

Université Victor Segalen Bordeaux 2
Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement
2^{ème} année de Master Sciences, Technologies, Santé :
Mention Santé Publique, Spécialité Biostatistique

Année universitaire 2011-2012

**Etude des facteurs de risque et prédiction du délai
de reprise au démarrage des greffons**

Soutenu le 6 septembre 2012

par

Florent LE BORGNE

Maître de stage : **Yohann Foucher** (MCU Biostatistique)

Equipe d'accueil EA4275 : Biostatistique, Pharmacoépidémiologie et Mesures Subjectives en Santé

Durée du stage : 5 mois

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Yohann Foucher pour sa sympathie, son aide et ses nombreux conseils tout au long de ce stage.

Je remercie également le professeur Magali Giral et le docteur Katy Trébern-Launay pour leur bonne humeur et leur apport d'informations cliniques.

Je tiens à remercier également toute l'équipe d'accueil 4275 pour leur accueil chaleureux et pour m'avoir permis de réaliser ce stage dans d'excellentes conditions.

Table des matières

Notations	7
1 Présentation de la structure d'accueil	9
2 Introduction	11
3 Objectifs et plan	15
4 Matériels et Méthodes	17
4.1 La cohorte DIVAT	17
4.2 Les données disponibles	20
4.3 Les analyses statistiques	21
4.3.1 L'approche couramment utilisée	21
4.3.2 Une approche plus originale	24
4.3.3 Estimation alternative du paramètre de régularisation λ	28
5 Resultats	29
5.1 Description des données utilisées	29
5.2 Description de l'échantillon d'étude	29
5.3 L'étude des facteurs de risque de DGF	35
5.3.1 Analyses univariées	35
5.3.2 Interactions potentielles	39
5.3.3 Analyse multivariée	40
5.3.4 Etude de l'adéquation du modèle logistique	42
5.4 Pénalisation de LASSO et bootstrap 0,632+	44
Discussion	47
Bibliographie	53
Liste des tableaux	57
Table des figures	59
Annexes	61

Notations

- ARC : Assistant de Recherche Clinique
- AUC : Area Under Curve
- BCV : Bootstrap Cross-Validation
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- DCD : Donation after Cardiac Death
- DGF : Delayed Graft Function
- DIVAT : Données Informatisées et Validées en Transplantation
- ECD : Expanded Criteria Donor
- HLA : Humal Leucocyte Antigen
- HTA : Hypertension Artérielle
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IRC : Insuffisance Rénale Chronique
- IRT : Insuffisance Rénale Terminale
- ITERT : Institut de Transplantation et de Recherche en Transplantation
- LASSO : Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
- PRA : Panel Reactive Antibody
- REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie
- ROC : Receiver Operating Characteristics
- RV : Rapport de Vraisemblance

Chapitre 1

Présentation de la structure d'accueil

J'ai effectué mon stage au sein de l'équipe d'accueil « Biostatistique, Pharmacoépidémiologie et Mesures Subjectives en Santé » (EA 4275) de l'Université de Nantes.

L'EA 4275 a été créée en 2008 et labellisée sous le nom de « Biostatistique, Pharmacoépidémiologie et Mesures Subjectives en Santé » lors du précédent contrat quadriennal de 2011. Cette unité est située à la Faculté de Médecine-Pharmacie de Nantes et regroupe actuellement des enseignants-chercheurs, post-doctorants, doctorants, ingénieurs des UFR du pôle Santé de l'Université de Nantes. Les membres de l'équipe développent des méthodes de modélisation statistique et mathématiques appliquées à des problématiques biomédicales, incluant les problèmes liés à la planification expérimentale, dans le but de comprendre les phénomènes observés dans les domaines de la recherche clinique et épidémiologique. Les objectifs sont de développer et de valoriser ces travaux de recherche en biostatistique et leurs applications concrètes dans le cadre de la recherche en santé, en particulier dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie. Les activités de recherche sont centrées sur deux grandes thématiques : « Biostatistique et Mesures Subjectives en Santé » et « Pharmacoépidémiologie ».

– Biostatistiques et Mesures Subjectives en Santé

Cette thématique comporte deux axes, le premier se rapporte à l'étude et au développement de modèles adaptés à l'évaluation et à l'analyse de mesures subjectives en santé tels que la qualité de vie, la fatigue, la douleur, la pharmacodépendance. Ce sont des éléments ayant la particularité d'être des phénomènes non directement mesurables, le plus souvent évalués à l'aide d'échelles remplies par les patients eux-mêmes (qualité de vie, fatigue, anxiété, ...). Le second axe de cette thématique est l'étude et le développement de modèles adaptés aux données de transplantations à partir des

informations recueillies dans DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation). DIVAT est une base de données regroupant des informations recueillies dans les dossiers médicaux de patients ayant bénéficié de greffes rénales et ou pancréatiques.

– Pharmacopépidémiologie

Les recherches réalisées en pharmacopépidémiologie se rapportent au développement d'outils d'identification et d'évaluation des pharmacodépendances médicamenteuses.

L'Equipe d'Accueil 4275 est également impliquée dans l'enseignement. En effet elle assure le pilotage sur la faculté de Nantes du Master 2 « Modélisation en Pharmacopépidémiologie Clinique et Epidémiologie » et assure un certain nombre d'Unité d'Enseignement en M1 « Biologie Santé » et en Ecoles Doctorales « Biologie Santé » et « Santé publique ». La figure 6 en annexe 1 présente l'organigramme de l'EA 4275.

Chapitre 2

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un syndrome défini par la baisse du débit de filtration glomérulaire comportant également des anomalies hydroélectrolytiques et endocriniennes. Elle est due à la réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels (ce qui la différencie de l'insuffisance rénale aiguë ou fonctionnelle). L'importance de l'insuffisance rénale chronique est mesurée par la clairance de la créatinine, elle représente la capacité des reins à filtrer une certaine quantité de sang pour éliminer la créatinine qui s'y trouve. Elle est calculée par la formule de MDRD en fonction du niveau de créatinine, de l'âge et du sexe du patient. Elle peut aussi être mesurée par des techniques plus coûteuses. Lorsque la maladie rénale est trop évoluée, des symptômes tels que nausée, vomissement, perte de poids, somnolence, fatigue ou encore essoufflement apparaissent chez le patient. Ce dernier rentre alors dans le stade d'insuffisance rénale terminale (IRT). A ce stade le rein ne fait plus face aux besoins de l'organisme et le recours à la dialyse périodique ou à la transplantation rénale est nécessaire.

En France, le Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN) estime en 2009, à 150 par million d'habitants le taux d'incidence moyen de l'IRT. En termes de prévalence, l'IRT touchait environ 70 000 malades en France au 31 décembre 2009 dont 53% sont traités par dialyse et 47% sont porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. Le nombre total de malades traités par dialyse ou greffe augmente de 4% par an environ, notamment dû au vieillissement de la population et constitue aujourd'hui, un problème majeur de santé publique. [1, 2]

La dialyse chronique est un traitement de suppléance, elle permet d'éliminer les toxines qui ne sont plus évacuées naturellement par les reins. Deux types de dialyses existent, elles sont d'efficacité comparable durant les premières années. Le choix de la technique,

en l'absence de contre-indication à l'une ou l'autre des méthodes, revient au patient.

- L'hémodialyse (ou dialyse extracorporelle) qui repose sur un échange au travers d'une membrane artificielle.
- La dialyse péritonéale (ou dialyse intracorporelle) qui repose sur un échange au travers du péritoine du malade.

Enfin une transplantation rénale peut être réalisée pour pallier à l'IRT. Il s'agit de la greffe la plus courante. Le rein peut provenir d'un donneur vivant ou décédé. Les patients transplantés doivent prendre un traitement dit immunosuppresseur. Ce sont des médicaments qui diminuent l'activité du système immunitaire, dans le but de prévenir le développement d'un rejet du greffon. L'avantage de la transplantation est de ne plus devoir subir les contraintes de la dialyse, elle permet ainsi une réinsertion socio-professionnelle et améliore la qualité de vie et la survie des patients.

Lors d'une transplantation, le greffon peut ne pas démarrer son activité de manière immédiate, on parle alors de retard de reprise de fonction du greffon (ou delayed graft function (DGF) dans la littérature anglo-saxonne), c'est une manifestation de l'insuffisance rénale aigüe en post greffe immédiat. Il s'agit d'une complication fréquente lors de la transplantation à partir d'un donneur décédé. Actuellement, il n'existe pas de consensus dans la littérature pour définir le DGF, on y retrouve même plus de 10 définitions différentes [3, 4, 5]. Cependant, dans une majorité des études, le DGF est défini comme l'utilisation de la dialyse dans la semaine qui suit la transplantation [6].

L'incidence du DGF post-transplantation à partir d'un donneur décédé varie de 25% à 50% [7, 8]. Cette incidence a augmenté au fil du temps, malgré les progrès dans le traitement du rejet aigu. Le DGF se traduit par une diminution importante de la survie du greffon à long terme (cf. figure 1 source DIVAT n=3729 patients). L'augmentation a suivi l'utilisation de reins provenant de donneurs à critères élargis (ou expanded criteria donor (ECD) dans la littérature anglo-saxonne ou donneurs marginaux) et de donneurs après décès cardiaque (ou donation after cardiac death (DCD) dans la littérature anglo-saxonne). Les bénéficiaires de reins de donneurs ECD sont plus à risque de faire un DGF et la survie de l'allogreffe est réduite. Les patients qui bénéficient de reins de donneurs DCD sont également plus à risque de développer un DGF mais la survie de l'allogreffe, ajustée sur le DGF, ne s'en trouve pas réduite [9, 10].

Le DGF est donc associé à un risque de rejet aigu et un faible taux de survie du greffon à long terme [11, 12, 7]. Une méta-analyse de 34 études de 1988 à 2007 a montré une

incidence des rejets aigus de 49% chez les patients présentant un DGF et de 35% chez les patients ne présentant pas de DGF [13]. Les conséquences d'un DGF sont aussi d'ordre médico-économique, un DGF conduisant à une hospitalisation plus longue, des coûts plus élevés et un risque accru de complications cardiaques [8, 14, 15, 16]. Cependant, la rareté des reins pour la transplantation justifie l'utilisation de reins de donneurs marginaux même s'ils sont plus à risque de développer un DGF.

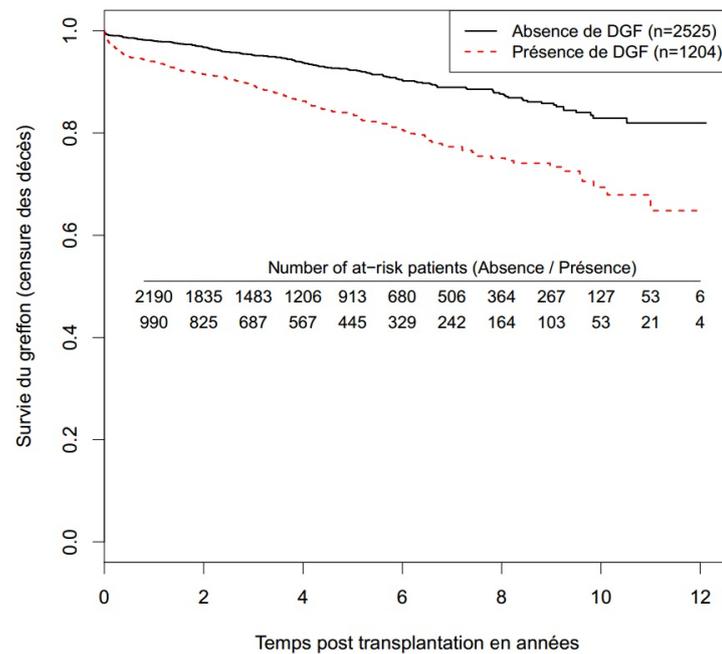


FIGURE 1 – Survie du greffon stratifiée par DGF (avec censure des décès). Source DIVAT (n=3729)

Une revue de la littérature a permis d'identifier les principaux facteurs de risques du retard au démarrage du greffon connus à ce jour, l'ischémie froide ressort comme le principal facteur de risque associé au DGF [12, 17, 18, 19, 20, 21, 22], viennent ensuite trois autres facteurs de risque importants liés au DGF, le sexe du receveur [12, 18, 19, 20, 22], les incompatibilités HLA (Human Leucocyte Antigen) [12, 18, 22, 20] et le maximum du pourcentage des PRA (Panel Reactive Antibody) [19, 18, 12, 20]. On peut citer comme autres facteurs de risque l'âge, les antécédents du donneur, l'IMC du receveur, le traitement du receveur... [6, 19, 23, 17, 12, 24, 20].

Au-delà de l'étude des facteurs de risque du retard au démarrage du greffon, il semble intéressant de construire un score pronostique permettant de prédire au mieux la sur-

venue de ce retard au démarrage. En effet, prédire le DGF permettrait d'améliorer la prise en charge du patient (meilleure gestion des lits d'hospitalisation, des machines de dialyse, messages d'information adaptés aux patients. . .) voir de réduire son occurrence en réalisant des interventions préventives appropriées. Un score de ce type existe déjà [18]. Néanmoins, ce score est construit sur des patients américains, greffés entre 2003 et 2006, nous proposons de construire un score sur des greffes plus récentes et sur des données françaises. De plus, le travail proposé par Irish et al. [18] présente une limite majeure qui est le nombre important de variables qui composent le score. D'ailleurs, ce score n'est pas applicable sur nos données car nous ne disposons pas de toutes les variables nécessaires.

Chapitre 3

Objectifs et plan

Le retard au démarrage du greffon rénal est un événement très pénalisant pour l'évolution à plus long terme de la transplantation et du receveur, l'objectif premier de ce travail est d'en étudier les facteurs de risque. Le second objectif est de construire un score prédictif de ce retard au démarrage en utilisant des méthodes plus adaptées aux analyses prédictives.

Identifier et comprendre les facteurs de risques du DGF au moment de la greffe est une étape importante dans le but de réduire son occurrence et prévenir ses complications. Prédire l'évènement serait d'autant plus utile, en particulier pour améliorer la prise en charge du patient.

Le chapitre 3 décrit les matériels et méthodes utilisés pour répondre à la problématique. Dans un premier temps, les analyses ont été réalisées à l'aide d'une méthodologie classique, c'est à dire l'utilisation d'un modèle de régression logistique et la séparation de l'échantillon en une base de données d'apprentissage et de validation. Un score prédictif a ensuite été calculé avec un modèle de régression logistique par pénalisation de LASSO, sa qualité prédictive a été évaluée par l'estimateur de bootstrap 0,632+. Le chapitre 4 présente les résultats de ces différentes analyses. Enfin, le dernier chapitre est consacré à une discussion des résultats, des limites et des perspectives.

Chapitre 4

Matériels et Méthodes

4.1 La cohorte DIVAT

Les données analysées proviennent de la cohorte DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation www.divat.fr) coordonnée par l'Institut de Transplantation et de Recherche en Transplantation (ITERT) du CHU de Nantes par le Pr. GIRAL. Il s'agit d'une cohorte de patients transplantés du rein et/ou du pancréas qui regroupe 6 centres hospitaliers : Nantes, Nancy, Paris Necker, Lyon, Toulouse et Montpellier. Les données sont collectées prospectivement et enregistrées en temps réel dans la base de données après chaque visite de suivi des patients transplantés. La saisie de ces données est réalisée de façon stricte par des Assistants de Recherche Clinique (ARC) spécifiquement formés et dédiés à chaque centre. Cette saisie se fait selon des formulaires mis au point en accord avec les six centres. Ainsi, cette base de données rassemble depuis 1990, l'ensemble des paramètres cliniques et biologiques utiles à la prise en charge et au suivi médical du patient greffé. Ce fonctionnement en réseau permet au final de regrouper les données cliniques de plus de 10 000 patients et ainsi de mener des travaux de recherche dans la thématique de la transplantation rénale. La qualité des données du réseau DIVAT est validée par un audit annuel des données informatiques par rapport aux données sources (dossiers papiers), avec une exigence de moins de 1% d'erreur.

Suite à la revue de littérature des facteurs de risque présentée en introduction et en accord avec la responsable clinique de l'étude, il a été décidé de forcer 4 variables dans l'analyse et donc d'exclure les patients présentant des données manquantes sur au moins une de ces variables. Il s'agit de l'ischémie froide, du sexe du receveur, des incompatibilités HLA et des PRA anti classe I et II. Or, les PRA ne sont saisies dans les centres de Nancy et Toulouse que depuis respectivement 2004 et 2000, ne peuvent donc être inclus dans l'étude pour le centre de Nancy que les patients greffés depuis

2004 et pour le centre de Toulouse ceux greffés depuis 2000.

Grâce au système d'extraction implanté dans DIVAT, l'ensemble des données sur les patients transplantés, sur leur donneur et sur la greffe, sont extraites en respectant les critères d'inclusion suivants :

- Les patients ayant subis une greffe depuis le 1er janvier 1996 dans les centres de Nantes, Montpellier, Paris Necker, depuis 2006 dans le centre de Lyon, depuis 2000 dans le centre de Toulouse et depuis 2004 dans le centre de Nancy.
- Les patients âgés de plus de 18 ans à la greffe.
- Les patients recevant un greffon provenant d'un donneur décédé à cœur non arrêté. Il s'agit de donneurs en état de mort cérébrale, ne sont pas compris les greffons provenant d'un donneur vivant ni ceux provenant d'un donneur mort après arrêt cardiaque.
- Les patients ayant subi une greffe non préemptive.

Certains critères d'exclusion ont cependant été appliqués. Le DGF est défini comme le recours à au moins une dialyse dans les 7 premiers jours suivant la transplantation. Il s'agit de la définition la plus couramment utilisée. Les patients survivants 7 jours ou moins ainsi que ceux dont le greffon survie 7 jours ou moins sont exclus de l'étude. Ceci afin d'avoir un DGF défini pour tous les patients de l'étude et de minimiser l'inclusion de greffons qui connaissent une défaillance technique ou une non fonction primaire (absence durable et définitive de fonction du greffon). Les patients sous perfusion machine tout comme ceux sous dialyse péritonéale sont également exclus de l'étude. En effet, la perfusion machine remplace le stockage à froid, ces reins n'ont donc pas d'ischémie froide (facteur de risque le plus lié à la survenue d'un DGF) et la dialyse péritonéale peut altérer le critère de jugement principal (elle est souvent employée comme dialyse de confort en post greffe). Enfin, tous les patients présentant des données manquantes sur au moins une des variables explicatives définies comme essentielles par rapport à la littérature sont exclus (ischémie froide, sexe du receveur, incompatibilités HLA et PRA). L'organigramme de l'étude présente les étapes de sélection des données (cf. figure 2).

Dans cette étude seules les greffes de reins seuls provenant d'un greffon cadavérique sont étudiées. La figure 2 montre que les greffes de reins seuls provenant d'un donneur vivant ou les greffes reins + pancréas pourraient également être étudiées, cependant

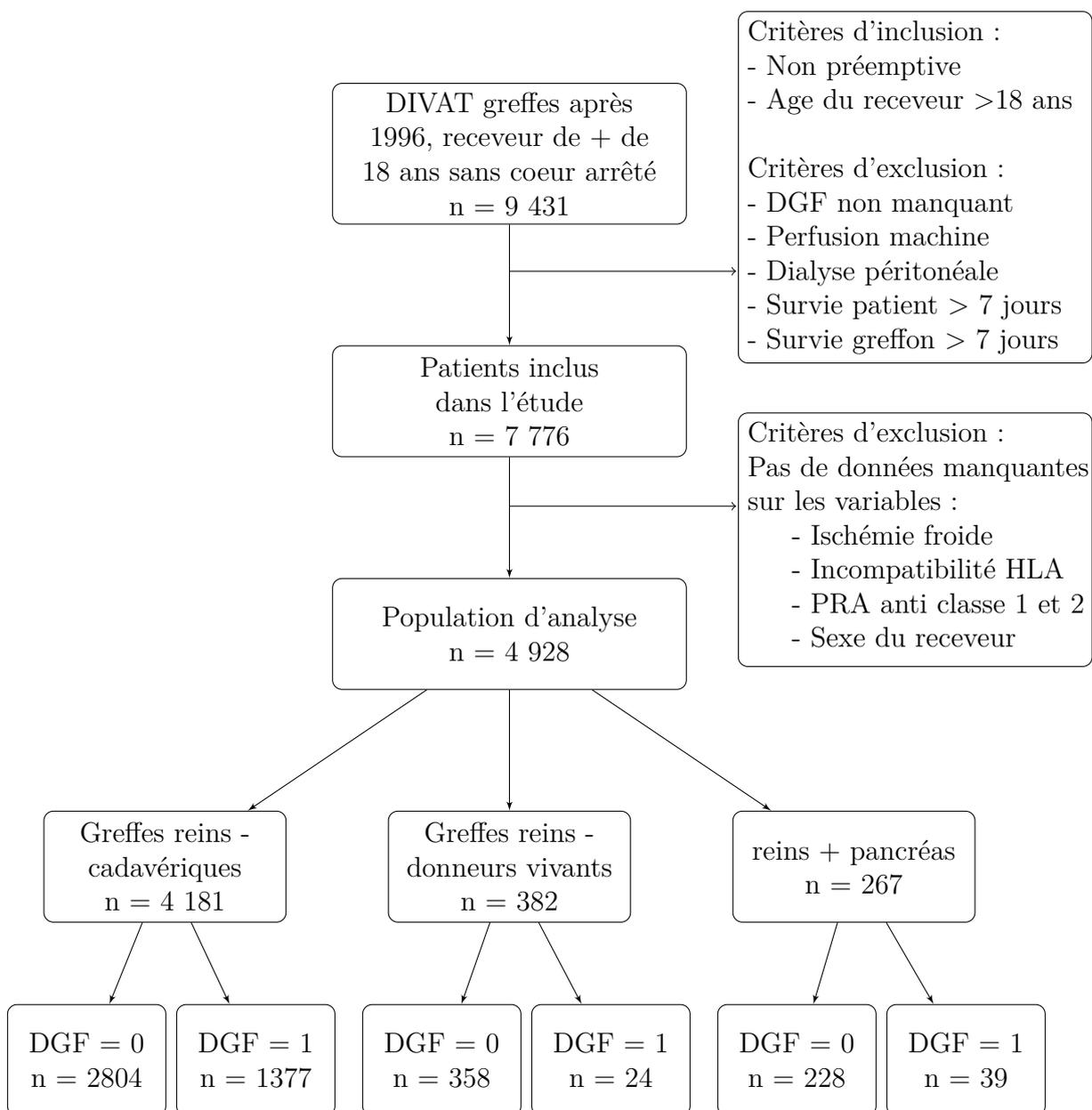


FIGURE 2 – Organigramme de la sélection des données de l'étude

ces types de greffes ne sont pas comparable et par manque de temps un seul type de greffe a pu être étudié dans ce rapport. Afin de s'approprier le sujet, une recherche bibliographique des articles traitant du DGF a été faite. Cette recherche a permis d'identifier les éventuels facteurs de risque du retard au démarrage du greffon et a ainsi permis de choisir les variables à extraire de la base données. Ces variables sont présentées dans la partie suivante.

4.2 Les données disponibles

Variables relatives au receveur

- ★ **Le sexe.**
- ★ **L'âge** à la date de greffe.
- ★ **L'IMC** (Indice de Masse Corporelle) à la date de greffe.
- ★ **La durée en dialyse** égale à la différence entre la date de première dialyse pour la greffe en cours et la date de greffe.
- ★ **Le rang de la greffe** indique le nombre de greffes précédemment subies par le patient (1^{ère} greffe, 2^{ème} ...).
- ★ **La maladie initiale** en distinguant les maladies susceptibles de récidiver sur le greffon des autres maladies.
- ★ **Le traitement à la greffe** en distinguant les traitements par induction déplétante (qui induit une diminution des lymphocytes) des traitements sans induction ou avec une induction non déplétante.
- ★ **Les antécédents** de diabète, d'HTA (Hypertension Artérielle), cardio-vasculaires, de dyslipidémie, d'hépatite B et de néoplasie (tumeur ou cancer).
- ★ **L'immunisation PRA** : Représente les anticorps réactifs contre les échantillons d'un panel. Mesure le degré d'immunisation du receveur aux différentes molécules de HLA présentes dans la population générale. Un pourcentage de PRA élevé indique un fort degré d'immunisation. Les PRA anti-lymphocytes T (ou PRA anti-classe I) se distinguent des PRA anti-lymphocytes B (ou PRA anti-classe II). Les PRA s'expriment en pourcentage mais les techniques de mesure étant très variables, les PRA sont dichotomisés en détectable ($>0\%$) et non-détectable ($=0\%$).

Variables relatives au donneur

- ★ **Le sexe.**
- ★ **L'âge** au prélèvement.
- ★ **La cause de décès.**
- ★ **La dobutamine** indique s'il y a eu prescription de dobutamine au donneur.
- ★ **L'adrénaline** indique s'il y a eu prescription d'adrénaline au donneur.
- ★ **Le taux de créatinine** juste avant le prélèvement (en $\mu\text{mol/L}$). Une forte concentration de créatinine dans le sang indique une insuffisance rénale.

Variables relatives à la greffe

- ★ **La durée d'ischémie froide** correspond au temps de conservation du greffon entre son prélèvement et la transplantation.
- ★ **Le type de greffe** code pour une greffe d'un rein unique ou une greffe de rein et pancréas.
- ★ **L'année de la greffe.**
- ★ **Le nombre d'incompatibilités HLA** entre le donneur et le receveur (varie entre 0 et 6). La transplantation d'organe est basée sur la recherche du meilleur receveur compatible HLA. Un nombre élevé d'incompatibilités HLA entre le donneur et le receveur conduit à un plus fort risque de rejet car une mauvaise compatibilité génétique entraînera une réaction importante du système immunitaire du receveur à l'encontre du greffon. Toutefois, des traitements immunosuppresseurs peuvent réduire cette action. Le nombre d'incompatibilités est renseigné sur les locus A, B, DR et ABDR.

4.3 Les analyses statistiques

4.3.1 L'approche couramment utilisée

L'étude ayant pour objectif de construire et de valider un score prédictif, notre échantillon d'étude a été scindé en deux échantillons de façon aléatoire selon un rapport deux tiers/un tiers. Nous avons ainsi un échantillon d'apprentissage (deux tiers des individus) sur lequel seront estimés les coefficients du modèle de régression logistique et un échantillon de validation (ou contrôle, un tiers des individus) qui permettra d'estimer le pouvoir discriminant du modèle obtenu sur l'échantillon précédent. En effet, il est important de ne pas étudier les capacités pronostiques du modèle sur le même échantillon de patients qui a servi à construire le modèle, au risque de surévaluer ses capacités pronostiques.

La première partie du travail a consisté à décrire l'échantillon d'apprentissage dans son ensemble et selon le DGF. Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart-type. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les fréquences relatives de chaque modalité. Pour toutes les variables, le nombre de données manquantes est indiqué. Les patients présentant un DGF et ceux n'en présentant pas sont comparés avec des tests de Student ou des tests du Chi2. Pour vérifier la comparabilité

de l'échantillon d'apprentissage et de l'échantillon contrôle, la moyenne et l'écart type des variables quantitatives ainsi que l'effectif et la fréquence de chaque modalité des variables qualitatives sont présentés dans chacun des deux échantillons. Aucun test statistique n'est réalisé, l'hypothèse nulle étant vraie par définition.

Ensuite, une régression logistique a été réalisée afin d'étudier l'association entre le retard au démarrage du greffon et les facteurs de risque potentiels. La régression logistique permet d'étudier la probabilité de survenu d'un DGF (variable qualitative binaire) à partir d'une ou plusieurs variables explicatives qui peuvent être quantitatives ou qualitatives. L'intérêt principal de cette méthode vient du fait que les paramètres de régression s'interprètent comme des rapports de cotes et qu'elle permet le contrôle des biais de confusion.

Soit Y la variable dépendante représentant la survenue de l'événement d'intérêt : $Y = 1$ si il y a un DGF et $Y = 0$ sinon, X_1, X_2, \dots, X_p les P variables explicatives. Le modèle de régression logistique s'écrit :

$$\text{logit}[P(Y = 1|x_i)] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p \quad (4.1)$$

La fonction de log vraisemblance du modèle qui dépend des paramètres $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k)$ s'écrit :

$$\begin{aligned} \log l(\beta) = & \sum_{i=1}^n [y_i(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik})] \\ & - \sum_{i=1}^n \log[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik})] \end{aligned} \quad (4.2)$$

où y_i est l'observation de Y pour le sujet i et x_{i1}, \dots, x_{ip} sont les observations des p variables explicatives X_1, \dots, X_p pour le sujet i ($i = 1, \dots, n$). La maximisation de cette fonction permet d'estimer les paramètres de régression :

$$\hat{\beta} = \arg \max_{\beta} \{\ell(\beta)\} \quad (4.3)$$

La première étape a été de vérifier l'hypothèse de log-linéarité pour les variables quantitatives. Pour ce faire, un graphique est réalisé pour chaque variable quantitative. Sur ce graphique, on représente la droite de la fonction *logit* lorsque la variable quantitative est codée en continu, et la courbe de la fonction *logit* lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle. Il s'agit d'une fonction polynomiale de degré 3 par morceaux. Sur chaque intervalle un polynôme est défini, les limites des intervalles sont appelés

nœuds, et la courbe a pour contrainte d'être continue en ces nœuds. Les nœuds correspondent aux quartiles de la variable. Le choix de garder la variable quantitative en continu ou de la transformer en classe se fait par interprétation visuelle des graphiques obtenus. La variable est gardée en continu dans le modèle si la courbe et la droite sont relativement proches. Nous avons choisi une transformation en classe pour obtenir des résultats interprétables facilement par les cliniciens, ce qui est difficile en conservant les splines.

Une fois les hypothèses du modèle vérifiées et le choix du codage des variables quantitatives réalisé, l'association entre chacune des variables explicatives et le DGF est testée avec un modèle de régression logistique univarié et un test de Wald (ou un test du rapport de vraisemblance pour les variables qualitatives à plus de deux modalités). Les variables significatives au seuil de 0,20 ainsi que les variables forcées sont gardées pour le modèle multivarié. De même, l'apport spécifique de plusieurs termes d'interaction, définis comme potentiellement pertinents par les cliniciens ou trouvés dans la littérature, sont testés (toujours à l'aide d'un test de Wald ou d'un test du rapport de vraisemblance) et inclus dans le modèle si significatifs au seuil de 0,05. Le seuil de 0,05 pour les termes d'interaction est préféré au seuil de 0,20 pour éviter l'obtention d'un modèle multivarié trop complexe avant la phase de sélection des variables explicatives.

Une sélection descendante manuelle sur le modèle multivarié est effectuée, ainsi le modèle est simplifié en enlevant un à un, les termes les moins significatifs et dont la pvalue est supérieure à 0,05. Pour éviter de supprimer des facteurs de confusion, on vérifie que la sortie de la variable du modèle ne change pas l'estimation des rapports de cotes associés aux autres variables (variation relative <20%).

A l'issue de la procédure de sélection des variables, l'adéquation du modèle de régression logistique est étudiée, c'est à dire comparer les valeurs observées de la variable dépendante aux valeurs prédites par le modèle. Pour cela, le test d'Hosmer et Lemeshow est utilisé [25].

Enfin, pour faire le lien avec la partie suivante du travail qui a un objectif prédictif, la qualité discriminante du modèle est évaluée en traçant la courbe ROC qui représente la sensibilité (Se) en fonction de la spécificité (1 - Sp) pour toutes les valeurs seuils d'un test binaire basé sur le prédicteur linéaire du modèle logistique final. Plus précisément, un score \hat{Z}_i est calculé pour chaque sujet i tel que :

$$\hat{Z}_i = \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip} \quad (4.4)$$

Le sujet i est prédit avec un DGF si $\hat{Z}_i \geq s$ et sans DGF si $\hat{Z}_i < s$. s représente les

valeurs seuils.

Ce score est également calculé pour les sujets de l'échantillon de validation en utilisant les coefficients de régression estimés sur l'échantillon d'apprentissage. L'indicateur utilisé comme critère de mesure de la qualité discriminante du modèle est l'aire sous la courbe ROC (AUC).

La courbe ROC, l'aire sous la courbe et son intervalle de confiance sont calculés de deux façons. Tout d'abord d'une manière non paramétrique en utilisant la technique du bootstrap. Le bootstrap désigne un ensemble de méthodes qui consistent à faire de l'inférence statistique sur de « nouveaux » échantillons issus de B tirages aléatoires avec remise de même taille n que l'échantillon initial. On analyse ensuite les nouvelles observations ainsi obtenues pour affiner l'inférence faite sur les observations initiales. Dans cette étude, B a été fixé à 1 000. La courbe ROC peut être estimée par la moyenne des 1 000 courbes ROC obtenues et son intervalle de confiance à 95% par les percentiles à 2,5% et 97,5%. L'histogramme des 1 000 AUC obtenues par bootstrap est tracé, si la normalité est acceptable, l'aire sous la courbe peut également être calculée de façon paramétrique [26, 27].

$$A = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \delta(z_i^1 > z_j^0)}{mn} \quad (4.5)$$

où m représente le nombre d'individus avec un DGF et n le nombre d'individus n'ayant pas de DGF. Soient $z_1^{(1)}, \dots, z_m^{(1)}$ les valeurs ordonnées du score Z sur les individus ayant un DGF et $z_1^{(0)}, \dots, z_n^{(0)}$ les valeurs ordonnées du score Z sur les individus n'ayant pas de DGF. $\delta(a)$ égal 1 si a est vraie et 0 sinon. Alors A est l'AUC associée au score Z .

$$\sigma_A^2 = \frac{A(1-A) + (m-1)(P_{xxy} - A^2) + (n-1)(P_{xyy} - A^2)}{mn} \quad (4.6)$$

où $P_{xxy} = \frac{A}{2-A}$ et $P_{xyy} = \frac{2A^2}{1+A}$. La courbe ROC est tracée pour l'échantillon d'apprentissage et pour l'échantillon de validation, les deux AUC sont comparées afin d'évaluer le sur-ajustement.

4.3.2 Une approche plus originale

La deuxième partie de ce travail a pour objectif de construire un score prédictif du retard au démarrage du greffon, en utilisant l'approche LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) qui consiste à maximiser la vraisemblance pénalisée par la norme L1 des coefficients de régression [28]. Cette technique permet de sélectionner

les variables selon la vraisemblance pénalisée et donc sur l'information qu'apportent les variables au modèle au lieu de les sélectionner sur la pvalue :

$$\hat{\beta} = \arg \max_{\beta} \left\{ \ell(\beta) - \lambda \sum_{p=1}^P |\beta_p| \right\} \quad (4.7)$$

où λ est un paramètre de régularisation, $\sum_{p=1}^P |\beta_p|$ est la norme L_1 des coefficients. Cette pénalisation permet d'obtenir un modèle parcimonieux de par le fait que certains coefficients sont rétrécis et que d'autres sont annulés exactement [29]. Si $\lambda \rightarrow \infty$ alors aucune variable n'est retenue dans le modèle. Au contraire si $\lambda = 0$, le modèle logistique classique est obtenu par maximisation de la log vraisemblance (4.2). Le paramètre λ est estimé par validation croisée, l'échantillon est divisé en K groupes de même taille ($k = 1, \dots, K$) :

$$\text{où } CV(\lambda) = \sum_{k=1}^K \ell(\hat{\beta}_{(-k)}(\lambda)) - \ell_{(-k)}(\hat{\beta}_{(-k)}(\lambda)) \quad (4.8)$$

avec

$$\hat{\lambda} = \arg \max_{\lambda} \{CV(\lambda)\} \quad (4.9)$$

- $\hat{\beta}_{(-k)}(\lambda)$ l'estimation de β sans le $k^{\text{ième}}$ groupe,
- $\ell_{(-k)}(\hat{\beta}_{(-k)}(\lambda))$ la log vraisemblance partielle correspondante et
- $\ell(\hat{\beta}_{(-k)}(\lambda))$ la log vraisemblance partielle avec tous les patients mais avec les paramètres précédents estimés sans le $k^{\text{ième}}$ groupe.

Le paramètre λ est estimé en maximisant ce critère de validation croisée [30]. Les coefficients de régression peuvent être déterminés en maximisant la log-vraisemblance pénalisée sachant cette estimation de λ . Afin d'évaluer les capacités pronostiques du modèle obtenu, utiliser la même méthode que précédemment (courbes ROC apprentissage / validation) était possible. Cependant, nous avons choisi d'estimer une courbe ROC basée sur l'estimateur 0,632+. L'avantage principal de cette méthode est de ne pas à avoir à séparer l'échantillon en deux sous-ensembles. Pour cela, à chaque itération de bootstrap, un modèle logistique avec une pénalité lasso est estimé. La valeur du paramètre de régularisation est également déterminée par validation croisée à chaque itération.

Soit Z le score pronostique, si Z est supérieur à la valeur seuil s , il prédit l'apparition d'un DGF. Le taux de faux négatifs (FNR) et le taux de faux positifs (FPR) sont donc respectivement $FNR(s) = P(\hat{z} < s | DGF = 1)$ et $FPR(s) = P(\hat{z} > s | DGF = 0)$. Soit

B échantillons de bootstrap ($b = 1, \dots, B$) de taille n avec remise. Par maximisation du critère de validation croisée [30], les individus inclus dans l'échantillon de bootstrap sont utilisés pour estimer le paramètre de pénalisation $\hat{\lambda}^b$ et les coefficients de régression $\hat{\beta}^b$. A partir des estimations de $\hat{\lambda}^b$ et de $\hat{\beta}^b$, le FNR et le FPR peuvent être calculés en utilisant les individus non inclus dans l'échantillon de bootstrap, respectivement $\widehat{FNR}^b(s)$ et $\widehat{FPR}^b(s)$. Les taux d'erreur estimés par *bootstrap cross-validation* (BCV) sont obtenus par les moyennes :

$$\widehat{FNR}^{BCV}(s) = B^{-1} \sum_{b=1}^B \widehat{FNR}^b(s) \quad (4.10)$$

$$\widehat{FPR}^{BCV}(s) = B^{-1} \sum_{b=1}^B \widehat{FPR}^b(s) \quad (4.11)$$

Les capacités pronostiques du score \hat{z} peuvent être résumés par la courbe ROC et son AUC : $1 - \widehat{FNR}^{BCV}(s)$ est tracé en fonction de $\widehat{FPR}^{BCV}(s)$ pour toutes les valeurs de s . Si N est suffisamment grand ($N > 40$), la probabilité qu'un individu soit tiré au sort dans l'échantillon de bootstrap est $1 - (1 - 1/N)^N \approx 0,632$. La proportion de 0,368 est composée d'individus indépendants entre eux alors que la proportion 0,632 est composée d'individus pouvant être répliqués, ce qui peut causer une sous-estimation de la capacité pronostique par l'estimateur BCV précédent. Pour corriger cela, Efron [31] propose l'estimateur par bootstrap 0,632 :

$$\widehat{FNR}^{632}(s) = 0,368 \overline{FNR}(s) + 0,632 \widehat{FNR}^{BCV}(s) \quad (4.12)$$

$$\widehat{FPR}^{632}(s) = 0,368 \overline{FPR}(s) + 0,632 \widehat{FPR}^{BCV}(s) \quad (4.13)$$

Où $\overline{FNR}(s)$ et $\overline{FPR}(s)$ sont les taux d'erreur *apparents*. Ils sont calculés de façon similaire à (4.10) et (4.11), mais en utilisant les B taux d'erreur obtenus sur les individus inclus dans l'échantillon de bootstrap. La courbe ROC correspondante est $\{\widehat{FPR}^{632}(s), 1 - \widehat{FNR}^{632}(s), s \in \mathfrak{R}\}$ et \widehat{AUC}^{632} est l'estimation correspondante de l'aire sous la courbe.

Cependant, cette approche peut surestimer la capacité pronostique en présence d'un fort sur-ajustement des données où les capacités *apparentes* de prédiction peuvent être proches de la perfection. Efron et Tibshirani [32] ont proposé l'estimateur 0,632+ comme estimateur moins biaisé. Il convient de définir le taux de non-information associé avec le FNR et le FPR , il peut être estimé en utilisant l'ensemble des données tel

que : $\hat{\gamma}_{FNR}(s) = 1 - \hat{\gamma}_{FPR}(s) = \hat{G}(s)$, où $\hat{G}(s)$ est la fonction de répartition empirique de \hat{z} dans s , qui équivaut à $N^{-1} \sum_{j=1}^N \delta(\hat{z}_j < s)$. $\delta(a)$ égal 1 si a est vraie et 0 sinon. En effet les probabilités conditionnelles FNR et FPR sont égales aux probabilités marginales correspondantes en cas d'indépendance entre Z et Y . Ces probabilités de non-information sont utilisées pour définir les taux de sur-ajustement suivant :

$$\hat{r}_{FNR}(s) = \left\{ \widehat{FNR}^{BCV}(s) - \overline{FNR}(s) \right\} / \left\{ \hat{\gamma}_{FNR}(s) - \overline{FNR}(s) \right\} \quad (4.14)$$

$$\hat{r}_{FPR}(s) = \left\{ \widehat{FPR}^{BCV}(s) - \overline{FPR}(s) \right\} / \left\{ \hat{\gamma}_{FPR}(s) - \overline{FPR}(s) \right\} \quad (4.15)$$

Ces taux sont assignés à 0 pour les valeurs négatives et à 1 pour les valeurs supérieures à 1. Les estimations par bootstrap 0,632+ des taux de faux positifs et de faux négatifs sont définis comme suit :

$$\widehat{FNR}^{632+}(s) = \{1 - \psi(\hat{r}_{FNR}(s))\} \overline{FNR}(s) + \psi(\hat{r}_{FNR}(s)) \widehat{FNR}^{BCV}(s) \quad (4.16)$$

$$\widehat{FPR}^{632+}(s) = \{1 - \psi(\hat{r}_{FPR}(s))\} \overline{FPR}(s) + \psi(\hat{r}_{FPR}(s)) \widehat{FPR}^{BCV}(s) \quad (4.17)$$

où $\psi(x) = 0,632/(1 - 0,368x)$. La courbe ROC correspondante est $\{\widehat{FPR}^{632+}(s), 1 - \widehat{FNR}^{632+}(s), s \in \mathfrak{R}\}$ et \widehat{AUC}^{632+} est l'estimation par bootstrap 0,632+ de l'aire sous la courbe.

Cette méthode de ré-échantillonnage ne nécessite pas de séparer les données en deux échantillons et offre donc la possibilité de travailler sur l'ensemble des données disponibles. Elle offre également une garantie vis à vis de la qualité des résultats puisqu'il n'est pas possible de choisir un partitionnement "apprentissage/validation" pour lequel les résultats sont les plus probants. Cet estimateur par bootstrap 0,632+ a été proposé par Efron et Tibshirani [32] pour l'estimation des courbes ROC diagnostiques. L'originalité de notre approche est de coupler un modèle logistique avec pénalisation de LASSO. Ce type de couplage a récemment été proposé pour traiter de l'estimation d'une signature pronostique à partir de puces ADN et en présence d'une variable à expliquer censurée ou tronquée [33]. Même, si ce type d'approche est particulièrement adaptée aux données de très grandes dimensions (nombre de variables explicatives bien supérieur au nombre d'individus), nous avons voulu évaluer comment se comportait la méthode dans cette situation plus classique où le nombre d'individus est supérieur au nombre de facteurs explicatifs et où les données sont complètes.

4.3.3 Estimation alternative du paramètre de régularisation λ

L'objectif de l'étude est de trouver un score pronostique du DGF permettant de prédire au mieux la survenue d'un retard au démarrage du greffon. Cependant, il est intéressant de mettre en rapport la qualité prédictive du modèle et le nombre de variables qu'il contient. En effet, moins le score contiendra de variables plus il sera simple à mettre en œuvre. Le score ne pourra être calculé que dans les centres disposant de l'ensemble des informations nécessaire à son calcul, un score basé sur un nombre trop important de variables peut donc vite devenir inutilisable. Il s'agit de la limite majeure du travail de Irish et al. [18].

De plus, la méthode précédente d'estimation du λ est non déterministe et pose des problèmes de convergence sur nos données. L'avantage de cette méthode d'estimation du λ était sa rapidité de calcul à mettre en rapport avec le nombre d'itérations du bootstrap.

Ces deux remarques ont conduit à ne pas estimer λ à chaque itération mais à calculer l'estimateur $0,632+$ pour un vecteur de λ fixé. Ceci est une légère violation de la méthode de ré-échantillonnage où tout le modèle doit être ré-estimé à chaque itération, y compris sa complexité. Néanmoins, cette violation permet à l'utilisateur de définir une complexité du score adaptée à la problématique et d'éviter les problèmes de convergence dans l'estimation répétée de λ .

Chapitre 5

Resultats

5.1 Description des données utilisées

Après application des critères d'inclusion et d'exclusion la base de données contient 4181 patients transplantés depuis 1996 d'un rein seul provenant d'un donneur cadavérique. Parmi ces 4181 patients, 2804 (67,1%) n'ont pas de dialyse dans les sept premiers jours suivant la transplantation (ils ne présentent donc pas de DGF) et 1377 (32,9%) ont une dialyse dans les sept premiers jours suivant la transplantation. Les échantillons d'apprentissage ($n = 2779$) et de validation ($n = 1402$) ont été obtenus par tirage au sort, la description de l'échantillon d'apprentissage est présentée ci-après.

5.2 Description de l'échantillon d'étude

Les effectifs sont importants dans les deux groupes, les p-values sont donc à interpréter avec prudence. L'hyper-puissance peut expliquer que toutes les différences sont statistiquement significatives. Il faut interpréter les résultats d'un point de vue pratique, en se demandant si les différences observées entre les deux groupes sont cliniquement pertinentes. Les tableaux 1, 2, 3 et 4 présentent le descriptif des variables en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage. L'ischémie froide, qui représente le temps de stockage à froid du greffon, est en moyenne de 21,5 heures, avec un temps moyen d'ischémie froide de 4,5 heures supérieur dans le groupe des patients ayant fait un DGF par rapport aux patients n'ayant pas fait de DGF. Les moyennes d'âge des donneurs et des receveurs sont proches, respectivement 48,9 et 50,0 ans et légèrement plus élevées chez les patients présentant un retard au démarrage. L'IMC moyen des receveurs est d'environ 23,9 kg/m² avec peu d'écart entre les deux groupes. La créatinine du donneur (dont un taux élevé indique une défaillance de sa fonction rénale) est en moyenne de 95,3 $\mu\text{mol/L}$ et est nettement supérieure chez les sujets ayant eu un DGF. La durée en

dialyse, qui indique le temps passé par le patient entre son entrée en IRT et sa greffe, est en moyenne de 4,1 ans. Cette durée moyenne est légèrement supérieure dans le groupe des patients ayant fait un DGF (4,0 années contre 4,4 années).

L'échantillon d'étude initial a été divisé en proportion de deux tiers et un tiers de façon aléatoire (échantillons d'apprentissage et contrôle). Les tableaux 11, 12 et 13 en annexe 2 décrivent les variables sur ces deux échantillons et permettent de vérifier l'homogénéité des deux échantillons.

TABLE 1 – Description des variables quantitatives en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage

	Nombre de valeurs manquantes	Global (n=2779)		DGF=0 (n=1861)		DGF=1 (n=918)		pvalue
		moyenne	e-t	moyenne	e-t	moyenne	e-t	
Ischémie froide (en heures)	0	21,51	8,17	20,01	7,51	24,55	8,59	<0,0001
Age du receveur (en années)	0	50,01	13,37	49,18	13,37	51,67	13,24	<0,0001
Age du donneur (en années)	11	48,90	16,02	47,33	16,58	52,07	14,31	<0,0001
IMC	35	23,91	4,30	23,51	4,11	24,73	4,55	<0,0001
Créatinine du donneur (en $\mu\text{mol/L}$)	45	95,30	57,47	89,92	51,27	106,13	67,01	<0,0001
Durée en dialyse (en années)	2	4,13	3,88	4,00	3,72	4,40	4,17	0,0154

TABLE 2 – Description des variables qualitatives en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage (première partie)

	Nombre de valeurs manquantes	Global (n=2779)		DGF=0 (n=1861)		DGF=1 (n=918)		pvalue
		effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%	
Sexe du receveur	0							0,1803
Homme		1716	61,7	1133	60,9	583	63,5	
Femme		1063	38,3	728	39,1	335	36,5	
Sexe du donneur	19							0,0244
Homme		1706	61,8	1114	60,3	592	64,8	
Femme		1054	38,2	732	39,7	322	35,2	
Rang de la greffe	0							0,1142
Première		2157	77,6	1448	77,8	709	77,2	
Deuxième		507	18,2	346	18,6	161	17,5	
3 ou plus		115	4,1	67	3,6	48	5,2	
Cause de deces du donneur	68							0,0597
Causes vasculaires		1504	55,5	984	54,2	520	58,0	
Autres		1207	44,5	831	45,8	376	42,0	
Traitement à la greffe	0							0,0001
Induction dépletante		1391	50,1	980	52,7	411	44,8	
Induction non dépletante		1388	49,9	881	47,3	507	55,2	
ou pas d'induction								
Antécédent de diabète	0							0,0599
Oui		287	10,3	178	9,6	109	11,9	
Non		2492	89,7	1683	90,4	809	88,1	
Antécédent d'HTA	0							0,3822
Oui		2260	81,3	1505	80,9	755	82,2	
Non		519	18,7	356	19,1	163	17,8	

TABLE 3 – Description des variables qualitatives en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage (deuxième partie)

	Nombre de valeurs manquantes	Global (n=2779)		DGF=0 (n=1861)		DGF=1 (n=918)		pvalue
		effectifs	% effectifs	effectifs	% effectifs	effectifs	% effectifs	
Antécédent cardio-vasculaire hors HTA	0							<0,0001
Oui		1068	38,4	664	35,7	404	44,0	
Non		1711	61,6	1197	64,3	514	56,0	
Antécédent de dyslipidémie	0							0,1090
Oui		737	26,5	476	25,6	261	28,4	
Non		2042	73,5	1385	74,4	657	71,6	
Antécédent d'hépatite B	0							0,0398
Oui		216	7,8	131	7,0	85	9,3	
Non		2563	92,2	1730	93,0	833	90,7	
Antécédent de néoplasie	0							0,8418
Oui		250	9,0	166	8,9	84	9,2	
Non		2529	91,0	1695	91,1	834	90,8	
PRA anti-classe I	0							0,4711
Oui (détectable)		892	32,1	589	31,6	303	33,0	
Non (indétectable)		1887	67,9	1272	68,4	615	67,0	
PRA anti-classe II	0							0,2491
Oui (détectable)		892	32,1	584	31,4	308	33,6	
Non (indétectable)		1887	67,9	1277	68,6	610	66,4	
Type de maladie initiale	5							0,1516
Maladie récidivante		929	33,5	639	34,4	290	31,7	
Autre		1845	66,5	1219	65,6	626	68,3	
Année de la greffe	0							<0,0001
1996 à 2001		553	19,9	309	16,6	244	26,6	
2002 à 2006		930	33,5	587	31,5	343	37,4	
2007 et plus		1296	46,6	965	51,9	331	36,1	

TABLE 4 – Description des variables qualitatives en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage (troisième partie)

	Nombre de valeurs manquantes	Global (n=2779)		DGF=0 (n=1861)		DGF=1 (n=918)		pvalue
		effectifs	%	effectifs	%	effectifs	%	
Prescription de dobutamine au donneur	350							0,0018
Oui		508	20,9	306	19,1	202	24,5	
Non		1921	79,1	1299	80,9	622	75,5	
Prescription d'adrenaline au donneur	378							0,0118
Oui		833	34,7	526	33,0	307	38,1	
Non		1568	65,3	1070	67,0	498	61,9	
Incompatibilité donneur receveur sur locus A	0							0,6199
0		668	24,0	437	23,5	231	25,2	
1		1519	54,7	1024	55,0	495	53,9	
2		592	21,3	400	21,5	192	20,9	
Incompatibilité donneur receveur sur locus B	0							0,4312
0		435	15,7	291	15,6	144	15,7	
1		1262	45,4	860	46,2	402	43,8	
2		1082	38,9	710	38,2	372	40,5	
Incompatibilité donneur receveur sur locus DR	0							0,4312
0		904	32,5	593	31,9	311	33,9	
1		1419	51,1	971	52,2	448	48,8	
2		456	16,4	297	16,0	159	17,3	
Incompatibilité D/R sur locus A, B et DR	0							0,4312
0 à 4		2448	88,1	1657	89,0	791	86,2	
5 à 6		331	11,9	204	11,0	127	13,8	

5.3 L'étude des facteurs de risque de DGF

5.3.1 Analyses univariées

L'hypothèse de log-linéarité est vérifiée pour chaque variable quantitative, il en résulte que la créatinine du donneur et la durée en dialyse ne respectent pas cette hypothèse. Ces 2 variables sont recodées en 2 variables qualitatives à 4 classes selon leurs quartiles. Les graphiques ayant servi à prendre la décision sont présentés en annexe (cf. annexe 3).

Les variables significatives au seuil de 0,20 ainsi que les variables forcées seront testées pour le modèle multivarié.

Le tableau 5, 6 et 7 montrent que 5 variables ne sont pas significatives : les antécédents d'HTA, les antécédents de néoplasie, et les incompatibilités HLA sur les locus A, B ou DR ne seront pas incluses dans l'analyse multivariée, au contraire les PRA anti-classe I et les PRA anti-classe II sont forcés dans cette étude. Les deux modalités intermédiaires de la créatinine du donneur ($[63-82[\mu\text{mol/L}$ et $[82-108[\mu\text{mol/L}$) ont le même rapport de cote, elles seront regroupées en une seule modalité dans le modèle multivarié.

TABLE 5 – Résultats de l’analyse univariée sur l’échantillon d’apprentissage (première partie)

	RC	IC 95%	pvalue
Ischémie (en heures)	1,07	[1,06 - 1,08]	<0,0001
Age du receveur (en années)	1,01	[1,01 - 1,02]	<0,0001
Age du donneur (en années)	1,02	[1,01 - 1,02]	<0,0001
IMC	1,07	[1,05 - 1,09]	<0,0001
Créatinine du donneur			<0,0001
<63 $\mu\text{mol/L}$	1,00		
[63-82[$\mu\text{mol/L}$	1,24	[0,98 - 1,57]	
[82-108[$\mu\text{mol/L}$	1,24	[0,98 - 1,57]	
$\geq 108 \mu\text{mol/L}$	2,29	[1,82 - 2,88]	
Durée en dialyse (en années)			0,0345
Moins d’un an et demi	1,00		
Entre un an et demi et 3 ans	1,38	[1,10 - 1,73]	
Entre 3 et 5 ans	1,28	[1,02 - 1,60]	
5ans ou plus	1,27	[1,01 - 1,60]	
Sexe du receveur			0,1796
Femme	1,00		
Homme	1,12	[0,95 - 1,32]	
Sexe du donneur			0,0240
Femme	1,00		
Homme	1,21	[1,03 - 1,43]	
Rang de la greffe			0,1226
Première	1,00		
Deuxième	0,95	[0,77 - 1,17]	
3 ou plus	1,46	[0,99 - 2,14]	
Cause de deces du donneur			0,0594
Autres	1,00		
Causes vasculaires	1,17	[0,99 - 1,37]	
Traitement à la Greffe			0,0001
Induction dépletante	1,00		
Induction non dépletante ou pas d’induction	1,37	[1,17 - 1,61]	
Antécédent de diabète			0,0626
Non	1,00		
Oui	1,27	[0,99 - 1,64]	

TABLE 6 – Résultats de l’analyse univariée sur l’échantillon d’apprentissage (deuxième partie)

	RC	IC95%	pvalue
Antécédent d’HTA			0,3806
Non	1,00		
Oui	1,10	[0,89 - 1,35]	
Antécédent cardio-vasculaire hors HTA			<0,0001
Non	1,00		
Oui	1,42	[1,21 - 1,66]	
Antécédent de dyslipidémie			0,1103
Non	1,00		
Oui	1,16	[0,97 - 1,38]	
Antécédent d’hépatite B			0,0424
Non	1,00		
Oui	1,35	[1,01 - 1,79]	
Antécédent de néoplasie			0,8420
Non	1,00		
Oui	1,03	[0,78 - 1,35]	
PRA anti-classe I			0,4717
Non	1,00		
Oui	1,06	[0,90 - 1,26]	
PRA anti-classe II			0,2500
Non	1,00		
Oui	1,10	[0,93 - 1,31]	
Type de maladie initiale			0,1506
Autres	1,00		
Maladie récidivante	0,88	[0,75 - 1,05]	
Année de la greffe			<0,0001
1996 à 2001	1,00		
2002 à 2006	0,74	[0,60 - 0,92]	
2007 et plus	0,43	[0,35 - 0,54]	
Prescription de dobutamine au donneur			0,0019
Non	1,00		
Oui	1,38	[1,13 - 1,69]	
Prescription d’adrénaline au donneur			0,0121
Non	1,00		
Oui	1,25	[1,05 - 1,50]	

TABLE 7 – Résultats de l’analyse univariée sur l’échantillon d’apprentissage (troisième partie)

	RC	IC95%	pvalue
Incompatibilité donneur receveur sur locus A			0,6214
0	1,00		
1	0,91	[0,76 - 1,11]	
2	0,91	[0,72 - 1,15]	
Incompatibilité donneur receveur sur locus B			0,4315
0	1,00		
1	0,94	[0,75 - 1,19]	
2	1,06	[0,84 - 1,34]	
Incompatibilité donneur receveur sur locus DR			0,2429
0	1,00		
1	0,88	[0,74 - 1,05]	
2	1,02	[0,80 - 1,29]	
Incompatibilité sur locus A, B et DR			0,0296
0 à 4	1,00		
5 à 6	1,30	[1,03 - 1,65]	

5.3.2 Interactions potentielles

La seconde étape est de tester les interactions, toutes celles qui sont significatives au seuil de 0,05 seront incluses dans le modèle multivarié. Les interactions entre le sexe du receveur et l'âge du receveur [34] et entre les antécédents de diabète et le sexe du receveur [20] sont testées car elles ont été trouvées dans la littérature. 4 autres interactions ont été testées :

- Age du receveur et cause de décès du donneur.
- Age du receveur et âge du donneur.
- Age du donneur et créatinine du donneur.
- Traitement à la greffe et PRA (anti classe I ou II).

TABLE 8 – Résultats des tests d'interaction cliniquement pertinentes

Termes d'interaction	RV*	Degré de libertés	pvalue
Sexe du receveur et age du receveur	1,75	1	0,1872
Antécédent de diabète et sexe du receveur	2,14	1	0,1429
Age du receveur et cause de décès du donneur	0,02	1	0,8997
Age du receveur et age du donneur	7,50	1	0,0059
Age du donneur et créatinine du donneur	2,05	3	0,5623
Traitement à la greffe et PRA anti-classe I	0,02	1	0,8829
Traitement à la greffe et PRA anti-classe II	0,24	1	0,6252

*Statistique du test du Rapport de Vraisemblance

Seule l'interaction entre l'âge du donneur et l'âge du receveur est significative au risque 5%. Cette interaction est donc la seule qui sera introduite dans le modèle multivarié.

5.3.3 Analyse multivariée

Les variables retenues dans le modèle final sont l'ischémie froide, l'âge du donneur, l'IMC, l'année de la greffe, le traitement à la greffe, la créatinine, le sexe du receveur, les PRA anti classe I, les PRA anti classe II et les incompatibilités HLA sur locus ABDR.

Toutes les autres variables étant constantes par ailleurs, si on compare deux groupes de patients dont l'un avec une ischémie froide de 6 heures de plus que l'autre, le risque¹ de DGF est multiplié par 1,49 (IC95% = [1,39 - 1,59]) chez ceux qui ont une ischémie froide de 6 heures supérieure.

Si on compare deux groupes de patients identiques sur les variables explicatives, mais dont l'un est issu d'un donneur de 10 ans plus âgé que l'autre, le risque¹ de DGF est multiplié par 1,31 (IC95% = [1,23 - 1,39]).

De la même manière, un IMC élevé augmente le risque de DGF ($p < 0,0001$).

De plus, le risque de DGF est plus faible pour les greffes plus récentes ($p < 0,0001$).

Le traitement à la greffe est aussi significativement associé au DGF ($p < 0,0001$) : le risque de DGF est plus élevé chez les patients avec une induction non déplétante ou pas induction par rapport à ceux ayant un traitement par induction déplétante.

Un taux de créatinine du donneur supérieur ou égal à 108 $\mu\text{mol/L}$ multiplie par 2,5 le risque¹ de DGF par rapport aux greffons provenant d'un donneur ayant un taux de créatinine inférieur à 63 $\mu\text{mol/L}$. Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les patients recevant un greffon d'un donneur dont le taux de créatine est entre 63 et 108 $\mu\text{mol/L}$ et ceux recevant un greffon d'un donneur dont le taux de créatinine est inférieur à 63 $\mu\text{mol/L}$.

Aucune association significative n'est mise en évidence entre le DGF et le sexe du receveur et les incompatibilités HLA sur locus ABDR.

Contrairement aux PRA anti-classe II, les PRA anti-classe I sont significativement associées au DGF ($p = 0,0328$) : avoir des PRA anti-classe I détectables semble augmenter le risque de DGF.

1. On parle ici de risque mais il faudrait plutôt utiliser le terme « cote ». Cependant, nous nous accordons cette liberté pour que ce support soit utile pour les cliniciens

CHAPITRE 5. RESULTATS

TABLE 9 – Résultats du modèle final de régression logistique multivariée sur l'échantillon d'apprentissage (n = 2693)

	RC	IC95%	pvalue
Ischémie (en heures)	1,07	[1,06 - 1,08]	<0,0001
Age du donneur (en années)	1,03	[1,02 - 1,03]	<0,0001
IMC	1,08	[1,05 - 1,10]	<0,0001
Année de la greffe			<0,0001*
1996 à 2001	1,00	-	-
2002 à 2006	0,61	[0,48 - 0,78]	0,0001
2007 et plus	0,41	[0,32 - 0,52]	<0,0001
Traitement à la greffe			<0,0001*
Induction déplétante	1,00	-	-
Induction non déplétante ou pas d'induction	1,63	[1,35 - 1,96]	<0,0001
Créatinine du donneur			<0,0001*
<63 $\mu\text{mol/L}$	1,00	-	-
[63 - 108[$\mu\text{mol/L}$	1,20	[0,96 - 1,50]	0,1810
$\geq 108 \mu\text{mol/L}$	2,56	[1,99 - 3,30]	<0,0001
Sexe du receveur			
Femme	1,00	-	-
Homme	1,05	[0,88 - 1,27]	0,5719
PRA anti-classe I			
Non détectable	1,00	-	-
Détectable	1,29	[1,02 - 1,63]	0,0328
PRA anti-classe II			
Non détectable	1,00	-	-
Détectable	1,12	[0,89 - 1,41]	0,3262
Incompatibilité sur locus A, B et DR			
0 à 4	1,00	-	-
5 à 6	1,17	[0,98 - 1,40]	0,0884

*Test du rapport de vraisemblance

5.3.4 Etude de l'adéquation du modèle logistique

Test d'adéquation du modèle

Le test de Hosmer et Lemeshow est réalisé afin de tester l'adéquation du modèle. L'hypothèse nulle testée est l'adéquation du modèle. Ici la pvalue obtenue est égale à 0,2354, l'hypothèse nulle ne peut pas être rejetée.

Evaluation du pouvoir discriminant du modèle

Tout d'abord, la normalité des aires sous la courbe est vérifiée à l'aide d'un bootstrap de taille 1 000. La figure 3 montre cette distribution des 1 000 AUC. Les aires sous la courbe et leurs intervalles de confiance peuvent donc être calculés de façon paramétrique (équations 4.5 et 4.6).

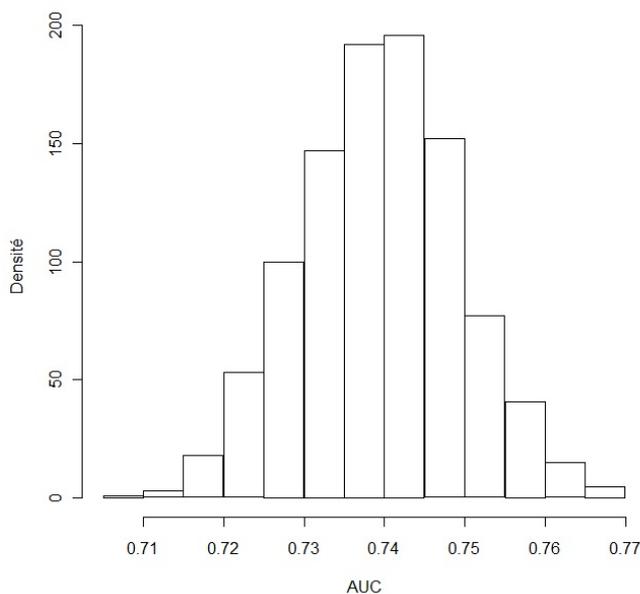


FIGURE 3 – Histogramme des 1000 AUC obtenues par bootstrap sur l'échantillon d'apprentissage.

La figure 12 montre les courbes ROC obtenues sur les échantillons d'apprentissage et de validation. L'aire sous la courbe estimée de façon paramétrique sur l'échantillon d'apprentissage est de 0,74 son intervalle de confiance à 95% est [0,72 - 0,76] (identique par bootstrap). L'aire sur l'échantillon de validation est de 0,71 [0,68 - 0,74] (identique par bootstrap). Les deux aires sous la courbe sont proches, celle obtenue sur l'échantillon de validation est légèrement plus faible que celle obtenue sur l'échantillon d'apprentissage. Ce faible écart observé entre les AUC des deux échantillons illustre l'absence de

sur-ajustement, ce qui n'est pas surprenant étant donné que le nombre d'individus est largement supérieur au nombre de variables. Le résultat principal reste l'aire à partir de l'échantillon de validation, elle se traduit par une bonne capacité pronostique du modèle (score basé sur 10 variables). Ce résultat est très proche de celui obtenu par Irish [18] (avec un c-index=0,704).

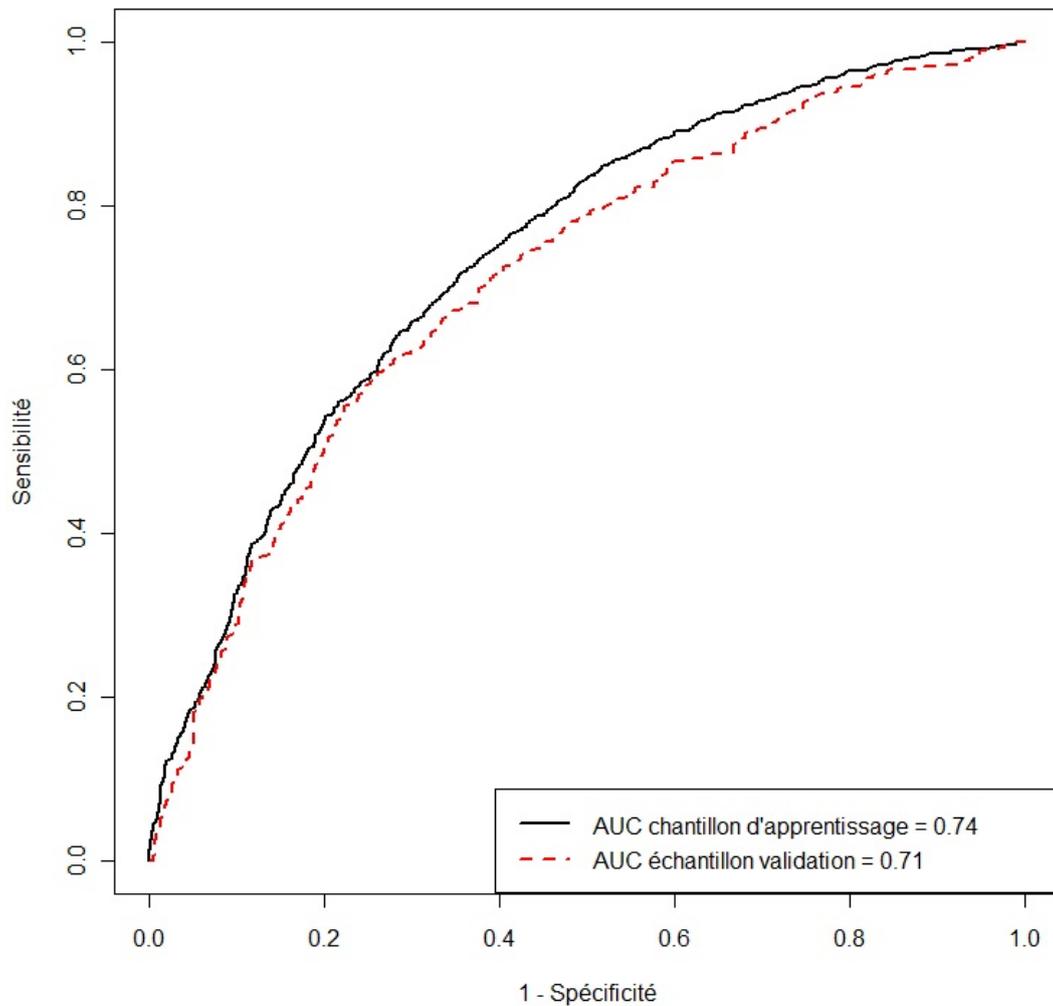


FIGURE 4 – Courbes ROC obtenues sur l'échantillon d'apprentissage et sur l'échantillon de validation.

5.4 Pénalisation de LASSO et bootstrap 0,632+

Toutes les variables sont incluses dans le modèle ainsi que les interactions testées dans le tableau 8. Les variables quantitatives qui ne respectent pas l'hypothèse de log-linéarité (« Créatinine du donneur » et « Durée en dialyse ») sont recodées en variables catégorielles à 5 modalités selon leur quantiles à 20% et sont introduites dans le modèle sous forme d'indicatrices. Les autres variables quantitatives sont introduites dans le modèle sous leur forme normalisée (centrée et réduite). Tous les individus sont inclus, il n'y a plus de séparation apprentissage et validation.

La figure 5 montre les AUC (Apparent, BCV, 0,632, 0,632+) obtenues par bootstrap (B=500) pour des λ fixés variant entre 0 et 300 (par pas de 1 entre 0 et 25, par pas de 2 entre 26 et 52, par pas de 5 entre 52 et 202 et par pas de 10 ensuite). La figure présente également le nombre de coefficients et le nombre de variables du modèle selon la valeur de λ . Le nombre de coefficients non nuls dans le modèle est supérieur aux nombres de variables lorsqu'une variable est introduite dans le modèle sous forme d'indicatrices.

La figure 5 doit aider au choix de la valeur de λ , la courbe à prendre en compte est celle du bootstrap 0,632+ puisqu'elle est la moins biaisée (correction de la surestimation de l'aire « apparente » et de la sous-estimation de l'aire « bootstrap cross-validation »). On remarque, que les courbes associées aux estimateurs 0,632 et 0,632+ sont très proches voir confondues cela s'explique par le fait qu'il n'y a pas de sur-ajustement de nos données. La courbe « 0,632+ » semble présenter trois pentes majeures sur lesquelles des tangentes ont été tracées :

- Pour λ entre 0 à 50, la diminution de l'aire sous la courbe associée à l'estimateur 0,632+ est assez faible alors que le nombre de variables présent dans le modèle diminue fortement. Le modèle à 31 variables ($\lambda=0$) est associé à une AUC de 0,73, alors que le modèle basé sur 7 variables ($\lambda=50$) est associé à une AUC de 0,71.
- Ensuite pour λ entre 50 et 90, il y a une plus forte diminution de l'aire sous la courbe alors que le nombre de variables du le modèle diminue lentement. L'AUC passe de 0,71 à 0,69 alors que le nombre de variables dans le modèle diminue de 7 à 5.
- Enfin pour λ supérieur à 90, l'AUC diminue lentement conjointement au nombre de variables jusqu'à atteindre un plateau pour λ supérieur à 200. Il ne reste alors plus qu'une variable dans le modèle : l'ischémie froide, qui a elle seule est associée à une AUC de 0,66.

Dans l'objectif de maximiser l'aire sous la courbe en minimisant le nombre de variables présentes dans le modèle, le premier point d'inflexion correspondant à l'intersection

des deux premières tangentes semble offrir la valeur de λ optimale. Ce point indique λ égal à 53. Le modèle obtenu contient 6 variables. L'aire sous la courbe estimée par bootstrap 0,632+ est égale à 0,71 (IC95% = [0,69 - 0,73]).

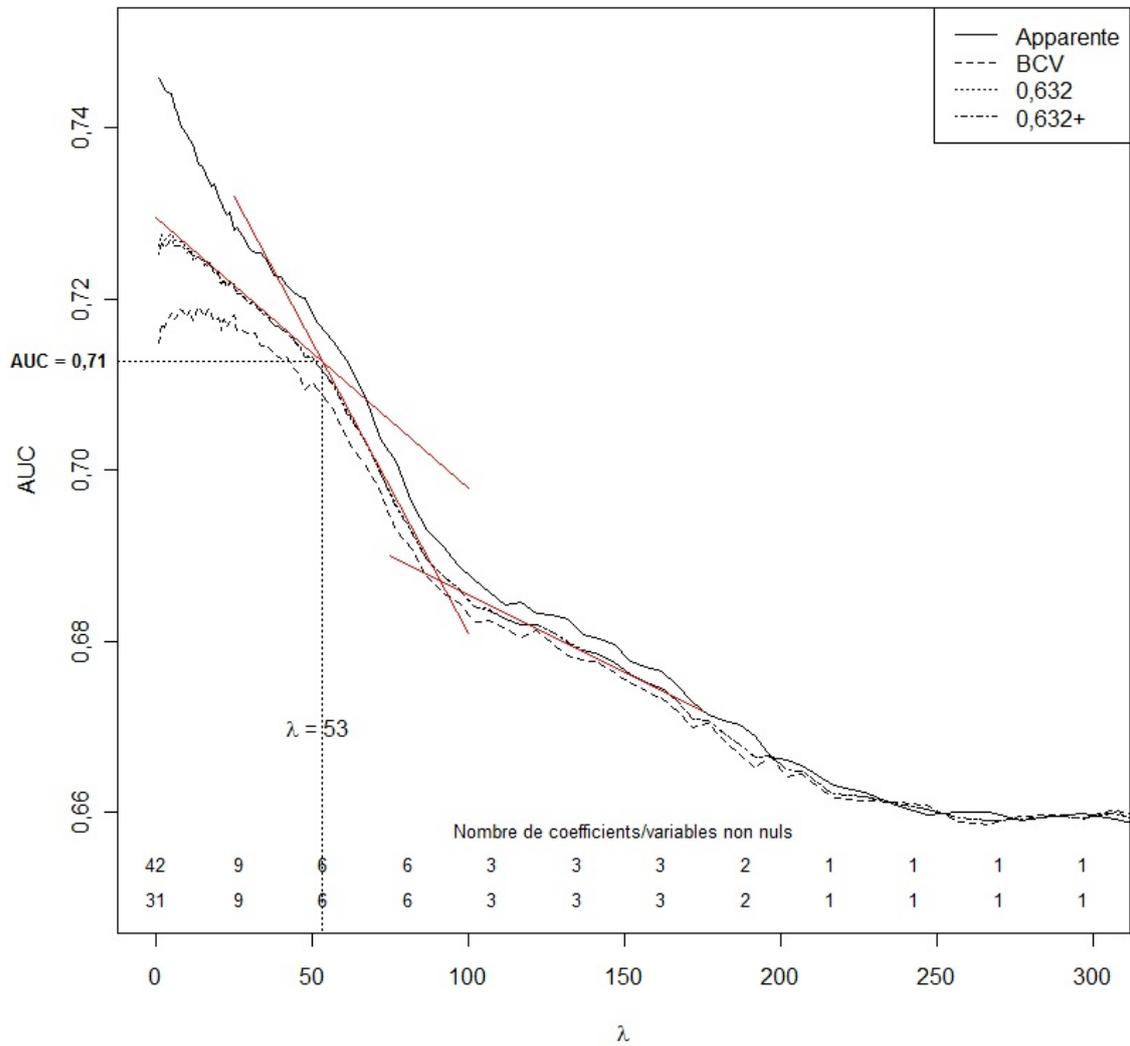


FIGURE 5 – Aires sous la courbe obtenues par pénalisation de LASSO en fonction des valeurs de λ fixées entre 0 et 300.

TABLE 10 – Coefficients de régression obtenus par le modèle de régression logistique avec pénalisation LASSO ($\lambda=53$)

	coefficients
Ischémie froide (en heures) normalisée	0,4529
Age du donneur (en années) normalisée	0,1798
IMC du receveur normalisée	0,1994
Créatinine du donneur	
$\geq 108 \mu\text{mol/L}$	0,2502
Traitement à la greffe	
Induction non déplétante ou pas d'induction	0,1498
Année de la greffe	
2007 et plus	-0,1833

Le tableau 10 présente les coefficients du modèle final à partir desquels le score sera construit. Le coefficient le plus important est celui associé au temps d'ischémie froide, les cinq autres coefficients sont associés à l'âge du donneur, à l'IMC du receveur, à la créatinine du donneur, au traitement à la greffe et à l'année de la greffe. Un seul de ces coefficients est négatif, celui associé aux greffes depuis 2007, il s'agit donc d'un facteur protecteur. Tous les autres coefficients sont positifs, une augmentation de l'ischémie froide, de l'âge du donneur, de l'IMC du receveur, avoir un greffon d'un donneur dont la créatinine est $\geq 108 \mu\text{mol/L}$ ou avoir un traitement par induction non déplétante ou sans induction entraîne une augmentation du risque de DGF.

Discussion

De plus en plus de personnes souffrent d'insuffisance rénale chronique terminale. Il existe deux moyens de traiter ce problème : la dialyse et la transplantation rénale. En attendant d'être greffés, les patients en insuffisance rénale doivent donc être dialysés, mais ce traitement est très contraignant. Une fois greffés, les patients retrouvent une vie plus proche de la normale avec une réinsertion socioprofessionnelle et une amélioration de leur qualité de vie. Cependant, certains patients doivent faire face à un retard au démarrage de leur greffon en post greffe immédiat. Ce retard au démarrage entraîne une diminution de la survie du greffon à long terme et un risque accru de rejet aigu ainsi que des conséquences d'ordre médico-économique (durée d'hospitalisation plus longue, risque de complications...). Dans cette étude, nous avons étudié les facteurs de risque du retard au démarrage du greffon, puis nous avons cherché à construire un score pronostique de ce retard. A partir de ce score, l'objectif est d'améliorer la prise en charge du patient. Une meilleure gestion des lits d'hospitalisation sera aussi possible en sachant qu'un patient qui fait un DGF reste plus longtemps à l'hôpital et à besoin d'une machine à dialyse. Si le patient est à risque de faire un retard au démarrage, il pourra également être informé que son hospitalisation risque d'être plus longue et pourra ainsi mieux s'organiser. Notons que notre objectif n'est pas d'exclure de la greffe les patients qui seraient à risque de DGF. Ce choix ne serait pas éthique car le DGF ne permet pas de prédire l'échec de greffe et car même si le DGF est associé en moyenne à un retour en dialyse plus rapide, le temps resté avec un greffon fonctionnel est toujours bénéfique pour le patient. Deux scores ont en fait été construits : un à partir de la régression logistique utilisée pour l'étude des facteurs de risque et un autre basé sur la pénalisation de LASSO couplée à l'estimateur de bootstrap 0,632+. Au final, les deux scores obtenus donnent des résultats très proches.

Avec la régression logistique réalisée sur l'échantillon d'apprentissage ($n=2693$), le modèle obtenu contient 10 variables : 7 variables significatives qui sont l'ischémie froide, l'âge du donneur, l'IMC, l'année de la greffe, le traitement à la greffe, la créatinine du donneur et les PRA anti classe I, ainsi que 3 variables forcées (non significatives)

qui sont le sexe du receveur, les PRA anti classe II et les incompatibilités HLA. Parmi ces 10 variables 2 semblent avoir un effet très important sur la survenue d'un retard au démarrage, l'ischémie froide qui multiplie le risque¹ de survenue d'un DGF de 1,49 pour une augmentation de 6 heures et la créatinine du donneur qui pour une valeur supérieure ou égale à 108 $\mu\text{mol/L}$ multiplie par 2,56 le risque de survenue du DGF par rapport à un donneur dont la créatinine est inférieure à 63 $\mu\text{mol/L}$. La qualité discriminante du modèle est évaluée sur un échantillon ($n=1402$) de validation par l'aire sous la courbe ROC, égale à 0,71 (IC95% = [0,68 - 0,74]). Elle traduit une bonne capacité pronostique du modèle. Un autre modèle a été estimé par régression logistique avec pénalisation de LASSO sur tout l'échantillon initial ($n=4181$). Un peu plus simple, il contient seulement 6 variables qui sont l'ischémie froide, l'âge du donneur, l'IMC, la créatinine du donneur, l'année de la greffe et le traitement à la greffe. Aucune variable n'a été forcée dans le modèle. Ses capacités pronostiques sont également évaluées par l'aire sous la courbe mais cette fois à l'aide de ré-échantillonnage et plus particulièrement de l'estimateur par bootstrap 0,632+. Comme pour le modèle obtenu par régression logistique avec séparation entre apprentissage et validation, l'AUC obtenue est égale à 0,71 (IC95% = [0,69 - 0,73]). Au final, les résultats de ces deux méthodes sont très proches. Les principales différences viennent des variables forcées dans la première approche mais qui ne le sont pas dans la seconde. L'absence de sur-ajustement des données, qui contiennent beaucoup plus d'individus que de variables, explique très certainement que la pénalisation de LASSO n'apporte pas tellement par rapport à la régression logistique. Ce travail illustre donc l'intérêt de méthodes basées sur la pénalisation et le ré-échantillonnage qui reste valide dans toutes les situations, contrairement à la méthode plus classique. Cette dernière possède plusieurs limites :

- Pas applicable quand le nombre de variables explicatives est grand avec de fortes colinéarités entre elles.
- Pas applicable pour un échantillon de faible taille qu'il faudrait subdiviser en apprentissage et validation.
- Certains utilisateurs mal intentionnés ou mal formés peuvent toujours trouver une subdivision qui permet des résultats pertinents.
- La pvalue n'est pas un bon indicateur des capacités pronostiques [35].

Les analyses sont basées sur la cohorte multicentrique (6 centres) DIVAT de patients transplantés rénaux, celle-ci nous permet de travailler sur plus de 4 000 patients après application des critères d'inclusion. Cependant, certaines limites à ce travail sont à no-

1. On parle ici de risque mais il faudrait plutôt utiliser le terme « cote ». Cependant, nous nous accordons cette liberté pour que ce support soit utile pour les cliniciens

ter. Tout d'abord, cette cohorte est exclusivement française et ne permet pas d'obtenir un score universel. En effet, selon les pays et les continents les individus sont physiologiquement différents, les traitements ne sont pas forcément les mêmes, la prise en charge des patients est hétérogène. Des données regroupant des patients de plusieurs pays auraient été idéales. Ensuite, notre étude comporte un certain nombre de critères d'inclusion et d'exclusion (greffe de rein seul, non préemptive, greffon cadavérique, pas de dialyse péritonéale. . .), le score obtenu ne sera donc pas applicable à l'ensemble des nouveaux patients mais uniquement à ceux remplissant ces mêmes critères. Une ou plusieurs autres études similaires pourraient venir compléter celle-ci sur les patients exclus (greffes reins/pancréas ou greffes à donneur vivant par exemple). Enfin, l'exclusion des patients ayant une donnée manquante sur la variable PRA anti classe I a conduit à exclure beaucoup de patients et en particulier toutes les greffes réalisées dans les centres de Nancy avant 2004 et de Toulouse avant 2000. Un biais de sélection peut ainsi intervenir.

Un score pronostique du DGF a déjà été réalisé dans une étude précédente avec des critères d'inclusion similaires aux nôtres : receveur adulte, greffe non préemptive, pas de perfusion machine, greffon cadavérique. Cependant, ces patients étaient greffés avant 2006 et l'étude était américaine [18]. A partir de la même définition du DGF que la nôtre, à savoir au moins une dialyse dans les 7 premiers jours, Irish et al. présentent ainsi un score basé sur 18 variables avec une capacité prédictive équivalente à celle de notre score (c-index = 0,704). Les auteurs ne présentaient cependant pas l'intervalle de confiance associé. A défaut d'avoir pu proposer un score avec une meilleure capacité pronostique, nous proposons donc ici un score avec 3 fois moins de variables. Une explication envisageable au nombre important de variables dans l'étude d'Irish et al. peut être que leur étude est basée sur plus de 24 000 patients, entraînant une hyperpuissance statistique (les variables étant retenues à partir d'une pvalue inférieure à 0,05). Il aurait été intéressant d'appliquer le score proposé par Irish et al. sur nos données afin de pouvoir le tester sur des patients non américains et le comparer à notre score. Malheureusement cela n'a pas été possible puisque, nous ne disposons pas dans DIVAT de l'ensemble des variables nécessaires au calcul de ce score (il manque notamment l'ischémie chaude et le pic de PRA historique renseigné en pourcentage).

Notre étude présente l'avantage d'inclure des greffes plus récentes (jusqu'en 2011) que celle proposée par Irish et al. (greffes réalisées entre 2003 et 2006). Cependant l'effet significatif de l'année de greffe que nous trouvons dans notre score pose problème puisque tous les patients qui vont être greffés correspondent à la modalité « 2007 et

plus ». Pour résoudre cet inconvénient dû à un effet période, une nouvelle étude a été réalisée, dans cette étude seule les greffes récentes (réalisées depuis 2007) sont incluses. De plus, cette nouvelle étude bénéficiera de l'apport d'un biomarqueur² appelé sFlt-1 (forme soluble du récepteur au VEGF de type 1) qui pourrait être lié à la survenue d'un DGF. Cependant, ce biomarqueur a été mesuré uniquement chez une centaine de patients et une analyse en sous-groupe sur ces patients sera réalisée (nous avons fait en sorte que ces patients ne participent pas à l'analyse principale).

Notons que la définition du DGF utilisée n'est pas forcément la plus adaptée pour répondre à l'objectif d'améliorer la gestion des lits et des machines de dialyse en postopératoire. En effet, le nombre de dialyses post transplantation est sans doute un meilleur indicateur que le fait d'avoir au moins une dialyse dans les 7 jours suivant la transplantation. Cependant, c'est la définition internationale du DGF. L'étude du nombre de dialyses post greffe via un modèle linéaire généralisé utilisant une loi Gamma pourrait être un bon complément à ce travail.

L'indicateur utilisé pour évaluer la qualité prédictive des modèles est l'aire sous la courbe ROC, d'autres indicateurs existent mais la courbe ROC présente l'avantage d'estimer la qualité intrinsèque du modèle, qualité qui sera valable quelque soit la prévalence de la maladie. La courbe ROC est en effet construite en fonction de la sensibilité et de la spécificité du modèle qui sont toutes les deux indépendantes de la prévalence.

Afin d'aider à la prise de décision concernant la gestion des lits et des machines de dialyse, il faut fixer une valeur seuil du score au-delà de laquelle les patients seront considérés à risque de faire un DGF. Ici le plus important est de considérer à risque des patients qui vont faire un DGF et qui vont rester plus longtemps hospitalisés. Prévoir un lit pour un patient qui finalement va sortir plus tôt est bien moins gênant que ne pas prévoir un lit pour un patient qui va rester plus longtemps que prévu. Cette hiérarchisation des erreurs se traduit par la recherche d'un minimum de faux négatifs équivalent à la maximisation de la valeur prédictive négative. Cependant, le choix d'une valeur seuil trop basse aurait pour effet de classer tous les patients comme à risque de DGF, ce qui n'aurait aucun intérêt. Le choix d'une valeur seuil correspondante à une valeur prédictive négative de 75% ou 80% peut être un bon compromis, mais cette approche est très subjective. Une autre solution est de faire appel à la théorie

2. Un biomarqueur est un indicateur objectif d'un processus biologique normal, pathogène ou d'une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.

de l'utilité utilisée en économie. Cette théorie va associer une utilité aux faux négatifs (FN), aux faux positifs (FP), aux vrais positifs (VP) et aux vrais négatifs (VN). Ce coût peut être défini en interrogeant (éventuellement par questionnaires) des médecins et/ou des patients. La valeur seuil est obtenue par maximisation de la fonction représentant l'espérance de l'utilité, c'est à dire la somme des produits entre les probabilités de FP, FN, VP, VN et leurs utilités respectives. Cette approche sera développée par la suite.

En résumé, nous avons utilisé la pénalisation de LASSO et l'estimateur par bootstrap 0,632+, approche originale dans le cadre de la régression logistique. Nous avons pu montrer que le score obtenu est utilisable en clinique car il offre des qualités prédictives équivalentes au score qui fait aujourd'hui référence, mais il est beaucoup plus simple à mettre en œuvre. Cependant quelques limites ouvrent la perspective d'autres études : sur des greffes récentes, avec l'apport d'un biomarqueur ou en utilisant une autre définition du retard au démarrage.

Bibliographie

- [1] Rapport annuel du programme REIN 2010 - agence de la biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/Les-resultats-des-appels-d-offres>.
- [2] Bénédicte Stengel, Cécile Couchoud, Catherine Helmer, Carole Loos-Ayav, and Michèle Kessler. Epidemiology of chronic kidney disease in france. *Presse médicale Paris, France : 1983*, 36 :1811–1821, December 2007.
- [3] Avinash Agarwal, Philip Murdock, and Jonathan A Fridell. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and university of wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts. *Transplantation*, 81 :480–482, February 2006.
- [4] P F Halloran, M A Aprile, V Farewell, D Ludwin, E K Smith, S Y Tsai, R A Bear, E H Cole, S S Fenton, and D C Cattran. Early function as the principal correlate of graft survival. a multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporine. *Transplantation*, 46 :223–228, August 1988.
- [5] L Roels, W Coosemans, J Donck, B Maes, J Peeters, J Vanwalleghem, J Pirrenne, and Y Vanrenterghem. Inferior outcome of cadaveric kidneys preserved for more than 24 hr in histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. leuven collaborative group for transplantation. *Transplantation*, 66 :1660–1664, December 1998.
- [6] A Siedlecki, W Irish, and D C Brennan. Delayed graft function in the kidney transplant. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 11(11) :2279–2296, November 2011.
- [7] Sri G Yarlagadda, Steven G Coca, Jr Formica, Richard N, Emilio D Poggio, and Chirag R Parikh. Association between delayed graft function and allograft and patient survival : a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24 :1039–1047, March 2009.

- [8] P F Halloran and L G Hunsicker. Delayed graft function : state of the art, november 10-11, 2000. summit meeting, scottsdale, arizona, USA. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 1 :115–120, July 2001.
- [9] Maarten G J Snoeijs, Bjorn Winkens, Martin B A Heemskerk, Andries J Hoitsma, Maarten H L Christiaans, Wim A Buurman, and L W Ernest van Heurn. Kidney transplantation from donors after cardiac death : a 25-year experience. *Transplantation*, 90 :1106–1112, November 2010.
- [10] Dominic M Summers, Rachel J Johnson, Joanne Allen, Susan V Fuggle, David Collett, Christopher J Watson, and J Andrew Bradley. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK : a cohort study. *Lancet*, 376 :1303–1311, October 2010.
- [11] D A Shoskes and J M Cecka. Deleterious effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation*, 66(12) :1697–1701, December 1998.
- [12] A O Ojo, R A Wolfe, P J Held, F K Port, and R L Schmouder. Delayed graft function : risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*, 63(7) :968–974, April 1997.
- [13] H H Drafts, M R Anjum, J J Wynn, L L Mulloy, J N Bowley, and A L Humphries. The impact of pre-transplant obesity on renal transplant outcomes. *Clinical transplantation*, 11 :493–496, October 1997.
- [14] P S Almond, C Troppmann, F Escobar, D J Frey, and A J Matas. Economic impact of delayed graft function. *Transplantation proceedings*, 23 :1304, February 1991.
- [15] Krista L Lentine, Daniel C Brennan, and Mark A Schnitzler. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 16 :496–506, February 2005.
- [16] A Humar, E M Johnson, W D Payne, L Wrenshall, D E Sutherland, J S Najarian, K J Gillingham, and A J Matas. Effect of initial slow graft function on renal allograft rejection and survival. *Clinical transplantation*, 11 :623–627, December 1997.
- [17] Annemarie Weissenbacher, Maximilian Jara, Hanno Ulmer, Matthias Biebl, Claudia Bosmuller, Stefan Schneeberger, Gert Mayer, Johann Pratschke, and Robert Ollinger. Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function. *Transplantation*, 93(5) :524–529, March 2012.

- [18] W D Irish, J N Ilesley, M A Schnitzler, S Feng, and D C Brennan. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 10 :2279–2286, October 2010.
- [19] Mona D Doshi, Neha Garg, Peter P Reese, and Chirag R Parikh. Recipient risk factors associated with delayed graft function : a paired kidney analysis. *Transplantation*, 91(6) :666–671, March 2011.
- [20] J Parekh, A Bostrom, and S Feng. Diabetes mellitus : a risk factor for delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 10(2) :298–303, February 2010.
- [21] E Gavela Martinez, L M Pallardo Mateu, A Sancho Calabuig, S Beltran Catalan, A I Kanter Berga, Avila Bernabeu, and J Crespo Albiach. Delayed graft function after renal transplantation : an unresolved problem. *Transplantation Proceedings*, 43(6) :2171–2173, August 2011.
- [22] S L Nyberg, A J Matas, M Rogers, W S Harmsen, J A Velosa, T S Larson, M Prieto, M B Ishitani, S Sterioff, and M D Stegall. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *American Journal of Transplantation : Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 1(2) :162–170, July 2001.
- [23] Herwig-Ulf Meier-Kriesche, Julie A Arndorfer, and Bruce Kaplan. The impact of body mass index on renal transplant outcomes : a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*, 73(1) :70–74, January 2002.
- [24] Javier Barba, Juan Javier Zudaire, Jose Enrique Robles, David Rosell, Jose Maria Berian, and Ignacio Pascual. Complications of kidney transplantation with grafts from expanded criteria donors. *World Journal of Urology*, January 2012.
- [25] David W. Hosmer and Stanley Lemeshow. *Applied Logistic Regression*. John Wiley & Sons, September 2000.
- [26] Corinna Cortes and Mehryar Mohri. Confidence intervals for the area under the roc curve. In *NIPS'04*, pages –1–1, 2004.
- [27] J A Hanley and B J McNeil. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143 :29–36, April 1982.
- [28] Robert Tibshirani. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 58 :267–288, 1994.

- [29] Bradley Efron. Least angle regression. *The Annals of Statistics*, 32 :407–499, 2004. Mathematical Reviews number (MathSciNet) : MR2060166 ; Zentralblatt MATH identifier : 02100802.
- [30] Jelle J. Goeman. L1 penalized estimation in the cox proportional hazards model. *Biometrical Journal*, 52(1) :70–84, 2010.
- [31] Bradley Efron. Estimating the error rate of a prediction rule : Improvement on Cross-Validation. *Journal of the American Statistical Association*, 78 :316–331, 1983.
- [32] Bradley Efron and Robert Tibshirani. Improvements on Cross-Validation : the .632+ bootstrap method. *Journal of the American Statistical Association*, 92 :548–560, June 1997.
- [33] Y. Foucher and R. Danger. Time dependent roc curves for the estimation of true prognostic capacity of microarray data. *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology*, 2012 (in press).
- [34] Magali Giral, Jean Pierre Bertola, Yohann Foucher, Daniel Villers, Evelyne Bironneau, Yvonnick Blanloeil, Georges Karam, Pascal Daguin, Lydie Lerat, and Jean Paul Soullillou. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function : results of a monocentric analysis. *Transplantation*, 83(9) :1174–1181, May 2007.
- [35] Margaret Sullivan Pepe and Tianxi Cai. The analysis of placement values for evaluating discriminatory measures. *Biometrics*, 60 :528–535, June 2004.

Liste des tableaux

1	Description des variables quantitatives en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage	31
2	Description des variables qualitatives en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage (première partie)	32
3	Description des variables qualitatives en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage (deuxième partie)	33
4	Description des variables qualitatives en fonction du DGF sur l'échantillon d'apprentissage (troisième partie)	34
5	Résultats de l'analyse univariée sur l'échantillon d'apprentissage (première partie)	36
6	Résultats de l'analyse univariée sur l'échantillon d'apprentissage (deuxième partie)	37
7	Résultats de l'analyse univariée sur l'échantillon d'apprentissage (troisième partie)	38
8	Résultats des tests d'interaction cliniquement pertinentes	39
9	Résultats du modèle final de régression logistique multivariée sur l'échantillon d'apprentissage (n = 2693)	41
10	Coefficients de régression obtenus par le modèle de régression logistique avec pénalisation LASSO ($\lambda=53$)	46
11	Comparaison des sujets de l'échantillon d'apprentissage et de l'échantillon contrôle sur les variables quantitatives	62
12	Comparaison des sujets de l'échantillon d'apprentissage et de l'échantillon contrôle sur les variables qualitatives (première partie)	63
13	Comparaison des sujets de l'échantillon d'apprentissage et de l'échantillon contrôle sur les variables qualitatives (deuxième partie)	64

Table des figures

1	Survie du greffon stratifiée par DGF (avec censure des décès). Source DIVAT (n=3729)	13
2	Organigramme de la sélection des données de l'étude	19
3	Histogramme des 1000 AUC obtenues par bootstrap sur l'échantillon d'apprentissage.	42
4	Courbes ROC obtenues sur l'échantillon d'apprentissage et sur l'échantillon de validation.	43
5	Aires sous la courbe obtenues par pénalisation de LASSO en fonction des valeurs de λ fixées entre 0 et 300.	45
6	Organigramme de l'équipe d'accueil 4275	61
7	Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1 isc)]$ en fonction du type de codage de la variable ischémie froide : la droite représente la fonction lorsque la variable ischémie froide est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.	65
8	Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1 ageR)]$ en fonction du type de codage de la variable age du receveur : la droite représente la fonction lorsque la variable age du receveur est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.	66
9	Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1 ageD)]$ en fonction du type de codage de la variable age du donneur : la droite représente la fonction lorsque la variable age du donneur est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.	66
10	Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1 IMC)]$ en fonction du type de codage de la variable IMC : la droite représente la fonction lorsque la variable IMC est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.	67

TABLE DES FIGURES

11	Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1 creatD)]$ en fonction du type de codage de la variable créatinine du donneur : la droite représente la fonction lorsque la variable créatinine du donneur est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.	67
12	Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1 Ddial)]$ en fonction du type de codage de la variable durée en dialyse : la droite représente la fonction lorsque la variable durée en dialyse est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.	68

Annexes

Annexe 1 : Organigramme de l'Equipe d'Accueil 4275

Equipe d'accueil 4275 : « Biostatistique, Pharmacoépidémiologie et Mesures Subjectives en Santé »

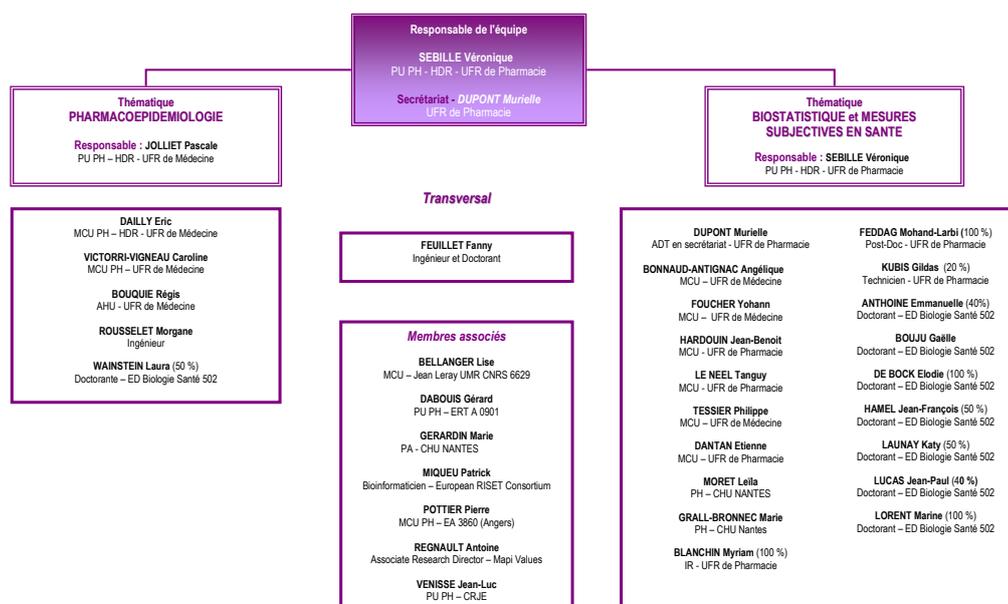


FIGURE 6 – Organigramme de l'équipe d'accueil 4275

Annexe 2 : Tableaux descriptifs des variables sur les échantillons d'apprentissage et de validation

TABLE 11 – Comparaison des sujets de l'échantillon d'apprentissage et de l'échantillon contrôle sur les variables quantitatives

	échantillon d'apprentissage (n=2779)		échantillon contrôle (n=1402)	
	moyenne	e-t	moyenne	e-t
	Ischémie (en heures)	21,51	8,17	21,62
Age du receveur (en années)	50,01	13,37	49,94	13,05
Age du donneur (en années)	48,90	16,02	49,15	29,55
IMC	23,91	4,30	23,70	4,26
Créatinine du donneur (en $\mu\text{mol/L}$)	95,30	57,47	94,47	58,34
Durée en dialyse (en années)	4,13	3,88	4,40	4,39

TABLE 12 – Comparaison des sujets de l'échantillon d'apprentissage et de l'échantillon contrôle sur les variables qualitatives (première partie)

	échantillon d'apprentissage (n=2779)		échantillon contrôle (n=1402)	
	effectifs	%	effectifs	%
Sexe du receveur				
Homme	1716	61,7	880	62,8
Femme	1063	38,3	522	37,2
Sexe du donneur				
Homme	1706	61,8	860	61,7
Femme	1054	38,2	534	38,3
Rang de la greffe				
Première	2157	77,6	1055	75,2
Deuxième	507	18,2	284	20,3
3 ou plus	115	4,1	63	4,5
Cause de décès du donneur				
Causes vasculaires	1504	55,5	727	53,1
Autres	1207	44,5	641	46,9
Traitement à la greffe				
Induction dépletante	1391	50,1	694	49,5
Induction non dépletante ou pas d'induction	1388	49,9	708	50,5
Antécédent de diabète				
Oui	287	10,3	146	10,4
Non	2492	89,7	1256	89,6
Antécédent d'HTA				
Oui	2260	81,3	1128	80,5
Non	519	18,7	274	19,5
Antécédent cardio-vasculaire hors HTA				
Oui	1068	38,4	585	41,7
Non	1711	61,6	817	58,3
Antécédent de dyslipidémie				
Oui	737	26,5	383	27,3
Non	2042	73,5	1019	72,7
Antécédent d'hépatite B				
Oui	216	7,8	107	7,6
Non	2563	92,2	1295	92,4
Antécédent de néoplasie				
Oui	250	9,0	115	8,2
Non	2529	91,0	1287	91,8

TABLE 13 – Comparaison des sujets de l'échantillon d'apprentissage et de l'échantillon contrôle sur les variables qualitatives (deuxième partie)

	échantillon d'apprentissage (n=2779)		échantillon contrôle (n=1402)	
	effectifs	%	effectifs	%
PRA anti-classe I				
Oui (détectable)	892	32,1	506	36,1
Non (indétectable)	1887	67,9	896	63,9
PRA anti-classe II				
Oui (détectable)	892	32,1	478	34,1
Non (indétectable)	1887	67,9	924	65,9
Type de maladie initiale				
Maladie récidivante	929	33,5	501	35,8
Autre	1845	66,5	899	64,2
Année de la greffe				
1996 à 2001	553	19,9	612	21,4
2002 à 2006	930	33,5	612	35,0
2007 et plus	1296	46,6	612	43,7
Prescription de dobutamine au donneur				
Oui	508	20,9	283	22,8
Non	1921	79,1	960	77,2
Prescription d'adrénaline au donneur				
Oui	833	34,7	446	36,7
Non	1568	65,3	768	63,3
Incompatibilité donneur receveur sur locus A				
0	668	24,0	364	26,0
1	1519	54,7	754	53,8
2	592	21,3	284	20,3
Incompatibilité donneur receveur sur locus B				
0	435	15,7	188	13,4
1	1262	45,4	680	48,5
2	1082	38,9	534	38,1
Incompatibilité donneur receveur sur locus DR				
0	904	32,5	478	34,1
1	1419	51,1	672	47,9
2	456	16,4	252	18,0
Incompatibilité D/R sur locus A, B et DR				
0 à 4	2448	88,1	1228	87,6
5 à 6	331	11,9	174	12,4

Annexe 3 : Graphiques utilisés pour la vérification de l'hypothèse de log-linarité

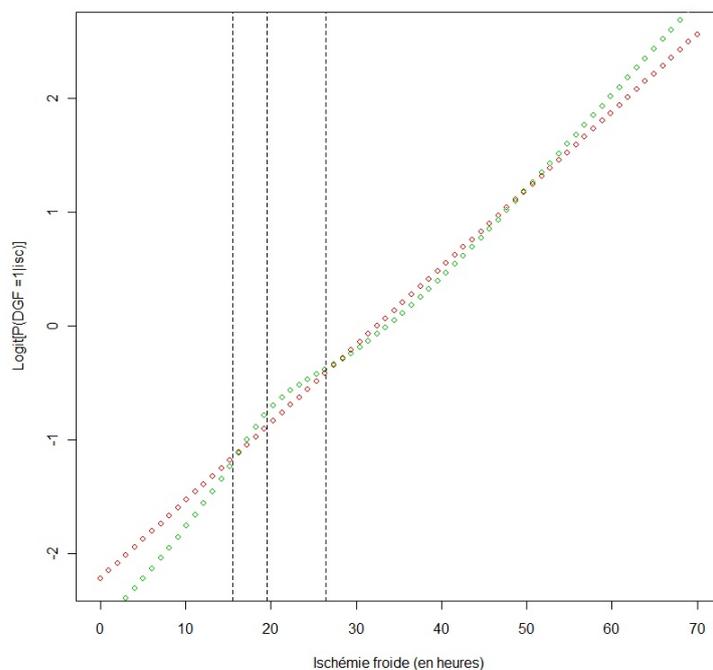


FIGURE 7 – Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1 | \text{isc})]$ en fonction du type de codage de la variable ischémie froide : la droite représente la fonction lorsque la variable ischémie froide est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.

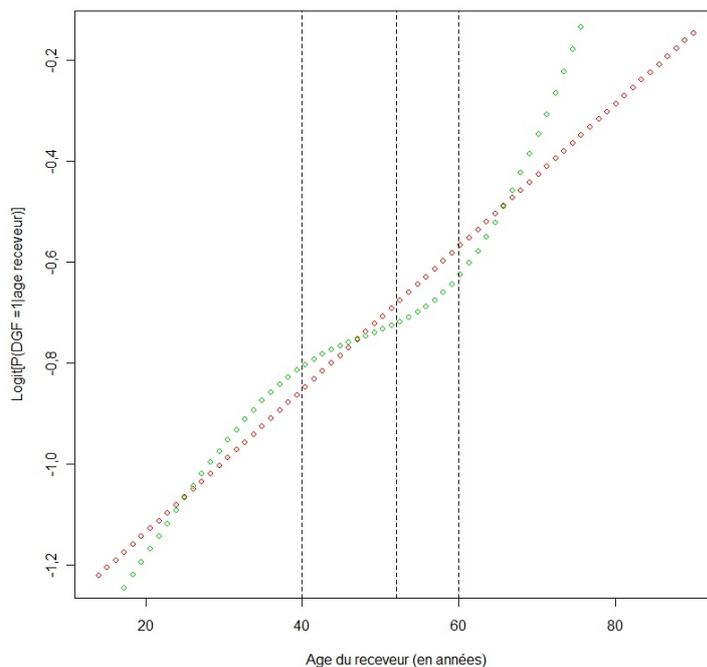


FIGURE 8 – Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1|ageR)]$ en fonction du type de codage de la variable age du receveur : la droite représente la fonction lorsque la variable age du receveur est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.

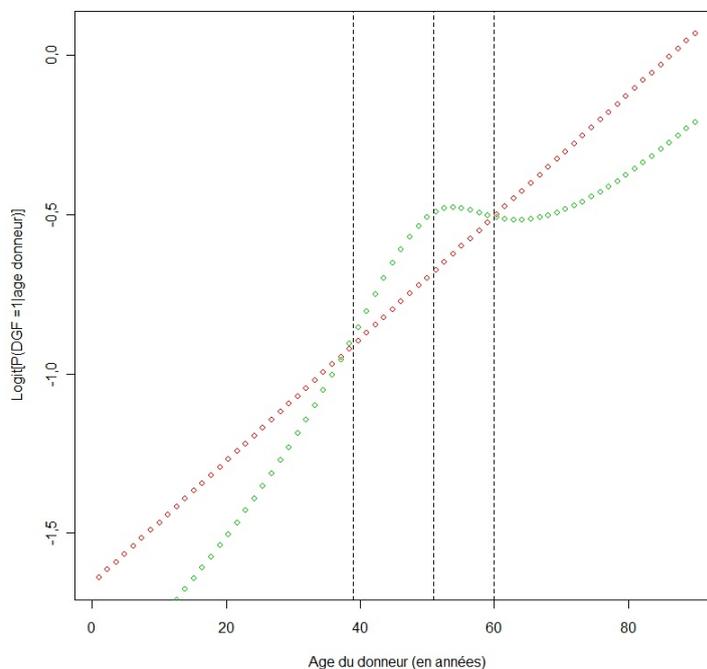


FIGURE 9 – Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1|ageD)]$ en fonction du type de codage de la variable age du donneur : la droite représente la fonction lorsque la variable age du donneur est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.

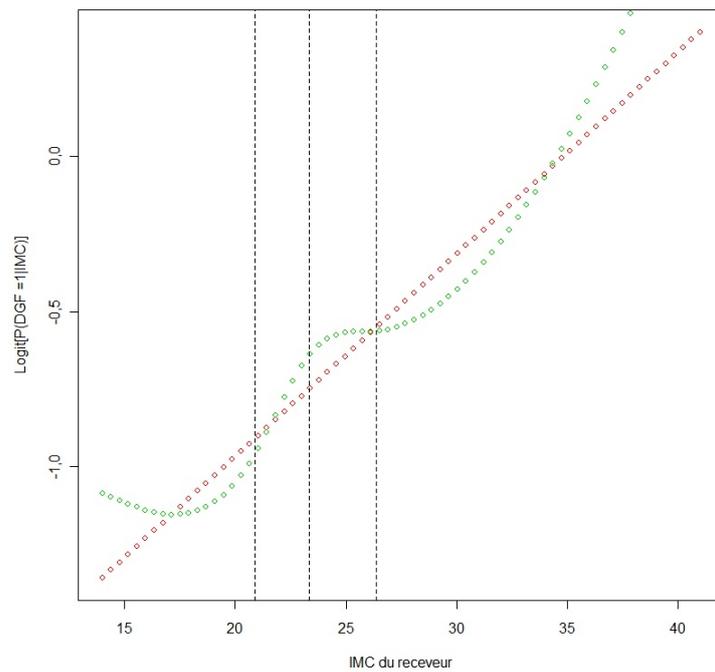


FIGURE 10 – Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1|IMC)]$ en fonction du type de codage de la variable IMC : la droite représente la fonction lorsque la variable IMC est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.

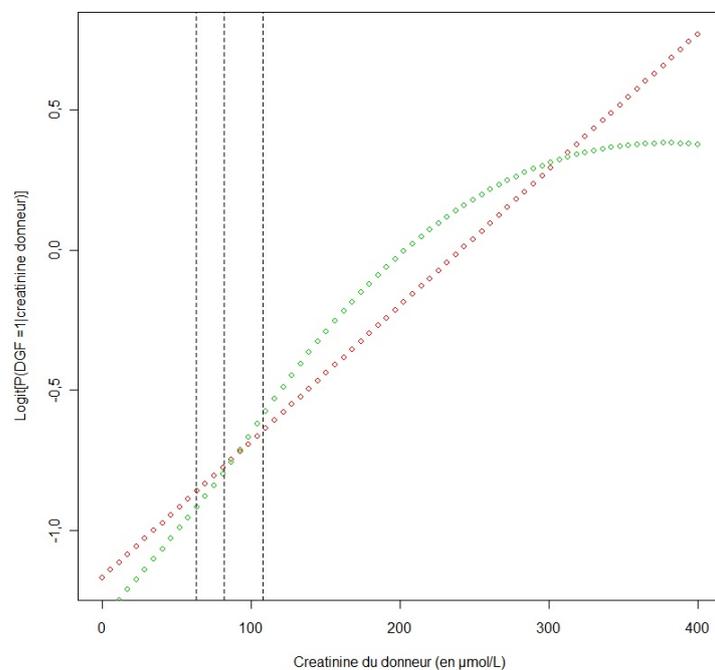


FIGURE 11 – Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1|creatD)]$ en fonction du type de codage de la variable créatinine du donneur : la droite représente la fonction lorsque la variable créatinine du donneur est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.

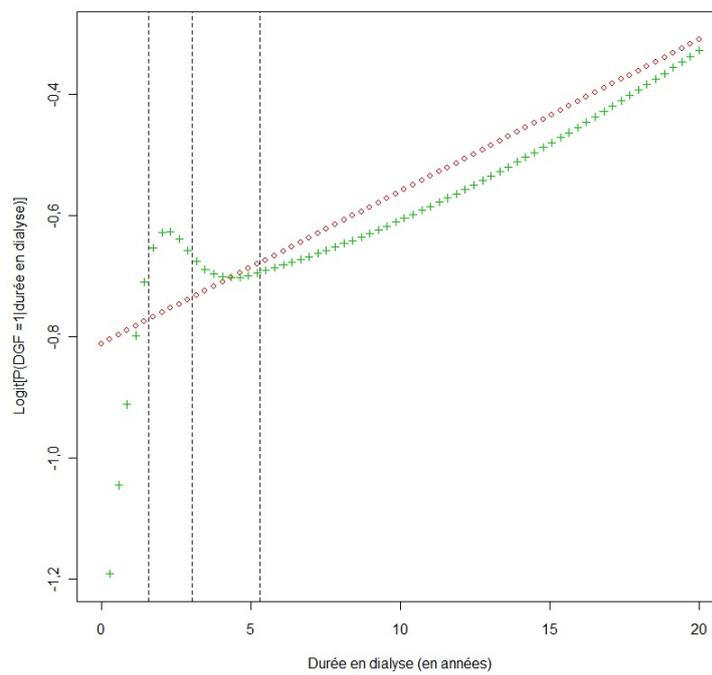


FIGURE 12 – Représentation de la fonction $\text{logit}[\hat{P}(DGF = 1|Ddial)]$ en fonction du type de codage de la variable durée en dialyse : la droite représente la fonction lorsque la variable durée en dialyse est codée en continu et la courbe représente la fonction lorsque l'on utilise une spline cubique naturelle.

RESUME

Objectifs : Le retard au démarrage du greffon (DGF), est un évènement très pénalisant pour l'évolution à plus long terme de la transplantation et du receveur. Le premier objectif de cette étude est d'étudier les facteurs de risque du DGF, le second est d'en construire un score prédictif.

Méthodes : Ce travail est réalisé à partir d'une cohorte multicentrique française de 4181 patients ayant subi une greffe de rein seul. Tout d'abord, une régression logistique classique sur un échantillon d'apprentissage a permis d'étudier les facteurs de risque du DGF. Ensuite, 2 scores pronostiques ont été construits : un à partir d'une régression logistique classique et un autre basé sur la pénalisation de LASSO. La qualité discriminante de chacun de ces 2 scores est évaluée par l'aire sous la courbe ROC (AUC), sur un échantillon de validation pour le premier et à l'aide de la méthode de ré-échantillonnage bootstrap 0,632+ pour le second.

Résultats : Avec la régression logistique, le modèle obtenu contient 10 variables qui sont l'ischémie froide, l'âge du donneur, l'IMC, l'année de la greffe, le traitement à la greffe, la créatinine du donneur, le sexe du receveur, les incompatibilités HLA et les PRA anti classe I et II. L'AUC associée à ce score est égale à 0,71 (IC95% = [0,68 - 0,74]). L'autre score, obtenu par régression logistique avec pénalisation de LASSO, contient 6 variables qui sont l'ischémie froide, l'âge du donneur, l'IMC, la créatinine du donneur, l'année de la greffe et le traitement à la greffe. L'AUC associée est égale à 0,71 (IC95% = [0,69 - 0,73]). Au final, les résultats de ces deux méthodes sont très proches.

Conclusion : Le score obtenu est utilisable en clinique car il offre des qualités prédictives équivalentes au score qui fait aujourd'hui référence, mais il est beaucoup plus simple à mettre en œuvre. Ce score va permettre d'améliorer la prise en charge du patient (meilleure gestion des lits d'hospitalisation, messages d'information adaptés aux patients...). Cependant quelques limites ouvrent la perspective d'autres études : sur des greffes récentes, avec l'apport d'un biomarqueur ou en utilisant une autre définition du retard au démarrage.

Mots-clés : Transplantation rénale, retard au démarrage, facteurs de risque, score prédictif, pénalisation LASSO, bootstrap 0,632+, ROC, AUC.

ABSTRACT

Objectives : The delayed graft function (DGF), is a very detrimental event to the long-term evolution of transplantation and recipient. The first objective of this study is to investigate the risk factors of DGF, the second is to develop a predictive score.

Methods : This work is done from a French multicenter cohort of 4181 patients who underwent a kidney transplant only. First, risk factors for DGF were analyzed with a logistic regression on a training sample. Then, 2 prognostic scores were constructed : one from the previous logistic regression and another based on the LASSO penalization. Predictive accuracy of each predictive score was evaluated by the area under the ROC curve (AUC), on a validation sample for the first and using the method of bootstrap 0.632+ for the second.

Results : With logistic regression, the resulting model contains 10 variables which are cold ischemia time, donor age, BMI, year of graft, treatment at graft, donor creatinine, sex recipient, HLA mismatches and PRA anti class I and II. AUC associated with this score is equal to 0.71 (95% CI = [0.68 to 0.74]). The other score achieved by logistic regression with LASSO penalization has 6 variables which are cold ischemia, donor age, BMI, donor creatinine, year of graft and the treatment at graft. The AUC obtained is equal to 0.71 (95% CI = [0.69 to 0.73]). Finally, the results of these two methods are very similar.

Conclusion : The score obtained can be used clinically as it offers predictive qualities equivalent to the score which makes reference, but it is much easier to implement. This score will improve the care of patients (better management of hospital beds, informational messages for patients...). However, some limits raised the prospect of others studies : on recent graft, with the input of a biomarker or by using another definition of the delay graft function.

Keywords : Kidney transplantation, delayed graft function, risk factors, predictive score, LASSO penalization, bootstrap 0.632+, ROC, AUC.