survivre après  $t$  est donnée par le produit des probabilités conditionnelles  $p_j$  estimées pour toutes les dates d'évènements antérieures à  $t$  :

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \frac{(n_j - d_j)}{n_j} = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

La fonction  $\hat{S}(t)$  est une fonction en escalier décroissante, constante entre 2 temps d'évènement observés. La représentation graphique de cette fonction permet de comparer graphiquement l'évolution de la survie de plusieurs groupes. Cependant, elle ne permet pas d'évaluer l'influence de plusieurs facteurs sur la survenue de l'évènement. Différentes fonctions de survie peuvent aussi être comparées par l'intermédiaire du test du Log-Rank.

### 3.4.2 Modèles de survie paramétriques

L'estimation des effets de variables explicatives sur la survenue de l'évènement peut s'effectuer par l'intermédiaire de modèles de régression, en maximisant la vraisemblance du modèle. La vraisemblance représente la probabilité d'observer l'échantillon d'après le modèle. La vraisemblance pour un échantillon de  $n$  individus est :

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n l_i(T_i|\theta)$$

Où  $l_i(T_i|\theta)$  est la contribution de l'individu  $i$ ,  $T_i$  son temps de participation et  $\theta$  le vecteur des paramètres.

En présence de censure à droite,  $T_i$  est la durée de survie des sujets non-censurés et  $C_i$  est la durée de participation à l'étude des sujets censurés. Ainsi, la contribution à la vraisemblance d'une sujet  $i$  est :

- $f(T_i^*)$  si le sujet  $i$  a connu l'évènement ( $\delta_i = 1$ ) ;
- $S(C_i^*)$  si l'observation est censurée à droite ( $\delta_i = 0$ ) ;

La vraisemblance des  $n$  observations s'écrit donc :

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n f(T_i)^{\delta_i} S(T_i)^{1-\delta_i}$$

### 3.4.3 Modèle semi-paramétriques à risques proportionnels

Les modèles de régression appliqués à l'étude de délais de survie permettent d'évaluer l'influence de différents facteurs de risque sur la survenue d'évènements. Le modèle utilisé au cours de cette étude est le modèle à risques proportionnels, ou modèle de Cox [20] :

$$\lambda(t, z) = \lambda_0(t) \exp(\beta z)$$



Où  $\lambda(t)$  est la fonction de risque de survenue de l'évènement,  $\lambda_0(t)$  représente la fonction de risque de base et  $\beta$  est le vecteur de paramètres associés aux différents facteurs de risques représentés par le vecteur  $X$ . Ce modèle est dit semi-paramétrique : il permet d'étudier l'influence des différents facteurs de risque étudiés sur la distribution des durées de survenue de l'évènement sans estimer cette dernière.

Le modèle de Cox repose sur deux hypothèses principales que sont la log-linéarité et la proportionnalité des risques. La relation entre la fonction de risque et les variables explicatives doit être log-linéaire. Dans le cas de variables quantitatives, l'augmentation du risque relatif est supposée constante avec l'augmentation de la valeur de la variable. Une autre hypothèse du modèle de Cox est celle de la proportionnalité des risques : les fonctions de risques pour les différentes modalités d'une variable sont proportionnelles au cours du temps. Cette hypothèse n'est pas toujours respectée et doit être vérifiée. Elle peut être vérifiée par des méthodes graphiques qui sont peu précises mais constituent une première approche. La vérification de la proportionnalité des risques entre 2 groupes de sujets est effectuée à l'aide du tracé des courbes  $\ln[-\ln(S(t))]$  de chaque groupe obtenues à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier. Cependant, l'interprétation de ces courbes est subjective.

Pour compléter cette vérification graphique, des méthodes statistiques ont été mises au point. L'analyse des résidus de Schoenfeld [21] peut être effectuée très simplement sous le logiciel R à l'aide de la fonction `cox.zph` du package `survival` qui permet de tester l'hypothèse de proportionnalité des risques.

### 3.5 Stratégie d'analyse

Dans l'analyse de survie, la stratégie de sélection des variables explicatives s'effectuera en 5 étapes :

1. Une première étape, sur un a priori clinique ya des variables quelques soit leurs significativité statistique sont gardes tout au long de l'analyse, quelque soit leurs significativité. Ces variable sont les suivantes : la variable explicative d'intérêt (temps d'ischémie froide) l'âge du donneur, sexe du donneur, la techniques d'épuration, cause de décès du donneur, PRA anti classe I et PRA anti classe II.
2. Une étape d'identification des potentiels facteurs de confusion à partir des l'analyse descriptive
3. Une étape de sélection univariée au seuil  $\alpha$  (risque de première espèce) de 0.20 permettant de vérifier les hypothèses du modèle (proportionnalité des risques et log-linéarité), seules les variables significative dans cette étape et aussi significative dans l'analyse univariee seront gardés dans la suite de l'étude.
4. Une étape de sélection descendante au seuil  $\alpha = 0:05$  appliquée à un modèle multivarié comprenant les variables retenues lors de la sélection univariée,
5. Une étape de sélection des interactions entre la variable d'intérêt et les variables retenues lors de l'étape précédentes au seuil  $\alpha = 0:05$ .

## 3.6 B-splines

### 3.6.1 Motivation

L'utilisation de la variable explicative d'intérêt en classes permet une interprétation simple des résultats et ce notamment en terme de risque relatif d'une classe par rapport à la classe de référence. Plusieurs auteurs, ont développé les inconvénients de la dichotomisation d'un prédicteur. Quand un prédicteur normalement distribué comme cela semble le cas pour le temps d'ischémie froide, est dichotomisée en fonction de la médiane, l'efficacité asymptotique par rapport à une analyse dissociée est de 65% [12]. En effet, découper la variable est équivalent à la perte d'un tiers des données, avec une importante perte de puissance dans la détection des relations réelles avec la variable d'intérêt à expliquer. En procédant ainsi, on suppose une discontinuité du RR, qui ne paraît pas cliniquement très pertinente. Il serait donc intéressant de considérer la variable explicative d'intérêt en continue.

Le modèle simple d'analyse de survie fait l'hypothèse de la log-linéarité : si  $z$  est une variable quantitative,  $\exp(\hat{\beta})$  correspond au risque relatif pour une augmentation de 1 unité de la variable  $z$ , quelque soit sa valeur. C'est une hypothèse relativement forte qu'il convient de vérifier. Introduire une fonction polynômiale à la place de  $\beta$ , permettrait de capter des tendances non-linéaires.

### 3.6.2 Approximation de $f(I)$ par les fonctions B-splines[22]

Le mot anglais « spline » désigne une latte flexible utilisée par les dessinateurs pour matérialiser des lignes à courbures variables passant par des points fixés a priori ou à proximité de ceux-ci. Ce mot désigne également des familles de fonctions d'interpolation ou de lissage présentant des propriétés « optimales » de régularité.

En prenant, la variable temps d'ischémie froide  $I$  en continue, notre modèle à risque proportionnel s'écrit comme suite :

$$\lambda(t, z) = \lambda_0(t) \exp(\beta z + f(I))$$

Lorsque la forme de  $f(I)$  est inconnue, il est pratique d'utiliser une approximation de la forme d'un polynôme d'ordre  $d + 1$  :

$$P(x) = \sum_{j=0}^d \alpha_j x^j$$

Un avantage de ce type de modélisation réside dans le fait que le modèle est linéaire en ses coefficients  $\alpha_0, \dots, \alpha_d$ . Ces derniers peuvent être estimés par les méthodes habituelles, inférentielles (moindres carrés) ou bayésiennes. De plus, les polynômes permettent d'approcher une grande variété de fonctions.

### 3.6.3 Construction des B-splines

On se donne une suite de points  $t_0 \leq \dots \leq t_m$  de la droite réelle, appelés nœuds. Le vecteur  $(t_0 \dots t_m)$  s'appelle le vecteur des nœuds. Certains nœuds peuvent être confondus.

On se donne d'autre part des points  $P_0 \dots P_m$  dans  $R^n$ , appelés points de contrôles. On aura comme une courbe  $t \rightarrow f_0(t)$  qui saute d'un point à l'autre aux temps  $t_i$ , i.e.

$$f_0(t) = P_i \text{ avec } t \in [t_i, t_{i+1}[$$

(Si le nœud  $t_i = t_{i+1}$ , le sommet  $P_i$  est simplement ignoré). On cherche à approcher cette courbe discontinue par une courbe plus régulière. La première étape consiste à faire passer une ligne polygonale par les points  $P_i$ , i.e. lorsque  $t$  varie entre deux nœuds  $t_i$  et  $t_{i+1}$ ,  $f_1(t)$  décrit le segment  $[P_{i-1}, P_i]$  à vitesse constante. On trouve la formule

$$f_1(t) = \left(1 - \frac{t - t_i}{t_{i+1} - t_i}\right) p_{i-1} + \frac{t - t_i}{t_{i+1} - t_i} p_i$$

(Si  $t_i = t_{i+1}$ , la courbe saute de  $p_{i-1}$  à  $p_i$  en  $t_i$ ). Si les nœuds sont tous distincts, la courbe obtenue est continue mais non dérivable en général. Ses composantes sont des fonctions linéaires par morceaux.

L'étape suivante conduit (si les nœuds sont tous distincts) à une courbe  $f_2$  de classe  $C^1$ , au prix d'augmenter le degré : elle est quadratique par morceaux. Elle ne passe plus par les sommets  $p_i$ , mais conserve une proximité au polygone en un sens différent : si  $t$  est compris entre les nœuds  $t_i$  et  $t_{i+1}$ ,  $f_2(t)$  est dans l'enveloppe convexe des sommets  $p_{i-2}$ ,  $p_{i-1}$  et  $p_i$ .

La question qui se pose est de trouver  $f_2$ , et plus généralement,  $f_d$  pour  $d > 2$ . Sous l'hypothèse que les points  $p_i$  affinement indépendants. Alors la courbe  $f_{d-1}(t)$  s'écrit de manière unique comme combinaison

$$f_{d-1}(t) = \sum_i B_{i,d-1}(t) p_i$$

où les fonctions  $B_{i,d}$  sont positives ou nulles, et leur somme vaut 1. Pour gagner un degré de différentiabilité, l'idée est de remplacer dans cette formule la suite de points fixés  $p_i$  par des points  $p_i(t)$  mobiles le long du polygone de contrôle, où  $p_i(t)$  se déplace de  $p_{i-1}$  à  $p_i$  pendant l'intervalle de temps  $[p_i, p_{i+1}]$ . Autrement dit, on pose

Cela donne pour les fonctions  $B_{i,d}$  la relation de récurrence

$$B_{i,d}(t) = \frac{t-t_i}{t_{i+d}-t_i} B_{i,d-1}(t) + \left(1 - \frac{t-t_{i+1}}{t_{i+d+1}-t_{i+1}}\right) B_{i+1,d-1}(t)$$

qui les détermine uniquement.

Le paramètre principal est le polygone de contrôle, dont la courbe épouse les formes. La complexité du calcul de la courbe dépend avant tout du degré de différentiabilité (on s'arrête souvent à  $k = 3$ ). Le paramètre secondaire est le vecteur des nœuds. On s'en sert avant tout pour s'assurer que la courbe passe par des points prescrits avec des tangentes prescrites, i.e. pour contrôler les raccords.

### 3.6.4 Placement et nombre de nœuds

Dans tout spline, il faut choisir le nombre de nœuds et leur emplacement. Le nombre de nœuds choisi, affecte la qualité de lissage appliquée sur les fonctions par morceaux. Si l'on utilise un petit nombre de nœuds, l'estimation spline sera trop lisse avec un peu de variabilité, mais peut être biaisée. L'utilisation d'un nombre élevé de nœuds implique q l inverse peu de biais, mais augmente la variabilité dans l'ajustement qui peut entraîner un sur apprentissage. La pratique courante consiste à placer des nœuds à intervalle de sorte qu'il y ait suffisamment de données dans chaque intervalle, pour obtenir un ajustement plus lisse. La plupart des logiciels, placent par défaut les nœuds à chaque quantile ou quartile de la variable. Quatre nœuds, est le point de départ standard [23]. Si l'ajustement paraît trop souple, des nœuds sont

soustraits. Si l'ajustement paraît trop linéaire, des nœuds sont ajoutés. Le nombre de nœuds, dépend également de la taille d'échantillon. Pour la taille d'échantillon supérieur à 100, cinq nœuds fournissent généralement un bon compromis entre la flexibilité et l'ajustement global.

## 4. Résultats

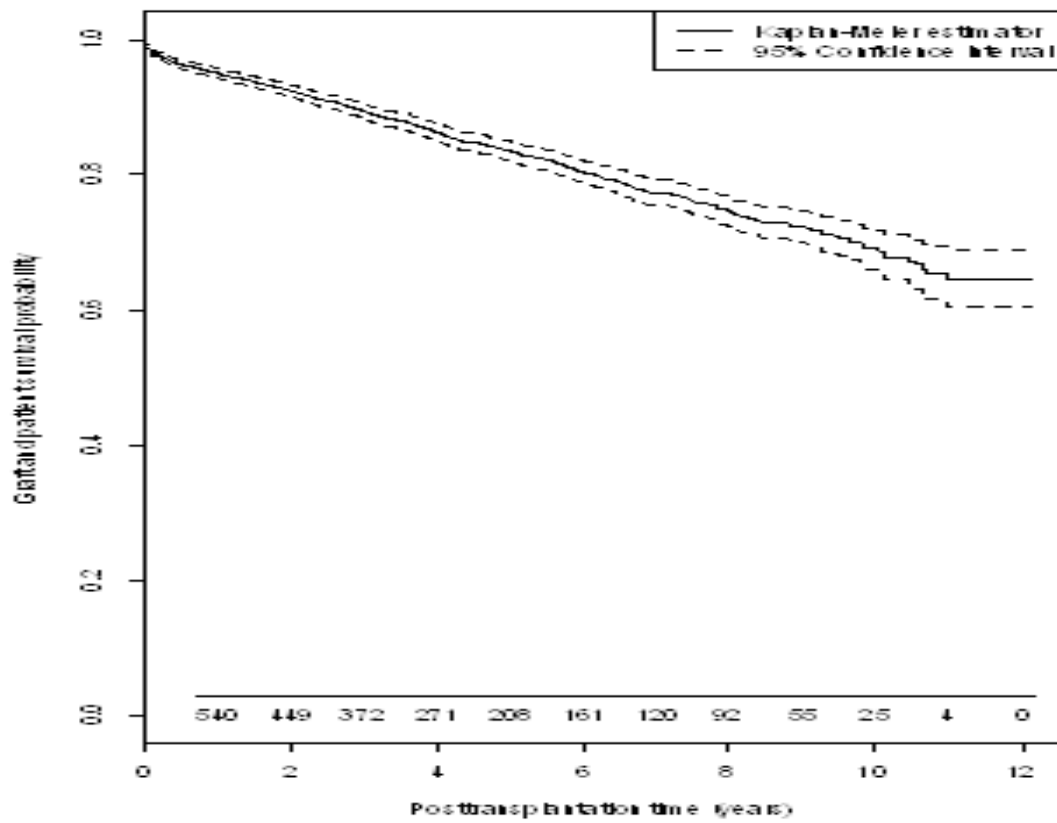
### 4.1 Description de la population d'étude

Les patients seront décrits selon les variables cliniques disponibles au moment de la greffe en fonction de temps d'ischémie froide

3613 patients sont inclus dans l'analyse. 579 patients qui n'ont pas subi d'événement pendant la période de suivi. Depuis la greffe, le suivi moyen jusqu'à l'apparition d'un événement est de 3.53 ans. Globalement, la probabilité de survie du patient/greffon est présentée par la figure (1). la probabilité de survie dans les 10 qui suivent la greffe est de l'ordre de 68.4 %. Parmi les 3613 patients, 1215 sujets ont un temps d'ischémie qui varie entre 6h et 16h, 1435 sujets qui ont un temps d'ischémie qui varie entre 16h et 24h, 792sujets un temps d'ischémie qui varie entre 24h et 36h et 171 patients qui ont un temps d'ischémie supérieure à 36h.

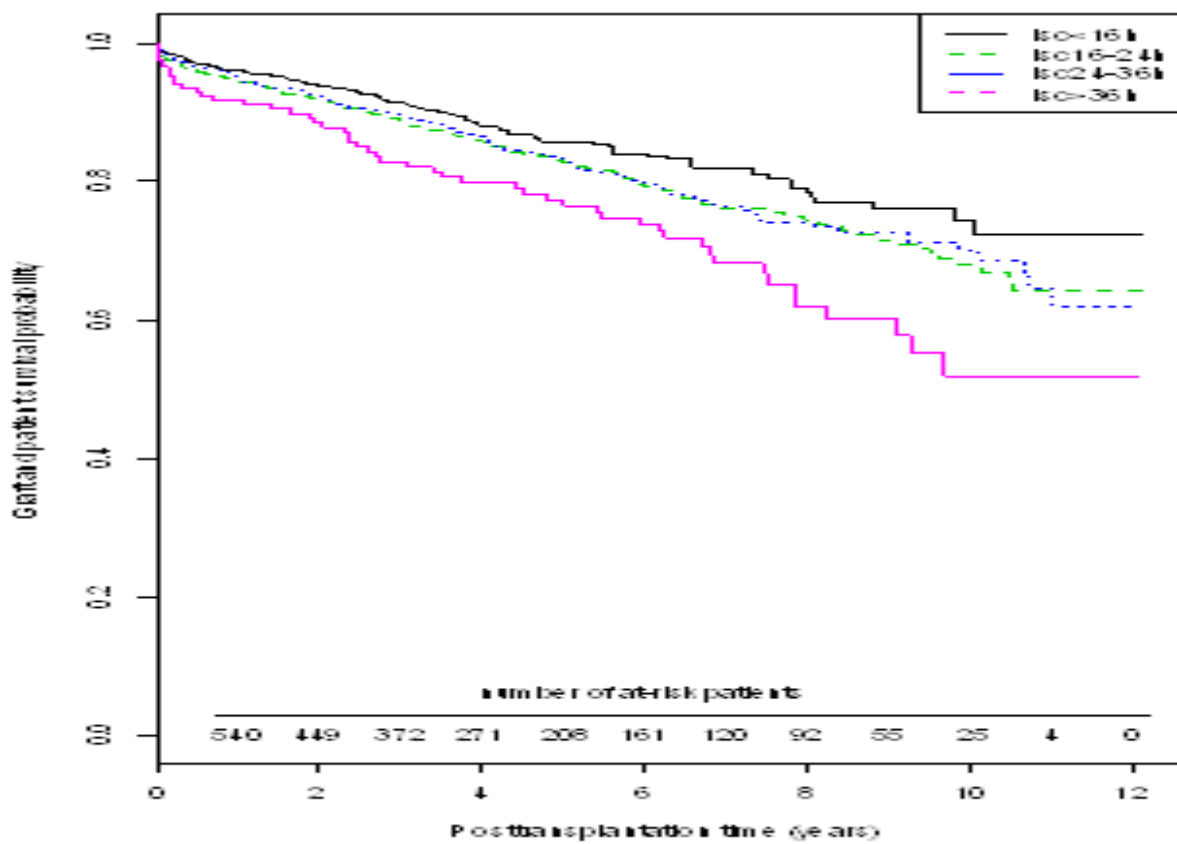
L'évaluation des moyennes des différentes variables quantitatives : l'âge du receveur, l'âge de donneur, de l'IMC, de la créatinine et le nombre d' entre les quatre groupes du temps d'ischémie froide sont concis dans le tableau (1). Le test d'ANOVA , semble indiquer qu'il y a une différence significative entre les moyennes dans les groupes d'ischémie froid pour: l'âge du receveur, l'âge de donneur et le nombre d'incompatibilité ABDR ( $p < 0.05$ ). Bien que ces moyenne apparaissent statistiquement différentes, il ne semble pas y avoir une différence cliniquement importante. Par exemple pour l'âge receveur à première vue on aurait dit qu'il n'y a pas une différence frappante dans la distribution des moyennes entre les 4 groupes, les moyenne sont presque similaire excepté pour la 3<sup>ème</sup> classe là où peut remarquer une légère différence ce qui explique probablement un test significatif ( $p = 0.002$ ). Le tableau (2) décrit le profil des patients inclus dans l'étude en fonction des quatre groupes d'ischémie et des variables catégorielles. Au risque de première espèce  $\alpha = 5\%$ , il semble que la répartition des patients ne soit pas homogène selon les groupes de temps d'ischémie, ce qui concerne, le traitement d'induction, les antécédents de'HTA, PRA anti-classe II, le nombre de dialyse post- greffe et cause de décès du donneur. Ces variables s'ils sont significatifs dans l'analyse univariée, peuvent être des potentiels facteurs de confusion qu'il faut prendre en compte dans le modèle multivarié.

**Fig (1)** Courbe de survie (en trait plein) estimée par la méthode de Kaplan-Meier entourée de son intervalle de confiance





**Fig (2)** Courbe de survie (en trait plein) en fonction de la durée d'ischémie froide estimée par la méthode de Kaplan-Meier entourée de son intervalle de confiance



	<b>Global</b>		<b>Isc[6-16h[</b>		<b>Isc[16-24h[</b>		<b>Isc [24-36h[</b>		<b>Isc [36-59h[</b>		
	<b>N=3613</b>		<b>N=1289</b>		<b>N=1531</b>		<b>N=853</b>		<b>N=181</b>		
<b>Variables</b>	$\bar{m}$	se	$\bar{m}$	se	$\bar{m}$	se	$\bar{m}$	se	$\bar{m}$	se	P-value
Age du donneur	50.36	16.11	48.85	16.25	52.01	16.22	49.64	15.43	50.47	16.16	<0.001
Age du receveur	51.52	13.19	50.98	13.31	52.28	13.32	51	12.66	51.28	13.51	0.044
Indice de masse corporelle	24.34	4.31	24.29	4.27	24.38	4.20	24.34	4.53	24.24	4.24	0.883
Incompatibilité ABDR	3.28	1.27	3.44	1.18	3.17	1.28	3.23	1.35	3.24	1.32	<0.001
Créatinine du donneur	93.85	56.25	90.77	47.99	95.73	65.57	95.74	51.83	91.02	43.55	0.068

**TAB. 1** - Descriptif des variables quantitatives (n=3613)

Variables	Global N=3613		Ischémie entre [0,16[ N= 1215		Ischémie entre [16,24[ N=1435		Ischémie entre [24,36[ N= 792		Ischémie entre [36,59[ N=171		P-value
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
Sexe du donneur (homme)	2151	59.53	740	60.90	840	58.53	470	59.34	101	59.06	0.719
Sexe du receveur (homme)	2221	61.47	756	62.22	899	62.64	464	58.58	102	59.64	0.330
Traitement d'induction (pas et non)	1427	39.60	479	39.42	524	36.51	340	42.92	88	51.46	0.002
Antécédents de diabète (oui)	434	12.01	138	11.35	188	13.10	89	11.23	19	11.11	0.443
Antécédents d'HTA (oui)	2866	79.32	940	77.36	1127	78.53	650	82.07	149	87.13	0.003
Antécédents dyslipidémie (oui)	1069	29.58	365	30.04	416	28.71	234	29.54	54	31.57	0.875
Antécédents cardiovasculaire (oui)	1302	36.03	407	33.49	524	36.51	302	38.13	69	40.35	0.092
PRA anti-classe I (oui)	701	19.40	210	17.28	292	20.34	157	19.82	42	24.56	0.062
PRA anti-classe II (oui)	578	15.98	161	13.25	231	16.09	151	19.06	35	20.46	0.001
Nombre de dialyse de post-greffe (<1)	1175	32.52	277	22.79	462	32.19	329	41.52	107	62.57	<0.001
Technique d'épuration	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	0.063
Technique d'épuration (préemptive)	269	07.44	99	8.14	99	6.90	60	07.57	11	6.43	-----
Technique d'épuration (péritonéale)	3053	84.50	1000	82.30	1220	86.21	680	85.85	153	89.47	-----
Cause de décès de donneur (autre)	2032	56.24	653	53.74	844	58.81	432	54.54	103	60.23	0.029
Type de maladie initiale (autre)	1061	29.40	347	28.56	418	29.12	242	30.55	54	31.57	0.696
Age du receveur (au moins 50ans)	1707	47.24	559	46.00	718	50.03	443	55.93	81	47.36	0.037
Age du donneur (au moins 50ans)	1607	44.47	493	40.57	709	49.40	329	41.54	76	44.44	<0.001
Incompatibilité ABDR (5 à 6)	484	13.40	177	14.56	163	11.35	120	15.15	24	14.03	0.033
Créatinine du donneur (>132.75 mg)	472	13.06	148	12.18	186	12.96	119	15.02	19	9.35	0.250

**TAB. 2 - Descriptif des variables qualitatives (n=3613)**

## 4.2 Sélection du modèle

### 4.2.1 Analyses univariées

Les analyses univariées sont présentées dans le tableau (3). 14 variables sont significatives au seuil de 0.20. Seules les variables ; taux de créatinine chez le donneur, les antécédents d'HTA, type de maladie initiale et sexe du receveur ne seront pas pris en compte dans la suite de l'analyse suite la leur p-value non significative. L'analyse des graphique de  $\log[-\log(S(t))]$  et des résidus semble indiquer que l'hypothèse de proportionnalité des risques est acceptée pour les différentes variables explicatives. Les patients avec un temps d'ischémie froide supérieur à 36h ont 1,93 fois plus de risque de retourner en dialyse ou de décéder que les autres patients. Cette différence de survie est illustrée par la figure (2). Il est nécessaire d'ajuster ce résultat brut qui peut être biaisé par un non comparabilité des deux groupes.

### 4.2.2 Analyses multivariées

Après sélection descendante des facteurs d'ajustement significatifs en univariée, 3 variables semblent liées au délai entre la greffe et le retour en dialyse ou le décès du Patient (tableau) : l'âge du donneur, sexe du donneur, les antécédents de diabète, nombre de dialyses post-greffes, et l'indice de masse corporelle. Indépendamment de ces 5 facteurs, il semble qu'il existe une interaction entre le tems d'ischémie supérieur à 36 h et les antécédents cardiovasculaire ( $p = 0.003$ ). Parmi les sujets n'ayant pas d'antécédent cardiovasculaire, les patients avec un temps d'ischémie froide semblent avoir un risque d'échec (retour en dialyse ou décès) significativement différent des autres patients ( $RR = 1.94$ ,  $p = 0.0028$ ). En revanche, parmi les sujets ayant des antécédents cardiovasculaires, il semble que les sujets avec un temps d'ischémie froide de 16 a 24h aient près de 1.391 fois plus de risque d' 'échec (retour en dialyse et/ou échec) que les autres ( $p = 0.047$ ), alors que le risque pour les patients avec un temps d'ischémie supérieur a 36 h n'est pas du-tout significatif ( $p= 0.269$ ). Ce résultat est toutefois fragile au regard du faible nombre de sujets ayant des antécédents cardiovasculaires ( $n=54$ ).

<b>Variabiles</b>	<b>HR</b>	<b>b<sub>inf</sub></b>	<b>b<sub>sup</sub></b>	<b>p-value</b>
<i>Temps d'ischémie froide</i>				
[16-24h [vs [6-16h [	1.293	1.049	1.593	0.016
[24-36h [vs [6-16h [	1.265	1.001	1.598	0.048
[36-59h [vs [6-16h [	1.925	1.395	2.657	<0.001
Age du donneur (au moins 55ans vs <55ans)	1.986	1.683	2.343	<0.001
Age du receveur (au moins de 55ans vs < 55ans)	1.753	1.486	2.067	<0.001
Sexe du receveur (homme vs femme)	1.011	0.085	1.197	0.895
Sexe du donneur (homme vs femme)	0.838	0.711	0.988	0,035
Indice de masse corporelle (>30kg/m <sup>2</sup> vs <30kg/m <sup>2</sup> )	1.794	1.431	2.250	<0.001
Type de traitement d'induction (déplétante vs pas d'induction)	1.051	0.888	1.244	0.559
Antécédent de diabète (oui vs non)	1.938	1.568	2.396	<0.001
Antécédent d'HTA (oui vs non)	1.003	0.814	1.234	0.980
Antécédent de dyslipidémie (oui vs non)	1.274	1.073	1.531	<0.001
Antécédent cardiovasculaire (oui vs non)	1.756	1.491	2.067	<0.001
PRA anti classe I (oui vs non)	1.441	1.178	1.763	<0.001
PRA anti classe II (oui vs non)	1.124	0.898	1.406	0.302
Nombre de dialyse post-greffe (au moins une vs aucune)	2.379	2.021	2.800	<0.001
<i>Technique d'épuration</i>				0.057
Dialyse péritonéale vs greffe préemptive	1.141	0.953	1.870	0.418
Hémodialyse vs greffe préemptive	1.442	0.998	2.085	0.051
Nombre d'incompatibilité ABDR (5 à 6 vs 0 à 4)	1.189	0.953	1.483	0.125
Cause de décès du donneur (vasculaire vs autre)	1.292	1.093	1.528	0.002
Créatinine du donneur (>132,75 mg vs <132,75 mg)	1.073	0.852	1.350	0.551
Type de maladie initiale (récurrente vs autre)	1.009	0.847	1.203	0.916

**TAB. 3 - Analyse univariée de la survie patient/greffe**

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>b<sub>inf</sub></b>	<b>b<sub>sup</sub></b>	<b>P-value</b>
<i>Pas d'antécédent cardiovasculaire</i>				
[16-24h [vs [6-16h [	1.176	0.882	1.569	0.268
[24-36h [vs [6-16h [	0.790	0.559	1.117	0.182
[36-59h [vs [6-16h [	1.512	0.971	2.356	0.067
<i>Avec antécédent cardiovasculaire</i>				
[16-24h [vs [6-16h [	1.070	0.787	1.454	0.667
[24-36h [vs [6-16h [	1.391	1.003	1.928	0.047
[36-59h [vs [6-16h [	1.310	0.809	2.120	0.269
Age du donneur (au moins 55ans vs <55ans)	1.592	1.312	1.932	<0.001
Sexe du donneur (homme vs femme)	0.827	0.699	0.969	0.027
Créatinine du donneur (>132,75 mg vs <132,75 mg)	1.076	0.848	1.365	0.546
Cause de décès du donneur (vasculaire vs autre)	1.011	0.849	1.204	0.897
<i>Technique d'épuration</i>				
Dialyse péritonéale vs greffe préemptive	0.933	0.567	1.536	0.785
Hémodialyse vs greffe préemptive	1.005	0.687	1.471	0.975
PRA anti classe I (oui vs non)	1.434	1.141	1.803	0.001
PRA anti classe II (oui vs non)	0.883	0.685	1.139	0.340
Antécédent cardiovasculaire (oui vs non)	1.281	0.910	1.803	0.154
Nombre de dialyse post-greffe (au moins une vs aucune)	1.986	1.663	2.373	<0.001
Age du receveur (au moins 55ans vs <55ans)	1.185	0.977	1.438	0.083
Nombre d'incompatibilité ABDR (5 à 6 vs 0 à 4)	1.134	0.911	1.423	0.251
Antécédent de diabète (oui vs non)	1.448	1.155	1.815	0.001
Indice de masse corporelle (>30kg/m <sup>2</sup> vs <30kg/m <sup>2</sup> )	1.288	1.015	1.635	0.037

**TAB .4 - Analyse multivariée de la survie patient/greffe**

### 4.3 Modèles avec les B-splines

À partir du modèle à risque proportionnel présenté dans la section précédente, nous avons pu repérer une interaction significative entre le temps d'ischémie froide et les antécédents cardiovasculaires. Dans la suite de l'analyse, nous avons donc décidé de réaliser une analyse stratifiée sur les antécédents cardiovasculaires du receveur. Nous avons ainsi, estimé deux modèles avec introduction de B-splines sur la variable explicative d'intérêt et ceci dans chaque groupe. Les résultats de ces estimations sont représentés dans les tableaux (5) et (6). À partir des paramètres estimés nous avons représenté les courbes du RR en fonction de l'évolution du temps d'ischémie froide chez les patients avec et sans antécédents cardiovasculaires dans la figure (3).

Il y a une différence visuelle entre les deux sous-populations. En revanche, il ne semble pas y avoir une association entre le temps d'ischémie froide et la survie patient/receveur. Globalement, les risques relatifs pour les deux groupes semblent stagner au cours de l'évolution du temps d'ischémie froide. On peut tout de même remarquer que, pour les patients sans antécédents cardiovasculaires, le RR tend à augmenter, une augmentation qui reste non significative vu l'intervalle de confiance qui contient la valeur 1 (sous l'hypothèse que les risques relatifs suivent une loi normale). À partir de 36h de temps d'ischémie froide, on observe une hausse importante du risque relatif pour les patients sans antécédents cardiovasculaires contrairement pour les patients n'ayant pas d'antécédents : un résultat surprenant mais probablement lié au faible nombre de patients avec un temps d'ischémie prolongé. Comme le montre le graphique de la distribution de la durée d'ischémie, dans la figure (4), il n'y a que 4.73% de la population totale avec un temps d'ischémie supérieur à 36h. À ce fait, cette partie est difficilement interprétable.

L'estimation de risque relatif des autres variables sort les mêmes facteurs significatifs pour le groupe avec antécédents cardiovasculaires que dans le modèle multivarié de la section précédente ; âge du donneur, nombre de dialyses post-greffe et antécédents de diabète, excepté pour le sexe du donneur ( $RR=0.939$ ,  $p\text{-value}=0.611$ ), PRA anti-classe I ( $RR=1.366$ ,  $p\text{-value}=0.063$ ) et l'indice de masse corporelle ( $RR=1.378$ ,  $p\text{-value}=0.083$ ), qui ne sont plus significatives. Pour le groupe sans antécédent, on a aussi les mêmes facteurs qui ressortent, excepté pour l'indice de masse corporelle ( $RR=1.202$ ,  $p\text{-value}=0.256$ ).

<b>Variabiles</b>	<b>HR</b>	<b>b<sub>inf</sub></b>	<b>b<sub>sup</sub></b>	<b>P-value</b>
<i>Bs temps d'ischémie froide</i>				
Bs(Isc, d=3)	1.431	0.195	10.488	0.724
Bs(Isc, d=3)	0.561	0.117	2.680	0.468
Bs(Isc, d=3)	3.105	0.269	35.820	0.363
Age du donneur (au moins 55ans vs <55ans)	1.418	1.705	1.869	0.013
Sexe du donneur (homme vs femme)	0.939	0.739	1.195	0.611
Créatinine du donneur (>132,75 mg vs <132,75 mg)	0.874	0.618	1.237	0.449
Cause de décès du donneur (vasculaire vs autre)	0.989	0.797	1.258	0.889
<i>Technique d'épuration</i>				
Dialyse péritonéale vs greffe préemptive	1.060	0.575	1.955	0.850
Hémodialyse vs greffe préemptive	0.885	0.551	1.421	0.614
PRA anti classe I (oui vs non)	1.366	0.982	1.902	0.063
PRA anti classe II (oui vs non)	0.930	0.652	1.327	0.691
Nombre de dialyse post-greffe (au moins une vs aucune)	2.352	1.828	3.026	<0.001
Age du receveur (au moins 55ans vs <55ans)	1.267	0.964	1.665	0.089
Nombre d'incompatibilité ABDR (5 à 6 vs 0 à 4)	1.312	0.972	1.770	0.075
Antécédent de diabète (oui vs non)	1.529	1.155	2.218	0.025
Indice de masse corporelle (>30 vs <30)	1.378	0.958	1.980	0.083

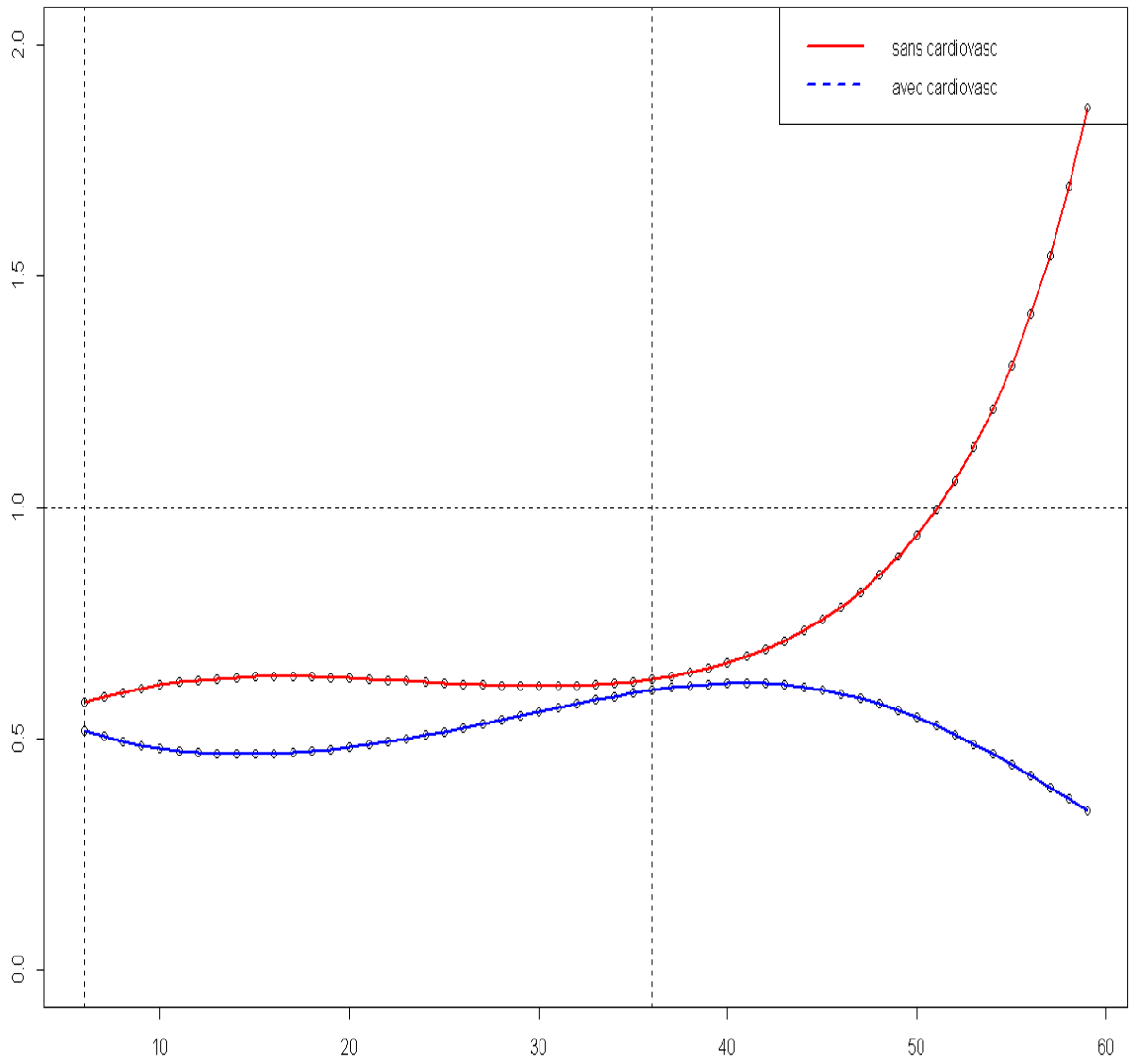
**TAB .5** - *Résultat du modèle de Cox avec introduction de B-splines pour patients avec antécédents cardiovasculaire*



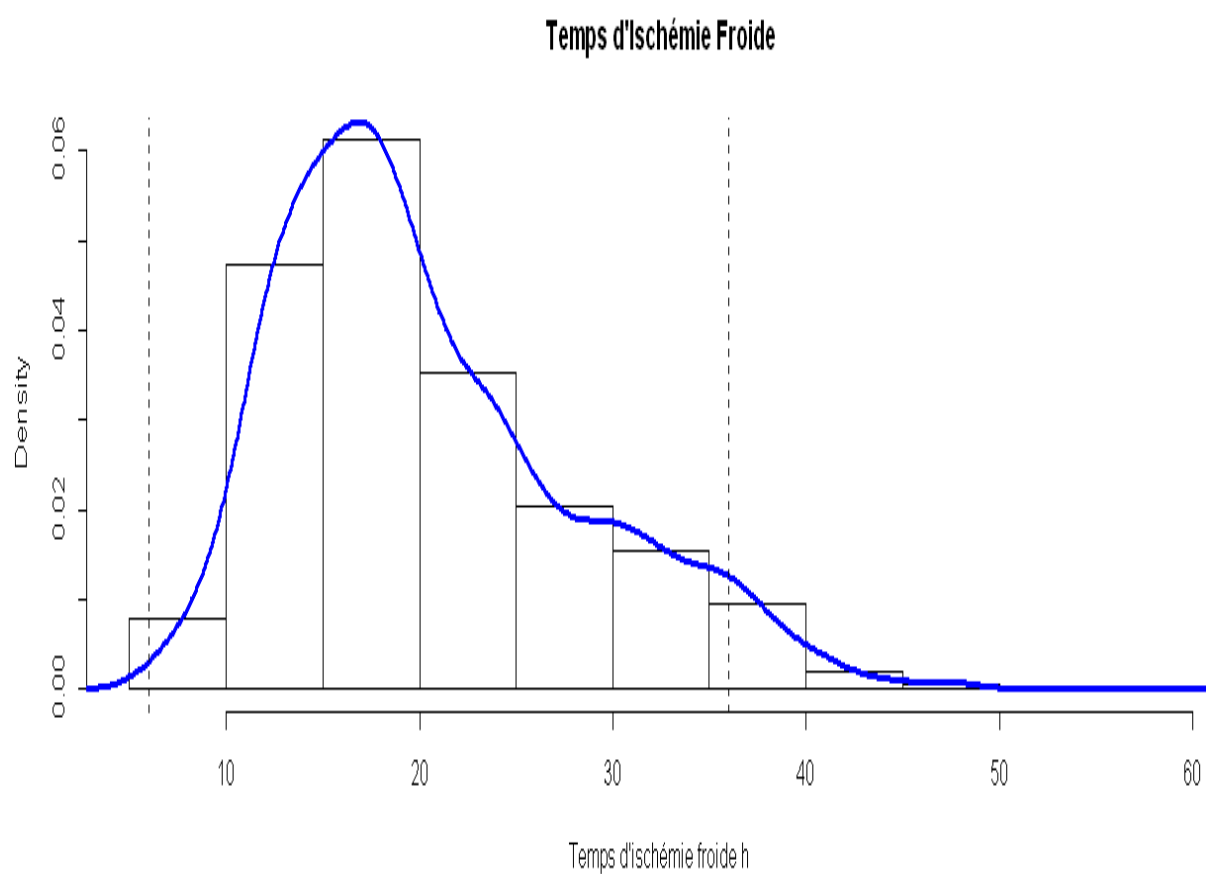
<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>b<sub>inf</sub></b>	<b>b<sub>sup</sub></b>	<b>P-value</b>
<i>Bs temps d'ischémie froide</i>				
Bs(Isc, d=3)	0.658	0.055	7.851	0.741
Bs(Isc, d=3)	1.959	0.234	16.365	0.534
Bs(Isc, d=3)	0.906	0.027	30.456	0.956
Age du donneur (au moins 55ans vs <55ans)	1.793	1.365	2.357	<0.001
Sexe du donneur (homme vs femme)	0.715	0.564	0.907	0.005
Créatinine du donneur (>132,75 mg vs <132,75 mg)	1.244	0.893	1.732	0.195
Cause de décès du donneur (vasculaire vs autre)	1.050	0.818	1.348	0.699
<i>Technique d'épuration</i>				
Dialyse péritonéale vs greffe préemptive	0.730	0.308	1.731	0.475
Hémodialyse vs greffe préemptive	1.148	0.600	2.197	0.675
PRA anti classe I (oui vs non)	1.494	1.087	2.053	0.031
PRA anti classe II (oui vs non)	0.869	0.602	1.252	0.452
Nombre de dialyse post-greffe (au moins une vs aucune)	1.719	1.336	2.210	<0.001
Age du receveur (au moins 55ans vs <55ans)	1.109	0.845	1.456	0.453
Nombre d'incompatibilité ABDR (5 à 6 vs 0 à 4)	0.993	0.708	1.392	0.967
Antécédent de diabète (oui vs non)	1.454	1.090	1.939	0.010
Indice de masse corporelle (>30kg/m <sup>2</sup> vs <30kg/m <sup>2</sup> )	1.202	0.874	1.653	0.256

**TAB .6-** *Résultat du modèle de Cox avec introduction de B-splines pour patients sans antécédents cardiovasculaire*

**Fig (3).** Courbes B-splines



**Fig (4)** .Distribution de la variables d'intérêt explicative : temps d'ischémie froide



## 5. Discussion

L'objectif clinique principal de ce travail est d'évaluer l'association entre le temps d'ischémie froide et l'échec de greffe en transplantation rénale. La puissance statistique supplémentaire apportée par un suivi plus long des patients a permis de préciser la modélisation de la survie patient/greffon. D'un point de vue méthodologique, pour une première analyse nous avons pris la durée d'ischémie en quatre classes en utilisant un modèle à risque proportionnel afin de modéliser la relation entre l'ischémie froide et le risque de retour en dialyse et/ou le décès. En suite, une approche plus fine, nous avons considéré la variable d'intérêt explicative en continue avec l'utilisation des B-splines. Par ailleurs, les choix de modélisation et les modèles utilisés présentent certaines limites qui ont générées plusieurs réflexions et perspectives.

### 5.1 Synthèse des résultats

Dans un premier temps, nous avons utilisé le modèle à risque proportionnel, afin d'identifier une éventuelle association de la durée d'ischémie froide et l'échec de greffe en ajustant sur toutes les variables forcées sur un a priori clinique, les variables du donneur, les éventuels facteurs de confusion et les variables significatives dans l'analyse univariée. Concernant l'objectif principal de cette étude, dans le modèle multivariée, nous n'avons pas pu mettre en évidence une association significative entre le temps d'ischémie froide et l'échec de greffe. Par contre nous avons pu mettre en évidence une interaction entre les antécédents cardiovasculaire et le temps d'ischémie sur la survie patient/greffon ( $p$ -value = 0.003). Ceci peut être expliqué par le fait qu'il semble que l'âge du receveur influence le plus le Retard de démarrage de la Fonction Rénale (RRF) (définie par la variables nombre de dialyse post-greffe)[1]. Par ailleurs, ce retard, lui-même est très lié à l'ischémie froide et l'hypothèse c'était que les receveurs âgées étaient vasculaires et donc que la vascularisation de leur greffon était moins bonne au moment de la greffe que chez des receveurs non vasculaires. Dés alors si le receveur possède beaucoup de comorbidité cardiovasculaire, les cliniciens, imaginent que l'ischémie froide aura un effet différent que si le receveur n'en a aucune.

Après avoir précisé les résultats en introduisant les fonctions B-splines dans notre modèle et en stratifiant notre population en deux groupes, patients avec antécédents cardiovasculaire et patients sans antécédents cardiovasculaire. On a pu détecter une différence visuelle entre les deux sous population en étudiant les deux courbes de la figure (3). Une différence que nous

avons pu vérifier avec un modèle avec fonction de B-splines et interaction sur la totalité de la population. La réflexion des cliniciens, à que le RR fassent une césure à partir d'un certain seuil du temps d'ischémie froide, du moins pour les sujets ayant des antécédents cardiovasculaire. Afin de pouvoir vérifier cela, nous avons utilisé les B-splines et envisager d'estimer les fonctions polynomiales par morceaux pour identifier la césure. Même après une modélisation plus souple, nous n'avons pas pu mettre en évidence une association entre la durée d'ischémie froide et la survie du patient/greffon.

Ce résultat est en conformité avec les conclusions de certaines études [23,24], mais pas avec d'autres [26,27]. En se référant à l'étude la plus récente, Kayler et al. (2011)[2], eux aussi n'ont pas pu identifier une association entre le temps d'ischémie froide et l'échec de greffe même si les durées d'ischémie froide en État Unis sont beaucoup plus court qu'on France. Il était donc primordial de vérifier cela sur une cohorte française. Dans notre étude, les durée d'ischémie varie de 6h à plus de 36h, alors que dans l'étude de Kyler et al. Les durées d'ischémie froide ont été comparées selon les différences du temps d'ischémie pour chaque couple de reins provenant du même donneur, au final, ils ont eu des temps d'ischémie froide qui varient de 1 à 15h. Giblin et al. [27] Dans une étude non ajusté et sur des donnée appariés à un centre unique, ont montré des taux de rejet significativement plus faible pour le premier rein transplanté des deux reins qui proviennent du même donneur par rapport au deuxième rein transplanté (22.3% vs 28%,  $p < 0.01$ ). Oplez et al. [26] ont démontré une augmentation de 20 % dur risque de rejet sur l'analyse multivariée sur des données non appariés, lorsque le reins ont été conservés pendant plus de 36h.

Par ailleurs nous avons pu mettre en évidence une association significative de genre du donneur, l'âge du donneur, le nombre de dialyse post-greffe, les antécédents de diabètes et l'indice de masse corporelle avec l'échec du greffe. Ces des facteurs de risques déjà confirmés dans la littérature de la transplantation rénale. Par exemple, Plusieurs auteurs ont montré que le sexe du donneur pouvait influencer la survie des greffons [28, 29], plusieurs facteurs ont été incriminés pour expliquer l'effet sexe [30] : Premièrement la cause de la mort : en effet les décès par hémorragie cérébroméningée sont plus fréquents chez les femmes. Deuxièmement, le poids des femmes qui est moins important que celui des hommes. De même pour l'indice de masse corporelle, on sait cependant que le pronostic des receveurs obèses est plus défavorable, non seulement en raison de l'augmentation du risque pariétal, mais aussi en raison d'un risque plus important de rejet chronique [30].

## 5.2 Limites et perspectives

Pour pallier au biais de censure induit par le décès, nous avons choisi d'étudier l'évènement le plus pénalisant : la survenue du retour en dialyse ou du décès. L'étude conjointe de ces 2 évènements ne permet pas de distinguer la contribution des différents facteurs étudiés sur la survenue de ces évènements. Les décès n'étant pas entièrement causés par les conséquences de la greffe il est important de distinguer ces 2 évènements. L'utilisation d'un modèle multi-état permettrait de préciser l'influence des différents facteurs sur le retour en dialyse.

Selon plusieurs études la durée d'ischémie froide est corrélée au risque de survenue d'une reprise retardée de la fonction rénale du transplant [3]. De plus, le RRF est un facteur de risque majeur du rejet chronique. Dans notre étude, la variable qui caractérise le RRF est le nombre de dialyse. En tenant compte de la forte corrélation entre le temps d'ischémie et le RRF, nous avons introduit les deux variables, sans prendre en considération qu'il pourrait exister un lien causale entre le temps d'ischémie froide et le RRF. Un autre travail au sein de même équipe, mené par Florent le Borgne sous la direction Yohan Fouchet, tente de confirmer ce lien causal par la création d'un score pronostique de RRF où l'ischémie semblerait être la variable principale.

Nos résultats sont soumis à d'autres limites inhérentes aux données d'observation, parce que les receveurs ne sont souvent pas choisis au hasard pour recevoir les reins. Il est possible que les reins jugés marginaux sont destinés aux receveurs eux aussi jugés marginaux, par exemple, sur un point de vue clinique, il est préférable qu'un rein provenant d'un donneur qui soufflerait d'une maladie cardiaque soit transplanté chez un receveur âgée plutôt que jeune. Un biais de sélection peut exister, dont lequel les centres de transplantation qui transplantent des reins avec un temps d'ischémie plus court par rapport aux autres centres, comme Nancy, d'où est le seul centre qui transplante la nuit. En effet, un ajustement sur les centres de transplantation aurait été souhaitable.

Une autre limite est l'effectif réduit de patients ayant un temps d'ischémie froide prolongé. En France, 20 % des greffes sont faites avec un temps d'ischémie supérieur à 36h [31], alors que dans notre étude, y a que 4.73% de notre population avec un temps d'ischémie supérieur à 36h. Cette étude ne permet donc pas, sur le plan statistique et méthodologique de justifier l'hypothèse d'une éventuelle association entre le temps d'ischémie froide et l'échec de greffe en transplantation rénale. En absence de certitude, en sachant que le temps d'ischémie froide

et un facteur de risque pour le RRF et que La survenue d'une reprise retardée de la fonction rénale entraîne un allongement des durées d'hospitalisation du receveur [32] et une augmentation du coût de la transplantation rénale [33]. Réduire la durée d'ischémie froide est un des objectifs majeurs pour améliorer la qualité et le coût des transplantations rénales. De ce fait la durée d'ischémie froide, doit être aussi courte que possible.

## Références

- [1] Giral M, Bertola JP, Foucher Y, Villers D, Bironneau E, Blanloeil Y, Karam G, Daguin P, Lerat L, and Souillou JP. Effect of Brain-Dead donor Resuscitation on Delayed Graft Function : Results of a Monocentric Analysis Transplantation 2007 ;83 : 1174-1181
- [2] L.K. Kayler, Magliocca J, Zendejas I, TR Srinivas, and JD Schold. Impact of cold Ischemia Time on Graft Survival Among ECD Transplant Recipients: A paired Kidney Analysis. American journal of transplantation 2011; 11: 2647-2656.
- [3] Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, et al. Delayed graft function: Risk factors and implications for renal allograft outcome in the cyclosporine era. Transplantation 1997; 63: 968-974.
- [4] Held P.J., Kahan B.D., Hunsicker L.G., and et al. The impact of hla mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. N Engl J Med, 331 :765\_770, 1994.
- [5] Susal C and Opelz G. Kidney graft failure and presensitization against hla class I and class II antigens. Transplantation, 73 :1269\_1273, 2002.
- [6] Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. American Journal of Transplantation
- [7] Nyengaard JR and Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. Anat Rec., 232.
- [8] Alois Gratwohl et al. Transplantation de cellules souches humaines: nouveaux paradigmes. From Suisse 2008 ; 8 :92-97.
- [9] Opelz G, Wujciak T, and Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Kidney Int, 53 :217\_222, 1998.
- [10] Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. N Engl J Med., 328(23):1676\_1685,1993.
- [11] Del prior G, Zandieh P, Lee MJ. Traitement of continuous data as categoric variables in obstetrics and gynecology. Obstetrics and Gynecology 1997; 43 (3):429-467
- [12] Parick Royston, Douglas G, Altman and Willi Sauerbei. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. Statistics in medicine 2006; 25:127-141.
- [13] Kudva Y Cosio FG, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Gri\_n MD, and Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. Kidney Int, 67 :2415\_2421, 2005.
- [14] Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco ALM, Rodrigo E, Zubimendi JA, Ruiz JC, Pinera C, Herraiz I, and Arias M. Posttransplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. Transplant Proc, 35 :700, 2003.



- [15] Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, and Jenssen T. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplant diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int*, 69 :588\_595, 2006.
- [16] Cecka JM and Terasaki PI. The UNOS Scientific Renal Transplantation Registry. United Network for Organ Sharing. *Clin Transplant*, 8 :1\_18, 1994.
- [17] Anderson K and Keiding N. Multi-state models for event history analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 11 :91\_115, 2002.
- [18] Putter H, Fiocco M, and Geskus RB. Tutorial in biostatistics : Competing risks and multi-state models. *Statistics in Medicine*, 26 :2389\_2430, 2007.
- [19] Kaplan EL and Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53 :457\_481, 1958.
- [20] Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Serie B methodological*, 34 :187\_220, 1972.
- [21] Grambsch P and Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81 :515\_526, 1994.
- [22] Jules Brice TCHATCHUENG MBOUGUA. Problématiques statistiques rencontrées dans l'étude du traitement antirétroviral des adultes infectés par le VIH en Afrique Subsaharienne. DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE YAOUNDE 1 & DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER 1. 2012.
- [23] ChangSheng Zhao, Roger Moher et Boubakeur Boufama. 3D regularized B-spline surface Reconstruction from occluding of a sequence of images. LIFIA-INRIA
- [24] Tandon v, Botha JF, Banks J, et al. A tale of how kidneys—how long can a kidney transplant wait? *Clin transpl* 2000; 14 : 189-192.
- [25] Giessing M, Fuller TF, Friedersdorff F, et al. Comparaison of first and second kidney transplant 2010; 25:4055-4061.
- [26] Oplez G, Dohler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007; 83:247-253.
- [27] Giblin L, O'Kelly P, Little D, et al. Comparaison of long-term graft survival rates between the first and second donor kidney transplanted- the effect of a longer cold ischaemic time for the second kidney. *Am J Transplant* 2005; 5:1071-1075.
- [28] Busson M, Benoit G, N'Doye P, Hors J. Analysis of cadaver donor renal criteria on the kidney transplant survival rate in 5,129 transplantation. *J Urol.*, 1995, 154, 356-360

[29] CECKA J.M., CHO Y.W., TERASAKI P.I. *Analyses of the UNOS scientific renal transplant registry at three years : early events affecting transplant success. Transplantation, 1992, 53, 59-64.*

[30] Pascal ESCHWEGE , Andry RANDRIANJOHANY , Mohamed TRIFA, Laurent ALEXANDRE ,Pascal BLANCHET , Anne DECAUX , Christian RICHARD , Bernard CHARPENTIER , Gérard BENOIT. *Effet de la différence de poids entre donneur et receveur sur la fonction du rein greffé. Progrès en Urologie (1996), 6, 257-259.*

[31] Joseph L, Thillou S, Lefevre A, Jacques Durannteau, Eschwege P, Droupy S, Hammoudi Y, Durrbach A, Benoit G. *Etude prospective des temps passés du prélèvement à la greffe. Progré en urologie 2003, 13, 1316-1319.*

[32] MATAS A.J., GILLINGHAM K.J., ELICK B.A., DUNN D.L., GRUESSNER R.W.G., PAYNE W.D., SUTHERLAND D.E.R., NAJARIAN J.S. : *Risk factors for prolonged hospitalization after kidney transplants. Clin. Transplant., 1997 ; 11 : 259-264.*

[33] ROSENTHAL J.T., DANOVITCH G.M., WILKINSON A., ETTENGER R.B. : *The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. Transplantation, 1991 ; 51 : 1115-1118.*

[34] P. Pillot, F. Kleinclauss. *Transplantation rénale. doi :10.1016 /j.purol.2008.10.026*

[35] RENIF- *Résultat de néphrologie d'île de France- <http://www.renif.fr/la-dialyse-au-sein-du-reseau-detail.php?bas=R>*

## Liste des figures

<b>Le numéro</b>	<b>Intitulé</b>	<b>Pages</b>
<u>Figure n° 1</u> :	Courbe de survie (en trait plein) estimée par la méthode de Kaplan-Meier entourée de son intervalle de confiance	23
<u>Figure n° 2</u> :	Courbe de survie (en trait plein) en fonction de la durée d'ischémie froide estimée par la méthode de Kaplan-Meier entourée de son intervalle de confiance	24
<u>Figure n° 3</u> :	Courbes de B-splines	33
<u>Figure n° 4</u> :	Distribution de la variable explicative d'intérêt : Temps d'ischémie froide.	34

## Liste des tableaux

<b>Le numéro</b>	<b>Intitulé</b>	<b>Pages</b>
Tableau n°1 :	Descriptif des variables quantitatives (n=3613)	25
Tableau n°2 :	Descriptif des variables qualitatives (n=3613)	26
Tableau n°3 :	Analyse univariée de la survie patient/greffon	28
Tableau n°4 :	Analyse multivariée de la survie patient/greffon	29
Tableau n°5 :	Résultat du modèle de Cox avec introduction de B-splines pour patients avec antécédents cardiovasculaires	31
Tableau n°6 :	Résultat du modèle de Cox avec introduction de B-splines pour patients sans antécédents cardiovasculaires	32