

MASTER 2 SANTÉ PUBLIQUE
OPTION MODÉLISATION EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE
Parcours EPI

**Développement et validation d'un score de marginalité
du donneur de rein**

Corentin Choisy
2022-2023

Structure d'accueil : Inserm UMR 1246 SPHERE
Directrice du laboratoire : Véronique Sébille, PU-PH
Maître de stage : Etienne Dantan, MCF

Table des matières

1	Introduction	3
2	Objectifs	5
3	Matériel et méthodes	5
3.1	Matériel	5
3.2	Population d'étude	5
3.3	Méthodes	6
3.4	Evènement d'intérêt	7
4	Résultats	8
5	Discussion et conclusion	9
	Annexes	10
	Bibliographie	14

1 | Introduction

L'insuffisance rénale chronique, résultant de l'évolution lente de maladies chroniques vers la destruction des reins, est une pathologie se caractérisant par une forte détérioration de la qualité et l'espérance de vie (en particulier dans sa phase terminale, avec un taux de mortalité de 10.6% en 2015) [1, 2]. Cette dernière progresse de façon régulière dans la population française, à raison d'une augmentation de 2% par an [1] pour une prévalence standardisée de 8.2% chez les 35-75 ans (en incluant les individus asymptomatiques) [3], augmentant avec les catégories d'âge.

De ce fait, l'insuffisance rénale chronique terminale est la cible de deux stratégies thérapeutiques principales dont les premiers enjeux sont l'amélioration de la qualité et l'espérance de vie : la dialyse (concernant 45862 patients en 2015) et la transplantation rénale (pour 36433 patients en 2015) [1]. Ces stratégies, bien que permettant toutes les deux la substitution de la fonction rénale défaillante, présentent toutefois des disparités importantes tant en termes de survie des patients (2% des patients porteurs d'un greffon sont décédés en 2015, contre 18.6% des dialysés, toutefois plus âgés en moyenne et comprenant les dialysés ayant subi un échec de greffe) [1] que de qualité de vie, la dialyse se démarquant comme un traitement contraignant et mal toléré [4].

L'accès à la greffe est ainsi l'un des enjeux majeurs dans le cadre du traitement et du suivi des insuffisants rénaux. Régi par la liste d'attente nationale (sur laquelle figuraient 11711 patients au 1er janvier 2015) [5], cet accès s'est progressivement imposé comme un obstacle majeur, du fait d'une pénurie de greffons résultant en un allongement conséquent de la liste (dont l'effectif a augmenté de 54% entre 2010 et 2015 malgré une augmentation du nombre de greffes) et des délais d'attente [5].

De façon à faire face à cette pénurie, un élargissement progressif de l'offre de greffons a lieu depuis deux décennies, à travers l'ouverture de la greffe aux donneurs vivants de l'entourage proche du receveur (demeurant limitée pour le moment, en ne concernant que 14% des greffes en 2020) [6], ainsi que l'ouverture à l'utilisation de greffons issus de donneurs décédés aux caractéristiques moins favorables à la réussite de la greffe que les greffons dits standards. Ces nouveaux greffons, qualifiés de "marginaux", font l'objet d'un intérêt grandissant des praticiens en transplantation rénale, qui y voient un important vivier de greffons potentiels.

Afin d'encadrer l'exploitation des greffons marginaux, plusieurs critères de marginalité pronostiques de la survie post-greffe ont été développés et utilisés à des fins allant de l'aide à la décision médicale à l'allocation des greffons aux patients sur liste d'attente [7]. En France, le critère binaire ECD (pre-

mier critère de marginalité chronologiquement) est utilisé par les cliniciens pour distinguer les greffons marginaux (ECD) des greffons standards (SCD) et assister la prise de décision des équipes de soin des receveurs quant à l'acceptation et l'attribution au sein des centres des greffons offerts par le système d'allocation. Ce score, développé aux Etats-Unis de façon à distinguer les greffons marginaux des greffons standard par un sur-risque d'échec de greffe de facteur 1.7, caractérise les greffons marginaux comme les greffons issus de donneurs de plus de 60 ans, ou entre de plus de 50 ans avec deux facteurs parmi des antécédants d'hypertension, une créatininémie supérieure à 1.5 mg/dL ou un décès d'origine cérébrovasculaire. [8]

Malgré son utilisation répandue dans le monde, le critère ECD est toutefois limité par sa nature binaire, permettant une appréciation peu nuancée du sur-risque associé à chaque greffon et des différences entre les greffons marginaux. Par ailleurs, ce critère n'a été validé que tardivement sur la population française [9], sur laquelle l'effet marginal d'une greffe ECD a été estimé plus faible que le sur-risque prévu de 70% [10], encourageant un intérêt accru vers des greffons plus marginaux que ce critère binaire ne pourrait permettre d'évaluer avec précision.

Dans l'objectif de pallier aux limitations liées au caractère binaire du critère ECD, de nouveaux critères continus (scores) ont été proposés, parmi lesquels le score KDRI (Kidney Donor Risk Index) [11] s'est rapidement imposé aux Etats-Unis, intégrant la politique nationale d'attribution des greffons [7]. Cependant, ce nouvel indicateur n'a pas pu être étendu à la population française, du fait d'une capacité discriminante médiocre après prise en compte des différences entre les deux populations démontrant la forte explicativité des politiques d'allocation dans d'autres résultats prometteurs en Europe [12].

Ainsi, il apparaît que le développement d'un score de marginalité du donneur prédictif de la survie patient-greffon pour la population française pourrait s'avérer instrumental dans le cadre de l'élargissement du spectre de greffons proposés, apportant aux cliniciens un outil plus nuancé permettant d'évaluer la balance bénéfice-risques et de mieux apprécier les risques associés à d'éventuels greffons très marginaux, en particulier pour les receveurs disposant d'une faible espérance de vie. Par ailleurs, la prise en compte d'éventuelles interactions entre les caractéristiques du donneur et du receveur pourrait également permettre l'extension de cette démarche vers une approche plus personnalisée de la prise de décision en transplantation rénale.

Aussi, il semble nécessaire d'intégrer le risque encouru par les patients restant en dialyse comme point de référence supplémentaire dans l'élaboration de nouveaux indicateurs [10, 12], en particulier pour les receveurs dans les situations les plus extrêmes et pour lesquels le bénéfice attendu de la greffe est jugé faible, suggérant l'extension des cas d'applications de la greffe vers des approches palliatives

dans un contexte où 9.1% des greffons potentiels récupérés ne sont pas transplantés [13].

2 | Objectifs

L'objectif principal de ce projet est la construction et la validation d'un score de marginalité du donneur de rein, prenant en compte les interactions entre les caractéristiques du donneur et celles du receveur et adapté à la population française. Une attention particulière devra être apportée à la pertinence de cet outil dans le cadre des pratiques établies en transplantation rénale, de façon à optimiser son utilisation pour les cliniciens dans la prise de décision en transplantation.

Par le biais d'une validation externe sur une cohorte européenne, on cherchera à évaluer dans un second temps la validité de ce score pour d'autres populations européennes.

3 | Matériel et méthodes

3.1 Matériel

Les données sont issues de l'extraction de la cohorte nationale multicentrique DIVAT de transplantations rénales et pancréatiques. Cette cohorte, active depuis 1990 et rassemblant 2 centres à Paris et 6 centres dans le reste du pays, représente environ la moitié des greffes de rein en France. Ainsi, la base de données utilisée pour ce projet comportait 99 variables relatives au donneur, au receveur et aux différents paramètres de la greffe. La qualité des données est assurée au niveau de la cohorte et au niveau des centres par des audits croisés annuels dans chaque centre.

L'analyse des données a été réalisée sur *R version 4.2.3* et un ensemble de packages additionnels [14–25]. Le code permettant la traçabilité et la reproduction des analyses a été mis à disposition en ligne [26]. Une application en ligne permettant le calcul automatisé du score a été développée à l'aide du package *R Shiny version 1.7.4*.

3.2 Population d'étude

A partir de la base complète comprenant 28800 entrées, 7622 greffes (couples donneur-receveur) ont été extraites en accord avec les critères d'inclusion : receveurs adultes d'un greffon rénal de donneur décédé en première greffe, entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2022 dans l'un des centres parti-

cipant (Lyon, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Saint-Etienne). Les receveurs d'une double greffe ainsi que les paires présentant une incompatibilité du système ABO ont été exclus. Afin de planifier une validation interne des modèles, la base a été partitionnée en deux sous-échantillons aléatoires, avec deux tiers (N=4844) des patients affectés à l'échantillon servant à la construction des modèles, et un tiers (N=2778) affecté à l'échantillon servant à leur validation.

L'ensemble des patients inclus dans la cohorte ont reçu une information orale et écrite sur les objectifs de la cohorte et ont donné leur consentement écrit libre et éclairé à la collecte et l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche. Par ailleurs, plusieurs échanges avec la praticienne responsable de la cohorte ont permis d'orienter le développement des outils proposés par ce projet en accord avec les besoins exprimés par les praticiens et les patients en transplantation rénale.

3.3 Méthodes

Dans le but de construire un score pronostique du double événement retour en dialyse - décès, un modèle de Cox à risques proportionnels multivarié (modèle linéaire généralisé pour données de survie) a été construit en plusieurs étapes.

Une première phase de description des données (moyennes, écarts-types, quantiles et proportions) et du suivi (courbes de survie de Kaplan-Meier) a permis d'identifier de potentielles variables à exclure ou à modifier dans l'analyse. Une étude de l'association univariée entre les variables du donneur et celles du receveur et de la greffe (via des modèles linéaires et tests du χ^2 selon l'adéquation aux variables) a ensuite été conduite dans le but de mettre en avant de potentielles relations de confusion et d'interactions candidates qui ont été testées plus tard. Des modèles de Cox univariés avec $\alpha = 0.2$ ont ensuite été construits pour les variables du receveur, retenant un modèle multivarié de variables du receveur sur lequel la sélection des variables de la greffe a été faite. Les variables du donneur ont ensuite été testées une à une sur le modèle multivarié résultant des précédentes étapes afin de construire un modèle multivarié complet. Ce mode de sélection a été préféré à une sélection univariée classique afin de prendre en compte la part d'explicativité des variables du donneur comprises dans les variables du receveur, le système d'allocation français attribuant préférentiellement les greffons de donneurs plus âgés et avec des comorbidités à des receveurs au profil similaire.

Le modèle ainsi obtenu a ensuite été réduit par une procédure de sélection pas-à-pas descendante utilisant la p-valeur ($\alpha = 0.05$) comme critère de réduction. Les variables suspectées comme pouvant confondre l'effet des variables du donneur n'ont été retirées du modèle que si leur suppression n'engen-

drait pas une variation du coefficient de la variable d'intérêt de plus de 10%. Les interactions candidates (identifiées en univarié ou sur a priori clinico-épidémiologique) statistiquement significatives ($\alpha = 0.05$) ont été retenues dans le modèle. Un modèle multivarié comprenant les variables retenues à l'issue de la réduction du modèle et les interactions significatives a ainsi été construit. Les coefficients de ce modèle ont été soumis à une procédure de shrinkage joint visant à prendre en compte le sur-ajustement du modèle aux données de l'étude [27].

Le modèle retenu comme base de calcul du score a ensuite fait l'objet d'une validation interne sur l'échantillon de validation extrait de la base initiale, et d'une validation externe sur **XXX**. Les performances pronostiques du modèle ont été évaluées par le biais de l'aire sous courbe (AUC) de la courbe ROC dépendante du temps jusqu'à un temps pronostique de X ans (du fait de l'entrée tardive de certains centres dans la cohorte), ainsi que d'autres marqueurs de la capacité pronostique. La calibration du modèle a été évaluée par un calibration plot et un test d'Hosmer-Lemeshow. L'étude du Brier score et une comparaison de la survie prédite par quantile du score de marginalité complètent ces indicateurs.

3.4 Evènement d'intérêt

Deux évènements marqueurs de l'échec du traitement ont été considérés pour l'étude et les analyses de survie : le retour en dialyse (échec de la greffe) et l'évènement composite greffon-patient (défini comme le premier évènement parmi le retour en dialyse et le décès). L'évènement composite a été retenu, ce dernier étant le critère de jugement de la majorité des études de survie en transplantation rénale, y compris pour la construction du KDRI [11]. Cependant, cet évènement prenant également en compte les décès avec un greffon fonctionnel (et donc potentiellement indépendants de la greffe), il pourrait conduire à une estimation pessimiste des risques, en particulier dans un cadre où la démographie des receveurs de greffons marginaux est plus à risque de décès toutes causes. Afin d'évaluer l'écart entre ces deux approches, on propose une nouvelle estimation du modèle en censurant les décès en analyse de sensibilité.

4 | Résultats

5 | Discussion et conclusion

Annexes

	Missing (learning sample)	Learning sample (N=4844)	Missing (validation sample)	Validation sample (N=2778)
Quantitative characteristics - mean \pm SD (Q1-Q3)				
Recipient age (years)	0	53.2 \pm 14.4 (43-64)	0	53.8 \pm 14.5 (44-65)
Recipient BMI kg/m ²	38	25.1 \pm 4.6 (21.8-28)	23	25.4 \pm 4.6 (21.9-28.6)
Time on waiting list (days)	145	703.4 \pm 635.5 (221.5-1023.5)	88	745.8 \pm 649.2 (250-1062.2)
Time on dialysis (days)	540	1157.2 \pm 1014.1 (495-1526.2)	317	1210.8 \pm 1055.4 (546-1606)
CIT (hours)	13	17.5 \pm 7.3 (12.3-21)	11	17.4 \pm 7.3 (12.3-20.8)
Donor age (years)	26	53.1 \pm 17.2 (43-66)	14	53.9 \pm 17.1 (44-67)
Donor height (cm)	575	169.1 \pm 11.2 (163-176)	295	169.3 \pm 11.7 (163-177)
Donor weight (kg)	574	73.7 \pm 16.8 (63-83.5)	295	73.8 \pm 17.3 (62-84)
Last donor diuresis (mL)	411	176.1 \pm 202.3 (70-200)	231	175 \pm 190.2 (65-200)
Donor urea (mmol/L)	198	6.9 \pm 25.1 (3.6-7.4)	115	6.5 \pm 18.8 (3.6-7.3)
Donor creatinine (μ mol/L)	13	91.3 \pm 60.1 (58-104)	10	89.1 \pm 56.6 (57-101)
HLA A-B-DR incompatibilities	97	3.4 \pm 1.2 (3-4)	52	3.4 \pm 1.2 (3-4)
Categorical characteristics - N (%)				
Recipient men	0	3112 (64.24)	0	1712 (61.63)
Relapsing initial nephropathy	0	1220 (25.19)	0	689 (24.8)
Preemptive transplantation	12	518 (10.69)	11	308 (11.09)
Peritoneal dialysis	12	514 (10.61)	11	286 (10.3)
Hemodialysis	12	3800 (78.45)	11	2173 (78.22)
Post-transplant dialysis	217	1267 (26.16)	120	706 (25.41)
History of smoking	0	1844 (38.07)	0	961 (34.59)
History of diabetes	0	914 (18.87)	0	578 (20.81)
History of Dyslipidemia	0	1633 (33.71)	0	898 (32.33)
History of hypertension	0	3895 (80.41)	0	2234 (80.42)
History of cardiovascular disease	0	1906 (39.35)	0	1040 (37.44)
History of neoplasia	0	534 (11.02)	0	290 (10.44)
History of urological disease	0	537 (11.09)	0	302 (10.87)
Positive recipient CMV serology	38	2863 (59.1)	32	1713 (61.66)
Positive recipient AchBs serology	87	3126 (64.53)	60	1765 (63.53)
Positive donor CMV serology	8	2510 (51.82)	15	1475 (53.1)
Donor men	5	2891 (59.68)	7	1644 (59.18)
Donor after cardiac death	4	402 (8.3)	7	239 (8.6)
Donor death vascular etiology	0	2379 (49.11)	0	1338 (48.16)
Donor history of hypertension	335	1390 (28.7)	169	852 (30.67)
Donor history of diabetes	663	328 (6.77)	348	225 (8.1)
Donor history of cardiac arrest	75	1448 (29.89)	60	839 (30.2)
Donor proteinuria positive	451	1853 (38.25)	226	1049 (37.76)
Depleting induction therapy	20	2553 (52.7)	25	1440 (51.84)
Pre-transplantation anti-HLA immunization of class I	595	894 (18.46)	396	673 (24.23)
Pre-transplantation anti-HLA immunization of class II	888	746 (15.4)	540	557 (20.05)
Transplanted before 2008	0	1487 (30.7)	0	752 (27.07)

TABLE 1 – Table Descriptive

Bibliographie

- [1] Rapport Annuel 2015. Agence de la Biomédecine. 2015. Available from : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf.
- [2] Kalantar-Zadeh K, Unruh M. Health related quality of life in patients with chronic kidney disease. *International urology and nephrology*. 2005;37 :367-78.
- [3] Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Cotel D, Wagner A, et al. Estimation et caractérisation de l'insuffisance rénale chronique en France. In : *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. vol. 61. Elsevier; 2012. p. 239-44.
- [4] Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review : kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American journal of transplantation*. 2011;11(10) :2093-109.
- [5] Transplantation Rénale - Accès à la liste d'attente nationale - Recommandation de bonne pratique. Haute Autorité de Santé. 2015. Available from : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf.
- [6] Rapport Annuel 2020. Agence de la Biomédecine. 2020. Available from : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/nephro_20_ans_rein_abm.pdf.
- [7] Formica Jr RN. A critical assessment on kidney allocation systems. *Transplantation Reviews*. 2017;31(1) :61-7.
- [8] Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(8) :701-11.
- [9] Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP, et al. Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors : prospective, population based cohort study. *bmj*. 2015;351.
- [10] Querard A, Le Borgne F, Dion A, Giral M, Mourad G, Garrigue V, et al. Propensity score-based comparison of the graft failure risk between kidney transplant recipients of standard and expanded criteria donor grafts : Toward increasing the pool of marginal donors. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(5) :1151-7.

- [11] Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys : the kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88(2) :231-6.
- [12] Dantan E, Le Borgne F, Giral M, Dion A, Querard AH, Foucher Y. Covariates adjustment questioned conclusions of predictive analyses : an illustration with the Kidney Donor Risk Index. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021 ;135 :103-14.
- [13] Aubert O, Reese PP, Audry B, Bouatou Y, Raynaud M, Viglietti D, et al. Disparities in acceptance of deceased donor kidneys between the United States and France and estimated effects of increased US acceptance. *JAMA internal medicine*. 2019;179(10) :1365-74.
- [14] Wickham H. *ggplot2 : Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York; 2016. Available from : <https://ggplot2.tidyverse.org>.
- [15] Slowikowski K. *ggrepel : Automatically Position Non-Overlapping Text Labels with 'ggplot2'*; 2022. R package version 0.9.2. Available from : <https://github.com/slowkow/ggrepel>.
- [16] Sjoberg DD, Baillie M, Haesendonckx S, Treis T. *ggsurvfit : Flexible Time-to-Event Figures*; 2022. R package version 0.2.1. Available from : <https://CRAN.R-project.org/package=ggsurvfit>.
- [17] Auguie B. *gridExtra : Miscellaneous Functions for "Grid" Graphics*; 2017. R package version 2.3. Available from : <https://CRAN.R-project.org/package=gridExtra>.
- [18] Xie Y. *knitr : A General-Purpose Package for Dynamic Report Generation in R*; 2023. R package version 1.42. Available from : <https://yihui.org/knitr/>.
- [19] Inc PT. Collaborative data science. Montreal, QC : Plotly Technologies Inc.; 2015. Available from : <https://plot.ly>.
- [20] Therneau TM. *A Package for Survival Analysis in R*; 2023. R package version 3.5-5. Available from : <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
- [21] Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. *survminer : Drawing Survival Curves using 'ggplot2'*; 2021. R package version 0.4.9. Available from : <https://CRAN.R-project.org/package=survminer>.
- [22] Zeileis A, Hothorn T. Diagnostic Checking in Regression Relationships. *R News*. 2002;2(3) :7-10. Available from : <https://CRAN.R-project.org/doc/Rnews/>.
- [23] Dunkler D, Sauerbrei W, Heinze G. Global, Parameterwise and Joint Shrinkage Factor Estimation. *Journal of Statistical Software*. 2016;69(8) :1-19.

- [24] Rich B. table1 : Tables of Descriptive Statistics in HTML ; 2023. R package version 1.4.3. Available from : <https://CRAN.R-project.org/package=table1>.
- [25] Wickham H, Vaughan D, Girlich M. tidyr : Tidy Messy Data; 2023. R package version 1.3.0. Available from : <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>.
- [26] Choisy C, Dantan E. Score Donneur - DIVAT. OSF; 2023. Available from : osf.io/xd6vp.
- [27] Dunkler D, Sauerbrei W, Heinze G. Global, parameterwise and joint shrinkage factor estimation. Journal of Statistical Software. 2016;69 :1-19.

Résumé

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Sed non risus. Suspendisse lectus tortor, dignissim sit amet, adipiscing nec, ultricies sed, dolor. Cras elementum ultrices diam. Maecenas ligula massa, varius a, semper congue, euismod non, mi. Proin porttitor, orci nec nonummy molestie, enim est eleifend mi, non fermentum diam nisl sit amet erat. Duis semper. Duis arcu massa, scelerisque vitae, consequat in, pretium a, enim. Pellentesque congue. Ut in risus volutpat libero pharetra tempor. Cras vestibulum bibendum augue. Praesent egestas leo in pede. Praesent blandit odio eu enim. Pellentesque sed dui ut augue blandit sodales. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Aliquam nibh. Mauris ac mauris sed pede pellentesque fermentum. Maecenas adipiscing ante non diam sodales hendrerit. Ut velit mauris, egestas sed, gravida nec, ornare ut, mi. Aenean ut orci vel massa suscipit pulvinar. Nulla sollicitudin. Fusce varius, ligula non tempus aliquam, nunc turpis ullamcorper nibh, in tempus sapien eros vitae ligula. Pellentesque rhoncus nunc et augue. Integer id felis. Curabitur aliquet pellentesque diam. Integer quis metus vitae elit lobortis egestas. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Morbi vel erat non mauris convallis vehicula. Nulla et sapien. Integer tortor tellus, aliquam faucibus, convallis id, congue eu, quam. Mauris ullamcorper felis vitae erat. Proin feugiat, augue non elementum posuere, metus purus iaculis lectus, et tristique ligula justo vitae magna. Aliquam convallis sollicitudin purus. Praesent aliquam, enim at fermentum mollis, ligula massa adipiscing nisl, ac euismod nibh nisl eu lectus. Fusce vulputate sem at sapien. Vivamus leo. Aliquam euismod libero eu enim. Nulla nec felis sed leo placerat imperdiet. Aenean suscipit nulla in justo. Suspendisse cursus rutrum augue. Nulla tincidunt tincidunt mi. Curabitur iaculis, lorem vel rhoncus faucibus, felis magna fermentum augue, et ultricies lacus lorem varius purus. Curabitur eu amet.