



HAL
open science

Validation et application d'un système de scores pronostiques multidimensionnels de la survie du greffon comme critère de jugement principal des essais thérapeutiques en transplantation rénale

Gillian Divard

► To cite this version:

Gillian Divard. Validation et application d'un système de scores pronostiques multidimensionnels de la survie du greffon comme critère de jugement principal des essais thérapeutiques en transplantation rénale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03470905

HAL Id: dumas-03470905

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03470905v1>

Submitted on 8 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 269

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Validation et application d'un système de scores pronostiques
multidimensionnels de la survie du greffon comme critère de jugement
principal des essais thérapeutiques en transplantation rénale

Présentée et soutenue publiquement
le 31 octobre 2019

Par

Gillian DIVARD

Né le 28 avril 1988 à Nantes

Dirigée par M. Le Professeur Alexandre Loupy, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Christophe Legendre, PU-PH Président

M. Le Professeur Xavier Jouven, PU-PH

M. Le Professeur Alexandre Hertig, PU-PH

Remerciements

Je remercie sincèrement chacun des membres du jury d'avoir accepté de juger cette thèse.

Au Professeur Christophe Legendre, d'avoir accepté de présider mon jury. Vous m'avez inspiré tout au long de mon internat.

Au Professeur Xavier Jouven, d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre vision de la médecine est une source d'inspiration pour moi.

Au Professeur Alexandre Hertig, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir aidé à récupérer les données de l'étude Certitem.

A mon directeur de thèse, le Professeur Alexandre Loupy. J'apprends énormément à tes côtés. Ta vision unique de la recherche m'impressionne chaque jour .

Au Docteur Olivier Aubert, pour ses conseils et son aide pour l'analyse.

A l'équipe médicale, paramédicale, de recherche clinique et Sonia de Necker pour leur aide et leur bonne humeur.

Un remerciement aux différents investigateurs ayant participé à cette étude et notamment :

- Docteur Elodie Bailly et le Professeur Mathias Buchler à Tours et les investigateurs de l'étude Rituxerah
- Docteur Yi-Chun Xu-Dubois de l'hôpital Tenon à Paris et les investigateurs de l'étude Certitem
- Docteur Farsad Eskandary et le Professeur Georg Böhmig à Vienne pour l'étude Borteject.
- Les investigateurs de l'étude Transform

Aux médecins qui ont été déterminants pendant mes études, le Docteur David Trewick, le Professeur Bernard Planchon, le Professeur Pierre Pottier et le Professeur Jérôme Turret.

A ma famille :

A mon nuage limpide, mon âme sœur. Merci pour ton aide, tes conseils et ta patience.

A ma grand-mère, qui n'a pas eu assez de temps pour me voir terminer mon cursus.

A ma mère, merci de m'avoir toujours encouragé et soutenu.

A mes frères Kenny et Kevin et ma belle-sœur Karine, merci de votre soutien tout au long de mon cursus.

A ma belle-famille, Mai, Phuoc, Solange, Arthur pour leurs soutiens et leurs conseils.

A mes amis, d'enfance et de médecine qui m'ont accompagné, soutenu, encouragé, conseillé dans les bons et les mauvais moments :

- Nico, Timot, Vivien, Jean, Kevin, Paul, Emilie, Lucie, Téo...
- HH, Max, HP, Thomas, Hoël, Lise, Romain...

A mes co-internes et chefs, qui ont rendu cet internat inoubliable : Maureen, Juliette, Lin-Pierre, Pauline, Valentin, Nathalie, Oceane, Manal, Hamza, Raphael, JPB.

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS	4
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	6
ÉPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	6
AMELIORER L'ÉVALUATION DES PATIENTS ET LA STRATIFICATION DU RISQUE EN TRANSPLANTATION.....	7
CREATION DU SYSTEME DE SCORES PRONOSTIQUES DE LA SURVIE DU GREFFON EN TRANSPLANTATION RENALE.....	10
OBJECTIFS.....	15
PREMIERE PARTIE : METHODOLOGIE	17
CHAPITRE 1 : VALIDATION DU SCORE PRONOSTIQUE IBOX DANS TROIS ESSAIS THERAPEUTIQUES CONTROLES RANDOMISES.....	17
SELECTION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES	17
ACQUISITION DES DONNEES	17
GESTION DES DONNEES	18
VALIDATION DU SYSTEME IBOX.....	19
ANALYSES STATISTIQUES.....	19
CHAPITRE 2 : APPLICATION DU SYSTEME PRONOSTIQUE IBOX	20
DESCRIPTION DE L'ESSAI THERAPEUTIQUE TRANSFORM	20
ACQUISITION DES DONNEES	20
GESTION DES DONNEES	20
APPLICATION DU SYSTEME PRONOSTIQUE IBOX.....	22
ANALYSES STATISTIQUES.....	23
DEUXIEME PARTIE : RESULTATS	24
CHAPITRE 1 : VALIDATION DU SCORE PRONOSTIQUE IBOX DANS TROIS ESSAIS THERAPEUTIQUES CONTROLES RANDOMISES.....	24
DESCRIPTION DES 3 ESSAIS THERAPEUTIQUES.....	25
VALIDATION DU SYSTEME PRONOSTIQUE IBOX	31
CHAPITRE 2 : APPLICATION DU SYSTEME PRONOSTIQUE IBOX DANS L'ESSAI CONTROLE RANDOMISE TRANSFORM... 	35
ANALYSES DESCRIPTIVES.....	36
APPLICATION DU SYSTEME IBOX DANS L'ETUDE TRANSFORM	40
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION	48
CONCLUSION.....	52
BIBLIOGRAPHIE	53

ANNEXES 1..... 56

ANNEXES 2..... 57

Table des illustrations

Figure 1 : Évolution du nombre de patients avec une IRCT traitée par dialyse ou greffe entre 2012 et 2017.....	6
Figure 2 : Projection de l'évolution de l'incidence et de la prévalence d'IRCT en 2030 aux Etats-Unis.....	7
Figure 3 : Évolution des critères de jugements en fonction des traitements immunosuppresseurs.....	8
Figure 4 : Courbes de Calibration du score pronostique Full iBox.....	11
Figure 5 : Courbes de Calibration du score pronostique iBox dans les cohortes de validation externes européenne et Nord-américaine.....	14
Figure 5 : Courbe de survie du greffon estimée par la méthode Kaplan Meier dans l'étude Certitem.....	26
Figure 6 : Courbe de survie du greffon estimée par la méthode Kaplan Meier dans l'étude Rituxerah.....	29
Figure 7 : Courbe de survie du greffon estimée par la méthode Kaplan Meier dans l'étude Borteject.....	31
Figure 8 : Flow chart de la validation de l'iBox dans l'étude Certitem.....	32
Figure 9 : Flow chart de la validation de l'iBox dans l'étude Rituxerah.....	33
Figure 11 : Flow chart de la validation de l'iBox dans l'étude Borteject.....	34
Figure 12 : Courbes de Calibration du score pronostique full iBox dans les trois essais thérapeutiques à 3, 5 et 7 ans après évaluation.....	34
Figure 13 : Flow chart de l'application du système iBox dans l'étude Transform.....	35
Figure 14 : Fonction rénale et protéinurie à 12 mois en fonction du traitement dans l'étude Transform.....	37
Figure 15 : Fonction rénale et protéinurie à 24mois en fonction du traitement dans l'étude Transform.....	39
Figure 16 : score iBox fonctionnel à 12 mois après évaluation selon le traitement.....	41
Figure 17 : survie projetée à l'aide du score iBox fonctionnel à 4, 6, 8 et 11 ans après inclusion selon le traitement.....	41
Figure 18 : score iBox fonctionnel et immunologique à 12 mois après évaluation selon le traitement.....	42
Figure 19 : survie projetée à l'aide du score iBox fonctionnel et immunologique à 4, 6, 8 et 11 ans après inclusion selon le traitement.....	43
Figure 20 : score iBox fonctionnel, immunologique et histologique à 12 mois après évaluation selon le traitement.....	44
Figure 21 : survie projetée à l'aide du score iBox fonctionnel, immunologique et histologique à 4, 6, 8 et 11 ans après inclusion selon le traitement.....	44
Figure 22 : score iBox fonctionnel à 24 mois après évaluation selon le traitement.....	45
Figure 23 : survie projetée à l'aide du score iBox fonctionnel à 5, 7, 9 et 12 ans après inclusion selon le traitement.....	46

Liste des abréviations

Abréviation – Anglais - Français

IRCT – insuffisance rénale chronique terminale

HLA – human leukocyte antigen – antigènes des leucocytes humains

DSA – donor-specific antibodies – anticorps anti-HLA dirigés contre donneur

MFI – mean fluorescence intensity – Intensité de fluorescence moyenne

SD – standard deviation – deviation standard

ABMR – antibody-mediated rejection – rejet médié par anticorps

EI - écart interquartile

DFG – Débit de filtration glomérulaire

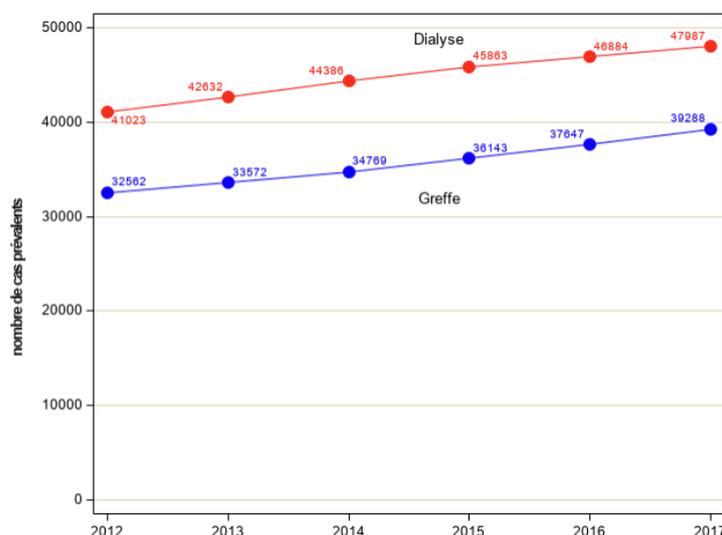
FDA – Food and Drug Administration

Introduction

Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique est un problème majeur de santé publique, 10 à 15% de la population mondiale serait touchée d'après une estimation de 2016 (1). Au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique, deux traitements de suppléance existent : la dialyse et la transplantation rénale. Depuis les premières transplantations rénales réalisées dans les années cinquantes par les équipes de J.P. Merrill à Boston et J. Hamburger à Paris, la transplantation est devenue progressivement le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) par rapport aux techniques de dialyse du fait de l'avantage que représente la transplantation rénale en termes de qualité, quantité de vie et de coût pour la société (2, 3, 4). Malgré les progrès réalisés afin de prévenir l'IRCT pendant les dernières décennies, le nombre de patients au stade d'IRCT a considérablement augmenté avec 87.275 patients en France fin 2017 contre 73.585 patients fin 2012 selon les données du registre R.E.I.N (5) (figure 1).

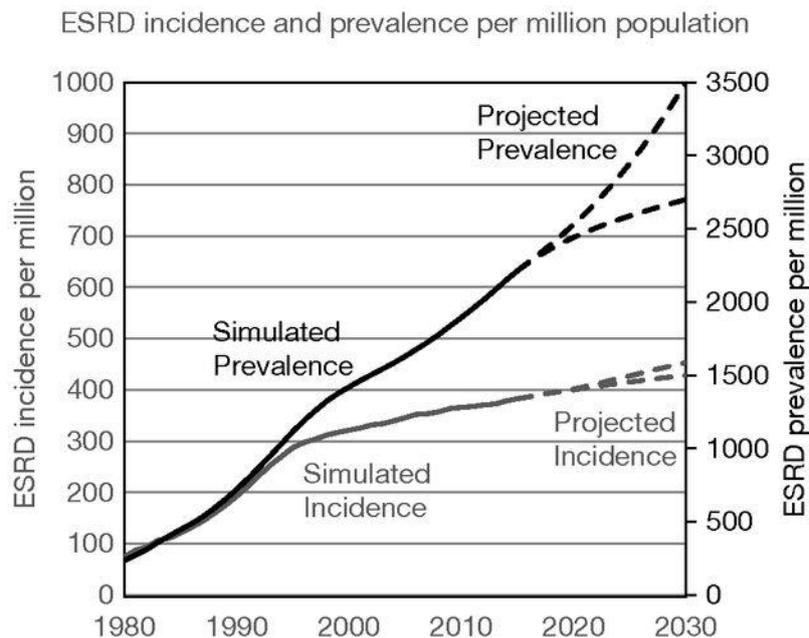
Figure 1 : Évolution du nombre de patients avec une IRCT traitée par dialyse ou greffe entre 2012 et 2017.



Source : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie R.E.I.N. 2017 Agence de la Biomédecine.

Une étude Nord-américaine récente estime que la prévalence de l'IRCT devrait encore augmenter d'environ 30% d'ici 2030 notamment en raison de l'épidémie mondiale de diabète et d'obésité (6) (figure 2).

Figure 2 : Projection de l'évolution de l'incidence et de la prévalence d'IRCT en 2030 aux Etats-Unis.



Source : *Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030*

Keith P et al. JASN Jan 2019, 30 (1) 127-135;

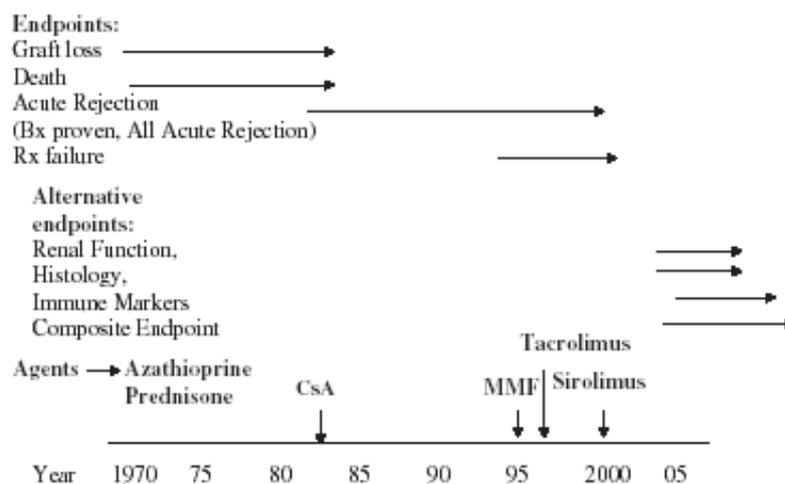
L'augmentation de la prévalence des patients avec IRCT, a eu pour conséquence de faire croître de 82 % le nombre de patients sur liste d'attente de transplantation sur une période de 10 ans et aggraver la pénurie d'organe avec actuellement quatre receveurs sur liste d'attente pour un greffon en France en 2018 (7). L'optimisation de la survie des greffons est donc actuellement une priorité pour les agences de régulations du médicament (*European Medicines Agency, Food & Drug Administration*) mais également les sociétés savantes en transplantation (*European Society of Organ Transplantation, the American Society for Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*) (8).

Améliorer l'évaluation des patients et la stratification du risque en transplantation

Depuis une quinzaine d'année, les essais thérapeutiques en transplantation rénale rencontrent des difficultés à trouver une différence entre deux traitements ou stratégies médicamenteuses du fait d'un manque de puissance statistique. Ceci est dû au faible nombre d'évènements (décès, perte du greffon) survenant précocement après transplantation. En effet, le pronostic d'une transplantation rénale s'est considérablement amélioré en soixante-dix ans

avec un taux de survie actuel à 10 ans de 76,3 % avec un donneur vivant et de 61,4% avec un donneur décédé d'après le dernier rapport R.E.I.N. publié en 2017 (5). Cet élément explique la difficulté de construire des essais thérapeutiques avec un critère de jugement dit « dur » comme la survie du greffon en transplantation. L'utilisation de celui-ci comme critère de jugement principal est difficile en pratique car il nécessite un nombre de sujet nécessaire important et un temps de suivi d'au moins 5 ans afin de trouver une différence entre deux traitements. Ces difficultés ainsi que les coûts inhérents à l'utilisation de ce critère a conduit à son abandon progressif comme critère de jugement principal dans les essais thérapeutiques en transplantation rénale au début années 90 (figure 3).

Figure 3 : Évolution des critères de jugements en fonction des traitements immunosuppresseurs.



Source : Evolution of endpoints for renal transplant outcome. American Journal of Transplantation, 3(8), 933-94;

Depuis une vingtaine d'années, d'autres critères dits de « substitutions » ont été utilisés seuls ou en association afin d'évaluer précocement l'effet d'un traitement sur le résultat d'une transplantation (9). Trois catégories de critères sont principalement utilisées : les critères fonctionnels (estimation du débit de filtration glomérulaire, protéinurie), histologiques (diagnostic de rejet, diagnostic de fibrose du greffon) et immunologiques (apparition d'un anticorps anti-HLA dirigé contre le greffon). L'utilisation de ces critères pose la question de leurs performances pronostiques pour prédire l'issue d'une transplantation (10, 11). En effet, le plus utilisé d'entre eux est l'estimation de la fonction rénale par le calcul du débit de filtration glomérulaire à l'aide formule *Modification of Diet in Renal Disease Study equation*. Celle-ci

est régulièrement utilisée comme critère de jugement principal d'évaluation à 1 an post-transplantation mais sa performance pronostique est médiocre avec une discrimination de seulement 0.594 pour prédire la survie du greffon à 5 ans (12, 13).

Pour répondre à cette problématique, les agences de régulations du médicament en Europe (European Medicines Agency) et aux États-Unis (Food & Drug Administration) ainsi que les sociétés savantes en transplantation, ont souligné la nécessité de développer des outils performants permettant de prédire précocement l'issue d'une transplantation. Les objectifs de ces outils sont de faciliter l'évaluation des patients après transplantation, d'aider les cliniciens lors des décisions thérapeutiques et d'améliorer les performances des essais thérapeutiques afin de favoriser l'arrivée de nouvelles molécules en transplantation (8).

Plusieurs scores de prédictions ont été créé dans ce but (14-20), à partir de cohortes de patients transplantés dans lesquelles des facteurs pronostiques ont été identifié comme associé à la survie du greffon. Devant la multiplication des scores de prédiction en médecine, les recommandations internationales TRIPOD ont été publiées en 2015 afin de mieux évaluer la qualité de ces scores (21). Lors de l'analyse des scores pronostiques existant en transplantation rénale selon les recommandations TRIPOD, il manque principalement :

- la description précise de la population dont est issu le score,
- la description des critères de performance du score dans l'étude comme le pouvoir discriminant (capacité à séparer les patients ayant des pronostics différents) et la calibration (distance entre les évènements prédits par le modèle et les évènements réellement observés) du score,
- la validation externe sur des cohortes indépendantes attestant de l'exportabilité du score.

Dans ce contexte, un système de scores pronostiques a été créé à l'initiative du Professeur Alexandre Loupy dans l'unité INSERM UMR 970 au Centre de Recherche Cardiovasculaire, de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, à Paris. Les analyses statistiques pour créer ce système ont été conduites par le Docteur Olivier Aubert et le Professeur Alexandre Loupy.

Création du système de scores pronostiques de la survie du greffon en transplantation rénale

1 Cohorte prospective multicentrique française

Le système pronostique intégratif iBox (*integrative Box*) a été développé à partir d'une cohorte multicentrique française de 5.125 patients transplantés entre janvier 2004 et janvier 2014. Cette cohorte multicentrique française est le fruit de la collaboration scientifique de 3 centres parisiens (Professeur Christophe Legendre à l'hôpital Necker, Professeur Denis Glotz à l'hôpital Saint-Louis et le Docteur Michel Delahousse à l'hôpital Foch) et du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (Professeur Nassim Kamar). Les données cliniques, biologiques et histologiques ont été extraites d'une base de données nationale (DIVAT, www.divat.fr) qui comprend l'ensemble des données des patients transplantés rénaux rentrés prospectivement (22). Pour les centres Saint-Louis et Foch, une partie des données provient du registre CRISTAL (Agence de la Biomédecine) (23).

2 Identification des facteurs associées à la survie du greffon

A partir de cette cohorte après des tests statistiques descriptifs usuels, la capacité pronostique influençant la survie du greffon rénale (les patients décédés avec un greffon fonctionnel ont été censurés à la date du décès) a été testée pour 80 paramètres cliniques (comorbidités et âge du donneurs, âge et comorbidités du receveur, survenue d'un rejet), biologiques (Créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire, protéinurie), immunologiques (Incompatibilité HLA donneur/receveur, Anticorps anti-HLA dirigé contre le donneur) et histologiques (biopsie rénale avec lésions histologiques gradées selon les critères de la classification internationale de Banff (24)). La première approche a été d'appliquer les modèles semi-paramétriques de Cox avec test de proportionnalité des risques : une analyse univariée a été réalisée dans un premier temps suivi par une analyse multivariée par méthode de *backward stepwise regression*.

Une seconde approche utilisant une méthode de *machine learning*, le modèle de *Random Forest Survival*, a permis de confirmer les facteurs pronostiques préalablement identifiés, à savoir :

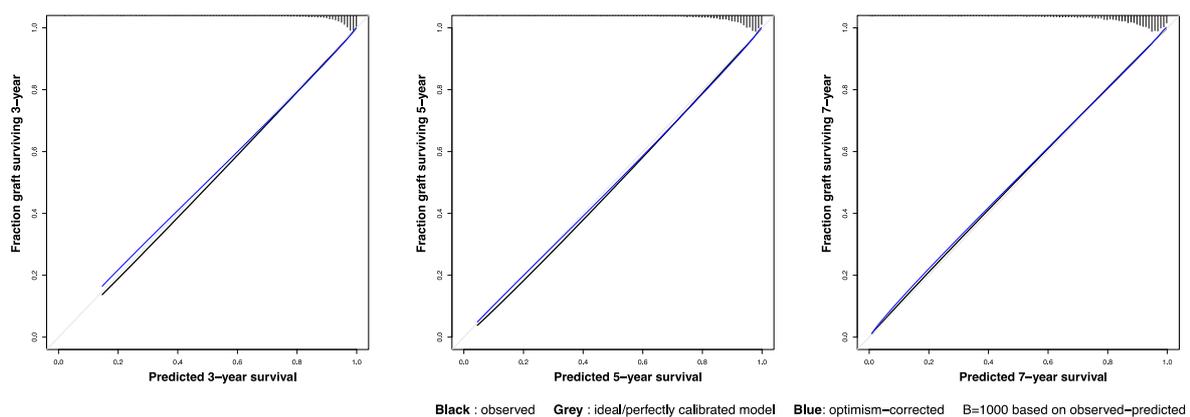
- Un critère temporel : le temps entre la transplantation et l'évaluation du risque.
- Deux critères fonctionnels : l'estimation du débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m²) et la protéinurie (ratio protéinurie sur créatininurie log transformé)
- Un critère immunologique : l'intensité de fluorescence moyenne des anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon si ceux-ci sont présents.

- Sept critères histologiques gradés de 0 à 3 selon la classification internationale de Banff (24):
 - L'inflammation microvasculaire déduite par l'association des scores d'inflammation glomérulaire (score g) et de capillarite péri-tubulaire (score cpt).
 - L'inflammation interstitielle et tubulaire déduite par l'association des scores d'inflammation interstitielle (score i) et d'inflammation interstitielle (score t).
 - La glomérulopathie du transplant (score cg).
 - La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire (FIAT) déduite des scores de fibrose interstitielle (score ci) et d'atrophie tubulaire (score ct).

3 Génération et validation interne d'un système de scores pronostiques

L'établissement du score pronostique intégratif *Full iBox* a été réalisé à partir des coefficients béta obtenus dérivés du modèle de Cox final (25). L'évaluation des performances du score a montré une excellente discrimination avec un indice de concordance de Harell à 3, 5, 7 et 10 ans (C-index: 0.835, IC 95% 0.813 - 0.856; 0.819, IC 95% 0.799 - 0.839; 0.808, IC 95% 0.790 - 0.827; 0.80 IC 95% 0.786 - 0.821, respectivement) et une calibration optimale obtenue par méthode graphique (Figure 4). La validation interne a été réalisée par méthode *bootstrap* (ré-échantillonnage par tirage au sort avec remise). La contribution de chaque facteur individuel est additionnée pour générer un score brut, qui a ensuite été normalisé de 0 à 5.

Figure 4 : Courbes de Calibration du score pronostique Full iBox



L'axe vertical des y représente la proportion observée de greffon fonctionnels à chaque temps (3, 5 et 7 ans). L'axe horizontal des x représente la survie prédite par le score pronostique iBox. La probabilité prédite moyenne (ligne Bleu) a été tracée par rapport à l'estimation de Kaplan-Meier (Ligne noire).

Source : Allograft Loss Risk Prediction System in Kidney Transplant Recipients: An International Derivation and Validation Study. British Medical Journal. 2019;366:14923.

Afin de rendre le système adaptable en fonction des données disponibles, un système de scores a été créé en envisageant plusieurs scénarios :

- Score de prédiction fonctionnel avec présence lors de l'évaluation du risque de facteurs pronostiques fonctionnels uniquement (Débit de filtration glomérulaire estimé et protéinurie),
- Score de prédiction fonctionnel et immunologique : présence de facteurs pronostiques fonctionnels et immunologiques (Anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) lors de l'évaluation
- Score de prédiction fonctionnel, immunologique et diagnostique histologique : présence de paramètres fonctionnels, immunologiques et histologiques mais sous forme de diagnostics histologiques lors de l'évaluation du risque.

Les performances en termes de discrimination sont détaillées dans le tableau 2, on observe l'amélioration de la C-statistique en fonction du nombre de paramètres utilisés dans les différents scores du système (25).

Tableau 2 : Performances pronostiques du système de scores iBox en fonction des données disponibles lors de l'évaluation

Données disponibles	Discrimination (C-statistique)
Fonctionnelles	0,79
Fonctionnelles et immunologiques	0,80
Fonctionnelles, immunologiques et diagnostics histologiques	0,81

Source : Allograft Loss Risk Prediction System in Kidney Transplant Recipients: An International Derivation and Validation Study. British Medical Journal. 2019;366:14923.

4 Validité externe du système de scores pronostiques iBox

Ce score intégratif a été validé dans 6 centres en Europe et en Amérique du Nord. L'exploitation de données provenant de différents centres reflète les diverses pratiques en transplantation et permet de confirmer l'exportabilité du système iBox (5).

Une approche standardisée a été réalisée pour la validation du système :

- Acquisition des données.
- Gestion des données : validation, qualification et uniformisation
- Identifications des facteurs associés à la survie du greffon dans chaque base de données.
- Application du score pronostique dans chaque base de données.
- Évaluation des performances du score pronostique dans chaque base de données : discrimination (tableau 3) et calibration (figure 5).

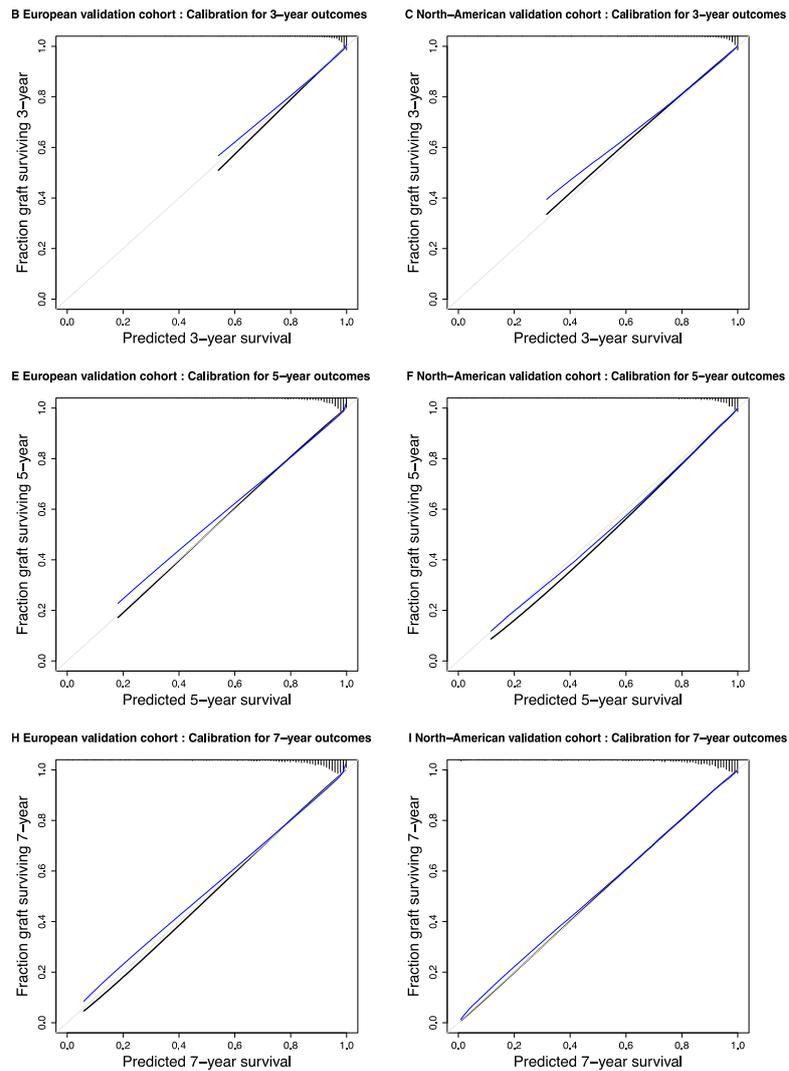
Tableau 3 : Performances pronostiques à 7 ans du score iBox dans les 6 cohortes de validation externe

Région	Centre	n	Discrimination <i>full iBox</i>
Europe	Lyon	0,81	0,78-0,84
	Nantes		
	Louvain		
Etats-unis	Rochester (Mayo Clinic)	0,80	0,76-0,84
	Baltimore (John Hopkins)		
	Virginia		

Source : *Allograft Loss Risk Prediction System in Kidney Transplant Recipients: An International Derivation and Validation Study. British Medical Journal. 2019;366:l4923.*

Figure 5 : Courbes de Calibration du score pronostique iBox dans les cohortes de validation externes européenne et Nord-américaine.

L'axe vertical des y représente la proportion observée de greffon fonctionnels à chaque temps (3, 5 et 7 ans). L'axe horizontal des x représente la survie prédite par le score pronostique iBox. La probabilité prédite moyenne (ligne Bleu) a été tracée par rapport à l'estimation de Kaplan-Meier (Ligne noire).



Source : *Allograft Loss Risk Prediction System in Kidney Transplant Recipients: An International Derivation and Validation Study. British Medical Journal. 2019;366:l4923.*

6 Validation du système pronostique iBox dans la réponse au traitement en cas de rejet

Avant de valider que le système iBox comme critère de jugement principal, une étude de validation de l'effet du traitement sur la prédiction du système iBox a été réalisée dans un contexte de rejet médié par anticorps, de rejet cellulaire et de changement d'immunosuppression en utilisant un agent bloqueur sélectif de la costimulation (belatacept) (25). 484 patients avec une biopsie rénale avant traitement puis 3 mois après traitement, issus de la cohorte prospective multicentrique française de 5125 patients ont été inclus, 224 traités par le traitement de référence du rejet ABMR, 143 par le traitement de référence du rejet cellulaire et 117 traités par de l'immunosuppression comprenant du belatacept. Le calcul du système pronostique iBox avant puis après traitement était significativement différents ce qui est attribuable à l'effet du traitement avec un score full iBox moyen de $3,01 \pm 0,79$ au moment de l'introduction du traitement versus $2,71 \pm 0,82$ après traitement, $p < 0.001$. Deux groupes de patients ont été identifiés :

- Un premier groupe de patient dit « répondeurs » au traitement avec une augmentation de la survie à long terme projetée par le système iBox après traitement (68 %).
- Un second groupe de patients dit « non répondeurs » au traitement avec une stabilité ou une baisse de la survie à long terme projetée par le système iBox après traitement (32 %).

Les performances pronostiques du système se sont avérées particulièrement précises avec une discrimination chiffrée par le C-index à 0.84; IC 95% (0,80–0,89) et une courbe de calibration montrant un accord optimal entre la survie prédite par le système iBox et la survie du greffon réellement observée chez ces patients. Le système pronostique iBox semble avoir toutes les qualités nécessaires d'un critère de jugement principal de « substitution » à la survie réellement observée dans les essais thérapeutique en transplantation rénale.

Objectifs

Le premier objectif de ce travail est de valider l'utilisation du système pronostique iBox comme critère de jugement principal dans 3 essais thérapeutiques contrôlés randomisés en transplantation rénale.

Le second objectif est d'appliquer le système pronostique iBox dans un essai contrôlé randomisé à partir des données disponibles à 12 mois de la randomisation afin de comparer les survies des greffons projetées à 4, 6, 8 et 11 ans post-inclusion entre les 2 groupes de traitements.

Chapitre 1 : Validation du score pronostique iBox dans trois essais thérapeutiques contrôlés randomisés

Sélection des essais thérapeutiques

Afin de sélectionner les essais thérapeutiques pour valider le système de scores pronostiques iBox, une revue systématique de la littérature a été réalisée en sélectionnant les essais thérapeutiques contrôlés randomisés en transplantation rénale avec un suivi post-randomisation potentiellement supérieur à 3 ans (inclusion avant janvier 2016). Les autres critères de sélection étaient : la présence d'une évaluation incluant les facteurs pronostiques fonctionnels, immunologiques et histologiques du score iBox lors du suivi post-randomisation.

Acquisition des données

Les données ont été acquises suite à un processus d'accord de transfert de données avec les différents investigateurs principaux. Un modèle et une notice ont été créés (annexe 1) afin de faciliter l'acquisition des données individuelles de chaque patient inclus dans chacune des études. Les données demandées sont :

- Les caractéristiques cliniques des donneurs et des receveurs afin de pouvoir décrire la population d'étude.
- Le traitement randomisé et celui effectivement administré afin de pouvoir déterminer les populations de patients à analyser en intention de traiter et en per protocole de chaque étude
- Une évaluation du patient avec les facteurs pronostiques du système iBox avec les données fonctionnelles, immunologiques et histologiques.
- Les données de suivi de chaque patient avec la date du dernier suivi (les patients décédés sont censurés à la date du décès) ou la date de perte du greffon.

Gestion des données

Une fois acquises les différentes bases de données ont été converties au format adéquat. Avant de pouvoir valider le système pronostique iBox plusieurs étapes sont nécessaires :

- Validation des bases de données
- Enrichissement des bases de données
- Uniformisation des bases de données
- Qualification de la base de données pour le système iBox

Validation des bases de données

Cette étape clé consiste à s'assurer de la qualité des données obtenues en évaluant les données manquantes, les doublons, les données aberrantes et ainsi éventuellement retourner vers les investigateurs, dans la mesure du possible, pour récupérer d'éventuelles données.

Enrichissement des bases de données

Certains essais thérapeutiques ont été construit avec un suivi post-randomisation relativement court correspondant à la date de mesure du critère de jugement principal (un an après la randomisation le plus souvent). Un travail d'enrichissement de ces bases de données a été réalisé en contactant les différents centres investigateurs de chaque étude afin d'obtenir un suivi le plus long possible après randomisation en actualisant la date de dernière visite.

Uniformisation des bases de données

L'objectif est de cette étape est d'obtenir une base de données unifiée nécessitant une standardisation du traitement des bases de données. Elle passe par la création d'un identifiant patient propre à la base d'origine et permettant une fusion avec les bases préexistantes. Puis, les variables devront être renommées pour avoir un identifiant unique commun et ainsi assurer l'interopérabilité des données.

Qualification de la base de données pour le système iBox

Les variables d'intérêts (fonctionnelles, immunologiques et histologiques) pour calculer le système pronostique iBox ont été sélectionnées ou créées le cas échéant.

Validation du système iBox

La survie prédite par système de scores pronostiques iBox a été comparée à la survie observée dans chaque essai thérapeutique. Les performances du système pronostique ont été testées en comparant pour chaque déclinaison du score (fonctionnel, fonctionnel + immunologique, fonctionnel + immunologique + histologique) la survie prédite lors de l'évaluation du score à la survie observée de chaque patient post évaluation par le système iBox. Les performances pronostique du système iBox sont évaluées par sa discrimination en utilisant l'indice de concordance de Harell et la calibration par méthode graphique (26, 27).

Analyses statistiques

Pour la description des variables continues, la moyenne et la déviation standard (SD) ont été utilisées. Les comparaisons des moyennes et des proportions ont été réalisées avec le t-test de Student (ou Wilcoxon si approprié), le test du chi 2 (ou exact de Fisher si approprié). La durée de survie a été calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La survie a été analysée depuis la transplantation jusqu'à un maximum de 10 ans après l'évaluation par le système iBox, avec comme évènement d'intérêt la perte du greffon définie par le retour en dialyse. Les données de survie du greffon ont été censurées au moment du décès du receveur. La survie des greffons rénaux a été représentée sur des courbes de Kaplan-Meier stratifiées selon le type de traitement et comparées selon le test du log-rank. Les performances prédiction du système iBox étaient obtenus en utilisant l'indice de concordance de Harrel pour la discrimination et les courbes de calibration à l'aide du package rms dans R. L'intervalle de confiance à 95 % de l'indice de concordance est obtenu à l'aide d'une technique de *bootstrap* en générant aléatoirement 1000 bases de données à partir de la base de données initiale (28). Le logiciel STATA (version 15, Data Analysis and Statistical Software) et le logiciel R (version 3.5.2, R foundation for Statistical Computing) ont été utilisés pour les analyses descriptives, analyses de survie et les analyses de performances du système. Le résultat des tests était interprété de manière bilatérale et considérés comme significatif lorsqu'ils étaient <0.05 .

Chapitre 2 : Application du système pronostique iBox

Description de l'essai thérapeutique Transform

L'essai thérapeutique qui a été sélectionné pour la première application du système pronostique iBox est une étude contrôlée randomisée multicentrique internationale enregistrée (NCT01950819 *Advancing Renal TRANSplant eFficacy and Safety Outcomes With an everolimus-based regiMen*, *clinicaltrials.gov*) comparant deux associations d'immunosuppresseurs en transplantation rénale (29). Dans cet essai, l'association de corticoïdes à un inhibiteur de mTor (everolimus) avec des doses réduites d'inhibiteur de la calcineurine est comparée à la stratégie de référence associant des corticoïdes à un inhibiteur de la calcineurine et de l'acide mycophénolique. Il s'agit d'une étude de non-infériorité avec marge de 10 % utilisant un critère de jugement principal composite évalué 12 mois après la transplantation composé de la présence d'un rejet histologiquement prouvé traité ou d'une fonction rénale appréciée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire inférieur à 50 ml/min/1.73m². Les résultats de cette étude ont été publiés à 12 mois (30) et 24 mois post transplantation (31). L'application du système pronostique iBox permet de projeter à 11 ans après inclusion la survie du greffon à partir des résultats de cette étude afin de comparer les 2 groupes de traitement et s'assurer que la non-infériorité à long terme de l'association contenant de l'everolimus par rapport à l'association de référence.

Acquisition des données

Un accord de transfert de données a été signé avec le laboratoire pharmaceutique Novartis sponsor de l'étude Transform. L'ensemble des bases de données de cette étude ont été transmises après anonymisation.

Gestion des données

Une fois acquises les bases de données sous format SAS (*Statistical Analysis System*) ont été converties au format adéquate, avant de pouvoir appliquer le système pronostique iBox plusieurs étapes sont nécessaires :

- Validation des bases de données
- Uniformisation puis fusion des bases de données
- Qualification des données pour utilisation du système pronostique iBox.

Validation des bases de données

Cette étape permet de s'assurer de la qualité des données obtenues en évaluant les données manquantes, les doublons, les données aberrantes. Les caractéristiques du donneur et du receveur, ainsi que les variables de suivi (date des dernières nouvelles, date du décès et date de la perte du greffon) ont été sélectionnées.

Uniformisation des bases de données

Cette étape permet d'obtenir une base de données unifiée et validée. Après s'être assuré de l'interopérabilité des bases de données (biologiques, immunologiques, histologiques) avec la présence d'un identifiant unique pour chaque patient, celles-ci ont été fusionnées en une base de données unique.

Qualification des données pour utilisation du système pronostique iBox

Dans le protocole de l'étude, le critère de jugement principal était évalué à 12 mois (29) post transplantation. Les variables d'intérêts (fonctionnelles, immunologiques et histologiques) pour utiliser le système pronostique iBox ont été sélectionnées selon la procédure suivante :

- A partir des données fonctionnelles (estimation du DFG selon la formule MDRD en $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ et le ratio de protéinurie/créatininurie en mg/g) disponibles à chaque visite prévue dans le protocole (le jour de la transplantation ; 1 jour ; 1, 2, 4 semaines ; 2, 4, 6, 9, 12, 18 et 24 mois post transplantation), les valeurs de DFG estimées et de protéinurie préalablement convertie en g/g de créatininurie ont été sélectionnées à 12 mois et 24 mois post-transplantation. En cas de données manquantes à 12 et 24 mois, la valeur était imputée avec la dernière valeur disponible à 9 mois pour 12 mois et 18 mois pour 24 mois.
- Les données immunologiques (statut des anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon) n'étaient disponibles que dans certains centres et l'intensité de fluorescence moyenne des anticorps n'était pas collectée dans cette étude. Le statut des DSA chez les patients

ayant une recherche à 12 mois et 24 mois ont été sélectionnées, en cas de données manquantes à 12 ou 24 mois le résultat de la recherche de DSA dans les 6 mois précédent l'évaluation était imputée à 12 ou 24 mois).

- Les données histologiques collectées dans cette étude sont les diagnostics histologiques rapportés selon la classification internationale de Banff (24) : rejet humoral aigu et chronique, rejet cellulaire, lésion *borderline*, récurrence de la néphropathie initiale et néphropathie due au polyomavirus). L'évaluation histologique des greffons n'était pas prévue dans le protocole de l'étude, la majorité des résultats histologiques proviennent de biopsies effectuées pour cause : seuls certains centres réalisaient des biopsies protocolaires selon leurs habitudes locales. L'incidence de chaque diagnostic histologique est collecté pour les patients ayant eu une biopsie du greffon dans les 12 et les 24 premiers mois.

Application du système pronostique iBox

L'évaluation du risque par l'utilisation du système pronostique iBox a été faite à 12 mois post-transplantation afin de projeter les patients des 2 groupes de traitement en intention de traiter à 3, 5, 7 et 10 ans post-évaluation par l'iBox soit 4, 6, 8 et 11 ans post-transplantation. Le design et les données de l'étude Transform ne permettent pas d'utiliser le score pronostique initial (*Full iBox*). Trois scores pronostiques du système iBox ont été utilisés en fonction du sous-groupe de patients :

- Le score pronostique fonctionnel en utilisant la valeur du DFG estimé et de la protéinurie pour chaque patient à 12 mois post-transplantation.
- Le score pronostique fonctionnel et immunologique associant la valeur du DFG estimé et de la protéinurie ainsi que le résultat de la recherche de DSA pour chaque patient à 12 mois post-transplantation. L'utilisation de ce score n'a été possible que chez les patients ayant eu une recherche de DSA au moment de l'évaluation du risque.
- Le score pronostique associant les données fonctionnelles, immunologiques et les diagnostics histologiques, associant la valeur du DFG estimé, de la protéinurie, le résultat de la recherche de DSA et une évaluation histologique pour chaque patient à 12 mois post-transplantation. L'utilisation de ce score n'a été possible que chez les patients ayant eu une recherche de DSA et une évaluation histologique au moment de l'évaluation du risque.

Analyses statistiques

Pour la description des variables continues, la moyenne et la déviation standard (SD) ont été utilisées. Les comparaisons des moyennes et des proportions ont été réalisées avec le t-test de Student (ou Wilcoxon si approprié), le test du chi 2 (ou exact de Fisher si approprié). La moyenne des survie projetées par le système pronostique iBox dans chaque groupe de traitement ont été comparée par le t-test de Student à 3, 5, 7 et 10 ans entre les 2 groupes en gardant une marge de non-infériorité de 10 %. Deux analyses de sensibilités ont été réalisées, une projection de la survie à 10 ans à l'aide du système iBox a été réalisée en utilisant les données de l'évaluation à 24 mois afin de vérifier la concordance des résultats avec l'évaluation iBox à 12 mois. Le logiciel STATA (version 15, Data Analysis and Statistical Software) et le logiciel R (version 3.5.2, R foundation for Statistical Computing) ont été utilisés pour la gestion des données, les analyses descriptives et les analyses de survie. Le résultat des tests était interprété de manière unilatérale compte tenu du critère de non-infériorité de 10% et considéré comme significatif lorsqu'il était <0.05 .

Deuxième partie : Résultats

Chapitre 1 : Validation du score pronostique iBox dans trois essais thérapeutiques contrôlés randomisés

Sur les 668 essais thérapeutiques en transplantation rénale identifiés sur pubmed avec les mots clé "kidney transplant, randomized, clinical trials", vingt-sept présentent les critères de sélection préalablement cités. Les investigateurs principaux ont été contactés, trois ont acceptés de participer à la validation du système pronostique iBox dans leurs essais thérapeutiques. Ces essais thérapeutiques contrôlés randomisés sont représentatifs de plusieurs scénarios cliniques en transplantation détaillés dans le tableau 4. Les bases de données de ces 3 essais (Table A1 annexe 1) ont fait l'objet d'un processus de gestion et de validation des données (détaillé dans les méthodes).

Tableau 4 : Scénario clinique des 3 essais thérapeutiques inclus dans la validation du système pronostique iBox

Etude	Numéro d'enregistrement	Design	Scénario clinique	Population	n	Suivi post-randomisation initial
CERTITEM ³¹	NCT 01079143	Prospective, Randomisée, Multicentrique	Minimisation du traitement	Receveur d'une transplantation rénale avec donneur décédé ou vivant	194	Médiane : 0,95 ans EI (0,92-0,99)
RITUX ERAH ³²	Eudra CT 2007-003213-13	Prospective, Randomisée, Multicentrique, double aveugle, contre placebo	Traitement du rejet médié par anticorps (ABMR)	Receveur d'une transplantation rénale ayant un rejet médié par anticorps	38	Médiane: 0,74 ans EI (0,53-1,10)
BORTEJECT ³³	NCT 01873157	Prospective, Randomisée, double aveugle, contre placebo	Traitement du rejet médié par anticorps (ABMR)	Receveur d'une transplantation rénale ayant un rejet médié par anticorps	44	Médiane: 2,0 ans EI (1,9-2,1)

Description des 3 essais thérapeutiques

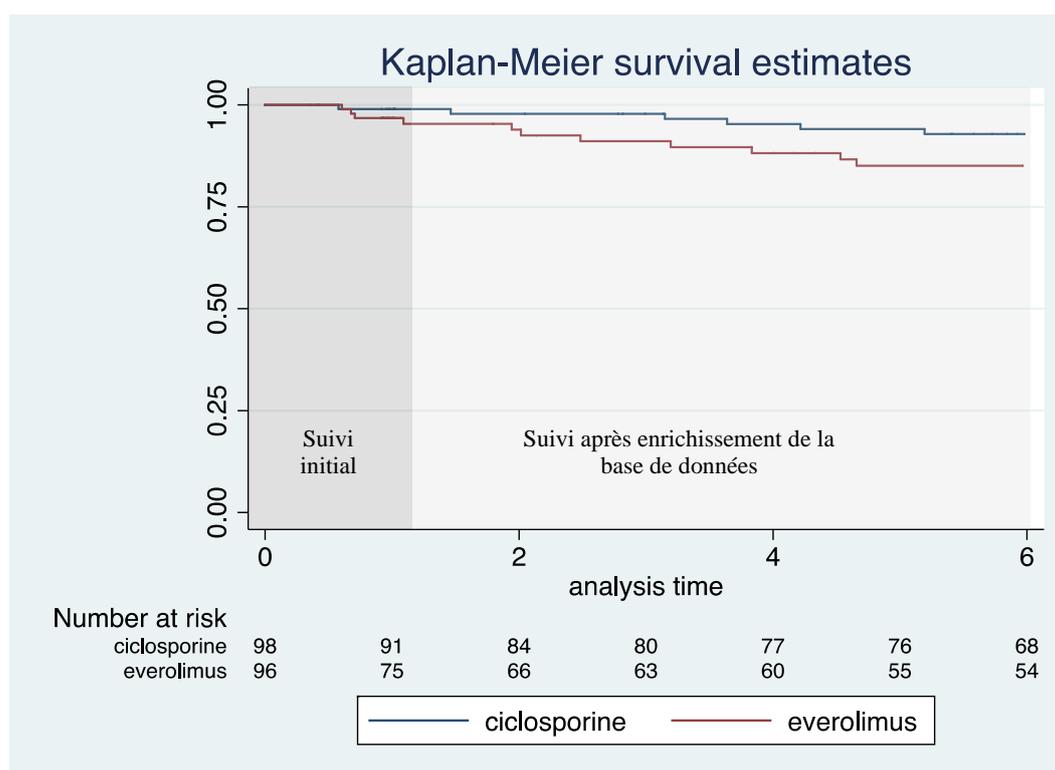
1 Essai thérapeutique contrôlé randomisé Certitem (31) :

Il s'agit d'une étude prospective, en ouvert, contrôlée, randomisée, multicentrique française, enregistrée (NCT01079143, clinicaltrials.gov) et sponsorisée par le laboratoire pharmaceutique Novartis : *Progression of Renal Interstitial Fibrosis / Tubular Atrophy (IF/TA) According to Epithelial-mesenchymal Transition (EMT) and Immunosuppressive Regimen (Everolimus Based Versus CNI Based) in de Novo Renal Transplant Recipients (Certitem)*. Celle-ci comparait l'effet de 2 immunosuppresseurs sur la fibrose histologique du greffon après introduction à 3 mois post-transplantation: soit d'un traitement inhibiteur de mTor (everolimus) associé à de l'acide mycophénolique et à des corticoïdes, soit le traitement standard composé d'un traitement inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine) associé à de l'acide mycophénolique et à des corticoïdes. Le critère de jugement principal était évalué à 1 an en comparant la progression histologique de la fibrose interstitielle et atrophie tubulaire entre l'introduction de l'un des 2 traitements à 3 mois et 12 mois post-transplantation. Cent quatre-vingt-quatorze patients ont été inclus entre septembre 2009 et juin 2011, 96 patients dans le groupe everolimus et 94 patients dans le groupe ciclosporine. Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 2 groupes (tableau 5). Les résultats ne trouvaient pas de différence de progression de la fibrose du greffon entre 3 et 12 mois en fonction du type de traitement utilisé. Seule la fonction rénale (DFG estimé) semblait être meilleure dans le groupe everolimus en comparaison avec le groupe ciclosporine (DFG estimé moyen de 60.1 [\pm 20.0] versus 53.5 [\pm 16.9] ml/min/1,73m², p=0.037). L'hypothèse des auteurs était que le groupe everolimus était sous dosé en immunosuppresseur en raison du protocole, ceci étant reflété par une augmentation du nombre de rejets dans ce groupe (25,0% de rejets dans le groupe everolimus versus 5,1% dans le groupe contrôle p<0.001). La survie entre les 2 groupes était similaire à 1 an avec 5 (5,2 %) pertes de greffon dans le groupe everolimus versus 1 (1 %) dans le groupe ciclosporine (p-value = 0,12). Après enrichissement de la base de données, le suivi médian post-inclusion est passé de 0,95 (EI 0,92-0,99) ans à 6,6 (EI 2,8-7,3) ans (figure 5) et le nombre d'événements (perte de greffon) augmente respectivement à 13/96 (13,5 %) dans le groupe everolimus et 7/98 (7,1 %) dans le groupe ciclosporine (p value = 0,143).

Tableau 5 : Caractéristiques des donneurs et des receveurs pour l'étude Certitem

	N	everolimus (n=96)	ciclosporine (n=98)
Caractéristiques des Receveurs			
Age (années), moyenne (DS)	194	48,7 (12,3)	50,9 (10,9)
Sexe, No. (%)	194		
Masculin		62 (64,6)	66 (67,4)
Féminin		34 (35,4)	32 (32,6)
Caractéristiques des donneurs			
Age du donneur (années), moyenne (DS)		47,6 (14,9)	52,6 (12,2)
Sexe masculin du donneur, No. (%)		59 (61.5)	53 (54.1)
Type de donneur, No. (%)			
Donneur vivant		9 (9.4)	11 (11,2)
Donneur décédé à critères élargis		25 (26,0)	37 (37,8)
Donneur décédé à critères standard		62 (64,6)	50 (51,0)
Caractéristiques de la transplantation			
Ischémie froide (heures), moyenne (DS)		16,0 (5,8)	15,4 (5,6)
Induction, No. (%)	194		
Basiliximab		96 (100)	96 (100)
Caractéristiques à la randomisation à 3 mois			
DFG estimé (ml/min/1,73m ²), médiane (EI)		50,2 (40,3-62,0)	48,6 (37,7-62,3)
Protéinurie (g/g), médiane (EI)		0,19 (0,13-0,31)	0,21 (0,12-0,42)

Figure 5 : Courbe de survie du greffon estimée par la méthode Kaplan Meier dans l'étude Certitem



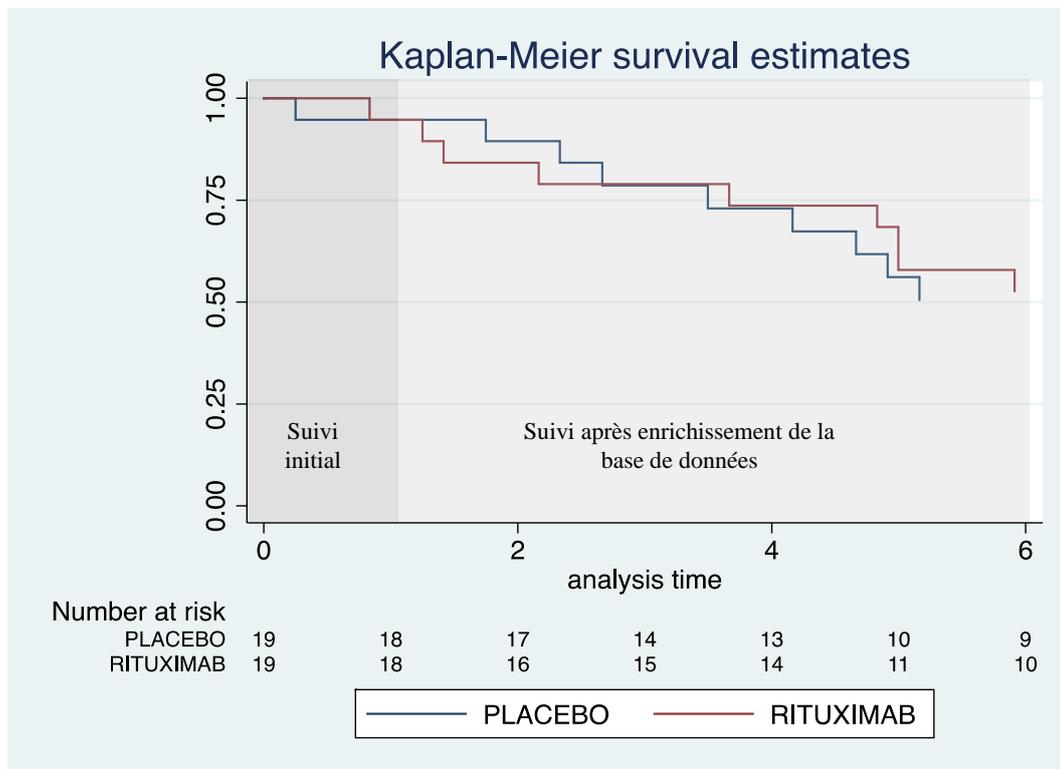
2 Essai thérapeutique contrôlé randomisé Rituxerah (32) :

Il s'agit d'une étude prospective, en double aveugle, contrôlée contre placebo, randomisée, multicentrique française, enregistrée (EudraCT2007-003213-13, eudract.ema.europa.eu) et sponsorisée par le CHU de Tours : Impact d'un traitement par le rituximab sur l'évolution des rejets aigus humoraux après transplantation rénale (Rituxerah). Cet essai thérapeutique comparait l'effet d'un médicament ciblant les lymphocytes B (rituximab) en plus du traitement standard dans le traitement du rejet aigu médié par les anticorps survenant dans la première année de transplantation. Le critère de jugement principal était évalué 12 jours après inclusion par un critère composite associant la perte du greffon ou l'absence d'amélioration de la fonction rénale par le DFG estimé. Trente-huit patients ont été inclus entre octobre 2008 et juillet 2011, 21 patients dans le groupe rituximab et 19 patients dans le groupe placebo. Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 2 groupes (tableau 6). Les résultats ne trouvaient pas de différence sur le critère de jugement principal. Les principales limitations de cette étude étaient dû à un manque de puissance statistique avec seulement 36/64 patients inclus et un critère de jugement principal très précoce. La survie entre les 2 groupes était similaire à 1 an avec 1 (5,3 %) perte de greffon dans le groupe rituximab versus 1 (5,3 %) dans le groupe placebo. Après enrichissement de la base de données, le suivi médian post-inclusion est passé de 0,74 ans (EI 0,53-1,10) ans à 6,2 (EI 3,5-7,6) ans (figure 6) et le nombre d'événements (perte de greffon) augmente respectivement à 10/19 (52,6 %) dans le groupe rituximab et 10/19 (52,6 %) dans le groupe placebo.

Tableau 6 : Caractéristiques des donneurs et des receveurs pour l'étude Rituxerah

	N	Rituximab (n=19)	Placebo (n=19)
Caractéristiques des Receveurs			
Age (années), moyenne (DS)	38	44,7 (16,8)	46,8 (16,3)
Sexe, No. (%)	38		
Masculin		8 (42,1)	13 (68,4)
Féminin		11 (57,9)	6 (31,6)
IMC (kg/m ²), moyenne (DS)		25,1 (4,5)	24,9 (4,4)
Néphropathie initiale, No. (%)	36		
Glomérulopathie		7 (38,9)	5 (27,8)
Diabète		1 (5,55)	1 (5,5)
Vasculaire		1 (5,55)	3 (16,7)
Autre		9 (50)	9 (50)
Retransplantation, No. (%)		6 (31,6)	9 (47,4)
Caractéristiques des donneurs			
Age du donneur (années), moyenne (DS)		47,4 (19,2)	45,2 (18,3)
Sexe masculin du donneur, No. (%)	38	11 (57,9)	11 (57,9)
Type de donneur, No. (%)	38		
Donneur vivant		0	3 (15,8)
Donneur décédé à critères élargis		5 (26,3)	4 (21)
Donneur décédé à critères standard		13 (68,4)	11 (57,9)
Caractéristiques de la transplantation			
Ischémie froide (heures), moyenne (DS)		17,8 (7,2)	17,4 (6,5)
Induction, No. (%)	35		
Basiliximab		3 (16,7)	7 (41,2)
rATG		15 (83,3)	10 (58,8)
Caractéristiques à l'inclusion			
Temps depuis la transplantation (mois), médiane (EI)		0,6 (0,4-8,6)	2,4 (0,5-6,4)
DFG estimé (ml/min/1,73m ²), médiane (EI)		27,8 (9,5-42,9)	27,2 (19,8-36,6)
Protéinurie (g/g), médiane (EI)		0,34 (0,21-0,86)	0,34 (0,1-0,58)

Figure 6 : Courbe de survie du greffon estimée par la méthode Kaplan Meier dans l'étude Rituxerah



3 Essai thérapeutique contrôlé randomisé Borteject (33) :

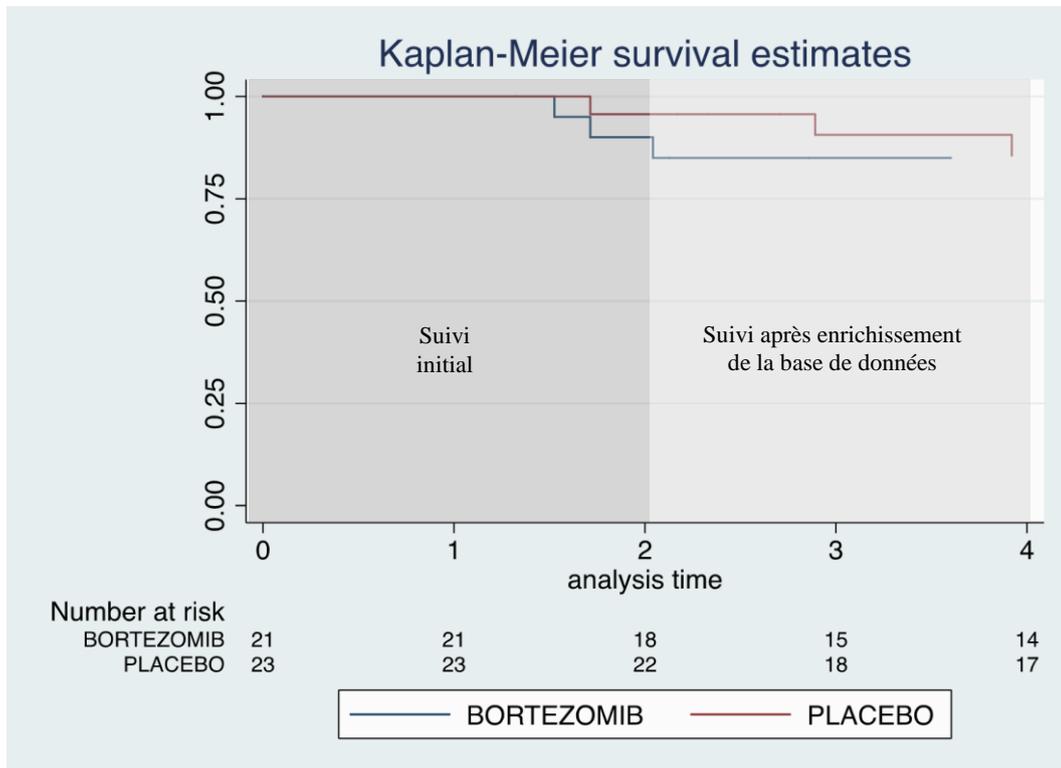
Il s'agit d'une étude prospective, en double aveugle, contrôlée contre placebo, randomisée, multicentrique, enregistrée NCT02201576 et sponsorisée par le Sandoz : *A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection* (Borteject). Cet essai thérapeutique comparait l'effet d'un médicament inhibant le protéasome (bortezomib) dans le traitement du rejet médié par les anticorps avec DSA. Le critère de jugement principal était évalué 24 mois après inclusion par la pente de fonction rénale par le DFG estimé par la formule MDRD à 0, 6, 12, 18, et 24 mois. Quarante-quatre patients ont été inclus entre mars 2013 et janvier 2015, 21 patients dans le groupe bortezomib et 23 patients dans le groupe placebo. Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 2 groupes (tableau 6). Les résultats ne trouvaient pas de différence sur le critère de jugement principal. Les effets secondaires liés à l'utilisation du bortezomib étaient plus fréquents mais non significatifs. La survie entre les 2 groupes était similaire à 2 ans avec 3 (14,3 %) pertes de greffon dans le groupe bortezomib versus 1 (4,3 %) dans le groupe placebo (p value = 0,23). Après enrichissement de la base de données, le suivi médian post-inclusion est passé de 2,0 (EI 1.9 - 2.1) ans à 4,7 (EI 3,2-5,1) ans

(figure 7) et le nombre d'événements (perte de greffon) est stable respectivement à 3/21 (14,3 %) dans le groupe bortezomib et 3/23 (13,0 %) dans le groupe placebo (p value = 0,905).

Tableau 6 : Caractéristiques des donneurs et des receveurs pour l'étude Borteject

	N	Bortezomib (n=21)	Placebo (n=23)
Caractéristiques des Receveurs			
Age (années), moyenne (DS)	44	45,4 (16,2)	43,8 (11,0)
Sexe , No. (%)	44		
Masculin		20 (47,6)	8 (34,8)
Féminin		11 (52,4)	15 (65,2)
Retransplantation , No. (%)		8 (38,1)	4 (17,4)
Caractéristiques des donneurs			
Age du donneur (années), moyenne (DS)	41	48,1 (17,3)	15,9 (13,7)
Type de donneur , No. (%)			
Donneur vivant		3 (14,3)	3 (13,0)
Donneur décédé à critères élargis		10 (47,6)	14 (60,9)
Donneur décédé à critères standard		5 (23,8)	5 (21,7)
Caractéristiques de la transplantation			
Ischémie froide (heures), médiane (EI)		12,5 (9,8-18,0)	12,3 (7,7-20,6)
Incompatibilités HLA-A/B/DR , médiane (EI)		3 (3-4)	3 (2-3)
Induction , No. (%)	27		
Basiliximab		2 (9,5)	6 (26,1)
rATG		9 (42,9)	10 (43,5)
Caractéristiques à l'inclusion			
Temps depuis la transplantation (années), médiane (EI)		6,1 (2,0-14,2)	4,0 (2,1-12,9)
DFG estimé (ml/min/1,73m ²), médiane (EI)		50,0 (35,2-63,7)	54,6 (33,3-85,1)
Protéinurie (g/g), médiane (EI)		0,18 (0,09-1,47)	0,28 (0,08-0,58)

Figure 7 : Courbe de survie du greffon estimée par la méthode Kaplan Meier dans l'étude Borteject.



Validation du système pronostique iBox

Le système de score pronostique iBox a été appliqué dans les 3 essais thérapeutiques. Quatre scores pronostiques ont été utilisés :

- Fonctionnel
- Fonctionnel + immunologique
- Fonctionnel + immunologique + diagnostics histologiques
- *Full* iBox : Fonctionnel + immunologique + scores histologiques de Banff

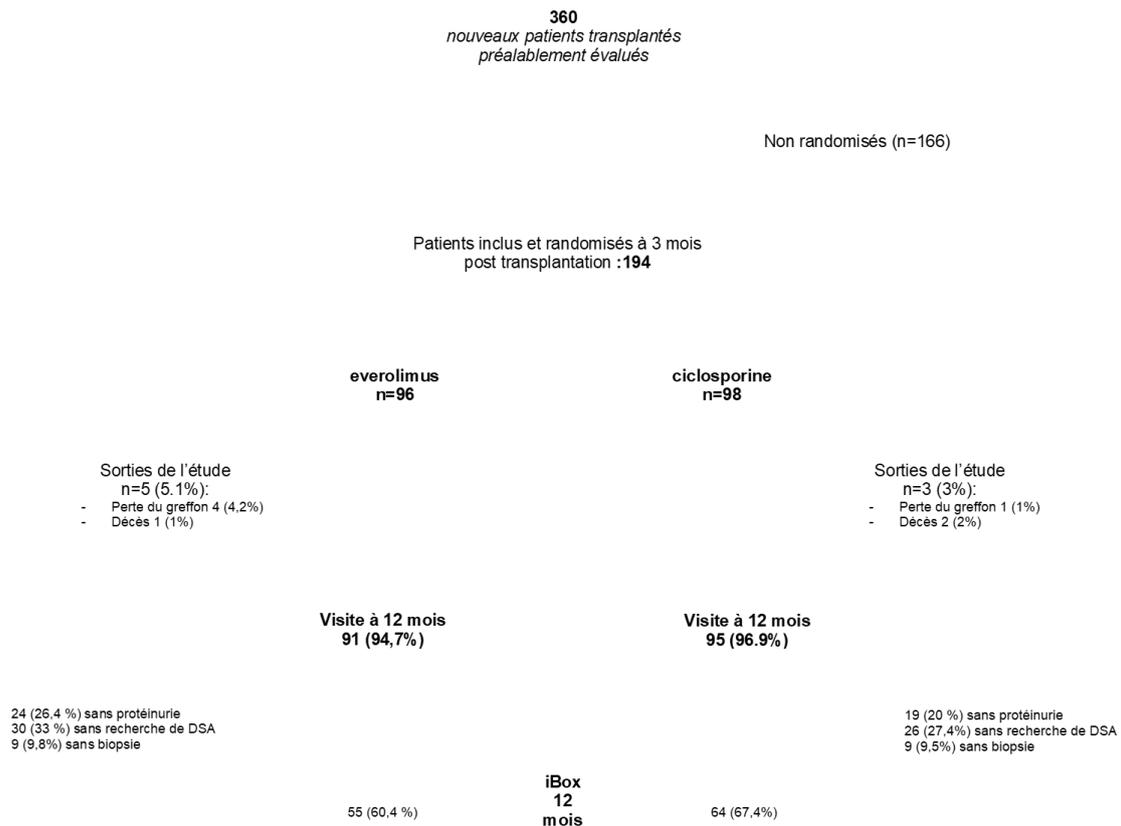
Les performances pronostique du score *Full* iBox dans la population en intention de traiter de chaque étude sont détaillées pour chacune des études.

1 Essai thérapeutique contrôlé randomisé Certitem (31) :

Le *design* de cette étude a permis 2 évaluations du risque par le système pronostique iBox. En effet, les 194 patients inclus dans cette étude étaient randomisé trois mois après leur transplantation à la suite d'une première d'une biopsie rénale avec évaluation fonctionnelle

(DFG estimé et protéinurie) et immunologique (DSA) de la transplantation. 119 patients ont été ensuite réévalués à 12 mois post transplantation avec les mêmes paramètres fonctionnels, immunologiques et histologiques (figure 8). Les performances du système iBox s'avèrent optimales avec une discrimination exprimée par le C-index à 0,88 IC 95 % (0,81-0,97) pour l'évaluation du score *full* iBox 12 mois après la transplantation.

Figure 8 : Flow chart de la validation de l'iBox dans l'étude Certitem

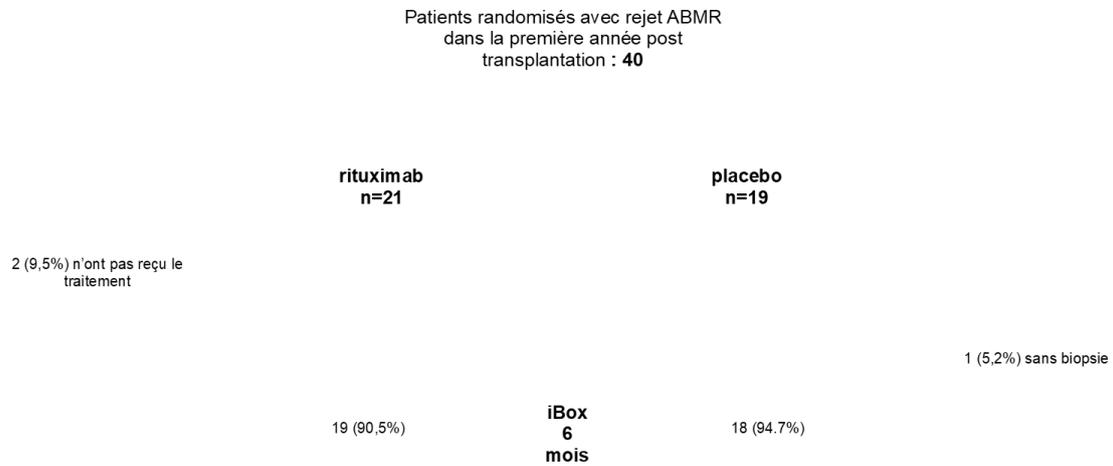


2 Essai thérapeutique contrôlé randomisé Rituxerah (32) :

Deux évaluations iBox complètes ont également été réalisées dans cette étude, la première a été faite au moment de l'inclusion du patient et la seconde a été prévue dans le protocole à 6 mois après inclusion. Sur les 38 patients ayant eu une première évaluation iBox (figure 9), 32 ont eu une seconde évaluation à 6 mois, 2 à 1 mois de l'inclusion et 3 à 12 mois de l'inclusion. Seul un patient ayant perdu son greffon n'a pas eu de seconde évaluation. Les performances du système iBox sont satisfaisantes mais à interpréter avec précaution compte tenu du faible

nombre de patients avec une discrimination exprimée par le C-index à 0,77 IC 95 % (0,66-0,89) pour l'évaluation du score full iBox 6 mois après l'inclusion.

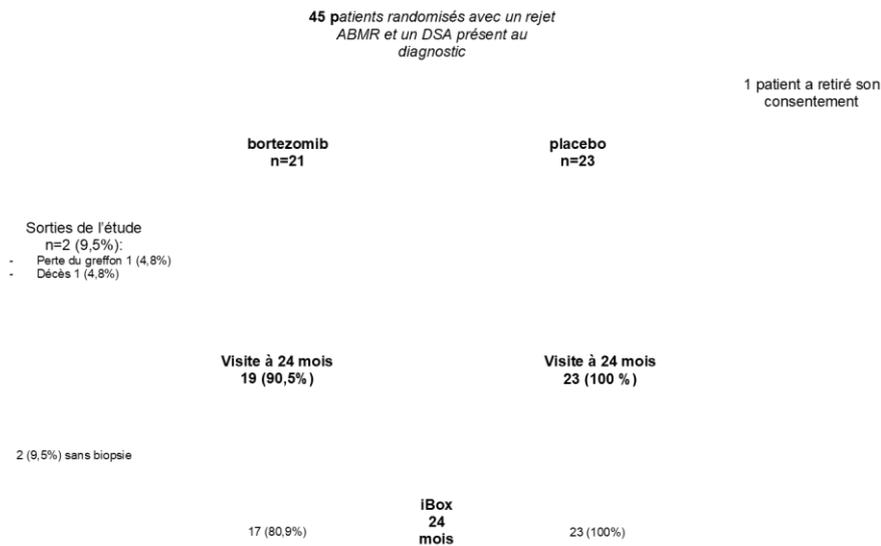
Figure 9 : Flow chart de la validation de l'iBox dans l'étude Rituxerah



3 Essai thérapeutique contrôlé randomisé Borteject (33) :

Le protocole cette étude a permis de réaliser deux évaluations iBox complètes, la première a été faite au moment de l'inclusion du patient et la seconde a été faite à 24 mois de l'inclusion. Sur les 44 patients ayant eu une première évaluation iBox (figure 10), 40 ont eu une seconde évaluation à 24 mois. Sur les 4 patients du groupe bortezomib n'ayant pas eu de seconde évaluation histologique, 1 patient est décédé, 1 patient a perdu son greffon et 2 patients étaient contre-indiqué pour la biopsie du greffon. Les performances du système iBox sont optimales avec une discrimination exprimée par le C-index à 0,94 IC 95 % (0,87-1,00) pour l'évaluation du score full iBox 12 mois après l'inclusion.

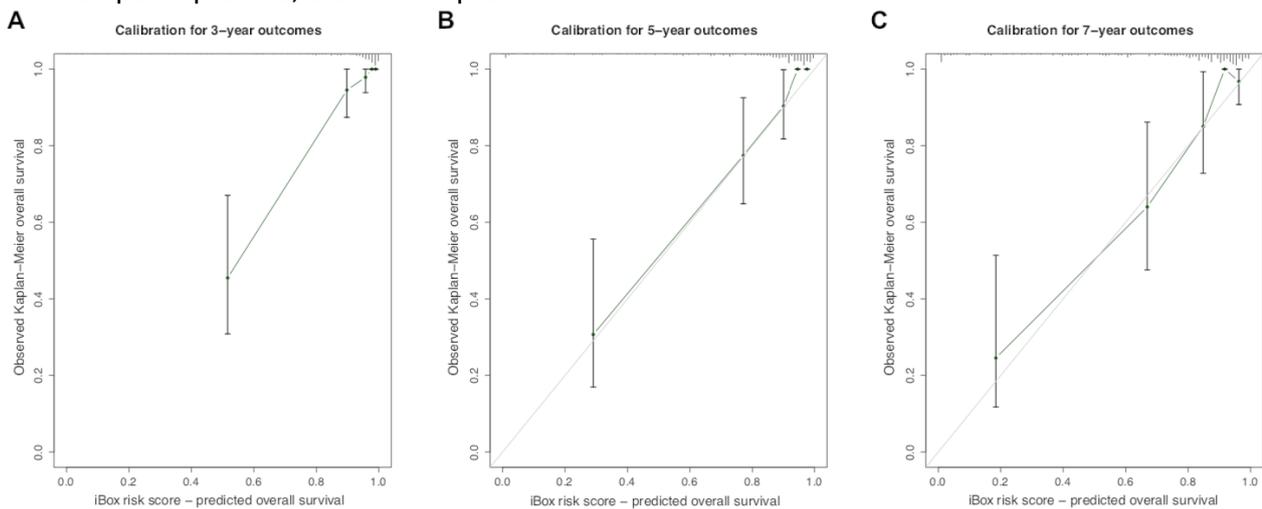
Figure 11 : Flow chart de la validation de l'iBox dans l'étude Borteject



4 Calibration du score pronostique iBox

Afin d'évaluer la bonne calibration du système iBox dans ces trois essais thérapeutiques, une méthode graphique a été utilisée en regroupant les bases de données des trois essais thérapeutiques. Celle-ci confirme la bonne calibration du score pour prédire la survie observée du greffon des patients inclus dans ces trois essais thérapeutiques (figure 12).

Figure 12 : Courbes de Calibration du score pronostique full iBox dans les trois essais thérapeutiques à 3, 5 et 7 ans après évaluation

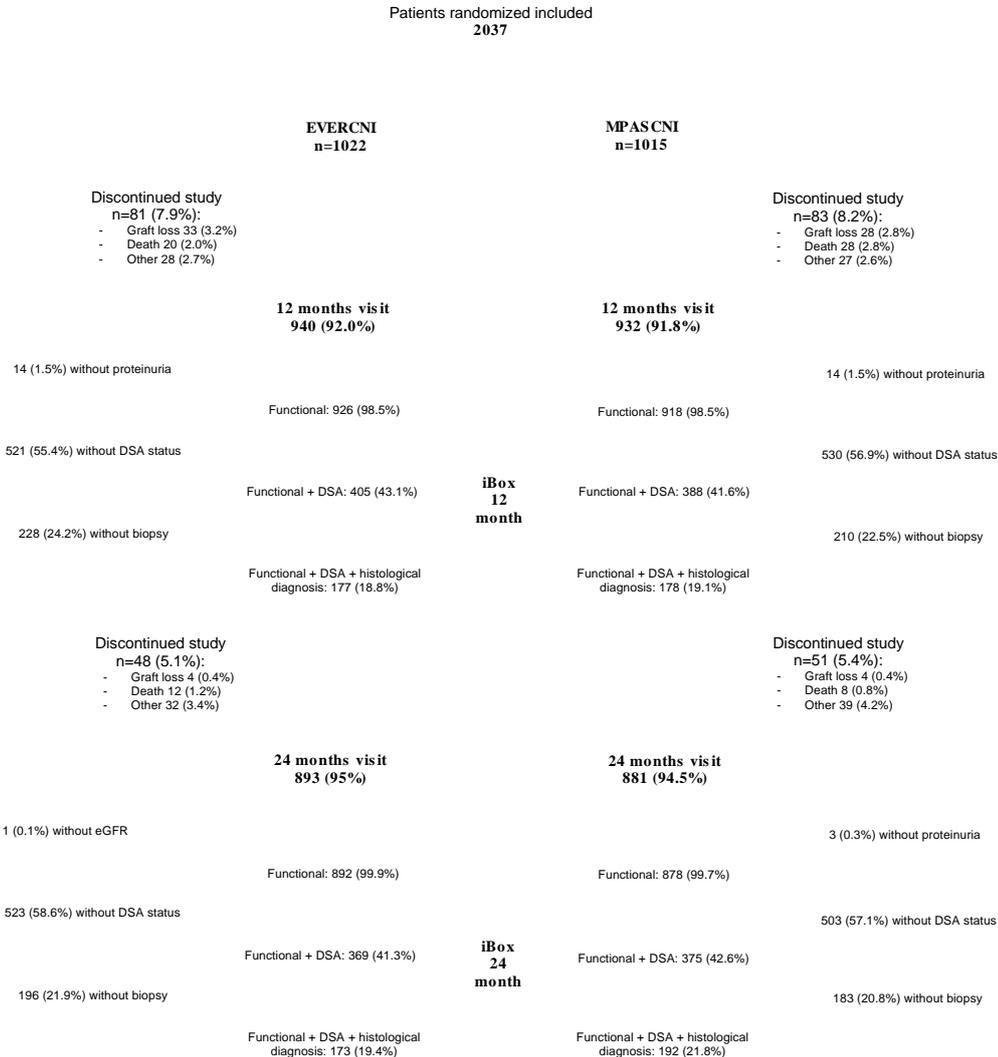


L'axe vertical des y représente la proportion observée de greffon fonctionnels à chaque temps (3, 5 et 7 ans). L'axe horizontal des x représente la survie prédite par le score pronostique iBox. La probabilité prédite moyenne (ligne verte) a été tracée par rapport à l'estimation de Kaplan-Meier (Ligne noire). Les lignes verticales indiquent l'intervalle de confiance à 95 % de l'estimation de Kaplan Meier.

Chapitre 2 : Application du système pronostique iBox dans l'essai contrôlé randomisé Transform

Les données de cet essai thérapeutique ont été analysées après toutes les étapes de gestion des données décrites dans la partie méthode (tableau A2 annexe 1), le critère de jugement principal était évalué à 12 mois post-inclusion. Le protocole de l'étude n'incluant pas une évaluation protocolaire immulogique et histologique, l'application du score *full* iBox n'a pas été possible dans cette étude. La recherche de DSA n'était disponible que dans certains centres avec un statut disponible pour 476 (43,1%) patients du groupe everolimus et 477 (41,6%) dans le groupe contrôle. Seuls certains centres réalisaient une évaluation histologique protocolaire, les diagnostics histologiques étaient également collectés en cas de réalisation d'une biopsie du greffon pour cause. Le diagramme de flux figure 13 détaille le nombre de patients inclus dans chaque score du système iBox en fonction des données disponibles à 12 mois post-inclusion.

Figure 13 : Flow chart de l'application du système iBox dans l'étude Transform



Analyses descriptives

Sur les 2037 patients inclus dans l'étude, issus de 186 centres dans 42 pays, 1022 patients ont été inclus dans le groupe everolimus (EVERCNI) et 1015 dans le groupe contrôle (MPASCNI). Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitement à l'inclusion (Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques des patients de l'étude Transform à l'inclusion

	N	EVERCNI	MPASCNI
		(n=1022)	(n=1015)
Caractéristiques des Receveurs			
Sexe, No. (%)	2037		
Masculin		710 (69.47)	707 (69.66)
Féminin		312 (30.53)	308 (30.34)
Néphropathie initiale, No. (%)	2036		
Glomérulopathie	333	157 (15.37)	176 (17.34)
Diabète	259	128 (12.54)	131 (12.91)
Vasculaire	249	124 (12.14)	125 (12.32)
Autres	1195	612 (59.95)	583 (57.43)
Caractéristiques de la transplantation			
Type de donneur, No. (%)			
Donneur Vivant	1018	511 (50.25)	507 (50.1)
Donneur décédé à critères élargis	312	152 (14.95)	160 (15.81)
Donneur décédé à critères standard	699	354 (34.81)	345 (34.09)
Ischémie froide (heures), moyenne (DS)	2024	8.44 (7.80)	8.41 (7.83)
Reprise retardée de fonction, No. (%)	210	110 (10.76)	100 (9.85)
Incompatibilité HLA-A/B/DR, moyenne (DS)	2026	3.4 (1.53)	3.5 (1.5)
Inhibiteur de la calcineurine No. (%)	2027		
Tacrolimus	1832	915 (90.15)	917 (90.61)
Ciclosporine	195	100 (9.85)	95 (9.39)
Induction, No. (%)	2035		
Basiliximab	1693	849 (83.24)	844 (83.15)
rATG	342	171 (16.76)	171 (16.85)

A 12 mois post inclusion/transplantation, 940 (92%) patients dans le groupe everolimus et 932 (91,8%) dans le groupe contrôle ont accompli la visite d'évaluation. La fonction rénale était similaire entre les 2 groupes avec un DFG estimé (MDRD) moyen à 55,54±19,95 mL/min/1.73m² dans le groupe everolimus versus 56,17±18,97 mL/min/1.73m² dans le groupe contrôle (p-value=0.4865) (Figure 14). La protéinurie moyenne était significativement supérieure à 0.33±0.70 g/g dans le groupe everolimus vs 0.26±0.63 g/g dans le groupe contrôle,

p-value=0.03 (figure 14). Dans le sous-groupe de patient ayant eu une recherche de DSA, l'incidence était similaire entre les 2 groupes avec 14,4% dans le groupe everolimus vs 14,6% dans le groupe contrôle p=0,892 (tableau 8). Le taux de DSA positif était également similaire à 12 mois entre les 2 groupes avec 13,7% dans le groupe everolimus vs 15,8% dans le groupe contrôle (p=0,404). Les incidences de chaque diagnostic histologique étaient similaires entre les 2 groupes avec respectivement 7,14 % de rejet ABMR actif et 7,2 % de rejet cellulaire dans le groupe everolimus versus 6 % de rejet ABMR actif et 7,1 % de rejet cellulaire dans le groupe contrôle (tableau 9).

Figure 14 : Fonction rénale et protéinurie à 12 mois en fonction du traitement dans l'étude Transform

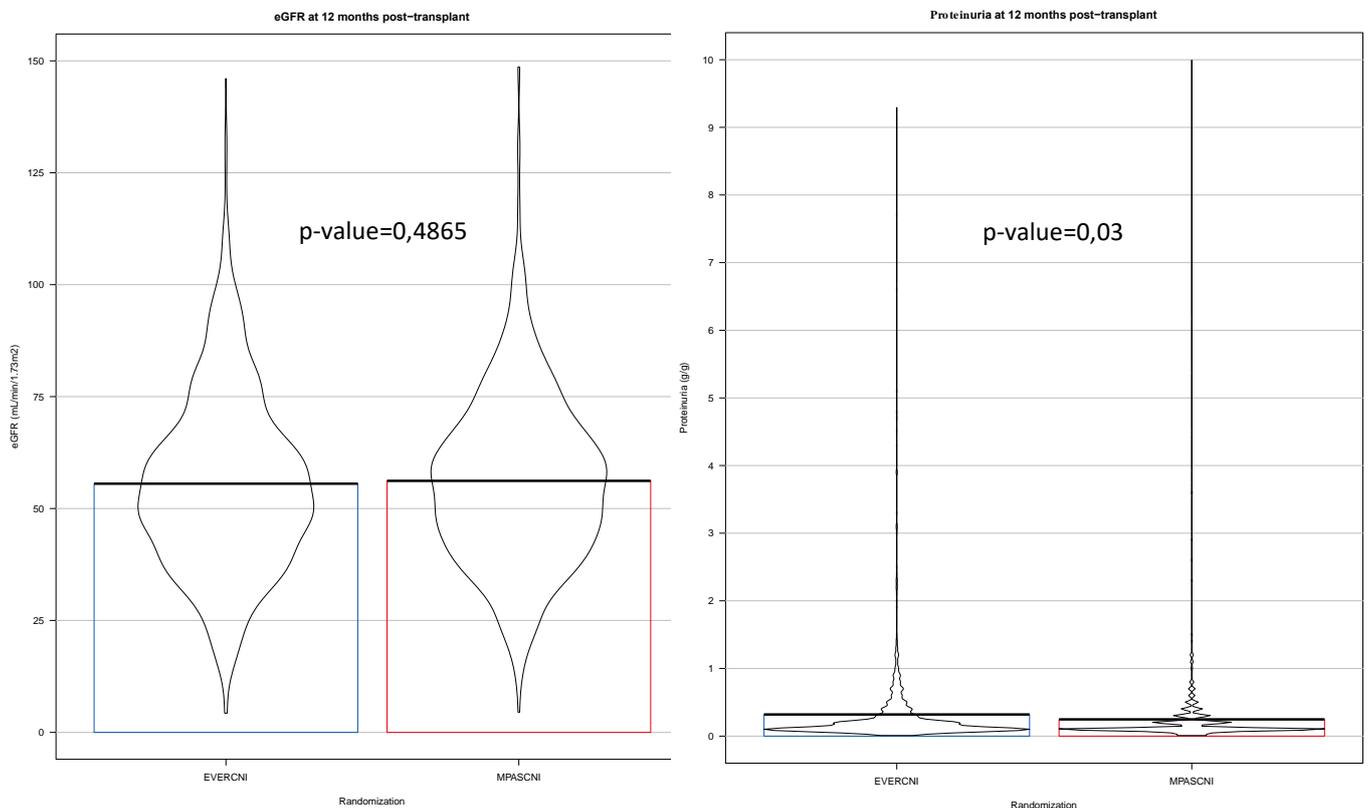


Tableau 8 : incidence des DSA à 12 mois dans chaque groupe de traitement

	EVERCNI (n=381)		MPASCNI (n=356)	
	N			
DSA à 12 mois				
Positif, No (%)	109	57 (14.9)	52 (14.6)	p=0.892
Anti-classe I		13 (3.4)	17 (4.8)	
Anti-classe II		27 (7.1)	27 (7.6)	
Anti-classe I et Anti-classe I		17 (4.5)	8 (2.2)	
Négatif , No (%)	628	324 (85.0)	304 (85.4)	

Tableau 9: incidence des diagnostics histologiques à 12 mois en fonction du traitement

	EVERCNI (n=381)		MPASCNI (n=356)	
Diagnostic histologique				
ABMR actif, No (%)	73 (7,14)	61 (6,01)		p=0,326
TCMR, No (%)	74 (7,24)	72 (7,09)		p=0,932
Borderline, No (%)	43 (4,21)	37 (3,65)		p=0,569
ABMR chronique, No (%)	9 (0,88)	14 (1,38)		p=0,303
Néphropathie à Polyomavirus, No (%)	9 (0,88)	13 (1,28)		p=0,401
Récidive de la néphropathie initiale, No (%)	10 (0,98)	4 (0,39)		p=0,178

A 24 mois post inclusion/transplantation, 893 (95%) patients dans le groupe everolimus et 881 (94,5%) dans le groupe contrôle ont accompli la visite d'évaluation. La fonction rénale était similaire entre les 2 groupes avec un DFG estimé (MDRD) moyen à 55,92±20,52 mL/min/1.73m² dans le groupe everolimus versus 56,94±20,05 mL/min/1.73m² dans le groupe contrôle (p-value=0,29) (figure 15). La protéinurie moyenne était également significativement supérieure à 0,36±0,85 g/g dans le groupe everolimus vs 0,25±0,52 g/g dans le groupe contrôle, p-value=0,0007 (figure 15). L'incidence des DSA était similaire entre les 2 groupes, 25,6% dans le groupe everolimus vs 22,9% dans le groupe contrôle p=0,363 (tableau 10) et le taux de DSA était également similaire à 24 mois entre les 2 groupes avec 19,5% dans le groupe everolimus vs 15,7% dans le groupe contrôle (p=0,176). Les incidences de chaque diagnostic histologique étaient similaires entre les 2 groupes avec respectivement 8,22 % de rejet ABMR actif et 8,12 % de rejet cellulaire dans le groupe everolimus versus 6,8 % de rejet ABMR actif et 7,49 % de rejet cellulaire dans le groupe contrôle (table 11).

Figure 15 : Fonction rénale et protéinurie à 24mois en fonction du traitement dans l'étude Transform

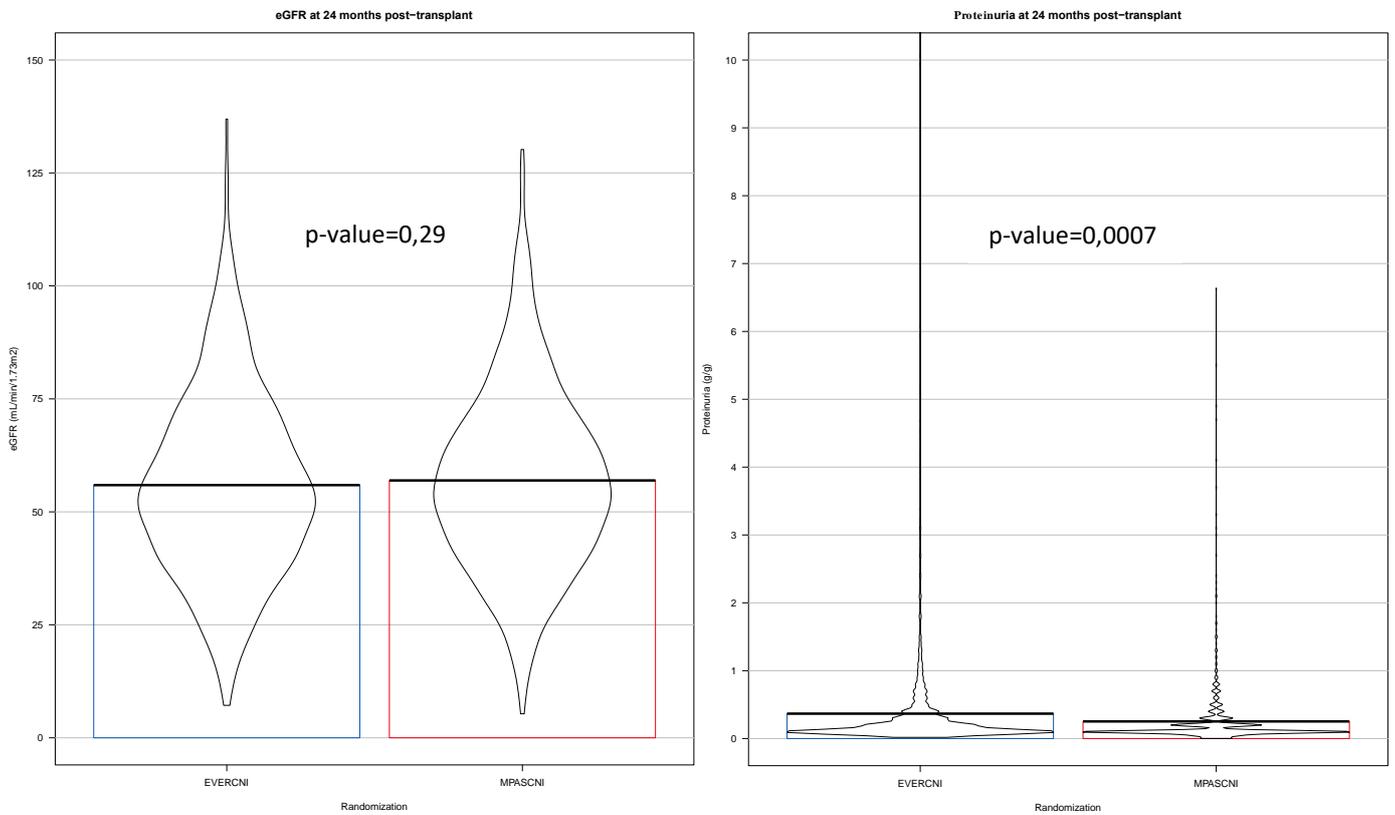


Tableau 10 : incidence des DSA à 24 mois dans chaque groupe de traitement

		EVERCNI (n=445)	MPASCNI (n=438)	
N				
DSA à 24 mois				
Positif, No (%)	220	117 (26,3)	103 (23,5)	p=0,7122
Anti-classe I		34 (7,6)	34 (7,8)	
Anti-classe II		44 (9,9)	38 (8,7)	
Anti-classe I et Anti-classe I		39 (8,8)	31 (7,1)	
Négatif, No (%)	663	328 (73,7)	335 (76,5)	

Tableau 11 : incidence des diagnostics histologiques à 24 mois en fonction du traitement

	EVERCNI (n=)	MPASCNI (n=)	
Diagnostic histologique			
ABMR actif, No (%)	84 (8,22)	69 (6,80)	p=0,240
TCMR, No (%)	83 (8,12)	76 (7,49)	p=0,621
Borderline, No (%)	46 (4,50)	38 (3,74)	p=0,436
ABMR chronique, No (%)	13 (0,27)	18 (1,77)	p=0,372
Néphropathie à Polyomavirus, No (%)	9 (0,88)	16 (1,58)	p=0,165
Récidive de la néphropathie initiale, No (%)	10 (0,98)	4 (0,39)	p=0,265

Application du système iBox dans l'étude Transform

Application du Score iBox fonctionnel à 12 mois :

Sur les 1872 patients ayant réalisé la visite à 12 mois, 926 patients dans le groupe everolimus et 918 dans le groupe contrôle avait une mesure de la fonction rénale (DFG estimé selon la formule MDRD) et une valeur de protéinurie. La moyenne des scores iBox fonctionnels étaient supérieures dans le groupe everolimus versus le groupe contrôle (p=0,0123) mais la survie moyenne projetée à 4, 6, 8 et 11 ans était non inférieure entre les 2 groupes de traitement en respectant la marge de non-infériorité de 10 %, différence moyenne de -2,47 ans à 11 ans. La survie moyenne des greffons projetée était respectivement dans le groupe everolimus et dans le groupe contrôle de 90,92 % vs 92,12 % à 4 ans, de 87,9% vs 86,24% à 6 ans, de 87,6 % vs 88,7 % à 8 ans, et de 79,98% vs 82,45% à 11 ans (figure 17).

Figure 16 : score iBox fonctionnel à 12 mois après évaluation selon le traitement

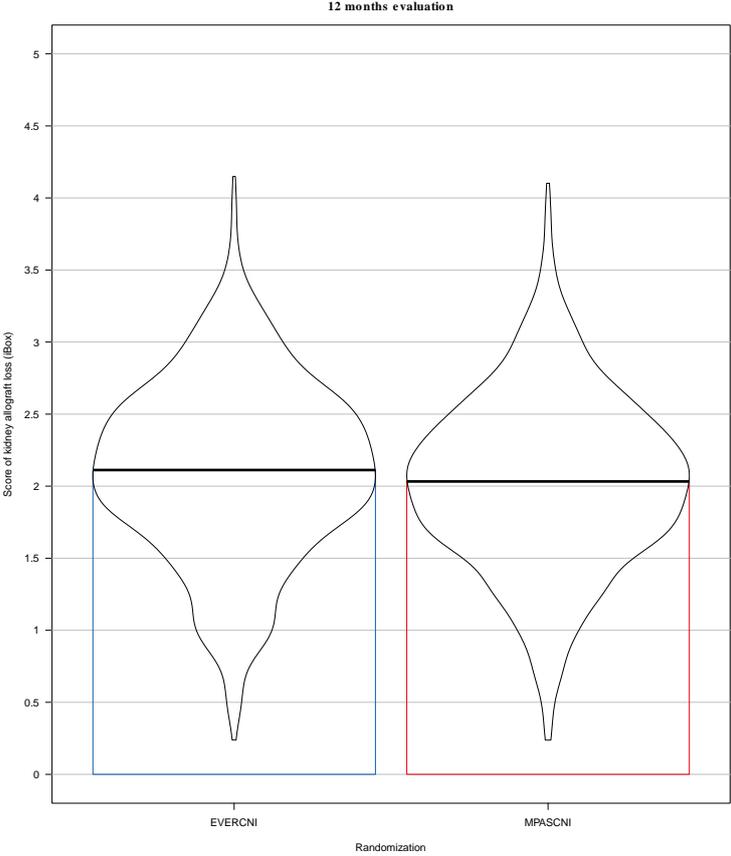
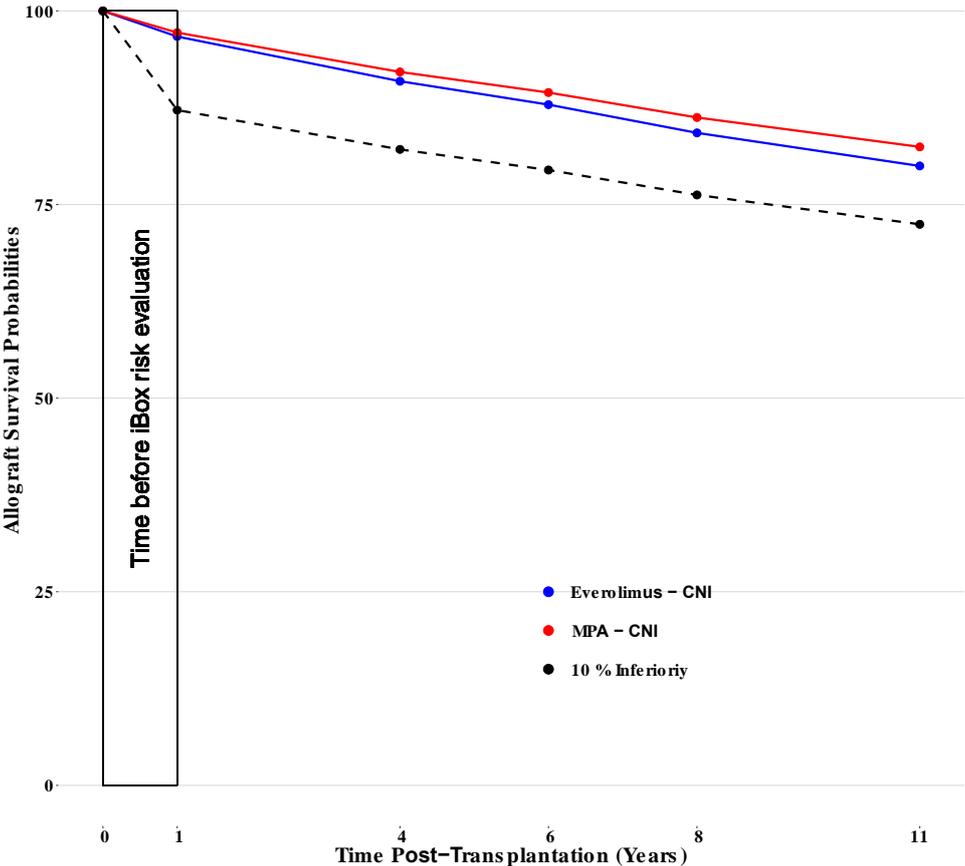


Figure 17 : survie projetée à l'aide du score iBox fonctionnel à 4, 6, 8 et 11 ans après inclusion selon le traitement



Application du Score iBox fonctionnel et immunologique à 12 mois :

Sur les 1872 patients ayant réalisé la visite à 12 mois, 793 patients avait eu une recherche de DSA, 405 (43,1 %) patients dans le groupe everolimus et 388 (41,6 %) dans le groupe contrôle avait une mesure de la fonction rénale (DFG estimé), une valeur de protéinurie et une recherche de DSA. La moyenne des scores iBox fonctionnels et immunologiques étaient similaire dans les 2 groupes ($p=0.177$) (figure 18). La survie moyenne projetée à 4, 6, 8 et 11 ans était également non inférieure entre les 2 groupes, différence moyenne de -1,9 ans à 11 ans après inclusion. La survie moyenne des greffons projetée était respectivement dans le groupe everolimus et dans le groupe contrôle de 90,58 % vs 91,59 % à 4 ans, de 87,48% vs 88,75% à 6 ans, de 83,65 % vs 85,21 % à 8 ans, et de 78,95% vs 80,85% à 11 ans (figure 19).

Figure 18 : score iBox fonctionnel et immunologique à 12 mois après évaluation selon le traitement

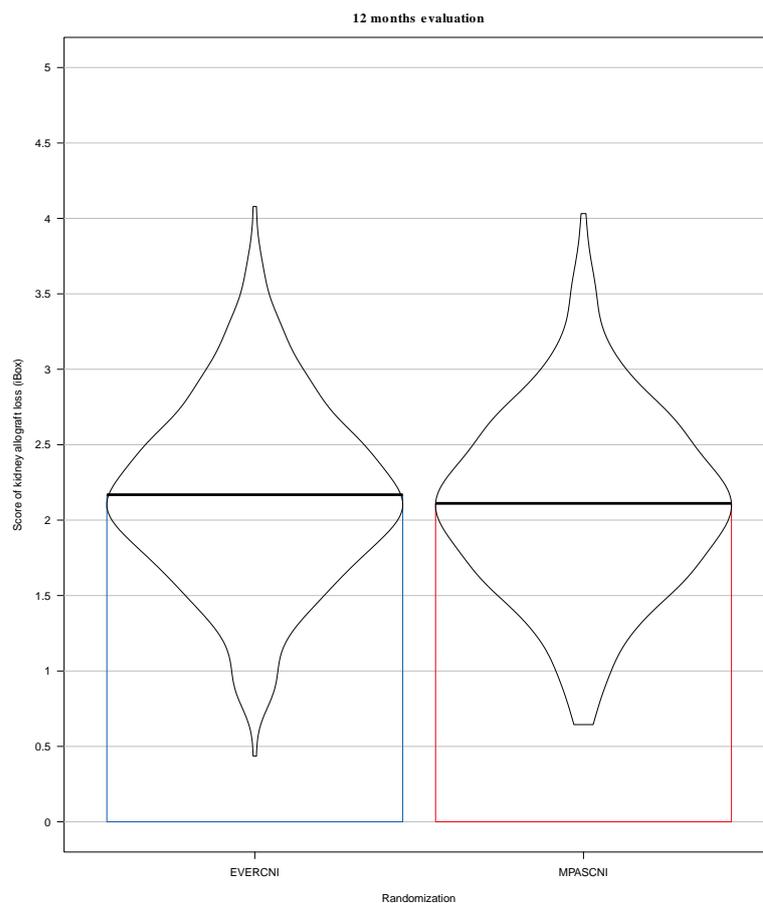
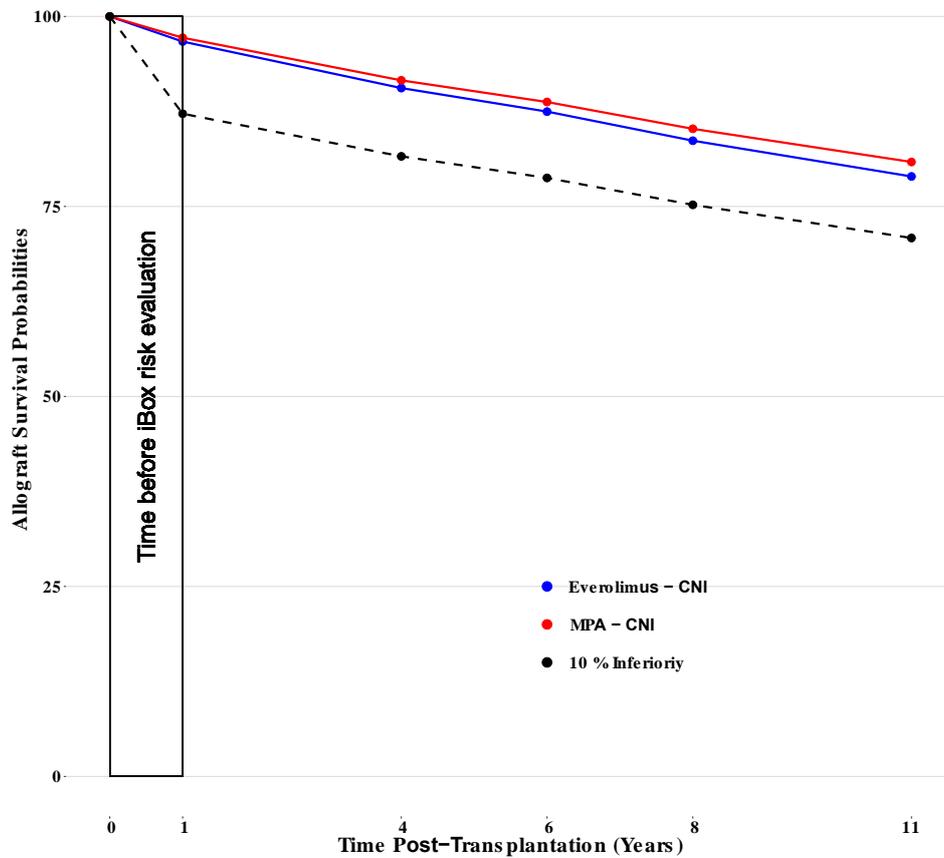


Figure 19 : survie projetée à l'aide du score iBox fonctionnel et immunologique à 4, 6, 8 et 11 ans après inclusion selon le traitement



Application du score iBox fonctionnel, immunologique et histologique à 12 mois :

Sur les 1872 patients ayant réalisé la visite à 12 mois, 177 (18,8 %) patients dans le groupe everolimus et 178 (19,1 %) dans le groupe contrôle avait une mesure de la fonction rénale (DFG estimé), une valeur de protéinurie, une recherche de DSA et un diagnostic histologique. La moyenne des scores iBox fonctionnel, immunologique et histologique étaient similaires dans les 2 groupes ($p=0.746$) (figure 20). La survie moyenne projetée à 4, 6, 8 et 11 ans était également non inférieure entre les 2 groupes, différence moyenne de -5,7 ans à 11 ans après inclusion. La survie moyenne des greffons projetée étaient respectivement dans le groupe everolimus et dans le groupe contrôles de 87,50 % vs 90,40 % à 4 ans, de 83,32% vs 87,12% à 6 ans, de 78,26 % vs 83,01 % à 8 ans, et de 72,37% vs 78,07% à 11 ans (figure 21).

Figure 20 : score iBox fonctionnel, immunologique et histologique à 12 mois après évaluation selon le traitement

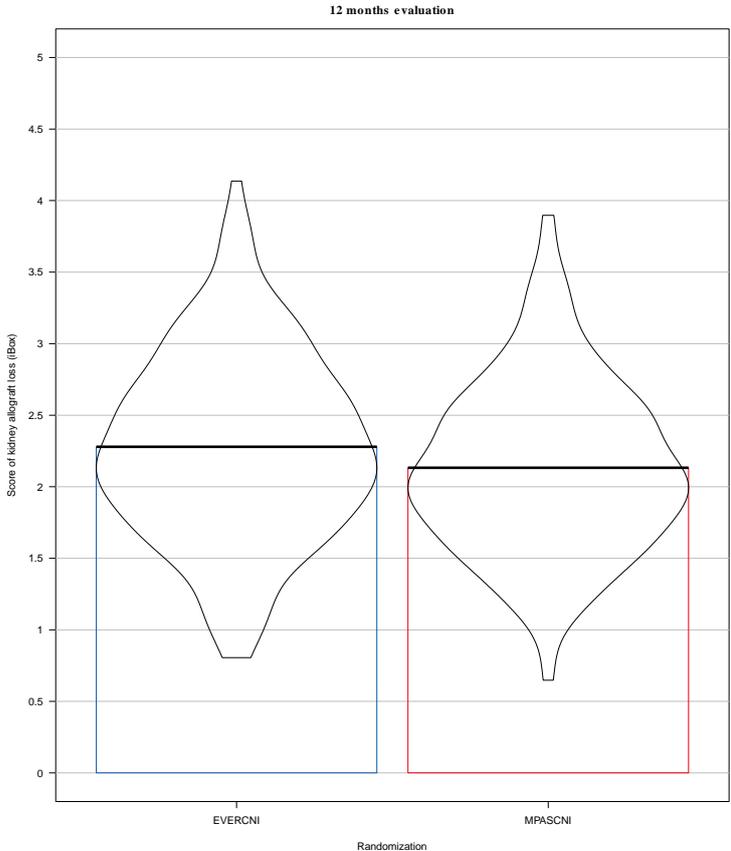
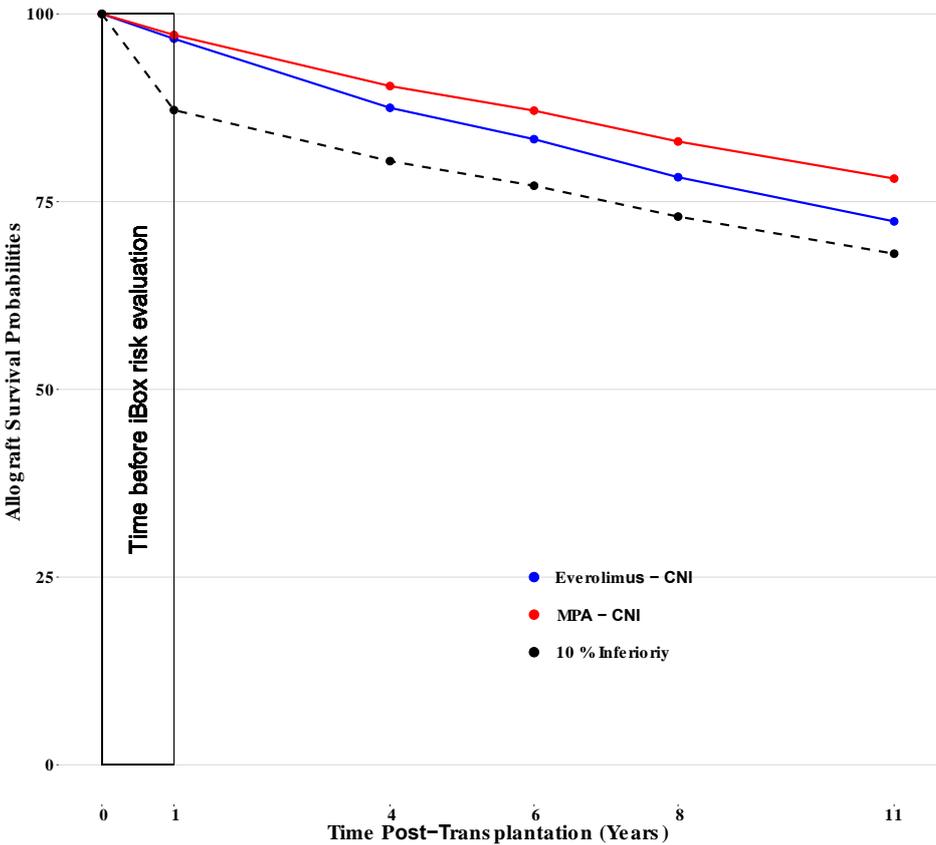


Figure 21 : survie projetée à l'aide du score iBox fonctionnel, immunologique et histologique à 4, 6, 8 et 11 ans après inclusion selon le traitement



Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur les données des 1.774 patients ayant effectué la visite à 24 mois, 892 (99,9 %) patients dans le groupe everolimus et 878 (99,7 %) dans le groupe contrôle avait une mesure de la fonction rénale (DFG estimé) et une valeur de protéinurie à 24 mois. La moyenne des scores iBox fonctionnels était supérieure dans le groupe everolimus ($p=0.0003$) (figure 22). La survie moyenne projetée à 5, 7, 9 et 12 ans était en revanche non inférieure entre les 2 groupes, différence moyenne de -3,2 ans à 12 ans après inclusion confirmant les résultats trouvés lors de l'évaluation à 12 mois. La survie moyenne des greffons projetée étaient respectivement dans le groupe everolimus et dans le groupe contrôle de 89,27 % vs 90,73 % à 5 ans, de 85,62% vs 87,68% à 7 ans, de 81,46 % vs 84,07 % à 9 ans, et de 76,72% vs 78,92% à 12 ans (figure 23).

Figure 22 : score iBox fonctionnel à 24 mois après évaluation selon le traitement

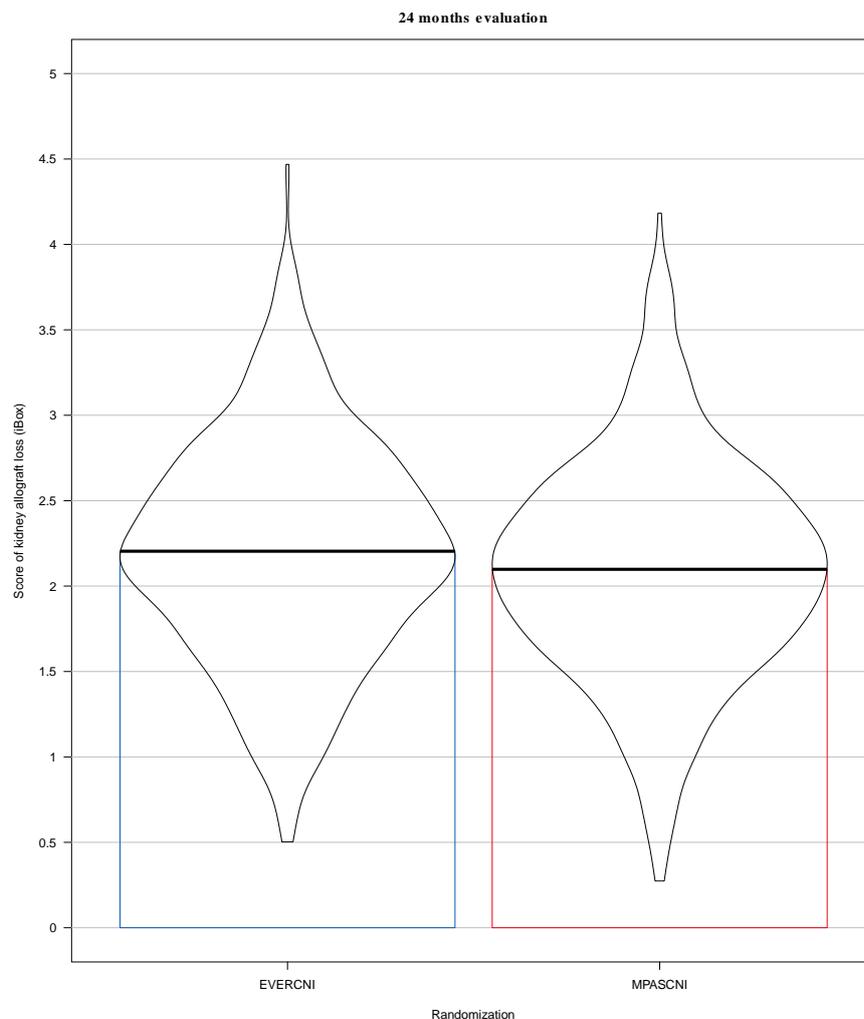
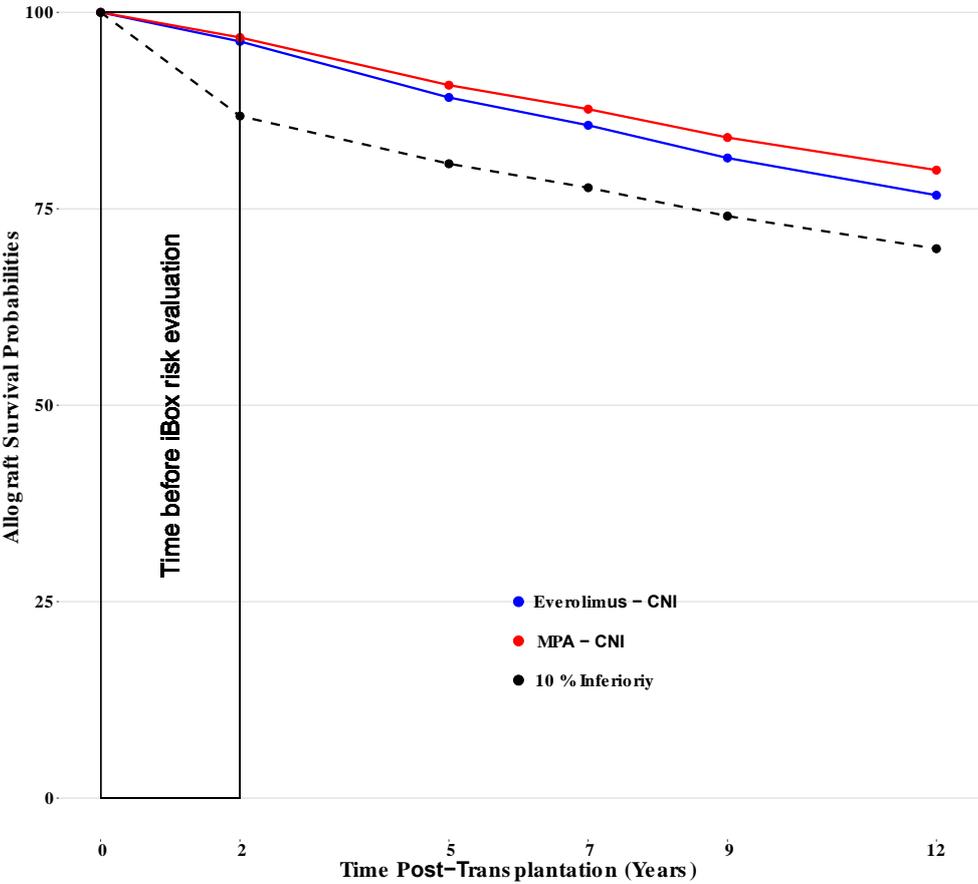


Figure 23 : survie projetée à l'aide du score iBox fonctionnel à 5, 7, 9 et 12 ans après inclusion selon le traitement.



Troisième partie : Discussion

Les performances pronostiques du système iBox sont optimales en termes de discrimination et de calibration après analyse post-hoc de trois essais contrôlés randomisés en transplantation rénale. Ces trois essais thérapeutiques dans lesquels le système iBox a été validé comme critère de jugement sont représentatifs des problématiques actuelles en transplantation rénale.

L'optimisation de la survie du greffon est actuellement un enjeu clé en transplantation rénale. Plusieurs stratégies sont envisagées afin d'améliorer la survie des greffons.

La première stratégie est de limiter la toxicité des traitements immunosuppresseurs en minimisant l'utilisation des traitements inhibiteurs de la calcineurine. En effet, les inhibiteurs de la calcineurine sont connus pour être associés à une augmentation de la fibrose interstitielle et atrophie tubulaire qui est elle-même prédictive de la perte du greffon (34). L'essai clinique Certitem (31) évaluait l'impact d'une stratégie médicamenteuse incluant un inhibiteur de mTor (everolimus) sans inhibiteur de la calcineurine dans le but de diminuer la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire du greffon et ainsi améliorer le pronostic de la transplantation. Après analyse post-hoc de cet essai thérapeutique, la survie à long terme du greffon était inférieure avec la stratégie thérapeutique incluant l'everolimus. L'hypothèse qui avait été évoquée par les auteurs pour ce résultat était une cible thérapeutique d'immunosuppression trop faible reflétée par le nombre de rejet beaucoup plus important dans le groupe everolimus. La principale solution a été d'associer le traitement par everolimus à des doses réduites d'inhibiteur de la calcineurine afin de minimiser la toxicité des inhibiteurs de la calcineurine tout en minimisant le risque de rejet (28, 35). L'utilisation du système iBox dans ce type d'essai thérapeutique est particulièrement intéressant car il permet de capturer précocement l'effet à long terme de nouvelles stratégies médicamenteuses minimisant l'utilisation des traitements inhibiteurs de la calcineurine.

La seconde stratégie est d'améliorer la prise en charge du rejet ABMR qui est actuellement la principale cause de perte de greffon (36). En effet, aucune molécule n'a été validée dans le traitement du rejet ABMR. La stratégie actuelle de traitement se compose de l'association de séances d'échanges plasmatiques ou d'immunoabsorption avec une corticothérapie forte dose et d'un traitement par immunoglobulines intraveineuse (37). Cette stratégie de traitement est considérée comme le traitement référence du rejet ABMR suite à une conférence d'experts de

la FDA en 2011 (38). Plusieurs molécules sont candidates en première ou seconde ligne de traitement du rejet ABMR mais n'ont à ce jour pas obtenu l'autorisation et donc le remboursement dans cette indication par les agences de régulation. Les principales limitations à leurs autorisations sont liées au manque de niveau de preuve des essais thérapeutiques voulant valider leur utilisation. Les principales limitations sont : l'absence de randomisation, l'absence de traitement de contrôle, le manque de puissance statistique de l'étude et l'utilisation d'un critère de jugement principal n'étant pas prédictif de la survie du greffon. Les essais thérapeutiques Rituxerah (32) et Borteject (33) évaluent l'efficacité de deux molécules le rituximab et le bortezomib dans le traitement du rejet ABMR. L'analyse post-hoc de ceux-ci n'a pas démontré de supériorité de ces traitements sur la survie du greffon. L'évaluation des patients par le système iBox dans les six mois pour Rituxerah (32) et deux ans post-inclusion pour Borteject (33) a confirmé les résultats à long terme de ces deux études. L'utilisation du système iBox comme critère de jugement à postériori dans les essais thérapeutiques impliquant les molécules candidates au traitement du rejet ABMR pourrait donc être particulièrement intéressante.

L'application du système iBox dans l'essai thérapeutique Transform présente un intérêt particulier car il permet de confirmer à long terme les résultats précoces de l'étude. Il s'agit de la première application d'un système pronostique intégratif en transplantation rénale. L'étude Transform étant une étude de non-infériorité construite avec marge de 10%, cette marge a été conservée pour comparer les survies du greffon prédites à long terme. L'utilisation de ce système a permis de confirmer la non-infériorité à long terme de l'everolimus. Le traitement par everolimus présente des scores iBox plus élevés en particulier lors de l'utilisation du score iBox fonctionnel et une survie du greffon inférieure au traitement contrôle. La seule différence significative à 12 mois et 24 mois entre les deux groupes est la présence d'une protéinurie plus élevée dans le groupe everolimus. La protéinurie sous traitement par inhibiteur de mTor est un effet secondaire connu et sa toxicité rénale à long terme est débattu (39). Ces éléments pourraient être expliqués par une surestimation des scores du système iBox chez les patients sous inhibiteur de mTor ayant une protéinurie. Néanmoins, le système iBox a été validé avec de bonnes performances pronostique dans l'étude Certitem utilisant un traitement everolimus ce qui rend peu probable une surestimation du score iBox chez les patients sous inhibiteur de mTor.

Il existe d'autres candidats pouvant potentiellement être utilisés comme critère de jugement précoce de l'effet d'un traitement à long terme dans les essais thérapeutiques. Le BirMay développé par l'équipe de la *mayo clinic* (17) et la pente d'estimation du DFG (40), mais ils ne répondent pas à tous les critères de qualité d'un critère de jugement de substitution d'après Prentice (41). Le système iBox est le seul outil à avoir été validé dans trois essais thérapeutiques avec d'excellentes performances pronostiques tout en capturant l'effet d'une intervention thérapeutique (24).

Limitations

D'une part, la validation du système iBox a été faite sur seulement trois essais thérapeutiques ne représentant pas toutes les thérapeutiques et scénarios clinique possibles en transplantation rénale. D'autre part, la durée de suivi médiane de chacune des études est inférieure à 7 ans pouvant remettre en question la validité du score après 7 ans comme critère de jugement. Afin de poursuivre la validation de cet outil sur un plus large spectre d'essais thérapeutiques avec un suivi post inclusion également plus longue, dix autres essais thérapeutiques sont dans le processus pour valider le système iBox. Le détail des dix autres essais thérapeutiques est en annexe 2 (table A3), parmi ces essais thérapeutiques trois ont publié des données à 7 ans post inclusion (42-44). Actuellement, la récupération des données à long terme des patients inclus dans l'étude Concept (45) a permis d'avoir un suivi post-inclusion médian de 10 ans.

L'application du système iBox complet *full* iBox n'a pas été possible dans l'étude Transform. La surveillance protocolaire centralisée immunologique et histologique n'était pas prévu dans le protocole de l'étude (28), ceci est lié au nombre important de centres et de patients inclus. Malgré cela, les résultats à long terme semblent cohérents quelle que soit l'évaluation par le système iBox dans chaque sous population de patients avec évaluation immunologique ou histologique et confirme la non-infériorité à long terme du traitement par everolimus dans cette étude.

Perspectives

L'avènement de nouvelles molécules en transplantation rénale est fondamental pour optimiser la durée de vie des greffons afin de répondre à l'inadéquation entre un nombre de

transplantations rénales relativement stable et un nombre de patients sur liste d'attente en constante augmentation. L'utilisation de ce système pronostique comme critère de jugement de substitution de la survie du greffon permet de construire des essais thérapeutiques répondant aux attentes des agences de régulation du médicament. La prochaine étape est de construire un essai contrôlé randomisé à partir du score *full* iBox exploitant ainsi pleinement le potentiel de cet outil de prédiction.

Conclusion

L'arrivée de nouvelles molécules en transplantation rénale est fondamentale pour optimiser la durée de vie des greffons. Le système pronostique iBox semble avoir toutes les qualités nécessaires pour être un critère de jugement de substitution de la survie du greffon en transplantation rénale. Ces performances pronostiques permettent d'obtenir précocement un pronostique à long terme répondant ainsi à la demande des agences de régulations.

Son utilisation dans un essai contrôlé randomisé multicentrique de large envergure comme Transform est la première utilisation d'un système de scores pronostiques intégratifs comme critère de jugement en transplantation. L'utilisation de ce système de prédiction permet de confirmer la non-infériorité à long terme de l'everolimus. Cette application du système iBox montre le potentiel de cet outil de prédiction pour aider le développement de nouvelles molécules en transplantation rénale.

Bibliographie

1. Hill, Nathan R., Samuel T. Fatoba, Jason L. Oke, Jennifer A. Hirst, Christopher A. O'Callaghan, Daniel S. Lasserson, and FD Richard Hobbs. "Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis." *PloS one* 11, no. 7 (2016): e0158765.
2. Roderick, P. J., et al. (2009). CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *American journal of kidney diseases*, 53(6), 950-960.
3. Evans, R. W., Manninen, D. L., Garrison Jr, L. P., Hart, L. G., Blagg, C. R., Gutman, R. A., ... & Lowrie, E. G. (1985). The quality of life of patients with end-stage renal disease. *New England journal of medicine*, 312(9), 553-559.
4. Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y., ... & Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*, 341(23), 1725-1730.
5. Rapport du Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie R.E.I.N. 2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-annuel-medical-et>
6. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD incidence and prevalence in the United States through 2030. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Jan 1;30(1):127-35.
7. Rapport annuel médical et scientifique de l'agence de la biomédecine 2018. <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale>
8. U.S. Food and drug administration report 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm605761.htm>
9. Schold JD, Kaplan B. The elephant in the room: failings of current clinical endpoints in kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2010 May;10(5):1163-6.
10. Fergusson, Nicholas A., Tim Ramsay, Michaël Chassé, Shane W. English, and Greg A. Knoll. "Impact of Using Alternative Graft Function Endpoints: A Secondary Analysis of a Kidney Transplant Trial." *Transplantation direct* 5, no. 4 (2019).
11. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney international*. 2002 Jul 1;62(1):311-8.
12. He X, Moore J, Shabir S, Little MA, Cockwell P, Ball S, Liu X, Johnston A, Borrows R. Comparison of the predictive performance of eGFR formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009 Feb 15;87(3):384-92.
13. Prémaud A, Filloux M, Gatault P, Thierry A, Büchler M, Munteanu E, Marquet P, Essig M, Rousseau A. An adjustable predictive score of graft survival in kidney transplant patients and the levels of risk linked to de novo donor-specific anti-HLA antibodies. *PloS one*. 2017 Jul 3;12(7):e0180236.
14. Stamenic D, Rousseau A, Essig M, Gatault P, Buchler M, Filloux M, Marquet P, Prémaud A. A prognostic tool for individualized prediction of graft failure risk within ten years after kidney transplantation. *Journal of transplantation*. 2019;2019.
15. Shabir S, Halimi JM, Cherukuri A, Ball S, Ferro C, Lipkin G, Benavente D, Gatault P, Baker R, Kiberd B, Borrows R. Predicting 5-year risk of kidney transplant failure: a prediction instrument using data available at 1 year posttransplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Apr 1;63(4):643-51.
16. Moore J, He X, Shabir S, Hanvesakul R, Benavente D, Cockwell P, Little MA, Ball S, Inston N, Johnston A, Borrows R. Development and evaluation of a composite risk score to predict kidney transplant failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011 May 1;57(5):744-51.
17. Bentall, A., Smith, B. H., Gonzales, M. M., Bonner, K., Park, W. D., Cornell, L. D., Lefaucheur, C, Loupy, A & Stegall, M.D. (2019). Modeling graft loss in patients with donor-specific antibody at baseline using the Birmingham-Mayo (BirMay) predictor: Implications for clinical trials. *American Journal of Transplantation*.

18. Krikov, S., Khan, A., Baird, B. C., Barenbaum, L. L., Leviatov, A., Koford, J. K., & Goldfarb-Rumyantzev, A. S. (2007). Predicting kidney transplant survival using tree-based modeling. *Asaio Journal*, 53(5), 592-600.
19. Gonzales MM, Bentall A, Kremers WK, Stegall MD, Borrows R. Predicting Individual Renal Allograft Outcomes Using Risk Models with 1-Year Surveillance Biopsy and Alloantibody Data. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):3165-74,
20. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *British Journal of Surgery*. 2015 Feb;102(3):148-58.
21. Données Informatiques Validées en Transplantation (DIVAT) software (<http://divat.fr>).
22. Cristal Agence de la Biomédecine (<http://sipg.sante.fr/portail/>).
23. Haas, M., Loupy, A., Lefaucheur, C., Roufosse, C., Glotz, D., Seron, D., ... & Alachkar, N. (2018). The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *American Journal of Transplantation*, 18(2), 293-307.
24. Loupy A*, Aubert O*, Orandi B.J, Divard G , Naessens M, Bouatou Y, Raynaud M, , Jackson A.M, Viglietti D, Giral M, Kamar N, Thaunat O, Morelon E, Delahousse M, Kuypers D, Hertig A, Rondeau E, Bailly E, Eskandary F, Böhmig G, Gupta G, Empana J.P, Glotz D, Legendre C, Montgomery R.A, Stegall M.D, Segev D.L, Jouven X and Lefaucheur C. Allograft Loss Risk Prediction System in Kidney Transplant Recipients: An International Derivation and Validation Study. *British Medical Journal*. 2019;366:14923
25. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361-87.
26. Uno H, Tian L, Cai T, Kohane IS, Wei LJ. A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. *Stat Med*. 2013;32(14):2430-42.
27. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *Ann Stat*1979;7:1-26doi:10.1214/aos/1176344552.
28. Pascual, J., Srinivas, T. R., Chadban, S., Citterio, F., Oppenheimer, F., Tedesco, H., ... & on behalf of the TRANSFORM Investigators. (2014). TRANSFORM: a novel study design to evaluate the effect of everolimus on long-term outcomes after kidney transplantation. *Open Access Journal of Clinical Trials*, 6, 45.
29. Pascual, J., Berger, S. P., Witzke, O., Tedesco, H., Mulgaonkar, S., Qazi, Y., ... & on behalf of the TRANSFORM Investigators. (2018). Everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(7), 1979-1991.
30. Berger, S. P., Sommerer, C., Witzke, O., Tedesco, H., Chadban, S., Mulgaonkar, S., ... & on behalf of the TRANSFORM Investigators. (2019). Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from TRANSFORM study. *American Journal of Transplantation*.
31. Rostaing, L., Hertig, A., Albano, L., Anglicheau, D., Durrbach, A., Vuiblet, V., ... & Touchard, G. (2015). Fibrosis progression according to epithelial-mesenchymal transition profile: a randomized trial of everolimus versus CsA. *American Journal of Transplantation*, 15(5), 1303-1312.
32. Sautenet, B., Blancho, G., Büchler, M., Morelon, E., Toupance, O., Barrou, B., ... & Hazzan, M. (2016). One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation*, 100(2), 391-399.
33. Eskandary, F., Regele, H., Baumann, L., Bond, G., Kozakowski, N., Wahrmann, M., ... & Oberbauer, R. (2018). A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(2), 591-605.
34. Yilmaz, S., Tomlanovich, S., Mathew, T., Taskinen, E., Paavonen, T., Navarro, M., ... & Häyry, P. (2003). Protocol core needle biopsy and histologic Chronic Allograft Damage Index (CADI)

- as surrogate end point for long-term graft survival in multicenter studies. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(3), 773-779.
35. Sommerer, C., Suwelack, B., Dragun, D., Schenker, P., Hauser, I. A., Witzke, O., ... & Thaïss, F. (2019). An open-label, randomized trial indicates that everolimus with tacrolimus or cyclosporine is comparable to standard immunosuppression in de novo kidney transplant patients. *Kidney international*.
 36. Sellares, J., De Freitas, D. G., Mengel, M., Reeve, J., Einecke, G., Sis, B., ... & Halloran, P. F. (2012). Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American Journal of Transplantation*, 12(2), 388-399.
 37. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplantation*. 2012;94:775-783.
 38. Archdeacon P, Chan M, Neuland C, et al. Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop. *Am J Transplant*. 2011;11:896-906.
 39. Letavernier, E., & Legendre, C. (2008). mTOR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. *Transplantation Reviews*, 22(2), 125-130.
 40. Inker, L. A., Heerspink, H. J., Tighiouart, H., Levey, A. S., Coresh, J., Gansevoort, R. T., ... & Floege, J. (2019). GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(9), 1735-1745.
 41. Prentice, R. L. (1989). Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Statistics in medicine*, 8(4), 431-440.
 42. Gatault, P., Bertrand, D., Büchler, M., Colosio, C., Hurault de Ligny, B., Weestel, P. F., ... & Snanoudj, R. (2016). Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing de novo sirolimus and cyclosporine in renal transplantation. *Transplant International*, 29(1), 41-50.
 43. Vincenti, F., Rostaing, L., Grinyo, J., Rice, K., Steinberg, S., Gaité, L., ... & Meier-Kriesche, H. U. (2016). Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 374(4), 333-343.
 44. Durrbach, A., Pestana, J. M., Florman, S., Del Carmen Rial, M., Rostaing, L., Kuypers, D., ... & Munier, S. (2016). Long-term outcomes in belatacept-versus cyclosporine-treated recipients of extended criteria donor kidneys: final results from BENEFIT-EXT, a phase III randomized study. *American Journal of Transplantation*, 16(11), 3192-3201.
 45. Lebranchu, Y., Thierry, A., Toupance, O., Westeel, P. F., Etienne, I., Thervet, E., ... & Heng, A. E. (2009). Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *American Journal of Transplantation*, 9(5), 1115-1123.

Annexes 1

Tableau A1 : Base de données reçues pour la validation du système pronostique iBox

Étude	Numéro d'enregistrement	Nombre de fichiers	Format	Taille
CERTITEM ³¹	NCT 01079143	34	xls	62 Mo
RITUX ERAH ³²	Eudra CT 2007-003213-13	1	xls	236 Ko
BORTEJECT ³³	NCT 01873157	1	xls	36 Ko

Tableau A2 : Base de données reçues dans le cadre de l'application du système iBox dans l'essai thérapeutique Transform

Base de données	Taille	Format	Nombre de variables	Nombre d'observations
adae_il	140 Mo	.sas7bdat	122	34084
adcm_il	1.17 Go	.sas7bdat	112	281676
adcmndt_il	25.4 Mo	.sas7bdat	111	6113
adcms_il	42.2 Mo	.sas7bdat	75	30782
adefl_il	11.7 Mo	.sas7bdat	87	6121
adex_il	130.2 Mo	.sas7bdat	76	81853
adimpn_12m_il	131 Ko	.sas7bdat	11	129
adimpn_24m_il	131 Ko	.sas7bdat	11	165
adimprsp_12m_il	197 Ko	.sas7bdat	18	237
adimprsp_24m_il	197 Ko	.sas7bdat	18	237
adlb_il	6.7 Go	.sas7bdat	118	1610151
analysis_tdeff_il	638 Ko	.csv	41	4097
analysis_adrenal_il-egfrhoek	30.1 Mo	.csv	118	42737
analysis_adrenal_il-egfrckd	31.5 Mo	.csv	118	44979
analysis_adrenal_il-egfr4	31.4 Mo	.csv	118	44979
analysis_adrenal_il-creatsi	32.9 Mo	.csv	118	44979

Annexes 2

Table A3 : Nouveaux essais thérapeutiques inclus dans l'étude de validation du système iBox

STUDY	Trial #ID	Design	Clinical scenario	Target population	(n)	Database
SPIESSER	Not registered	Prospective, Randomized, open-label, multicenter trial	ISD minimization	Recipients of renal transplants from a deceased donor with low immunological risk	145	Yes
CONCEPT	Eudra CT 2004-002987-62	Prospective, Randomized, open-label, multicenter trial	ISD minimization	Recipients of renal transplants from a deceased donor with low immunological risk	192	Yes
Kainz study	ISRCTN 78828338	Prospective, Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial	Donors pretreatment	Deceased heart-beating kidney donors	455	Yes
BENEFIT	NCT 00256750	Prospective, Randomized, multicenter, double-blind trial	ISD minimization	Recipients of renal transplants from a living or deceased donor	660	No
BENEFIT-EXT	NCT 00114777	Prospective, Randomized, multicenter, double-blind trial	ISD minimization	Recipients of renal transplants from extended criteria donor	595	No
SATIR	NCT 02377193	Prospective, Randomized, single center, double-blind trial	ISD induction	Recipients of renal transplants from a living or deceased donor	60	No
Eculizumab	NCT 01399593	Phase 2, randomized, multicenter, open-label trial	ABMR prevention	Recipients of renal transplants from a living donor requiring pretransplant desensitization	102	No
ATHENA	NCT 01843348	Prospective, Randomized, multicenter, double-blind trial	ISD minimization	Recipients over 65 years old of renal transplants from a living or deceased donor	612	No
3C STUDY	NCT 01120028	Prospective, Randomized, multicenter, double-blind trial	ISD induction	Recipients of renal transplants from a living or deceased donor	852	No
HARMONY	NCT 00724022	Open label, Prospective, Randomized, multicentre trial	ISD induction	Recipients of renal transplants from a living or deceased donor	615	No

Validation et application d'un système de scores pronostiques multidimensionnels de la survie du greffon comme critère de jugement principal des essais thérapeutiques en transplantation rénale.

Résumé : L'arrivée de nouvelles molécules en transplantation rénale est actuellement limitée par la difficulté de construire des essais thérapeutiques avec un critère de jugement de substitution permettant de prédire précocement la survie à long terme du greffon. Un outil de stratification du risque de perte du greffon a été validé puis utilisé comme critère de jugement dans quatre essais thérapeutiques en transplantation rénale.

Méthodes : Une analyse post-hoc de trois essais thérapeutiques a été réalisée afin d'évaluer les performances du système iBox comme critère de jugement en transplantation en comparant la survie prédite lors de l'évaluation du critère de jugement principal à la survie observée. Le système iBox a été utilisé comme critère de jugement principal dans l'essai randomisé de non-infériorité Transform en utilisant les données collectées à 12 mois de la randomisation (critère d'évaluation principal) afin de projeter la survie individuelle à long terme de la population en intention de traiter. **Résultats :** Les paramètres fonctionnels, immunologiques et histologiques ont été intégrés dans le système iBox, la survie moyenne prédite à 10 ans après évaluation était non-inférieure entre les 2 groupes de traitement en respectant la marge de non-infériorité de 10 % avec une survie moyenne projetée à 10 ans de 79,98% dans le groupe everolimus vs 82,45% dans le groupe contrôle. **Conclusion :** Le système iBox utilisé comme critère de jugement confirme la non-infériorité à long terme du traitement par everolimus versus l'association contrôle. Cette application montre le potentiel de cet outil de prédiction pour aider le développement de nouvelles molécules en transplantation rénale.

Mots clés : Marqueurs biologiques, transplantation rénale, survie du greffon, Essais contrôlés randomisés, pronostique.

Validation and first application of a multidimensional system to predict long term allograft survival as a surrogate endpoint in kidney transplant randomized controlled trials.

Abstract: The development of pharmaceutical agents in transplantation is currently limited by long waits for hard endpoints. We sought to validate and use a risk stratification system as a surrogate endpoint in randomized controlled trial in kidney transplantation.

Methods: A post-hoc analysis of three randomized controlled trials was performed to validate an integrative risk score system named iBox as a surrogate endpoint in randomized controlled trials. Allograft survival predicted by the iBox system was compared with the observed allograft survival. We also applied the iBox system as a surrogate endpoint using the validated data from the TRANSFORM trial measured at 12 months after randomization (primary end point timeline) and projected patient's individual long-term allograft survival.

Results: The immunological, functional and histological parameters were entered into the iBox risk prediction system, which translated to an overall patient graft survival at 4, 6, 8 and 11 years after randomization of 90.92 % vs 92.12 %, of 87.9% vs 86.24%, of 87.6 % vs 88.7 %, and 79.98% vs 82.45% in the everolimus and MPA arms respectively (below the non-inferiority margin of 10%). These results were confirmed in the subset of patient with immunological and histological data available.

Conclusion: The iBox system confirms the non-inferiority of everolimus vs mycophenolic acid 11 years after patient's randomization in the RCT. Given the unmet need for surrogate end point for clinical trials, this study shows the potential of a clinical trial simulation tool to fast track the development and approval of pharmaceutical agents.

Keywords: Surrogate endpoint, kidney transplantation, allograft survival, Biomarkers, Randomized Controlled Trials, Prognosis.

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**

