



**MASTER 2 SANTÉ PUBLIQUE
« SPÉCIALITÉ BIostatistique »
UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN - BORDEAUX 2**

**ETUDE DE LA SURVIE RELATIVE DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX
PAR RAPPORT AUX PATIENTS RESTANT EN DIALYSE**

ITERT

INSERM U643

Stage réalisé par : **Pascal RIGOUIN**

Maîtres de stage : **Yohann FOUCHER** (MCU Biostatistique)

Magali GIRAL-CLASSE (PU-PH Néphrologie)

Structure d'accueil : **ITERT - INSERM U643**

Période de Stage : **du 06/04/2010 au 28/08/2010**

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2009-2010

TABLE DES MATIÈRES

1 INTRODUCTION	5
1.1 Contexte	5
1.2 Résultats préliminaires	6
2 OBJECTIFS	9
3 PRÉSENTATION DE L'ITERT ET DE L'UNITÉ U643	10
3.1 L'ITERT	10
3.2 L'unité U643	10
3.3 Partenariats et collaborations	11
3.4 La cellule d'Informatique et de Biostatistique de DIVAT	11
4 MATÉRIELS ET MÉTHODES	12
4.1 Le réseau REIN	12
4.2 La cohorte DIVAT	12
Constitution de la cohorte DIVAT – Extraction de la population d'étude – Les données disponibles	
4.3 Analyse de la survie brute	15
Généralités – Le modèle de Cox – Création des variables dépendantes du temps	
4.4 Analyse de la survie nette	18
Le modèle de survie relative additive – Le modèle de survie relative multiplicatif – Création de la table de mortalité en dialyse	
5 RÉSULTATS	24
5.1 Etudes des patients transplantés	24
Caractéristiques démographiques – Analyse de survie	
5.2 Etudes de la survie relative	27
Description des patients dialysés – Modèle paramétrique de survie chez les dialysés – Modèle de survie relative	
6 DISCUSSION ET PERSPECTIVES	32
6.1 Discussion générale	32
6.2 Limites et perspectives	34
6.3 Conclusion personnelle	35
APPENDICES	36
BIBLIOGRAPHIE	42

LISTE DES TABLEAUX

4.1	Exemple de recodage d'une variable dont l'effet change au cours du temps.	18
5.1	Caractéristiques démographiques des 2245 patients le jour de la transplantation . . .	25
5.2	Analyses de survie (modèle de Cox multivarié, N=2245)	26
5.3	Répartition des patients dialysés et des patients transplantés en fonction des facteurs communs aux deux bases de données : REIN (n=717) et DIVAT (n=2245) . . .	27
5.4	Analyses de survie multivarié des patients dialysés (modèle Exponentiel, N=717) . .	29
5.5	Extrait de la table de mortalité en dialyse présentant le nombre de décès pour 100000 patients en insuffisance rénale.	29
5.6	Résultat de l'analyse multivariée relative aux transplantés (N=2245)	29
1	Analyses de survie par un modèle de Cox univarié	40
2	Résultats des analyses univariées de la survie relative à la transplantation N=2245 .	41

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements au Dr Yohann Foucher pour m'avoir encadré et soutenu durant toute la durée de mon stage au sein l'ITERT ainsi que pour sa disponibilité, au Pr. Magali Giral pour m'avoir apporté les informations cliniques nécessaires dans le domaine de la transplantation.

Je remercie également Dr. Katy Trébern-Launay pour son encadrement, sa constante disponibilité, son aide durant tout l'avancement du stage ainsi que ses nombreux conseils.

Je tiens à remercier également toute l'équipe de l'Unité U643 pour leur accueil, leur soutien et leurs conseils.

J'en profite pour remercier également le corps enseignant de l'ISPED pour son enseignement de qualité et leur encadrement, Julien Asselineau, lecteur de ce rapport et le Pr Ahmadou Alioum, tuteur de ce stage, d'avoir bien voulu juger ce travail.

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte

L'insuffisance rénale chronique (IRC) se définit par l'atteinte progressive et définitive de la fonction rénale. Elle s'exprime essentiellement par une diminution de la filtration glomérulaire avec une augmentation de la créatinémie et de l'urée sanguine. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT) lorsque la destruction glomérulaire est telle, que le recours à un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) est nécessaire pour palier aux reins défaillants. En France, le taux d'incidence standardisé de l'IRT, en 2008, d'après le registre REIN (Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie), est estimé à 147/million d'habitant. En termes de prévalence, au 1er janvier 2009, l'IRT touche en France environ 68 000 malades, à partir des données de 22 régions. Ce nombre de malades ainsi que le taux d'incidence standardisé est en augmentation progressive avec le vieillissement de la population et avec l'arrivée des générations issues du baby-boom : ce qui représente aujourd'hui un problème majeur de Santé Publique [1, 2, 3].

Parmi les 68 000 malades, près de la moitié (37 000) est traitée par dialyse, et l'autre moitié (46%) est porteuse d'un greffon rénal, prélevé d'un donneur vivant ou d'un donneur cadavérique [3]. D'autres pays européens ont réussi à développer plus largement la proportion de malades greffés, c'est notamment le cas des Pays-Bas (56 % des patients insuffisants rénaux sont greffés), de la Finlande (60 %) et de la Norvège (70 %). Dans les deux cas (dialyse ou transplantation), le traitement de l'IRT est lourd, au niveau humain (santé et qualité de vie) et en termes de coût (4 milliards d'euros dépensés par l'Assurance Maladie en 2007) [4]. Cependant, la transplantation améliore la qualité de vie et augmente la durée de vie par rapport aux patients dialysés. De plus, le coût d'une transplantation est plus avantageux que celui d'une dialyse, ce qui en fait le meilleur traitement [5]. D'après l'Agence de Biomédecine, en France, en 2009, sur 6893 patients en liste d'attente, 2826 ont pu être greffé du rein. De plus, la part prise par la greffe d'un rein provenant d'un donneur vivant est de seulement 8%, en 2008 (soit 222 greffes) : ce qui explique entre autre la pénurie d'organes observée en France. Cette proportion se situe loin derrière les Etats-Unis (40 %), les pays d'Europe du Nord (32 %) ou encore la Grande-Bretagne (25 %). De plus, la survie après une transplantation via un donneur vivant est plus importante que celle via un donneur cadavérique [5, 6].

Afin de réduire la prévalence des patients en dialyse en France, plusieurs axes sont à développer, notamment ralentir la progression de l'IRC vers l'IRT et d'augmenter le nombre de greffons rénaux disponibles (principalement les greffons à partir des donneurs vivants). En plus de cela, il faut optimiser l'allocation de ces organes rares pour que la survie du greffon soit la plus longue possible. Ainsi, la sélection des patients se fait en plusieurs étapes. Les patients en dialyse qui ont beaucoup de comorbidités (maladies cardio-vasculaires, pulmonaires, diabétiques, d'hypertension, etc.) ainsi que des forts risques de rejet post-opératoire (patients fortement immunisés),

ne sont pas inscrits sur la liste d'attente de greffes. Ceux inscrits sont en moyenne plus jeunes et plus sains par rapport à ceux non inscrits : la survie des patients en attente de transplantation est alors meilleure par rapport aux autres patients en dialyse [7, 8]. Ensuite, les patients qui appartiennent à la liste d'attente et ayant un meilleur pronostic post-greffe sont les personnes qui reçoivent préférentiellement une greffe. L'objectif de ces règles est donc de rechercher le receveur le plus adapté pour garantir les meilleurs résultats. La littérature dans ce domaine est très importante mais repose généralement sur une méthodologie statistique peu adaptée au domaine de la transplantation rénale.

1.2 Résultats préliminaires

Plusieurs études ont comme critère principal le temps de survie du greffon. Il a été démontré une absence de lien avec l'âge du receveur lorsque l'on s'intéresse uniquement à la survie du greffon en faisant l'hypothèse que la mortalité est indépendante de la transplantation [9]. Ceci sous entend que la greffe rénale des personnes âgées ne semble pas contre indiquée. Or, la greffe peut jouer un rôle sur la mortalité, ce qui peut tendre à sous-estimer l'effet de l'âge puisque les décès sont censurés, qu'ils soient dépendants ou non de la greffe.

D'autres études ont permis d'étudier les différences de survie du patient entre les personnes transplantées du rein et celles restées sous dialyse. Cependant, ces deux groupes de personnes ne sont pas comparables : les patients, dont l'état de santé est le meilleur ont une probabilité plus forte d'être transplanté. Ce biais de sélection peut être minimisé en comparant la survie des patients transplantés par rapport aux patients dialysés inscrits sur la liste d'attente de transplantation et en ajustant sur des facteurs comme l'âge, le diabète ou l'hypertension. Ainsi, pour limiter ce biais, Kjellstrand et al. ont comparé, en 1980, la survie dans les deux groupes après avoir exclus les patients diabétiques et hypertendus. Les autres études des années 80 utilisaient un modèle de Cox multivarié pour prendre en compte ces facteurs de confusion [10, 11, 12]. Cependant, un biais important subsiste : la date d'origine diffère selon les deux groupes. Il s'agit de l'entrée en dialyse pour les patients dialysés et de la date de greffe pour le groupe des transplantés. Les temps de survie des patients transplantés sont donc tronqués à gauche, c'est-à-dire qu'ils ont survécu jusqu'à la date de greffe. Pour corriger ce biais, l'entrée dans l'étude doit être identique pour les deux groupes, c'est à dire le jour de l'entrée en dialyse. Pour résoudre ce problème, la transplantation peut être traitée comme une variable explicative dépendante du temps. Les patients qui étaient initialement dialysés et ensuite transplantés ont contribué à la survie en dialyse jusqu'au moment où ils ont reçu la transplantation et ensuite, ceux-ci contribuent à la survie chez les transplantés. Schnuelle et al., en Allemagne, en 1998, sont les premiers à utiliser cette méthode mais sur un faible effectif (301 patients) [13]. Cette étude montre un risque de décès à long terme près de 3 fois supérieur chez les patients dialysés ($RR=2,70$). Cependant, la principale étude utilisant cette méthode a été menée par Wolfe et al., en 1999. Elle comprenait plus de 46000 patients américains sur liste d'attente et plus de 23000 receveurs de rein [8]. Des critères d'éligibilité ont été suggérés afin d'avoir une meilleure comparabilité entre les deux groupes (âge du receveur inférieur à 70 ans, greffes cadavériques et présence d'au moins une dialyse avant la transplantation). Différents ajustements ont été réalisés sur l'âge, le sexe, la race, la cause de l'IRT (glomérulonéphrite, diabète, etc.), l'année de placement sur liste d'attente et le temps entre

la première dialyse et l'inscription sur la liste. Cette analyse a montré que les patients transplantés ont, à court terme, un taux de mortalité nettement plus élevé que ceux restés sur la liste d'attente de greffes (RR=2,84). Ce fort risque est dû aux conséquences post-opératoires aiguës. Celui-ci reste supérieur à 1 pendant les 106 premiers jours et ce n'est qu'à partir du 244^{ème} jour que la survie est supérieure dans le groupe des transplantés. A long terme, la transplantation est bénéfique : la mortalité est 66% plus faible par rapport aux personnes restant sur liste d'attente avec ajustement sur l'âge, le sexe et la race.

Toujours d'après Wolfe et al., une augmentation de l'espérance de vie de 17 ans est à noter entre les personnes transplantées, âgées entre 20 et 39 ans par rapport aux personnes du même âge restées sur liste d'attente. Chez les personnes ayant entre 60 et 74 ans, le gain de vie entre ces deux groupes est d'environ de 4 ans. Des différences significatives sont également notées selon le statut diabétique. Chez les personnes diabétiques de 20 à 39 ans, le gain de vie lié à la transplantation est de 17 ans par rapport à celles restées sur liste d'attente. Cette augmentation est de 11 ans chez les patients non diabétiques âgés entre 20 et 39 ans. Aucune différence n'est visible entre les hommes et les femmes ainsi qu'entre les différentes causes de l'IRT.

D'autres auteurs, dans des pays différents (Canada, Suède, Australie, Écosse) ont utilisé la même méthode, dans l'objectif de confirmer les résultats de Wolfe, soit le bénéfice de la transplantation à long terme [14, 15, 16, 17]. Des comparaisons internationales sont difficiles au regard des différences de mortalité avec l'Amérique du Nord. Rabbat et al. [14], au Canada puis Oniscu et al. [17] en Ecosse, ont estimé un risque de décès des personnes transplantées par rapport aux personnes sur liste d'attente, sur 3 intervalles de temps après la transplantation (<30 jours, 30 à 365 jours et \geq 365 jours). Rabbat observe un risque de décès significativement plus élevé chez les personnes transplantées durant les 30 premiers jours (RR=2,91) et un sous risque après la première année (RR=0,25). Oniscu et al. dans une population écossaise comprenant 1095 transplantés ont ajusté sur les comorbidités (représentant des facteurs de confusion potentiels), contrairement aux autres études. Ils n'ont pas observé de risque de décès plus élevé chez les patients greffés par rapport aux patients dialysés avant le 30^{ème} jour (RR=0,91). Après le premier mois, ils ont observé un sous risque significatif.

Cependant, la méthode utilisée précédemment (modèle de Cox multivarié avec variable dépendante du temps) présente quelques limites. Tout d'abord, les bases de données relatives aux suivis des patients dialysés et aux suivis des patients transplantés sont souvent différentes. De plus, les covariables propres à la transplantation ne peuvent pas être prises en compte sachant qu'une certaine partie des patients dialysés (et figurant sur la liste d'attente) ne seront pas transplantés. Par exemple, certaines caractéristiques du donneur jouent un rôle important sur la survie du greffon mais également du patient. D'après la politique « old for old », les greffons provenant d'un donneur âgé (>55 ans) sont plus souvent transplantés chez des patients âgés et ayant de fortes comorbidités [18]. De plus, Port FK et al. ont montré un impact négatif d'une greffe d'un rein provenant d'un donneur âgé sur la survie du receveur [19]. Cependant, beaucoup de transplantations sont réalisés auprès des patients âgés et leur risque de décéder de causes indépendantes de la transplantation n'est pas négligeable. Il est donc nécessaire d'ajuster sur ce risque dans l'analyse de la survie.

Pour chaque décès, il n'est pas possible de définir ceux dus à la transplantation et ceux qui au-

raient eu lieu quoi qu'il arrive. Un décès par cancer peut, par exemple, être dû à des causes indépendantes à la transplantation (ancienneté, sexe, tabagisme, etc.), mais peut également être dû à des causes relatives à celle-ci, notamment l'immunosuppression. Il n'est donc pas possible d'utiliser un modèle de Cox spécifiquement à certaines causes. Cette méthode de la survie spécifique considère seulement les évènements directement attribuable à la pathologie en question (les autres causes sont censurées). Une étude française a utilisé l'approche de la survie relative et avait pour but de comparer la survie des patients transplantés par rapport à la survie attendue dans la population générale en prenant les tables de mortalité de celle-ci et en ajustant sur un grand nombre de covariables [20]. Elle ne nécessite pas de savoir si la cause de décès est directement liée à la pathologie étudiée comme le propose la survie spécifique. Ainsi, dans la littérature internationale, il s'agit de la seule étude à distinguer, même indirectement, les décès liés à la transplantation. La limite majeure de cette étude est liée à l'utilisation des tables de mortalité de la population générale. En effet, s'agissant de patients transplantés rénaux, la mortalité de référence reste celle observée chez les insuffisants rénaux qui n'ont pas bénéficiés de la transplantation.

2 OBJECTIFS

L'objectif principal du projet est d'identifier les facteurs pré-greffes liés à la survie relative des patients transplantés rénaux en comparaison aux patients en dialyse. Il s'agit de modéliser la mortalité observée d'un patient transplanté en enlevant la mortalité d'un même patient en dialyse (même âge, même sexe, etc.). Cette étude a pour but de compléter l'étude française citée précédemment [20] mais également d'aller plus loin que l'étude de Wolfe [8], qui est la principale en terme de comparaison d'une population de dialysés avec une population de transplantés. L'utilisation de la méthode de la survie relative constitue une alternative intéressante aux modèles couramment utilisés et permet de prendre en compte les limites précédemment abordées [21, 22, 23].

Dans le cas présent, les modèles de survie relative ne nécessitent pas la réunion de deux bases de données (des dialysés et des transplantés) : on construit d'abord des tables de mortalité en dialyse. L'information concernant la mortalité attendue sera prise en compte lors de l'étude de la mortalité observée en transplantation. La mortalité spécifique en transplantation peut ainsi être déduite en enlevant la mortalité attendue en dialyse à celle observée en transplantation. Ce modèle est ajusté, pour chaque patient transplanté, en fonction d'un grand nombre de facteurs liés à la sélection des patients ayant le meilleur pronostic pour la greffe. Ce nombre de facteurs sera supérieur par rapport aux études précédemment citées, car les antécédents (cardio-vasculaires, hypertension, etc.) seront pris en compte dans cette étude. Dans cette étude, l'origine sera la date de greffe et non l'entrée sur la liste d'attente comme pour les autres études. Il sera donc possible d'analyser tous les facteurs de risque spécifiques ou non spécifiques à la transplantation.

Le second objectif sera de comparer les résultats obtenus en utilisant un modèle de survie brute de Cox [12], qui considère tous les décès liés ou non à la transplantation. Les résultats permettront d'identifier un profil de patients à greffer préférentiellement selon les différentes caractéristiques pré-greffes.

3 PRÉSENTATION DE L'ITERT ET DE L'UNITÉ U643

3.1 L'ITERT

L'ITERT (Institut de Transplantation et de Recherche en Transplantation) est situé sur le site du CHU Hôtel-Dieu de Nantes. Il a été créé en 1991 dans le but de promouvoir une dynamique susceptible de porter l'activité de la transplantation d'organes à un niveau d'excellence européen. L'ITERT est aujourd'hui constitué d'une plate-forme technique d'expérimentation, de l'antenne de l'Etablissement Français des Greffes, du service de Néphrologie et d'Immunologie Clinique, de l'INSERM UMR 643 et du laboratoire de chirurgie expérimentale pré-clinique. Depuis sa création, l'ITERT accueille le premier centre français de greffes de rein qui est, depuis quelques années, parmi les deux premiers centres européens. L'ITERT possède un Conseil Scientifique composé de scientifiques de renommée internationale.

3.2 L'unité U643

L'activité de l'unité INSERM U643 est centrée sur la transplantation, de la recherche fondamentale à la clinique, en passant par les modèles animaux. A ce jour, l'Unité a un effectif de 121 personnes réparties en neuf groupes (cf. Annexe 1 - Organigramme). Les principaux objectifs scientifiques de l'unité sont :

- Comprendre les mécanismes de la tolérance (capacité à accepter le greffon) et du rejet chronique aux allogreffes (greffes provenant d'un donneur humain et d'un receveur humain)
- Prédire et prévenir la dysfonction chronique du greffon
- Etudier les mécanismes de récurrence du syndrome néphrotique (maladie rénale qui se caractérise notamment par une protéinurie élevée) après transplantation
- Analyser le rôle des cellules endothéliales (permettant le transfert rapide des substances entre le sang et le liquide interstitiel) dans la tolérance et le rejet
- Développer la xénotransplantation dans un modèle porc/primate

Cette unité participe également à la création de registres nationaux qui regroupent les individus transplantés, notamment la cohorte DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation). Ces registres occupent une place importante dans les travaux de recherche et les résultats permettent de décrire globalement l'épidémiologie de la greffe rénale et d'étudier les principaux déterminants de la survie.

3.3 Partenariats et collaborations

Au niveau national, l'INSERM U643 participe au RTRS (Réseau de Recherche en Transplantation) « Centaure » dans le domaine de la transplantation d'organes avec l'Hôpital Necker à Paris et l'hôpital E. Herriot à Lyon. L'INSERM U643 participe également à trois grands projets européens : RISET, « Indices of Tolerance » et « Xenome ». L'institut est reconnu comme Centre d'Excellence par la Fédération des Sociétés Cliniques en Immunologie (FOCIS).

3.4 La cellule d'Informatique et de Biostatistique de DIVAT

Une cellule d'Informatique et de Biostatistique a progressivement été mise en place au sein de cette unité. Elle est composée du Pr. M. Giral (Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, coordinatrice du réseau DIVAT), de Mr. P. Daguin (Ingénieur en Informatique responsable de DIVAT), du Dr. Y. Foucher (Maître de Conférence des Universités en Biostatistique), du Dr. A. Akl (Néphrologue et Epidémiologiste) et du Dr. K. Trébern-Launay (Médecin et Biostatisticienne). La cellule a trois missions : la gestion de la qualité de l'application informatique (développement du logiciel, thésaurus, etc.), la garantie de l'analyse statistique des données issues du réseau et le développement de sa propre activité de recherche méthodologique.

Cette cellule travaille régulièrement avec d'autres structures Hospitalo-Universitaires spécialisées dans la modélisation de l'insuffisance rénale : l'équipe du Pr. P. Landais (Directeur du département d'Informatique Médicale et de Biostatistique, Hôpital Necker, Paris) et l'équipe du Pr. JP. Daurès (Directeur du département d'Informatique Médicale et de Biostatistique, CHU Nîmes).

Cette cellule travaille en étroite collaboration avec l'équipe de Biostatistique EA4275 de l'université de Nantes. Cette équipe est spécialisée dans l'analyse des mesures subjectives en santé. Elle est dirigée par le Pr. V. Sébille.

4 MATÉRIELS ET MÉTHODES

4.1 Le réseau REIN

Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) repose sur l'enregistrement continu et exhaustif d'informations sur l'ensemble des malades en traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique par dialyse. Ce Réseau a notamment pour objectif de décrire l'incidence et la prévalence des patients sous dialyse, mais également de déterminer la mortalité associée à ce type de traitement. Sa finalité est de contribuer à l'élaboration et à l'évaluation de stratégies sanitaires visant à améliorer la prévention et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique et de favoriser la recherche clinique et épidémiologique. Depuis 2002, le Réseau REIN s'est développé progressivement sur l'ensemble du territoire français et à la fin 2009, 25 des 26 régions françaises participent à ce réseau. Certaines régions bénéficient de plus de recul pour mieux estimer la mortalité en dialyse, grâce à l'antériorité du réseau SIMS REIN ou d'autres organisations. Parmi ces régions, on note la présence de l'Ile-de-France, du Languedoc-Roussillon, de la région Midi-Pyrénées, du Limousin et de la Lorraine. Seules les régions Languedoc-Roussillon et Ile-de-France nous ont transmis leurs données. Une demande officielle est en cours pour obtenir l'ensemble des données nationales. Au final, ce sont 717 individus qui forment la base de données des dialysés selon les critères d'inclusion suivant :

- Les patients dialysés sur liste d'attente. D'après la littérature, les patients non inscrits sur liste d'attente ont une survie plus faible que ceux inscrits [7, 8].
- Les patients incidents ou prévalents n'ayant jamais été greffés du rein.

Seulement 69 individus parmi ces 717 patients ont un suivi supérieur à 5 ans et le nombre d'évènements associés à ces individus est faible. Ainsi, nous avons décidé de censurer les trajectoires des patients dialysés à 5 ans après leur première épuration.

4.2 La cohorte DIVAT

4.2.1 Constitution de la cohorte DIVAT

DIVAT (Données Informatisées et Validées en Transplantation) est une cohorte de patients transplantés du rein et/ou du pancréas, établie auprès de 6 centres : Nantes, Nancy, Toulouse, Lyon, Paris Necker et Montpellier. Ces centres ont décidé la création d'une base de données centralisée (réalisée à Nantes) afin de pouvoir échanger des informations, mener des études en commun et utiliser les résultats pour des publications d'articles scientifiques. Les données de cette cohorte sont collectées prospectivement après chaque visite de suivi depuis la greffe et elles sont recueillies en temps réel dans la base par des Assistants de Recherche Clinique spécifiquement formés et dédiés à chaque centre. Cette cohorte, qui inclus plus de 7000 patients, n'est pas un

simple registre car elle rassemble, depuis 1990, l'ensemble des paramètres cliniques et biologiques utiles à la prise en charge et au suivi médical du patient greffé. La qualité des données du réseau DIVAT est validée par la pratique d'un audit annuel des données informatiques par rapport aux données sources, avec une exigence de moins d'1% d'erreur sur la saisie. La banque de données DIVAT est donc devenue un outil épidémiologique très utile en transplantation.

4.2.2 Extraction de la population d'étude

Un système d'extraction des données est intégré dans DIVAT afin d'obtenir l'ensemble des données sur les patients transplantés. Des informations sur le donneur et sur la greffe sont également extraites. 2245 patients transplantés rénaux ont été inclus dans la base, selon les critères suivants :

- Les patients ayant subi une seule greffe rénale depuis le 1er janvier 1996. Cette date d'entrée dans l'étude correspond à l'apparition des traitements immunosuppresseurs modernes.
- Les patients ayant reçu un greffon rénal provenant d'un donneur cadavérique. Les greffes provenant de donneurs vivants ont été exclues.
- Les patients âgés de plus de 18 ans.
- Les patients ayant eu une seule technique d'épuration (hémodialyse ou dialyse péritonéale).
- Les patients restés moins de cinq ans en dialyse (pour que le recul disponible dans la base de données de transplantation soit comparable à celui des patients en dialyse).
- Les patients ayant eu au moins une dialyse pré-greffe (exclusion des greffes préemptives).
- Les patients provenant des centres de Nantes, Necker, Montpellier ou Toulouse. Le centre de Lyon n'est pas inclus dans l'étude compte tenu de son entrée en 2009 dans la cohorte. De plus, les données de Nancy n'ont pas été retenues à cause d'un paramètre non renseigné (les anticorps anti-HLA appelés PRA), qui est considéré comme important dans la stratégie d'analyse.

4.2.3 Les données disponibles

L'ensemble des données sont recueillies le jour de la transplantation. Les variables post-transplantation ont été supprimées (comme la présence ou non d'une dialyse après la greffe ou le rejet aigu du greffon). L'objectif est en effet d'identifier le profil pré-greffe des patients bénéficiant le plus de la greffe. Pour respecter le même recul entre les patients transplantés et les patients dialysés, le suivi des patients transplantés est stoppé 5 ans après leur première dialyse. Voici les variables gardées pour l'analyse :

Variables relatives au receveur

- ★ **Le sexe** à la date de greffe.
- ★ **L'âge** à la première dialyse.
- ★ **L'indice de Masse Corporelle (IMC)** à la date de greffe.
- ★ **Le centre hospitalier** d'où est issu le patient greffé (Nantes, Necker, Montpellier ou Toulouse)
- ★ **La technique d'épuration** correspond au type de dialyse effectué avant la greffe (l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale).
- ★ **La maladie initiale**

- ★ **Les antécédents** cardio-vasculaire, de diabète, d'hypertension et de néoplasie (tumeur ou cancer) à la date de greffe.
- ★ **L'immunisation PRA** (Panel Reactive Antibodies). Il s'agit de la mesure du degré d'immunisation du receveur.
- ★ **Le statut sérologique** concerne l'état du receveur au moment de la greffe par rapport à différentes infections : la sérologie CMV (CytoMégaloVirus) et EBV (Virus Epstein-Barr).
- ★ **La date de première dialyse.**
- ★ **La date de greffe.**

Variables relatives au donneur

- ★ **Le sexe et l'âge du donneur**
- ★ **La cause du décès.**
- ★ **La créatininémie** juste avant le prélèvement (en $\mu\text{mol/L}$). Une forte concentration de créatinine dans le sang entraîne le dysfonctionnement de la fonction rénale.
- ★ **Le statut sérologique** concerne l'état sérologique (CMV et EBV) du donneur.

Variables relatives à la greffe

- ★ **Nombre d'incompatibilités HLA** entre le donneur et le receveur. Ce nombre varie entre 0 et 6 incompatibilités.
- ★ **La durée d'ischémie froide.** Elle correspond au temps de conservation du greffon entre son prélèvement et la transplantation chez le receveur.

4.3 Analyse de la survie brute

4.3.1 Généralités

L'analyse des données de survie est l'étude du délai de survenue d'un évènement (ici, le décès du patient) au cours du temps, pour un ou plusieurs groupes d'individus. La variable d'intérêt est la durée du suivi après la transplantation rénale jusqu'au décès. Les sujets vivants à la date de point, c'est à dire au 18 mai 2010, ont été censurés à cette date. Les patients sont revus tous les ans. Ainsi, les personnes perdues de vue sont définies comme celles dont aucun suivi n'est observé depuis plus de deux ans. Les personnes qui sont retournées en dialyse sont censurées à la date de retour en dialyse. Celles suivies pendant plus de 5 ans après leur première dialyse sont censurées à 5 ans.

Différentes méthodes sont utilisées pour analyser les données de survie. Tout d'abord, l'estimateur de Kaplan-Meier permet de construire des courbes de survie non paramétriquement [24]. Dans le cas de données tronquées à gauche, nous utiliserons une extension [25]. Deux approches seront utilisées pour étudier la survie brute en fonction d'un ensemble de variables explicatives : un modèle paramétrique (Exponentiel, Weibull ou Weibull généralisée) [26] ou semi-paramétrique (Cox [12]).

4.3.2 Le modèle de Cox

Le modèle semi-paramétrique de Cox est une méthode de régression multivariée qui repose sur l'hypothèse des risques proportionnels avec un rapport des taux de décès entre deux sous groupes de patients constant au cours du temps [12]. Cette méthode consiste à étudier, selon chaque individu i , la relation entre le temps de survie t_i et un ensemble de p variables explicatives ($Z_i = Z_{i,1}, Z_{i,2}, \dots, Z_{i,p}$) en présence de censure. Ces covariables peuvent caractériser soit des facteurs de risque, soit des facteurs de confusion potentiels. Elle est définie de la manière suivante :

$$\lambda(t_i|Z_i) = \lambda_0(t_i) \exp\left(\sum_{j=1}^p \beta_j Z_{i,j}\right) \quad (4.1)$$

où $\lambda(t_i|Z_i)$ est la fonction de risque pour un sujet i ayant le vecteur de covariables Z_i qui correspond à la probabilité de subir l'évènement en t_i conditionnellement au fait que ce sujet i soit toujours à risque à l'instant t_i . $\lambda_0(t_i)$ est la fonction de risque de base (non estimée) et $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ les coefficients de régression qui ne dépendent pas du temps. Les estimations des paramètres β sont estimés par la méthode du maximum de la vraisemblance partielle dont le calcul comporte seulement l'information sur les coefficients β . Dans le cas où l'on souhaite une estimation de la fonction de risque de base $\lambda_0(t_i)$, on peut utiliser une approche paramétrique.

Soit la suite ordonnée des temps observés qui se sont écoulés jusqu'à la réalisation des évènements observés sur l'échantillon de taille n : $t_1 < t_2 < \dots < t_k$. Sous l'hypothèse d'absence d'égalités entre les durées, la probabilité conditionnelle pour que le sujet i subisse l'évènement

en t_i , sachant qu'il est à risque en t_i est égale à :

$$p_i = \frac{\lambda_0(t_i) \exp(\beta Z_i)}{\sum_{j:t_j \geq t_i} \lambda_0(t_i) \exp(\beta Z_j)} = \frac{\exp(\beta Z_i)}{\sum_{j:t_j \geq t_i} \exp(\beta Z_j)}$$

Cette quantité ne dépend donc pas de la fonction de risque de base. p_i est également appelée contribution individuelle à la vraisemblance partielle. En supposant l'indépendance entre les individus, la vraisemblance partielle correspond au produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'événement :

$$VP = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\beta Z_i)}{\sum_{j:t_j \geq t_i} \exp(\beta Z_j)} \quad (4.2)$$

Afin d'estimer le vecteur des coefficients de régression β et ainsi tester l'association de certaines covariables sur la fonction de risque, cette vraisemblance partielle sera maximisée.

Tout modèle statistique repose sur des hypothèses. La principale hypothèse du modèle de Cox est la proportionnalité des risques : les fonctions de risque pour les différentes variables doivent être proportionnelles et le rapport de ces fonctions de risques (le risque relatif) doit être constant au cours du temps.

Soit la variable binaire Z_1 codée (0,1). Le risque relatif lié à cette covariable, ajusté sur l'ensemble des p covariables est indépendant du temps. Il s'écrit :

$$RR_{Z_1=1/Z_1=0} = \frac{\lambda(t|Z_1=1, Z_2, \dots, Z_p)}{\lambda(t|Z_1=0, Z_2, \dots, Z_p)} = \frac{\lambda_0(t) \exp(\beta_1) \exp(\beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p)}{\lambda_0(t) \exp(\beta_2 Z_2 + \dots + \beta_p Z_p)} = \exp(\beta_1) \quad (4.3)$$

Pour tester si la covariable Z_1 est liée de manière significative à la survie, on teste l'hypothèse nulle H_0 ($RR_{Z_1=1/Z_1=0} = 1 \Leftrightarrow \beta_1 = 0$) contre l'hypothèse alternative H_1 ($RR_{Z_1=1/Z_1=0} \neq 1 \Leftrightarrow \beta_1 \neq 0$) par :

- un test de Wald : sous H_0 , le rapport entre β_1 et son écart type suit une loi normale centrée réduite, ou,
- ou un test du rapport de vraisemblance (RV) : sous H_0 , $RV = -2 \times (\log(L_0) - \log(L_1))$ suit une loi du χ^2 à 1 degré de liberté, avec $\log(L_0)$ et $\log(L_1)$ respectivement les log-vraisemblances sans et avec la covariable Z_1 . Ce dernier test est plus adapté quand on veut tester plusieurs coefficients à la fois.

En termes d'interprétation, $RR_{Z_1=1/Z_1=0}$ représente le risque relatif du groupe $Z_1 = 1$ par rapport au groupe $Z_1 = 0$.

Pour tester l'interaction entre la covariable Z_1 et Z_2 , le risque relatif de la variable Z_1 est différent selon les modalités de la variable Z_2 et réciproquement. Considérons Z_2 , une variable binaire codée (0,1). Le modèle avec interaction s'écrit :

$$\lambda(t|Z_1, Z_2) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_1 Z_2) \quad (4.4)$$

Pour tester l'interaction, il suffit de tester si la valeur du coefficient de régression β_3 est égale à 0. Le risque relatif lié à la variable Z_1 selon chaque modalité de Z_2 sera ajusté sur les autres covariables dans notre étude. En reprenant l'équation 4.4, le risque relatif s'écrit :

- Pour $Z_2 = 0$: $\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1) \Rightarrow \text{RR}_{Z_1=1/Z_1=0} = \exp(\beta_1)$
- Pour $Z_2 = 1$: $\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1 + \beta_2 + \beta_3 Z_1) \Rightarrow \text{RR}_{Z_1=1/Z_1=0} = \exp(\beta_1 + \beta_3)$

L'hypothèse de proportionnalité des risques est vérifiée dans notre étude en analysant les résidus de Schoenfeld (étude de la corrélation entre le temps et les résidus). De plus, les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulée $\log(\Lambda(t))$ dans chaque groupe de la covariable ont également été tracées afin de vérifier que les courbes présentent un écart constant en fonction du temps. Pour les variables ne vérifiant pas cette hypothèse, une covariable dépendante du temps sera introduite.

4.3.3 Création des variables dépendantes du temps

Une variable dépendante du temps est généralement divisée en plusieurs intervalles afin de prendre en compte la variation de l'effet selon le temps. Il est ainsi possible de remplacer un individu par plusieurs individus "fictifs" pour chaque changement de la variable au cours du temps. Dans le cas où deux intervalles sont établis, on note le temps u , où l'effet de la covariable change. La contribution individuelle à la vraisemblance partielle est ainsi divisée en deux parties (4.5 et 4.6). Soit $t = 0$, l'entrée dans l'étude de l'individu i et t_i , le jour où celui-ci présente l'évènement. Pour un temps $u < t_i$, nous avons :

$$\begin{aligned}
 f(t_i) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t)}{\Delta t} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t, T > u)}{\Delta t} \\
 &= P(T > u) \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t_i < T < t_i + \Delta t | T > u)}{\Delta t} = C_{1i} C_{2i} \quad (4.5)
 \end{aligned}$$

Avec C_{1i} , la contribution individuelle à la vraisemblance d'un patient qui entre en $t = 0$ et qui est censuré en $t = u$. Elle correspond à la probabilité d'être encore "vivant" en u . C_{2i} est la contribution individuelle à la vraisemblance d'un patient qui entre en $t = u$ et qui présente l'évènement en t_i . De même, si l'individu est censuré en $t = t_i$, nous avons pour $u < t_i$:

$$\begin{aligned}
 S(t_i) &= P(T > t_i) \\
 &= P(T > t_i, T > u) \\
 &= P(T > u) P(T > t_i | T > u) = C_{1i} C_{2i} \quad (4.6)
 \end{aligned}$$

C_{2i} est la contribution individuelle à la vraisemblance d'un patient i qui entre en $t = u$ et qui est censuré en t_i .

En reprenant le modèle défini par l'équation 4.1, nous supposons maintenant que l'effet de la

première covariable Z_1 dépend du temps. Le modèle devient :

$$\lambda(t_i|Z_{i,1}, \dots, Z_{i,p}) = \lambda_0(t_i) \exp \left(\beta_1(t_i)Z_{i,1} + \sum_{j=2}^p \beta_j Z_{i,j} \right) \quad (4.7)$$

Supposons le cas simple où l'effet de la covariable change à 3 ans :

$$\beta_1(t)Z_{i,1} = (\beta_{1,1} \mathbb{1}_{\{t < 3\text{ans}\}} + \beta_{1,2} \mathbb{1}_{\{t \geq 3\text{ans}\}})Z_{i,1}$$

$\exp(\beta_{1,1})$ représente le risque avant 3 ans et $\exp(\beta_{1,2})$ représente le risque après 3 ans. De plus, supposons deux individus ($i = 1, 2$) dont l'un subit l'évènement en $t_1=4$ ans et l'autre censuré en $t_2=5$ ans. On observe $Z_{1,1} = 1$ et $Z_{2,1} = 0$. Ces deux individus peuvent être recodés en quatre individus fictifs comme l'indique le tableau 4.1.

TAB. 4.1 – Exemple de recodage d'une variable dont l'effet change au cours du temps.

Individu	Début (années)	Fin (années)	Evènement	Z_1	Z_1	
					$\mathbb{1}_{\{t < 3\text{ans}\}}$	$\mathbb{1}_{\{t \geq 3\text{ans}\}}$
1	0	3	0	1	1	0
1	3	4	1	1	0	1
2	0	3	0	0	0	0
2	3	5	0	0	0	0

Stratégie de modélisation

Dans le cas de notre étude, l'évènement à expliquer est le décès du patient transplanté en présence de plusieurs covariables pré-greffe. Après avoir tracé la courbe de survie globale à partir de l'estimateur de Kaplan Meier, un modèle de Cox a été réalisé afin d'évaluer les risques relatifs associés aux covariables du modèle. L'ensemble des variables quantitatives ont été recodées pour ne conserver que des variables catégorielles. Ainsi, on se soustrait de l'hypothèse de log-linéarité, qui suppose que le risque relatif d'une variable quantitative est constant pour une augmentation d'une unité quelle que soit la valeur de la variable. L'interprétation des résultats à partir de données catégorielles est plus simple. Avant d'obtenir le modèle multivarié, un modèle de Cox univarié a été construit pour chacune des covariables. A partir de cette étape, seuls les facteurs significatifs au risque de première espèce inférieur à 0,25 ont été conservés pour l'analyse multivariée. Ensuite, à partir d'une procédure descendante, les covariables significatives au risque de 0,05 forment le modèle multivarié final. L'hypothèse de proportionnalité des risques est vérifiée pour chaque variable. Les interactions pertinentes d'un point de vue clinique ont été testées entre les variables significatives ($p < 0,05$).

4.4 Analyse de la survie nette

La survie nette représente la survie d'une cause donnée (ici, la transplantation) lorsque toutes les autres causes de décès ont été éliminées. Elle peut être estimée par deux méthodes. La première correspond à la survie spécifique qui nécessite de savoir si la cause des décès est liée à la pathologie étudiée. Or, dans le cas présent, on ne peut pas attribuer une cause spécifique à

la transplantation pour tous les décès. La seconde correspond à la survie relative, proposée par Berkson dans les années 1940 [27] puis par Ederer et al. en 1961 [21], qui prend en compte la mortalité dans une population de référence (souvent la population générale). Plusieurs approches de régression pour la survie relative ont été proposées dans la littérature : les modèles additifs d'Estève et al. [22] et d'Hakulinen et al. [28] et les modèles multiplicatifs d'Andersen et al. [29].

4.4.1 Le modèle de survie relative additive

L'analyse de la survie relative est fondée sur l'estimation de l'excès de mortalité dans une population observée (ici, les patients ayant reçu une transplantation) lorsqu'elle est comparée à une mortalité attendue dans une population de référence. Cette population de référence est généralement la population générale mais dans cette étude il s'agit d'une population de patients restés en dialyse. Les délais étudiés dans nos deux populations diffèrent. La date de greffe correspond à l'inclusion dans la base des transplantés et la date de première dialyse dans la base des dialysés. Sous l'hypothèse d'indépendance entre le taux de mortalité en excès et le taux de mortalité associé aux autres causes, la fonction de survie relative est alors définie comme :

$$S_{rel}(t_i|Z_{rel,i}) = \frac{S_{obs}(t_i|Z_i)}{S_{att}(t_i + d_i|Z_{att,i})} \quad (4.8)$$

avec $S_{obs}(t_i|Z_i)$, la survie observée dans la population d'étude et $S_{att}(t_i + d_i|Z_{att,i})$, la survie attendue dans la population des dialysés ayant des caractéristiques identiques (l'âge, le sexe, etc.). Z_i correspond à l'ensemble des covariables recueillies le jour de la transplantation chez l'individu i , $Z_{att,i}$ un sous ensemble de Z_i caractérisant plus précisément la mortalité chez les dialysés et $Z_{rel,i}$ un sous ensemble de Z_i caractérisant la mortalité relative en transplantation. t_i correspond au délai entre la transplantation et le décès et d_i au délai entre la première dialyse et la transplantation.

Le modèle de survie relative additive repose sur l'écriture de l'égalité ci-dessus, du fait de la relation connue $S(t_i) = \exp(-\Lambda(t_i))$ et s'écrit :

$$\lambda_{obs}(t_i|Z_i) = \lambda_{att}(t_i + d_i|Z_{att,i}) + \lambda_{rel}(t_i|Z_{rel,i}) \quad (4.9)$$

La mortalité globale observée $\lambda_{obs}(t_i|Z_i)$ est exprimée sous la forme d'une somme de deux composants : le risque de mortalité attendue en dialyse $\lambda_{att}(t_i + d_i|Z_{att,i})$ et le risque de mortalité relative lié à la transplantation $\lambda_{rel}(t_i|Z_{rel,i})$. Dans ce modèle, on suppose que la mortalité observée en transplantation est toujours supérieure à la mortalité attendue en dialyse. Or, dans la présente étude, cette propriété n'est pas justifiée. D'après la littérature, le risque de subir l'évènement après une transplantation devient plus faible par rapport au risque après l'entrée en dialyse à partir d'un seuil qui varie autour de 3 mois [8]. Ainsi, on opte pour l'utilisation d'un modèle de survie relatif multiplicatif.

4.4.2 Le modèle de survie relative multiplicatif

Le modèle multiplicatif a été proposé par Andersen et al. [29]. Ce modèle suppose le risque de mortalité observé égal au produit du risque de mortalité attendue (en dialyse) et du risque de mortalité relative (à la transplantation). Ainsi, le modèle adapté à cette application est :

$$\lambda_{obs}(t_i|Z_i) = \lambda_{att}(t_i + d_i|Z_{att,i})\lambda_{rel}(t_i|Z_{rel,i}) \quad (4.10)$$

Ce modèle ne nécessite pas tant de restrictions mathématiques que le modèle additif : la mortalité observée n'est pas forcément supérieure à la mortalité attendue. Le modèle d'Andersen suppose $\lambda_{rel}(t_i|Z_{rel,i}) = \lambda_{rel,0}(t_i) \exp(\beta_{rel}Z_{rel,i})$. Le risque observé devient alors :

$$\lambda_{obs}(t_i|Z_i) = \lambda_{att}(t_i + d_i|Z_{att,i})\lambda_{rel,0}(t_i) \exp(\beta_{rel}Z_{rel,i}) \quad (4.11)$$

C'est ce modèle qui est utilisé pour la suite de ce mémoire. La fonction de risque de base de la partie relative, $\lambda_{0,rel}(t_i)$, sera modélisée par une fonction constante par morceau. Les paramètres de tels modèles sont obtenus en maximisant la vraisemblance.

4.4.3 Création de la table de mortalité en dialyse

Principe

Habituellement, les tables de mortalité ne sont pas modélisées. La comparaison se fait souvent par rapport à la population générale selon certains critères (âge, sexe, année de naissance). En France, ces tables sont fournies par l'INSEE. La table de mortalité attendue en dialyse n'existant pas, elle a du être modélisée à partir des données REIN de la région Languedoc Roussillon et de la région Ile de France. Une approche stratifiée n'est pas envisageable car l'effectif dans certains groupes serait très faible, voire nul. Ainsi, cette étape consiste à modéliser le risque attendu de décès chez les dialysés, $\lambda_{att}(u_i|Z_{att,i})$. L'ensemble des covariables d'ajustement $Z_{att,i}$ permettront la comparabilité de la mortalité en dialyse avec celle en transplantation. La variable d'intérêt est le temps u entre la date à la première dialyse et le décès du patient. Contrairement au modèle de Cox, la fonction de risque de base doit être estimée et pour cela, nous utiliserons une approche paramétrique qui s'écrit pour le sujet i :

$$\lambda_{att}(u_i|Z_{att,i}) = \lambda_{0,att}(u_i) \exp(\beta_{att}Z_{att,i}) \quad (4.12)$$

La base de données REIN, créée en 2002 comprend des cas prévalents ayant eu une première dialyse antérieure à cette date. Ainsi, nous sommes en présence de troncature à gauche car seuls les patients ayant survécu jusqu'à la date d'inclusion dans l'étude sont observables. Afin de prendre en compte cette troncature, deux délais de suivi sont créés : le délai entre la première dialyse et l'inclusion, u_1 et le délai entre la première dialyse et l'évènement ou la censure, u_2 .

Ainsi, l'entrée dans l'étude sera $u_1 = 0$ pour les patients incidents et $u_1 > 0$ pour les patients prévalents. La contribution à la vraisemblance d'un individu i entrant en u_{1i} et étant en vie en u_{2i} est :

$$V_i = P(u > u_{2i} | u > u_{1i}) = \frac{P(u > u_{2i})}{P(u > u_{1i})} = \frac{S_{att}(u_{2i})}{S_{att}(u_{1i})}$$

De la même manière, la contribution à la vraisemblance d'un individu i entrant en $u = u_{1i}$ et décédant en u_{2i} est :

$$V_i = \frac{f_{att}(u_{2i})}{S_{att}(u_{1i})}$$

Avec $f_{att,i}(u_{2i}) = S_{att}(u_{2i})\lambda_{att}(u_{2i})$, on en déduit la vraisemblance associée à un individu i :

$$V = \prod_{i=1}^N V_i = \prod_{i=1}^N \frac{S_{att}(u_{2i})}{S_{att}(u_{1i})} \lambda_{att}(u_{2i})^{\delta_i} \quad (4.13)$$

Choix de la distribution paramétrique

Les modèles paramétriques permettent d'estimer la distribution des temps de survie. Ils sont construits en précisant la forme de la fonction de risque de base $\lambda_0(t)$. Différentes lois pour l'analyse de survie ont été utilisées pour déterminer la distribution la plus adéquate : la distribution exponentielle où le risque est constant au cours du temps (1 paramètre : θ), la distribution de Weibull où le risque est monotone au cours du temps (2 paramètres : θ, ν) et la distribution de Weibull généralisée où le risque est non-monotone au cours du temps (3 paramètres : θ, ν, σ). L'intérêt avec ces distributions est de pouvoir facilement tester leur parcimonie aux données. En effet, ces modèles sont emboîtés et ils sont donc comparables à partir du test du rapport de vraisemblance. En fixant σ égal à 1, on retrouve la fonction de survie et la fonction de risque d'une loi de Weibull. De plus, si ν est égal à 1, la distribution est Exponentielle.

La fonction de survie et la fonction de risque d'une distribution de Weibull généralisée sont définies respectivement par :

$$S_0(t_i | \theta, \nu, \sigma) = \exp \left\{ 1 - \left(1 + \left(\frac{t_i}{\theta} \right)^\nu \right)^{\frac{1}{\sigma}} \right\} \quad \forall \theta, \nu, \sigma > 0 \quad (4.14)$$

$$\lambda_0(t_i | \theta, \nu, \sigma) = \frac{1}{\sigma} \left(1 + \left(\frac{t_i}{\theta} \right)^\nu \right)^{\frac{1}{\sigma} - 1} \frac{\nu}{\theta} \left(\frac{t_i}{\theta} \right)^{\nu - 1} \quad \forall \theta, \nu, \sigma > 0 \quad (4.15)$$

A partir de ces fonctions de survie et de risque et en supposant la proportionnalité des risques, on peut déterminer la log-vraisemblance associée à un individu i (cf. Démonstration en annexe 2) :

$$\begin{aligned} \log V &= \sum_{i=1}^N \left\{ \exp(\beta_{att} Z_{att,i}) \left[\left(1 + \left(\frac{u_{1i}}{\theta} \right)^\nu \right)^{\frac{1}{\sigma}} - \left(1 + \left(\frac{u_{2i}}{\theta} \right)^\nu \right)^{\frac{1}{\sigma}} \right] + \delta_i \{-\log(\sigma)\} \right. \\ &\quad \left. + \left(\frac{1}{\theta} - 1 \right) \log \left(1 + \left(\frac{u_{2i}}{\theta} \right)^\nu \right) + \log(\nu) + (\nu - 1) \log(u_{2i}) - \nu \log(\theta) + \beta_{att} Z_{att,i} \right\} \end{aligned} \quad (4.16)$$

Définition des covariables

Le principe est le même qu'avec le modèle de Cox : les variables significatives en univariées ($p < 0,25$) seront conservées pour l'analyse multivariée puis celles significativement liées à la mortalité ($p < 0,15$) composeront le modèle final. Ce risque d'erreur est plus large qu'à l'accoutumée car aucune inférence n'est réalisée. Nous recherchons plutôt la précision du modèle. Les variables caractérisant sexe, âge et année de première dialyse seront forcées dans le modèle : elles sont généralement utilisées pour la création des tables de mortalité. Les interactions avec l'âge seront testées. Elles seront considérées comme significatives si l'erreur de première espèce est inférieure à 0,15.

Traditionnellement, les tables de mortalité présentent la probabilité de décès dans un intervalle de temps en fonction de covariables. Pour n'importe quel intervalle de suivi $[t, t + 1[$ et pour le vecteur de covariables $Z_{att,i}$, la probabilité de décéder avant $t + 1$ conditionnellement au fait d'être en vie en t s'écrit (cf. Démonstration en Annexe 3) :

$$q_i(t) = P(U \leq t + 1 | U > t, Z_{att,i}) = 1 - \frac{S(t + 1 | Z_{att,i})}{S(t | Z_{att,i})} \quad (4.17)$$

En supposant un risque constant dans l'intervalle $[t, t + 1[$, on peut en déduire le risque attendu dans chaque intervalle (cf. Démonstration en Annexe 3) :

$$\lambda_{att,i,[t,t+1[} = -\log(1 - q_i(t)) \quad (4.18)$$

Estimation du modèle de survie relative

Pour l'estimation des coefficients de régression, le principe est le même qu'avec le modèle de Cox : les variables significatives lors de l'analyse univariée ($p < 0,25$) seront conservées pour l'analyse multivariée. Les variables significativement liées à la mortalité ($p < 0,05$) composeront le modèle final.

La vraisemblance de l'ensemble des n sujets se définit comme le produit des contributions de chaque observation : décès ou censure. Son écriture générale est la suivante :

$$V = \prod_{i=1}^n f_{obs}(t_i)^{\delta_i} S_{obs}(t_i)^{(1-\delta_i)} = \prod_{i=1}^n \lambda_{obs}(t_i)^{\delta_i} S_{obs}(t_i) \quad (4.19)$$

avec $\delta(i) = 1$ si l'individu i subi l'évènement, et 0 sinon. Cette écriture de la vraisemblance suppose l'indépendance entre tous les individus ainsi que l'indépendance entre la censure et l'évènement. La survie observée est égale à :

$$\begin{aligned}
S_{obs}(t_i) &= \exp(-\Lambda_{obs}(t_i)) \\
&= \exp\left(-\int_0^{t_i} \lambda_{obs}(u) du\right) \\
&= \exp\left(-\int_0^{t_i} \lambda_{att}(u + d_i) \lambda_{rel}(u) du\right) \\
&= \exp\left(-\sum_{t=0}^{t_i} \lambda_{att,i,[t,t+1[} \left(\int_t^{\min(t+1,t_i)} \lambda_{rel,0}(u) du\right) \exp(\beta Z_{rel,i})\right) \quad (4.20)
\end{aligned}$$

Logiciels utilisés

L'ensemble des analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 2.11.0. Le modèle de Cox a été estimé à l'aide du package "survival". Le modèle de survie relative a été estimé à l'aide du package "relysurv" [30] et de la fonction "rsmul" spécifique au modèle de survie relative multiplicative. La méthode "mul1" a été employée. Elle permet l'estimation par maximum de vraisemblance du modèle de survie relative défini en 4.11. Elle suppose que la fonction de risque de base $\lambda_{0,rel}(t)$ est une fonction constante par morceaux. Le risque est constant pour chaque année post-greffe.

De plus, ce mémoire a été réalisé à partir du logiciel LaTeX.

5 RÉSULTATS

5.1 Etudes des patients transplantés

5.1.1 Caractéristiques démographiques

Un total de 2245 patients transplantés du rein ont été inclus dans l'analyse. Les caractéristiques démographiques et cliniques du receveur et du donneur établies le jour de la transplantation sont présentées dans le tableau 5.1.

Dans cette cohorte, un patient sur trois était âgé de plus de 55 ans le jour de la première dialyse avec une moyenne d'âge égale à 47,7 ans (écart-type : 13,6 ans) et la proportion d'hommes était de 62,8%. L'indice de masse corporelle (IMC) était supérieur à 25 pour 35,9% des patients inclus et 10,9% étaient diabétiques. La plupart de ces patients (91,5%) étaient sous hémodialyse avant la transplantation et près de deux sur trois proviennent du centre de Nantes ou de Necker. La date de première dialyse est au delà du 1er janvier 2005 pour près d'un patient transplanté sur trois. Beaucoup de receveurs présentaient des antécédents : notamment des antécédents d'hypertension (78,6%), cardio-vasculaire (35,9%) et de néoplasie (5,6%). Concernant leur statut sérologique, la majeure partie des patients (90,4%) étaient positifs à l'EBV (Virus Epstein-Barr) et 55,9% étaient positifs au CMV (CytoMégaloVirus). Sur le plan immunologique en pré-transplantation, 16,9% des patients avaient des anticorps PRA détectables mais le taux de valeurs manquantes est élevé pour cette variable (14,2%). Pour près d'un patient sur trois, la maladie à l'origine de l'IRT est susceptible de récidiver sur le greffon. L'année de première dialyse est supérieure à 2005 pour environ un patient sur trois et le délai entre cette dialyse et la greffe est supérieur à 1 an pour 80,6% des patients.

Plus de 40% des donneurs de rein étaient âgés de plus de 55 ans et la proportion d'hommes était de 59,8%. La majeure partie des greffons provenaient d'un donneur dont la cause de décès était vasculaire (54,3%). La créatinémie sérique du donneur était supérieure au seuil $133\mu\text{mol/L}$ pour 13,2% de l'échantillon d'étude. Concernant le statut sérologique, 76,6% étaient positifs à l'EBV et 48,7% au CMV. Sur le plan immunologique, un nombre d'incompatibilités HLA entre le greffon et le receveur supérieur à 4 était observé dans 14,1% des greffes. La proportion de personnes transplantées après une durée d'ischémie froide supérieure à 36 heures était de 8,5%.

5.1.2 Analyse de survie

Au cours du suivi, 80 patients transplantés sont décédés. Parmi les patients censurés, 6,9% le sont après un retour en dialyse, 3,3% sont perdus de vue, 24,9% sont censurés à la date de point et 61,3% sont censurés au bout de 5 ans de suivi. Le temps de suivi post-greffe varie entre 0,01 année et 4,93 années, et la durée moyenne de suivi est de 2,05 ans (écart-type = 1,35), en

TAB. 5.1 – Caractéristiques démographiques des 2245 patients le jour de la transplantation

Variabiles	Valeurs manquantes Effectif (%)	Total (N = 2245) Effectif (%)
Relatives au receveur		
Sexe masculin	-	1410 (62,8%)
Age à la 1ère dialyse ≥ 55 ans	-	748 (33,3%)
Antécédent de diabète	-	245 (10,9%)
Antécédent cardio-vasculaire	-	806 (35,9%)
Antécédent d'hypertension	-	1764 (78,6%)
Antécédent de néoplasie	-	125 (5,6%)
Maladie initiale récidivante	8 (0,4%)	727 (32,4%)
IMC ≥ 25	36 (1,6%)	806 (35,9%)
PRA détectables	318 (14,2%)	318 (16,9%)
Sérologie CMV positive	40 (1,8%)	1254 (55,9%)
Sérologie EBV positive	123 (5,5%)	2030 (90,4%)
Technique d'épuration hémodialyse	-	2054 (91,5%)
Année de première dialyse ≥ 2005	-	711 (31,7%)
Délai entre la première dialyse et la greffe ≥ 1 an	-	1810 (80,6%)
Centre		
Nantes	-	866 (38,6%)
Necker	-	524 (23,3%)
Toulouse	-	429 (19,1%)
Montpellier	-	426 (19,0%)
Relatives au donneur		
Sexe masculin	11 (0,5%)	1343 (59,8%)
Age ≥ 55 ans	8 (0,4%)	901 (40,1%)
Décès de cause vasculaire	74 (3,1%)	1219 (54,3%)
Sérologie CMV positive	7 (0,3%)	1093 (48,7%)
Sérologie EBV positive	391 (17,4%)	1720 (76,6%)
Créatininémie ≥ 133 μ mol/L	51 (2,3%)	296 (13,2%)
Relatives à la greffe		
Incompatibilités HLA > 4	70 (3,1%)	316 (14,1%)
Ischémie froide ≥ 36 heures	40 (1,8%)	191 (8,5%)

prenant en compte la censure lorsque les individus retournent en dialyse ou lorsque ceux-ci sont perdus de vue. D'après l'estimateur de Kaplan-Meier, la survie à 4 ans, correspondant au dernier évènement enregistré, est de 94,2% (Figure 5.1).

Analyses univariées

Les résultats de l'analyse univariée, réalisée à partir d'un modèle de Cox sont en annexe 4. L'analyse révèle sept facteurs de risque potentiels :

- Chez le receveur : le sexe masculin (RR=1,79 ; p=0,0236), un âge de première dialyse supérieur à 55 ans (RR=3,22 ; p<0,0001), un IMC supérieur ou égal à 25 (RR=1,82 ; 0,0081), un antécédent de diabète (RR=2,37 ; p=0,0016), au moins un antécédent cardio-vasculaire (RR=2,24 ; p=0,0003), un délai entre la première dialyse et la greffe supérieur à 1 an (RR=2,08 ; p=0,0267) et le centre du receveur (p=0,0218).
- Chez le donneur : un âge supérieur à 55 ans (RR=2,91 ; p<0,0001) et une cause de décès vasculaire (RR=2,32 ; p=0,0016)

La proportionnalité des risques en univarié a été vérifiée pour l'ensemble des variables incluses dans le modèle multivarié. Toutes les variables semblent satisfaire cette hypothèse.

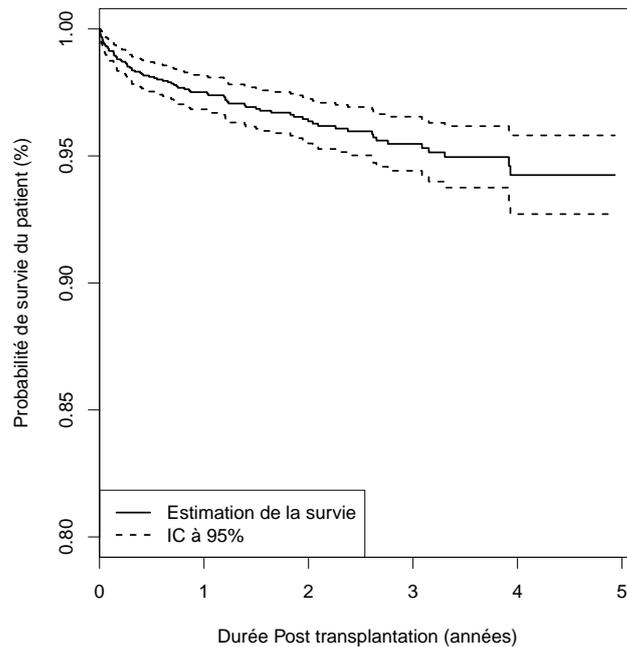


FIG. 5.1 – Estimation non-paramétrique de la survie globale.

Analyses multivariées

Le modèle de Cox multivarié a été réalisé sur un échantillon de 2237 patients (99,6% de l'échantillon initial). La proportionnalité des risques dans le modèle multivarié a été vérifiée pour chaque covariable, avec ajustement sur les autres facteurs. L'analyse multivariée a permis de distinguer quatre facteurs de risques potentiels (Tableau 5.2). Parmi ces facteurs, on note qu'un receveur âgé à la première dialyse de plus de 55 ans a un risque 2,2 fois supérieur qu'un receveur de moins de 55 ans ($p=0,0023$). Avoir au moins un antécédent cardio-vasculaire constitue un risque de décès chez le receveur 1,8 fois plus important après la transplantation par rapport à un receveur ne possédant pas d'antécédent ($p=0,0102$). Les patients greffés plus d'un an après leur première dialyse ont un risque relatif de décéder deux fois supérieur aux patients greffés durant la première année de dialyse ($p=0,0359$). Parmi les caractéristiques du donneur, on note un risque de décès du patient environ deux fois plus important lorsque le donneur a plus de 55 ans ($p=0,0207$). L'interaction entre l'âge du receveur et la présence ou non d'au moins un antécédent cardio-vasculaire a été testée mais n'était pas significative.

TAB. 5.2 – Analyses de survie (modèle de Cox multivarié, N=2245)

Variables	Risque Relatif	IC à 95%	p
Relatives au receveur			
Age à la 1ère dialyse (≥ 55 ans / < 55 ans)	2,21	[1,33 - 3,68]	0,0023
Antécédent cardio-vasculaire (Oui / Non)	1,79	[1,15 - 2,80]	0,0102
Délai entre la première dialyse et la greffe (≥ 1 an / < 1 an)	2,00	[1,05 - 3,83]	0,0359
Relatives au donneur			
Age (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,84	[1,10 - 3,08]	0,0207

5.2 Etudes de la survie relative

5.2.1 Description des patients dialysés

Un total de 717 patients dialysés ont été recueillis à partir des données REIN des régions Languedoc-Roussillon et Ile-de-France. Parmi ces patients, 114 sont prévalents (15,9%) et 603 sont incidents. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients dialysés sont présentées dans le tableau 5.3. Une comparaison avec les caractéristiques des patients transplantés a été réalisée. La proportion d'hommes parmi la population de dialysés est de 61,4% et celle-ci n'est pas significativement différente dans la population de transplantés ($p=0,5165$). De la même manière, la proportion de patients dialysés âgés de plus de 55 ans (29,8%) ne diffère pas par rapport à celle dans la population des transplantés ($p=0,0925$). Cependant, les autres facteurs semblent être sujets à plus de variation entre les deux groupes. Des antécédents cardio-vasculaires et d'hypertension sont observés pour respectivement 18,4% et 69,3% des dialysés. Ces proportions semblent plus importantes chez les transplantés avec 35,9% et 78,6%. La proportion de diabétiques chez les dialysés est de 15,5% contre 10,9% chez les transplantés ($p=0,0002$). Les patients transplantés étaient plus souvent sous hémodialyse (91,5% contre 87,6%). Enfin, la cohorte de patients dialysés est plus récente que celle des transplantés avec 71,3% des premières dialyses qui ont eu lieu depuis 2005 (contre 31,7% chez les transplantés, $p<0,0001$).

TAB. 5.3 – Répartition des patients dialysés et des patients transplantés en fonction des facteurs communs aux deux bases de données : REIN (n=717) et DIVAT (n=2245)

Variables	Dialysés (N = 717) Effectif(%)	Transplantés (N = 2245) Effectif(%)	p*
Relatives au receveur			
Sexe masculin	440 (61,4%)	1410 (62,8%)	0,5165
Age à la 1ère dialyse \geq 55 ans	214 (29,8%)	748 (33,3%)	0,0925
Antécédent de diabète	111 (15,5%)	245 (10,9%)	0,0002
Antécédent cardio-vasculaire	132 (18,4%)	806 (35,9%)	<0,0001
Antécédent d'hypertension	497 (69,3%)	1764 (78,6%)	0,0069
Maladie initiale récidivante	168 (23,4%)	727 (32,4%)	<0,0001
Technique d'épuration hémodialyse	628 (87,6%)	2054 (91,5%)	0,0024
Année de première dialyse \geq 2005	511 (71,3%)	711 (31,7%)	<0,0001

* Test du Chi2 permettant de comparer les pourcentages observés dans la population de dialysés et dans la population de transplantés

5.2.2 Modèle paramétrique de survie chez les dialysés

Sans covariable

Tout d'abord, la survie des patients dialysés a été modélisée par une loi paramétrique de Weibull généralisé (équation 4.15). Ensuite, un test du rapport de vraisemblance a été effectué pour évaluer l'adéquation d'une loi de Weibull, ce qui correspond à tester $\{H_0 : \sigma = 1\}$. Nous ne pouvons pas rejeter l'hypothèse nulle ($p=0,1950$). De même, un test a été effectué pour évaluer l'adéquation d'une loi Exponentielle, ce qui correspond à tester $\{H_0 : v = 1\}$. Nous ne rejetons pas l'hypothèse nulle ($p=0,2174$). Le risque de décès semble donc constant au cours du temps après

la première dialyse et une loi exponentielle semble être adaptée. La figure 5.2 permet de visualiser ces trois modélisations ainsi que l'estimation non paramétrique de la survie (extension de l'estimateur de Kaplan-Meier pour prendre en compte la troncature à gauche [25]). On remarque que ces courbes sont très proches et donc que ces modélisations sont quasiment similaires. La distribution exponentielle utilisant un seul paramètre semble donc bien plus parcimonieuse.

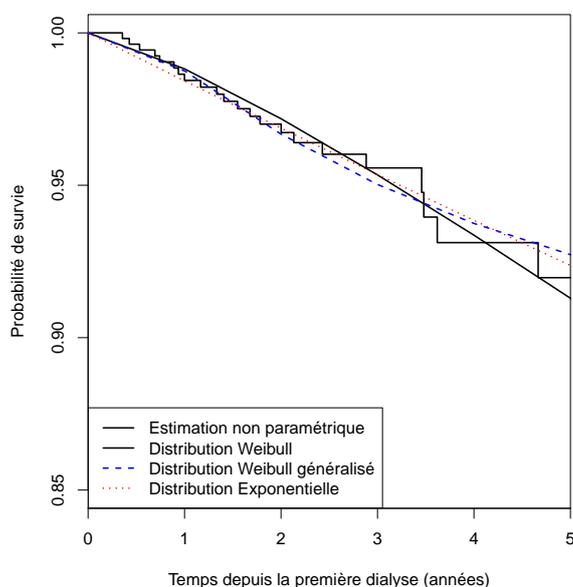


FIG. 5.2 – Fonction de survie selon les différents modèles paramétriques

Avec covariables

Le risque est constant au cours du temps et nous l'avons supposé pour toutes les modalités des covariables. La proportionnalité des risques est donc supposée. Le tableau 5.4 correspond aux estimations des paramètres par l'approche exponentielle du modèle multivarié final. On observe que les patients dialysés âgés de plus de 55 ans ont un risque de subir l'évènement 5,74 fois plus élevé que les individus âgés de moins de 55 ans ($p=0,0003$). De plus, les patients avec des antécédents de diabète par rapport à ceux n'en ayant pas et les patients sous dialyse péritonéale par rapport à ceux sous hémodialyse ont respectivement un risque 3,47 et 4,40 fois plus élevé de décéder. Cependant, aucune association n'est à noter pour le sexe du dialysé et l'année de première dialyse, même si on choisit de les forcer dans le modèle. Les interactions importantes d'un point de vue clinique (notamment entre l'âge et les antécédents de diabète) ont été testées, mais elles n'étaient pas significatives.

Ainsi, les covariables gardées pour le calcul de la survie attendue Z_{att} sont le sexe, l'âge du patient, l'année de première dialyse, la présence ou non d'antécédent de diabète et le type de technique d'épuration. Le nombre de combinaisons possibles de ces covariables est égal à 32. Pour chaque combinaison, nous avons calculé le nombre de décès pour 100000 individus chaque mois post-dialyse (tableau 5.5). Le risque étant constant au cours du temps dans une distribution exponentielle, ce nombre de décès est le même chaque mois.

TAB. 5.4 – Analyses de survie multivarié des patients dialysés (modèle Exponentiel, N=717)

Paramètres	Coefficients	Risque Relatif	IC à 95% (du RR)	p
Paramètre de distribution θ	6,04	-	-	-
Relatives au receveur				
Sexe (Hommes / Femmes)	0,21	1,23	[0,50 - 3,00]	0,6500
Age à la 1ère dialyse (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,75	5,74	[2,20 - 14,97]	0,0003
Antécédent de diabète (Oui / Non)	1,24	3,47	[1,47 - 8,20]	0,0047
Technique d'épuration (Dialyse Péritonéale / Hémodialyse)	1,48	4,40	[1,67 - 11,63]	0,0028
Année de première dialyse (≥ 2005 / < 2005)	0,37	1,45	[0,48 - 4,35]	0,5062

TAB. 5.5 – Extrait de la table de mortalité en dialyse présentant le nombre de décès pour 100000 patients en insuffisance rénale.

Combinaisons					0 à 1 mois	1 à 2 mois	2 à 3 mois
Age = 0	Sexe = 0	Diabete = 0	typedialyse = 0	Annedialyse = 0	19,82	19,82	...
Age = 1	Sexe = 0	Diabete = 0	typedialyse = 0	Annedialyse = 0	113,79	113,79	...
Age = 0	Sexe = 1	Diabete = 0	typedialyse = 0	Annedialyse = 0	24,37	24,37	...
Age = 1	Sexe = 1	Diabete = 0	typedialyse = 0	Annedialyse = 0	139,88	139,88	...
Age = 0	Sexe = 0	Diabete = 1	typedialyse = 0	Annedialyse = 0	68,72	68,72	...
Age = 1	Sexe = 0	Diabete = 1	typedialyse = 0	Annedialyse = 0	394,04	394,04	...
Age = 0	Sexe = 1	Diabete = 1	typedialyse = 0	Annedialyse = 0	84,48	84,48	...
Age = 1	Sexe = 1	Diabete = 1	typedialyse = 0	Annedialyse = 0	484,21	484,21	...
Age = 0	Sexe = 0	Diabete = 0	typedialyse = 1	Annedialyse = 0	87,23	87,23	...
Age = 1	Sexe = 0	Diabete = 0	typedialyse = 1	Annedialyse = 0	499,95	499,95	...
...

5.2.3 Modèle de survie relative

Analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée correspondant à la survie relative additive sont en annexe 5. L'analyse révèle sept facteurs de risque potentiels avec notamment :

- Chez le receveur : la variable Sexe ($p=0,1003$), l'âge à la première dialyse ($p=0,0007$), la variable antécédent de diabète ($p=0,0039$), la variable antécédent cardio-vasculaire ($p=0,1812$), le type d'épuration ($p<0,0001$), le centre du receveur ($p=0,1039$)
- Chez le donneur : la cause de décès du donneur ($p=0,2144$)

Analyse multivariée

Le tableau 5.6 récapitule les estimations des paramètres du modèle d'Andersen.

TAB. 5.6 – Résultat de l'analyse multivariée relative aux transplantés (N=2245)

Variable	Risque Relatif	IC à 95%	p
Relatives au receveur			
Age à la 1ère dialyse (≥ 55 ans / < 55 ans)	0,46	[0,29 - 0,74]	0,0011
Antécédent de diabète (Oui / Non)	0,46	[0,27 - 0,81]	0,0065
Antécédent cardio-vasculaire (Oui / Non)	1,76	[1,12 - 2,78]	0,0148
Technique d'épuration (Dialyse Péritonéale / Hémodialyse)	0,19	[0,08 - 0,44]	<0,0001

Quatre facteurs de risque sont associés à la mortalité en transplantation après avoir pris en compte

la mortalité attendue. La variable "Antécédent cardio-vasculaire" est prise en compte seulement dans le risque relatif au groupe des transplantés, elle n'intervient pas dans la construction de la table de mortalité en dialyse. En reprenant l'équation 4.11 définissant le modèle de survie relative et en posant par convention que les antécédents cardio-vasculaires $AtcdCV$ sont associés à la première variable du modèle, le risque observé des transplantés selon cette covariable est donc égal à :

$$\begin{aligned}
RR &= \frac{\lambda_{obs}(t|AtcdCV = 1, Z)}{\lambda_{obs}(t|AtcdCV = 0, Z)} \\
&= \frac{\lambda_{att}(t|Z_{att,j})\lambda_{0,rel}(t) \exp(\beta_{rel,1} + \sum_{j=2}^P \beta_{rel,j}Z_{rel,j})}{\lambda_{att}(t|Z_{att,j})\lambda_{0,rel}(t) \exp(\sum_{j=2}^P \beta_{rel,j}Z_{rel,j})} \\
&= \exp(\beta_{rel,1})
\end{aligned} \tag{5.1}$$

Ainsi, on peut déduire que l'interprétation de cette covariable est identique au risque relatif calculé dans l'analyse de la survie brute chez les transplantés. Les patients ayant des antécédents cardio-vasculaires ont 1,76 fois plus de risque de décéder que les individus sans antécédent. Ce risque relatif spécifique était estimé à 1,79 à l'aide du modèle de Cox ($p=0,0102$), avec ajustement sur les autres variables du modèle.

A l'inverse, en comparaison avec les résultats du modèle de Cox, les paramètres de la covariable âge du receveur à la première dialyse ont des signes opposés : le risque relatif est de 0,46 pour le modèle de survie relative contre $RR=2,21$ pour le modèle de Cox. L'interprétation de cette covariable est différente selon le modèle utilisé. Cette variable intervient dans le risque attendu issu des tables de mortalité en dialyse et elle est donc prise en compte deux fois dans le modèle de survie relative : dans le risque relatif au groupe des transplantés et dans le risque attendu du groupe de référence. Si on reprend notre convention selon laquelle l'âge du receveur age est la première variable du modèle, le risque relatif dans le modèle de survie relative est donc égal à :

$$\begin{aligned}
RR &= \frac{\lambda_{obs}(t|age = 1, Z)}{\lambda_{obs}(t|age = 0, Z)} \\
&= \frac{\lambda_{0,att}(t) \exp(\beta_{att,1} + \sum_{j=2}^P \beta_{att,j}Z_{att,j})\lambda_{0,rel}(t) \exp(\beta_{rel,1} + \sum_{j=2}^P \beta_{rel,j}Z_{rel,j})}{\lambda_{0,att}(t) \exp(\sum_{j=2}^P \beta_{att,j}Z_{att,j})\lambda_{0,rel}(t) \exp(\sum_{j=2}^P \beta_{rel,j}Z_{rel,j})} \\
&= \exp(\beta_{att,1}) \exp(\beta_{rel,1})
\end{aligned} \tag{5.2}$$

On peut donc en conclure que le risque relatif de décéder en dialyse entre les personnes âgées de plus de 55 ans par rapport aux moins de 55 ans est plus important que celui observé en transplantation ($p=0,0011$). En calculant le risque relatif précédent, on a $RR = 5,74 * 0,46 = 2,64$. Ce risque relatif reste cohérent avec celui calculé dans le modèle de Cox ($RR=2,21$).

Deux autres variables sont également significatives dans le modèle de survie relative : la présence d'antécédents de diabète et la technique d'épuration. Elles interviennent également dans le risque attendu du groupe de référence. On peut en conclure que le risque relatif de décéder

entre les personnes diabétiques et non diabétiques est deux fois plus important en dialyse qu'en transplantation (RR=0,46, p=0,0065). De même, le risque relatif de décéder en dialyse entre les personnes en dialyse péritonéale par rapport à celles sous hémodialyse semble beaucoup plus important que le risque relatif observé en transplantation (RR=0,19, p<0,0001).

6 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

6.1 Discussion générale

A l'heure actuelle, il est important d'identifier les facteurs de risque qui sont relatifs à la mortalité en transplantation afin d'établir un profil des patients à greffer préférentiellement, compte tenu de la pénurie d'organes. De plus, la greffe mérite d'être préconisée chez les patients ayant un risque relatif de décéder supérieur en dialyse qu'en transplantation. Tout du moins, ces informations doivent être prise en compte dans la stratégie de greffe globale. Dans la littérature, toutes les études comparant ces deux populations (dialysés et transplantés) se sont intéressées à l'étude de la mortalité globale. Dans cette étude, nous avons utilisé l'approche de la survie relative afin d'identifier les facteurs de risque associés à la mortalité relative d'un patient transplanté en enlevant la mortalité d'un patient comparable resté en dialyse et en ajustant sur de nombreuses covariables pré-greffe.

Les données analysées sont issues d'une cohorte de 2245 greffés rénaux, transplantés entre 1996 et 2010 dans quatre centres français (DIVAT). Nous nous sommes intéressés à la survie du patient, c'est à dire au délai entre la transplantation et le décès. 94,2% des patients transplantés étaient vivants après 5 ans de suivi. Parmi les facteurs de risque liés à la survie des patients transplantés, on observe les receveurs âgés de plus de 55 ans à la première dialyse (RR=2,21), les transplantés possédant un greffon provenant d'un donneur de plus de 55 ans (RR=1,84), les receveurs avec un ou plusieurs antécédents cardio-vasculaires (RR=1,79) ainsi que les personnes dont le délai entre la première dialyse et la greffe est supérieur à un an (RR=2,00).

Une cohorte de 717 patients dialysés inscrits sur liste d'attente a permis la construction de la table de mortalité en dialyse. Comparés aux patients dialysés sur liste d'attente de greffe, les transplantés ont, d'après la littérature, un sur-risque de mortalité au cours des premiers mois qui suivent la transplantation. A plus long terme, une sous-mortalité est observée chez les transplantés [8]. Parmi les autres caractéristiques qui peuvent distinguer les patients transplantés des patients dialysés sur liste d'attente, on peut noter une plus faible proportion de patients avec des antécédents chez les transplantés et une moyenne d'âge moins élevée. Un biais de sélection peut ainsi intervenir. Nous avons observé une proportion plus importante de patients ayant des antécédents cardio-vasculaires et d'hypertension chez les transplantés (tableau 5.3). Ces différences observées peuvent provenir d'un moins bon recensement des antécédents de la part du réseau REIN. L'exhaustivité de la collecte des antécédents peut-être différente entre les deux bases de données qui correspondent à deux systèmes d'informations très différents. Ce possible biais d'information peut également engendrer un mauvais appariement du risque observé et du risque attendu. De plus, la mesure de certaines covariables est effectuée à des temps différents selon les deux systèmes d'information. Par exemple, les informations concernant les antécédents ne sont pas recueillies le jour de la première dialyse chez les patients transplantés mais le jour de la greffe,

ce qui peut également expliquer les différences observées. Cependant, aucune différence n'est à noter pour les variables sexe et l'âge à la première dialyse.

A partir de cette cohorte, la table de mortalité a été établie selon plusieurs covariables définies. Ces covariables ont été déterminées d'après un modèle de survie paramétrique Exponentielle. Certaines d'entre elles ont été forcées comme l'âge du patient à la première dialyse, le sexe et l'année de première dialyse car elles représentent généralement les facteurs utilisés à la création d'une table de mortalité. Deux autres variables, significatives lors de l'analyse multivariée, ont été utiles à la création de cette table de mortalité (la présence ou non d'antécédents diabétiques et la technique d'épuration reçue).

L'analyse de la survie relative a été effectuée à partir d'un modèle multiplicatif. Quatre facteurs associés à la mortalité relative en transplantation ont été observés après ajustement sur les autres variables du modèle. La présence d'au moins un antécédent cardio-vasculaire chez le transplanté contribue à un risque plus important de décéder que la non présence (RR=1,76). Un résultat très proche est observé dans l'étude de la mortalité globale. Les trois autres facteurs significatifs lors de l'analyse de survie relative ont participé à la construction de la table de mortalité : l'âge du receveur à la première dialyse, la présence ou non d'antécédents diabétiques et la technique d'épuration. On peut en conclure que le risque relatif de décéder chez un patient dialysé âgé de plus de 55 ans par rapport à un patient de moins de 55 ans est deux fois plus important que le risque relatif d'un même patient transplanté âgé de plus de 55 ans par rapport à un patient âgé de moins de 55 ans ($p=0,0011$). Premièrement, ce résultat peut être dû à un risque de décéder en transplantation durant les cinq premières années chez les jeunes plus important que celui en dialyse chez les jeunes. Même si nos résultats ont pris en compte les PRA, une plus forte immunisation pourrait justifier ce raisonnement. Deuxièmement, il peut être dû à un risque de décéder en transplantation chez les personnes âgées moins important que celui en dialyse chez les personnes âgées. Wolfe et al. et Oniscu et al. montrent, à long terme, un risque de décéder significativement plus faible chez les transplantés par rapport aux dialysés pour l'ensemble des classes d'âges [8, 17]. Nous allons continuer les analyses pour valider ces hypothèses, mais l'étude de Wolfe et al. sous-entend plutôt la seconde hypothèse.

On observe que le risque relatif de décéder chez un patient diabétique par rapport à un patient non diabétique est deux fois plus important en dialyse qu'en transplantation ($p=0,0065$). La présence d'antécédents de diabète est considérée comme un facteur de risque de décès en dialyse [31, 32], et plus particulièrement chez les femmes d'après Collins et al. Cet excès de risque chez les diabétiques peut être dû à d'autres comorbidités associées au diabète comme les antécédents cardio-vasculaires, les neuropathies ou des infections [33]. Cependant, il a été montré que la transplantation rénale chez ces patients diabétiques contribue à un réel bénéfice [8, 17, 14]. Wolfe et al. a estimé un gain de vie lié à la transplantation supérieur chez un patient diabétique par rapport à un patient non diabétique.

L'autre facteur significatif lors de l'analyse de survie relative est la technique d'épuration. Le risque relatif de décéder chez un patient en dialyse péritonéale par rapport à un patient en hémodialyse est environ cinq fois plus important en dialyse qu'en transplantation ($p<0,0001$). En transplantation, nous n'avons pas trouvé d'études présentant le risque de mortalité d'un patient transplanté selon la technique d'épuration reçue. Les seuls résultats concernent la population

des dialysés. Un risque de décéder plus important a été observé chez les dialysés diabétique en dialyse péritonéale par rapport à ceux en hémodialyse. Ce risque relatif n'était pas significatif chez les non diabétiques [34]. Fenton et al., dans une cohorte canadienne de plus de 10000 patients, n'ont pas montré à long terme que les patients sous dialyse péritonéale présentent un risque de décéder supérieur aux patients sous hémodialyse [35]. Dans notre étude, nous montrons donc clairement un lien entre la technique d'épuration et la mortalité en dialyse ($p=0,0028$). Ce lien peut être dû à des facteurs de confusion non-contrôlé. Cependant, nous montrons que ce lien est beaucoup moins important une fois les patients transplantés (modèle de survie relative, $p<0,0001$), nous ne pouvons pas mettre en évidence ce lien chez les transplantés (modèle de Cox, $p>0,05$).

6.2 Limites et perspectives

D'un point de vue méthodologique, quelques limites sont à signaler. Tout d'abord, la population de dialysés a seulement été recueillie auprès de deux régions. La table de mortalité a ainsi été créée sur un petit échantillon de 717 individus, pas forcément représentatif des patients dialysés et inscrits sur les listes d'attente de l'Agence Française de Biomédecine. De plus, seulement 9,6% des patients dialysés ont un suivi supérieur à 5 ans. Ce faible recul se caractérise par un pourcentage de censure très important. Ainsi, pour réaliser notre analyse de survie, nous avons été contraints de censurer ces patients 5 ans après leur première dialyse. Ce choix a été répercuté sur la population des transplantés car on se limite volontairement au même suivi maximum. Ceci implique une importante perte d'information qui contribue à des résultats peu puissants. Ceux obtenus sont interprétables sur le moyen terme alors que l'on cherche le bénéfice à long terme de la transplantation.

La proportionnalité des risques a été supposée dans la modélisation de la survie attendue. Dans l'avenir, elle pourra être vérifiée en testant chaque variable explicative avec le temps. On limite volontairement la complexité du modèle au regard de l'information disponible (effectif et recul faibles).

Le modèle de survie relative multiplicative n'a pas comme contrainte que la survie observée dans le groupe des patients transplantés soit toujours inférieure à la survie attendue dans le groupe des dialysés, contrairement au modèle additif. Or, Wolfe et al. [8] montre un sur-risque de mortalité post-greffe, puis un sous-risque de mortalité. Certains facteurs de risque peuvent être spécifiques à ces deux périodes. Dans l'avenir, l'objectif est de développer un modèle spécifiquement adapté à cette application en transplantation en utilisant un modèle additif en deux morceaux :

$$\begin{aligned} \lambda_{obs}(t_i|Z_i) &= \lambda_{att}(t_i + d_i|Z_{att,i}) + \lambda_{0,rel1}(t_i) \exp(\beta_{rel1}Z_{rel1,i}) \mathbb{1}_{\{t_i < 3\text{mois}\}} \\ &- \lambda_{0,rel2}(t_i) \exp(\beta_{rel2}Z_{rel2,i}) \mathbb{1}_{\{t_i \geq 3\text{mois}\}} \end{aligned} \quad (6.1)$$

avec $\lambda_{0,rel1}(t_i)$ et $\lambda_{0,rel2}(t_i)$ représentent respectivement le risque de base avant 3 mois, et le risque de base après 3 mois, relatifs à la transplantation. $Z_{rel1,i}$ et $Z_{rel2,i}$ sont les covariables de l'individu

i spécifiques à ces deux périodes. β_{rel1} et β_{rel2} sont les coefficients de régression associés à ces deux vecteurs de covariables.

Les interprétations issues d'un modèle additif sont plus riches que celles issues d'un modèle multiplicatif [30]. Buckley et al., en 1984 [36] a comparé la mortalité liée à une maladie à partir d'un modèle additif et d'un modèle multiplicatif et a montré que le modèle additif est plus réaliste en pratique et donne un meilleur ajustement des données. En effet, les modèles additifs permettent de séparer la mortalité attendue à la mortalité relative et donc d'avoir l'effet des variables appartenant, seulement, à la partie relative.

En conclusion, nous avons utilisé l'approche de la survie relative qui est une approche innovante dans le domaine de la recherche clinique en transplantation. Cette étude constitue une première étape car elle a ouvert de nombreuses perspectives. L'objectif à long terme sera d'obtenir un profil des patients selon leur bénéfice dû à la transplantation. L'importance des systèmes d'informations nationaux DIVAT et REIN comme outils de recherche clinique permettront de mener le projet à terme et à la production d'écrits scientifiques, de publications et d'interventions.

6.3 Conclusion personnelle

Sur le plan personnel, ces cinq mois de stage, au sein de la cellule de biostatistique de l'unité U643 m'ont été extrêmement profitables. Ce stage m'a permis d'avoir une vision du travail accompli en institut de recherche public (de la mise en place de l'étude à l'interprétation des résultats), et de passer d'une vision d'observateur à celle d'acteur et ainsi de mieux comprendre les enjeux de telles études. Au niveau technique, ce stage m'a permis de perfectionner les méthodes apprises au cours de cette année à l'ISPED et d'avoir une meilleure connaissance du logiciel R. Egalement, j'ai pu profiter des richesses du travail en équipe tant au niveau des compétences biostatistique qu'au niveau des relations humaines. Ainsi, les compétences acquises au cours du stage vont me permettre d'évoluer avec plus d'aisance dans le milieu professionnel. Enfin, l'ambiance chaleureuse régnant dans l'équipe, a facilité mon insertion et a rendu ce stage très agréable. Dans l'ensemble, ce stage m'a conféré une certaine maturité et il ne pourra être que bénéfique pour les années à venir.

Appendices

1. Organigramme de l'INSERM U643

10/08/10

Organigramme 2009-2010

«Unité de Recherche sur l'Immunointervention dans les Allo et Xénotransplantations» - Directeur I. ANEGON

*chercheurs statutaires

Equipe 1 (17.15/18.75)

Rôle des cellules dendritiques et des cellules régulatrices dans la tolérance immunitaire

Coordinateurs : Cuturi M.C./R. Josien

(1.00) Cuturi Maria-Cristina -DR2 INSERM*
(0.50) Josien Régis -PU-PH*
(1.00) Chiffoleau Elise -CRI INSERM*
(1.00) Halary Franck -CRI INSERM*
(1.00) Hill Marcelo -Post-Doc
(1.00) Gautreau Laetitia -Post-Doc
(0.90) Chabannes Dominique -Post-Doc
(1.00) Hubert François-Xavier -Post-Doc
(1.00) Luyvet Cécile -Post-Doc
(1.00) Haspot Fabienne -Post-Doc
(1.00) Anjubault Thomas -Thèse
(0.50) Hémond Caroline -Thèse
(0.50) Rimbert Marie -Thèse
(1.00) Segovia Mercedes -Thèse
(1.00) Le Texier Laetitia -Thèse MESR
(1.00) Humbert Jean-Marce -Thèse INSERM/Région
(1.00) Martin Jérôme -Master2
ITA : (1.00) Tilly Gaëlle -IE CDD
(0.50) Heslan Michèle -IEID
(0.25) Lavault Amélie -IE CDD

Equipe 2 (9.15/10)

Immunorégulation en transplantation d'organes

Coordinateur : Anegon I.

(1.00) Anegon Ignacio -DR1 INSERM*
(1.00) Caron Lise -CR1 CNRS*
(1.00) Guillemeau Carole -CR2 CNRS*
(0.15) Le Mauff Brigitte -MCU-PH*
(1.00) Tardif Virginie -Thèse MESR
(1.00) Bezis Séverine -Thèse
(1.00) Picarda Elodie -Master2

ITA : (0.50) Tesson Laurent -IN-AH
(0.50) Rémy Séverine -IR2-INSERM
(0.50) Méniot Séverine -IR2-CNRS
(1.00) Simon Thomas -TR
(0.50) Iscahe Anne-Laure -IN CDD

Equipe 3 (11.50/13)

Modèles de xénotransplantation et allotransplantation sur grands animaux et nouvelle approche du blocage de la coagulation

Coordinateurs : Blancho G./B. Vanhove

(0.50) Blancho Gilles -PU-PH*
(1.00) Vanhove Bernard -DR2 CNRS*
(0.25) Karam Georges -PU-PH*
(0.60) Harb Jean -MCU-PH*
(1.00) Bernardet Stéphanie -Post-Doc
(1.00) Poirier Nicolas -Post-Doc
(1.00) Dilek Nahzi -Thèse
(0.25) Roussel Jean-Christian -CCA
(1.00) Tillou Xavier -Thèse
(1.00) Vuillefroy de Silly Romain -Thèse
(0.80) Le Roux Sandrine -Thèse
ITA : (0.50) Minault David -AI-INSERM
(0.50) Hervouet Jeremy -AGT CDD
(0.70) Coulon Flora -TS-INSERM
(0.60) Mary Caroline -IN CDD
(0.80) Solet Véronique -IE CDD

(0.20) Gosselin Morgane -CCA
(0.20) Dufay Alexandre -CCA
(0.20) Renaudin Karine -MCU/PH
(1.00) Degauque Nicolas -Post-Doc
(1.00) Foucher Yohann -MCU
(1.00) Akh Ahmed -Post-Doc
(1.00) Kacape Maud -Thèse
(1.00) Mai Lê Hoa -Thèse
(1.00) Dugast Emilie -Thèse
(1.00) Danger Richard -Thèse
(1.00) Launay Katy -Master2

Equipe 4 (18.50/23.75)

Régulation lymphocytaire et tolérance

Coordinateurs : Brouard S./J.P. Souillion

(0.85) Brouard Sophie -DR2 CNRS*
(0.40) Souillion Jean-Paul -PU-PH*
(0.50) Giral/Classe Magali -PU-PH-INSERM*
(0.20) Cantarovich Diego -PH

(0.20) Gosselin Morgane -CCA
(0.20) Dufay Alexandre -CCA
(0.20) Renaudin Karine -MCU/PH
(1.00) Degauque Nicolas -Post-Doc
(1.00) Foucher Yohann -MCU
(1.00) Akh Ahmed -Post-Doc
(1.00) Kacape Maud -Thèse
(1.00) Mai Lê Hoa -Thèse
(1.00) Dugast Emilie -Thèse
(1.00) Danger Richard -Thèse
(1.00) Launay Katy -Master2

Sclérose en plaques (ETP : 5.55)

(0.50) Laplaud David -PH*
(0.15) Brouard Sophie -DR2 CNRS*
(0.10) Souillion Jean-Paul -PU-PH*
(0.15) Wierlewska Sandrine -PH*
(1.00) Michel Laure -PA INSERM Thèse
(1.00) Elong Ngono Anne -Master2
(1.00) Salou Marion -Master2

ITA : (0.90) Pallier Annaick -AI-INSERM
(1.00) Boeffard Françoise -TR-U
(1.00) Garcia Alexandra -TR CDD
(0.25) Lavault Amélie -IE CDD

Equipe 5 (9.75/14.50)

Dysfonction endothéliale et glomérulaire : mécanismes et cibles thérapeutiques

Coordinateurs : Charreau B./J. Dantal

(1.00) Charreau Béatrice -CR-AH*
(0.50) Dantal Jacques -PU-PH*
(0.20) Hourmant Maryvonne -PU-PH*
(0.15) Harb Jean -MCU-PH*
(0.20) Fakhouri Fadi -PH
(0.20) Meurette Aurélie -PH
(1.00) Le Berre Ludmilla -Post-Doc
(0.20) Gutton Christophe -Thèse

(1.00) Devallière Julie -Thèse
(0.20) Le Roux Sandrine -Thèse
(1.00) Tonnerre Pierre -Thèse

ITA : (1.00) Chatalets Mathias -IN CDD
(0.90) Gérard Nathalie -AI-INSERM
(0.20) Solet Véronique -IE CDD
(1.00) Neel Mélanie -AI-U CDD
(1.00) Hatton Gwendoline -IE-U CDD

Equipe 6 (10.25/12.5)

Différenciation neuronale et interactions neuro-immunologiques

* application à la greffe intracérébrale

Coordinateur : Naveilhan P.

(1.00) Naveilhan Philippe -CRI INSERM*
(0.10) Brachet Philippe -DR1 INSERM « Emérite »*
(1.00) Neveu Isabelle -CRI INSERM*
(1.00) Boudin Héliane -CRI INSERM*
(0.50) Lescandron Laurent -MCU (HC)*
(1.00) Damier Philippe -PU-PH* « année sabbatique »
(1.00) Angbaud Julie -Thèse
(0.90) Levêque Xavier -Thèse
(1.00) Lelan Faustine -Thèse
(1.00) Mathieux Elodie -Master2
(1.00) Louveau Antoine -Master2

ITA : (0.65) Daguin Véronique -IE2-INSERM
(1.00) Thunard Reynald -AI CDD

Plateformes et Plateaux Techniques Communs (responsables) (21.35/28.5)

APA (Animalerie Petits Animaux)
(C. Usal/M.C. Cuturi/S. Brouard)
(0.50) Lemee Chad -AGT CDD
(1.00) Pajot Pierre -AGT CDD

Microchirurgie (C. Usal/M.C. Cuturi)

(0.50) Smit Helga -TC-AH
(0.60) Usal Claire -TE-INSERM
(0.50) Martinet Bernard -AJT-U
(1.00) Meraue Emmanuel -TN-INSERM

Transgénèse rat (I. Anegon)

(0.40) Usal Claire -TE-INSERM
(0.50) Rémy Séverine -IR2-INSERM
(0.50) Méniot Séverine -IR2-CNRS
(0.40) Tesson Laurent -IN-AH
(0.50) Iscahe Anne-Laure -IN CDD

Protéines Recombinantes (B. Vanhove)

(0.50) Martinet Bernard -AJT-U

Cytofluorimétrie et tri cellulaire (R. Josien)

(0.40) Heslan Michèle -IEID INSERM

Lab Manager et radioactivité

(1.00) Bredoux Raymonde -IR1-INSERM

LGA (Animalerie Grands Animaux) (G. Blanchot)

(0.50) Minault David -AI-INSERM
(0.50) Hervouet Jeremy -AGT CDD

Délégué aux financements et à l'organisation de la recherche

(1.00) Riochet David -IN-AH

Gestion des finances et du personnel

(1.00) Rigaud-Pajot Aline -SAR-AH

Informatique

(1.00) Veziers Joelle -IN CDD

Biologie Moléculaire (L. Tesson)

Représentants : (0.10) Tesson Laurent -IN-AH
(0.20) Coulon Flora -TS-INSERM

Ingénieur : (0.50) Lavault Amélie -IE*

Stéréotaxie et comportement

(0.15) Daguin Véronique -IE2-INSERM

Plateforme Clinique (M. Giral)

(0.50) Allard Christine -INF CDD
(0.10) Daguin Pascal -IE-AH

(0.50) Le Flich Sandra -AJA-PRIVE
(0.50) Lerat Lydie -INF-AH
(0.80) Papuchon Emmanuelle -TC CDD
(0.20) Guillot Cécile -TC CDD
(0.50) Brémard Sonia -IN CDD
(1.00) Kérandel Céline -AJA CDD
(0.10) Pallier Annaick -AI-INSERM

Secrétariat (V. Châtellier)

(1.00) Châtellier Valérie -TN-INSERM
(0.70) Le Bihan Sylvie -TN-INSERM
(1.00) Fournel Laurence -AJT-U
(0.20) Evans Brenda -TSH CDD
(Revue « Current Gene Therapy »)

Laverie et gestion de stocks

(1.00) Blineau Serge -TN-INSERM

ETP : 97.65

Total personnel : 121

Chercheurs Statutaires : 27

2. Démonstration de l'équation 4.16

Dans la base des dialysés, la vraisemblance associée à un individu i est :

$$V = \prod_{i=1}^N V_i = \prod_{i=1}^N \frac{S_{att}(u_{2i})}{S_{att}(u_{1i})} \lambda_{att}(u_{2i})^{\delta_i}$$

On peut en déduire la log-vraisemblance associée à un individu i :

$$\log V = \sum_{i=1}^N \{ \log(S_{att}(u_{2i})) - \log(S_{att}(u_{1i})) + \delta_i \log(\lambda_{att}(u_{2i})) \}$$

avec :

$$S_{att}(u|Z_{att,i}) = S_{0,att}(u) \exp(\beta_{att} Z_{att,i})$$

et :

$$\lambda_{att}(u|Z_{att,i}) = \lambda_{0,att}(u) \exp(\beta_{att} Z_{att,i})$$

La fonction de survie et la fonction de risque d'une distribution de Weibull généralisée sont définies respectivement par :

$$S_0(t_i|\theta, \nu, \sigma) = \exp\left\{1 - \left(1 + \left(\frac{t_i}{\theta}\right)^\nu\right)^{\frac{1}{\sigma}}\right\} \quad (\forall \theta, \nu, \sigma > 0)$$

$$\lambda_0(t_i|\theta, \nu, \sigma) = \frac{1}{\sigma} \left(1 + \left(\frac{t_i}{\theta}\right)^\nu\right)^{\frac{1}{\sigma}-1} \frac{\nu}{\theta} \left(\frac{t_i}{\theta}\right)^{\nu-1} \quad (\forall \theta, \nu, \sigma > 0)$$

La log-vraisemblance est alors égale à :

$$\begin{aligned} \log V &= \sum_{i=1}^N \left\{ \exp(\beta_{att} Z_{att,i}) \left(1 - \left(1 + \left(\frac{u_{2i}}{\theta}\right)^\nu\right)^{\frac{1}{\sigma}}\right) - \exp(\beta_{att} Z_{att,i}) \left(1 - \left(1 + \left(\frac{u_{1i}}{\theta}\right)^\nu\right)^{\frac{1}{\sigma}}\right) \right. \\ &+ \delta_i \left\{ -\log(\sigma) + \left(\frac{1}{\theta} - 1\right) \log\left(1 + \left(\frac{u_{2i}}{\theta}\right)^\nu\right) + \log(\nu) - \log(\theta) \right\} \\ &+ (\nu - 1) \left\{ \log(u_{2i}) - \log(\theta) \right\} + \beta_{att} Z_{att,i} \left. \right\} \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \log V &= \sum_{i=1}^N \left\{ \exp(\beta_{att} Z_{att,i}) \left[\left(1 + \left(\frac{u_{1i}}{\theta}\right)^\nu\right)^{\frac{1}{\sigma}} - \left(1 + \left(\frac{u_{2i}}{\theta}\right)^\nu\right)^{\frac{1}{\sigma}} \right] + \delta_i \left\{ -\log(\sigma) \right. \right. \\ &+ \left. \left. \left(\frac{1}{\theta} - 1\right) \log\left(1 + \left(\frac{u_{2i}}{\theta}\right)^\nu\right) + \log(\nu) + (\nu - 1) \log(u_{2i}) - \nu \log(\theta) + \beta_{att} Z_{att,i} \right\} \right\} \end{aligned} \quad (3)$$

3. Démonstration des équations 4.17 et 4.18

Avant d'en déduire $q_i(t)$, la probabilité de décéder avant $t + 1$ conditionnellement au fait d'être en vie en t , nous avons calculé $1 - q_i(t)$, la probabilité d'être encore vivant en $t + 1$ conditionnellement au fait d'être en vie en t :

$$\begin{aligned}
 1 - q_i(t) &= P(T > t + 1 | T > t, Z_{att,i}) \\
 &= \frac{P(T > t + 1 | Z_{att,i})}{P(T > t | Z_{att,i})} \\
 &= \frac{S_{att}(t + 1 | Z_{att,i})}{S_{att}(t | Z_{att,i})} \\
 &= \frac{\exp(-\int_0^{t+1} \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du)}{\exp(-\int_0^t \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du)} \\
 &= \exp(-\{\int_0^{t+1} \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du\} - \{-\int_0^t \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du\}) \\
 &= \exp(-\{\int_0^{t+1} \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du - \int_0^t \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du\}) \\
 &= \exp(-\int_t^{t+1} \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du) \tag{4}
 \end{aligned}$$

A partir de $1 - q_i(t)$ démontré précédemment, on peut en déduire le risque attendu dans chaque intervalle $[t, t + 1[$:

$$\begin{aligned}
 \exp(-\int_t^{t+1} \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du) &= 1 - q_i(t) \\
 \int_t^{t+1} \lambda_{att}(u | Z_{att,i}) du &= -\log(1 - q_i(t))
 \end{aligned}$$

En supposant un risque constant dans l'intervalle $[t, t + 1[$, avec $\lambda_{att}(u | Z_{att,i}) = \lambda_{att,i,[t,t+1[}$, on a :

$$\begin{aligned}
 \lambda_{att,i,[t,t+1[} \int_t^{t+1} du &= -\log(1 - q_i(t)) \\
 \lambda_{att,i,[t,t+1[} &= -\log(1 - q_i(t))
 \end{aligned}$$

4. Analyses univariées de la survie brute

TAB. 1 – Analyses de survie par un modèle de Cox univarié

Variable	Risque Relatif	IC à 95%	p
Relatives au receveur			
Sexe (hommes / femmes)	1,79	[1,08 - 2,98]	0,0236
Age à la première dialyse (≥ 55 ans / < 55 ans)	3,22	[2,05 - 5,05]	< 0,0001
IMC (≥ 25 / < 25)	1,82	[1,17 - 2,84]	0,0081
Antécédent de diabète (Oui / Non)	2,37	[1,39 - 4,06]	0,0016
Antécédent cardio-vasculaire (Oui / Non)	2,24	[1,44 - 3,48]	0,0003
Antécédent d'hypertension (Oui / Non)	1,23	[0,68 - 2,23]	0,4938
Antécédent de néoplasie (Oui / Non)	0,69	[0,22 - 2,19]	0,5319
Maladie récidivante (Oui / Non)	1,00	[0,63 - 1,60]	0,9881
PRA détectables (Oui / Non)	1,25	[0,71 - 2,18]	0,4402
Sérologie CMV (Positive / Négative)	1,21	[0,77 - 1,90]	0,4005
Sérologie EBV (Positive / Négative)	1,71	[0,42 - 6,98]	0,4538
Technique d'épuration (Dialyse Péritonéale / Hémodialyse)	0,80	[0,35 - 1,85]	0,6071
Année de première dialyse (≥ 2005 / < 2005)	0,90	[0,55 - 1,49]	0,6917
Délai entre la première dialyse et la greffe (≥ 1 an / < 1 an)	2,08	[1,09 - 3,97]	0,0267
Centre			0,0218
Necker (/Montpellier)	1,22	[0,50 - 2,99]	
Toulouse (/Montpellier)	1,62	[0,66 - 3,96]	
Nantes (/Montpellier)	2,52	[1,19 - 5,34]	
Relatives au donneur			
Sexe (Hommes / Femmes)	0,86	[0,55 - 1,33]	0,4903
Age (≥ 55 ans / < 55 ans)	2,91	[1,85 - 4,60]	< 0,0001
Cause du décès (Vasculaire / Non vasculaire)	2,32	[1,38 - 3,92]	0,0016
Sérologie CMV (Positive / Négative)	1,12	[0,72 - 1,74]	0,6138
Sérologie EBV (Positive / Négative)	1,27	[0,46 - 3,50]	0,6463
Créatininémie (≥ 133 $\mu\text{mol/L}$ / < 133 $\mu\text{mol/L}$)	1,05	[0,55 - 1,98]	0,8844
Relatives à la greffe			
Nombre d'incompatibilités HLA (≥ 5 / < 5)	1,32	[0,75 - 2,33]	0,3322
Durée d'ischémie froide (≥ 36 h / < 36 h)	1,28	[0,64 - 2,57]	0,4853

5. Analyses univariées de la survie relative

TAB. 2 – Résultats des analyses univariées de la survie relative à la transplantation N=2245

Variable	Risque Relatif	IC à 95%	p
Relatives au receveur			
Sexe (hommes / femmes)	1,51	[0,91 - 2,50]	0,1003
Age à la 1ère dialyse (≥ 55 ans / < 55 ans)	0,45	[0,28 - 0,70]	0,0007
IMC (≥ 25 / <25)	1,06	[0,68 - 1,66]	0,7830
Antécédent de diabète (Oui / Non)	0,45	[0,27 - 0,78]	0,0039
Antécédent cardio-vasculaire (Oui / Non)	1,35	[0,87 - 2,10]	0,1812
Antécédent d'hypertension (Oui / Non)	0,96	[0,53 - 1,74]	0,8858
Antécédent de néoplasie (Oui / Non)	0,55	[0,17 - 1,75]	0,2652
Maladie récidivante (Oui / Non)	1,23	[0,77 - 1,96]	0,3857
PRA détectables (Oui / Non)	1,40	[0,80 - 2,44]	0,2585
Sérologie CMV (Positive / Négative)	1,11	[0,71 - 1,75]	0,6405
Sérologie EBV (Positive / Négative)	1,55	[0,38 - 6,31]	0,5141
Technique d'épuration (Dialyse Péritonéale / Hémodialyse)	0,18	[0,08 - 0,41]	<0,0001
Centre			
Necker (/Montpellier)	1,56	[0,64 - 3,81]	
Toulouse (/Montpellier)	1,83	[0,75 - 4,48]	
Nantes (/Montpellier)	2,30	[1,08 - 4,87]	
Relatives au donneur			
Sexe (Hommes / Femmes)	0,94	[0,60 - 1,46]	0,7703
Age (≥ 55 ans / < 55 ans)	1,16	[0,73 - 1,83]	0,5307
Cause du décès (Vasculaire / Non vasculaire)	1,38	[0,82 - 2,33]	0,2144
Sérologie CMV (Positive / Négative)	1,01	[0,65 - 1,57]	0,9573
Sérologie EBV (Positive / Négative)	1,04	[0,37 - 2,87]	0,9446
Créatininémie (≥ 133 μmol/L / <133 μmol/L)	1,36	[0,72 - 2,57]	0,3646
Relatives à la greffe			
Nombre d'incompatibilités HLA (≥ 5 / < 5)	1,23	[0,68 - 2,16]	0,4874
Durée d'ischémie froide (≥ 36h / < 36h)	1,53	[0,76 - 3,06]	0,2590

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Rapports annuels de rein, téléchargeables sur le site de l'agence de la biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/article/142>. Consulté le 17 août 2010.
- [2] Stengel B et al. Epidemiology of chronic kidney disease in France. *Presse Médicale*, 36 :1811–1821, 2007.
- [3] Couchaud C. Le registre du Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 9-10 :75–77, 2010.
- [4] L'insuffisance rénale chronique : situation actuelle et enjeux. <http://www.ameli.fr/espace-presse/communiques-et-dossiers-de-presse/les-derniers-communiques-de-la-caisse-nationale/detail-d-un-communique/1082.php>, 2010. Consulté le 17 août 2010.
- [5] Ojo AO et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12 :589–597, 2001.
- [6] Koo DDH et al. Cadaver versus living donor kidneys : Impact of donor factors on antigen induction before transplantation. *Kidney International*, 56 :1551–1559, 1999.
- [7] Port FK et al. Comparison of Survival Probabilities for Dialysis Patients vs Cadaveric Renal Transplant Recipients. *The Journal of the American Medical Association*, 270(11) :1339–1343, 1993.
- [8] Wolfe RA et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *The New England Journal of Medicine*, 341 :1725–1730, 1999.
- [9] Hernandez D et al. Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation. *Transplantation Reviews*, 22(1) :21–26, 2008.
- [10] Kjellstrand CM et al. Cadaver transplantation versus hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 26 :611–624, 1980.
- [11] Hutchinson TA, Thomas DC, Lemieux JC, and Harvey CE. Prognostically controlled comparison of dialysis and renal transplantation. *Kidney International*, 26 :44–51, 1984.
- [12] Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B*, 34 :187–220, 1972.
- [13] Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, and Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure : evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9 :2135–2141, 1998.

- [14] Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, and Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(5) :917–922, 2000.
- [15] Medin C et al. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 15 :701–704, 2000.
- [16] McDonald SP and Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001 . *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17 :2212–2219, 2002.
- [17] Oniscu GC, Brown H, and Forsythe JLR. Impact of Cadaveric Renal Transplantation on Survival in Patients Listed for Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16 :1859–1865, 2005.
- [18] Moers C, Kornmann NS, Leuvenink HG, and Ploeg RJ. The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation*, 88(4) :542–552, 2009.
- [19] Port FK et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival : an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*, 74(9) :1281–1286, 2002.
- [20] Akl A et al. Identification and analysis of mortality related to renal transplantation in kidney graft recipients : a relative survival approach. (*Soumis*), 2010.
- [21] Ederer F, Axtell LM, and Cutler SJ. The relative Survival Rate : A Statistical Methodology. *National Cancer Institute Monograph*, 6 :101–121, 1961.
- [22] Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, and Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival : elements for further discussion. *Statistics in Medicine*, 9 :529–538, 1990.
- [23] Pohar M and Stare J. Making relative survival analysis relatively easy. *Computers in Biology and Medicine*, 37 :1741–1749, 2007.
- [24] Kaplan EL and Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53 :457–481, 1958.
- [25] Pan W and Chappell R. A Nonparametric Estimator of Survival Functions for Arbitrarily Truncated and Censored Data. *Lifetime Data Analysis*, 4 :187–202, 1998.
- [26] Bagdanovicius V and Nikulin M. *Accelerated Life Models. Modeling and Statistical Analysis*, volume 94. Monographs on Statistics and Applied Probability, 2002.
- [27] Berkson J. *The calculation of survival rates*. In *Carcinoma and Other Malignant Lesions of the Stomach*, Walters W, Gray HK, Priestley JT (eds), Philadelphia : Sanders, 1942.
- [28] Hakulinen T and Tenkanen L. Regression Analysis of Relative Survival Rates. *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)*, 36 :309–317, 1987.
- [29] Andersen PK et al. A Cox regression model for relative mortality and its application to diabetes mellitus survival data. *Biometrics*, 41 :921–932, 1985.

- [30] Pohar M and Stare J. Relative survival analysis in R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 81 :272–278, 2006.
- [31] Collins AJ et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 34 :1065–1074, 1999.
- [32] Deddens JA et al. Results of treatment in patients with end-stage renal disease : A multivariate analysis of risk factors and survival in 341 successive patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 5 :10–18, 1985.
- [33] Revanur VK et al. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clinical Transplantation*, 15 :89–94, 2001.
- [34] Held PJ et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis : Comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney International*, 45 :1163–1169, 1994.
- [35] Ferton SSA et al. Hemodialysis Versus Peritoneal Dialysis : A Comparison of Adjusted Mortality Rates. *American Journal of Kidney Diseases*, 30(3) :334–342, 1997.
- [36] Buckley JD. Additive and multiplicative models for relative survival rates. *Biometrics*, 40 :51–62, 1984.

Résumé

L'identification des facteurs de risque de mortalité significativement liés à la transplantation rénale est d'une grande importance pour optimiser la greffe de ces organes rares. Dans ce contexte, une analyse de survie a été réalisée pour identifier les facteurs liés à la survie relative des patients transplantés en comparaison aux patients dialysés. Notre cohorte inclut 2245 adultes qui ont reçu un seul greffon entre 1996 et 2010. Deux méthodes ont été utilisées pour estimer le risque de mortalité après la transplantation. L'étude de la mortalité globale en transplantation à partir du modèle de Cox a permis de montrer plusieurs facteurs de risque. Parmi ces facteurs, on note notamment les receveurs âgés de plus de 55 ans (RR=2,21) et les receveurs ayant des antécédents cardio-vasculaires (RR=1,79). L'approche de la survie relative multiplicative montre que le risque relatif de décéder chez les plus de 55 ans par rapport au moins de 55 ans est deux fois plus important en dialyse qu'en transplantation ($p=0,0011$). De plus, la transplantation semble diminuer la mortalité due au diabète ($p=0,0065$). Cette approche offre des résultats originaux par rapport aux données de la littérature.

Mots-clés : Transplantation, Dialyse, Modèles de survie, Survie relative

Abstract

The identification of mortality risk factors which are significantly related to transplantation is of great importance to optimize the use of scarce organs. Within this context, a survival analysis was used to identify factors associated with transplanted patients related survival in comparison to dialysis patients. Our cohort included 2,245 adults patients who have been transplanted between 1996 and 2010. Two different methods were used to estimate mortality risk after transplantation. In the covariate-adjusted analysis, Cox model concludes that some factors are associated with overall mortality in transplantation. Among these factors, the elderly recipients (RR=2.21) and recipients with cardiovascular history (RR=1.79) are concerned. Using multiplicative relative survival model, the mortality risk associated with elderly recipients in comparison to young patients is more important in dialysis than after transplantation ($p=0.0011$). Transplantation seems also beneficial for diabetics patients compared to dialysis ($p=0.0065$). This relative survival approaches offers original results among the existing literature in this fields.

Key-words : Transplantation, Dialysis, Survival models, Relative survival