THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité EPIDEMIOLOGIE

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS : EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Présentée par

M. Azimafoussé Géoffroy Frank ASSOGBA

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

OPTIMISATION DES PRATIQUES ET DES STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE DE TYPE 2

Soutenue le 03 novembre 2014

Devant le jury composé de :

M. le Dr Christian JACQUELINET	Directeur de thèse
M. le Pr Thierry LOBBEDEZ	Rapporteur
M. le Dr Emmanuel VILLAR	Rapporteur
M. le Pr Alexandre HERTIG	Examinateur
M. le Pr René ECOCHARD	Examinateur
Mme. le Dr Bénédicte STENGEL	Examinateur
M. le Dr Raphaël PORCHER	Examinateur

Remerciements

Au Docteur Christian JACQUELINET, directeur de cette thèse

Je vous remercie pour avoir accepté de diriger ce travail avec abnégation, pour la qualité de l'encadrement scientifique dont j'ai bénéficié ainsi que pour vos qualités humaines. J'ai été particulièrement touché par la priorité que vous n'avez jamais cessée d'accorder à mes multiples sollicitations malgré vos nombreuses obligations.

Aux membres du jury

Je remercie Madame le Docteur Bénédicte STENGEL, Monsieur le Professeur René ECOCHARD, Monsieur le Professeur Alexandre HERTIG et Monsieur le Docteur Raphaël PORCHER de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je remercie également le Professeur Thierry LOBBEDEZ et le Docteur Emmanuel VILLAR d'avoir accepté d'y participer en qualité de rapporteur.

Aux personnes qui ont initié la collaboration à l'origine de cette thèse

L'aboutissement du présent travail est le résultat de la collaboration entre l'agence de la Biomédecine (ABM) et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Je remercie sincèrement Madame le Docteur Anne FAGOT-CAMPAGNA, Madame le Docteur Cécile COUCHOUD et Madame le Docteur Bénédicte STENGEL qui ont initié cette collaboration et m'ont encouragé à débuter cette thèse.

A mes collègues de l'ABM et de l'InVS

Madame Mathilde LASSALLE, Monsieur Benoît AUDRY, Monsieur Florian BAYER pour leurs contributions à la réalisation de ce travail. Je remercie tout particulièrement Madame Sandrine FOSSE et Madame le Docteur Céline DRUET pour leurs conseils avisés.

Aux organismes qui ont soutenu financièrement cette thèse

Ce travail a reçu le soutien financier de la Société Francophone du Diabète et du Groupe Coopératif de Transplantation d'Ile de France.

Résumé de la thèse

Nous avons montré que malgré d'importantes améliorations survenues depuis 2001, la maladie rénale chronique reste fréquente et fortement sous-estimée chez les patients diabétiques de type 2, du fait du dosage insuffisant d'albuminurie. Nous avons également montré qu'au stade tardif, près d'un tiers des patients (30%), en particulier diabétiques de type 2 (32%), démarrent le traitement de suppléance en urgence, et que l'augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale en France, est exclusivement attribuée à la part liée au diabète type 2. Ces résultats suggèrent que davantage d'efforts de sensibilisation des patients diabétiques de type 2 et des médecins pour (i) améliorer le dépistage, (ii) renforcer le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie pathologique, (iii) et une meilleure préparation des patients à la dialyse. Bien qu'il soit connu que les patients diabétiques de type 2, en particulier âgés, soient moins souvent inscrits sur la liste d'attente de greffe rénale par rapport aux patients non diabétiques, il apparaît in fine à l'issue de ce travail, qu'une fois inscrit, ce n'est pas le diabète en lui-même qui constitue un facteur de risque élevé de décès ou de retrait de liste et d'échecs post-greffe rénale, mais plutôt l'impact des comorbidités cardiovasculaires préexistantes et d'une longue durée de dialyse. Accélérer l'accès à la greffe rénale aux patients, non pas exclusivement diabétiques de type 2, mais plutôt atteints de comorbidités cardiovasculaires, en les priorisant, leur octroieraient un bénéfice certain de survie en terme de réduction du risque d'échecs en liste d'attente et post-greffe rénale.

Mots-clés : Optimisation, prise en charge médicale, traitement, diabète, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires, maladie rénale chronique, insuffisance rénale chronique

Abstract

We have shown that chronic kidney disease (CKD) is frequently seen in patients with type 2 diabetes and is likely to be underestimated because albuminuria screening remains inadequate, despite significant improvements since 2001. We also showed that at of end stage renal disease, almost a third of patients (30%), especially those with type 2 diabetes (32%), starting dialysis or kidney transplantation (KTx) on an emergency basis. The skyrocketing incidence of ESRD observed in France, especially in elderly patients, is exclusively due to an actual increase in that related to type 2 diabetes. These findings suggest that further efforts are needed to raise patients with type 2 and doctor awareness on the issue of (i) CKD screening, (ii) blood pressure and elevated albuminuria control and (iii) predialysis care. Although patients with type 2 diabetes, especially elderly, were less likely to be wait-listed for KTx than their counterparts without diabetes, ultimately, once registered, type 2 diabetes per se was not associated with death on the waiting list or delisting after adjustment for other factors, and with death or kidney failure after KTx. Pre-existing cardiovascular comorbidities, regardless of their link to diabetes, and a long-term dialysis appear to be the major predictors of death or delisting. Improving access to KTx, not only to patients with type 2 diabetes, but also with cardiovascular comorbidities, by giving them some priorities, would enhance survival benefit by reducing the risk of failures on waiting list and after KTx.

Keywords : Optimization, medical care, treatment, diabetes mellitus, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, end-stage renal disease

Laboratoire de rattachement

Laboratoire d'informatique médicale et bio-informatique - LIM & BIO (EA 3969)

Université Paris 13

U.F.R de Santé, Médecine et Biologie Humaine

74 rue Marcel Cachin

93017 Bobigny cedex

Valorisation scientifique durant la thèse

A - Publications dans le cadre de la thèse

Articles scientifiques publiés ou soumis

Assogba AGF, Couchoud C, Lassalle M, Audry B, Macher MA, Jacquelinet C. Vascular comorbidities but not type 2 diabetes affect the outcome of patients awaiting a first kidney transplantation (Soumis à la revue American Journal of Transplantation – septembre 2014)

Assogba GF, Couchoud C, Hannedouche T, Villar E, Frimat L, Fagot-Campagna A, Jacquelinet C, Stengel B; French Renal Epidemiology and Information Network Registry. Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007-2011. Diabetologia. 2014;57(4):718-28.

Assogba GF, Couchoud C, Roudier C, Pornet C, Fosse S, Romon I, Druet C, Stengel B, Fagot-Campagna A. Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007). Diabetes Metab. 2012;38(6):558-66.

Communications orales

Assogba AGF, Couchoud C, Bayat S, Jacquelinet C. The impact of type 2 diabetes on death or too sick patients delisting from the kidney transplants waiting list in France. [Oral communication]. **In**: International Seminars on Renal Epidemiology. Paris May 22 – 23 2012

Assogba AGF, Couchoud C, Stengel B, Roudier C, Romon I, Fosse S, Fagot-Campagna A. Les complications rénales du diabète: dépistage, prise en charge médicale et tendances 2001-2007, selon les études ENTRED. [Communication orale]. **In:** Réunion commune de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse. Bruxelles 28 Sept.-1er Oct. 2010. Nephrol Ther. 2010 sept; 6:292-293.

Assogba AGF, Fagot-Campagna A, Stengel B, Couchoud C. L'insuffisance rénale chronique associée à un diabète: contexte d'initiation du traitement de suppléance et tendances de l'incidence, France, 2005-2009. [Communication orale]. **In:** Congrès de la Société Francophone du Diabète, Genève, 22-25 mars 2011. Diabetes Metab. 2011

B - Publications en dehors de la thèse

Articles scientifiques

Assogba AGF, Penfornis F, Detournay B, Lecomte P, Bourdel-Marchasson I, Druet C, Weill A, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Facteurs associés à l'hospitalisation des personnes diabétiques adultes en France. Entred 2007. Bull Epidémiol Hebd. 2013;(37-38):454-63.

Pornet C, Bourdel-Marchasson I, Lecomte P, Eschwège E, Romon I, Fosse S, Assogba F, Roudier C, Fagot-Campagna A; ENTRED Scientific Committee. Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes: the need for

improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED Surveys). Diabetes Metab. 2011;37(2):152-61.

Communications orales

Assogba AGF, Penfornis F, Detournay B, Lecomte P, Bourdel-Marchasson I, Druet C, Weill A, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Hospitalisations of people with diabetes in France – The 2007 Entred survey. **In:** Congrès de l'European Diabetes Epidemiology Group. Swansea, Wales, UK 12-15 may, 2012. Diabetologia.

Assogba AGF, Penfornis F, Detournay B, Lecomte P, Bourdel-Marchasson I, Druet C, Weill A, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Hospitalisations des personnes diabétiques en France – Entred 2007-2010. [Communication orale]. **In:** Congrès de la Société Francophone du Diabète, Nice, 20-23 mars 2012. Diabetes Metab. 2012

Assogba AGF, Penfornis F, Detournay B, Druet C, Fagot-Campagna A, Fosse S. Utilisation des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour la surveillance des complications du diabète en France. Entred 2007. [Communication orale]. **In:** Congrès conjoint ADELF / EMOIS, Dijon, 12-13 mars 2012.

Communications posters

Assogba AGF, Roudier C, Druet C, Eschwege E, Fournier C, Ricci P, Weill A, Fagot-Campagna A. Prevalence and trends in obesity among people with type 2 diabetes in France. ENTRED 2001-2007. [Poster] **In**: Congrès de European Diabetes Epidemiology Group. Porto Heli, Greece 15-18 may, 2010. Diabetologia.

Appels d’offres - Prix de recherche

Assogba GFA, Cécile Couchoud; Fagot-Campagna A; Jacquelinet C. Optimisation des stratégies de prise en charge de la maladie rénale chronique chez le diabétique. Subvention de recherche (30 000 euros) accordée par la Société Francophone du Diabète (2011).

Assogba GFA, Cécile Couchoud, Jacquelinet C. Peut-on améliorer l’accès à la greffe rénale chez le diabétique de type 2 en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ? Prix de recherche destiné aux jeunes chercheurs (15 000 euros) accordé par le Groupe Coopératif de Transplantation d' Ile de France (2012).

Tables des matières

Valorisation scientifique durant la thèse **6**

Appels d'offres - Prix de recherche **8**

Tables des matières **9**

Liste des Abréviations **12**

1. Introduction **16**

1.1 Généralités sur le diabète et la maladie rénale chronique **16**

1.1.1 Diabète 16

a) Définition 16

b) Complications du diabète 16

1.1.2. Maladie rénale chronique 17

a) Définition - classification de la maladie rénale chronique 17

b) Prise en charge de la maladie rénale chronique 18

1.1.3 Rein et diabète 20

a) la néphropathie diabétique et le diabète en tant que comorbidité . 20

b) Mécanisme de progression vers l'IRCT 20

2. Problématique **23**

2.1 Plan de thèse **26**

3. Source de données **29**

3.1 Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques **29**

3.2 Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) **32**

4. Travaux **35**

4.1 Partie 1 : Tendances récentes concernant l'épidémiologie et la prise en charge médicale de la maladie rénale chronique en France. **35**

4.1.1 Chapitre 1 : Epidémiologie et prise en charge médicale de la maladie rénale chronique en amont du stade terminal 36

Article 1: Prévalence, qualité du dépistage et de la prise en charge médicale de maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques de type 2 en France. 36

Résumé des résultats de l'article 1 36

4.1.2 Chapitre 2 : Epidémiologie et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale 54

Article 2 : L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : tendances récentes concernant l'épidémiologie et contexte d'initiation du traitement de suppléance en France 54

Résumé des résultats de l'article 2 54

4.2 Partie 2 : Devenir des patients inscrits sur la liste nationale d'attente de greffe rénale et après greffe rénale 74

4.2.1 Chapitre 1: Impact du diabète de type 2 sur le devenir des patients en attente d'une première greffe rénale en France 75

Article 3: The impact of type 2 diabetes on the outcome of patients waiting for first kidney transplantation in France 75

Résumé des résultats de l'article 3 75

4.2.2 Chapitre 2 : la survie du patient-greffon après greffe rénale 120

4.3 Partie 3 : Développement du modèle de simulation 131

4.3.1 Modèle de simulation de système d'attribution des greffons rénaux 131

a) le score actuel d'attribution des greffons rénaux 131

b) Vers un modèle d'allocation des greffons rénaux adapté à l'âge du receveur 133

c) Principes généraux du modèle de simulation d'attribution de greffons rénaux 134

d) Fonctionnement du modèle de simulation d'attribution de greffons rénaux 135

4.3.2 Phases de développement du modèle de simulation d'attribution des greffons rénaux 138

a) Schéma de l'étude 138

b) Objectifs 138

c) Critères de non éligibilité 138

d) Cohortes historiques utilisées pour les simulations 138

e) Constitution des cohortes historiques utilisées pour les simulations 139

f) Description des scénarios de simulation 142

4.3.3 Simulation de la survie post-greffe globale des patients greffés par simulation 143

a) Estimation de la fonction de risque de chaque patient greffé virtuellement 144

b) Estimation de la durée de survie de chaque patient greffé virtuellement 144

4.3.4 Critères de jugement pour ces simulations réalistes 145

4.3.5 Résumé des résultats 145

a) Survie observée en dialyse des différentes cohortes historiques simulées 145

b) Devenir des patients en liste nationale d'attente selon les différents scenarios de simulation 145

c) Survie patient-greffon des patients virtuellement greffés 150

6. Discussion générale 153

6.1 Synthèses des principaux résultats des travaux présentés 153

6.2 L'apport et limites de ce travail 161

7. Conclusion et perspectives 163

8. Références bibliographiques 166

9. Annexes 174

Annexe 1 : Algorithme de typologie du diabète 174

Annexe 2 : Simulation de la survie du patient-greffon en fonction des facteurs de risque 175

Liste des Abréviations

ARA :	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
CKD :	Chronic kidney disease
DA :	Durée d'attente du receveur
DD :	Durée de dialyse du receveur de dialyse
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
DIADEM :	Dialyse données Epidémiologiques et médicales
DOM :	Départements d'outre-mer
DPA :	Dialyse péritonéale automatisée
DPCA :	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
ENTRED :	Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques
FAG :	Facilité d'accès à la greffe
HAS :	Haute Autorité de Santé
HLA :	Human leukocyte antigen
HR :	Hazard Ratio
IEC :	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
INPES :	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
InVS :	Institut de Veille Sanitaire
IRCT :	Insuffisance rénale chronique terminale
MG :	Modèle géographique
OR :	Odds-ratio
PMH :	Par million d'habitants
PMSI :	Programme de médicalisation des systèmes d'information
REIN :	Réseau épidémiologie et information en néphrologie
SHR :	Sub-distribution hazard ratio
SIPG :	Système d'Information du Prélèvement et de Greffe

SPP : Score de priorisation patient

TGI : Taux de greffons incompatibles

ZIPR : Zones inter-régionales de prélèvement et de greffe

Liste des Illustrations

Liste des tableaux

Tableau I : Facteurs associés au risque d'échecs précoces post-greffe rénale (analyse univariée) 122

Tableau II : Facteurs associés au risque d'échecs précoces post-greffe rénale (analyse multivariée). 127

Tableau III : Devenir des patients des cohortes simulées pour bénéficier virtuellement de la greffe rénale au 31/12/2012 selon les différents scenarii de simulation. 146

Liste des figures

Figure 1 - Schéma des études Entred 2001 et 2007 31

Figure 2 – Taux cumulé d'échecs précoces post-greffe selon la durée de dialyse a) pour les patients sans comorbidité cardiovasculaire b) pour les patients ayant au moins deux comorbidités cardiovasculaires 129

Figure 3 - Schéma du modèle de simulation 137

Figure 4- Taux d'incidence cumulée pour l'accès à la greffe rénale selon les scenarii de simulation 147

Figure 5 - Taux d'incidence cumulée de décès en liste d'attente selon les scenarios de simulation 149

Figure 6 - Taux cumulé d'échecs précoces post-greffe rénale 151

1. INTRODUCTION

1. Introduction

1.1 Généralités sur le diabète et la maladie rénale chronique

1.1.1 Diabète

a) Définition

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique liée à une déficience de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de l'insuline.

Il en existe différents types, dont les plus fréquents sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2. Le type 1, beaucoup moins fréquent (environ 6 % des cas de diabète traité de l'adulte), est principalement causé par la destruction des cellules bêta du pancréas conduisant à une incapacité de sécrétion d'insuline. Il survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes. Le type 2 est la forme la plus fréquente avec plus de 92 % des cas de diabète traité de l'adulte. Il se caractérise par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, l'une ou l'autre de ces deux mécanismes pouvant dominer à un degré variable. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les adultes d'âge mûr, mais peut également survenir à un âge plus jeune, voire même pendant l'adolescence. C'est une maladie chronique, épidémique, souvent négligée et grave de par ses complications.

b) Complications du diabète

A court terme l'hyperglycémie chronique expose au risque de complications métaboliques, telles que le coma acido-cétosique, le coma hyperosmolaire et l'hypoglycémie. A long terme, elle peut être responsable de macro-angiopathie. Cette atteinte des grosses artères se caractérise par une sclérose des vaisseaux, secondaire à un dépôt par accumulation de différents éléments (graisse, sang, tissu fibreux, dépôt calcaire) à l'intérieur des vaisseaux entraînant une athérosclérose (rétrécissement des

artères). Les artères les plus fréquemment touchées sont les artères coronaires responsables de l'angor ou l'angine de poitrine avec le risque d'infarctus du myocarde, les artères du cou avec le risque d'accident vasculaire cérébral et les artères des jambes avec le risque d'artérite des membres inférieurs qui, dans les cas les plus graves, peuvent nécessiter une amputation. L'hyperglycémie chronique expose également au risque de micro-angiopathie. Cette atteinte des petites artères peut toucher plusieurs organes et se caractériser par la survenue de complications telles que la rétinopathie diabétique, la neuropathie diabétique et la néphropathie diabétique pouvant conduire à une insuffisance rénale.

Toutefois, ces complications du diabète sont en partie évitables, grâce à un diagnostic précoce, un bon contrôle du risque vasculaire et une prise en charge adaptée.

1.1.2. Maladie rénale chronique

a) Définition - classification de la maladie rénale chronique

Le terme de maladie rénale chronique est un concept qui est aujourd'hui d'actualité. La classification de la « National Kidney Foundation » (Levey, 2005) est la plus utilisée pour définir le stade de la maladie rénale chronique. Elle utilise le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé (Levey, 1999) et la présence de marqueurs d'atteinte rénale (présence d'une albuminurie/protéinurie, d'une hématurie, d'une leucocyturie, des anomalies morphologiques ou histologiques, ou des marqueurs de dysfonction tubulaire), persistant plus de 3 mois après la réalisation de deux ou trois examens consécutifs. Le stade 1 associe un DFG ≥ 90 ml/min/1,73 m² à une atteinte rénale. Le stade 2 est caractérisé par un DFG compris entre 60 et 89 ml/min/1,73 m² et la présence de marqueurs d'atteinte rénale. Au stade 3, le DFG est compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m². Le stade 4 correspond à un DFG est compris entre 15 et 29

ml/min/1,73 m². Le 5ème stade se défini par un DFG inférieur à 15 ml/min/1,73 m² ou une dialyse ou une greffe rénale.

Dans la plupart des études épidémiologiques y compris la nôtre, les marqueurs d'atteinte rénale sont définis par la présence d'une albuminurie/protéinurie.

Le risque d'évolution vers le stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dépend de plusieurs facteurs, notamment du déclin plus ou moins rapide du DFG, de la présence et de l'importance de l'albuminurie et de l'absence de contrôle de la pression artérielle.

b) Prise en charge de la maladie rénale chronique

A un stade précoce, une fois dépistée, la restriction des protéines alimentaires, la restriction sodée, le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle, la réduction de la microalbuminurie par des antihypertenseurs à type d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), et plus récemment d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) permettent de ralentir l'évolution de la maladie vers le stade terminal. Lorsqu'apparaît une protéinurie franche (> 500 mg/24 h), la filtration glomérulaire diminue progressivement et la maladie évolue inexorablement vers le stade terminal. La survie des personnes impose le recours à une prise en charge spécialisée par un traitement de suppléance de la fonction rénale par dialyse ou transplantation rénale.

Les techniques d'épuration extra-rénale

Le principe d'épuration extra-rénale repose sur des échanges entre le sang et un liquide appelé « dialysat », au travers d'une membrane semi-perméable disposant de multiples pores permettant le passage des molécules d'eau et de solutés de petit poids moléculaire. Il en existe deux techniques qui sont l'hémodialyse et la dialyse péritonéale, disposant chacune de plusieurs modalités thérapeutiques.

L'hémodialyse

L'hémodialyse est la technique la plus utilisée (plus de 90 % des cas). Elle se fait de façon périodique et repose sur l'épuration sanguine par le rétablissement de l'équilibre du milieu intérieur grâce à un traitement discontinu de trois à six heures par séances, en deux à trois séances par semaine. Elle est réalisée grâce un générateur de dialyse à travers un circuit extracorporel du sang et du dialysat. En fonction de l'état clinique du patient et de son degré d'autonomie, cette technique peut être réalisée selon quatre modalités: hémodialyse en centre, hémodialyse en unité médicalisée, autodialyse simple ou assistée ou hémodialyse à domicile.

La dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale quant à elle reste très peu utilisée, et concerne 5 % des patients. Elle permet l'épuration extra-rénale par l'injection du dialysat dans la cavité abdominale grâce à un cathéter implanté chirurgicalement. Les échanges de solutés s'effectuent à travers la membrane péritonéale. Le dialysat, une fois saturé en urée, créatinine et autres molécules est éliminé. Ces manipulations sont renouvelées manuellement en moyenne quatre fois par jour : c'est la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Elles peuvent également se faire de façon automatisée lors de la dialyse péritonéale automatisée (DPA). La dialyse péritonéale peut être réalisée à domicile par le patient lui-même, ou par un membre de son entourage ou par des infirmiers libéraux après une période d'apprentissage.

Coût de la prise en charge de l'IRCT

En France, selon les estimations récentes de l'Assurance maladie, le coût global de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique est plus de 4 milliards d'euros par

an, dont 77 % pour l'hémodialyse, 5 % pour la dialyse péritonéale et 18 % pour la greffe. L'hémodialyse est le mode de traitement le plus coûteux avec 88 608 euros en moyenne par an et par patient. Le coût de la dialyse péritonéale est de 64 450 euros en moyenne par an et par patient, et celui de la greffe dans l'année est de 86 471 euros, tandis que celui de son suivi est de 20 147 euros en moyenne par an et par patient (Blotière, 2010). La greffe rénale demeure par conséquent, la stratégie thérapeutique la plus efficiente (Johnson, 2000; Wolfe, 1999). Mais l'accès à cette technique reste limité en raison du faible nombre de greffons disponibles.

1.1.3 Rein et diabète

a) la néphropathie diabétique et le diabète en tant que comorbidité

Le diabète est la cause initiale de la néphropathie lorsque l'atteinte rénale lui est imputable. Mais un diabète associé, mal équilibré, constitue un facteur de progression de toute autre néphropathie initiale sous-jacente due à d'autres causes que le diabète. Il peut s'agir de néphropathies vasculaires, hypertensives, héréditaires, ou de cause indéterminée, de néphropathies interstitielles chroniques, ou de glomérulonéphrites chroniques (McClellan, 2003). Le diabète est alors considéré comme une comorbidité associée à la maladie rénale chronique.

b) Mécanisme de progression vers l'IRCT

Dans tous les cas, l'atteinte rénale apparaît après 5 à 20 ans d'évolution, et se caractérise le plus souvent par l'apparition d'une albuminurie (30 à 300 mg/24 h), qui évolue vers une protéinurie et une altération progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du DFG en 5 stades de gravité croissante. Cependant, le déclin de la fonction rénale peut survenir en l'absence de toute protéinurie, notamment chez les personnes traitées par les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (Pavkov, 2006). Pour une filtration glomérulaire donnée, la

sévérité de l’atteinte rénale et le risque de complications cardiovasculaires sont aggravés par le degré de protéinurie.

2. PROBLEMATIQUE

2. Problématique

a) La prévalence du diabète, le nombre de personnes diabétiques qui débutent un premier traitement de suppléance, le coût du diabète et des traitements de suppléance sont en constante augmentation en France, comme partout ailleurs dans le monde. En 2001, le diabète était reconnu comme une priorité de santé publique en France, et de nombreuses mesures de santé publique ont été mises en place pour améliorer la prise en charge du diabète et de ses complications, mais très peu étaient spécifiquement ciblées sur la prévention de la maladie rénale chronique. Les recommandations internationales (KDOQI, 2002) et nationales (ANAES, 2002; ANAES, 2004) concernant l'évaluation, le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez les personnes à risque, publiées dans les années 2 000 ne sont pas spécifiques au diabète. Il n'existe pas à notre connaissance d'études ayant évalué l'impact, de ces initiatives sur le dépistage et la qualité de la prise en charge médicale de la maladie rénale chronique chez ces personnes diabétiques.

La question de la gestion de la transition du stade de maladie rénale chronique avancée au stade terminal reste cependant une préoccupation majeure, de surcroît chez des patients cumulant de nombreux facteurs de risque comme les diabétiques. Selon les données du registre du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), plus de 30 % des patients avec ou sans diabète démarrent la dialyse en urgence, une situation à risque qui a un impact négatif à la fois sur la survie des patients, sur la prise en charge et son coût (REIN, 2010).

On sait aussi très peu concernant l'impact actuel du diabète sur l'évolution de l'incidence de l'IRCT, sur les différences de caractéristiques des patients diabétiques et non diabétiques et sur les conditions d'initiation du traitement de suppléance dans les années suivant la diffusion des recommandations sur la prise en charge du diabète

et l'insuffisance rénale chronique. La seule cohorte actuellement disponible en France pouvant apporter des éléments de réponses à ces questions est la cohorte CKD-REIN. Cette cohorte a pour objectifs d'étudier les causes, les complications, les biomarqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie rénale chronique, et les meilleures stratégies de prise en charge. Compte tenu de sa mise en place encore très récente, cette cohorte ne dispose pas d'un recul suffisant pour être exploitée à l'heure actuel. Restent cependant les enquêtes nationales menées en 2001 et renouvelées en 2007, sur des échantillons représentatifs des personnes diabétiques (ENTRED) et le registre du REIN qui pourraient être exploitées à l'heure actuelle.

b) Il existe de grandes disparités d'accès à la liste d'attente ou à la transplantation rénale pour les patients diabétiques par rapport aux patients sans diabète. En Ecosse en 2003, Oniscu *et al.* (Oniscu, 2000) ont montré que les patients diabétiques étaient moins souvent inscrits sur la liste d'attente de greffe rénale et bénéficiaient moins souvent de la greffe rénale comparativement aux non diabétiques. Des résultats similaires ont également été rapportés aux Etats-Unis (Alexander, 1998; Wolfe, 2000; Zhang, 2014) et au Royaume-Uni (Dudley, 2009 ; Ravanan, 2010). Des études récentes menées en France dans la région des Rhône-Alpes ont montré que les personnes diabétiques étaient moins souvent inscrites sur la liste d'attente de greffe rénale (Villar, 2004 ; Bayat, 2006). Toutefois, ces études françaises sont régionales et ne sont pas représentatives à l'échelle nationale.

Le diabète potentialise les effets délétères cardiovasculaires de la maladie rénale chronique, et ce d'autant plus que le stade est avancé. Les malades cumulant à la fois un diabète et une insuffisance rénale chronique terminale peuvent potentiellement bénéficier d'une survie accrue s'ils accèdent assez précocement à la greffe rénale. Le but de ce travail de recherche est de tester cette hypothèse. Un essai randomisé

contrôlé a pour avantage de fournir des résultats de grandes valeurs scientifiques et plus fiables. Malheureusement, la réalisation d'essais randomisés comparatifs n'est ni envisageable, ni réalisable sur le plan éthique dans le domaine de la greffe d'organes. Les alternatives possibles permettant d'obtenir un niveau de preuve suffisant, restent les études pseudo-expérimentales à partir de simulation s'appuyant sur des données simulées ou sur des données d'observation. Notre démarche vise à tester différents scénarios de simulation de stratégies de prise en charge afin d'estimer un délai optimal d'attente sur liste d'attente qui permettrait d'obtenir une meilleure survie post-greffe des patients ayant une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires, qu'ils aient ou non un diabète de type 2.

2.1 Plan de thèse

La conduite de ce travail de recherche s'est déroulée en trois parties.

La première partie, nous a permis de faire un état des lieux sur les tendances récentes concernant l'épidémiologie de la maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques, et sur la qualité de sa prise en charge médicale en France, tant en amont qu'au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique. Dans un premier article, publié dans la revue « Diabetes and metabolism », nous avons estimé la prévalence, et étudié la qualité du dépistage et de la prise en charge médicale de la maladie rénale chronique chez les adultes diabétiques de type 2 au regard des recommandations de bonnes pratiques existantes. Le second article, publié dans la revue « Diabetologia », présente les variations géographiques et les tendances récentes de l'IRCT en fonction du statut diabétique et du type, ainsi que les caractéristiques des patients et le contexte d'initiation du traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale.

Dans la seconde partie, nous avons étudié :

(i) non seulement l'impact du diabète sur le décès en liste d'attente de greffe rénale ou la sortie de liste pour aggravation de la maladie en compétition avec la greffe rénale ;

(ii) mais également le risque d'échecs précoces post-greffe rénale.

La troisième partie, enfin, nous a permis de mesurer l'impact potentiel de scénarios accélérant virtuellement l'accès à la liste d'attente et/ou à la greffe rénale aux patients diabétiques de type 2 ou non, et ayant au moins une comorbidité cardiovasculaire. Le critère de jugement pour ces simulations est de diminuer à la fois le taux de décès en liste d'attente ou de retrait de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale et le taux d'échecs précoces post-greffe.

Nous concluons par la synthèse des résultats et les implications éventuelles et l'évocation des futurs axes de recherche.

3. SOURCE DE DONNEES

3. Source de données

Nous avons exploité les données de l'Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques (ENTRED), pour les aspects relevant de la prévalence et de la prise en charge de la maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques de type 2. Les données du registre du REIN ont été par la suite utilisée pour étudier (i) les tendances récentes concernant l'épidémiologie de l'IRCT selon le statut diabétique, (ii) le devenir des patients en attente de greffe rénale, (iii) le risque de survenue d'échecs post-greffe rénale, et (iv) pour alimenter un modèle de simulation permettant de tester l'impact potentiel des scénarios de modification des stratégies de prise en charge par greffe rénale.

3.1 Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques

ENTRED a pour la toute première fois été mise en place en France en 2001 pour répondre au 4ème objectif du programme ministériel d'actions de prévention et de prise en charge du diabète de type 2 [Programme d'actions de prévention et de prise en charge du diabète de type 2, (http://www.sante.gouv.fr/le-diabete,1298.html)]. Cet objectif visait à améliorer l'organisation des soins pour répondre aux besoins de la population. Il incluait également un suivi épidémiologique du diabète. Principal système de surveillance épidémiologique du diabète en France, Entred a été renouvelé six années plus tard en 2007 par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), en collaboration avec l'Assurance maladie, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), avec de nouveaux enjeux:

(i) décrire les caractéristiques, l'état de santé des personnes diabétiques et la qualité de la prise en charge médicale des personnes diabétiques ;

(ii) évaluer la démarche éducative reçue par les personnes diabétiques, l'analyse

du vécu et des besoins des patients diabétiques et des médecins en matière d'information et d'éducation ;

(iii) évaluer la prise en charge économique de la maladie ;

(iv) aider à l'évaluation des actions nationales, régionales du diabète et des réseaux du diabète.

Pour ENTRED 2007, un échantillon national de 8 926 adultes traités pour diabète a été constitué par tirage au sort aléatoire à partir des caisses d'assurance maladie. Plusieurs sources de données sont disponibles pour cet échantillon : 1) des données de consommation médicale (actes médicaux et biologiques, hospitalisations, consommation médicamenteuse …) disponibles pour l'ensemble de l'échantillon dès le tirage au sort, avec des extractions régulières sur 3 années glissantes (août 2006 à juillet 2009); 2) des données d'enquête, issues d'un « auto-questionnaire patient» portant sur les caractéristiques sociodémographiques des patients, leur état de santé en lien avec le diabète, ses complications et ses comorbidités) ; 3) des données issues d'un « questionnaire médecin » proposé aux médecins des personnes diabétiques et renseignant les données médicales des patients.

ENTRED 2007 dispose également d'autres bases de données («questionnaire médecin-conseil», des données sur les hospitalisations des personnes diabétiques sur trois années issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), des données de mortalité (statut vital, cause de décès) qui ne seront pas exploitées car se situent hors du champ ce travail.

L'enquête ENTRED 2001 avait une méthodologie assez similaire, mais disposait d'échantillons différents de celle de 2007. Afin de permettre des comparaisons de

tendances entre les études issues de ces deux enquêtes respectives, des définitions similaires ont été appliquées (Figure 1).

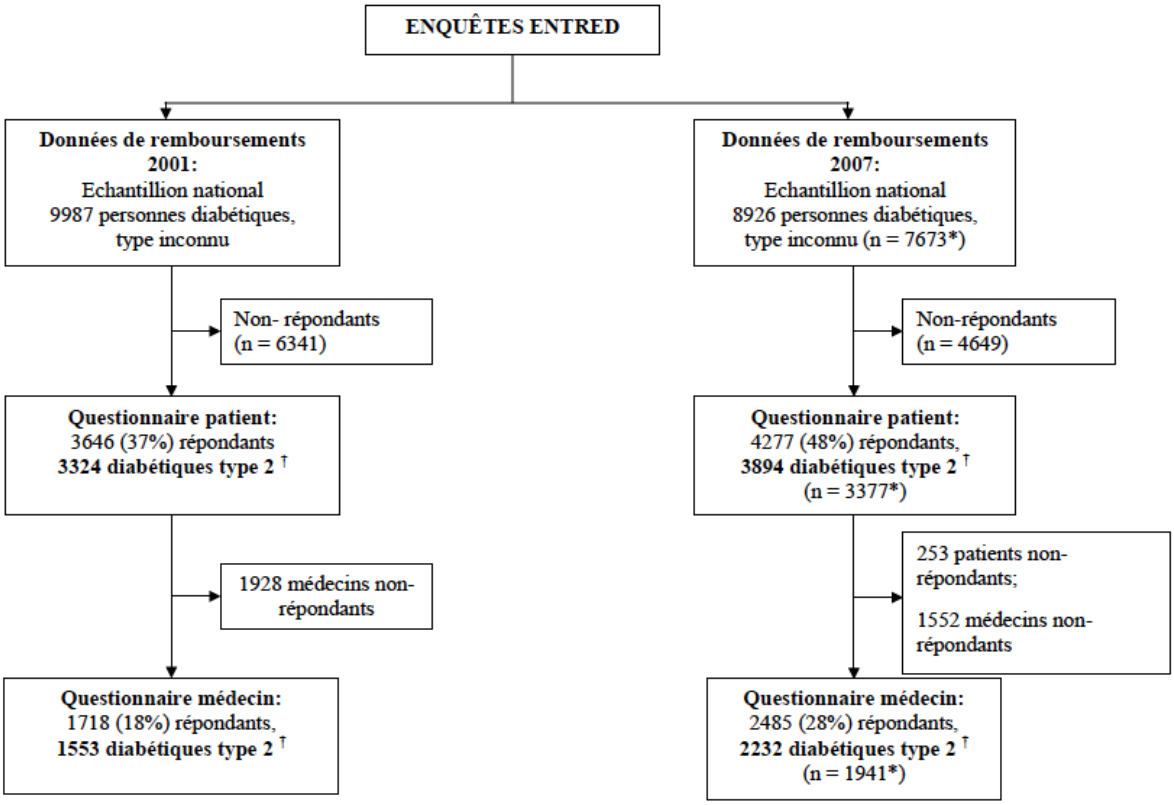


Figure 1 - Schéma des études Entred 2001 et 2007

Définitions et abréviations :

† La typologie du diabète est basée sur un algorithme épidémiologique de typologie du diabète disponible uniquement pour les patients ayant répondu au questionnaire (Annexe 1);

* Echantillon 2007 restreint aux mêmes critères d'inclusion que échantillon 2001; Entred, "Echantillon national témoin représentative des personnes diabétiques"

3.2 Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN)

Le REIN gère le registre national qui permet l'enregistrement continu et exhaustif d'informations des personnes au stade d'insuffisance rénale chronique terminale et traitées par dialyse ou greffe rénale. Il est maintenu par l'Agence de la biomédecine. Mis en place en 2002, à partir de 4 régions françaises pilotes, le registre du REIN s'est progressivement déployé pour couvrir actuellement l'ensemble des 26 régions françaises (65 millions de personnes). Ce registre a pour objectifs de contribuer à l'élaboration et à l'évaluation de stratégies sanitaires visant amélioration de la prévention et de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale, et de favoriser la recherche clinique et épidémiologique dans ce domaine (Couchoud, 2006). Les données concernant la greffe rénale proviennent de l'application CRISTAL (outil de gestion des listes nationales d'attente de greffes d'organes, d'attribution des greffons, de recueil des données et de suivi des patients en attente de greffe d'organes et de patients greffés) et celles concernant la dialyse sont renseignées par l'application DIADEM (DIAlyse Données Epidémiologiques et Médicales, application nationale de gestion de la dialyse). Cet outil d'observation collige de manière prospective les données relatives aux caractéristiques sociodémographiques, à la néphropathie initiale, à l'état du patient à l'initiation du traitement de suppléance (données cliniques, biologiques, comorbidités, indice de masse corporelle, handicap, inscription et motifs de non inscription sur la liste d'attente de greffe rénale…), aux modalités de traitement, à la survenue d'évènements (changements de modalité de prise en charge en dialyse, transferts entre structure, sevrage, greffe rénale et perdu de vue) des patients.

CRISTAL permet de disposer d'informations concernant la greffe rénale (bilan médical du receveur, inscription sur la liste d'attente, gestion des contre-indications

temporaires, gestion des priorités, gestion de changements de centre d'attente, suivi annuel avant la greffe, déclaration de la greffe, suivi annuel post greffe, sortie de la liste d’attente, gestion des adresses ainsi que les informations sur le donneur et l’allocation des greffons).

4. TRAVAUX

4. Travaux

4.1 Partie 1 : Tendances récentes concernant l'épidémiologie et la prise en charge médicale de la maladie rénale chronique en France.

4.1.1 Chapitre 1 : Epidémiologie et prise en charge médicale de la maladie rénale chronique en amont du stade terminal

Article 1: Prévalence, qualité du dépistage et de la prise en charge médicale de maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques de type 2 en France.

Résumé des résultats de l'article 1

Objectifs

Les enquêtes Entred 2001 et 2007 ont été utilisées pour étudier la prévalence, la qualité du dépistage et de la prise en charge médicale de la maladie rénale chronique chez les adultes diabétique de type 2 en France métropolitaine en 2007 et leur évolution entre 2001 et 2007 ; et secondairement, pour déterminer les facteurs de risque associés à un dépistage inadéquat chez ces personnes, au regard des recommandations de bonnes pratiques existantes.

Méthodes

Population

En 2007, un tirage au sort a permis de sélectionner 8 926 adultes diabétiques qui avaient été remboursés d'au moins trois antidiabétiques oraux et/ou insuline au cours des 12 derniers mois. Les données de consommation médicale ont été extraites. Deux séries de questionnaires ont été envoyées. La première s'adressait à l'ensemble des patients (N = 4 277, taux de réponse 48 %) en vue de collecter les données relatives à leurs caractéristiques sociodémographiques, leur état de santé sur le diabète, leurs complications et comorbidités. La seconde était envoyée aux médecins soignants (médecin généraliste ou spécialiste) des patients ayant transmis les coordonnées de

leur médecin (N = 2485, taux de réponse 62 % ; 28 % par rapport à l'échantillon initialement tiré au sort) en les invitant à fournir les données médicales de leurs patients.

Les analyses ont concerné 3 894 diabétiques de type 2 (dont 2 232 avec des données médicales complétées). En les restreignant à des populations comparables, les données ENTRED 2007 ont été comparées à celle de 2001.

Définition

L'évaluation des pratiques de dépistage a été réalisée sur la base des remboursements des dosages créatinine sérique ou d'albuminurie/protéinurie. Par contre, celle de la conformité de la prise en charge pour la prescription d'un traitement antihypertenseur/néphroprotecteur par rapport aux recommandations a été réalisée sur la base des données reportées par les médecins traitants (valeurs de la pression artérielle, du DFG estimé et d'albuminurie/protéinurie). Le dépistage était adéquat lorsqu'il avait un remboursement d'au moins un dosage de créatininémie et d'albuminurie/protéinurie au cours de 12 mois précédents, et inapproprié dans le cas contraire.

Stratégie d'analyse

Les facteurs indépendamment associés à un dépistage inapproprié ont été recherchés par régression logistique.

Résumé des résultats

Caractéristiques des personnes diabétiques de type 2 métropolitaines

L'âge moyen des personnes diabétiques de type 2 était de 66 ans (hommes: 65 ans; femmes: 67 ans), et 54 % étaient des hommes en 2007 comme en 2001. L'ancienneté médiane du diabète était de 9 ans, similaire à celui de 2001, alors que l'indice de masse corporelle était de 29 kg/m^2, près de 1 kg/m^2 de plus qu'en 2001. Près d'un tiers avait un taux d'hémoglobine glyquée ≤ 6,5 % (+ 5 pts depuis 2001), 43 % (- 5 pts) avaient été traités au cours des 3 mois précédents par un seul antidiabétique oral, 37 % (+ 3 pts) par au moins deux, 10 % (+ 4 pts) par l'association antidiabétique oral et insuline, et 7 % (- 2 pts) étaient sous insuline seule.

Dépistage de la maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques de type 2

La maladie rénale chronique était insuffisamment dépistée chez près de trois quarts des personnes diabétiques de type 2 en 2007, en majeure partie du fait d'une pratique insuffisante du dosage de l'albuminurie (71 %). On observe toutefois une nette progression (+ 7 pts) depuis 2001 de la pratique de ce dosage. L'analyse de sensibilité basée sur l'hypothèse que ce dosage était réalisé systématiquement au cours d'une hospitalisation dans un service spécialisé, montre que la proportion des personnes insuffisamment dépistées était de 63% (- 4 pts depuis 2001).

L'analyse multivariée a montré que la maladie rénale chronique était plus souvent insuffisamment dépistée chez les personnes âgées de 65 ans ou plus (par rapport à celles âgés de < 65 ans), célibataires, divorcées, séparées ou veuves (par rapport à celles qui vivent en couple) et chez les personnes qui ne bénéficiaient pas d'une prise en charge à 100% pour une affection de longue durée (par rapport à celles qui en

bénéficiaient). Le dépistage était également insuffisant chez les personnes qui n'avaient pas réalisé au moins trois dosages annuels d'hémoglobine glyquée, chez celles qui déclaraient être insuffisamment informées sur le diabète, ou qui n'avaient pas effectué au moins une consultation chez un spécialiste (endocrinologue, interniste) ou une hospitalisation dans un service spécialisé au cours des 12 derniers mois, ou chez les personnes qui déclaraient n'avoir reçu aucune recommandation sur le diabète de la part de leur médecin traitant. Par contre, il était moins souvent inapproprié chez les patients traités par une polythérapie antidiabétique orale et/ou insuline.

Prévalence de la maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques de type 2

La prévalence de la maladie rénale chronique était estimée à au moins 29 % (IC 95 % ; 27-31 %), et a augmenté de façon non significative de 1,8 % depuis 2001 (28,9 vs 27,1 %, p = 0,1). Elle était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes [32 % (29-35 %) vs 27 % (24-29 %)]. Trente-trois pour cent des personnes étaient indemnes de maladie rénale chronique. Toutefois, du fait des données manquantes sur l'albuminurie/protéinurie et/ou la créatinine, la notion de maladie rénale chronique restait inconnue pour 38 % des personnes. L'estimation de la prévalence chez les personnes n'ayant que des valeurs de la créatininémie et/ou albuminurie/protéinurie connues (une hypothèse forte), donne une prévalence de 47% (IC 95%: 44-50 %) [femmes: 50 % (45-54 %); hommes: 44 % (41-48 %)], avec une augmentation non significative de 3,6 depuis 2001 (46,1 vs 42,5, p = 0,3).

Inadéquation de la prise en charge par traitement néphroprotecteur chez les personnes diabétiques de type 2

L'évaluation de la conformité de la prise en charge pour la prescription d'un traitement antihypertenseur par rapport aux recommandations n'était possible que chez 66 % des patients pour lesquels on disposait de données sur l'albuminurie, le DFG estimé et la pression artérielle. Vingt-cinq pour cent (– 8 pts depuis 2001; P = 0,02) de ces patients eux n'avaient reçu à tort aucun traitement antihypertenseur/néphroprotecteur.

Conclusion

Cette étude montre que d'importants progrès ont été notés dans la prévention de la maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques de type 2. Cependant, elle met en évidence les difficultés pratiques de son dépistage précoce par la mesure annuelle d'au moins un dosage l'albuminurie/protéinurie. Nos résultats suggèrent que davantage d'efforts doivent être entrepris pour améliorer le dépistage de cette affection chez les personnes diabétiques de type 2. La mesure des ratios Albuminurie/Créatininémie ou Protéinurie/Créatininémie doit être promue. Nos résultats soulignent la nécessité de renforcer le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie pathologique chez ces personnes par la prescription des traitements antihypertenseurs/néphroprotecteurs pour prévenir ou ralentir la survenue de ces complications rénales.

Article 1: “Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: The ENTRED surveys (2001 and 2007)”. Cet article a été publié dans la revue *Diabetes Metab* 2012, 38: 558–66. doi: 10.1016/j.diabet.2012.08.004. Epub 2012 Oct 1.

Available online at
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

Diabetes & Metabolism 38 (2012) 558–566

Original article

Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: The ENTRED surveys (2001 and 2007)

G.F.A. Assogba [a,*,b], C. Couchoud [b], C. Roudier [a], C. Pornet [a], S. Fosse [a], I. Romon [a], C. Druet [a], B. Stengel [c,d], A. Fagot-Campagna [a]

[a] *Department of Chronic Diseases and Injuries, French Institute for Public Health Surveillance, 12, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, France*
[b] *The French REIN Registry, Biomedecine Agency, 1, avenue du Stade-de-France, 93212 Saint-Denis-La-Plaine cedex, France*
[c] *Inserm U1018, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, 94807 Villejuif, France*
[d] *UMRS 1018, Paris-Sud University, 94807 Villejuif, France*

Received 13 April 2012; received in revised form 12 July 2012; accepted 1st August 2012

Abstract

Aims. – The study aimed to assess the prevalence, quality of screening and treatment of chronic kidney disease (CKD), and their trends between 2001 and 2007, in French adults with type 2 diabetes (T2D).

Methods. – The 2007 ENTRED survey randomly selected, from French medical insurance fund databases, 8926 adults treated for diabetes who had been reimbursed at least three times over the previous 12 months for oral hypoglycaemic agents or insulin. Medical reimbursement data were extracted and two sets of questionnaires were mailed, one to all patients (48% response rate) and the other to their doctors (62%). Analyses were restricted to the 3894 responders with T2D (2232 with data from their doctors). Trends between the 2001 and 2007 ENTRED surveys were studied.

Results. – Participants' mean age was 66 years. The prevalence of CKD was estimated to be at least 29%, based on doctors' data (missing data included). Overall, only 17% had no claims for serum creatinine measurements during the year, and 71% had no claims for albuminuria tests; nonetheless, both figures had decreased from 2001. Older people, those who lived alone and those who felt poorly informed about diabetes were more likely to have made no claims for CKD screening. Assessment of quality of care (prescribing antihypertensive treatment when indicated) was possible for 66% of responders, of whom 25% did not receive such treatment.

Conclusion. – CKD is frequently seen in patients with T2D and is likely to be underestimated because albuminuria screening remains inadequate, despite significant improvements since 2001. Further efforts are needed to improve CKD screening, patient and doctor awareness, and adequate use of antihypertensive/nephroprotective medications.
© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Albuminuria; Chronic kidney disease; Type 2 diabetes; Screening; Epidemiology; Quality of care; Prevalence; ENTRED

Résumé

Complications rénales du diabète de type 2 : prévalence, dépistage, prise en charge médicale et évolution entre 2001 et 2007. Études ENTRED.

Objectif. – Étudier la prévalence, la qualité du dépistage et la prise en charge médicale de la maladie rénale chronique (MRC) chez les adultes diabétique de type 2 (DT2) en France métropolitaine en 2007 et leur évolution entre 2001 et 2007.

Méthodes. – En 2007, un tirage au sort a permis de sélectionner 8926 adultes diabétiques qui avaient été remboursés d'au moins trois antidiabétiques oraux ou insuline au cours des 12 derniers mois. Les données de consommation médicale ont été extraites. Deux séries de questionnaires ont été envoyées, l'une à tous les patients (taux de réponse 48 %), et l'autre à leur médecin (62 %). Les analyses ont concerné 3894 DT2 (dont 2232 avec des données médicales complétées). En les restreignant à des populations comparables, les données ENTRED 2007 ont été comparées à celle de 2001.

Résultats. – L'âge moyen était de 66 ans. La prévalence de la MRC était au moins de 29 % (données manquantes incluses). Seules 17 % des DT2 n'avaient bénéficié d'aucun dosage de créatininémie dans l'année, et 71 % pour l'albuminurie, avec néanmoins une amélioration depuis 2001. Les personnes âgées, vivant seules ou ayant le sentiment d'être mal informées sur le diabète avaient moins souvent bénéficié d'un dosage annuel de créatininémie ou d'albuminurie. L'évaluation de la prise en charge par la prescription d'un traitement antihypertenseur était possible chez 66 % des patients, et 25 % d'entre eux n'avaient reçu à tort aucun traitement antihypertenseur.

* Corresponding author. Tel.: +33 1 55 12 54 30; fax: +33 1 41 79 69 95.
E-mail address: f.assogba@invs.sante.fr (G.F.A. Assogba).

1262-3636/$ – see front matter © 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2012.08.004

Conclusion. – La maladie rénale chronique est fréquente chez les patients atteints de DT2, mais est vraisemblablement sous-estimée en raison du dépistage insuffisant de l'albuminurie, en dépit d'une amélioration importante depuis 2001. Davantage d'efforts doivent être entrepris pour améliorer le dépistage de la MRC, sensibiliser patients et médecins, et mieux utiliser les traitements antihypertenseurs/néphroprotecteurs.
© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Albuminurie ; Maladie rénale chronique ; Diabète de type 2 ; Dépistage ; Épidémiologie ; Qualité des soins ; ENTRED

1. Introduction

The prevalence of diabetes is expected to increase worldwide from 4.0% to 5.4% from 1995 to 2025, a 35% rise over 30 years [1]. In France, the prevalence of treated diabetes was estimated in 2009 at 4.4% (2.9 million people, similar to the European average), with an annual increase of 6% [2]. In addition, the medical costs to national health insurance funds of caring for people with diabetes rose from 7.1 to 12.5 billion euros between 2001 and 2007 [3]. Most of these costs come from diabetes complications, with end-stage renal disease being among the most costly of these. The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry reported in 2009 that 41% of patients who started renal replacement therapy had diabetes, and this frequency is likely to increase even further over time [4].

In 2001, French health authorities recognized diabetes as a public-health priority due to its large and growing burden [5]. Public-health programmes sought to improve diabetes care, but very few of them specifically targeted kidney-disease prevention. Also, the guidelines issued in 2002 for the assessment and diagnosis of chronic kidney disease (CKD) in individuals at risk were not specific to diabetes [6,7]. Thus, no study has adequately evaluated the impact, if any, of these initiatives on CKD screening and the treatment of people with type 2 diabetes (T2D).

National representative sample surveys of diabetic people (*Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques*, or ENTRED) were conducted in 2001 and in 2007 in different sample populations to monitor the health status of these populations in metropolitan France and the quality of healthcare they received. These data were used to assess the prevalence of CKD in people with T2D, and clinical practices for the screening and treatment of renal complications, and their trends from 2001 to 2007. Another goal was to determine the factors associated with inadequate screening, as defined by the current guidelines [8].

2. Research, design and methods

2.1. Population

For the 2007 Entred survey, a random sample of 8926 adults (≥ 18 years of age) treated for diabetes was drawn from the population submitting at least three claims for reimbursement for oral hypoglycaemic agents (OHAs) or insulin during the previous 12 months (August 2006 to July 2007). Data came from two major French health insurance funds [9], which together cover about 80% of the French population. This study design was similar to that used for the 2001 Entred survey [10], which selected 9987 adults who were eligible if they had claimed at least one reimbursement (*vs* three in 2007) for OHAs or insulin during the previous three (*vs* 12 in 2007) months from only one (*vs* two) major insurance fund. The French Data Protection Authority (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*) authorization nº 9071752 approved the survey protocol.

2.2. Databases, sample sizes and classification of diabetes type

All reimbursement claims from the health insurance databases were available for the entire sample, including doctors' visits, laboratory tests, hospitalizations, and prescribed medications and other treatments. However, the databases did not include either the doctors' diagnoses or the results of laboratory tests.

In 2007, a detailed questionnaire was mailed to the entire population sample ($n = 8926$) to collect data on their sociodemographic characteristics, health status, diabetes complications and cardiovascular risk factors: 4277 (48%) responded. When responders provided their doctors' (diabetes specialists or, if not, general practitioners) addresses, a medical questionnaire was sent to them, asking about their patients' most recent clinical and laboratory test results, and other questions to assess the doctors' knowledge and opinion of the good practice guidelines for diabetes [11]: 2485 doctors responded (a response rate of 62%, or 28% of the overall sample; Fig. S1; see supplementary material associated with this article online).

An epidemiological algorithm was applied, based on age at diagnosis (≥ 45 years, self-reported) and time of initiation (≥ 2 years after diagnosis, self-reported) of insulin treatment (medical claims), to data from the patients' questionnaires and insurance claims to classify participants by type of diabetes. The algorithm determined that 3894 (91%) had T2D out of the 4277 responders with self-reported data to whom the algorithm could be applied (2232 of the 2485 had data from their doctors) [9]. Analyses were limited to those with T2D, although some used patients' data ($n = 3894$) while others used the subgroup with doctors' data ($n = 2232$).

The 2001 Entred survey included a different sample; however, its design was basically the same (Table S1; see supplementary material associated with this article online), and similar definitions were applied on studying the trends from 2001 to 2007.

2.3. CKD screening in people with type 2 diabetes

The reimbursement records of the 3894 people with T2D were examined for claims for serum creatinine, albuminuria or proteinuria tests during the previous year. Patients were

considered to have inadequate screening for CKD if there were no reimbursements for these tests, which are recommended in the French guidelines.

However, as laboratory tests performed in public hospitals are billed directly to the hospitals and not assigned to a specific patient, the insurance fund databases have no record of them. For this reason, estimates of CKD screening based on medical insurance records are most likely underestimated. Accordingly, it was postulated that albuminuria was routinely measured in all T2D patients hospitalized in a specialized medical ward of a public hospital, and that serum creatinine was routinely measured in all T2D patients hospitalized in any type of ward in a public hospital. However, as this method undoubtedly resulted in overestimating CKD screening, both the underestimates and overestimates are presented here.

2.4. Prevalence of CKD in people with type 2 diabetes

The simplified Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study prediction equation [12] was applied to estimate glomerular filtration rates (eGFRs) in the subsample of 2232 T2D patients with healthcare-provider data. Also used was the last available measurement of albuminuria, proteinuria or dipstick microalbuminuria/proteinuria to classify individuals into five CKD stages, as described by the 2002 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guidelines [6]: stage 1 corresponds to kidney damage (defined by either albuminuria $\geq$ 30 mg/24 h or 20 mg/L, or clinical proteinuria $\geq$ 300 mg/24 h or $\geq$ 200 mg/L, or a positive proteinuria dipstick), and eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m^2; stage 2 corresponds to kidney damage and eGFR 60–89 mL/min/1.73 m^2; stage 3 refers to eGFR 30–59 mL/min/1.73 m^2; stage 4 refers to eGFR 15–29 mL/min/1.73 m^2; and stage 5 means eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2.

The distribution of CKD stages was studied in seven subgroups, including the five mentioned above, plus one for normal values and another for missing values. Missing values corresponded to cases where the doctor completed the questionnaire, but left off values for creatinine and/or albuminuria/proteinuria/dipstick, or the data did not allow classification of the patient into a CKD category. As it is virtually impossible to differentiate between the impact of better screening and a change in CKD prevalence, a prevalence estimate was also calculated for those with T2D and known values of eGFR and/or albuminuria/proteinuria/dipstick tests.

2.5. Antihypertensive treatment in type 2 diabetes or with CKD

The subsample of 2232 people with T2D and doctor's data was used to determine the adequacy of CKD treatment (preventative or therapeutic) for those with T2D, as defined by the current guidelines [8,11,13]. To examine whether antihypertensive treatments [including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)/angiotensin receptor blockers (ARBs)] were prescribed to people with elevated blood pressure (BP) and/or CKD, participants were classified into three groups according to BP, albuminuria and eGFR levels, as reported by their doctors:

(1) patients receiving no or adequate treatment were those with BP < 130/80 mmHg as recommended [11], and with no albuminuria or clinical proteinuria, or with a negative dipstick test, regardless of eGFR level;
(2) patients who required antihypertensive treatment (any type) were those with BP $\geq$ 130/80 mmHg, but no CKD, albuminuria or clinical proteinuria, or with a negative dipstick, and eGFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m^2;
(3) patients who specifically required treatment with ACEi/ARBs were:
    (a) those with albuminuria ($\geq$ 30 mg/24 h or 20 mg/L) or clinical proteinuria ($\geq$ 300 mg/24 h or $\geq$ 200 mg/L), or a positive proteinuria dipstick,
    (b) those with both BP $\geq$ 130/80 mmHg and eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2, regardless of albuminuria/proteinuria status.

Inadequate treatment was defined as no prescription for antihypertensive treatment for people in group 2, and no prescription for ACEi/ARBs for people in group 3. This classification, for purposes of our present study, was mainly based on the presence or not of hypertension, which is not a determinant in the KDOQI classification.

2.6. Statistical analyses

Baseline characteristics were described as means and percentages. Compared with non-responders, responders to the 2007 patient questionnaire were younger, more often men and less often foreign-born; also, they more often had universal health-insurance coverage and were more likely to receive higher quality of care, as defined by diabetes process-of-care indicators [at least three glycated haemoglobin (HbA_{1c}) measurements; one lipid, one serum creatinine and one albuminuria test; and at least one dental visit, ophthalmologist visit and electrocardiogram or cardiologist visit per year]. The doctors' response rate was higher when the patient was French-born, had a higher level of education and better diabetes control. To control for selection and participation biases, the 2007 data were weighted according to the sampling design as well as the non-responder's age, gender and type of antidiabetic treatment.

Missing data for clinical characteristics (albuminuria, eGFR and BP) from the doctors' questionnaires were included in the analyses, as they still reflected a lack of screening for the kidney complications of diabetes, and the main aim of our study was to assess quality of care.

Pearson's chi-square test and multivariate logistic-regression models were used to study the factors associated with inadequate CKD screening. Results were reported as adjusted odds ratios (OR_a) with their 95% confidence intervals (CI).To study trends over time, the 3324 (all responders) and 1553 (all responders with responding doctors) people from ENTRED 2001 were compared with their counterparts in ENTRED 2007 (3377 people, of whom 1941 had care-provider data), using similar

inclusion criteria (Fig. S1; see supplementary material associated with this article online) with no weighting. To avoid giving estimates based on another subgroup of Entred 2007, the absolute 6-year changes, expressed in points (pts) equal to the 2007 values (mean or % in the 2007 subsample with inclusion criteria similar to those in 2001) minus the 2001 value, were reported instead. These comparisons were also adjusted for the main characteristics that changed since 2001 – namely, body mass index (BMI), level of education, and 100% medical fee coverage for chronic disease and antidiabetic treatment.

A P value < 0.05 was considered statistically significant, and all analyses were performed with SAS v9.2 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Characteristics of people with type 2 diabetes in ENTRED 2007 and trends from 2001

The mean age of the 2007 participants with T2D was 66 years (men: 65 years; women: 67 years), and 54% were men in 2007 as in 2001 (Table S1; see supplementary material associated with this article online). The mean time from diabetes diagnosis was 11 years, or about the same as in 2001, whereas the mean BMI was 29 kg/m^2, almost 1 kg/m^2 higher than in 2001.

More than four out of five participants (84%, 6 pts higher than in 2001) had 100% coverage of their medical fees for their chronic disease. Nearly a third had glycated haemoglobin levels ≤ 6.5% (+5 pts since 2001), while 43% (–5 pts) had been treated during the previous 3 months with only one OHA, 37% (+3 pts) with at least two, 10% (+4 pts) with combined OHA and insulin, and 7% (–2 pts) with insulin alone.

3.2. CKD screening of people with type 2 diabetes

Nearly three-fourths of those with T2D had inadequate CKD screening in 2007 (no outpatient claims for measurements of serum creatinine, or for albuminuria or proteinuria), mostly because urinary albumin was not measured (71%). Nonetheless, the frequency of urine albumin measurement improved by 7 pts since 2001 (Table 1). However, if these tests were routinely performed during hospitalizations, then the percentage of people with inadequate CKD screening decreased to nearly two-thirds of the rate in 2001, a further 4-pts decrease.

Multivariate analysis found that those most likely to have inadequate CKD screening were the elderly (compared with those aged < 65 years), those who were single, divorced, separated or widowed compared with those living with a partner and those not receiving 100% coverage for chronic disease (Table 2). Inadequate CKD screening was also more common in people who did not make at least three annual claims for HbA_{1c} measurements, who felt fairly or very insufficiently informed about diabetes, who had no specialist visits (endocrinologist, internist or hospitalization in a specialized ward) during the previous 12 months, who reported that they had not received any medical recommendations about their diabetes or who failed to answer the question.

3.3. Prevalence of CKD stages in people with type 2 diabetes

In the doctors' questionnaires, albuminuria values were reported for 57% of people with T2D, more often in mg/L (42%) than in mg/24 h (27%), but sometimes in both (10%), while proteinuria values were reported for 16% of patients, more often in mg/L (13%) than in mg/24 h (6%), but sometimes in both (3%). Dipstick microalbuminuria/proteinuria values were reported for 13% and serum creatinine for 85%.

Because of the frequently missing values for albuminuria, proteinuria and, to a lesser extent, eGFR, either the presence of CKD or its stage was unknown for 38% of participants with responding doctors (+1.1 since 2001, $P = 0.5$). In all, 29% (95% CI: 27–31%) [women: 32% (29–35%); men: 27% (24–29%)] could be classified as having CKD, a non-significant increase of 1.8 since 2001 (28.9 *vs* 27.1, $P = 0.1$). This value clearly underestimates the prevalence. The overall prevalence of stages 1, 2, 3, 4 and 5 were estimated to be at least 3% (3–4%), 6% (5–7%), 18% (16–20%), 1% (1–2%) and 0.3% (0.05–0.5%), respectively. The prevalence of stage 3 increased dramatically with age and was more commonly seen in women than in men (Fig. S2; see supplementary material associated with this article online). On the other hand, there was evidence that 33% of the population did not have CKD – again, an obvious underestimation.

The prevalence estimate, given as the percentage of people with known values for creatinine and/or albuminuria/proteinuria/dipstick tests (a high hypothesis, as it overestimates the true prevalence), was 47% (95% CI: 44–50%) [women: 50% (45–54%); men: 44% (41–48%)] for people who could be classified as having CKD, a non-significant increase of 3.6 since 2001 (46.1 *vs* 42.5, $P = 0.3$). The overall prevalence of stages 1, 2, 3, 4 and 5 might then have been 6% (4–7%), 10% (8–12%), 29% (26–31%), 2% (1–3%) and 0.4% (0.1–0.8%), respectively.

3.4. Inadequate use of antihypertensive treatment in people with type 2 diabetes to prevent or treat CKD

Overall, 14% of people with T2D had BP < 130/80 mmHg, the recommended level, and 7% had BP < 130/80 mmHg without albuminuria or proteinuria, a significant increase (+3 pts) since 2001. Among these patients, 62% were taking some sort of antihypertensive therapy. Also, more than a third (36%) of the sample with responding doctors had BP ≥ 130/80 mmHg without CKD; of these cases, 74% were using an antihypertensive therapy, as recommended by the guidelines. However, about one-fourth of these responders had either elevated albuminuria or clinical proteinuria, or a positive microalbuminuria/proteinuria dipstick, or had both BP ≥ 130/80 mmHg and a decreased eGFR (< 60 mL/min/1.73 m^2), and nearly three-fourths were taking ACEi/ARBs, as recommended, for an increase of +13 pts over 2001 (Table 3). Missing information, however, prevented the classification of 735 people (34%) into one of these three groups,

Table 1
Inadequate chronic kidney disease (CKD) screening in people with type 2 diabetes and changes between 2001 and 2007: The ENTRED surveys.

	Crude 2001 percentages with inadequate screening ($n = 3344$)	Crude 2007 percentages with inadequate screening[a] ($n = 3377$)	Weighted 2007 percentages with inadequate screening[b] ($n = 3894$)	Point (pt) changes between 2007 and 2001[c]
No claims for annual laboratory tests in outpatient data[d]				
Urinary albumin excretion	78.4	71.4	71.5	–7.0 pts***
Serum creatinine	25.6	17.5	17.4	–8.1 pts***
Either urinary albumin excretion or serum creatinine	80.9	72.9	73.1	–8.0 pts***
No claims for annual laboratory tests in outpatient data, with presumed testing during hospitalizations[e]				
Urinary albumin excretion	65.7	62.5	62.8	–3.2 pts
Serum creatinine	20.6	15.5	15.5	–5.1 pts***
Either urinary albumin excretion or serum creatinine	67.7	63.9	64.2	–3.8 pts*

[a] Subsample restricted to those meeting inclusion criteria similar to those for 2001 sample.
[b] Weighted for sampling design and characteristics of non-responders.
[c] 2007 value (estimated from 2007 subsample, restricted to those meeting inclusion criteria similar to those for 2001 sample) minus 2001 value.
[d] Underestimates true performance of each indicator, as tests done in public hospitals are not recorded in the national insurance database.
[e] Overestimates true performance of each indicator, as it is based on the assumption that, during hospitalization in a specialized medical ward of a public hospital, albuminuria was routinely measured systematically in all people with diabetes, and that, during hospitalization in any type of ward of a public hospital, serum creatinine was routinely measured in all people with diabetes;
* $P < 0.05$.
*** $P < 0.0001$.
For *P* statistics, 2007 sample (restricted to those with inclusion criteria similar to those for 2001 sample) *vs* 2001 sample, after adjusting for body mass index, level of education, and 100% medical fee coverage for chronic disease and antidiabetic treatment.

of whom 74% were receiving some kind of antihypertensive therapy. Overall, 25% (–8 pts; $P = 0.02$) were receiving no antihypertensive therapy or no ACEi/ARBs, which are recommended to prevent or treat CKD.

4. Discussion

The 2007 ENTRED survey showed a high prevalence of CKD (estimated at 29% at least), especially stage 3 (18%), in adults with T2D in France, with insufficient screening for albuminuria. Although CKD screening has improved significantly since 2001, the results are still far from optimal. The lack of CKD screening was independently associated with patient age and health status. Several patient-related and care-provider-related factors were identified that may help to explain these discrepancies with the guidelines. Few people (14%) met the current target for BP control, and only 7% had both controlled BP and no kidney damage. It was also found that doctors often failed to prescribe antihypertensive/nephroprotective treatments to patients with elevated albuminuria or to those with elevated BP.

Our present findings show a high prevalence of CKD, especially stage 3. This rate could be an overestimate, as repeated data are usually required to define CKD, but are rarely available in either epidemiological studies [14] or in clinical practice, as our present study found. On the other hand, KDOQI classification requires markers of kidney damage to diagnose (or identify) CKD stages 1 and 2. Because of the many patients for whom albuminuria values (39%) and, to a somewhat lesser extent, eGFR values (15%) were missing, it is likely that CKD prevalence was underestimated. Indeed, other observational studies have reported high prevalences of CKD among people with T2D, including 28% in a Dutch primary healthcare setting [15], 30% in a Chinese urban population [16] and 35% in Spain [17] – all of which are similar to our results, or lower if the high hypothesis is considered.

In our present report, at least 18% of people with T2D had elevated albuminuria; this increased prevalence over the past 6 years was most likely due to the fewer missing values for albuminuria, reflecting improved screening. Although still underestimated because of missing values, the prevalence is roughly consistent with recently published clinic-based studies of people with T2D in Spain (16%) [17] and The Netherlands (14%) [15], and somewhat lower than reported in high-risk populations in China (50%) [18], Japan (36%) [19], the UK (40%) [20] and Australia (29%) [21]. The wide variation in albuminuria levels observed across countries might be explained by differences in study designs, sample selection criteria, and race, age and gender of the study populations [18].

Yet, despite significant improvements since 2001, nearly three-quarters of people with T2D still have inadequate CKD screening. Examinations performed in public hospitals were not recorded in the national outpatients database but, if it can be assumed that albuminuria and serum creatinine measurements are routinely performed during any public hospital stay (the high hypothesis), then nearly two-thirds of the population were still not undergoing a yearly measurement. These results appear well below one of the 2008 targets of the French public-health law – specifically, that there should be both albuminuria and serum creatinine measurements for at least 80% of people with diabetes. Although screening for serum creatinine could be considered optimal, albuminuria tests are still too rare (done in only about one-third of the target population). This low compliance with CKD screening of patients with T2D is consistent with observational study elsewhere of people with diabetes: in the UK, 55% had their albuminuria measured at least once during the preceding 2 years [20]. These findings

Table 2
Factors associated with inadequate CKD screening, according to outpatient data, in people with type 2 diabetes: The 2007 ENTRED survey.

	Weighted[a] 2007 percentages with inadequate CKD screening[b] ($n = 3894$)	*P* value	Adjusted odds ratios (95% CI)
Sociodemographic characteristics			
Age			
< 65 years	72	0.007	1
≥ 65 years	76		1.25 (1.05–1.48)
Gender			
Men	73	0.6	0.98 (0.83–1.16)
Women	74		1
100% medical fee coverage for chronic disease			
No	86		1.90 (1.44–2.49)
Yes	72	< 0.0001	1
Marital status			
Lives with a partner	71	< 0.0001	1
Single	81		1.83 (1.29–2.60)
Divorced or separated	79		1.52 (1.12–2.06)
Widower	79		1.36 (1.05–1.76)
Diabetes duration (years)			
< 5	77	0.0004	0.89 (0.68–1.16)
5–9	70		0.68 (0.53–0.89)
10–19	71		0.80 (0.63–1.02)
≥ 20	76		1
Care indicators			
≥ 1 endocrinologist or internist visit or 1 specialized hospitalization during the last 12 months			
No	76	< 0.0001	1.46 (1.20–1.77)
Yes	66		1
Antidiabetic treatment during the last 12 months			
1 OHA	80	< 0.0001	1
> 1 OHA	70		0.76 (0.63–0.92)
OHA plus insulin	65		0.73 (0.56–0.96)
Insulin alone	72		0.91 (0.64–1.29)
≥ 3 annual HbA_{1c} measurements during the last 12 months			
No	80	< 0.0001	1.93 (1.64–2.26)
Yes	66		1
Acceptability to patients of doctors' recommendations for diabetes			
Quite acceptable, or annoying but acceptable	72	< 0.0001	1
Too difficult or not applied	77		1.27 (0.89–1.80)
No recommendations received or missing data	82		1.50 (1.1–1.99)
Perceived knowledge of diabetes			
Very well or fairly well informed	71	< 0.0001	1
Fairly or very insufficiently informed	81		1.55 (1.24–1.94)

CKD: chronic kidney disease; OHA: oral hypoglycaemic agents.
[a] Weighted for sampling design and characteristics of non-responders.
[b] Defined as no annual claims in outpatient data for laboratory tests (either no serum creatinine or no albuminuria/proteinuria measurements) during the previous 12 months.

highlight the practical difficulties of screening albuminuria in diabetes-care settings worldwide. Moreover, despite current guidelines encouraging the measurement of urinary albumin- or protein-to-creatinine ratios (ACRs), doctors and, presumably, laboratories in France continue to report albuminuria in mg/L or mg/24 h. It is nonetheless well recognized that collecting 24-h urinary albumin is inconvenient [22], and screening programmes using urinary ACRs are therefore recommended [23–26].

Other reasons, both patient- and care-provider-related, for this low rate of CKD screening were also investigated. Such factors included not receiving 100% medical fee coverage for chronic diseases, not having at least three HbA_{1c} measurements annually, not being followed by an endocrinologist or internist and not living with a partner. In contrast, taking multiple antidiabetic drugs, most likely due to the severity of the condition, and having diabetes for 5–9 years were both associated with higher rates of adequate screening that were more likely to be performed as tertiary rather than secondary prevention. Moreover, those who perceived themselves as fairly or very insufficiently informed about diabetes or who did not receive recommendations for diabetes from their doctors were more likely than the others to be inadequately screened. Interventions such as patient education might therefore improve CKD screening.

Elevated albuminuria and BP are major risk factors for long-term complications in people with diabetes [27], and controlling them can significantly reduce the risk of these complications

Table 3
Blood pressure and albuminuria distributions, and adequacy of antihypertensive/nephroprotective treatments, in people with type 2 diabetes in 2007 and changes since 2001: The ENTRED surveys.

	Crude 2001 percentages with inadequate screening ($n = 1553$)	Crude 2007 percentages with inadequate screening[a] ($n = 1941$)	Weighted 2007 percentages[b] ($n = 2232$)	Point (pt) changes between 2007 and 2001[c]
Blood pressure (BP)				
Unknown	3.7	2.1	2.2	–1.6*
< 130/80 mmHg	7.5	14.1	13.8	+6.5***
With antihypertensive therapy	42.7	67.8	68.0	+25.0**
With ACEi/ARBs	28.2	49.8	50.0	+21.6**
≥ 130/80 mmHg	88.7	83.8	84.0	–4.9***
With antihypertensive therapy	70.4	77.1	77.0	+6.8*
With ACEi/ARBs	45.7	62.4	61.4	+16.7***
Albuminuria or clinical proteinuria				
Unknown	43.1	38.0	39.5	–5.1*
< 30 mg/24 h or 20 mg/L	45.7	43.7	43.1	–2.0
≥ 30 mg/24 h or 20 mg/L	11.1	18.3	17.5	+7.2***
With antihypertensive therapy	78.6	86.8	86.0	+8.2
With ACEi/ARBs	59.0	75.2	73.4	+16.3**
Combined index of treatment adequacy[d]				
BP < 130/80 mmHg and no kidney damage[e]	**3.9**	**7.0**	**6.7**	**+3.1*** **
With antihypertensive therapy	36.7	62.2	62.5	+25.6*
With ACEi/ARBs	21.7	44.4	44.9	+22.8*
BP ≥ 130/80 mmHg with no kidney damage[e] and eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²	**40.4**	**36.1**	**35.7**	**–4.2***
With antihypertensive therapy	68.3	73.1	73.7	+4.8
With ACEi/ARBs	46.0	59.1	59.3	+13.1*
Kidney damage[e], or BP ≥ 130/80 mmHg and eGFR < 60 mL/min/1.73 m²	**18.8**	**24.2**	**24.0**	**+5.4****
With antihypertensive therapy	82.2	86.0	85.0	3.8
With ACEi/ARBs	59.3	72.8	71.2	+13.5*
Not assessed[f]	**36.9**	**32.7**	**33.6**	**–4.2***
with antihypertensive therapy	64.6	74.5	73.7	+9.9*
Inadequate management of CKD[g]	32.5	24.3	24.6	–8.2*

ACEi/ARBs: angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers.
[a] Subsample restricted to those meeting inclusion criteria similar to those for 2001 sample.
[b] Weighted for sampling design and characteristics of non-responders.
[c] 2007 value (estimated from 2007 subsample, restricted to those meeting inclusion criteria similar to those for 2001 sample) minus 2001 value.
[d] Based on value of eGFR, BP and kidney damage; per column, the sum of boldface numbers = 100%.
[e] Either albuminuria ≥ 30 mg/24 h or 20 mg/L, or clinical proteinuria ≥ 300 mg/24 h or ≥ 200 mg/L, or a positive proteinuria dipstick.
[f] Due to missing information.
[g] Defined as no prescription of antihypertensive treatment in cases with elevated BP (≥ 130/80 mmHg), no kidney damage and eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m², and no prescription of ACEi/ARBs in cases with either kidney damage or elevated BP and eGFR < 60 mL/min/1.73 m², in 1497 people with type 2 diabetes for whom assessment was possible.
* $P < 0.05$.
** $P \leq 0.001$.
*** $P < 0.0001$.
For P statistics, 2007 sample (restricted to those with inclusion criteria similar to those for 2001 sample) *vs* 2001 sample, after adjusting for body mass index, level of education, and 100% medical fee coverage for chronic disease and antidiabetic treatment.

[28,29]. ACEi and ARBs have proven their effectiveness in reducing deaths and progression of kidney disease to end-stage renal disease [30–32]. Our present study has documented major progress in the use of all antihypertensive/nephroprotective medications, especially ACEi/ARBs. Nearly three out of four and two out of three people with T2D and elevated albuminuria and uncontrolled BP, respectively, now take ACEi/ARBs, a huge improvement over 6 years ago (+16 pts and +17 pts, respectively). This increase could be due to the positive impact of recommendations and clinical trials, and to greater awareness among doctors of the importance of controlling diabetes and its renal and cardiovascular complications. However, more than four out of five people with T2D still have elevated BP levels and, overall, nearly one out of four does not receive antihypertensive

therapy (two out of five for ACEi/ARBs), which is contrary to the current guidelines. More intensive use of treatment should therefore be promoted for CKD prevention and treatment, together with careful compliance with their contraindications.

Major strengths of the ENTRED surveys include their large sample sizes, with their nationwide-based designs covering around 80% of the French population, and the complementary data sources, thus reducing the chances of approximate or incomplete answers, particularly regarding self-reported data. Weighting provides the advantage of reducing potential biases due to sample design and non-responses. However, responders tend to receive better care than non-responders, and weighting does not take quality of care into account. Thus, our estimates are likely to include some overestimations.

Our study also has limitations. The 2007 sample was selected from two major national health-insurance systems based on criteria that excluded people with diabetes treated by diet only (estimated at 13%), those with other medical insurance funds (21% of the population in France) and those who did not submit at least three treatment claims during the surveyed year [9]. Also, doctors did not report albuminuria/proteinuria values or, to a lesser extent, serum creatinine values for a large number of patients, although these important markers of kidney disease are essential for GFR estimation and for classifying CKD stages, and reflect the reality of current practices. It was therefore not possible to determine the presence, or not, of CKD in 38% of our sample. In view of this large proportion and our intention to assess quality of care, it was decided to provide estimates that included the full sample in the denominators (in other words, patients with missing data were not excluded).

In conclusion, despite the increasing prevalence of both diabetes and end-stage renal disease (and their rising costs), our present results demonstrate the possibility of – and progress towards – preventing CKD, a major complication of diabetes. However, our findings also suggest that, despite recent improvements, further efforts are still needed in France to improve albuminuria (ACR) screening, which is also a challenge internationally. In addition, our findings indicate the need to intensify the use of antihypertensive/nephroprotective treatments for controlling BP and reducing elevated albuminuria in people with T2D. Many of the factors that might explain the inadequate CKD screening were related to the patient's health status and reflected a tendency towards tertiary prevention. These results highlight the need for programmes to improve the awareness of both doctors and patients at an earlier stage of the disease.

Disclosure of interest

Anne Fagot-Campagna received an honorarium in 2009 and 2010 for a training course on the epidemiology of diabetes organized by the *Société Francophone du Diabète* (French-Speaking Diabetes Society) and sponsored by Servier.

For the other authors, no potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

Acknowledgements

We acknowledge all participants and staff involved in the ENTRED survey, especially people with diabetes and their care providers. The 2007 study was funded by the *Institut de Veille Sanitaire* (Institute of Public Health Surveillance), *Institut National de la Prévention et de l'Education pour la Santé* (National Institute for Prevention and Health Education), *Régime général de l'assurance maladie* (General Scheme of Health Insurance), *Régime des salariés indépendants* (Independent Scheme for Employees) and *Haute Autorité de Santé* (French National Health Authority).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data (Figs. S1–S2 and Table S1) associated with this article can be found, in the online version, at http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2012.08.004.

References

[1] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21:1414–31.
[2] Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Ricordeau P, Allemand H. Treated diabetes: which trends between 2000 and 2009 in France? Bull Epidemiol Hebd 2010;42-43:409–13.
[3] Ricci P, Chantry M, Detournay B, Poutignat N, Kusnik-Joinville O, Raimond V, et al. Reimbursed health expenditures of people treated for diabetes by the French National Health Insurance Fund: 2001 and 2007 ENTRED Surveys. Bull Epidemiol Hebd 2009;42-43:464–9.
[4] Biomedecine Agency. Annual report of French ESRD registry. http://www.agence-biomedecine.fr/article/142 [Accessed February 7, 2012].
[5] Ministry of Health. The health of the population in France Paris, Directorate for Research. Studies Assessment and Statistics of Ministry of Health; 2011. Available at http://www.sante.gouv.fr/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2011.html [Accessed February, 2012].
[6] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:S1–266.
[7] Diagnosis of end-stage renal disease in adults. National Agency for Accreditation and Evaluation of Health Care. Available at http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_272222/diagnostic-de-linsuffisance-renale-chronique-chez-ladulte [Accessed February, 2012].
[8] Bonnet F, Gauthier E, Gin H, Hadjadj S, Halimi JM, Hannedouche T, et al. Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function. Diabetes Metab 2011;37(Suppl 2):S1–25.
[9] France's health surveillance institute. Entred 2007 survey protocol; 2007, 56.
[10] Marant C, Romon I, Fosse S, Weill A, Simon D, Eschwege E, et al. French medical practice in type 2 diabetes: the need for better control of cardiovascular risk factors. Diabetes Metab 2008;34:38–45.
[11] France's Health Surveillance Institute: ENTRED website. Available at http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/Protocole_hors_annexe.pdf [Accessed February, 2012].
[12] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth DN. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;30:461–70.
[13] Treatment strategies to slow the progression of chronic renal failure in adults. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272372/

moyens-therapeutiques-pour-ralentir-la-progression-de-linsuffisance-renale-chronique-chez-ladulte [Accessed February, 2012].
[14] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007;298:2038–47.
[15] van der Meer V, Wielders HP, Grootendorst DC, de Kanter JS, Sijpkens YW, Assendelft WJ, et al. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus type 2 or hypertension in general practice. Br J Gen Pract 2010;60:884–90.
[16] Jia W, Gao X, Pang C, Hou X, Bao Y, Liu W, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study (SHDCS). Nephrol Dial Transplant 2009;24:3724–31.
[17] Lou Arnal LM, Campos GB, Cuberes IM, Gracia GO, Turon Alcaine JM, Bielsa GS, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care. Nefrologia 2010;30:552–6.
[18] Lu B, Wen J, Song XY, Dong XH, Yang YH, Zhang ZY, et al. High prevalence of albuminuria in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown. Diabetes Res Clin Pract 2007;75:184–92.
[19] Ohta M, Babazono T, Uchigata Y, Iwamoto Y. Comparison of the prevalence of chronic kidney disease in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabet Med 2010;27:1017–23.
[20] Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant 2006;21:88–92.
[21] Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). Med J Aust 2006;185:140–4.
[22] Dyer AR, Greenland P, Elliott P, Daviglus ML, Claeys G, Kesteloot H, et al. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies. Am J Epidemiol 2004;160:1122–31.
[23] Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. J Am Soc Nephrol 1996;7:930–7.
[24] Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983;309:1543–6.
[25] Dunn PJ, Jury DR. Random urine albumin:creatinine ratio measurements as a screening test for diabetic microalbuminuria – a five year follow up. N Z Med J 1990;103:562–4.
[26] Mosca A, Paleari R, Ceriotti F, Lapolla A, Fedele D. Biological variability of albumin excretion rate and albumin-to-creatinine ratio in hypertensive type 2 diabetic patients. Clin Chem Lab Med 2003;41:1229–33.
[27] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047–53.
[28] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321:405–12.
[29] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703–13.
[30] Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. Am J Kidney Dis 2000;35:695–707.
[31] Brenner BM, Cooper ME, De ZD, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861–9.
[32] Hou FF, Zhang X, Zhang GH, Xie D, Chen PY, Zhang WR, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med 2006;354:131–40.

Appendix A. Supplementary data

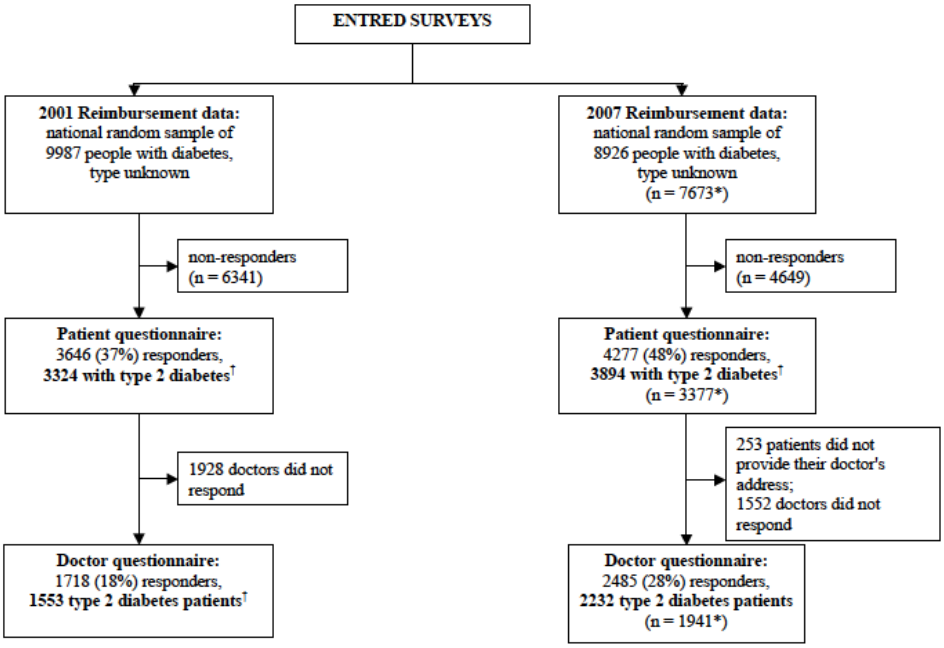


Fig. S1. Designs of the 2001 and 2007 ENTRED (*Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques*; National representative sample of people with diabetes) surveys. †Based on an epidemiological algorithm of diabetes applied only to questionnaire responders; *2007 subsample with inclusion criteria similar to that of the 2001 ENTRED sample.

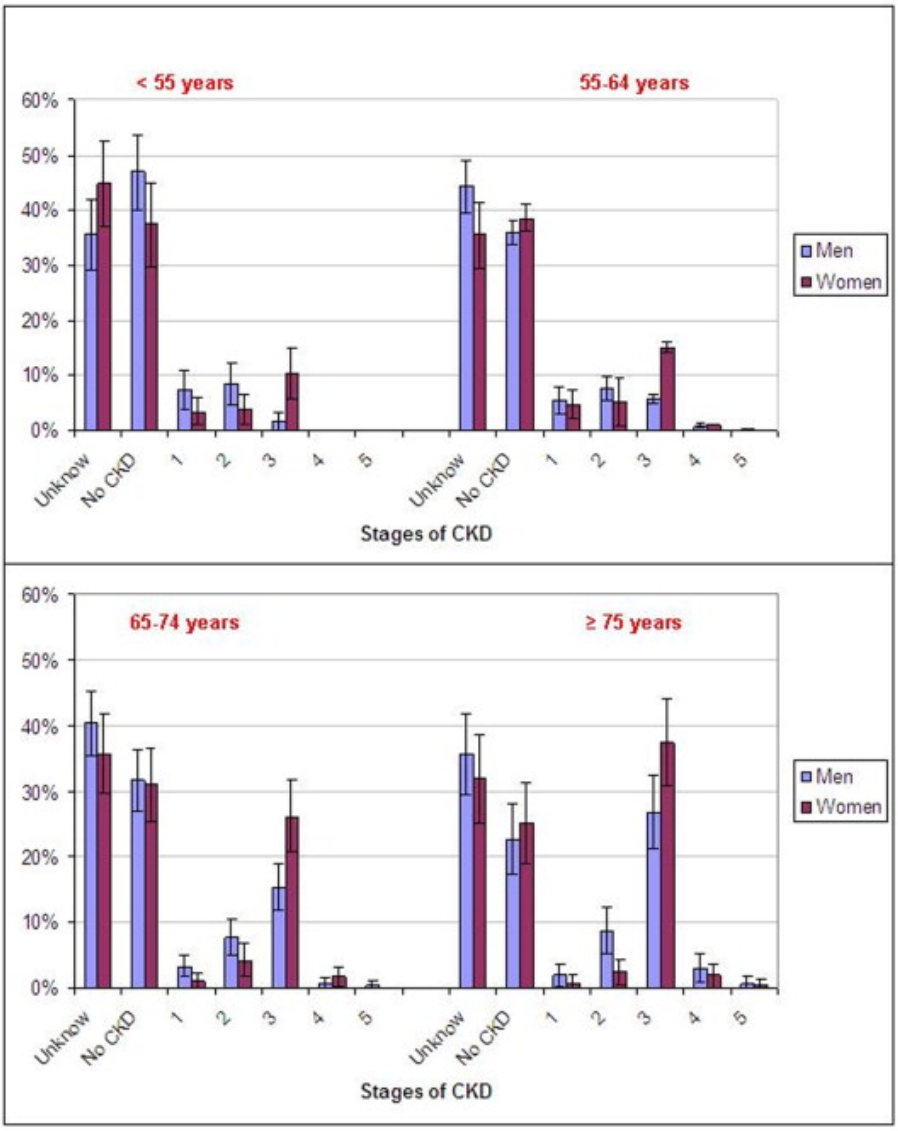


Fig. S2 *Prevalence of CKD stages in people with type 2 diabetes*

Table S1
Characteristics of people with type 2 diabetes in 2007 and changes between 2001 and 2007: The ENTRED surveys

	Crude 2001 percentages with inadequate screening (n = 3344)	Crude 2007 percentages with inadequate screening[a] (n = 3377)	Weighted[b] 2007 percentages or means (n = 3894)	Point (pt) changes between 2007 and 2001[c]
Sociodemographic characteristics				
Mean age (years ± SD)[d]	65.2 ± 10.9	65.1 ± 11.4	66.0 ± 0.2	-0.1 year
Men[d]	53.8	56.2	54.2	+2.4 pts
100% medical fee coverage for chronic disease[d]	79.5	85.5	84.5	+5.9 pts***
Free health insurance coverage for low incomes[d]	5.02	4.0	4.0	-1.0 pt
Educational level[e]				
High-school graduate + 2 years or more	9.0	10.7	10.4	+1.7 pts*
Marital status[e]	NA	–		–
Lives with a partner			67.0	
Single			6.3	
Divorced or separated			9.3	
Widowed			17.4	
Health status				
Mean BMI (kg/m² ± SD)[e]	29.0 ± 5.2	29.8 ± 5.5	29.5 ± 0.2	+0.8 kg/m²***
Mean time since diabetes diagnosis (years ± SD)[e]	11.3	11.2	11.4 ± 0.1	+0.1 year
Perception of knowledge about diabetes[e]	NA	–		–
Very well or fairly well informed			79.7	–
Fairly or very insufficiently informed			20.3	
HbA_{1c}[f]				
Missing value	8.2	4.6	4.7	-3.5 pts**
≤ 6.5%	28.1	32.9	33.9	+4.8 pts**
> 6.5–7%	15.3	19.3	19.9	+3.9 pts**
> 7–8%	24.5	26.5	26.0	+2.0 pts
> 8%	24.0	16.7	15.5	-7.2 pts***
eGFR (mL/min/1.73 m²)[f]				
Unknown	8.8	15.0	14.9	-6.3 pts***
≥ 90	22.5	23.4	22.7	+0.9 pts
60–89.9	50.3	43.1	43.2	-7.2 pts***
30–59.9	17.4	17.1	18.0	-0.3 pts
15–29.9	0.8	1.3	1.3	+0.3 pts
< 14.9	0.3	0.1	0.04	-0.2 pts
At least one vascular complication[e, g]	NA	–	28.6	–
Care indicators				
≥ 1 endocrinologist or internist visit, or 1 hospitalization in a specialized ward during the last 12 months	NA	–	21.7	–
≥ 3 annual HbA_{1c} measurements during the last 12 months	34.3	44.1	43.7	+9.8 pts***
Antidiabetic treatment during the last 3 months[d]				
Neither OHA nor insulin	–		2.6	
1 OHA	45.6	41.0	43.1	-4.6 pts**
≥ 2 OHAs	37.2	40.0	37.0	+2.8 pts*
OHA + insulin	7.0	11.1	9.7	+4.1 pts***
Insulin alone	10.3	8.0	7.4	-2.3 pts**

[a]Subsample restricted to those meeting inclusion criteria similar to those for 2001 sample; [b]weighted for sampling design and characteristics of non-responders; [c]2007 value (estimated from 2007 subsample, restricted to those meeting inclusion criteria similar to those of 2001 sample) minus 2001 value; [d]based on reimbursement data for patients who responded to patient questionnaire; [e]based on patient questionnaire (n = 3894); [f]based on care-provider questionnaire (n = 2232 and n = 1553 for 2001 sample; n = 1941 for 2007 subsample); [g]at least one vascular disease (myocardial infarction, angina, stroke, coronary, carotid, aortic or lower limb revascularization, arterial ulcers or amputation of the lower limb, ulcer or intermittent claudication, absence of both distal pulses leading to right or left heart failure);
*$P < 0.05$, **$P \leq 0.001$, ***$P < 0.0001$, 2007 sample (restricted to those with inclusion criteria similar to those for 2001 sample) *vs* 2001 sample, after adjusting for body mass index, level of education, and 100% medical fee coverage for chronic disease and antidiabetic treatment;
SD: standard deviation; BMI: body mass index; NA: not available for 2001; eGFR: estimated glomerular filtration rate; OHA: oral hypoglycaemic agent; ENTRED: *Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques* (National Representative Sample Survey of Diabetic People)

4.1.2 Chapitre 2 : Epidémiologie et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale

Article 2 : L'insuffisance rénale chronique terminale associée à un diabète : tendances récentes concernant l'épidémiologie et contexte d'initiation du traitement de suppléance en France

Résumé des résultats de l'article 2

Objectifs

Ce travail a permis de mesurer les disparités géographiques et les tendances évolutives récentes de l'incidence l'IRCT selon le statut diabétique et le type. Il a aussi permis de décrire les caractéristiques des patients et le contexte d'initiation du traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale.

Méthodes

Nous avons sélectionné à partir du registre du REIN, deux cohortes de patients incidents au stade d'IRCT traités par un traitement de suppléance. La première cohorte était constituée de 5 857 patients non diabétiques, 227 diabétiques de type 1 et 3 410 diabétiques de type 2 ayant démarré un premier traitement de suppléance entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2011. Elle a été utilisée pour étudier les caractéristiques des patients et les variations géographiques de l'incidence de l'IRCT selon le statut diabétique et le type en 2011. Tandis que la seconde cohorte a été sélectionnée afin de disposer d'un recul maximum suffisant de 5 ans permettant d'étudier les tendances récentes concernant l'épidémiologie de l'IRCT en fonction du statut diabétique et du type, et le contexte d'initiation du traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale. Elle était basée sur les données de 18 des 25 régions

françaises qui ont contribuées au registre au cours de la période concernée, soit 82% de la population française.

Les taux bruts d'incidence de l'IRCT associée à un diabète en population générale ont été estimés dans chaque région en incluant au numérateur le nombre de cas incidents d'IRCT résidant dans la zone géographique considérée, quel que soit leur lieu de traitement, et rapporté à la population moyenne de cette zone géographique au 30 juin de l'année considérée selon les projections de l'Insee. Ces taux ont ensuite été standardisés sur l'âge (par classe de 5 ans) et le sexe, selon la méthode directe en prenant comme référence la population française 2011.

Nous avons ensuite estimé des taux annuels d'incidence standardisés sur l'âge et le sexe de l'IRCT selon le statut diabétique et le type, de 2007 à 2011. Les variations annuelles moyennes, estimées en pourcentage, accompagnées de leur intervalle de confiance ont ensuite été calculées.

Pour comprendre les tendances de l'incidence de l'IRCT au cours des 5 années d'évolution (2007-2011), les variations attribuables à l'évolution démographique (vieillissement et à l'accroissement de la taille de la population) ont été différenciées de celles liées au risque résiduel de la maladie étudiée (IRCT associée ou non au diabète dans notre cas) selon la méthode proposée par Bashir *et al* (BASHIR, 2000). Ce risque résiduel correspond à la part résiduelle non expliquée par l'évolution démographique. Après ajustement sur l'âge et le sexe, les caractéristiques des patients en 2011 ont été comparées selon le statut diabétique et le type.

Résultats

Variation géographique et tendance de l'incidence de l'IRCT selon le statut diabétique et le type

Le taux d'incidence standardisé sur l'âge et le sexe de l'IRCT associée au diabète de type 1 était de 5,4 par million d'habitants (pmh) dans les départements d'outre-mer (DOM) et de 3,5 pmh en France métropolitaine. Le taux d'incidence standardisé sur l'âge et le sexe de l'IRCT associée au diabète de type 2 était de 198,4 pmh dans les DOM, environ 4 fois plus élevé que celui de la métropole, où on observe de grandes disparités régionales avec un gradient qui décroissait du nord-est au sud-ouest. Le taux d'incidence standardisé sur l'âge et le sexe de l'IRCT due à d'autres causes que le diabète était nettement plus élevé dans les DOM qu'en métropole (90,0 vs 114,5 pmh).

Tendances de l'incidence de l'IRCT selon le statut diabétique et le type

Entre 2007 à 2011, alors que l'incidence standardisée de l'IRCT, semblait se stabiliser chez les personnes non diabétiques, voire diminuer légèrement de 10 % (IC 95 %, 8 – 13 %) par an chez les personnes diabétiques de type 1, elle continuait d'augmenter considérablement chez les personnes diabétiques de type 2, avec de grandes variations selon l'âge et le sexe. On observait toutefois une tendance à la stabilisation entre 2009 et 2011.

Evolution du nombre absolu de patients en IRCT entre 2007 et 2011 selon le statut diabétique et le sexe

Sur la période 2007-2011, le nombre absolu de patients diabétiques de type 2 augmentait globalement de 21 %. Deux pour cent (2 %) de cette augmentation étaient

liés à la croissance démographique, 3 % au vieillissement de la population, et 16 % à la part résiduelle non expliquée par l'évolution démographique (au risque résiduel de l'IRCT associée au diabète de type 2). Par contre, le nombre absolu de patients ayant une IRCT due à d'autres causes que le diabète avait augmenté seulement de 4 %, dont 2 % étaient attribués à la croissance démographique, 3 % au vieillissement de la population, et 1 % à une diminution réelle de l'IRCT due à d'autres causes que le diabète.

Caractéristiques des patients à l'initiation du traitement de suppléance selon le statut diabétique et le type

A l'initiation du traitement de suppléance, les comorbidités et le handicap étaient plus fréquents chez les personnes diabétiques (type 1 ou de type 2). Les caractéristiques des patients n'ont pas changé de façon significative depuis 2007. Comparativement aux personnes non diabétiques, celles avec un diabète, en particulier de type 2, démarraient plus souvent le traitement avec une fonction rénale résiduelle plus élevée et plus souvent dans des conditions d'urgence (29 % vs 32 %) ; une situation qui persiste entre 2007 à 2011.

Conclusion

L'impact du diabète sur l'augmentation globale de l'incidence de l'IRCT en France, comme probablement à l'instar de la plupart des pays industrialisés, est exclusivement lié à l'augmentation de l'IRCT associée au diabète type 2, en particulier chez les patients âgés. Notre étude montre l'existence de fortes disparités régionales de l'incidence l'IRCT associée ou non au diabète de type 2. Nos données soulignent la nécessité de renforcer le suivi des patients en amont du stade terminal de l'insuffisance rénale chronique afin d'améliorer la prévention et/ou ralentir la

progression des complications rénales du diabète. Elles suggèrent également le contrôle des facteurs de progression de l'IRCT tels qu'une pression artérielle élevée, une albuminurie pathologique par l'adéquation de la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de l'angiotensine II (IEC/ARA), l'arrêt de la consommation de tabac, le renforcement de la prévention des complications cardiovasculaires, et une meilleure préparation à la dialyse. Ces mesures permettent de réduire considérablement le coût du traitement, d'améliorer la qualité de la vie et la survie des patients (HOPESI, 2000; de Zeeuw, 2004; Strippoli, 2004; Balamuthusamy, 2008).

Article 2: “Trends in the epidemiology and care of diabetes-related end-stage renal disease in France, 2007-2011”. Cet article a été publié dans la revue « Diabetologia » Volume 57, Issue 4 (2014), Page 718-728. DOI 10.1007/s00125-014-3160-9

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-014-3160-9

ARTICLE

Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007–2011

Frank G. A. Assogba · Cécile Couchoud · Thierry Hannedouche · Emmanuel Villar · Luc Frimat · Anne Fagot-Campagna · Christian Jacquelinet · Bénédicte Stengel · on behalf of the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry

Received: 12 September 2013 / Accepted: 13 December 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract
Aims/hypothesis The aim was to study geographic variations and recent trends in the incidence of end-stage renal disease (ESRD) by diabetes status and type, and in patient condition and modalities of care at initiation of renal replacement therapy.
Methods Data from the French population-based dialysis and transplantation registry of all ESRD patients were used to study geographic variations in 5,857 patients without diabetes mellitus, 227 with type 1 diabetes mellitus, and 3,410 with type 2. Trends in incidence and patient care from 2007 to 2011 were estimated.
Results Age- and sex-adjusted incidence rates were higher in the overseas territories than in continental France for ESRD unrelated to diabetes and related to type 2 diabetes, but quite similar for type 1 diabetes-related ESRD. ESRD incidence decreased significantly over time for patients with type 1 diabetes (−10% annually) and not significantly for non-diabetic patients (0.2%), but increased significantly for patients with type 2 diabetes (+7% annually until 2009 and seemingly stabilised thereafter). In type 2 diabetes, the net change in the absolute number was +21%, of which +3% can be attributed to population ageing, +2% to population growth and +16% to the residual effect of the disease. Patients with type 2 diabetes more often started dialysis as an emergency (32%) than those with type 1 (20%) or no diabetes.
Conclusions/interpretation The major impact of diabetes on ESRD incidence is due to type 2 diabetes mellitus. Our data demonstrate the need to reinforce strategies for optimal management of patients with diabetes to improve prevention, or

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00125-014-3160-9) contains peer-reviewed but unedited supplementary material, which is available to authorised users.

F. G. A. Assogba · C. Couchoud · C. Jacquelinet
The French REIN Registry, Biomedicine Agency,
Saint Denis La Plaine, France

F. G. A. Assogba (✉)
Department of Chronic Diseases and Injuries, French Institute for Public Health Surveillance, 12 rue du Val d'Osne,
94415 Saint-Maurice Cedex, France
e-mail: f.assogba@invs.sante.fr

T. Hannedouche
Department of Nephrology, School of Medicine,
University Hospital, Strasbourg, France

E. Villar
Department of Nephrology, St Joseph St Luc Hospital, Lyon, France

E. Villar
Biostatistics Health Laboratory, CNRS, UMR 5558,
University Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France

L. Frimat
Clinical Epidemiology, School of Medicine,
University Hospital, Inserm CIC-EC, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

L. Frimat
Department of Nephrology, School of Medicine,
University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

A. Fagot-Campagna
Department of studies on diseases and patients,
French National Health Insurance Fund for Salaried Workers,
Paris, France

B. Stengel
Centre for Research in Epidemiology and Population Health,
Diabetes, Obesity, and Chronic Kidney Disease Epidemiology Team,
Inserm U1018, Villejuif, France

B. Stengel
Paris-Sud University, UMRS 1018, 94807 Villejuif, France

Published online: 06 February 2014

delay the onset, of diabetic nephropathy, ESRD and cardiovascular comorbidities, and to reduce the rate of emergency dialysis.

Keywords Care · Diabetes mellitus · End-stage renal disease · Epidemiology · Incidence · Type 1 diabetes mellitus · Type 2 diabetes mellitus

Abbreviations

eGFR	Estimated GFR
ERBP	European Renal Best Practice
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent
ESRD	End-stage renal disease
CKD	Chronic kidney disease
HD	Haemodialysis
PD	Peritoneal dialysis
pmp	Per million population
REIN	Renal Epidemiology and Information Network
RRT	Renal replacement therapy

Introduction

Sharply rising overall incidence rates of end-stage renal disease (ESRD) worldwide began to stabilise or even fall in the early 2000s in several European countries [1] and in New Zealand [2], although they continue to increase in the USA [3, 4], Canada [5], the UK [6], Taiwan and Japan [4]. Similarly, recent trends in diabetes-related ESRD incidence vary substantially according to geography. This rate has almost doubled in the UK over the past 10 years [6], while it has been stable since the end of the 2000s in the USA [4] and decreased in Denmark [7], Australia and New Zealand [2].

In France, 40% of the patients who started renal replacement therapy (RRT) in 2010 had diabetes, 94% of them type 2 diabetes mellitus [8]. The total cost of RRT to the national health insurance system was estimated to be 4 billion euros, 77% of it for haemodialysis (HD) alone [9]. In a previous study, we showed that 29–47% (high hypothesis) of people with type 2 diabetes in France have chronic kidney disease (CKD) [10]. We also reported that clinical guidelines [11] recommending CKD screening and renoprotective care in patients with type 2 diabetes have had a moderate effect, while the prevalence of diabetes is increasing steadily in France [12]. Another concern is the management of the transition from advanced CKD to ESRD. More than 30% of patients with ESRD started dialysis on an emergency basis, a circumstance that has major negative effects on both outcome and cost [8]. Little is known, however, about the differences in trends over time in diabetes-related compared with non-diabetes-related ESRD incidence or about the differences in patient clinical condition and care at RRT onset in the years after the wide dissemination of guidelines for diabetes and CKD [11, 13].

We therefore used data from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry to study geographic variations in 2011 and trends in ESRD incidence from 2007 to 2011 according to diabetes status. We also analysed changes in patient condition and modalities of care at RRT onset over this period. Because of expected differences in epidemiological characteristics and patient condition between type 1 and type 2 diabetes [14], all analyses were conducted by diabetes type.

Methods

Population

The REIN registry is a national population-based registry, which started in 2002 in four pilot regions, and progressively spread throughout the country; it now covers the whole population. The details of its organisation principles and methods have been described previously [15]. To study patient characteristics and geographical variations, we included all patients with ESRD who started an initial RRT from 1 January to 31 December 2011, and living in any French region except the West Indies island of Martinique, because of incomplete registration.

We studied the trends in patients' characteristics and care over time from data for all incident ESRD cases first recorded from 1 January 2007 to 31 December 2011, who lived in 18 of 22 continental regions that contributed to the registry over the last 5 years, i.e. 82% of the French population.

Information

Data collected included patient demographics, primary renal disease, comorbidities including type 1 and type 2 diabetes, cardiovascular diseases, disabilities, estimated GFR (eGFR) by the simplified Modification of Diet in Renal Disease Study equation, haemoglobin level in the month before dialysis began, and predialysis use of erythropoiesis-stimulating agent (ESA). First RRT modalities (HD; peritoneal dialysis (PD); and pre-emptive transplantation) were recorded, as well as whether or not dialysis started as an emergency or with a central venous catheter. Detailed information on comorbidities was not available for 3% of the patients who received pre-emptive transplants. Primary renal diseases were categorised according to the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association coding systems [16]. All patients with either diabetic nephropathy or diabetes recorded as a comorbid condition were classified as having diabetes.

In the REIN registry, the type of diabetes is based on the patient's historical medical record made available by the nephrologist. However, an epidemiological algorithm based on age at diagnosis of diabetes (threshold 45 years), the existence of an insulin delivery, and time to insulin treatment after diagnosis of diabetes (threshold 2 years) is also available and used to classify the type of diabetes.

Ethics permission

The French dialysis and transplantation registry has the approval of the French national ethics committee 'Commission nationale de l'informatique et des libertés'. This study took place within the framework of this authorisation.

Statistical analysis

Of 40,397 patients with ESRD who started RRT in the regions and periods described above, we excluded eight (0.02%) with missing data for primary renal disease and 435 (3%) with missing type of diabetes. Data analysis for 2011 thus included 9,494 patients, and the 5-year trend analysis included 38,247 patients.

We first calculated 2011 crude incidence rates of ESRD by diabetes status for each region as the number of new cases of ESRD in each diabetes-status group divided by the region's mid-year population. To estimate age- and sex-adjusted ESRD incidence rates by region, we classified patients by sex and by 5-year age groups and performed direct standardisation with the total mid-2011 French population as the reference. We also estimated the ratio of the two incidence rates to compare morbidity using overall incidence as the reference. Next we estimated age- and sex-adjusted ESRD incidence rates by diabetes status and year from 2007 to 2011. To assess trends over this period, we estimated the average annual percentage changes in age- and sex-adjusted incidence rates and their 95% CIs by Poisson regression, with person-years as an offset, e.g. $[\exp(\beta)-1]\times 100$, where β denotes the regression coefficient of time (change per year). When trends were not linear, a segmented regression analysis was performed to estimate trends for each time interval. To explain changes over time in the number of patients, we used a method for partitioning the difference in the total number of cases into three components [17]:

- difference due to the population structure by age;
- difference due to the population size;
- difference due to the residual effect, i.e. due to a true increase in risk.

We then compared patient characteristics in 2011 for three groups according to diabetes status and type: no diabetes (n=5,857), type 1 diabetes (n=227), and type 2 diabetes (n=3,410). Differences between groups were tested after adjustment for age and sex with logistic regression or analysis of variance, as appropriate.

Finally, we compared patients' baseline characteristics and care for each year of the study period by diabetes status and type, both before and after adjustment for age. When these differences were significant, we used the Cochran–Armitage trend test to assess linear trends in each group. Five-year percentage changes were then estimated for categorical variables using the ratio of the difference between the values for 2011 and 2007 divided by the 2007 value, and for continuous variables using the difference in mean values between 2011 and 2007.

Two-sided p values <0.05 were considered significant. Statistical analyses were performed with SAS V9.2 software (SAS institute, Cary, NC, USA), and maps were drawn with Philcarto V5.

Results

Geographic variations and trends in ESRD incidence rates by diabetes status

The overall age- and sex-adjusted incidence rates were 3.5 (95% CI 3.1, 4.0) per million population (pmp) for type 1 diabetes-related ESRD (3.5 [95% CI 3.0, 3.9] for continental France vs 5.4 [95% CI 0.4, 10.4] for overseas territories), 53.0 (95% CI 51.2, 54.8) for type 2 diabetes mellitus-related ESRD (50.7 [95% CI 48.9, 52.4] vs 198.4 [95% CI 170.0, 226.9], respectively), and 91.0 (95% CI 88.7, 93.4) for non-diabetes-related ESRD (90.0 [95% CI 87.6, 92.3] vs 114.5 [95% CI 121.2, 167.8]). For type 2 diabetes, incidence rates were three to four times higher in the overseas territories than the national average; in continental France, they showed a gradient that decreased from northeast to southwest (Fig. 1b), similar to the gradient for diabetes prevalence (Fig. 1a). For type 1 diabetes, the highest rates were observed in southern France (Fig. 1c).

Trends in ESRD incidence rates by diabetes status Over the past 5 years, age- and sex-adjusted ESRD incidence rates decreased significantly by 10.4% (95% CI −12.8, −7.9, p<0.0001) per year, from 5.3 to 3.4 pmp for patients with type 1 diabetes, and non-significantly from 93 to 92 pmp (−0.2%, 95% CI −0.9, 0.4), p=0.5) for those without diabetes. In contrast, after a steep rise of 6.9% (95% CI 4.8, 9.1, p<0.0001) per year until 2009, the incidence of type 2 diabetes-related ESRD appeared to stabilise thereafter (0%, 95% CI −2.1, 2.2).

Trends in ESRD incidence rates by diabetes status according to age and sex Age-adjusted type 2 diabetes-related ESRD incidence rates were higher in men than women at all ages. In

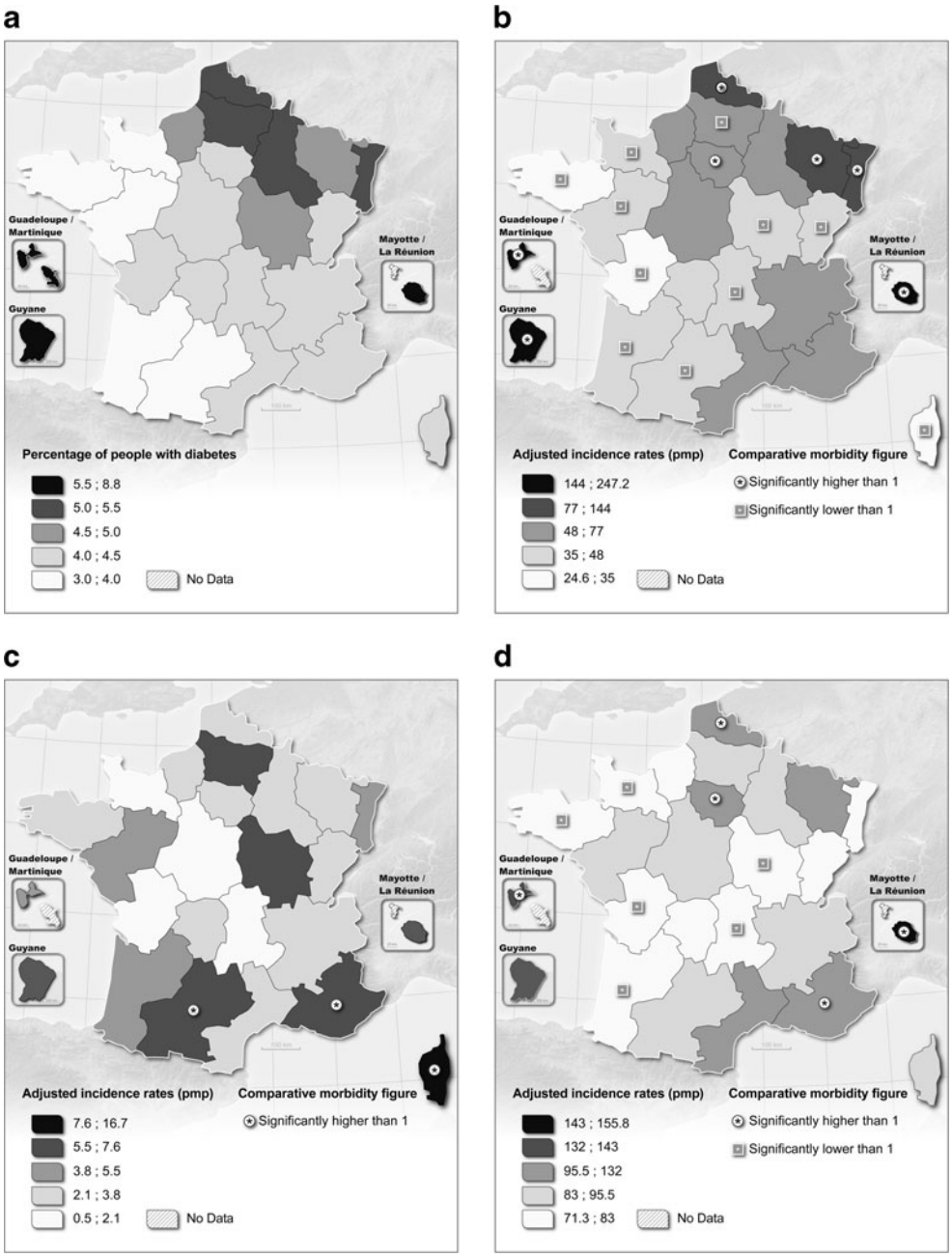


Fig. 1 Age- and sex-adjusted diabetes mellitus prevalence in the general population (**a**) and age- and sex-adjusted ESRD incidence rates associated with type 2 diabetes (**b**), type 1 diabetes (**c**), and not associated with diabetes (**d**), and by region, France 2011. The numbers listed for percentage/incident rate for each category in the key are the range values. Sources: the 2009 prevalence data used for (**a**) was provided by the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS; the principal French health insurance fund); (**b**, **c**, **d**): Agence de la biomédecine, REIN 2013 CIAT-CSI (SRTM http://srtm.csi.cgiar.org) 2010

men, incidence increased consistently by 8.7% (95% CI 7.6, 9.8, $p<0.0001$) per year from 2007 to 2009 from 56.7 to 68.2 pmp, and decreased thereafter to 65.2 pmp in 2011, a decrease of 2.7% (95% CI −3.0, −2.4, $p<0.0001$) per year. In women, it increased from 2007 to 2010, an overall increase of 4.3% (95% CI 3.9, 4.6, $p<0.0001$), with a trend towards stabilisation thereafter. Over the study period, the ESRD incidence rates associated with type 2 diabetes mellitus were quite similar in women aged 65–74 years and those 75 years and older, but differed greatly for men in those age groups. In the oldest category of men, ESRD incidence rates increased consistently by 7.7% (95% CI 4.3, 11.3, $p<0.001$) per year between 2007 and 2010 and stabilised thereafter with no further significant change (Fig. 2a). For the corresponding women, the rate increased steadily by 4.1% (95% CI 2.7, 5.5, $p<0.0001$) per year over the 5-year study period (Fig. 2b).

Net growth of the absolute number of patients with ESRD by diabetes status and by sex

Over 2007–2011, the absolute number of patients with non-diabetes-related ESRD increased from 4,685 to 4,862 (i.e. +4%): +2% (89 patients) was due to population growth, +3% (141 patients) to population ageing, and −1%

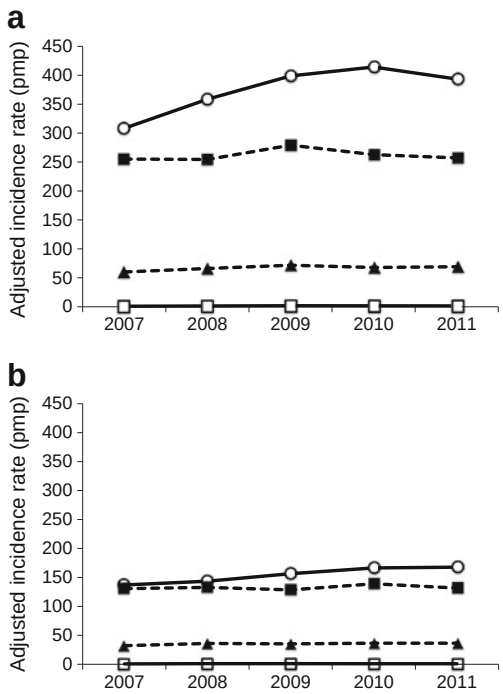


Fig. 2 Trends in age-adjusted type 2 diabetes-related ESRD incidence rates and percentage change over 2007–2011 in 18 French regions, by age and sex: (**a**) for men; (**b**) for women. White circles, ≥75 years; black squares, 65–74 years; black triangles, 45–64 years; white squares, 0–44 years

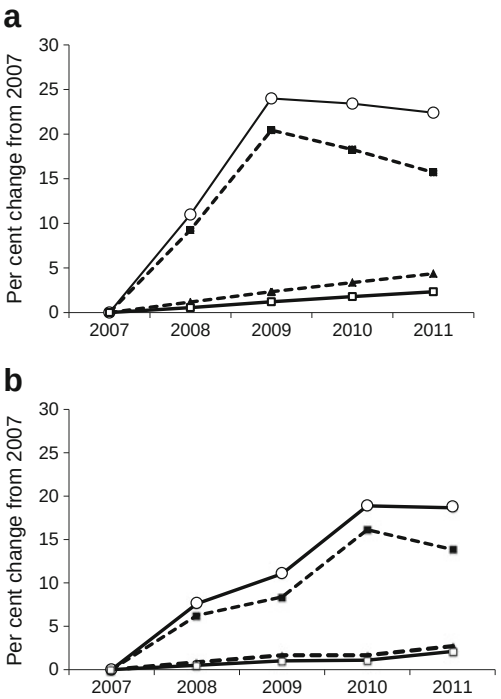


Fig. 3 Changes in the total number of patients with type 2 diabetes-related ESRD due to population growth or ageing and to a true increase in the disease over 2007–2011, in 18 French regions: (**a**) for men; (**b**) for women. White circles, net change in the number with type 2 diabetes-related ESRD; black squares, changes due to the residual effect; black triangles, changes due to population structure by age; white squares, changes due to the population size

(−53 patients) to a true decrease in non-diabetes-related ESRD. In contrast, the number of patients with type 2 diabetes-related ESRD increased from 2,270 to 2,745 (i.e. +21%): +2% (50 patients) was due to population growth, +3% (76 patients) to population ageing, and +16% (349 patients) to a true increase in type 2 diabetes-related ESRD. The last increase—due to a true rise—was higher in men than women: +16% (216 men) vs +14% (124 women) (Fig. 3a and b, respectively).

Patient characteristics at start of RRT according to diabetes status

In 2011, 36% of incident ESRD patients had type 2 diabetes and 2% had type 1 (Table 1). Those with type 2 diabetes were older than those with type 1 or without diabetes. The sex ratios (men/women) were 1.7 for patients without diabetes, 1.3 for those with type 1, and 1.6 for those with type 2 diabetes. Patients without diabetes were twice as likely to have a renal biopsy than those with diabetes. More than 80% of the patients with type 1 diabetes, but only 54% of those with type 2, were classified as having diabetic nephropathy. In patients with type 2 diabetes, the most common other primary renal disease was hypertensive or vascular nephropathy. Comorbidities and disabilities were common in all patients, but even more so in those with than without diabetes. After adjustment for age, the percentages of cardiovascular disease due to atherosclerosis did not differ significantly between patients with type 1 and type 2 diabetes. Patients with type 2 diabetes had higher rates of heart failure and obesity and lower rates of severe vision impairment than those with type 1. The latter were more often current smokers, whereas patients with type 2 diabetes were more often former smokers.

Trends in characteristics of patients at start of RRT according to diabetes status

Very minor changes were observed in patient characteristics over the 2007 period (electronic supplementary material [ESM] Tables 1–3). Patients with type 2 diabetes were slightly older and had higher BMIs than patients with type 1, who tended to be younger over time. There was a trend towards a higher renal biopsy rate in patients without diabetes and those with type 2 diabetes.

Patient condition and care at start of RRT according to diabetes status

Mean haemoglobin was similar in all groups (Table 1). Although almost half the patients were receiving ESA before dialysis, regardless of diabetes status, most failed to achieve the current European Renal Best Practice (ERBP) targets [18]. Patients with diabetes generally required more ESA than those

Table 1 Patient characteristics and medical care at start of RRT according to diabetes status in 2011 in France

Characteristic	All patients (*n*=9,494)	No diabetes (*n*=5,857)	Type 1 diabetes (*n*=227)	Type 2 diabetes (*n*=3,410)	*p* value[a]
Age (years), mean ± SD	67.0±16.5	65.0±18.6	54.4±15.6	71.2±10.7	<0.0001
Men, %	62.5	63.5	56.4	61.1	0.01
Renal biopsy, %	18.5	23.1	12.1	11.3	<0.0001
Primary renal disease, %					
Diabetic nephropathy	21.4	n/a	81.9	54.2	
Vascular or hypertensive nephropathy	25.5	29.4	5.3	20.3	
Glomerulonephritis	11.1	15.5	1.3	4.0	
Other	26.6	36.9	6.2	10.3	
Unknown	15.4	18.3	5.3	11.2	
Comorbidities[b], %	65.5	58.0	60.7	77.4	<0.0001
Cardiovascular disease	55.7	46.1	56.3	70.5	<0.0001
Heart failure	26.1	21.5	18.5	33.8	<0.0001
Coronary heart disease	25.2	18.4	25.8	35.8	<0.0001
Myocardial infarction	10.2	7.8	12.6	13.9	<0.0001
Dysrhythmia	21.4	19.2	11.2	25.3	<0.0001
Peripheral vascular disease	20.0	12.3	30.0	31.6	<0.0001
Cerebrovascular disease	10.9	8.8	12.2	14.2	<0.0001
Respiratory failure	14.2	11.4	8.4	18.9	<0.0001
Malignancy	11.8	13.8	3.2	9.1	<0.0001
Liver disease[c]	3.9	3.8	3.7	4.1	NS
HIV infection or AIDS	0.9	1.1	1.1	0.6	NS
Disability[d] ,%	8.3	5.0	22.6	12.8	<0.0001
Severe vision impairment	2.8	1.0	12.9	5.0	<0.0001
Hemiplegia or paraplegia	1.4	1.2	1.9	1.8	0.05
Amputation	1.9	0.5	7.9	3.9	<0.0001
Severe behavioural disorders	3.0	2.7	2.5	3.6	0.1
Smoking status, %					
Non-smoker	60.2	61.7	59.1	58.0	<0.0001
Current smoker	11.4	12.4	21.6	9.2	
Former smoker	28.4	26.0	19.3	32.8	
Body mass index (kg/m^2), %					
<18.5	5.5	7.7	6.1	2.0	<0.0001
18.5–22	25.6	32.8	26.4	14.4	
23–24	16.9	19.0	19.6	13.4	
25–29	29.5	28.1	24.3	31.9	
≥30	22.5	12.4	23.7	38.3	
Serum haemoglobin (g/l), mean ± SD	101.2±17.3	100.9±17.9	104.1±16.5	101.5±16.3	NS
Predialysis ESA treatment, %	46.7	45.1	54.5	48.9	0.006
Haemoglobin <100 g/l without predialysis ESA treatment, %	55.9	58.6	45.1	51.9	0.009
eGFR (ml min^{-1}1.73 m^{-2})					
Mean ± SD	9.9±8.0	9.7±9.1	9.6±3.7	10.3±6.0	NS
≥10, %	36.7	33.7	38.9	41.3	<0.0001
First RRT modality, %					
HD	86.9	84.8	76.7	91.2	<0.0001
PD	9.6	10.4	11.0	8.2	
Pre-emptive transplant	3.5	4.9	12.3	0.6	
First dialysis started emergently, %	29.8	28.9	20.5	31.7	0.0005
First HD on catheter, %	53.6	52.5	40.9	55.9	0.0004

Table 1 (continued)

Characteristic	All patients (*n*=9,494)	No diabetes (*n*=5,857)	Type 1 diabetes (*n*=227)	Type 2 diabetes (*n*=3,410)	*p* value[a]
Number of nephrologist consultations during the year before the start of dialysis[e], %					
0	40.6	50.3	33.3	28.1	<0.0001
1–3	34.8	32.0	16.7	39.4	
4–5	11.3	8.8	16.7	14.5	
≥6	13.2	9.0	33.3	18.0	

[a] Overall *p* value across the three diabetes status groups adjusted for age and sex

[b] Includes heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, chronic respiratory disease, malignancy, cirrhosis, viral hepatitis, HIV infection or AIDS

[c] Includes cirrhosis or viral hepatitis

[d] Includes severe vision impairment, hemiplegia, paraplegia, amputation and severe behavioural disorders

[e] For subsample of 20 regions with >30% of missing data

HIV/AIDS, human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome; n/a, not applicable

without diabetes. Mean eGFR did not significantly differ between the three groups, but patients with diabetes were more likely to start dialysis with an eGFR ≥10 ml min^{-1} 1.73 m^{-2} than those without diabetes. Haemodialysis was the most common treatment modality at RRT onset in all groups. More than 10% of the patients with type 1 diabetes had pre-emptive transplantation, but less than 1% of those with type 2. Patients with type 2 diabetes were more likely to start dialysis as an emergency or with a catheter than those in the other two groups.

Trends in patient condition and care at start of RRT, according to diabetes status

From 2007 to 2011, mean haemoglobin decreased significantly, by 2 g/l in patients without diabetes and by 1 g/l in those with type 2 diabetes (Table 2). Mean eGFR at initiation increased significantly by 0.6 ml min^{-1} 1.73 m^{-2} in patients without diabetes, while no significant change was seen in the other two groups. In patients with type 2 diabetes and those without diabetes, there was a similar downward trend of the yearly proportion of PD in favour of increased HD and, to a lesser extent, pre-emptive kidney transplantation. In contrast, in those with type 1 diabetes, an upward trend was seen in both pre-emptive kidney transplantation and PD, both replacing HD. No significant improvement in the proportion of emergency dialysis has been observed since 2007, but there was a trend towards higher rates of first HD by catheter in patients without diabetes and in those with type 2 diabetes.

Discussion

Incidence rates of ESRD in 2011 varied considerably between European countries, from 85 pmp in Finland to 226 pmp in Portugal. In France, the rate remains relatively high (149 pmp). However, the highest rates were reported in the USA and Jalisco (Mexico) (362 and 527 pmp, respectively) [19].

An important finding of this study is that the overall increase in the incidence of treated ESRD in recent years in France is due solely to type 2 diabetes. While the incidence rates of ESRD related to type 1 diabetes have decreased slightly and remained stable for ESRD unrelated to diabetes, the incidence rates of type 2-related ESRD have continued to rise, mainly in the elderly. One of the most important findings of the REIN registry is the persistently high percentage of patients with diabetes starting dialysis on an emergency basis. This result is important for determining priorities for secondary prevention in CKD, particularly at transition to ESRD.

We also documented a gradient of type 2 diabetes-related ESRD that decreased from the northeast to the southwest. This geographical variation has previously been shown to be related to geographic differences in the prevalence of diabetes in the background population—which displays a similar northeast to southwest gradient [12]—as well as in socioeconomic status and prevalence of obesity [20, 21]. Incidence in overseas territories is also dramatically higher for reasons related to specific epidemiological, dietary and sociocultural characteristics, and different genetic backgrounds.

We found that the overall ESRD related to type 2 diabetes increased sharply over the past 5 years, with a trend towards stabilisation since 2010 (to be confirmed in years to come). Similar trends in ESRD related to type 2 diabetes have been observed throughout the world, described as a rising tide. In France, this rise is related in part to the parallel increase in the prevalence of treated diabetes—from 2.6% to 4.4% in the background population [12]. Although population growth and ageing both play a role in this increased incidence of diabetes-related ESRD, our results show that most of it is

Table 2 Trends in the medical care of patients with ESRD at start of RRT according to diabetes status in 18 French regions, from 2007 to 2011

	2007	2008	2009	2010	2011	*p* value[a]	*p* value[b]
No diabetes, *n*	4,685	4,802	4,859	4,903	4,862		
Serum haemoglobin (g/l), mean ± SD	103.3±18.3	102.7±179	102 .4±17.9	102.4±17.7	101.1±17.6	<0.0001	<0.0001
Predialysis ESA treatment, %	46.9	47.1	49.2	47.6	44.6	0.003	NS
Haemoglobin <100 g/l without predialysis ESA treatment, %	59.3	56.6	55.5	56.5	59.2	NS	
eGFR (ml min^{-1} 1.73 m^{-2}), mean ± SD	9.3±7.3	9.2±5.8	10.0±15.9	10.1±11.8	9.9±9.6	<0.0001	0.0002
First RRT modality (%)							
HD	84.5	84.1	84.4	84.6	85.5	NS	
PD	11.7	11.6	11.4	11.2	10.2		
Pre-emptive transplant	3.8	4.3	4.2	4.2	4.3		
First dialysis started emergently, %	27.7	26.7	28.7	28.8	27.9	NS	NS
First HD by catheter, %	45.9	45.3	50.4	48.8	51.5	<0.0001	<0.0001
Type 1 diabetes mellitus, *n*	275	265	241	211	180		
Serum haemoglobin (g/l), mean ± SD	102.5±16.5	103.3±17.5	101.4±17.1	103.2±16.8	104.0±16.4	NS	NS
Predialysis ESA treatment (%)	51.0	44.2	57.1	54.8	55.0	NS	NS
Haemoglobin <100 g/l without predialysis ESA treatment, %	57.7	58.3	43.4	56.7	44.2	NS	
eGFR (ml min^{-1} 1.73 m^{-2}), mean ± SD	9.9±7.4	10.9±11.7	9.2±3.7	9.8±4.2	9.3±3.6	NS	NS
First RRT modality (%)							
HD	81.5	78.1	80.5	75.8	76.1	NS	
PD	8.7	12.5	10.8	11.9	11.1		
Pre-emptive transplant	9.8	9.4	8.7	12.3	12.8		
First dialysis started emergently, %	25.2	26.6	23.9	27.1	21.4	NS	NS
First HD by catheter, %	50.0	49.8	44.6	51.2	39.6	NS	NS
Type 2 diabetes mellitus, *n*	2,270	2,489	2,699	2,761	2,745		
Serum haemoglobin (g/l), mean ± SD	103.3±16.3	103.1±16.8	102.2±16.1	102.0±16.0	101.8±16.1	0.004	0.0002
Predialysis ESA treatment, %	50.6	49.8	55.4	52.5	48.0	<0.0001	0.4
Haemoglobin <100 g/l without predialysis ESA treatment, %	55.3	49.7	48.0	50.2	52.4	NS	
eGFR (ml min^{-1} 1.73 m^{-2}), mean ± SD							
All ages	10.1±5.4	10.3±5.9	10.2±5.1	10.7±8.4	10.3±5.5	NS	NS
Age <75 years	9.7±5.5	9.9±6.2	9.8±5.0	10.3±9.9	9.7±4.9	NS	
Age ≥75 years	10.8±5.0	11.0±5.4	10.7±5.2	11.2±5.9	11.1±6.2	NS	
First RRT modality, %							
HD	89.1	90.3	90.3	91.4	91.3	0.02	
PD	10.6	9.1	9.2	8.1	8.1		
Pre-emptive transplant	0.3	0.6	0.5	0.5	0.6		
First dialysis started as emergency, %	33.8	31.2	30.9	33.4	30.9	0.07	NS
First HD by catheter, %	51.8	50.6	51.7	55.2	55.2	0.001	0.0003

[a] Overall *p* value adjusted for age

[b] Cochran–Armitage trend test

attributable to a true increase in new cases. Improved life expectancy of patients with diabetes, due to widespread statin use and improved cardiovascular prevention, may explain this trend. An alternative explanation is the improved access of patients with diabetes to RRT [22–24], which began at a relatively higher residual renal function [25] in competition with cardiac mortality.

We also, however, found a trend towards stabilisation in the youngest age groups and—since 2010 (to be confirmed in years to come)—in men 75 years and older. Potential reasons for this trend are early detection and management of kidney disease, improved diabetes care, and better control of ESRD risk factors, especially blood pressure and glycaemic control [26–30]. These observations not only suggest the existence of

better practice, they also highlight the need to strengthen strategies to prevent or delay the onset of diabetes [31] and diabetic nephropathy [28, 32], especially among groups at high risk, including those older than 75 years.

Diabetes may be the cause of a primary renal disease, defined as diabetic nephropathy, but it can also aggravate the progression of any primary renal disease, so-called diabetes as comorbidity [33]. In the present study, diabetes was considered the primary renal disease in 82% of patients with type 1 diabetes and 54% of those with type 2. These findings must be interpreted cautiously for international comparisons because most diabetic nephropathies are presumptive diagnoses—only 12% of patients with type 1 or type 2 diabetes in our study had had a renal biopsy—and may vary with medical coding practices in the absence of an international operational definition for classifying patients. Furthermore, almost a quarter of patients with type 1 diabetes were obese, which indicates that this group may include some patients with type 2 diabetes.

Our study showed that all comorbidities and disabilities were more common at RRT onset in patients with both types of diabetes. Patients with type 1 diabetes were increasingly younger when RRT started, and those with type 2 increasingly older. However, the proportion of comorbidities remained stable over time in both types of diabetes. The high prevalence of comorbidities may partly explain their poorer prognosis on dialysis and the poorer access to kidney transplantation for patients with type 2 diabetes than for those without [24, 34].

There was no statistically significant difference in the proportions of comorbidities due to atherosclerosis between the two types of diabetes after adjustment for age. Although patients with type 1 diabetes were relatively young, they presumably had a long duration of diabetes and CKD increases the risk of cardiovascular disease. This finding indicates the existence of severe macroangiopathic vascular disease in type 1 diabetes with ESRD. A significant proportion (24%) of patients with type 1 diabetes was obese. Although it cannot be formally proven, this group is likely to include patients with type 2 diabetes. In the latter, these comorbidities coexist with a high proportion of heart failure and dysrhythmias. These conditions, combined with the older age of patients with type 2 diabetes, presumably influenced clinical decisions to start dialysis earlier (eGFR $\geq$10 ml min^{-1} 1.73 m^{-2}) in patients with both types of diabetes [35]. Of note, those with type 2 diabetes begin dialysis earlier, more often on an emergency basis, and have more comorbidities, especially cardiovascular comorbidities. These findings suggest late referral and either poor preparation for dialysis or rapid decompensation of their cardiopathy. In contrast, patients with type 1 diabetes are less likely to start dialysis as an emergency, probably because they are already part of the healthcare system and, indeed, accustomed to close follow-up.

In contrast with other studies [36, 37], but confirming a previous report in France [38], we found no association between predialysis haemoglobin levels and diabetes status. In its latest guideline update in 2010, the ERBP group [18] proposed a haemoglobin target of 110–120 g/l in patients with CKD not on dialysis. Although a significant proportion (~50%) of patients, with or without diabetes, receive ESA before dialysis, most fail to achieve the current recommended goal. This fact is generally viewed as an indicator of suboptimal predialysis care. Low haemoglobin levels might also, however, be a proxy for chronic inflammation and/or ESA resistance, which has been associated with poor outcomes in prospective trials [39, 40].

We showed that treatment modalities have not changed significantly since 2007. Patients with type 1 diabetes remain more likely to receive pre-emptive kidney transplants or to start with PD than those with type 2 or without diabetes. No evidence-based results favour HD or PD in patients with or without diabetes. The choice of one technique over another is usually based on the indications and contraindications of each treatment technique after taking into account the patient's preference, geographic distance from an HD unit, and patient education. However, PD is more often the first-choice modality for patients who are expected to be transplanted quickly, in particular, those with type 1 diabetes, who are likely to be transplanted in France because of a national priority for combined kidney/pancreas recipients. Conversely, patients with type 2 diabetes are increasingly older, obese, and have multiple cardiovascular comorbidities (~70% per year; see ESM Table 3), factors that discourage doctors and patients from choosing PD rather than HD.

Major strengths of this study include the nationwide design of the REIN registry, which now covers 25 regions and more than 65 million people—98% of the French population. Another significant strength is that this analysis takes both diabetic nephropathy and comorbidities into account for documenting diabetes. It also differentiates between the two types of diabetes mellitus, which has the advantage of highlighting the specificities of each type.

This national population-based dialysis and transplantation registry cannot be used to determine anything directly about the risk of ESRD in cohorts of type 1 and type 2 diabetes. Other limitations of this study include not having details on ethnicity or the duration of diabetes and our inability to differentiate accurately between diabetic nephropathy and other types of nephropathy because of the low rate of renal biopsy in France. This disadvantage is inherent in most countries, as routine biopsies are invasive and not medically useful. Furthermore, because registry coverage has expanded progressively, incidence trends are available only for continental France. Therefore, these trends may not be representative of those in the French overseas territories, where the incidence of ESRD and the prevalence of diabetes are very high. However, we believe that this study provides an accurate estimation of the burden and trends in care for patients treated for ESRD

associated with either type 1 or type 2 diabetes or not associated with diabetes over the past 5 years.

In summary, the skyrocketing incidence of ESRD in France and probably in other Western countries was found to be due exclusively to an actual increase in that related to type 2 diabetes, especially in elderly patients. There remain, however, wide regional disparities in incidence according to the background population characteristics and medical practices. Our data demonstrate the need to reinforce strategies for optimal management of patients with diabetes to improve prevention, or delay the onset, of diabetic nephropathy, ESRD and cardiovascular comorbidities, and to reduce the rate of emergency dialysis. This would aid significantly in reducing costs and improving the survival and quality of life of these patients.

Acknowledgements We thank all registry participants, especially the nephrologists and professionals who collected the data and conducted the quality control studies. The dialysis centres participating in the registry are listed in the annual report: www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_reinvdef.pdf. We also thank Bayer Florian (Biomedicine Agency, the French REIN Registry, France), for help with drawing maps.

Funding FGAA is supported by research grants from the Société Francophone du Diabète (French-Speaking Diabetes Society).

Duality of interest The authors declare that there is no duality of interest associated with this manuscript.

Contribution statement FGAA designed the study, acquired data, carried out statistical analyses, interpreted data and drafted the manuscript. BS, CC, TH, EV, AF-C, CJ and LF contributed to the conception and design of the study and interpretation of data. All authors critically revised earlier drafts of the manuscript and approved the final version of the manuscript.

References

1. Kramer A, Stel V, Zoccali C et al (2009) An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. Nephrol Dial Transplant 24:3557–3566
2. Grace BS, Clayton P, McDonald SP (2012) Increases in renal replacement therapy in Australia and New Zealand: understanding trends in diabetic nephropathy. Nephrology (Carlton) 17:76–84
3. Foley RN, Collins AJ (2007) End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. J Am Soc Nephrol 18:2644–2648
4. US Renal Data System (2012) USRDS 2012 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Available from www.usrds.org/2012/view/default.aspx, accessed 18 July 2013
5. Canadian Institute for Health Information (2011) Annual report: treatment of end-stage organ failure in Canada, 2001 to 2010. Available from https://www.secure.cihi.ca/free_products/2011_CORR_Annua_Report_EN.pdf, accessed 18 July 2013
6. Hill CJ, Fogarty DG (2012) Changing trends in end-stage renal disease due to diabetes in the United Kingdom. J Ren Care 38(Suppl 1):12–22
7. Sorensen VR, Hansen PM, Heaf J, Feldt-Rasmussen B (2006) Stabilized incidence of diabetic patients referred for renal replacement therapy in Denmark. Kidney Int 70:187–191
8. Renal Epidemiology and Information Network (2012) 2010 Annual report. Nephrol Ther 5(Suppl 1):S169–S218
9. Blotiere PO, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H (2010) The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007; impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation. Nephrol Ther 6:240–247, article in French
10. Assogba GF, Couchoud C, Roudier C et al (2012) Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007). Diabetes Metab 38:558–566
11. Bonnet F, Gauthier E, Gin H et al (2011) Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function. Diabetes Metab 37(Suppl 2):S1–S25
12. Ricci P, Blotière PO, Weill A, Simon D, Ricordeau P, Allemand H (2010) Treated diabetes: which trends between 2000 and 2009 in France? Bull Epidémiol Hebd 43:425–431
13. National Agency for Accreditation and Evaluation in Health Care (2002) Diagnosis of end-stage renal disease in adults. Available from www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002-_recommandations.pdf, accessed 18 July 2013
14. Villar E, Chang SH, McDonald SP (2007) Incidences, treatments, outcomes, and sex effect on survival in patients with end-stage renal disease by diabetes status in Australia and New Zealand (1991–2005). Diabetes Care 30:3070–3076
15. Couchoud C, Stengel B, Landais P et al (2006) The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. Nephrol Dial Transplant 21:411–418
16. van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F (2001) Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant 16:1120–1129
17. Bashir S, Esteve J (2000) Analysing the difference due to risk and demographic factors for incidence or mortality. Int J Epidemiol 29:878–884
18. Locatelli F, Aljama P, Canaud B et al (2010) Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study. Nephrol Dial Transplant 25:2846–2850
19. U.S. Renal Data System (2013) USRDS 2013 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda
20. Couchoud C, Guihenneuc C, Bayer F, Lemaitre V, Brunet P, Stengel B (2012) Medical practice patterns and socio-economic factors may explain geographical variation of end-stage renal disease incidence. Nephrol Dial Transplant 27:2312–2322
21. Ward MM (2009) Access to care and the incidence of end-stage renal disease due to diabetes. Diabetes Care 32:1032–1036
22. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG (2004) The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. Ann Intern Med 141:95–101
23. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L (2004) Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 15(Suppl 1):S25–S29
24. van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD (2005) Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). Kidney Int 67:1489–1499
25. Couchoud C, Guihenneuc C, Bayer F, Stengel B (2010) The timing of dialysis initiation affects the incidence of renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 25:1576–1578

26. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS (2009) Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. Am J Med 122:443–453
27. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW et al (2006) Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. Ann Intern Med 144:465–474
28. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al (2001) Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 345:851–860
29. Imperatore G, Cadwell BL, Geiss L et al (2004) Thirty-year trends in cardiovascular risk factor levels among US adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1971–2000. Am J Epidemiol 160:531–539
30. Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C et al (2009) Characteristics, vascular risk and complications in people with diabetes, in metropolitan France: major improvements between ENTRED 2001 and ENTRED 2007 studies. Bull Epidémiol Hebd 42–43:450–455
31. Pan XR, Li GW, Hu YH et al (1997) Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 20:537–544
32. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 345:861–869
33. McClellan WM, Flanders WD (2003) Risk factors for progressive chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 14(Suppl 2):S65–S70
34. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briancon S, Kessler M (2006) Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. Nephrol Dial Transplant 21:2900–2907
35. Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L et al (2010) Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. Kidney Int 77:700–707
36. Ritz E (2005) Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. Nephrol Dial Transplant 20(Suppl 6):vi21–vi25
37. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C, MacIsaac R, Jerums G (2005) Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. Arch Intern Med 165:466–469
38. Thilly N, Stengel B, Boini S, Villar E, Couchoud C, Frimat L (2008) Evaluation and determinants of underprescription of erythropoiesis stimulating agents in pre-dialysis patients with anaemia. Nephron Clin Pract 108:c67–c74
39. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S et al (2008) Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 3:1077–1083
40. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK et al (2008) Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int 74:791–798

ESM Table 1 Trends in characteristics of patients with ESRD not associated with diabetes at the start of RRT in 18 out of 22 continental France regions. 2007-2011

Characteristic	2007 (n=4,685)	2008 (n=4,802)	2009 (n=4,859)	2010 (n=4,903)	2011 (n=4,862)	*p* value[a]	*p* value[b]
Age (years), mean ± SD	64.6±18.5	64.7±18.2	64.7±18.7	65.5±18.1	65.0±18.6	0.04	0.03
Men, %	63.9	62.4	63.9	62.0	64.1	NS	NS
Primary renal disease, %							
Vascular or Hypertensive	30.6	30.6	28.9	28.6	30.0	<0.0001	
Glomerulonephritis	15.7	15.9	15.7	14.4	15.5		
Other	37.0	36.6	36.5	36.3	35.9		
Unknown	16.7	16.9	19.0	20.7	18.7		
Renal biopsy, %	19.1	20.0	21.6	22.1	22.8	<0.0001	<0.0001
Comorbidities[c], %	54.5	56.2	58.5	57.9	57.7	0.0004	0.0006
Cardiovascular disease	43.9	45.3	46.5	46.4	45.9	NS	0.03
Heart failure	20.6	21.5	22.6	22.4	21.0	NS	NS
Coronary heart disease	18.2	18.7	18.4	18.5	18.4	NS	NS
Myocardial infarction	8.2	7.8	8.2	8.8	7.8	NS	NS
Dysrhythmia	17.6	17.2	18.9	19.4	18.8	0.03	0.01
Peripheral vascular disease	12.1	12.1	13.6	13.0	12.2	NS	NS
Cerebrovascular disease	7.9	8.6	8.6	8.7	8.2	NS	NS
Respiratory failure	9.6	9.5	10.6	11.7	11.5	0.001	<0.0001
Malignancy	11.5	11.8	12.8	12.7	13.4	0.03	0.003
Liver disease[d]	3.6	4.6	4.5	4.0	3.8	NS	NS
HIV infection or AIDS	0.9	1.2	1.1	1.1	1.2	NS	NS
Disability[e], %	6.6	6.6	6.2	5.7	4.6	0.0004	<0.0001
Severe vision impairment	0.9	1.1	0.8	1.3	0.8	NS	NS
Hemiplegia or paraplegia	1.6	1.7	1.7	1.1	1.1	0.02	0.005
Amputation	0.8	0.5	0.7	0.6	0.5	NS	NS
Severe behavioural disorders	3.6	3.4	3.3	3.0	2.5	0.03	0.002
Smoking status, %							
Non-smoker	63.0	62.5	62.1	61.2	61.7	NS	
Current smoker	12.1	11.3	11.5	12.3	12.4		
Former smoker	24.9	26.2	26.5	26.5	25.9		
Body mass index (kg/m²), %							
Mean ± SD	24.2±4.8	24.3±4.8	24.5±4.8	24.7±4.9	24.6±5.0	0.0001	<0.0001
<18.5	8.6	8.1	7.3	7.0	7.6	0.003	
18.5–22	33.7	33.9	33.0	31.0	32.1		
23–24	19.8	17.5	19.2	18.7	19.4		
25–29	27.0	29.4	27.6	30.3	28.4		
≥30	11.1	11.1	12.9	13.0	12.5		

[a]Overall *p* value adjusted for age
[b]Cochran-Armitage trend test
[c]Includes heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, chronic respiratory disease, malignancy, cirrhosis, viral hepatitis, HIV infection, or AIDS
[d]Includes cirrhosis or viral hepatitis
[e]Includes severe vision impairment, hemiplegia, paraplegia, amputation, and severe behavioural disorders
ESM, electronic supplementary material

ESM Table 2 Trends in baseline characteristics of people with ESRD associated with type 1 diabetes at the start of RRT in 18 out of 22 continental France regions. 2007-2011

Characteristic	2007 (n=275)	2008 (n=265)	2009 (n=241)	2010 (n=211)	2011 (n=180)	*p* value[a]	*p* value[b]
Age (years), mean ± SD	56.6±17.2	57.1±16.7	52.9±16.1	54.7±16.9	53.7±14.9	0.03	0.01
Men, %	56.4	62.3	57.7	60.7	53.9	NS	NS
Primary renal disease, %							
Diabetic nephropathy	86.2	75.1	86.7	77.7	84.4	0.004	
Vascular or hypertensive nephropathy	6.2	12.5	4.6	9.0	5.0		
Glomerulonephritis	2.2	1.1	2.5	4.7	1.7		
Other	2.6	7.6	2.5	4.3	3.3		
Unknown	2.9	3.8	3.7	4.3	5.6		
Renal biopsy, %	11.0	6.9	7.7	12.0	8.5	NS	NS
Comorbidities[c], %	57.3	55.5	56.7	56.9	58.7	NS	NS
Cardiovascular disease	53.2	51.1	50.7	50.6	55.8	NS	NS
Heart failure	20.4	19.6	18.9	24.4	19.5	NS	NS
Coronary heart disease	25.5	27.7	31.3	26.1	26.6	NS	NS
Myocardial infarction	8.6	8.9	13.2	6.7	11.7	NS	NS
Dysrhythmia	8.9	14.0	10.0	12.2	8.4	NS	NS
Peripheral vascular disease	29.0	26.1	27.3	25.4	28.8	NS	
Cerebrovascular disease	8.5	11.4	8.0	9.6	13.0	NS	NS
Respiratory failure	4.9	5.1	4.7	10.1	6.5	NS	NS
Malignancy	1.6	3.4	3.3	1.7	0.7		
Liver disease[d]	2.4	4.2	4.2	5.0	3.2	NS	NS
HIV infection or AIDS	1.2	0.8	1.4	0.2	0.7	NS	
Disability[e], %	20.3	17.3	17.5	17.9	23.8	NS	NS
Severe vision impairment	11.8	8.9	10.4	10.6	12.4	NS	NS
Hemiplegia or paraplegia	1.7	1.3	2.4	1.2	2.3		NS
Amputation	6.6	5.1	5.3	4.2	10.0	NS	NS
Severe behavioural disorders	4.2	3.0	1.0	3.6	1.6		
Smoking status, %							
Non-smoker	71.1	65.8	66.7	62.7	60.3	NS	
Current smoker	10.5	13.2	15.4	16.8	22.0		
Former smoker	18.4	21.0	18.0	20.5	17.7		
Body mass index (kg/m²), %							
Mean ± SD	25.2±5.6	25.7±5.9	25.2±5.3	25.1±5.7	25.9±5.7	NS	NS
<18.5	6.6	7.1	5.3	2.3	5.3	NS	
18.5–22	32.3	26.0	35.1	40.5	27.4		
23–24	19.8	19.5	15.9	21.4	17.7		
25–29	24.6	27.8	25.8	18.3	28.3		
≥30	16.8	19.5	17.9	17.6	21.2		

[a]Overall *p* value adjusted for age
[b]Cochran-Armitage trend test
[c]Includes heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, chronic respiratory disease, malignancy, cirrhosis, viral hepatitis, HIV infection, or AIDS
[d]Includes cirrhosis or viral hepatitis
[e]Includes severe vision impairment, hemiplegia, paraplegia, amputation, and severe behavioural disorders
ESM, electronic supplementary material

ESM Table 3 Trends in baseline characteristics of people with ESRD associated with type 2 diabetes at the start of RRT in 18 out of 22 continental France regions. 2007-2011

Characteristic	2007 (n=2,270)	2008 (n=2,489)	2009 (n=2,699)	2010 (n=2,761)	2011 (n=2,745)	*p* value[a]	*p* value[b]
Age (years), mean ± SD	71.0±10.2	70.8±10.5	71.0±10.6	71.4±10.6	71.5±10.6	0.05	0.01
Men, %	60.6	61.3	63.2	61.5	61.3	NS	NS
Primary renal disease, %							
Diabetic nephropathy	57.8	56.3	55.1	56.3	54.8	0.02	
Vascular or hypertensive nephropathy	20.0	21.7	21.7	19.2	20.6		
Glomerulonephritis	4.0	4.3	4.6	4.4	4.3		
Other	9.2	9.7	10.4	9.4	10.0		
Unknown	9.0	8.0	8.2	10.8	10.4		
Renal biopsy, %	9.7	10.3	10.7	11.8	11.1	NS	0.03
Comorbidities[c], %	76.6	75.5	77.9	76.6	78.0	NS	NS
Cardiovascular disease	71.5	69.3	71.5	70.3	70.8	NS	NS
Heart failure	36.5	36.6	35.7	35.3	34.4	NS	0.07
Coronary heart disease	36.6	34.8	37.2	35.4	35.7	NS	NS
Myocardial infarction	15.5	13.5	16.0	15.5	14.3	NS	NS
Dysrhythmia	23.8	23.4	24.9	25.4	25.5	NS	0.05
Peripheral vascular disease	33.4	31.9	33.0	32.6	31.2	NS	NS
Cerebrovascular disease	12.6	13.4	13.2	13.0	13.2	NS	NS
Respiratory failure	12.8	14.2	15.8	16.7	18.8	<0.0001	<0.0001
Malignancy	8.0	7.4	8.3	7.9	8.9	NS	NS
Liver disease[d]	5.2	4.9	4.9	5.2	4.0	NS	NS
HIV infection or AIDS	9.9	10.8	11.7	11.9	11.8	0.03	NS
Disability[e], %	13.9	13.5	13.4	13.2	11.9	NS	0.04
Severe vision impairment	4.1	4.1	4.5	4.1	4.4	NS	NS
Hemiplegia or paraplegia	2.0	2.9	2.0	2.7	2.0	NS	NS
Amputation	4.9	4.6	4.8	4.6	3.7	NS	NS
Severe behavioural disorders	4.0	3.8	3.5	3.5	3.3	NS	NS
Smoking status, %							
Non-smoker	59.8	61.5	57.8	58.3	58.0	NS	
Current smoker	8.1	7.7	8.2	8.8	8.6		
Former smoker	32.2	30.8	34.0	33.0	33.4		
Body mass index (kg/m²), %							
Mean ± SD	27.9±5.9	28.3±6.0	28.4±6.0	28.4±6.2	28.9±6.3	<0.0001	<0.0001
<18.5	2.6	2.0	1.9	2.3	1.9	0.0001	
18.5–22	18.0	16.5	15.8	15.5	14.1		
23–24	13.4	12.8	14.0	14.2	13.1		
25–29	35.1	36.2	34.3	33.2	32.0		
≥30	30.9	32.5	34.1	34.8	39.0		

[a]Overall *p* value adjusted for age
[b]Cochran-Armitage trend test
[c]Includes heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, chronic respiratory disease, malignancy, cirrhosis, viral hepatitis, HIV infection, or AIDS
[d]Includes cirrhosis or viral hepatitis
[e]Includes severe vision impairment, hemiplegia, paraplegia, amputation, and severe behavioural disorders
ESM, electronic supplementary material

4.2 Partie 2 : Devenir des patients inscrits sur la liste nationale d'attente de greffe rénale et après greffe rénale

4.2.1 Chapitre 1: Impact du diabète de type 2 sur le devenir des patients en attente d'une première greffe rénale en France

Article 3: Vascular comorbidities but not type 2 diabetes affect the outcome of patients awaiting a first kidney transplantation

Résumé des résultats de l'article 3

Objectif

Cette étude se propose d'évaluer l'effet propre du diabète de type 2 (néphropathie diabétique et/ou diabète en tant que comorbidité) sur le devenir des patients en attente d'une première greffe rénale.

Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective issue du registre du REIN. Brièvement, 2 653 patients adultes insuffisants rénaux chroniques terminaux (diabète de type 1 exclu) ayant bénéficié d'une première inscription sur la liste nationale d'attente de greffe rénale entre janvier 2006 et décembre 2008 ont été inclus, et suivis jusqu'à juillet 2012. L'échec en liste d'attente, défini par le décès ou le retrait de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe, constitue un évènement concurrent à la greffe rénale. L'effet propre du diabète de type 2 sur le devenir des patients en attente de greffe rénale a été analysé en prenant en compte les risques concurrents (Fine, 1999). Les résultats ont ensuite été comparés à ceux obtenus avec un modèle de Cox classique. Dans un premier temps, les facteurs d'ajustements ont été identifiés en analyse univariée. Les variables ayant un degré de significativité moins de 20 % ont par la suite été introduites en analyse multivariée. Le degré de significativité retenu en analyse multivariée était inférieur à 0,05.

Résultats

Caractéristiques des patients inscrits en liste d'attente de greffe rénale

Les patients inscrits sur la liste nationale d'attente de greffe rénale étaient relativement jeunes (âge moyen: 51±13 ans), plus souvent des hommes (62 %). Douze pour cent (12 %) avaient un diabète de type 2, 9 % avaient au moins deux comorbidités cardiovasculaires et 20 % étaient immunisés. Comparativement aux patients greffés, les patients décédés ou sortis de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale étaient plus âgés (58 vs 51 ans), avaient souvent un diabète de type 2 (19 vs 11 %), avaient plus souvent au moins deux comorbidités cardiovasculaires (25 vs 7 %), et étaient plus souvent immunisés (27 %).

Facteurs associés au risque de survenue de décès en liste d'attente ou de retrait de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale

En analyse univariée, les patients diabétiques de type 2 avaient un risque élevé de décès ou de retrait de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale (risque relatif lié aux fonctions de sous-distribution ou « Sub-distribution hazard ratio », SHR 1,86 ; IC à 95 % 1,23 - 2,83) par rapport aux patients non diabétiques.

Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les paramètres immunologiques, les caractéristiques de l'état de santé des patients et les indicateurs d'offre de soins, le diabète de type 2 n'avait pas d'impact sur le risque de décès ou de retrait de liste d'attente pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale. Les patients âgés de 50 - 59 ans (SHR, 2,17; IC à 95 %: 1,08 - 4,37), ou de 60 ans et plus (SHR, 3,48 ; IC à 95 %: 1,76 - 6,89), de groupe sanguin B (SHR, 2,03 ;

IC à 95 %: 1,02 - 4,04) ou O (SHR, 1,86 ; IC à 95 %: 1,25 - 2,77) avaient un risque élevé de décès ou de retrait de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale. Ce risque était également élevé chez les patients ayant au moins deux comorbidités cardiovasculaires (SHR, 2,79; IC à 95 %: 1,77 - 4,40), des taux d'hémoglobine (< 10,6 g/dl) [SHR, 2,06 ; IC à 95 %: 1,24 - 3,40] et d'albumine bas (< 35 g/l) [SHR, 1,92 ; IC à 95 %: 1,09 - 3,38]. L'hémodialyse en centre ou dans des unités de dialyse médicalisée et une durée de dialyse de plus de 6 mois étaient indépendamment associées également un risque élevé de décès ou de retrait de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale.

Facteurs associés à l'accès à la greffe rénale

En analyse univariée, les patients diabétiques de type 2 avaient un moindre accès à la greffe rénale (SHR, 0,87, IC 95% : 0,76 - 0,99) par rapport aux patients non diabétiques.

Après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les paramètres immunologiques, les caractéristiques de l'état de santé des patients et les indicateurs d'offre de soins, le diabète de type 2 n'avait pas d'impact sur l'accès à la greffe rénale. Les patients ayant des taux de facilité d'accès à la greffe (indicateur d'accès à des greffons immunologiquement appariés) entre 27 - 58 % (SHR, 1,17; IC à 95%: 1,11 - 1,45) avaient une probabilité élevée d'accès à la greffe rénale. En revanche, les patients immunisés (par rapport aux patients non immunisés), de groupe sanguin B et O (par rapport à ceux de groupe sanguin A), ayant au moins deux comorbidités cardiovasculaires (par rapport à ceux qui n'en avaient pas), ou des taux d'hémoglobine (< 10,6 g/dl) et d'albumine (< 35 g/l) bas avaient une probabilité moindre d'accéder à la greffe rénale. D'autres facteurs relevant des caractéristiques de

la prise en charge tels que l'hémodialyse en centre ou dans une unité de dialyse médicalisée, la durée de dialyse d'un an ou plus et l'inscription sur liste d'attente dans une région autre que celle de la résidence du patient étaient indépendamment associés à une probabilité moindre d'accès à la greffe rénale.

Conclusion

En l'état actuel des pratiques d'inscription en liste d'attente, le diabète de type 2 n'a pas d'impact sur le décès ou le retrait de liste pour aggravation de maladie non compatible avec la greffe rénale, ni sur l'accès à la greffe rénale des malades inscrits sur la liste nationale d'attente. Le facteur clinique prédictif important qui conditionne à la fois la survie en liste d'attente et l'accès à la greffe rénale reste la présence d'au moins deux comorbidités cardiovasculaires.

Ce constat nous a amené à nous intéresser à la problématique de l'accès à la greffe rénale pour les patients ayant des comorbidités cardiovasculaires. Quel serait l'impact potentiel des stratégies accélérant virtuellement l'accès à la liste nationale d'attente de greffe rénale et/ou l'accès à la greffe rénale pour ce groupe de patients ?

Article 3: “Vascular comorbidities but not type 2 diabetes affect the outcome of patients awaiting a first kidney transplantation”. Cet article a été soumis à la revue « American Journal of Transplantation »

Vascular comorbidities but not type 2 diabetes affect the outcome of patients awaiting a first kidney transplantation

G. F. A. Assogba[1,2], C. Couchoud[1], M. Lassalle[1], B. Audry[1], M.A. Macher[1], C. Jacquelinet[1] on behalf of the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry

Affiliations
[1] Biomedicine Agency, the French REIN Registry, Saint Denis La Plaine, France

[2] Department of Chronic Diseases and Injuries, French Institute for Public Health Surveillance, France

Correspondence and offprint requests to:
G. F. A. Assogba
Institut de Veille Sanitaire
12 rue du Val d'Osne
94 415 Saint-Maurice
Primary e-mail address: f.assogba@invs.sante.fr
Professional address: 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice, France.

Phone: +33 (0)1 55 12 54 30
Fax: +33 (0)1 41 79 68 1

Running title: Outcomes of patients waiting for kidney transplantation

Keywords: Diabetes mellitus, type 2 diabetes, end-stage renal disease, renal transplantation, mortality, waiting list, competing risk

Abbreviations: ESRD, End-stage renal disease; HD, Hemodialysis; PD, Peritoneal dialysis, REIN, Renal Epidemiology and Information Network; KTx, Kidney transplantation

Abstract

Patients with end-stage renal disease and diabetes are less likely to be wait-listed or transplanted and wait longer for transplantation. We assessed the effect of type 2 diabetes on the outcome of patients awaiting transplants in the cohort of 2,653 ESRD adults (without type 1 diabetes) on the French waiting list for first kidney transplantation (KTx) in 2006-2008 and followed them through July 2011. We used competing-risk and cause-specific analyses to evaluate the effect of type 2 diabetes on death or delisting as too sick and on KTx. Mean age at wait-listing was 51±13 years. In univariate analysis, diabetes patients had a significantly higher risk of death or delisting (subdistribution hazard ratio, SHR 1.86, 95% CI 1.23-2.83) and lower access to KTx (SHR, 0.84; 95% CI 0.74-0.97) than nondiabetic patients, but not after adjustment for patient-related and health care delivery factors (*P*=0.69 and 0.42, respectively). Patients with two or more cardiovascular comorbidities were less likely to have KTx and more likely to die or be delisted compared to those with none. Type 2 diabetes per se is not associated with these outcomes after adjustment. Cardiovascular comorbidities, regardless of their link to diabetes, are a major predictor of death or delisting.

Introduction

Diabetes mellitus is the leading cause of end-stage renal disease (ESRD) worldwide (1). In France, 41% of patients who started renal replacement therapy in 2011 had diabetes, and 94% of them had type 2 diabetes mellitus (2). In previous studies, we have shown that from 29% to 47% (lowest to highest hypotheses) of patients with type 2 diabetes in France have chronic kidney disease (3), and that the incidence of type 2-related end-stage renal disease (ESRD) is increasing, mainly in the elderly (4). The total cost of renal replacement therapy to the national health insurance system was estimated at 4 billion euros, 82% of it for hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) (5). Compared with dialysis, kidney transplantation (KTx) offers better long-term survival for patients with ESRD (6;7), including for those with diabetes (8;9), a better quality of life, and maximum cost-effectiveness (10). Unfortunately, access to this technique is limited by the gap between the number of donor organs available for transplantation and the increasing number of patients awaiting transplantation. Organ scarcity is an increasing issue for many allocation systems, which have worked hard in recent decades to find more equitable methods of allocating kidneys. Nonetheless, disparities in access to waiting lists (11-15) and KTx (12;13) for patients with diabetes have been widely reported. In French community-based studies, Villar et al. (16) and Bayar et al. (17) showed that patients with diabetes are less likely to be wait-listed than their counterparts without diabetes; they also have a higher risk of death while on dialysis, on the waiting list, and after KTx (12;18;19). To avoid the deleterious long-term cardiovascular effects of dialysis, some authors suggest that patients with diabetes should be given priority for KTx, to enable them to receive transplants faster (18-21). Because no published scientific study has yet done so, we evaluated the effect

of type 2 diabetes in a study focused on the outcome of patients on the French nationwide waiting list.

Materials and methods

Population

The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry is a national population-based registry that includes both dialysis and kidney transplant registers. It began in 2002 in four pilot regions and progressively spread throughout the country; it now covers the entire population. The details of its organization, principles, and methods have been described previously (22).

Between January 1, 2006, and December 31, 2008, a total of 10,484 patients with ESRD were placed on the French national waiting list for KTx (part of the KTx register, which also includes all patients who underwent KTx) from either deceased or living donors and followed up through transplantation, death, or removal from the waiting list. Reasons for such delisting are coded as: (i) clinical improvement, (ii) clinical deterioration that makes the patient ineligible for transplantation (because too sick), (iii) patient's decision to refuse KTx. Because our study required that we collect dialysis data from the dialysis registry before patients were wait-listed, we selected only French regions that used a common identifier to link these two databases at this period.

Of the 10,484 patients wait-listed, 3,997 lived in 13 of the 22 regions in continental France then contributing to the REIN registry and were eligible for the study. We excluded 1,344 (33.6%): children (defined as younger than 16 years in 2006, n=110), candidates for multiorgan transplants (n=111) or retransplants (n=730), and patients who finally received a preemptive kidney transplant (n=19) or had a transplant abroad

(n=3) or from a living donor (n=155), and those with missing data about comorbidities (n=392), or who had any type of diabetes besides type 2 (n=195).

Information

Patients' demographic and immunological characteristics, the distance from their home to the transplant center, medical follow-up in a transplant center (vs. a center not performing transplants), and KTx registration (wait-listing) in the region of residence (vs. in a region different from that of their residence) were retrieved from the KTx database. Clinical and laboratory features, the duration of dialysis before placement on the waiting list, dialysis center status (type of ownership), and dialysis modality at registration were obtained from the dialysis records when the patient was placed on the waiting list. Values for baseline covariates were also ascertained then.

Demographic characteristics included age and sex, and immunological features included blood type, sensitization status (defined as presence of either an anti-HLA antibody level greater than 5% or the specific HLA class I or II), and matched donor potential, an indicator of access to immunologically matched grafts, especially relevant for identifying patients least likely to be matched (with low KTx access). This indicator is based on the number of potential donors matched for blood group, with fewer than 3 HLA incompatibilities, and without unacceptable HLA in the patient's allocation region over the past 5 years. Clinical and laboratory features include cardiovascular comorbidities (heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease and aneurysm), non-cardiovascular comorbidities (chronic respiratory disease, malignancy, liver disease, HIV infection or AIDS), disabilities (severe vision impairment, hemiplegia or paraplegia, amputation, and severe behavioral disorders), body mass index (BMI, kg/m^2), diabetes status, primary renal diseases (categorized according to the European

Renal Association – European Dialysis and Transplant Association coding systems) (23), and serum levels of hemoglobin and albumin. All patients with either diabetic nephropathy or diabetes recorded as a comorbid condition were classified as having diabetes. In the REIN registry, diabetes status and type are based on the patient's historical medical record, made available by the nephrologist. However, a coding instruction applying an epidemiological algorithm based on age at diagnosis of diabetes (threshold 45 years), insulin delivery, and time to insulin treatment after diagnosis of diabetes (threshold 2 years) is also available and used to classify diabetes type. Other potential confounding variables that we considered were indicators of health care delivery, including duration of dialysis before placement on the waiting list, medical follow-up in a transplant center, wait-listing in a region different from the region of residence, ownership of the facility, distance between transplant center and home, and dialysis modality at registration (PD; Hemodialysis, HD in self-care or HD in-center or in a medical satellite unit) and region of residence at wait-listing.

Competing events for patients on the waiting list

After registration on the waiting list, each patient with ESRD could undergo any one of the following events: transplantation, death without transplantation, or removal from the waiting list. This situation presents what are called competing risks: each event precludes the occurrence of another or fundamentally alters the probability of its occurrence (24;25). This type of risk is common in transplant situations, as several studies have shown (24;26-28). Patients were followed up until the occurrence of the first one of these events or until the end of the study (July 13, 2013). The end of the study was chosen to allow for a minimum of 2 years of follow-up for all patients. For the purposes of this study, we consider both death and delisting as too sick for KTx as failure on the waiting list and consider them as a joint outcome described as death or

delisting.

Statistical analysis

Baseline characteristics were described as means with standard deviations and percentages. We first compared patients' baseline characteristics after adjustment for age and sex with logistic regression or analysis of variance, as appropriate.

To avoid bias in survival analysis due to correlation between these two events (Ktx and either death or delisting), we performed competing risk analysis, modeling the probability of reaching any end point over time, and compared the findings with the cause-specific Cox (csRH) analysis. Because our primary goal in this study is to evaluate the specific effect of type 2 diabetes on outcome on the waiting list and to analyze the factors associated with KTx or death or delisting, we examine this effect both without and with adjustments for covariates. Our first model was adjusted only for age and sex, while the second model was also adjusted for immunological characteristics. To adjust for patients' comorbidities and disabilities, we first calculated the sum of cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities (except type 2 diabetes, which was the variable of interest) and disabilities, expressed as a composite variable. Our third model was subsequently adjusted for health status, and the final model for indicators of health care delivery.

The hazard analysis of potential confounding predictors for each outcome (death or delisting, or KTx) was performed with univariate analysis. Continuous variables (BMI, matched donor potential, serum hemoglobin, and serum albumin) were categorized according to quartile; to retain all records in the final analysis, continuous variables with missing information were placed in a category of missing data. Covariates with P values < 0.20 were selected in the univariate competing-risks

regression models, and then tested in multivariate analyses, where two-sided *P* values < 0.05 were considered significant. We used the Bayesian information criteria (29) to compare models. To clarify this report and make it more relevant, we have decided to report the results of the final model. We found no significant interaction between diabetes status and cardiovascular comorbidities. Results are reported as adjusted hazard ratios (HR) with their 95% confidence intervals (CI). Statistical analyses were computed with R software, in particular, the Subdistribution Analysis of Competing Risks and Survival packages (cmprsk and coxph packages version 3.0.2, http://www.r-projet.org).

Results

Patients' characteristics

Overall, 2,653 patients were placed on the French national waiting list for the first time (excluding multiorgan and secondary transplants) from January 1, 2006, through December 31, 2008, and enrolled in this study. Among them, 2,293 (86.4%) had received a kidney transplant by the end of the follow-up period, 139 (5.2%) died or were delisted (89 deaths and 50 delisted as too sick). The patients included in our study were relatively young (mean age: 51.3 ±12.6 years) and were more often men (62%) [Table 1]. Overall, 12% had type 2 diabetes, 9% had at least two cardiovascular comorbidities, and one-fifth (20%) HLA sensitization. As expected, compared to kidney transplant recipients, patients who died or were delisted were older (58 vs 51 years), more often had type 2 diabetes (19 vs 11%), had more cardiovascular (43 vs 9%), and non-cardiovascular (16 vs 8%) comorbidities, and were more often immunized (27 vs 18%).

Cause-specific and subdistribution hazard models for each event

In the univariate subdistribution hazard model, patients with type 2 diabetes had a higher risk of death or delisting (subdistribution hazard ratio, sdHR 1.86, 95% CI, 1.23-2.83) than non-diabetic patients and were less likely (sdHR 0.84, 95% CI, 0.74-0.97) to undergo KTx (Table 1). This finding recurred when we treated KTx and death or delisting as censored events in cause-specific Cox proportional hazard models (Table S1). The results for most covariates are also consistent with those from the univariate subdistribution hazard model, but are discordant for age and blood type.

In the multivariate subdistribution hazard models, however, diabetes status was no longer associated with either death or delisting or with KTx (Table 2). Age was independently associated with death or delisting but not with KTx. Sensitization status, matched donor potential, and the number of non-cardiovascular comorbidities were independently associated with KTx, but not with death or delisting. Patients who had type B or O blood, those who had at least two cardiovascular comorbidities, or low hemoglobin (< 10.6 g/dL) and albumin rates (< 35 g/L), or more than 6 months of dialysis, and those treated with HD either in-center or in a medical satellite unit had a higher risk for death or delisting and a lower probability of access to KTx. The multivariate cause-specific proportional hazard models for death or delisting and KTx produced results partly consistent with those found in the subdistribution hazard models for the most covariates (Table 3). Discordant results were observed for at least one of the two events for patient's age and blood type.

Discussion

We used cause-specific and competing-risk regression analyses to identify factors associated with the risk of death or delisting and to evaluate the effect of type 2

diabetes. Under current waiting-list registration practices in France, type 2 diabetes per se is not associated with KTx or with death or delisting when other confounding factors are taken into account; cardiovascular comorbidities appear to be the major predictor of both events, regardless of whether their causes are related to diabetes. Other factors were associated with these competing events in different ways.

The impact of type 2 diabetes on death or delisting and on KTx estimated by Cox proportional hazard models is very close to that found in the subdistribution hazard models. This similarity suggests that the choice of method had only a minimal effect on this estimation. The results of the multivariate analyses, however, showed that some covariates that do not appear to be significant in the cause-specific analyses may be significant in the subdistribution hazard analysis, and vice versa. These inconsistencies are largely due to the imbalance between exposed and non-exposed subjects for each covariate affecting the competing events. For example, when we used the cause-specific model to analyze the effect of blood type on death or delisting (with KTx treated as a censoring event) or on KTx (with death or delisting treated as a censoring event), we found that type B or O blood did not have a significant effect on death or delisting but did on KTx (that is, patients with blood type B or O blood had a higher probability of access to KTx). Our consideration of KTx as a competing event in the analysis of death or delisting may explain why we found that patients with type B or O blood have a higher risk of death or delisting in the subdistribution hazards model.

Although elderly patients with type 2 diabetes were less likely to be wait-listed than their counterparts without diabetes (16), we found that once they reached the waiting list, type 2 diabetes by itself was not associated with death or delisting after

adjustment for other factors (age and sex, matched donor potential, blood type, sensitization status, number of cardiovascular or non-cardiovascular diseases, hemoglobin and albumin levels, and indicators of health care delivery). One possible explanation may be the improved survival rate in ESRD patients with diabetes, due to the positive impact of recent guidelines and clinical trials, as well as the greater awareness among doctors of the importance of controlling diabetes by more intensive treatment, including statins, for patients with diabetes treated by dialysis (30;31).

Our study, contrary to other reports (11-13;15), but confirming a recent report (32), found that diabetes – especially type 2 diabetes in our study – is not associated with access to KTx after adjustment for confounding factors. High levels of comorbidities and BMI have previously been shown to mediate the effect of diabetes on KTx access (32); this association may explain why access to KTx is not lower or even better than that of non-diabetic patients after adjustment for these factors and other patient characteristics.

The French national kidney allocation system is managed by the Agence de la Biomédecine, which contributes to improving organ allocation in the face of the increasing scarcity of kidney grafts by promoting equity and ethics in access to KTx. Organ allocation takes place according to local, regional, and national policies based on a scoring system that has evolved considerably since its implementation. The current score includes ABO and HLA compatibility, length of waiting time, age-matching to the recipient, or national and regional priorities for emergencies, rare blood types, simultaneous kidney-pancreas transplantation and hypersensitization, fully matched kidneys, pediatric recipients, or multiple organ transplantation. When none of these situations is present, organs are allocated according to geographical

levels (first local, then regional, and finally national). Despite continuous improvement of the allocation rules, inequities still exist in access to KTx, consequently, with effects on the rates of death or delisting (because too sick) of patients already on the waiting list.

Not surprisingly, we show that age is an important predictor for death or delisting, but not for access to KTx. Age and comorbidities are highly interrelated factors that both strongly influence the prevalence of cardiovascular complications, and both play a role in higher death rates both on the waiting list and after KTx (21). The sharper increase of death or delisting with advancing age may be related to more numerous or more severe comorbidities, predominantly cardiovascular comorbidities in the elderly. The simultaneous lack of association between advancing age and KTx may be explained by the modification of allocation rules in favor of the elderly with the increased number of elderly deceased donors (29% in 2011, data not shown).

Both of our models also show that the clinical factor with the greatest influence in reducing KTx access and increasing risk of death or delisting is, understandably, the presence of two or more cardiovascular comorbidities. Their impact on KTx subdistribution hazard ratios under the current French organ allocation system, which does not take comorbidities into account, requires further investigation. The most likely explanation is that comorbid patients are actively present on the waiting list for shorter periods because of their more frequent transient contraindications.

We found that the risk of death or delisting increases with the duration of dialysis before placement on the waiting list. Dialysis promotes the progression of atherosclerosis, and the waiting time on dialysis is an important risk factor for cardiovascular death after transplantation (33;34). The long duration of dialysis is a

critical issue because increased exposure to the chronic effects of ESRD and dialysis — with changes in homocysteine levels, advanced glycosylation end products, and lipoproteins — potentiates atherosclerosis, which in turn increases the risk of death and renal allograft damage. Consistently with these findings, Rabbat *et al.* showed that the risk of death after wait-listing increased by 35% for every year from the start of dialysis until the wait-listing (35). These observations are also consistent with previous findings (19;21;36) and highlight the important issue of the need for timely KTx for patients with comorbidities, particularly cardiovascular disease.

The findings presented here show that patients preemptively placed on the waiting list before dialysis were less likely to receive KTx (unless they had a preemptive graft or a living donor, both excluded from this study). Because the French organ allocation score takes the waiting time into account, it is easy to understand that after wait-listing, these patients were often temporarily delisted or inactive to complete their pre-transplant evaluation.

We also found that low albumin or hemoglobin levels are both independently associated with low KTx access and increased risk of death or delisting. Low hemoglobin levels have been shown to be associated with poor outcomes in prospective clinical trials and are most often viewed as a proxy for chronic inflammation and/or resistance to erythropoiesis-stimulating agents (ESA) (37;38). Furthermore, the chronic inflammation and poor nutritional status that occur more often in patients treated by dialysis (39-42) impair their immunologic function and are responsible for the inadequate clearance that results in poor tolerance of immunosuppressive agents after transplantation. This may explain why patients with this particular poor clinical condition are more likely to be deemed unsuitable for KTx.

Previous studies in the US (8;43;44) and in Canada (45) have reported a sex disparity in KTx access to the detriment of women, presumably due to pregnancy-related HLA sensitization. In contrast to these previous reports, but consistent with the reported by Osnicu et al. in UK (13), sex was not a significant determinant of access to KTx in our study, even though gender disparity does exist in access to the KTx waiting list (46). Our findings indicate that once a patient is included on the waiting list, the sex disparity in first KTx access disappears in France. This result might be considered as a positive impact of collaborative efforts to make the French allocation system as equitable as possible, especially for sensitized patients.

Our study also found poorer access to KTx for patients placed on the waiting list in a region different from their home address. This result is cause for concern and requires further investigation.

These results also document the regional disparities in KTx access that exist in France. These geographic differences have been found to be related to different organizational practices between centers, to the background of transplant teams (i.e., experience and location of transplant units), their organ procurement activity, and to the severity of the illness of patients on the waiting list in each region (47).

Not surprisingly, sensitized patients and those with type B or O blood were less likely to receive a transplant, because it was more difficult to find an appropriate donor for them. After adjustment for numerous covariates including comorbidities, dialysis modality at registration appeared to be significantly associated with both lower KTx access and increased risk of death or delisting. This finding suggests that other potential clinical and socioeconomic factors not yet recorded in the KTx registry might play a major role. This situation highlights the practical limitations of the KTx

registry: the severity data currently recorded do not provide sufficient data about the patients' health condition, data that might explain why patients treated by hemodialysis either in-center or in a medical satellite unit appear to be in more serious condition, even after adjusting for comorbidities.

The relatively small number of deaths or delistings in our study might be related to the duration of follow up (48 months), the utilitarian selection of KTx candidates, and increased survival on dialysis over the last decades.

A significant strength is that this analysis takes both diabetic nephropathy and comorbidities into account for documenting and differentiating type 2 diabetes. Its limitations must also be considered. As in any observational population-based registry study, this one cannot be used to determine anything about causality. It does nonetheless indicate the strength of associations between dependent factors (KTx or death or delisting) and most covariates. In addition, we adjusted for patients' combined index of cardiovascular comorbidities, which prevented us from estimating the individual effect of comorbidities due to atherosclerosis on either dependent factor.

In summary, type 2 diabetes per se is not associated with either death or delisting because too sick or with KTx after other factors have been taken into account. Cardiovascular comorbidities are a major predictor of death or delisting while on the waiting list, regardless of whether their causes are related to diabetes. Despite strong selection of patients before their placement on the waiting list, cardiovascular comorbidities and increasing age remain associated with an increased risk of death or delisting in France that precludes their access to KTx. The placement of at-risk patients on the KTx waiting list remains an issue: should selection before wait-listing be preferred, as recommended by European Renal Best Practices (ERBP), or should

some level of sickest-first priority be introduced into the allocation system so that they are transplanted faster? Further work, including simulation studies on the benefit of kidney transplant for patients with cardiovascular comorbidities, is thus required.

Acknowledgements

F G A A is supported by doctoral research fellowship from the “Société Francophone du Diabète” (French-Speaking Diabetes Society) and “Groupe Cooperatif de Transplantation d'Ile de France (GCIF)”. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. We thank all registry participants, especially the transplantation teams, nephrologists, and professionals who collected the data and conducted the quality control studies.

Disclosure

The authors of this manuscript have no conflicts of interest to disclose as described by the *American Journal of Transplantation*.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Table S1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted cause-specific hazard ratios (csHR) for death or delisting and for kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008

Ethics permission

The French national ethics committee ‘Commission nationale de l'informatique et des libertés’ has approved the French End Stage Renal Disease Registry, and this study took place under this authorization.

References

1. U.S.Renal Data System U2. Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.Bethesda: 2014.

2. Couchoud C, Lassalle M, Jacquelinet C. [REIN Report 2011--summary]. Nephrol Ther 2013 Sep;9 Suppl 1:S3-S6.

3. Assogba GF, Couchoud C, Roudier C, Pornet C, Fosse S, Romon I, et al. Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007). Diabetes Metab 2012 Dec;38(6):558-66.

4. Assogba FG, Couchoud C, Hannedouche T, Villar E, Frimat L, Fagot-Campagna A, et al. Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007-2011. Diabetologia 2014 Apr;57(4):718-28.

5. Blotiere PO, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. [The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation]. Nephrol Ther 2010 Jul;6(4):240-7.

6. Eggers PW. Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. N Engl J Med 1988 Jan 28;318(4):223-9.

7. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, Meyer z, V, Richter N, Becker T, et al. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. Transplantation 2006 Jun 27;81(12):1640-4.

8. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999 Dec 2;341(23):1725-30.

9. Brunkhorst R, Lufft V, Dannenberg B, Kliem V, Tusch G, Pichlmayr R. Improved survival in patients with type 1 diabetes mellitus after renal transplantation compared with hemodialysis: a case-control study. Transplantation 2003 Jul 15;76(1):115-9.

10. Gentile S, Beauger D, Speyer E, Jouve E, Dussol B, Jacquelinet C, et al. Factors associated with health-related quality of life in renal transplant recipients: results of a national survey in France. Health Qual Life Outcomes 2013;11(1):88.

11. Alexander GC, Sehgal AR. Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor. JAMA 1998 Oct 7;280(13):1148-52.

12. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Bloembergen WE, Agodoa LY, Held PJ, et al. Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. Am J Kidney Dis 2000 Nov;36(5):1025-33.

13. Oniscu GC, Schalkwijk AA, Johnson RJ, Brown H, Forsythe JL. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. BMJ 2003 Nov 29;327(7426):1261.

14. Dudley CR, Johnson RJ, Thomas HL, Ravanan R, Ansell D. Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. Transplantation 2009 Jul 15;88(1):96-102.

15. Ravanan R, Udayaraj U, Ansell D, Collett D, Johnson R, O'Neill J, et al. Variation between centres in access to renal transplantation in UK: longitudinal cohort study. BMJ 2010;341:c3451.

16. Villar E, Rabilloud M, Berthoux F, Vialtel P, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. Nephrol Dial Transplant 2004 Jan;19(1):207-14.

17. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briancon S, Kessler M. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. Nephrol Dial Transplant 2006 Oct;21(10):2900-7.

18. Gruessner RW. Should priority on the waiting list be given to patients with diabetes: pro. Transplant Proc 2002 Aug;34(5):1575-6.

19. Bouaoun L, Villar E, Ecochard R, Couchoud C. Excess risk of death increases with time from first dialysis for patients on the waiting list: implications for renal allograft allocation policy. Nephron Clin Pract 2013;124(1-2):99-105.

20. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). Nephrol Dial Transplant 2000;15 Suppl 7:1-85.

21. De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, Cesar LA, Ramires JA, Bortolotto LA. Which patients are more likely to benefit from renal transplantation? Clin Transplant 2012 Nov;26(6):820-5.

22. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, de CF, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. Nephrol Dial Transplant 2006 Feb;21(2):411-8.

23. Van Dijk PC, Jager KJ, de CF, Collart F, Cornet R, Dekker FW, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant 2001 Jun;16(6):1120-9.

24. Smits JM, van Houwelingen HC, De MJ, Persijn GG, Claas FH. Analysis of the renal transplant waiting list: application of a parametric competing risk method. Transplantation 1998 Nov 15;66(9):1146-53.

25. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. Stat Med 1999 Mar 30;18(6):695-706.

26. Kyllonen L, Salmela K. Why do some diabetic patients on the kidney transplant waiting list not receive a transplant? Transpl Int 2004 Oct;17(9):511-7.

27. Noordzij M, Leffondre K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? Nephrol Dial Transplant 2013 Nov;28(11):2670-7.

28. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of competing risks in survival analysis. J Am Stat Assoc 1999;94:496-509.

29. Schwarz G. Estimating the dimension of a model. Annals of Statistics 1978;6(2):461-4.

30. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. Kidney Int 2002 Jan;61(1):297-304.

31. van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, van Tits LJ, Stalenhoef AF, van LR. Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. J Nephrol 2003 Mar;16(2):238-44.

32. Patibandla BK, Narra A, DeSilva R, Chawla V, Goldfarb-Rumyantzev AS. Access to renal transplantation in the diabetic population-effect of comorbidities and body mass index. Clin Transplant 2012 May;26(3):E307-E315.

33. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. Clin Nephrol 2003 Jul;60 Suppl 1:S13-S21.

34. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. Am J Transplant 2004 Oct;4(10):1662-8.

35. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. J Am Soc Nephrol 2000 May;11(5):917-22.

36. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJ. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. Kidney Int 2005 Nov;68(5):2345-51.

37. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, Besarab A, Stehman-Breen C, Krishnan M, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2008 Jul;3(4):1077-83.

38. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int 2008 Sep;74(6):791-8.

39. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Chatenoud L. Immune system dysregulation in uremia. Semin Nephrol 1994 May;14(3):253-60.

40. Chatenoud L, Jungers P, Descamps-Latscha B. Immunological considerations of the uremic and dialyzed patient. Kidney Int Suppl 1994 Jan;44:S92-S96.

41. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LY, Jones CA, Port FK. Body size, dose of hemodialysis, and mortality. Am J Kidney Dis 2000 Jan;35(1):80-8.

42. Kaufmann P, Smolle KH, Horina JH, Zach R, Krejs GJ. Impact of long-term hemodialysis on nutritional status in patients with end-stage renal failure. Clin Investig 1994 Oct;72(10):754-61.

43. Satayathum S, Pisoni RL, McCullough KP, Merion RM, Wikstrom B, Levin N, et al. Kidney transplantation and wait-listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Kidney Int 2005 Jul;68(1):330-7.

44. Bloembergen WE, Mauger EA, Wolfe RA, Port FK. Association of gender and access to cadaveric renal transplantation. Am J Kidney Dis 1997 Dec;30(6):733-8.

45. Purdy A, Wilson R, Godwin M, Morton R, Toffelmire E. Sex differences in renal transplantation in Canada. J Womens Health Gend Based Med 1999 Jun;8(5):631-5.

46. Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecochard R. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. Transplantation 2012 Sep 15;94(5):513-9.

47. Roudot-Thoraval F, Romano P, Spaak F, Houssin D, Durand-Zaleski I. Geographic disparities in access to organ transplant in France. Transplantation 2003 Nov 15;76(9):1385-8.

Table 1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted subdistribution hazard ratios (sdHR) for death and delisting (because too sick) and kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value
Sociodemographic									
Age (years), mean ± SD	51.3±12.6	57.5 ± 11.0	51.0±12.7	50.2±11.7	0.005				
Age (years)									
18-39	18.8	7.2	19.7	17.6	<0.0001	1	< 0.0001	1	0.01
40-49	22.1	12.2	22.3	26.2		1.45 (0.67-3.18)		0.87 (0.77-0.98)	
50-59	32.3	33.1	31.8	36.2		2.72 (1.37-5.38)		0.85 (0.77-0.96)	
≥ 60	26.8	47.5	26.2	19.9		4.82 (2.48-9.36)		0.98 (0.86-1.10)	
Gender									
Women	38.0	37.2	33.8	48.9	<0.0001	1	0.34	1	0.01
Men	62.0	66.2	62.8	51.1		1.20 (0.84-1.70)		1.12 (1.03-1.22)	
Immunological parameters									
Sensitization status									
Non-sensitized	80.2	73.4	82.3	62.9	0.0003	1	0.05	1	< 0.0001
Sensitized[c]	19.8	26.6	17.7	37.1		1.47 (1.01-2.13)		0.57 (0.52-0.63)	
Matched donor potential[d]									
< 26	24.7	28.8	23.1	38.5	0.0003	1.19 (0.76-1.88)	0.66	0.68 (0.60-0.76)	< 0.0001
27–57	25.3	21.6	26.3	17.6		0.87 (0.53-1.41)		1.01 (0.90-1.13)	
58–83	24.3	24.5	24.3	24		1.03 (0.64-1.65)		0.90 (0.80-1.01)	
≥ 84	25.7	25.2	26.3	19.9		1		1	

[a] Overall *P* value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] sdHR, subdistribution hazard ratios
[c] Presence of either an anti-HLA antibody levels greater than 5% or the specific HLA class I or II
[d] based on the number of potential donors matched for blood group, with fewer than 3 HLA-incompatibilities and without unacceptable HLA within the past 5 years within the allocation region

Table 1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted subdistribution hazard ratios (sdHR) for death and delisting (because too sick) and kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value
Blood type									
A	39.8	28.8	42.2	21.7	<0.0001	1	0.04	1	< 0.0001
AB	3.6	2.2	4	0.9		0.81 (0.25-2.63)		1.30 (0.98-1.74)	
B	11.7	15.8	10.3	23.5		1.87 (1.11-3.15)		0.36 (0.32-0.42)	
O	44.9	53.2	43.5	53.8		1.64 (1.12-2.41)		0.47 (0.43-0.52)	
Health status									
Diabetes status									
No diabetes	88.4	80.6	89.2	85.1	0.002	1	0.003	1	0.01
Type 2 diabetes	11.6	19.4	10.8	14.9		1.86 (1.23-2.83)		0.84 (0.74-0.97)	
Number of cardiovascular Comorbidities[e]									
None	78.1	57.6	79.8	73.3	<0.0001	1	<0.0001	1	< 0.0001
One	13.3	17.3	13	14.5		1.80 (1.10-2.80)		0.92 (0.82-1.05)	
Two and more	8.6	25.2	7.2	12.2		4.30 (2.90-6.30)		0.69 (0.58-0.83)	
Number of non-cardiovascular Comorbidities[f]									
None	91.3	84.2	92	88.2	0.0014	1	0.002	1	0.001
One and more	8.7	15.8	8.0	11.8		2.01 (1.27-3.17		0.78 (0.67-0.91)	
Number of disabilities[g]									
None	95.5	92.8	95.9	92.3	0.02	1	0.10	1	0.03
One and more	4.5	7.2	4.1	7.7		1.70 (0.89-3.23)		0.79 (0.64-0.97)	

[a] Overall *P* value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] sdHR, subdistribution hazard ratios
[e] Includes heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, aneurysm
[f] Includes chronic respiratory disease, malignancy, viral hepatitis, HIV infection or AIDS
[g] Includes severe vision impairment, hemiplegia, paraplegia, amputation, and severe behavioral disorders

Table 1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted subdistribution hazard ratios (sdHR) for death and delisting (because too sick) and kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value	sdHR[b] (95% CI)	p-value
Primary renal disease									
Glomerulonephritis	25.9	20.9	26.4	23.1	0.004	1	0.04	1	0.07
Diabetic nephropathy	6.8	12.2	6.2	9.5		2.28 (1.25-4.13)		0.78 (0.64-0.94)	
Vascular or hypertensive nephropathy	11.8	14.4	11.1	17.2		1.56 (0.88-2.76)		0.84 (0.72-0.97)	
Polycystic kidney	20.7	18	21.3	16.7		1.07 (0.63-1.83)		0.95 (0.85-1.07)	
Pyelonephritis	6.5	3.6	6.5	8.1		0.68 (0.26-1.75)		0.96 (0.80-1.15)	
Other or unknown	28.3	30.9	28.5	25.3		1.36 (0.85-2.18)		0.96 (0.86-1.08)	
Body mass index (kg/m)									
<21.6	22.4	13.7	22.7	24	0.06	1.84 (0.31-0.95)	0.12	0.99 (0.88-1.11)	0.24
[21.6-24.2[	23.9	26.6	24.4	17.6		1		1	
[24.2-24.5[	23.9	27.3	24	21.3		0.97 (0.66-1.62		0.97 (0.87-1.10)	
≥24.5	23.8	27.3	23.1	29		0.97 (0.66-1.62)		0.91 (0.81-1.03)	
Unknown	6	5	5.8	8.1		1.31 (0.34-1.72)		0.82 (0.69-0.98	
Serum hemoglobin (g/dL)									
< 10.6	20.9	27.3	20.3	23.1	0.50	1.46 (0.89-2.37)	0.42	0.87 (0.77-0.99)	0.09
[10.6-11.4[	19.4	16.5	19.5	19.9		0.94 (0.54-1.62)		0.98 (0.86-1.11)	
[11.4-12.3[	22.1	20.1	22.4	19.9		1		1	
≥12.3	22.2	21.6	22	24		1.07 (0.64-1.80)		0.94 (0.84-1.07)	
Unknown	15.5	14.4	15.7	13.1		1.03 (0.58-1.82)		1.05 (0.91-1.20)	

[a] Overall *P* value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] sdHR, subdistribution hazard ratios

Table 1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted subdistribution hazard ratios (sdHR) for death and delisting (because too sick patients) and kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value
Serum albumin (g/L), %									
< 35.0	17.8	27.3	16.9	20.4	0.02	1.96 (1.14-3.37)	0.05	0.86 (0.75-0.99)	0.003
[35.0-38.0[	17.8	14.4	18.1	17.2		1		1	
[38.0-41.0[	19.2	18	18.6	25.8		1.16 (0.65-2.09)		0.87 (0.76-0.99)	
≥41.0	19.9	18	20.3	17.2		1.12 (0.62-2.01)		1.00 (0.88-1.14)	
Unknown	25.3	22.3	26.1	19.5		1.10 (0.63-1.93)		1.06 (0.93-1.20)	
Indicators of health care supply									
Dialysis modality at registration									
DP	15.1	12.9	15.5	12.2		1.14 (0.66-1.97)	< 0.0001	0.95 (0.85-1.07)	< 0.0001
HD in self-care unit	43.6	33.1	45.1	34.8		1		1	
HD in-center or in a medical satellite unit	41.3	54	39.4	52.9		1.76 (1.22-2.54)		0.80 (0.73-0.87)	
Duration of dialysis before wait-listing, months									
Preemptive registration	11.2	6.5	11.4	12.7	<0.0001	1.65 (0.68-3.97)	< 0.0001	0.64 (0.57-0.73)	< 0.0001
0–6	22.5	7.9	24.1	14.5		1		1	
7–11	21.1	18	21.7	16.7		2.47 (1.22-5.03)		0.90 (0.80-1.01)	
12–23	23	27.3	22.5	24.4		3.47 (1.78-6.78)		0.81 (0.72-0.92)	
≥24	22.2	40.3	20.2	31.7		5.40 (2.83-10.29)		0.72 (0.63-0.82)	

[a] Overall p value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] sdHR, subdistribution hazard ratios

Table 1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted subdistribution hazard ratios (sdHR) for death and delisting (because too sick) and kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted subdistribution hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value
Medical follow-up in a transplant center									
Yes	14.8	20.1	14.5	14	0.17	1	0.06	1	0.51
No	85.2	85.5	79.9	86.0		0.68 (0.45-1.03)		1.04 (0.92-1.17)	
Registration in region of residence									
Yes	88.4	84.9	89.1	83.7	0.03	1		1	
No	11.6	10.9	15.1	16.3		1.38 (0.87-2.20)	0.16	0.79 (0.70-0.89)	0.001
Ownership of the facility									
Private for-profit	19.3	15.8	19	24.9	0.04	0.71 (0.36-1.41)	0.06	1.00 (0.85-1.17)	< 0.0001
Private not-for-profit	56.9	51.8	57.9	50.2		0.79 (0.44-1.43)		1.21 (1.05-1.40)	
Public non-university	15.5	23	15	15.8		1.31 (0.69-2.50)		1.01 (0.85-1.19)	
Public university	8.3	9.4	8.1	9		1		1	
Distance to transplant center (km)									
< 50	47.5	45.3	47.4	49.8	0.86	1	0.78	1	0.12
50-100	31.7	31.7	32	29		1.04 (0.71-1.53)		1.05 (0.95-1.15)	
≥100	20.8	23	20.6	21.3		1.16 (0.76-1.78)		0.93 (0.83-1.03)	
Region of residence at registration									
Auvergne	4.3	5.8	4.2	4.5	0.14	1.33 (0.56-3.14)	0.29	1.06 (0.83-1.34)	< 0.0001
Bourgogne	4.8	4.3	4.7	5.9		0.89 (0.35-2.31)		1.05 (0.84-1.32)	
Bretagne	9.2	6.5	9.9	4.1		0.69 (0.30-1.57)		1.46 (1.22-1.75)	
Champagne-Ardenne	4.9	5	4.7	6.3		1.03 (0.42-2.54)		0.98 (0.78-1.22)	
Languedoc Roussillon	9.1	12.2	8.7	11.3		1.34 (0.67-2.70)		0.74 (0.63-0.87)	
Midi-Pyrénées/Limousin	10.8	10.8	10.8	10.9		1		1	
Nord-Pas de Calais	12.6	11.5	12.5	14.5		0.91 (0.45-1.84)		1.21 (1.01-1.44)	

Normandie (Haute / Basse)	8.4	3.6	8.9	6.3	0.42 (0.15-1.15)	1.59 (1.30-1.95)
Provence-Alpes-Côte d'Azur / Corse	17.7	15.8	18	15.4	0.88 (0.46-1.71)	1.13 (0.97-1.32)
Rhône-Alpes	18.2	24.5	17.5	20.8	1.33 (0.72-2.44)	0.86 (0.74-0.99)

[a] Overall p value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] sdHR, subdistribution hazard ratios

Table 2: Subdistribution hazard ratios (sdRH) for death or delisting (KTx is treated as a competing event) and kidney transplantation (death or delisting treated as a competing event) among kidney transplant candidates in France (multivariate models). The French REIN registry, 2006-2008

	Deathor delisting (*n*=139)		Kidney transplants (*n*=2,293)	
	Adjusted sdRH (95% CI)	*P*-value	Adjusted sdRH (95% CI)	*P*-value
Diabetes status				
No diabetes	1		1	
Type 2 diabetes	0.91 (0.59-1.42)	0.69	0.94 (0.80-1.10)	0.42
Sociodemographic characteristics				
Age (years)				
18–39	1		1	
40–49	1.39 (0.63-3.07)	0.42	0.94 (0.82-1.07)	0.36
50–59	2.17 (1.08-4.37)	0.03	0.96 (0.85-1.09)	0.51
≥ 60	3.48 (1.76-6.89)	0.0004	1.09 (0.94-1.26)	0.24
Gender				
women	1		1	
men	1.24 (0.81-1.88)	0.32	0.97 (0.88-1.08)	0.62
Immunological parameters				
Sensitization status				
Non-sensitized	1		1	
Sensitized[a]	1.34 (0.86-2.08)	0.19	0.58 (0.51-0.66)	< 0.0001
Matched donor potential[b] (%)				
<26	0.81 (0.43-1.54)	0.53	1.14 (0.95-1.36)	0.15
27–57	0.75 (0.45-1.25)	0.27	1.27 (1.11-1.45)	0.0004
58–83	0.85 (0.52-1.38)	0.51	1.08 (0.95-1.23)	0.26
≥84	1		1	

[a] Presence of either an anti-HLA antibody levels greater than 5% or the specific HLA class I or II

[b] based on the number of potential donors matching for blood group, with less than 3 HLA-incompatibilities and without unacceptable HLA during the past 5 years within allocation region

Table 2: Subdistribution hazard ratios (sdRH) for death or delisting (KTx is treated as a competing event) and kidney transplantation (death or delisting treated as a competing event) among kidney transplant candidates in France (multivariate models). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	Death or delisting (n=139)		Kidney transplants (n=2,293)	
Blood type	Adjusted sdRH (95% CI)	*P*-value	Adjusted sdRH (95% CI)	*P*-value
A	1		1	
AB	0.96 (0.26-3.50)	0.95	1.26 (0.90-1.76)	0.17
B	2.03 (1.02-4.04)	0.04	0.33 (0.27-0.40)	< 0.0001
O	1.86 (1.25-2.77)	0.002	0.45 (0.41-0.50)	< 0.0001
Health status				
Number of cardiovascular comorbidities[c]				
0	1		1	
1	1.30 (0.79-2.13)	0.3	0.93 (0.81-1.06)	0.29
≥2	2.79 (1.77-4.40)	< 0.0001	0.69 (0.56-0.85)	0.0004
Number of non-cardiovascular comorbidities[d]				
0	1		1	
≥1	1.31 (0.80-2.14)	0.29	0.80 (0.67-0.97)	0.02
Serum hemoglobin (g/dL)				
<10.6	2.06 (1.24-3.40)	0.005	0.84 (0.73-0.96)	0.01
[10.6-11.4[	1.11 (0.63-1.96)	0.72	0.89 (0.78-1.03)	0.11
[11.4-12.3[	1		1	
≥12.3	1.17 (0.69-1.97)	0.55	0.91 (0.79-1.04)	0.17
Unknown	1.69 (0.83-3.44)	0.15	0.92 (0.76-1.12)	0.4
Serum albumin (g/L)				
<35.0	1.92 (1.09-3.38)	0.025	0.82 (0.70-0.96)	0.01
[35.0-38.0[	1		1	
[38.0-41.0[	1.23 (0.68-2.24)	0.49	0.85 (0.74-0.97)	0.02
≥ 41.0	1.24 (0.69-2.24)	0.48	0.88 (0.76-1.01)	0.06
Unknown	1.13 (0.58-2.20)	0.72	1.05 (0.89-1.23)	0.59

[c] Includes heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, or aneurysm
[d] Includes chronic respiratory disease, malignancy, viral hepatitis, HIV infection or AIDS

Table 2: Subdistribution hazard ratios (sdRH) for death or delisting (KTx is treated as a competing event) and kidney transplantation (death or delisting treated as a competing event) among kidney transplant candidates in France (multivariate models). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	Death or delisting (n=139)		Kidney transplants (n=2,293)	
	Adjusted sdRH (95% CI)	*P*-value	Adjusted sdRH (95% CI)	*P*-value
Indicators of health care supply				
Dialysis modalities at the time for registration				
PD	1.51 (0.82-2.76)	0.18	0.89 (0.78-1.02)	0.10
HD in self-care unit	1		1	
HD in-center or in a medical satellite unit	1.53 (1.04-2.24)	0.03	0.81 (0.73-0.89)	< 0.0001
Duration of dialysis before wait-listing (months)				
Preemptive registration	1.31 (0.53-3.20)	0.56	0.68 (0.60-0.78)	< 0.0001
1–6	1		1	
7–11	2.19 (1.07-4.49)	0.03	0.91 (0.80-1.03)	0.15
12–23	2.79 (1.37-5.69)	0.005	0.86 (0.75-0.98)	0.03
≥ 24	4.03 (2.00-8.10)	0.0001	0.75 (0.64-0.88)	0.0003
Registration in region of residence				
Yes	1		1	
No	1.52 (0.94-2.45)	0.09	0.73 (0.62-0.85)	0.0001
Region of residence at registration				
Midi-Pyrénées/Limousin	1		1	
Auvergne	0.85 (0.36-2.00)	0.71	1.03 (0.77-1.36)	0.86
Bourgogne	0.73 (0.28-1.91)	0.53	1.27 (0.99-1.63)	0.06
Bretagne	0.69 (0.30-1.61)	0.39	1.71 (1.40-2.10)	< 0.0001
Champagne-Ardenne	1.00 (0.39-2.57)	0.99	0.88 (0.67-1.16)	0.36
Languedoc Roussillon	1.21 (0.60-2.48)	0.59	0.76 (0.64-0.91)	0.002
Nord-Pas de Calais	0.71 (0.34-1.50)	0.37	1.31 (1.09-1.59)	0.005
Normandie	0.31 (0.11-0.89)	0.03	1.89 (1.50-2.37)	< 0.0001
PACA_Corse	0.63 (0.31-1.27)	0.19	1.12 (0.94-1.33)	0.21
Rhône-Alpes	1.02 (0.54 -1.95)	0.94	0.92 (0.78-1.07)	0.28

Table 3: Cause-specific Cox hazard ratios for death or delisting (KTx is treated as a censoring event) and kidney transplantation (death or delisting treated as a censoring event) among kidney transplant candidates in France (multivariate Cox models). The French REIN registry, 2006-2008

	Death or delisting (n=139)		Kidney transplants (n=2,293)	
	Adjusted csRH (95% CI)	*P*-value	Adjusted csRH (95%)	*P*-value
Diabetes status				
No diabetes	1		1	
Type 2 diabetes	0.91 (0.57-1.44)	0.68	0.90 (0.79-1.04)	0.16
Sociodemographic characteristics				
Age (years)				
18–39	1		1	
40–49	1.17 (0.52-2.60)	0.71	0.97 (0.85-1.11)	0.65
50–59	2.06 (1.01-4.21)	0.05	1.01 (0.89-1.14)	0.87
≥ 60	4.57 (2.28-9.17)	< 0.0001	1.26 (1.11-1.44)	0.0005
Gender				
women	1		1	
men	1.16 (0.77-1.74)	0.48	0.99 (0.91-1.09)	0.88
Immunological parameters				
Sensitization status				
Non-sensitized	1		1	
Sensized[a]	0.86 (0.54-1.36)	0.52	0.54 (0.48-0.62)	< 0.0001
Matched donor potential[b] (%)				
<26	0.77 (0.39-1.53)	0.45	1.12 (0.94-1.34)	0.21
27–57	0.88 (0.52-1.47)	0.62	1.24 (1.10-1.41)	0.0004
58–83	0.84 (0.51-1.38)	0.48	1.06 (0.94-1.20)	0.37
≥84	1		1	

[a] Presence of either an anti-HLA antibody levels greater than 5% or the specific HLA class I or II

[b] based on the number of potential donors matching for blood group, with less than 3 HLA-incompatibilities and without unacceptable HLA during the past 5 years within allocation region

Table 3: Cause-specific Cox hazard ratios (csRH) for death or delisting (KTx is treated as a censoring event) and kidney transplantation (death or delisting treated as a censoring event) among kidney transplant candidates in France (multivariate Cox models). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	Death or delisting (n=139)		Kidney transplants (n=2,293)	
Blood type	Adjusted csRH (95% CI)	*P*-value	Adjusted csRH (95% CI)	*P*-value
A	1		1	
AB	1.21 (0.32-4.62)	0.78	1.24 (0.95-1.61)	0.11
B	0.65 (0.32-1.34)	0.24	0.29 (0.24-0.35)	< 0.0001
O	0.75 (0.50-1.13)	0.17	0.42 (0.38-0.46)	< 0.0001
Health status				
Number of cardiovascular comorbidities[c]				
0	1		1	
1	1.26 (0.78-2.03)	0.35	0.90 (0.79-1.03)	0.12
≥2	2.48 (1.57-3.91)	0.0001	0.78 (0.65-0.92)	0.003
Number of non-cardiovascular comorbidities[d]				
0	1		1	
≥1	1.08 (0.66-1.76)	0.76	0.81 (0.70-0.95)	0.01
Serum hemoglobin (g/dL)				
<10.6	1.93 (1.15-3.24)	0.01	0.92 (0.80-1.04)	0.18
[10.6-11.4[	1.06 (0.60-1.88)	0.84	0.93 (0.82-1.06)	0.26
[11.4-12.3[	1		1	
≥12.3	1.16 (0.68-1.99)	0.59	0.94 (0.83-1.06)	0.31
Unknown	1.80 (0.80-4.02)	0.15	0.98 (0.82-1.18)	0.85
Serum albumin (g/L)				
<35.0	1.81 (1.03-3.18)	0.04	0.88 (0.77-1.00)	0.05
[35.0-38.0[	1		1	
[38.0-41.0[	0.96 (0.52-1.76)	0.89	0.83 (0.73-0.96)	0.01
≥ 41.0	1.32 (0.72-2.42)	0.37	0.89 (0.78-1.03)	0.11
Unknown	1.45 (0.70-2.98)	0.31	1.09 (0.93-1.27)	0.29

[c] Includes heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, or aneurysm
[d] Includes chronic respiratory disease, malignancy, viral hepatitis, HIV infection or AIDS

Table 3: Cause-specific Cox hazard ratios (csRH) for death or delisting (KTx is treated as a censoring event) and kidney transplantation (death or delisting treated as a censoring event) among kidney transplant candidates in France (multivariate Cox models). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	Death or delisting (n=139)		Kidney transplants (n=2,293)	
	Adjusted csRH (95% CI)	*P*-value	Adjusted csRH (95% CI)	*P*-value
Indicators of health care supply				
Dialysis modalities at the time for registration				
PD	1.38 (0.78-2.45)	0.27	0.96 (0.85-1.09)	0.54
HD in self-care	1		1	
HD in-center or in a medical satellite unit	1.40 (0.96-2.05)	0.08	0.83 (0.76-0.91)	0.0001
Duration of dialysis before wait-listing (months)				
Preemptive registration	0.90 (0.37-2.21)	0.81	0.66 (0.57-0.77)	< 0.0001
1–6	1		1	
7–11	2.34 (1.14-4.84)	0.02	0.98 (0.87-1.11)	0.74
12–23	2.70 (1.35-5.42)	0.01	0.92 (0.81-1.04)	0.19
≥ 24	3.71 (1.86-7.39)	0.0002	0.82 (0.72-0.94)	0.01
Registration in region of residence				
Yes	1		1	
No	1.13 (0.68-1.88)	0.63	0.73 (0.63-0.84)	< 0.0001
Region of residence at registration				
Midi-Pyrénées/Limousin	1		1	
Auvergne	0.82 (0.34-1.99)	0.67	1.02 (0.80-1.30)	0.85
Bourgogne	0.78 (0.29-2.13)	0.63	1.23 (0.97-1.56)	0.09
Bretagne	1.02 (0.43-2.47)	0.96	1.74 (1.44-2.12)	< 0.0001
Champagne-Ardenne	1.23 (0.49-3.12)	0.66	0.90 (0.71-1.14)	0.39
Languedoc Roussillon	0.83 (0.41-1.71)	0.62	0.72 (0.60-0.87)	< 0.0001
Nord-Pas de Calais	0.97 (0.46-2.02)	0.93	1.28 (1.07-1.52)	0.01
Normandie	0.52 (0.19-1.47)	0.22	1.80 (1.48-2.18)	< 0.0001
PACA_Corse	0.62 (0.31-1.22)	0.16	1.08 (0.92-1.27)	0.37
Rhône-Alpes	0.79 (0.42-1.48)	0.46	0.87 (0.74-1.02)	0.09

Table S1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted cause-specific hazard ratios (csHR) for death or delisting and for kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2.293	N = 221	p-value[a]	csHR[b] (95% CI)	*P*-value	csHR[b] (95% CI)	*P*-value
Sociodemographic									
Age (years). mean ± SD	51.3±12.6	57.5 ± 11.0	51.0±12.7	50.2±11.7	0.005				
Age (years)									
18-39	18.8	7.2	19.7	17.6	<0.0001	1	< 0.0001	1	0.01
40-49	22.1	12.2	22.3	26.2		1.24 (0.57-2.71)		0.88 (0.77-0.99)	
50-59	32.3	33.1	31.8	36.2		2.47 (1.24-4.89)		0.89 (0.79-1.00)	
≥ 60	26.8	47.5	26.2	19.9		5.68 (2.92-11.05)		1.10 (0.98-1.25)	
Gender									
Women	38.0	37.2	33.8	48.9	<0.0001	1	0.27	1	0.001
Men	62.0	66.2	62.8	51.1		1.38 (0.97-1.96)		1.15 (1.06-1.26)	
Immunological parameters									
Sensitization status									
Non-sensitized	80.2	73.4	82.3	62.9	0.0003	1	0.29	1	< 0.0001
Sensitized[c]	19.8	26.6	17.7	37.1		0.82 (0.56-1.19)		0.54 (0.48-0.60)	
Matched donor potential[d]									
< 26	24.7	28.8	23.1	38.5	0.0003	0.76 (0.48-1.20)	0.71	0.65 (0.58-0.73)	< 0.0001
27–57	25.3	21.6	26.3	17.6		0.87 (0.53-1.41)		1.00 (0.90-1.12)	
58–83	24.3	24.5	24.3	24		0.89 (0.56-1.43)		0.89 (0.79-1.01)	
≥ 84	25.7	25.2	26.3	19.9		1		1	

[a] Overall p value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] csHR, cause-specific hazard ratios
[c] Presence of either an anti-HLA antibody levels greater than 5% or the specific HLA class I or II
[d] based on the number of potential donors matching for blood group. with fewer than 3 HLA-incompatibilities and without unacceptable HLA, during the past 5 years within allocation region

Table S1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted cause-specific hazard ratios (csHR) for death or delisting (DTSPD) and for kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value	sdHR[b] (95% CI)	*P*-value
Blood type									
A	39.8	28.8	42.2	21.7	<0.0001	1	0.15	1	< 0.0001
AB	3.6	2.2	4	0.9		1.11 (0.34-3.58)		1.31 (1.06-1.63)	
B	11.7	15.8	10.3	23.5		0.60 (0.35-1.02)		0.33 (0.29-0.38)	
O	44.9	53.2	43.5	53.8		1.68 (0.46-1.01)		0.44 (0.40-0.48)	
Health status									
Diabetes status									
No diabetes	88.4	80.6	89.2	85.1	0.002	1	0.01	1	0.05
Type 2 diabetes	11.6	19.4	10.8	14.9		1.72 (1.13-2.61)		0.87 (0.77-1.00)	
Number of cardiovascular Comorbidities[e]									
None	78.1	57.6	79.8	73.3	<0.0001	1	<0.0001	1	0.004
One	13.3	17.3	13	14.5		1.79 (1.13-2.83)		0.97 (0.86-1.09)	
Two and more	8.6	25.2	7.2	12.2		3.76 (2.53-5.60)		0.79 (0.68-0.93)	
Number of non-cardiovascular Comorbidities[f]									
None	91.3	84.2	92	88.2	0.0014	1	0.02	1	0.001
One and more	8.7	15.8	8.0	11.8		1.69 (1.07-2.66)		0.81 (0.69-0.94)	
Number of disabilities[g]									
None	95.5	92.8	95.9	92.3	0.02	1	0.26	1	0.04
One and more	4.5	7.2	4.1	7.7		1.44 (0.76-2.75)		0.80 (0.65-0.99)	

[a] Overall p value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] csHR, cause-specific hazard ratios
[e] Includes heart failure, coronary heart disease, dysrhythmia, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, or aneurysm
[f] Includes chronic respiratory disease. Malignancy, viral hepatitis. HIV infection or AIDS
[g] Includes severe vision impairment, hemiplegia, paraplegia, amputation, and severe behavioral disorders

Table S1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted cause-specific hazard ratios (csHR) for death and too sick patients delisting (DTSPD) and kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	csHR[b] (95% CI)	*P*-value	csHR[b] (95% CI)	*P*-value
Primary renal disease									
Glomerulonephritis	25.9	20.9	26.4	23.1	0.004	1	0.06	1	0.09
Diabetic nephropathy	6.8	12.2	6.2	9.5		2.14 (1.17-3.89)		0.82 (0.68-0.99)	
Vascular or hypertensive nephropathy	11.8	14.4	11.1	17.2		1.58 (0.89-2.79)		0.87 (0.75-1.01)	
Polycystic kidney	20.7	18	21.3	16.7		1.10 (0.64-1.87)		0.96 (0.86-1.09)	
Pyelonephritis	6.5	3.6	6.5	8.1		0.70 (0.27-1.80)		0.93 (0.78-1.11)	
Other or unknown	28.3	30.9	28.5	25.3		1.50 (0.94-2.40)		0.99 (0.88-1.11)	
Body mass index (kg/m)									
<21.6	22.4	13.7	22.7	24	0.06	0.51 (0.29-0.88)	0.07	0.94 (0.84-1.06)	0.10
[21.6-24.2[	23.9	26.6	24.4	17.6		1		1	
[24.2-24.5[	23.9	27.3	24	21.3		1.03 (0.66-1.62)		0.98 (0.87-1.10)	
≥24.5	23.8	27.3	23.1	29		0.95 (0.60-1.49)		0.90 (0.80-1.01)	
Unknown	6	5	5.8	8.1		1.31 (0.27-1.36)		0.79 (0.66-0.96)	
Serum hemoglobin (g/dL)									
< 10.6	20.9	27.3	20.3	23.1	0.50	1.32 (0.81-2.16)	0.65	0.90 (0.80-1.02)	0.21
[10.6-11.4[	19.4	16.5	19.5	19.9		0.93 (0.53-1.61)		0.98 (0.86-1.11)	
[11.4-12.3[	22.1	20.1	22.4	19.9		1		1	
≥12.3	22.2	21.6	22	24		1.00 (0.60-1.67)		0.94 (0.84-1.07)	
Unknown	15.5	14.4	15.7	13.1		1.07 (0.60-1.90)		1.06 (0.93-1.21)	

[a] Overall p value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] csHR, cause-specific hazard ratios

Table S1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted cause-specific hazard ratios (csHR) for death or delisting or for kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	csHR[b] (95% CI)	*P*-value	csHR[b] (95% CI)	*P*-value
Serum albumin (g/L). %									
< 35.0	17.8	27.3	16.9	20.4	0.02	1.81 (1.05-3.12)	0.09	0.91 (0.80-1.05)	0.004
[35.0-38.0[	17.8	14.4	18.1	17.2		1		1	
[38.0-41.0[	19.2	18	18.6	25.8		1.00 (0.55-1.80)		0.86 (0.75-0.98)	
≥41.0	19.9	18	20.3	17.2		1.16 (0.64-2.08)		1.01 (0.89-1.16)	
Unknown	25.3	22.3	26.1	19.5		1.17 (0.67-2.06)		1.08 (0.95-1.22)	
Indicators of health care supply									
Dialysis modality at registration									
DP	15.1	12.9	15.5	12.2		1.12 (0.65-1.92)	0.08	0.98 (0.87-1.11)	0.0001
HD in self-care unit	43.6	33.1	45.1	34.8		1		1	
HD in-center or in a medical satellite unit	41.3	54	39.4	52.9		1.51 (1.04-2.17)		0.83 (0.76-0.90)	
Duration of dialysis before wait-listing, months									
Preemptive registration	11.2	6.5	11.4	12.7	<0.0001	1.04 (0.43-2.50)	<0.0001	0.64 (0.55-0.74)	<0.0001
0–6	22.5	7.9	24.1	14.5		1		1	
7–11	21.1	18	21.7	16.7		2.36 (1.16-4.80)		0.94 (0.83-1.06)	
12–23	23	27.3	22.5	24.4		3.03 (1.55-5.93)		0.85 (0.76-0.96)	
≥24	22.2	40.3	20.2	31.7		4.54 (2.38-8.67)		0.78 (0.69-0.89)	

[a] Overall p value across died or delisting, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] csHR, cause-specific hazard ratios

Table S1: Characteristics of patients registered on the waiting list and unadjusted cause-specific hazard ratios (csHR) for death or delisting and for kidney transplantation (KTx). The French REIN registry, 2006-2008 [Continued]

	All patients registered %	Died or delisted %	Transplanted %	Censored %		Death or delisting Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=139)		Kidney transplantation Unadjusted cause-specific hazard ratios (N=2,293)	
	N = 2,653	N = 139	N = 2,293	N = 221	*P*-value[a]	csHR[b] (95% CI)	*P*-value	csHR[b] (95% CI)	*P*-value
Medical follow-up in a transplant center									
Yes	14.8	20.1	14.5	14	0.17	1	0.13	1	0.12
No	85.2	85.5	79.9	86.0		0.73 (0.48-1.10)		1.10 (0.98-1.23)	
Registration in the region of residence									
Yes	88.4	84.9	89.1	83.7	0.03	1		1	
No	11.6	10.9	15.1	16.3		1.12 (0.71-1.79)	0.62	0.79 (0.70-0.91)	0.001
Ownership of the facility									
Private for-profit	19.3	15.8	19	24.9	0.04	0.66 (0.33-1.31)	0.06	0.95 (0.80-1.12)	0.0001
Private not-for-profit	56.9	51.8	57.9	50.2		0.93 (0.52-1.68)		1.19 (1.02-1.39)	
Public non-university	15.5	23	15	15.8		1.37 (0.72-2.62)		1.02 (0.86-1.22)	
Public university	8.3	9.4	8.1	9		1		1	
Distance to transplant center (km)									
< 50	47.5	45.3	47.4	49.8	0.86	1	0.81	1	0.11
50-100	31.7	31.7	32	29		1.12 (0.76-1.65)		1.06 (0.97-1.17)	
≥100	20.8	23	20.6	21.3		1.11 (0.73-1.70)		0.94 (0.84-1.05)	
Region of residence at registration									
Auvergne	4.3	5.8	4.2	4.5	0.14	1.54 (0.65-3.63)	0.23	1.09 (0.86-1.38)	< 0.0001
Bourgogne	4.8	4.3	4.7	5.9		0.95 (0.37-2.46)		1.03 (0.82-1.29)	
Bretagne	9.2	6.5	9.9	4.1		1.09 (0.48-2.50)		1.47 (1.23-1.77)	
Champagne-Ardenne	4.9	5	4.7	6.3		1.09 (0.44-2.66)		0.98 (0.78-1.23)	
Languedoc Roussillon	9.1	12.2	8.7	11.3		0.97 (0.49-1.95)		0.72 (0.60-0.87)	
Midi-Pyrénées/Limousin	10.8	10.8	10.8	10.9		1		1	
Nord-Pas de Calais	12.6	11.5	12.5	14.5		1.17 (0.58-2.36)		1.21 (1.02-1.44)	

Normandie (Haute / Basse)	8.4	3.6	8.9	6.3	0.67 (0.24-1.84)	1.55 (1.29-1.87)
Provence-Alpes-Côte d'Azur / Corse	17.7	15.8	18	15.4	1.00 (0.52-1.92)	1.12 (0.96-1.31)
Rhône-Alpes	18.2	24.5	17.5	20.8	1.12 (0.61-2.06)	0.83 (0.71-0.98)

[a] Overall p value across died or delisted, transplanted, and censored groups, adjusted for age and sex
[b] csHR, cause-specific hazard ratios

4.2.2 Chapitre 2 : la survie du patient-greffon après greffe rénale

Objectifs

1) Etudier les facteurs associés au risque d'échecs précoces après une greffe rénale.

2) Disposer d'un modèle de survie patient-greffon « simplifié » pour alimenter une plateforme de simulation permettant de mesurer l'impact potentiel des scénarios accélérant virtuellement l'accès à la greffe rénale aux patients ayant une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires.

Méthodes

Entre 2007 et 2011, 8 457 patients ayant bénéficié d'une greffe rénale ont été sélectionnés de CRISTAL, l'application de gestion de la greffe rénale. Après exclusion des patients pédiatriques (âge < 18 ans), des patients ayant bénéficié de greffes rénales antérieures, de greffes préemptives, multiples, ou réalisées à l'étranger, ou à partir de donneurs vivants, décédés après arrêt cardiaque, et des patients ayant d'autres types de diabète ou inconnus, 5 893 patients ont été inclus et suivis un an après la greffe rénale. Comme l'objectif est d'étudier l'association entre la survenue d'échecs précoces de la greffe rénale à partir des informations disponibles au moment de l'attribution des greffons, seules les caractéristiques du receveur et du donneur ont été analysées par un modèle de Cox. Les variables dont la disponibilité est postérieure à la réalisation de la greffe (durée d'ischémie froide) et les complications post opératoires n'ont pas été prises en compte. L'échec précoce post-greffe rénale était défini par l'arrêt de fonction du greffon ou le décès du patient survenant jusqu'à 1 an après la greffe rénale. Les échecs survenus au-delà (un an après la greffe) et les malades déclarés vivants sans échec de la greffe après 1 an ont été considérés comme

vivants avec un greffon rénale fonctionnel à 1 an. Les patients sans échec pour lesquels le suivi est inférieur à 1 an ont été censurés vivants. La durée de suivi après la greffe rénale a été estimée par le délai entre la date de la greffe rénale et la fin du suivi (définie par la date d'arrêt fonctionnel du greffon ou la date de reprise de la dialyse, la date de décès du patient et la date du dernier suivi vivant, déclarée dans CRISTAL et censurée à 1 an après la greffe).

Toutes les variables ayant un degré de signification inférieur à 0,20 en univariée ont été introduites en multivariée. Un degré de signification de 0,05 a été considéré en multivariée. La capacité prédictive du modèle de survie multivarié a été évaluée par la statistique CPE (« Concordance Probability Estimate ») du modèle (Gonen, 2005).

Résultats

Au total, 8,2 % (483) d'échecs précoces post-greffe rénale (décès : 2,6 % et arrêt fonctionnel de greffon : 5,6 %) sont survenus un an après la greffe rénale. L'association entre la survenue d'échecs post-greffe et les caractéristiques des receveurs et des donneurs est présentée dans le tableau I (analyse univariée). En analyse multivariée (Tableau II), la présence de comorbidités cardiovasculaires, la longue durée de dialyse avant greffe et l'infection par le virus de l'hépatite C sont parmi les caractéristiques des receveurs, les facteurs indépendamment associés à un risque élevé d'échecs post-greffe rénale. Ce risque était également élevé pour les greffes issues de donneurs âgés, de donneurs ayant un diabète ou une hypertension artérielle traitée.

Tableau I : Facteurs associés au risque d'échecs précoces post-greffe rénale (analyse univariée)

	Pourcentage d'échecs post-greffe*	Hazard ratio, HR, 95 % IC		p-value
Caractéristiques du receveur				
Age au moment de la greffe				
18-44 ans	4,27	0,69	0,50 - 0,95	<0,0001
45-54 ans	6,16	1		
55-65 ans	9,07	1,50	1,16 - 1,94	
65 ans et plus	15,0	2,56	1,98 - 3,31	
Sexe				
Féminin	8,07	0,98	0,81 - 1,18	0,8
Masculin	8,27	1		
Groupe sanguin				
A	8,14	1		0,83
AB	9,43	1,16	0,76 - 1,79	
B	7,58	0,92	0,67 - 1,27	
O	8,28	1,02	0,84 - 1,23	
Statut diabétique				
Non diabétique	7,62	1		<0,0001
Diabétique de type 2	12,06	1,62	1,29 - 2,03	
Nombre de maladies cardiovasculaires				
0	6,88	1		<0,0001
1	11,24	1,66	1,33 - 2,09	
>=2	14,4	2,17	1,68 - 2,79	
Nombre de handicap				
0	8,25	1		0,39
1	6,56	0,78	0,47 - 1,28	
>=2	15,38	1,93	0,48 - 7,72	
Indice de masse corporelle (kg/m^2)				
Moins de 18,5	7,39	1,05	0,77 - 1,42	0,0009
Entre 18,5 et 25	7,02	1		
25 et plus	9,76	1,42	1,17 - 1,71	
Type de dialyse				
Péritonéale	8,16	0,97	0,75 - 1,25	0,79
Hémodialyse	8,45	1		
Durée de dialyse avant greffe				
Moins d'un an	2,39	0,33	0,21 - 0,51	<0,0001
Entre 1 et 2 ans	4,22	0,59	0,42 - 0,82	
Entre 2 et 3 ans	7,01	1	-	
Entre 3 et 4 ans	9,46	1,37	0,99 - 1,89	
Entre 4 et 5 ans	12,47	1,81	1,29 - 2,54	
5 ans et plus	20	3,03	2,32 - 3,94	
Néphropathie initiale				
Glomérulonéphrite chronique	8,15	1		0,015
Diabète non insulino-dépendant	11,51	1,42	1,00 - 2,02	
Vasculaire et hypertensive	10,26	1,28	0,93 - 1,78	
Pyélonéphrite	7,93	0,97	0,68 - 1,39	
Polykystose rénale	6,34	0,77	0,57 - 1,03	
Autres	7,29	0,89	0,67 - 1,19	
Inconnue ou indéterminée	9,24	1,15	0,87 - 1,52	

* Décès ou arrêt fonctionnel du greffon ; HR, Hazard Ratio ; IC 95 %, Intervalle de confiance à 95%

Tableau I: Facteurs associés au risque d'échecs précoces post-greffe rénale (analyse univariée). [Suite]

	Pourcentage d'échecs post-greffe*	Hazard ratio HR, 95 % IC		p-value
Nationalité				
Française	8,38	1		0,26
Etrangère	7,21	0,86	0,66 - 1,12	
Immunisé				
Non	7,99	1		0,18
Oui	9,13	1,16	0,93 - 1,45	
Virémie virale B				
Négatif	8,21	1		0,9
Positif	8,02	0,98	0,68 - 1,41	
Virémie virale C				
Négatif	8,28	1		0,12
Positif	4,13	0,49	0,20 - 1,19	
Sérologie : cytomégalovirus (CMV)				
Négatif	7,65	1		0,17
Positif	8,6	1,14	0,95 - 1,36	
Sérologie : Epstein Barr Virus (EBV)				
Négatif	9,09	1	-	0,67
Positif	8,17	0,9	0,56 - 1,46	
Caractéristiques du donneur				
Age				
0-18 ans	1,38	0,28	0,07 - 1,12	<0,0001
19-30 ans	2,93	0,59	0,34 - 1,00	
31-50 ans	4,9	1		
51-64 ans	7,91	1,65	1,27 - 2,14	
65 ans et plus	16,14	3,49	2,72 - 4,48	
Sexe				
Féminin	8,9	1,15	0,96 - 1,38	0,12
Masculin	7,73	1		
Groupe sanguin				
A	8,2	1		0,95
AB	8,37	1,03	0,64 - 1,64	
B	7,62	0,92	0,66 - 1,27	
O	8,3	1,02	0,84 - 1,23	
Cause de décès				
Vasculaire	9,73	1	-	<0,0001
Traumatisme et autre	6,16	0,62	0,51 - 0,75	
Hypertension artérielle				
Non	5,99	1	-	<0,0001
Traitée	9,3	1,58	1,12 - 2,23	
Non traitée	14,13	2,45	2,03 - 2,95	
Consommation d'alcool				
Non	8,74	1		0,013
Oui	6,64	0,76	0,61 - 0,94	

* Décès ou arrêt fonctionnel du greffon

HR, Hazard Ratio ; IC 95 %, Intervalle de confiance à 95% ; CMV, cytomégalovirus ; EBV, Epstein Barr Virus

Tableau I: Facteurs associés au risque d'échecs précoces post-greffe rénale (analyse univariée). [Suite]

	Pourcentage d'échecs post-greffe*	Hazard ratio HR, 95 % IC		p-value
Consommation de tabac				
Non	9,41	1		<0,0001
Oui	6,55	0,68	0,57 - 0,83	
Diabète				
Non	7,66	1		<0,0001
Oui	16,39	2,26	1,72 - 2,96	
Arrêt cardiaque récupéré				
Non	8,82	1		0,0007
Oui	5,85	0,65	0,51 - 0,84	
Sérologie : cytomégalovirus (CMV)				
Négatif	7,23	1		0,009
Positif	9,1	1,27	1,06 - 1,52	
Sérologie : Epstein Barr Virus (EBV)				
Négatif	6,77	1		0,47
Positif	8,24	1,23	0,71 - 2,13	
Indice de masse corporelle (en kg/m^2)				
Moins de 18,5	5,08	0,78	0,40 - 1,52	<0,0001
Entre 18,5 et 25	6,58	1		
25 et plus	9,96	1,54	1,28 - 1,85	
eDFG (débit de filtration estimé - formule SCHWARTZ ou MDRD) (en ml/min)				
Moins de 70 ml/min	9,53	1,63	1,30 - 2,04	0,0002
Entre 70 et 79 ml/min	8,86	1,5	1,11 - 2,03	
Entre 80 et 89 ml/min	9,09	1,54	1,14 - 2,09	
90 ml/min et plus	5,91	1		
Expanded Criteria Donors OPTN/UNOS**				
0	4,67	1		<0,0001
1	12,83	2,88	2,38 - 3,48	
Condition de la greffe				
Nombre d'incompatibilité HLA A				
0	7,55	1		0,7
1	8,15	1,07	0,81 - 1,41	
2	8,59	1,13	0,84 - 1,52	
Nombre d'incompatibilité HLA B				
0	7,53	1		0,81
1	8,07	1,06	0,73 - 1,54	
2	8,42	1,11	0,77 - 1,61	
Nombre d'incompatibilité HLA DR				
0	6,56	1		0,1
1	8,58	1,3	1,01 - 1,66	
2	8,73	1,31	0,98 - 1,76	
Greffe en isogroupe				
Non	11,59	1,44	0,72 - 2,90	0,31
Oui	8,16	1		

* Décès ou arrêt fonctionnel du greffon ; ** défini par un âge du donneur supérieur ou égal à 60 ans OU un âge du donneur entre 50 et 59 ans avec au moins 2 des 3 critères suivants : hypertension artérielle, une cause de décès vasculaire, une créatininémie supérieur à 130 µmol/L.

HR, Hazard Ratio ; IC 95 %, Intervalle de confiance à 95% ; CMV, cytomégalovirus ; EBV, Epstein Barr Virus ; HLA, Human leukocyte antigen

Tableau I: Facteurs associés au risque d'échecs précoces post-greffe rénale (analyse univariée). [Suite]

	Pourcentage d'échecs post-greffe*	Hazard ratio HR, 95 % IC		p-value
Compatibilité sexe				
Receveur: masculin - donneur : masculin	7,47	1		0,17
Receveur: féminin - donneur : masculin	8,17	1,11	0,87 - 1,41	
Receveur: féminin - donneur : féminin	7,92	1,06	0,80 - 1,39	
Receveur: masculin - donneur : féminin	9,53	1,29	1,03 - 1,62	
Mismatch CMV				
Receveur : - donneur : -	6,71	0,7	0,54 - 0,91	0,06
Receveur : - donneur : +	8,44	0,89	0,70 - 1,14	
Receveur : + donneur : -	7,66	0,81	0,64 - 1,02	
Receveur : + donneur : +	9,41	1		
Manquant	11,86	1,26	0,59 - 2,69	
Mismatch CMV				
Receveur : - donneur : -	6,71	0,77	0,61 - 0,98	0,06
Autres combinaisons	8,56	1		
Manquant	11,86	1,39	0,66 - 2,93	
Mismatch EBV				
Receveur : - donneur : -	9,09	1,21	0,17 - 8,60	0,85
Receveur : - donneur : +	9,09	1,1	0,67 - 1,81	
Receveur : + donneur : -	6,63	0,8	0,45 - 1,41	
Receveur : + donneur : +	8,22	1		
Compatibilité IMC				
Receveur: <25 - donneur : <25	5,74	1	-	<0,0001
Receveur: <25 - donneur : >25	8,33	1,47	1,12 - 1,93	
Receveur: >25 - donneur : <25	7,55	1,34	1,00 - 1,80	
Receveur: >25 - donneur : >25	11,76	2,12	1,64 - 2,75	
Manquant	8,11	1,43	0,97 - 2,10	
Type de greffon				
Gauche	7,26	1		0,005
Droit	9,10	1,26	1,05 - 1,51	
Mono-bloc ou bigreffe	16,67	2,46	1,16 - 5,22	
Année de la greffe				
2007	7,97	1,04	0,77 - 1,39	0,49
2008	8,74	1,14	0,86 - 1,51	
2009	7,91	1,03	0,76 - 1,38	
2010	9,57	1,25	0,94 - 1,66	
2011	6,87	1		
Modalité d'attribution des greffons prélevés				
Score Local	6,99	1		0,0008
Score Régional	9,0	1,3	1,07 - 1,57	

Priorité Régionale	13,64	2,04	0,91 - 4,58	
Autres	11,58	1,69	1,26 - 2,28	
Distance entre le lieu de prélèvement et l'équipe de greffe (en Km)				
0	6,64	1		0,003
0 - 99	7,79	1,19	0,91 - 1,55	
100 - 199	8,36	1,27	0,98 - 1,65	
≥ 200	10,20	1,59	1,24 - 2,03	

* Décès ou arrêt fonctionnel du greffon

HR, Hazard Ratio ; IC 95 %, Intervalle de confiance à 95% ; CMV, cytomégalovirus ; EBV, Epstein Barr Virus ; HLA, Human leukocyte antigen ; IMC, indice de masse corporelle

Tableau II : Facteurs associés au risque d'échecs précoces post-greffe rénale (analyse multivariée).

	Pourcentage d'échecs post-greffe* N = 5,893	p value	Hazard Ratio ajusté		
			HR	95% IC	
Caractéristiques du receveur					
Nombre de maladies cardiovasculaires					
0	6,9	<0,0001	1		
1	11,2		1,23	0,98	1,55
≥ 2	14,4		1,32	1,02	1,71
Durée de dialyse avant greffe (ans)					
< 1	2,4	<0,0001	1		
[1 - 2[	4,2		1,61	1,03	2,52
[2 - 3[	7,0		2,67	1,72	4,14
[3 - 4[	9,5		3,73	2,39	5,82
[4 - 5[	12,5		4,68	2,96	7,39
≥ 5	20,0		8,14	5,43	12,22
Virémie virale C					
Négatif	8,3	0,012	1		
Positif	4,1		0,33	0,14	0,81
Caractéristiques du donneur					
Age du donneur (ans)		<0,0001			
0-18	1,4		0,33	0,08	1,34
19-30	2,9		0,69	0,41	1,18
31-50	4,9		1		
51-64	7,9		1,40	1,07	1,82
≥ 65	16,1		2,61	2,00	3,42
Hypertension artérielle					
Non	6,0	<0,0001	1		
Traitée	9,3		1,25	0,88	1,77
Non traitée	14,1		1,50	1,22	1,85
Diabète					
Non	7,7	<0,0001	1		
Oui	16,4		1,40	1,05	1,86

* Décès ou arrêt fonctionnel du greffon
HR, Hazard Ratio ; IC 95%, Intervalle de confiance à 95%
CPE, « Concordance Probability Estimate » = 0,72 SE, = 0,01

La fonction de survie (patient-greffon) post-greffe ainsi estimée est définie par S (t) = So(t) $^{\exp(\sum ßiXi)}$ **[équation (1)]**, où So(t) est la fonction de survie de base, i 1, 2, …, n individus, ß le coefficient de régression et Xi les variables explicatives du modèle que sont le nombre de maladies cardiovasculaires du receveur, la durée de dialyse avant greffe du receveur, l'infection par le virus de l'hépatite C, âge du donneur, hypertension artérielle du donneur, le statut diabétique du donneur.

Evaluation de l'impact de la durée de dialyse sur le risque d'échecs précoces post-greffe rénale selon la présence ou non d'au moins deux comorbidités cardiovasculaires

Les taux d'échecs précoces post-greffe rénale augmentent sensiblement selon la durée de dialyse, et restent plus élevés en tout point de temps chez les patients ayant au moins deux comorbidités cardiovasculaires que chez ceux qui n'en ont aucune. Par exemple, pour une durée de dialyse identique (5 ans et plus), la probabilité d'échecs post-greffe à 360 jours est 29 % plus élevée chez les patients ayant au moins deux comorbidités cardiovasculaires que chez ceux qui n'en ont aucune. (Figure 2).

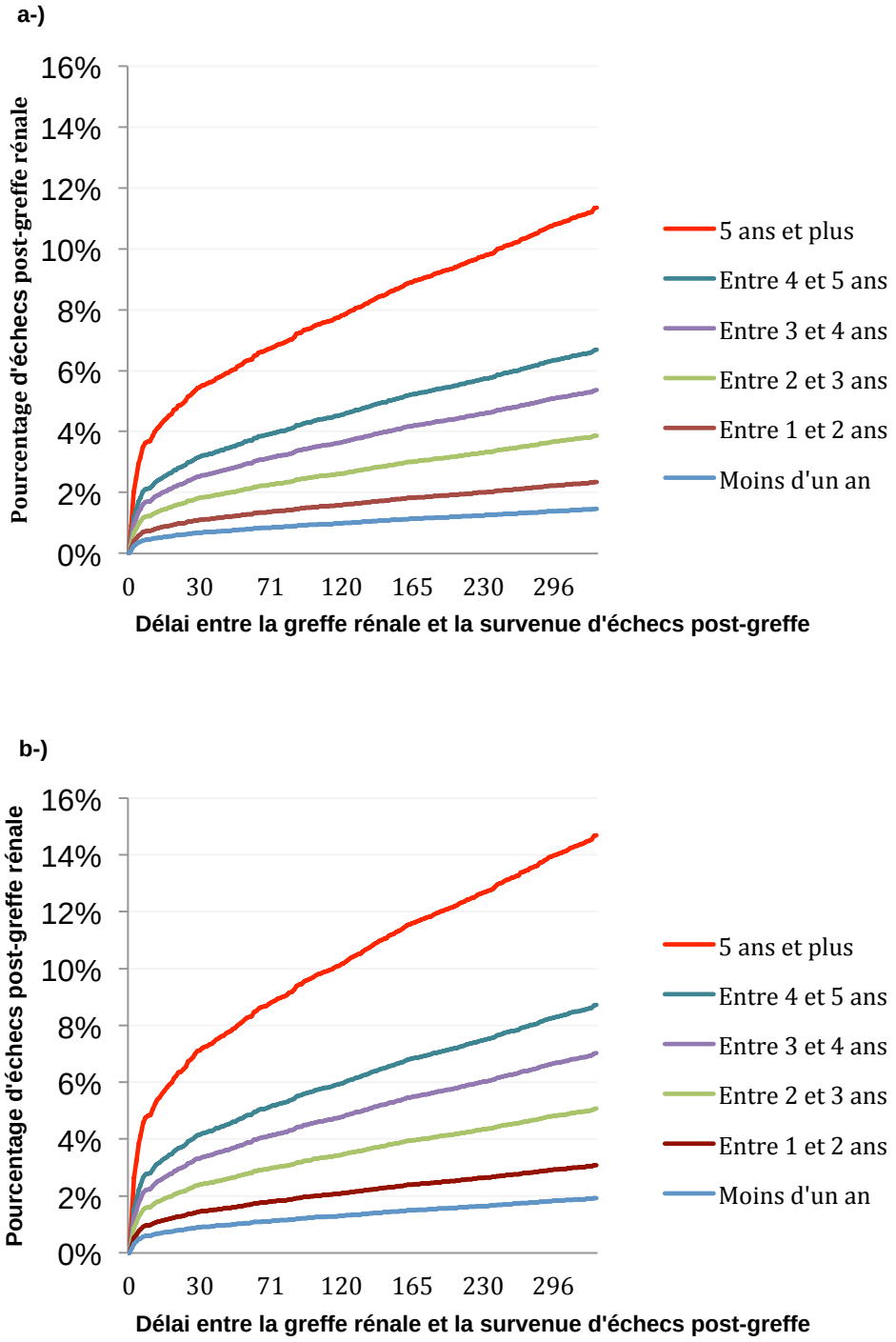


Figure 2 – Taux cumulé d'échecs précoces post-greffe selon la durée de dialyse a) pour les patients sans comorbidité cardiovasculaire b) pour les patients ayant au moins deux comorbidités cardiovasculaires

Conclusion

Cette étude a permis d’estimer les paramètres de la fonction de survie du patient et du greffon qui ont par la suite, été utilisés pour alimenter la plateforme de simulation. Les facteurs prédictifs majeurs d’échecs précoces post-greffe rénale qui dépendent du receveur, sont la présence de comorbidités cardiovasculaires et la durée de dialyse avant greffe. Ces données permettent de considérer qu'une stratégie priorisant et accélérant l'accès à la greffe pour les malades présentant des comorbidités cardio-vasculaires, en réduisant leur durée de dialyse, permettrait de leur offrir des résultats post-greffe aussi satisfaisant que des malades sans comorbidités.

4.3 Partie 3 : Développement du modèle de simulation

4.3.1 Modèle de simulation de système d'attribution des greffons rénaux

a) le score actuel d'attribution des greffons rénaux

En France, l'attribution des greffons rénaux est gérée par l'Agence de la biomédecine. Face à l'augmentation continue du nombre de candidats à la greffe rénale et à la pénurie croissante de greffons rénaux, l'agence de la biomédecine, en charge des activités de prélèvements et de greffes d'organes en France, a élaboré un système de répartition des organes prélevés fondé sur des règles de répartition bien définies. Ces règles sont régulièrement réévaluées, en évolution constante dans le but de promouvoir à la fois les principes d'équité entre patients, d'utilité et d'éthique médicale en matière de transplantation rénale.

Les règles actuelles de répartition des greffons rénaux comportent des principes généraux : (i) réalisation de la greffe en isogroupe sanguin sauf dans certaines situations prioritaires où la greffe peut être réalisée en compatibilité ABO, (ii) attribution des greffons selon des niveaux géographiques séquentiels local, régional et national. L'attribution des greffons est faite selon des priorités nationales et régionales pour certains malades à faible probabilité d'accès à la greffe ou en raison de l'urgence (impossibilité de mise en œuvre de la dialyse, groupes sanguins rares, immunisation anti-HLA en la faveur de l'âge, de transfusions sanguines, d'une grossesse ou d'une greffe antérieure), et requière le recours à des expertises pour certaines situations particulières. En absence de priorité, l'attribution des greffons se fait selon un score régional. Depuis 2007, en vue de motiver les équipes et de réduire davantage la durée d'ischémie froide, les priorités d'attribution ne s'appliquent que sur un seul des deux greffons. L'autre est systématiquement attribué à un patient de l'équipe locale ayant

réalisé le prélèvement et échappe aux priorités, d'où la notion de « sanctuarisation » du greffon local.

Le système actuel de répartition des greffons rénaux est fondé sur un score d'allocation avec quelques variations autour du modèle commun selon les zones inter-régionales de prélèvement et de greffe (ZIPR). Le score cherche à conjuguer l'équité (i.e. une égalité des chances) et l'efficacité (i.e. un bénéfice réel pour le patient dont la vie fonctionnelle est raisonnablement prolongée) en appariant au mieux un greffon rénal à un patient. Il intègre six composantes dont les coefficients varient selon les caractéristiques de chaque ZIPR. Ces composantes permettent chacune d'attribuer un certain nombre de points à chaque receveur. La valeur du score est obtenue par sommation de ces points. Ces composantes visent à optimiser soient :

- l'équité et l'efficacité :

- la durée d'attente du receveur calculée depuis sa date d'inscription en liste d'attente ;
- la durée de dialyse du receveur;
- le flux potentiel de donneurs immunologiquement bien appariés, indicateur mesurant la difficulté d'accès à la greffe pour un receveur considéré. Il est calculé à partir du nombre de donneurs prélevés, au cours des 5 dernières années dans la ZIPR, ayant moins de trois incompatibilités HLA et aucun antigène interdit avec le receveur, et de même groupe sanguin que lui. Cet indicateur est actualisé chaque jour pour chaque receveur dans CRISTAL. Il permet de contre balancer le poids de la bonne compatibilité HLA et d'éviter une ségrégation artificielle en liste d'attente des receveurs de phénotype HLA rare.

- l'efficacité, l'appariement en âge et la qualité de l'appariement entre donneur et receveur :

- le nombre d’incompatibilité HLA classe I (A, B) entre donneur et receveur ;
- le nombre d’incompatibilité HLA classe II (DR, DQ) entre donneur et receveur ;
- le différentiel âge entre donneur et receveur ;
- points supplémentaires pour les adultes jeunes.

b) Vers un modèle d'allocation des greffons rénaux adapté à l'âge du receveur

Face à la persistance de certaines disparités d’accès à la greffe rénale, notamment chez les adultes jeunes, un nouveau modèle d'allocation de greffons rénaux **[équation (2)]** visant à améliorer l'attribution des greffons en offrant des stratégies différentiées selon l'âge du receveur est actuellement en cours d’évaluation. Il s’agit d’un modèle d'allocation adapté à l'âge du receveur et fondé sur deux principes mutuellement exclusifs. Il vise :

- d’une part à assurer aux adultes jeunes un bon appariement HLA et âge, tout en augmentant leur taux d’accès à la greffe, en diminuant les exigences d’appariement HLA, en limitant les déplacements des greffons rénaux,
- et d’autre part à préserver un accès assez rapide à la greffe rénale aux receveurs âgés, en diminuant les exigences en appariement HLA et en limitant les déplacements des greffons.

  Ce nouveau modèle d’allocation promeut la réalisation de la greffe rénale en priorité en isogroupe sanguin et en compatibilité ABO à l’instar de l’ancien. Mais à la différence de ce dernier, l’attribution des greffons est fondée à la fois sur un score de priorisation des patients (SPP) et un modèle géographique de distribution (MG) dans lequel la priorité régionale (~30 % de l’ensemble des attributions) est remplacée par un modèle gravitaire national. Les priorités locales et nationales

(~50 % et 20 % respectivement) restent inchangées. Ce score SPP intègre six composantes permettant chacune d'attribuer un certain nombre de points à chaque receveur. La valeur totale du score, obtenue par sommation ces points, varie entre 0 et 1 500 (score maximum). Ce score est égal à **[équation (2)]**:

ScoreHΔage [0 – 1 500] =
[100 $\mathbf{f_1}$ (DD) + 200 $\mathbf{f_2}$ (DA, Dial)]
+ [100 $\mathbf{f_3}$ (AB) + 400 $\mathbf{f_4}$ (DR) + 100 $\mathbf{f_4}$ (DQ)] x $\mathbf{f_5}$ (Age R, 45, 75)
+ 600 $\mathbf{f_6}$ (Age R, 45)
+ 150 $\mathbf{f_7}$ (FAG)

où f_1 (DD) est une fonction croissante avec la durée de dialyse du receveur ; f_2 (DA) une fonction croissante avec la durée d'attente du receveur ; f_3 (AB) une fonction décroissante avec le nombre d'incompatibilités HLA classe I (A, B) entre donneur et receveur ; f_4 (DR) et f_4 (DQ), une fonction décroissante avec le nombre d'incompatibilité HLA classe II (DR et DQ) entre donneur et receveur ; f_5 (Age R, 45, 75) une fonction décroissante avec l'âge du receveur et selon deux seuils paramétrables (ici, 45 et 75 ans); f_6 (Age R, 45) une fonction croissante avec l'âge du receveur (inférieur à 45 ans) ; f_7 (FAG) une fonction décroissante avec l'indicateur de facilité d'accès à la greffe.

c) Principes généraux du modèle de simulation d'attribution de greffons rénaux

L'objectif du modèle de simulation est de reproduire le fonctionnement du processus d'attribution des greffons rénaux, ainsi que celui des entrées et des sorties de liste d'attente à partir de cohortes historiques réelles de donneurs et de receveurs sur une période de temps. Les modèles d'allocation actuellement simulés ne concernent que la simulation de l'allocation des greffons hors priorités. Les principes généraux de l'allocation d'organes sont préservés. Ces principes sont:

- La sélection des candidats pouvant être éligibles ou non pour le greffon considéré (groupe sanguin isogroupe, aucun anticorps anti-HLA avec le donneur considéré) ;
- L'attribution d'un des deux greffons rénaux d'un même donneur selon le score de priorisation des patients (avec une possibilité de dérogation) à l'équipe ayant réalisé le prélèvement ;
- L'attribution du second greffon selon des priorités séquentielles;
- En dehors des priorités, le second greffon est alloué selon un modèle d'allocation basé sur la combinaison du score de priorisation des patients [équation (2)] et un modèle géographique de distribution.

Dans le cadre de ces travaux, seuls le score de priorisation des patients (SPP) et le modèle géographique de distribution (MG) sont simulés. Ces simulations sont fondées sur l'hypothèse qu'aucune équipe ne refusera le greffon qui lui sera proposé et que le patient ayant le score d'allocation le plus élevé sera virtuellement greffé.

d) Fonctionnement du modèle de simulation d'attribution de greffons rénaux

Deux sources de données sont utilisées pour implémenter le modèle de simulation :

(i) une cohorte historique de donneurs, prélevés et greffés d'au moins un rein sur une période de temps (fichier source-donneur).

(ii) l'ensemble des patients en attente de greffe rénale au début de la période et l'ensemble des patients inscrits dans une équipe de greffe rénale au cours de la période considérée (fichier source-receveur).

Le processus de simulation comporte 6 étapes séquentielles qui forment ensemble une boucle (figure 3). Le déclenchement d'une boucle de simulation se fait par le

prélèvement d'un nouveau greffon chez un donneur (étape 1). Selon la date ce prélèvement, on regarde si des patients sont entrés ou sortis de la liste d'attente (étape 2). Il n'est pas exclu qu'un patient sorti de liste puisse y revenir par la suite (sortie temporaire). Ces actions permettent d'actualiser la liste d'attente (étape 3). La confrontation du greffon et des receveurs permet, dans un premier temps, d'écarter les receveurs non compatibles, et de conserver les seuls receveurs potentiels. Ces derniers sont par la suite classés par ordre décroissant selon le score de priorisation (étape 4). Le greffon est attribué au receveur ayant le score de priorisation simulé le plus élevé (étape 5), qui se trouve par conséquent, exclu de la liste d'attente (étape 6). On procède ainsi de manière itérative pour l'ensemble du flux de greffons jusqu'à ce que le dernier soit attribué. A la fin du processus de simulation, le résultat du modèle de simulation est récupéré dans un fichier constitué de patients virtuellement greffés par simulation.

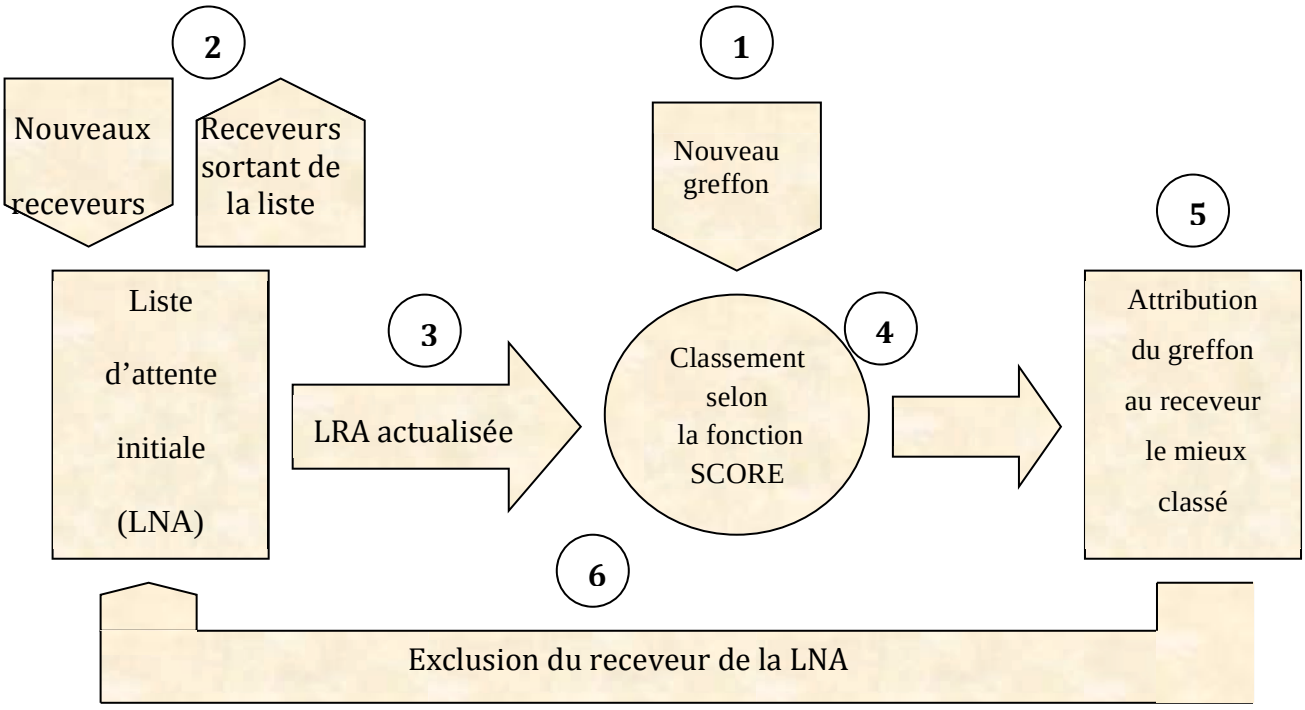


Figure 3 - Schéma du modèle de simulation

4.3.2 Phases de développement du modèle de simulation d'attribution des greffons rénaux

a) Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude pseudo-expérimentale basée sur des simulations à partir de cohortes historiques de donneurs, de candidats à la greffe rénale et de malades dialysés ayant des comorbidités cardiovasculaires, non-inscrits en liste d'attente mais dont on va simuler l'inscription.

b) Objectifs

Notre objectif principal est d'évaluer la faisabilité et les effets de bord potentiels de stratégies visant à améliorer l'accès à la greffe rénale aux patients ayant une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires. De façon plus spécifique, il s'agit d'estimer le délai optimal d'attente sur la liste nationale de greffe rénale, et d'optimiser le bénéfice de survie apporté par la greffe rénale chez ces patients.

c) Critères de non éligibilité

L'attribution des greffons rénaux est régie par des règles de répartition qui incluent différents niveaux de priorités pour des groupes spécifiques. Les enfants de moins de 18 ans bénéficient d'une priorité dite pédiatrique d'accès à la greffe rénale et n'étaient éligibles pour cette étude. En outre, la problématique des comorbidités cardio-vasculaires ne concerne pas ces jeunes malades.

d) Cohortes historiques utilisées pour les simulations

Les cohortes de données historiques sont issues du Système d'Information du Prélèvement et de Greffe (SIPG) de l'Agence de la biomédecine CRISTAL. La

période d'étude considérée est de 3 ans (1er janvier 2010 au 31 décembre 2012). Deux sources de données sont utilisées pour implémenter le modèle de simulation :

(i) Un fichier source-donneur qui comprend 7 575 greffons rénaux prélevés et greffés historiquement entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2012. Ce fichier sert à alimenter la plateforme de simulation. Les différentes priorités constituent 24 % de l'ensemble de ces greffons auxquels nous préservons le même receveur alloué dans la réalité.

(ii) Un fichier source-receveur qui est constitué d'une cohorte historique de candidats à la greffe rénale sur la période 2010-2012 (Cohorte E1), à laquelle viendront s'ajouter deux cohortes fictives de 2 000 candidats à la greffe dont on veut simuler l'inscription en liste d'attente et/ou l'accès à la greffe (cohortes E3-A et Cohortes E3-B).

e) Constitution des cohortes historiques utilisées pour les simulations

- *Constitution de la cohorte historique E1*

La cohorte historique E1 est constituée de 19 701 candidats à la greffe rénale. Elle a été sélectionnée à partir de la base de données CRISTAL. Au 1er janvier 2010, 7 509 patients inscrits en liste d'attente vont alimenter le modèle de simulation à son démarrage et 12 192 autres patients seront inclus au cours des 3 années de simulation. Les informations sur les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires, le handicap et les modalités de traitement de ces patients ont été extraites de l'application de gestion de la dialyse (DIADEM) à la dernière date de suivi la plus proche de leur inscription en liste d'attente.

- Constitution de 2 cohortes fictives de 2 000 candidats

Processus de sélection

Il s'agit de deux cohortes de 2 000 candidats à la greffe rénales (Cohortes E3-A et E3-B) dont on veut simuler l'inscription en liste d'attente et/ou l'accès à la greffe. La constitution de ces deux cohortes s'est faite en trois étapes :

(i) Nous avons sélectionné à partir de la base de données CRISTAL, une cohorte historique de nouveaux inscrits entre le 1er Janvier 2008 et le 31 Décembre 2012 et âgés de 18 à 80 ans (cohorte E2). Cette cohorte sera utilisée pour simuler le groupe ABO et le HLA (A, B, DR, DQ) d'une cohorte historique des patients dialysés non inscrits en liste d'attente (Cohorte E3).

(ii) Cette dernière (Cohorte E3) a été sélectionnée à partir des bases de données DIADEM. Il s'agit d'une cohorte historique de patients adultes (âgés de 18 à 80 ans) prévalents en dialyse au 31 décembre 2009 et incidents entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2012. Les comorbidités cardiovasculaires et non cardiovasculaires, le handicap et les modalités de traitement de ces patients ont été récupérées à la date de suivi la plus récente se situant entre janvier 2010 et décembre 2012. Cette cohorte ainsi constituée n'a jamais bénéficié dans la pratique courante d'une inscription en la liste nationale d'attente de greffe rénale. Nous ne disposons donc pas pour ces patients, d'informations sur la date d'inscription en liste d'attente, ni sur le groupe sanguin, le HLA et le taux de greffons incompatibles (TGI). Nos stratégies simulées visent à améliorer l'accès à la greffe aux malades ayant au

moins une comorbidité cardiovasculaire et non immunisés. Nous avons imputé la valeur nulle au TGI et puis simulé:

- le groupe sanguin ABO et le HLA (A, B, DR, DQ) à partir des valeurs de ces variables connues dans la cohorte E2 précédemment sélectionnée;
- et une date d'inscription fictive pour chacun de ces patients par tirage au sort d'une date entre le 1er janvier 2010 et du 31 décembre 2012 afin de se rapprocher d'un changement de pratique d'inscription réparti dans le temps. Ce tirage au sort d'une date d'inscription matérialise le changement de politique d'inscription.

(iii) Nous avons par la suite procédé à partir de la cohorte E3 précédemment sélectionnée, à un tirage aléatoire sur condition spécifique, de deux cohortes historiques fictives (cohorte E3-A et cohorte E3-B) de 2 000 patients chacune, âgés de 18 à 80 ans, ayant au moins une comorbidité cardiovasculaire. La cohorte fictive E3-A comporte des malades prévalents en dialyse au 31 décembre 2009 et des malades incidents entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2012. Elle est utilisée pour simuler un accès augmenté mais non accéléré à la liste d'attente. La cohorte fictive E3-B ne comporte que des malades incidents récemment dialysés et est utilisée pour simuler un accès augmenté et accéléré à la liste d'attente.

Procédure et conditions de réalisation du tirage au sort

Pour les deux cohortes fictives E3-A et E3-B, le tirage au sort a été réalisée sous la condition spécifique que les décès ou les perdus de vue survenus dans

la période d'étude (1er janvier 2010 et le 31 décembre 2012) soient postérieurs à la date d'inscription fictive imputée. Lorsque cette condition n'était pas respectée, le patient était exclu.

Cette disposition nous permet de disposer de deux cohortes fictives E3-A et E3-B dont la survie en dialyse correspond à la survie réelle en dialyse, l'inscription n'étant pas censée modifier la durée de vie qu'il n'y a pas lieu de simuler. La cohorte E3-B a été sélectionnée sous la condition supplémentaire que la durée de dialyse à l'inscription fictive soit inférieure à 12 mois.

Calcul de la survie en dialyse et de la survie en liste d'attente des patients des cohortes fictives E3-A et E3-B

La date d'origine est la date d'inscription fictive imputée et la date de point (31 décembre 2012 pour les patients vivants, la date des dernières nouvelles ou la date de décès). La durée de survie en liste d'attente est le délai entre la date d'inscription fictive et la date de point. La durée de survie en dialyse est le délai entre la date de démarrage de la dialyse et la date de point.

Les deux cohortes fictives de 2 000 candidats à la greffe rénale (E3-A et E3-B) ainsi constituées vont chacune être simulées selon un scenario spécifique, pour alimenter le fichier source-receveur de « vrais » candidats à la greffe rénale sur la période 2010-2012 (Cohorte E1).

f) Description des scénarios de simulation

Trois scénarios basés sur le nouveau score d'allocation ont été simulés :

(i) Dans le premier scénario (scénario S1), nous avons choisi d'augmenter l'accès à la liste d'attente de greffe rénale aux patients de la cohorte historique E3-A en les

inscrivant virtuellement sur la liste d'attente, sans pour autant leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale.

(ii) Dans le second scénario (scénario S2), la stratégie consistait d'augmenter l'accès à la liste d'attente de greffe rénale aux patients de la cohorte historique E3-A (n = 2 000) en les inscrivant virtuellement sur la liste d'attente, et de leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 100 points sans limite de temps.

(iii) Dans le troisième scénario (scénario S3), nous avons à la fois virtuellement augmenté l'accès à la liste d'attente de greffe rénale aux patients de la cohorte historique E3-B (n = 2000), et accéléré leur accès à la greffe rénale en accordant un bonus de 150 points la première année d'inscription et de manière dégressive jusqu'à 0 la seconde année.

4.3.3 Simulation de la survie post-greffe globale des patients greffés par simulation

La simulation de la survie post-greffe des patients est un élément important dans l'évaluation des résultats attendus des scénarios d'allocation testés. Le fait de greffer des patients plus ou moins à risque peut avoir des conséquences importantes sur la survie post-greffe globale.

Pour la simulation de la survie post-greffe, nous avons utilisé est la méthode de la transformée inverse (Bender, 2005). Cette méthode requière de disposer d'un modèle de survie post-greffe le plus prédictif possible, afin d'éviter les erreurs de prédiction.

a) Estimation de la fonction de risque de chaque patient greffé virtuellement

Nous avons utilisé les paramètres et la fonction de risque de base (« baseline ») de la survie du patient-greffon après greffe rénale **(équation [1])**, précédemment estimés dans le chapitre 2 section 2 (page 128) pour estimer la fonction de survie de chaque patient virtuellement greffé à partir de ses caractéristiques.

Nous avons par la suite généré pour chaque patient un nombre aléatoire entre 0 et 1 de manière uniforme. Ce nombre aléatoire généré constitue le taux de survie post-greffe individuel simulé du patient (i.e. si Alea (i)=0.7, alors le taux de survie simulé du patient i sera de 70 %). Lorsque la fonction de survie n'atteint pas 0 % par manque de recul, il arrive que le nombre aléatoire généré soit inférieur au minimum de cette fonction. Dans une telle situation, nous faisons l'hypothèse que le patient est toujours vivant (donc censuré) à la durée maximale de survie déterminée.

b) Estimation de la durée de survie de chaque patient greffé virtuellement

A partir du taux de survie simulé et de la fonction de survie, nous pouvons définir la durée de survie de chaque patient qui correspond à l'abscisse du croisement entre le taux de survie simulé et la courbe de survie du patient. Lorsque l'ensemble des délais de survie des patients greffés est connu nous avons construit la courbe de survie simulée par la méthode de Kaplan-Meier.

4.3.4 Critères de jugement pour ces simulations réalistes

Le critère principal de jugement pour ces simulations réalistes était de réduire à la fois le taux d'échecs en liste d'attente et le taux d'échecs post-greffe rénale, en optimisant le bénéfice de survie apporté par la greffe chez ces patients.

4.3.5 Résumé des résultats

a) Survie observée en dialyse des différentes cohortes historiques simulées

Au 31/12/2012 (date de point), le taux brut de décès observé en liste d'attente pour les patients sélectionnés par tirage au sort était de16,3 % pour la cohorte historique E3-A, alors qu'il était de 20,7 % pour la cohorte E3-B.

b) Devenir des patients en liste nationale d'attente selon les différents scenarios de simulation

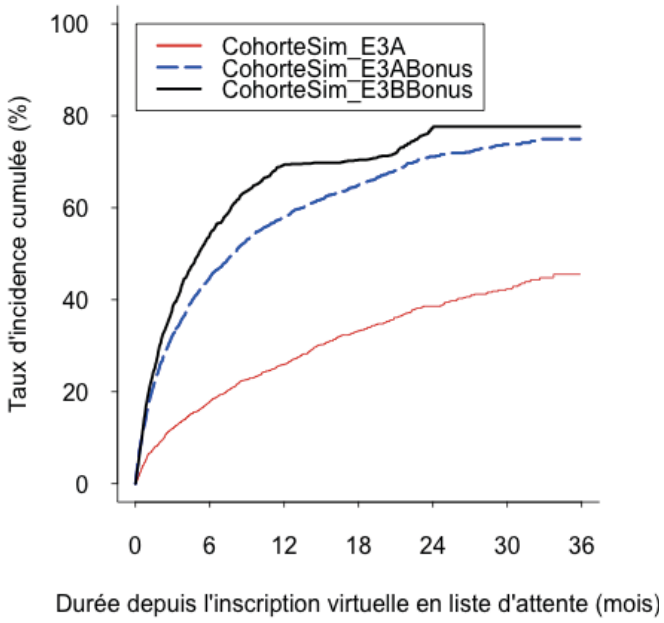
Sous le scénario S1, 31,8 % (n = 635) des patients de la cohorte historique E3-A ont virtuellement bénéficié d'une greffe rénale au 31/12/2012, et 12,9 % (n = 257) sont décédés, alors que ces taux bruts étaient respectivement de 60,9 % (n = 1 217) et de 8,8 % (n = 176) pour les patients de la cohorte E3-A simulée selon scénario S2. Sous le scénario de simulation S3, le taux brut d'accès à la greffe rénale des patients de cohorte historique E3-B était de 64,2 % (n = 1 283) et celui de décès était de 8,6 % (n = 172) [Tableau III].

Tableau III : Devenir des patients des cohortes simulées pour bénéficier virtuellement de la greffe rénale au 31/12/2012 selon les différents scenarii de simulation.

	Cohorte E3-A simulée selon scénario S1 † n = 2 000	Cohorte E3-A simulée selon scénario S2 § n = 2 000	Cohorte E3-B simulée selon scénario S3 * n = 2 000
Décès, %	12,9	8,8	8,6
Greffe, %	31,8	60,9	64,2
Censure, %	55,3	30,3	27,2

† Scénario S1 vise à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients de la cohorte E3-A, sans pour autant leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale ;
§ Scénario S2 vise à la fois à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients cohorte E3-A, et à leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 100 points sans limite de temps ;
* Scénario S3 vise à la fois à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients cohorte E3-B, et à leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 150 points la première année d'inscription et jusqu'à 0 point de manière dégressive sur la seconde année.

Conformément à l'attendu, la probabilité d'accès à la greffe rénale et la cinétique étaient moins bonne sous le scenario S1 que pour le scenario S2 et le scenario S3, (Figure 4).

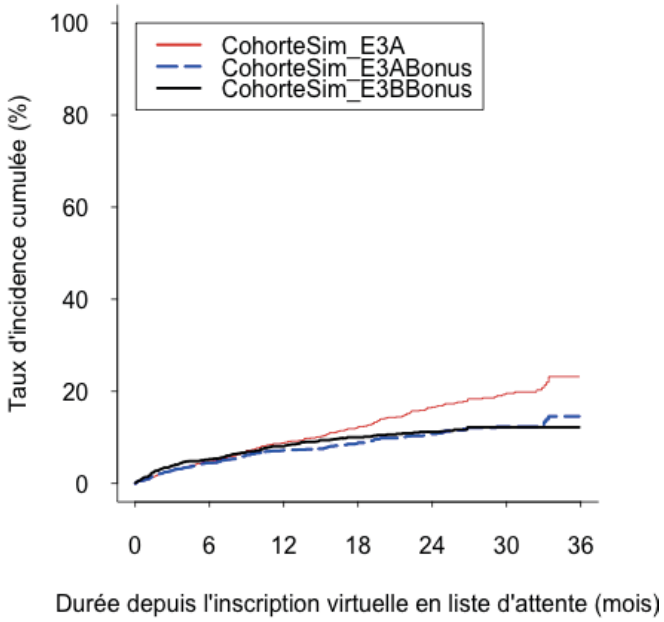


	Effectifs et taux d'incidence cumulée de greffe rénale				
	6 mois n [%, IC 95%]	12 mois n [%, IC 95%]	18 mois n [%, IC 95%]	24 mois n [%, IC 95%]	30 mois n [%, IC 95%]
Cohorte E3-A simulée selon le scénario 1†	1330 [17,9; 16,2-19,7]	922 [26,0 ; 24,0-28,1]	595 [33,2 ; 30,9-35,6]	319 [38,6 ; 36,0-41,1]	144 [42,3 ; 39,4-45,2]
Cohorte E3-A simulée selon le scénario 2§	875 [44,9; 42,6-47,1]	494 [57,9 ; 55,5-60,2]	276 [64,9; 62,5-67,2]	126 [71,1 ; 68,6-73,5]	50 [73,8 ; 71,1-76,3]
Cohorte E3-B simulée selon le scénario 3*	667 [54,1; 51,8-56,4]	270 [69,3; 67,0-71,5]	172 [70,3; 68,0-72,5]	58 [77,4 ; 74,9-79,7]	21 [77,6 ; 75,1-80,0]

† Scénario S1 vise à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients de la cohorte E3-A, sans pour autant leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale ;
§ Scénario S2 vise à la fois à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients cohorte E3-A, et à leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 100 points sans limite de temps ;
* Scénario S3 vise à la fois à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients cohorte E3-B, et à leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 150 points la première année d'inscription et jusqu'à 0 point de manière dégressive sur la seconde année.

Figure 4- Taux d'incidence cumulée pour l'accès à la greffe rénale selon les scenarii de simulation

La cinétique et la probabilité de décès en liste d'attente variaient selon le scénario simulation utilisé (Figure 5). La probabilité de décès était similaire (~8-10 %) durant les 15 premiers mois d'inscription virtuelle sur la liste pour ces trois cohortes, puis augmentait significativement pour atteindre 20 % à 30 mois pour la cohorte E3-A simulée selon le scénario S1, alors qu'elles restait toujours similaires (12 % au plus) pour les cohortes E3-A simulée selon le scénario S2 et E3-B simulée selon le scénario S3.



	Effectifs et taux d'incidence cumulé de décès [95 %]				
	6 mois n [%, IC 95%]	12 mois n [%, IC 95%]	18 mois n [%, IC 95%]	24 mois n [%, IC 95%]	30 mois n [%, IC 95%]
Cohorte E3-A simulée selon le scénario 1[†]	1330 [4,8; 3,9-5,8]	922 [8,8; 7,6-10,2]	595 [12,2; 10,7-14,0]	319 [16,6; 14,6-18,7]	144 [19,6; 17,2-22,1]
Cohorte E3-A simulée selon le scénario 2[§]	875 [4,5; 3,6 -5,5]	494 [7,2; 6,1-8,5]	276 [8,8; 7,5-10,3]	126 [10,7; 9,2-12,4]	50 [12,3; 10,5-14,3]
Cohorte E3-B simulée selon le scénario 3[*]	667 [5,3; 4,3-6,4]	270 [8,1; 6,8-9,4]	172 [10,0; 8,6-11,6]	58 [11,2; 9,6-12,9]	21 [12,2; 10,4-14,2]

[†] Scénario S1 vise à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients de la cohorte E3-A, sans pour autant leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale ;

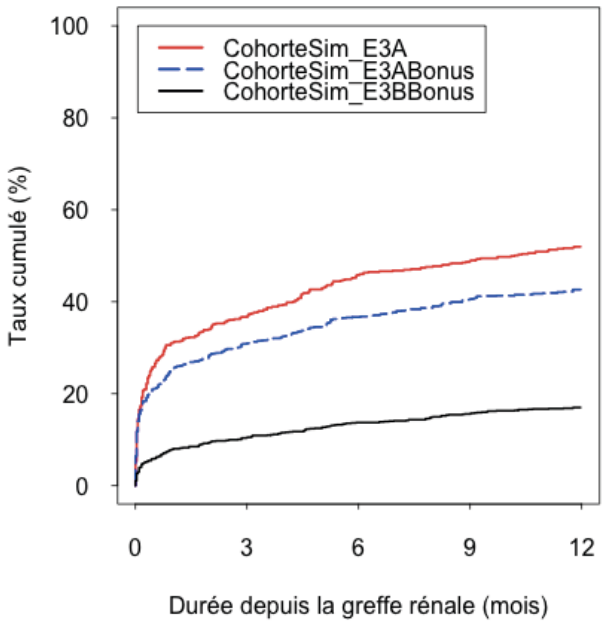
[§] Scénario S2 vise à la fois à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients cohorte E3-A, et à leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 100 points sans limite de temps ;

[*] Scénario S3 vise à la fois à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients cohorte E3-B, et à leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 150 points la première année d'inscription et jusqu'à 0 point de manière dégressive sur la seconde année.

Figure 5 - Taux d'incidence cumulée de décès en liste d'attente selon les scenarios de simulation

c) Survie patient-greffon des patients virtuellement greffés

Le taux cumulé de décès après greffe rénale est plus élevée en tous points du temps pour la cohorte simulée selon le scenario S1 que pour les cohortes simulées selon le scenario S2 ou S3 (Figure 6).



	Effectifs et taux cumulé de décès post-greffe rénale				
	0 mois n [%, IC 95%]	3 mois n [%, IC 95%]	6 mois n [%, IC 95%]	9 mois n [%, IC 95%]	12 mois n [%, IC 95%]
Cohorte E3-A simulée selon le scénario 1[†]	635 [5,4; 3,6-7,1]	402 [36,7; 32,8-40,3]	344 [45,8; 41,8-49,6]	325 [48,8; 44,8-52,6]	305 [52,0; 47,9-55,7]
Cohorte E3-A simulée selon le scénario 2[§]	1217 [6,4; 5,0-7,8]	841 [30,9; 28,3-33,4]	771 [36,6; 33,9-39,3]	724 [40,5; 37,7-43,2]	698 [42,6; 39,8-45,4]
Cohorte E3-B simulée selon le scénario 3[*]	1283 [1,1; 0,5-1,7]	1149 [10,4 ; 8,8-12,1]	1107 [13,7; 11,8-15,6]	1083 [15,6; 13,6-17,6]	1065 [17,0; 14,9-19,0]

[†] Scénario S1 vise à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients de la cohorte E3-A, sans pour autant leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale ;
[§] Scénario S2 vise à la fois à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients cohorte E3-A, et à leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 100 points sans limite de temps ;
[*] Scénario S3 vise à la fois à augmenter virtuellement l'accès à la liste d'attente aux patients cohorte E3-B, et à leur accorder une priorité d'accès à la greffe rénale en leur attribuant un bonus de 150 points la première année d'inscription et jusqu'à 0 point de manière dégressive sur la seconde année.

Figure 6 - Taux cumulé d'échecs précoces post-greffe rénale

Conclusion

Cette plateforme a permis d'étudier le devenir sur la liste d'attente de greffe et ainsi que le devenir post-greffe des patients ayant une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires sous différents scenarii de simulation qui visaient à améliorer leur accès à la liste d'attente et/ou à la greffe rénale. Elle a permis de montrer de manière indéniable qu'un accès rapide à la liste d'attente et à la greffe rénale des malades ayant au moins une comorbidité cardiovasculaire, diabétiques ou non, parce qu'il réduit le facteur pronostic majeur de l'échec de greffe précoce qu'est la durée de dialyse avant greffe, permettrait d'espérer de bons résultats. Il apparaît sans conteste que les stratégies visant à optimiser l'accès à la greffe rénale pour les patients en IRCT, ayant une ou plusieurs comorbidités cardiovasculaires pourraient s'appuyer sur deux leviers principaux : (i) augmenter l'accès à la liste d'attente pour ces patients en facilitant leur inscription, (ii) et favoriser leur accès à la greffe le plus rapidement possible en leur attribuant des priorités d'accès. Pour ces patients, ces deux leviers sont un gage permettant de réduire efficacement à la fois le risque de décès ou de retrait de liste pour aggravation de maladie non compatible avec la greffe rénale et le risque d'échecs post-greffe rénale.

6. Discussion générale

6.1 Synthèses des principaux résultats des travaux présentés

Ce travail de thèse est centré sur la problématique de l'optimisation des pratiques et des stratégies de prise en charge de la maladie rénale chronique chez les diabétiques de type 2. Le développement qui s'en est suivi s'est organisé autour de trois grands axes de recherche :

- le premier axe a permis de faire un état des lieux des tendances récentes concernant l'épidémiologie et la prise en charge de la maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques, (i) tant en amont du stade terminal de l'insuffisance rénale chronique (ii) qu'au stade terminal de l'affection;
- le second axe a permis d'étudier l'effet propre au diabète de type 2 parmi les principaux facteurs influençant (i) le décès en liste d'attente de greffe rénale ou la sortie de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale ; et (ii) le devenir post-greffe rénale des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux ;
- le troisième axe a permis de mesurer l'impact potentiel de scénarios accélérant virtuellement l'accès à la greffe rénale pour les patients ayant au moins une comorbidité cardiovasculaire, qu'ils soient ou non diabétiques de type 2.

En utilisant les données d'enquêtes (ENTRED 2001 et 2007), la première étude du premier axe de recherche (Assogba, 2012) a montré que la prévalence de la maladie rénale chronique chez les patients diabétiques de type 2 était élevée (29 - 47 %) en France, et sous-estimée du fait des insuffisances du dépistage de la maladie rénale chronique (Middleton, 2006). L'évaluation des pratiques de dépistage a été réalisée sur la base des remboursements des dosages de la créatinine sérique ou de

l’albuminurie/protéinurie. Nous avons montré que le dosage annuel de la créatinine sérique tel que recommandé (Bonnet, 2011) était le plus pratiqué (82-85 % en 2007). En revanche, le dosage de l’albuminurie/protéinurie l’était moins (29-37 % en 2007). Il ressort de cette étude que bien que le dosage annuel de la créatinine sérique apparaît être optimal, celui de l’albuminurie/protéinurie reste encore très peu pratiqué en routine, et nettement en dessous de l’objectif de 80 % de réalisation annuelle de ces examens qui était attendu en 2008. Ces résultats corroborent ceux de Middleton *et al.* (Middleton, 2006), qui ont montré au Royaume-Uni en 2006, que sur une période de deux ans, ce dosage (albuminurie/protéinurie) n’était pratiqué que chez 55 % des personnes diabétiques. Ces résultats confirment les difficultés pratiques du dépistage de la maladie rénale chronique par la mesure de l'albuminurie/protéinurie, du fait des limites inhérentes au recueil des urines des 24 heures (Dyer, 2004). Les facteurs indépendamment associés à cette insuffisance du dépistage de la maladie rénale chronique chez le diabétique de type 2 relèvent des médecins, mais aussi des patients eux-mêmes. Le dépistage du risque rénal est plus souvent réalisé chez les personnes traitées par une polythérapie antidiabétique orale et insuline qui est un marqueur de la gravité du diabète (Bo, 2004 ; Ng 2010 ; Assogba 2013), ou chez les personnes qui réalisent au moins une consultation annuelle chez un médecin spécialiste (endocrinologue, interniste) ou d'une hospitalisation dans un service spécialisé. Ce constat semble compatible avec le fait que les médecins ont tendance à favoriser des actions de prévention plus tertiaires que secondaires, c’est-à-dire réalisées chez les personnes les plus malades. Par contre, les personnes qui déclarent être insuffisamment informées sur le diabète, ou qui déclarent n'avoir reçues aucune recommandation sur le diabète de la part de leur médecin traitant étaient moins

souvent dépistées. Ces facteurs soulignent une pratique insuffisante de l'éducation thérapeutique chez ces personnes.

Un point important mis en évidence par ce travail est que de nombreux médecins et, probablement, certains laboratoires en France, continuent à reporter les résultats des dosages albuminurie/protéinurie en mg/L ou mg/24 H, malgré les recommandations internationale (Ginsberg, 1983 ; Dunn, 1990 ; Warram, 1996 ; Mosca, 2003 ; Levey, 2005 ; NICE, 2008 ; Levin, 2008) encourageant la mesure des ratios albuminurie/créatininurie (A/C) ou protéinurie/créatininurie (P/C). L'amélioration du dépistage de la maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques de type 2 requière de renforcer l'éducation thérapeutique des personnes diabétiques elles-mêmes et d'insister auprès des médecins sur l'importance du suivi néphrologique chez les diabétiques. L'instauration d'une prise en charge multidisciplinaire avec le renforcement de la collaboration entre les médecins et les laboratoires d'analyse médicale à un stade précoce de la maladie, et une plus grande implication des personnes diabétiques pourraient permettre d'améliorer l'adhérence aux recommandations de prise en charge, notamment en encourageant la mesure des ratios albuminurie/Créatininémie ou protéinurie/Créatininémie. Cette mesure s'effectuant sur un échantillon aléatoire d'urine, permet de contourner l'obstacle pratique du recueil des urines des 24 heures.

Le contrôle de l'hypertension artérielle et/ou de l'albuminurie par l'utilisation des IEC/ARA II a prouvé son efficacité sur la réduction de la mortalité, et sur le ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique vers le stade terminal (Kshirsagar, 2000, Brenner, 2001, Hou, 2006). Dans notre étude, l'adéquation des prescriptions de traitements antihypertenseurs était sub-optimale et souligne la nécessité de renforcer à la fois le contrôle de la pression artérielle et la réduction de

l'albuminurie pathologique chez les personnes diabétiques de type 2 par la prescription adéquate des traitements antihypertenseurs/néphroprotecteurs.

Dans la seconde étude du premier axe de recherche (Assogba, 2014), nous avons utilisé les données du registre du REIN pour décrire les tendances récentes concernant l'épidémiologie et les pratiques de prise en charge : incidence de l'IRCT, caractéristiques des patients et contexte d'initiation du traitement de suppléance. Cette étude a permis de documenter l'existence de disparités géographiques d'incidence de l'IRCT selon le statut diabétique et le type, avec des taux d'incidence plus élevés dans les DOM comparativement à la métropole. On observe en outre, pour le cas particulier de l'IRCT associée au diabète de type 2, l'existence d'un gradient nord-est (incidence plus élevée) sud-ouest (moins élevée) en France métropolitaine. Ce gradient nord-est sud-ouest, est assez bien connu, et est en lien avec les variations géographiques de prévalence du diabète traité en population générale qui se présentent selon un gradient nord-est sud-ouest (Ricci, 2010), le niveau socioéconomique et la prévalence de l'obésité (Ward, 2009 ; Couchoud, 2012). Les différences de niveaux d'incidence de l'IRCT (en particulier l'IRCT associée au diabète de type 2) entre les DOM et la métropole pourraient être liées au contexte épidémiologique particulier du fait des habitudes diététiques, caractéristiques socioculturelles et génétiques différentes. Par ailleurs, cette étude a également permis de relever que l'augmentation de l'incidence de l'IRCT associée au diabète type 2 observée entre 2007 et 2011 (51,4 pmh en 2007 versus 56,1 pmh en 2011) en France (Couchoud, 2013), est en grande partie liée à une augmentation de l'effet résiduel de l'IRCT associée au diabète type 2 (part résiduelle non expliquée par l'évolution démographique), en particulier chez les patients âgés, et dans une moindre mesure à des facteurs populationnels tels le vieillissement de la population et la croissance démographique. Cette augmentation pourrait en partie

s’expliquer par l’amélioration de la prévention des complications cardiovasculaires, du fait de l’intensification des traitements par les IEC et les statines, et de l’augmentation de l'accès à la dialyse des patients diabétiques (Hsu 2004, Locatelli 2004, Van Dijk 2005).

Contrairement aux études précédemment publiées (Ritz 2005 ; Thomas 2005), mais corroborant les travaux menés en France par Thilly *et al.* en 2008, nous n'avons trouvé aucune association entre l’anémie dans le mois précédant le démarrage de la dialyse et le statut diabétique des patients. Les recommandations européennes (Locatelli, 2010) ont proposé en 2010, un objectif cible de 110-120 g / l d'hémoglobine à atteindre chez les patients diabétiques de type 2, ayant une maladie rénale chronique, et non dialysés. Bien que près de la moitié des patients diabétiques ou non (~ 50 %), aient été traités avant le démarrage de la dialyse par un agent stimulant de l’érythropoïèse (ASE), la plupart d’entre eux ne sont pas parvenus pas à atteindre les cibles thérapeutiques recommandées, ce qui traduit une prise en charge sub-optimale en prédialyse, sous réserve d’une durée de traitement par ASE relativement suffisante. Malheureusement, cette variable n’est pas actuellement colligée dans le registre REIN.

La présence de comorbidités cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2, notamment de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme cardiaque, influencent sans doute la décision d’initier la dialyse plus tôt avec une fonction rénale résiduelle élevée (DFG estimé ≥ 10 ml min-1 1,73 m-²) chez ces patients (Lassalle, 2010), et le plus souvent en urgence. Cette situation laisse supposer un recours tardif aux néphrologues, du fait d’une mauvaise préparation à la dialyse ou une rapide décompensation cardiaque. Sa persistance au cours des 5 années d’évolution reste très préoccupante et interpelle sur l’urgente nécessité de mieux organiser de l’offre de soins en amont afin de mieux préparer les patients à la dialyse.

Notre second axe de recherche s'est intéressé d'une part au devenir des patients inscrits en liste d'attente de greffe rénale, et d'autre part au devenir post-greffe rénale des patients transplantés. Ces études nous ont permis de montrer qu'en l'état actuel des pratiques d'inscription sur la liste nationale d'attente de greffe rénale en France, le diabète de type 2 n'est pas associé au risque de décès ou de retrait de liste pour aggravation de maladie non compatible avec la greffe rénale, ni à l'accès à la greffe rénale des malades inscrits en liste d'attente lorsque les caractéristiques sociodémographiques, les paramètres immunologiques, les caractéristiques de l'état de santé et les indicateurs de l'offre de soins sont pris en compte.

C'est en revanche la présence de comorbidités cardiovasculaires, quelles que soient leurs causes, diabétiques ou non, et la durée de dialyse qui apparaissent être les facteurs limitant l'accès à la greffe rénale et augmentant le risque de décès ou de retrait de liste d'attente pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale et le risque d'échecs précoces post-greffe rénale.

Contrairement aux précédentes études (Oniscu 2003; Alexander 1998; Wolfe, 2000; Ravanan 2010), mais corroborant les résultats d'une récente étude (Patibandla, 2012), nos résultats montrent que le diabète de type 2 n'est pas associé à l'accès à la greffe rénale après ajustement sur les caractéristiques sociodémographiques, les paramètres immunologiques, les caractéristiques de l'état de santé et les indicateurs de l'offre de soins. Patibandla *et al.* ont montré que la présence de nombreuses comorbidités et l'indice de masse corporelle élevé interviennent comme facteurs intermédiaires dans la relation entre le statut diabétique et l'accès à la greffe rénale. Ce qui permet d'expliquer l'absence d'association entre le statut diabétique et l'accès à la greffe

rénale après ajustement sur ces facteurs (comorbidités, l'IMC) et sur les autres caractéristiques des patients.

Dans cette étude évaluant l'impact du diabète sur le décès en liste d'attente ou le retrait de liste pour aggravation de la maladie en compétition avec la greffe rénale, l'âge apparaît comme un facteur prédictif important de décès ou de retrait de liste d'attente, mais pas de l'accès à la greffe rénale. L'absence d'association entre l'âge avancé et l'accès à la greffe rénale, est en rapport d'une part avec le système d'attribution des greffons rénaux qui instaure un certain degré d'appariement en âge entre donneur et receveur, et d'autre part avec l'augmentation du nombre de greffons issus de donneurs âgés. La moyenne d'âge de ces donneurs est passée de 42 ans en 2002 à 52,4 ans en 2011, dans le même temps, la proportion de donneurs de greffons rénaux âgés de 65 ans et plus est passée de 8 % à 26 % (Agence de la Biomédecine, 2011).

La présence de comorbidités, en particulier les comorbidités cardiovasculaires, est fortement corrélée à l'âge du receveur, et fortement associée à la fois à un risque élevé de décès ou de retrait de liste d'attente pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale et de décès post-greffe rénale (De Lima, 2012). Dans la présente étude, la présence d'au moins deux comorbidités cardiovasculaires est associée à un risque élevé de décès ou de retrait de liste d'attente pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale et à une probabilité moindre d'accès à la greffe rénale. L'impact des comorbidités cardiovasculaires sur le risque de décès ou de retrait de liste d'attente pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale n'est pas surprenant en soi. En revanche, leur effet sur l'accès à la greffe rénale l'est, et nous ne pouvons formellement pas écarter l'hypothèse que ces patients comorbides soient plus souvent mis en contre-indications temporaires. Cette question

nécessite d'être particulièrement approfondie à travers des études spécifiques d'autant plus que les règles actuelles d'allocation des greffons rénaux n'intègrent pas les comorbidités.

Dans notre étude, l'allongement de la durée de dialyse avant l'inscription sur la liste d'attente était associée à un risque élevé de décès en liste d'attente ou de retrait de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale. L'effet délétère de la dialyse sur la progression de l'athérosclérose est assez bien connu (Amann, 2003 ; Meier-Kriesche, 2004). La longue durée de dialyse expose les patients aux effets chroniques de l'insuffisance rénale chronique terminale, qui en retour augmente le risque de décès et d'altération du greffon. Elle est, en outre, un facteur de risque majeur de mortalité cardiovasculaire après transplantation rénale (Amann, 2003 ; Meier-Kriesche, 2004). Déjà dans les années 2000, Rabbat *et al*. en Ontario (Canada), avaient montré que le risque de décès en liste d'attente augmentait de 35 % pour chaque année passée en dialyse avant l'inscription sur liste d'attente. Ces observations sont cohérentes avec les résultats des précédentes études (Gill, 2005; De Lima, 2012), et interpellent sur la nécessité urgente d'optimiser le délai d'attente sur liste pour les patients ayant des comorbidités, notamment cardio-vasculaires.

C'est à cette question que s'est intéressé le troisième axe de ce travail, qui par le biais de plusieurs scénarios de simulation de données, a montré qu'un accès rapide à la liste d'attente et à la greffe rénale des malades ayant au moins une comorbidité cardiovasculaire, diabétiques ou non, parce qu'il réduit le facteur pronostic majeur de l'échec de greffe précoce qu'est la durée de dialyse avant greffe, permettrait d'espérer de bons résultats. Ceci devrait alimenter la réflexion des professionnels concernés et les travaux de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les bonnes pratiques d'inscription en liste d'attente.

6.2 L'apport et limites de ce travail

L'originalité de ce travail de thèse tient au fait qu'il a permis d'exploiter à la fois les données d'enquêtes auprès des personnes diabétiques (ENTRED), les données de la dialyse (DIADEM) et de greffe rénale (CRISTAL), une condition idéale et unique rendue possible grâce à une parfaite et étroite collaboration entre l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Agence de la biomédecine. Ce contexte méthodologique était favorable à l'évaluation des pratiques et des stratégies de prise en charge de la maladie rénale chronique chez les personnes diabétiques de type 2. Il a ainsi permis (i) d'étudier les tendances récentes concernant l'épidémiologie de la maladie rénale chronique chez le diabétique de type 2 et d'évaluer la qualité de sa prise en charge médicale, à la fois en amont du stade terminal et au stade terminal de l'affection, et (ii) de tester l'impact des scénarios de modification des stratégies de prise en charge par greffe rénale.

La principale limite de ce travail est le nombre relativement faible d'événements (décès ou de retrait de liste pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale) survenus au cours des 48 mois de suivi. Une situation conforme à l'attendu, compte tenu du processus de sélection utilitariste des candidats à la greffe rénale et l'amélioration de la survie des patients en dialyse au cours de ces dernières décennies. Ce manque de puissance pourrait expliquer l'absence d'association entre le statut diabétique de type 2 et le risque de décès ou de retrait de liste d'attente pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale. Malgré cette limite, notre étude a relevé l'association entre de nombreux facteurs et le risque de décès ou de retrait de liste d'attente.

Nos travaux indiquent la nécessité de renforcer les efforts de prévention chez les patients diabétiques dans les régions à fortes incidences, en particulier celles du Nord et de l'Est ainsi que dans les départements d'outre-mer. Ils mettent en évidence 6 points d'amélioration possibles :

1. Renforcer l'éducation thérapeutique chez les patients diabétiques de type 2 ;
2. Insister auprès des médecins sur l'importance du suivi néphrologique chez les personnes diabétiques de type 2;
3. Instaurer une prise en charge multidisciplinaire en renforçant la collaboration entre les médecins et les laboratoires d'analyse médicale à un stade précoce de la maladie, et en encourageant la mesure des ratios albuminurie/Créatininémie ou protéinurie/Créatininémie;
4. Renforcer le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie pathologique chez les personnes diabétiques de type 2 par la prescription des traitements antihypertenseurs/néphroprotecteurs conformément aux recommandations existantes;
5. Renforcer le suivi des patients diabétiques de type 2 en amont de la dialyse afin de mieux les préparer les patients à la dialyse ;
6. Accélérer l'accès à la liste d'attente aux patients, non pas diabétiques, mais plutôt porteurs de comorbidités cardiovasculaires en facilitant leur inscription, et favoriser leur accès à la greffe en leur attribuant des priorités d'accès.

7. Conclusion et perspectives

Du point de vue épidémiologique, nos travaux fournissent des réponses précises à des questions clés sur l'optimisation des stratégies de prise en charge médicale de la maladie rénale chronique, et des pistes d'amélioration possibles se dégagent nettement.

La prévalence de la maladie rénale chronique chez ces patients diabétiques de type 2, bien que sous-estimée par un dépistage insuffisant, reste élevée (29 - 47 %) en France. Les facteurs associés à cette insuffisance de dépistage concernent à la fois les patients, les médecins et les professionnels des laboratoires d'analyse médicale. Il devient urgent de (i) renforcer la sensibilisation des patients eux-mêmes, (ii) d'insister auprès des médecins sur l'importance du suivi néphrologique chez les diabétiques de type 2, (iii) et de renforcer la collaboration entre les médecins et les laboratoires d'analyse médicale à un stade précoce de la maladie afin d'améliorer l'adhérence aux recommandations, en encourageant la mesure des ratios albuminurie/Créatininémie ou protéinurie/Créatininémie.

L'adéquation des prescriptions de traitements antihypertenseurs/néphroprotecteurs paraît également être sub-optimales et soulignent la nécessité de renforcer le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie pathologique chez les personnes diabétiques par la prescription des traitements conformément aux recommandations lorsque indiquée.

L'augmentation actuelle de l'incidence de l'IRCT associée au diabète, est principalement liée à l'augmentation de l'effet résiduel de l'IRCT associée au diabète de type 2, c'est-à-dire à la part non expliquée par l'évolution démographique.

Le fait le plus préoccupant est la persistance du recours tardif des patients aux néphrologues, en particulier des patients diabétiques de type 2, qui pourrait être liée à une mauvaise préparation à la dialyse ou à une rapide décompensation cardiaque. Cette situation souligne l'urgente nécessité de mieux organiser de l'offre de soins en amont afin de mieux préparer les patients à la dialyse.

Face à la pénurie croissante de greffons rénaux et la volonté manifeste d'allouer ces organes sur des critères d'équité et d'éthique, les règles d'attribution sont continuellement réévaluées. Cependant, de nombreuses disparités d'accès à la liste d'attente et à la greffe rénale, en défaveurs des patients diabétiques continuent à être reportées. Ceci a pour corollaire, une augmentation du risque de décès pour ces patients à toutes les étapes du processus de prise en charge de leur insuffisance rénale chronique terminale.

Ce constat suscite de nombreuses interrogations qui d'ailleurs, n'ont pas été formellement tranchées dans la littérature scientifique : Faut-il, du fait de la pénurie de greffons rénaux, accélérer leur accès à la greffe rénale en les priorisant ? Dès les années 2000 (EBRP, 2000 ; Gruessner, 2002), et très récemment encore (De lima, 2012 ; Bouaoun, 2013), certains auteurs ont suggéré de transplanter plus rapidement les patients diabétiques en leur accordant des priorités d'accès à la greffe rénale, afin d'éviter à long terme les effets délétères de la dialyse. Dans cette éventualité, quel serait alors le bénéfice « réel » attendu pour ces patients et à quels prix pour les autres patients en attente de greffe rénale ? Les travaux présentés ici s'inscrivent dans cette perspective et sont autant de pierres à la construction d'un édifice, loin d'être achevé cependant.

Bien qu'il soit actuellement reconnu en France que les patients diabétiques de type 2, en particulier âgés, soient moins souvent inscrits sur la liste d'attente de greffe rénale

par rapport aux patients non diabétiques, il apparaît in fine à l'issue de ce travail, qu'une fois inscrit sur liste d'attente, ce n'est pas le diabète en lui-même qui constitue un facteur de risque élevé de décès ou de retrait de liste d'attente pour aggravation de la maladie non compatible avec la greffe rénale, mais plutôt l'impact des comorbidités cardiovasculaires préexistantes et d'une longue durée de dialyse. Accélérer l'accès à la greffe rénale de ces patients, non pas diabétiques, mais plutôt porteurs de comorbidités cardiovasculaires, en les priorisant, leur octroieraient un bénéfice de survie certain en terme de réduction du risque de décès ou de retrait de liste d'attente et du risque d'échecs post-greffe rénale. Cependant, même si ce bénéfice paraît indéniable pour ces patients comorbides, il n'en demeure pas moins que l'impact de l'efficience des simulations sur l'accès à la greffe rénale des autres candidats devrait être étudié ultérieurement à pénurie de greffons rénaux identique. Dans un second temps, la réalisation de tests de sensibilité avec de moins « bon résultats » post-greffe paraît indispensable.

8. Références bibliographiques

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089–2100.
2. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130:461–70.
3. Blotière PO, Tuppin P, Weill A, *et al.* The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007; impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation. *Nephrol Ther.* 2010; 6:240–247
4. Johnson DW, Herzig K, Purdie D, *et al.* A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation.* 2000; 69:794-799.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, *et al*. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999; 341:1725-1730.
6. McClellan W, Flanders D. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:S65-S70.
7. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, *et al*. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA.* 2006; 296:421-6
8. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 39:S1-266, 2002 (suppl 1)

9. National Agency for Accreditation and Evaluation of Health Care (ANAES). Diagnosis of end-stage renal disease in adults. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272222/en/diagnosis-of-chronic-renal-failure-in-adults [Accessed May, 2014].
10. National Agency for Accreditation and Evaluation of Health Care (ANAES). Treatment strategies to slow the progression of chronic renal failure in adults. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272372/moyens-therapeutiques-pour-ralentir-la-progression-de-linsuffisance-renale-chronique-chez-ladulte [Accessed May, 2014].
11. Renal epidemiology and information network: 2010 annual report. Nephrologie & therapeutique 2012;5(suppl 1):S169–218.
12. Oniscu GC, Schalkwijk AA, Johnson RJ, *et al*. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *BMJ.* 2003; 327 (7426): 1261.
13. Alexander GC, Sehgal AR. Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor. *JAMA.* 1998;280:1148-1152.
14. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, *et al*. Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:1025-1033.
15. Zhang Y, Thamer M, Kshirsagar O, *et al.* Dialysis Chains and Placement on the Waiting List for a Cadaveric Kidney Transplant. *Transplantation 2014* May 3. [Epub ahead of print]
16. Dudley CR, Johnson RJ, Thomas HL, *et al*. Factors that influence access to the national renal transplant waiting list. *Transplantation* 2009;15;88(1):96-102.
17. Ravanan R, Udayaraj U, Ansell D, *et al*. Variation between centres in access to renal

transplantation in UK: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2010; 341: c3451

18. Villar E, Rabilloud M, Berthoux F, *et al.* A multicentre study of registration on renal transplantation waiting list of the elderly and patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:207-214.
19. Bayat S, Frimat L, Thilly N, *et al*. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2900-2907.
20. Programme d'actions de prévention et de prise en charge du diabète de type 2. [consulté le 12/05/2014]. Disponible à l'URL: http://www.sideralsante.fr/repository/pdfs/programme-actions-prevention-pri_2.pdf
21. Couchoud C, Stengel B, Landais P, *et al.* The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:411-418
22. Bashir S, Esteve J. Analysing the difference due to risk and demographic factors for incidence or mortality. *Int J Epidemiol.* 2000, 29:878-884
23. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPESI). Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
24. de Zeeuw D, Remuzzi, G, Parving, *et al.* Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.
25. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, *et al.* Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2004;329:828-32.
26. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Adigopula S, *et al.* Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and

proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;155:791-5.

27. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of competing risks in survival analysis. *J Am Stat Assoc.* 1999, 94:496-509
28. Gonen M, Heller G. Concordance probability and discriminatory power inproportional hazards regression. *Biometrika.* 2005, 92, 4, pp.965-970
29. Bender R, Augustin T, Blettner M. Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. Stat Med. 2006, 25(11):1978-9.
30. Assogba GF, Couchoud C, Roudier C, *et al.* Prevalence, screening and treatment of chronic kidney disease in people with type 2 diabetes in France: the ENTRED surveys (2001 and 2007). *Diabetes Metab.* 2012;38(6):558-66.
31. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, *et al.* The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:88–92.
32. Bonnet F, Gauthier E, Gin H, *et al.* Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function. *Diabetes Metab.* 2011;37(Suppl 2):S1–25.
33. Dyer AR, Greenland P, Elliott P, *et al.* Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 2004;160:1122–31.
34. Bo S, Ciccone G, Grassi G, *et al.* Patients with type 2 diabetes had higher rates of hospitalization than the general population. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(11):1196-201.
35. Ng E, McGrail KM, Jonhson JA. Risque d'hospitalisation dans une cohorte de cas de diabète de type 2. Ottawa: Statistique Canada. Rapports sur la santé. 2010:21(3). 8 p. Disponible à l'URL: http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2010003/article/11326-fra.pdf. [consulté le 17/08/2013].
36. Assogba FAG, Penfornis F, Detournay B, *et al.* Facteurs associés à l'hospitalisation des personnes diabétiques adultes en France. Entred 2007. *Bull Epidémiol Hebd.* 2013;(37-38):454-63.

37. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, *et al*. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983;309:1543–6.

38. Dunn PJ, Jury DR. Random urine albumin:creatinine ratio measurements as a screening test for diabetic microalbuminuria – a five year follow up. *N Z Med J.* 1990;103:562–4.

39. Warram JH, Gearin G, Laffel L, *et al.* Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:930–7.

40. Mosca A, Paleari R, Ceriotti F, *et al.* Biological variability of albumin excretion rate and albumin-to-creatinine ratio in hypertensive type 2 diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1229–33.

41. NICE CKD Guidance - September 2008. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Available at: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG073NICEGuideline.pdf [Accessed May, 2014].

42. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, *et al*. Canadian Society of Nephrology, Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ. 2008;179:1154-62

43. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, *et al*. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:695–707.

44. Brenner BM, Cooper ME, De ZD, *et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345: 861–9.

45. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, *et al*. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006;354:131–40.

46. Assogba FG, Couchoud C, Hannedouche T, *et al.* French Renal Epidemiology and Information Network Registry. Trends in the epidemiology and care of diabetes mellitus-related end-stage renal disease in France, 2007-2011. *Diabetologia.* 2014;57(4):718-28.
47. Ricci P, Blotière PO, Weill A, *et al*. Treated diabetes: which trends between 2000 and 2009 in France? *Bull Epidémiol Hebd.* 2010; 425-431
48. Ward MM. Access to care and the incidence of end-stage renal disease due to diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:1032-1036
49. Couchoud C, Guihenneuc C, Bayer F, *et al*. Medical practice patterns and socio-economic factors may explain geographical variation of end-stage renal disease incidence. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:2312-2322
50. Couchoud C, Lassalle M, Jacquelinet C. REIN Report 2011. *Nephrol Ther.* 2013 Sep;9 Suppl 1:S3-6.
51. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, *et al*. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2004; 141:95-101
52. Locatelli F, Pozzoni P, del VL. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(Suppl 1):S25-S29
53. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, *et al.* Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int.* 2005; 67:1489-1499
54. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(Suppl 6):vi21-vi25
55. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C, *et al.* Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 2005; 165:466-469

56. Thilly N, Stengel B, Boini S, *et al*. Evaluation and determinants of underprescription of erythropoiesis stimulating agents in pre-dialysis patients with anaemia. *Nephron Clin Pract.* 2008; 108:c67-c74

57. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, *et al*. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:2846-2850

58. Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L, *et al*. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int.* 2010; 77:700-707

59. Patibandla BK, Narra A, DeSilva R, *et al*. Access to renal transplantation in the diabetic population-effect of comorbidities and body mass index. *Clin Transplant.* 2012;26(3)

60. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité 2011 de l'activité de prélèvement et de greffe de l'agence de la biomédecine. Disponible à l'URL: http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/accueil.htm. [consulté le 12/05/2014].

61. De Lima JJ, Gowdak LH, de Paula FJ, *et al*. Which patients are more likely to benefit from renal transplantation? *Clin Transplant.* 2012; 26(6):820-5.

62. Amann K, Tyralla K, Gross ML, *et al*. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 2003;60 Suppl 1:S13-21.

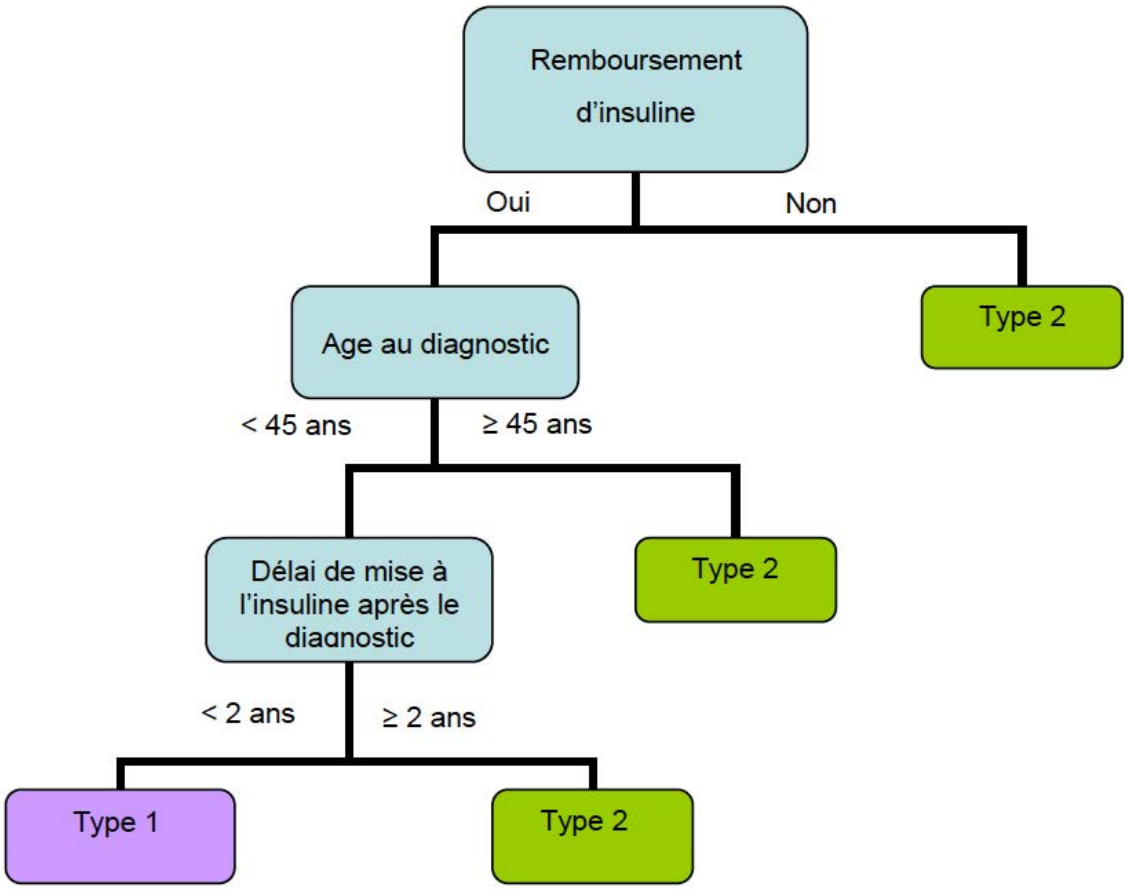
63. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, *et al*. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2004; 4(10):1662-8.

64. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, *et al*. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc*

Nephrol. 2000;11(5):917-22.

65. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, *et al*. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005;68(5):2345-51.
66. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15 Suppl 7: I.
67. Gruessner RW. Should priority on the waiting list be given to patients with diabetes: pro. *Transplant Proc.* 2002 Aug;34(5):1575-6.
68. Bouaoun L, Villar E, Ecochard R, *et al.* Excess risk of death increases with time from first dialysis for patients on the waiting list: implications for renal allograft allocation policy. *Nephron Clin Pract.* 2013;124:99-105.

Annexe 1 : Algorithme de typologie du diabète



Annexe 2 : Simulation de la survie du patient-greffon en fonction des facteurs de risque

