

Utilisation de la survie relative pour comparer le risque de décès des patients transplantés rénaux par rapport aux patients restés en dialyse après inscription sur liste d'attente

Marine Lorent, Yohann Foucher, Katy Trébern-Launay et Magali Giral

EA 4275 - SPHERE bioStatistics, Pharmacoepidemiology and Human sciEnces REsearch, Université de Nantes.
Institut de Transplantation, Urologie, Néphrologie (ITUN), Inserm U1064, CHU de Nantes.

19 Mars 2015

Introduction

Contexte

Objectif

Méthodes

Estimation du risque attendu

Modélisation du risque relatif à la transplantation

Résultats

Discussion

Introduction

Contexte

Objectif

Méthodes

Estimation du risque
attendu

Modélisation du
risque relatif à la
transplantation

Résultats

Discussion

⇒ 2 traitements possibles :

- la **dialyse**
- la **transplantation rénale**

Constats :

- Transplantation = traitement de choix de l'IRT
 - Gain en survie
 - Gain en qualité de vie
 - Coût inférieur
- Pénurie de greffons

Objectif : Améliorer l'efficacité de la transplantation

- Adapter la prise en charge
- **Optimiser l'allocation des greffons**

Introduction

Contexte

Objectif

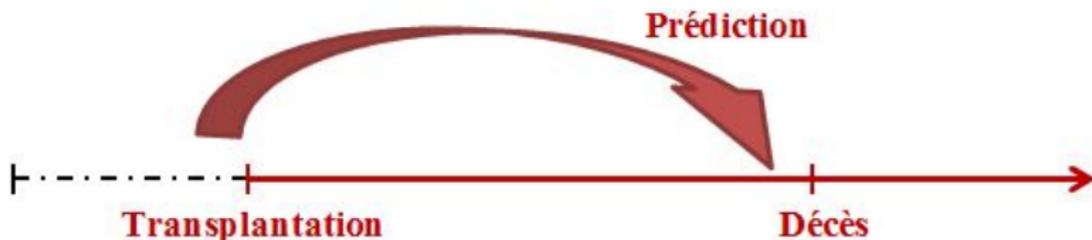
Méthodes

Estimation du risque attendu

Modélisation du risque relatif à la transplantation

Résultats

Discussion



✓ J0 : Pré-greffe

⇒ Nécessité d'identifier les patients avec le **plus de bénéfices** et le **moins de risque** pour la transplantation

⇒ Etude de la mortalité liée à la transplantation en utilisant une **population de référence** adaptée au contexte =

Patients dialysés inscrits sur liste d'attente (LAT)

Introduction

Contexte

Objectif

Méthodes

Estimation du risque attendu

Modélisation du risque relatif à la transplantation

Résultats

Discussion

Phase de surmortalité ⇒ 1 à 3 mois post-transplantation selon les auteurs :

- Port et al. (JAMA, 1993)
- Rabbat et al. (JASN, 2000)
- Oniscu et al. (JASN, 2005)
- Merion et al. (JAMA, 2005)
- Gill et al. (Kidney Int, 2005)
- Rao et al. (Transplantation, 2009)

Limites :

- ✓ Inclusion de l'ensemble des patients dialysés
 - ✓ Dates d'origine différentes pour les 2 groupes
 - ✓ Nombre limité de facteurs d'ajustement
- ⇒ **Comparabilité imparfaite des groupes**

Etude de Wolfe et al. (New England, 1999)

⇒ Méthodologie adéquate :

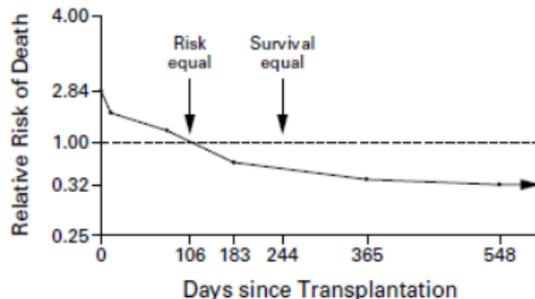
- **Modèle de Cox**

Transplantation : variable explicative dépendante du temps

- **Objectif : Evaluer l'effet de la transplantation**

⇒ Résultats :

- **A court terme** : risque > chez les transplantés
- **A 106 jours** : inversion du rapport de risques
- **A long terme** : risque > chez les dialysés



⇒ **Limites** :

- Seules les variables communes aux transplantés et aux dialysés pouvaient être analysées
- Nécessité d'un numéro d'identification unique des patients. Modèle inapplicable en France.

Introduction

Contexte

Objectif

Méthodes

Estimation du risque
attenduModélisation du
risque relatif à la
transplantation

Résultats

Discussion

👉 Modéliser la **mortalité relative** des patients transplantés par rapport à celle de patients comparables restés en dialyse et inscrits sur LAT

- Identifier des profils de **sur-risque** ou de **sous-risque** de décès par rapport à la dialyse
- Estimer le **temps de transition** post-transplantation correspondant au passage d'un **excès de risque** de décès à un **défaut de risque** de décès des transplantés par rapport aux dialysés

Résultats - 9852 patients dialysés inscrits sur LAT (REIN)

✓ Au cours du suivi :

- 436 patients **décédés**
- 7550 patients **transplantés**

✓ Facteurs associés à la **probabilité de décéder avant d'être transplanté** :

- l'âge
- les antécédents (cardiaques, vasculaires, de diabète et de néoplasie)
- le groupe sanguin (O ou B versus A ou AB)
- la durée de dialyse avant inscription sur LAT
- l'immunisation anti-HLA de classe I

✓ Facteurs associés à la **vitesse de survenue de la transplantation** :

- transplantation **précoce** : l'âge
- transplantation **retardée** : l'IMC, le groupe sanguin (O ou B) et l'immunisation anti-HLA de classe I et de classe II

- Patients issus de DIVAT
- Adultes au moment de l'inscription sur LAT
- Transplantés pour la 1ère fois à partir de 1996
- Centres historiques de DIVAT : Nantes, Necker, Nancy, Montpellier, Toulouse et Lyon
- Transplantés à partir d'un greffon provenant d'un donneur décédé
- Traités par dialyse à partir de 1995

⇒ **TOTAL = 3941 patients transplantés**

Remarque

Tous les décès étaient pris en compte, y compris les décès post-retour en dialyse



Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inscription sur LAT

Caractéristiques	Transplantés (N = 3941)		Dialysés (N = 9852)		p-value*
	Effectif	%	Effectif	%	
Sexe masculin	2462	62,5	6173	62,7	0,8537
Age (années), ref : < 40					<0,0001
40 - 49	900	22,8	1971	20,0	
50 - 59	1198	30,4	2981	30,3	
≥ 60	899	22,8	2845	28,9	
IMC (kg.m ⁻²), ref : 18 - 30					<0,0001
< 18	165	4,2	362	3,7	
> 30	475	12,1	1538	15,6	
Durée de dialyse avant inscription (années) ref : < 1					0,0009
1 - 2	779	19,8	2152	21,8	
≥ 2	698	17,7	1880	19,1	
Année d'inscription sur liste (année), ref : < 2004					<0,0001
1er Janvier 2004 - 7 Juillet 2009	1820	46,2	5259	53,4	
7 Juillet 2009 - 31 Décembre 2011	718	18,2	3658	37,1	
Groupe sanguin, ref : A et AB					<0,0001
O	1564	39,7	4417	44,8	
B	413	10,5	1094	11,1	
Maladie initiale, ref : Glomérulonéphrite					<0,0001
Néphropathie diabétique	385	9,8	1276	13,0	
Néphropathie vasculaire	338	8,6	1207	12,3	
Pyélonéphrite	355	9,0	559	5,7	
Autre maladie et cause inconnue	1690	42,9	4294	43,6	
Antécédent de diabète	562	14,3	1960	19,9	<0,0001
Antécédent d'hypertension artérielle	3211	81,5	7527	76,4	<0,0001
Antécédent vasculaire	474	12,0	1129	11,5	0,3625
Antécédent cardiaque	1080	27,4	1981	20,1	<0,0001
Antécédent de néoplasie	291	7,4	304	3,1	<0,0001
Antécédent d'hépatite B ou C	174	4,4	283	2,9	<0,0001
Immunisation anti-HLA de classe I positive	867	22,0	1690	17,2	<0,0001
Immunisation anti-HLA de classe II positive	714	18,1	982	10,0	<0,0001

* Test du χ^2 d'indépendance. NA : Nombre de données manquantes. IMC, Indice de Masse Corporelle ; HLA, Human Leukocyte Antigen

Définition du modèle de survie relative à risques multiplicatifs

- **Principe** : Survie **observée** corrigée par la survie **attendue** estimée à partir d'un groupe de référence

⇒ **Objectifs** :

- Identifier les **variables associées à la mortalité relative** à la transplantation
- Estimer le **temps de transition** à partir duquel le risque de décès post-transplantation devient inférieur à celui observé en dialyse

- Introduction
- Contexte
- Objectif
- Méthodes
 - Estimation du risque attendu
 - Modélisation du risque relatif à la transplantation
- Résultats
- Discussion

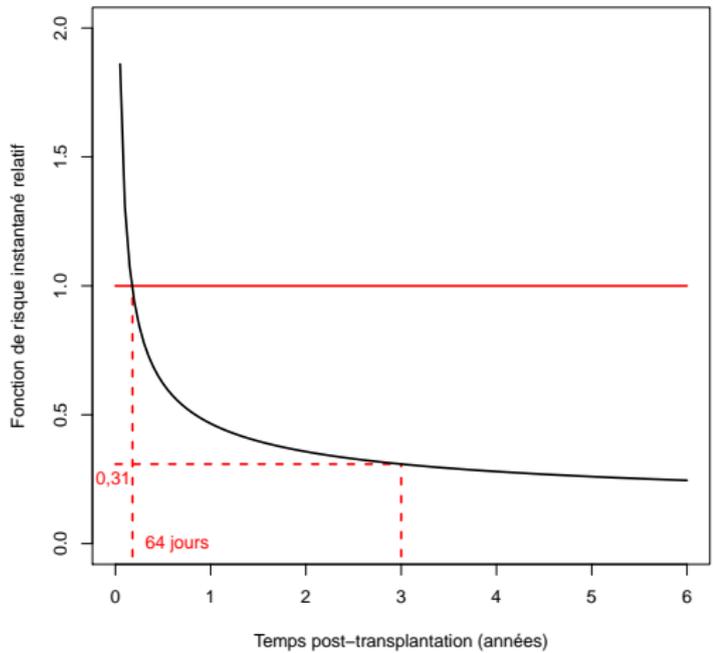
Interprétation des paramètres du modèle

- ✓ **Variables prises en compte uniquement dans le risque de décès relatif à la transplantation**
 - ⇒ interprétation identique à celle d'un RR d'un modèle à risque proportionnel estimé chez les transplantés

- ✓ **Variables déjà prises en compte dans le risque de décès attendu en dialyse**
 - ⇒ l'effet lié à ce type de variable est \neq dans les 2 groupes :
 - **risque relatif > 1** : effet de la variable **plus important** chez les transplantés par rapport aux dialysés
 - **risque relatif < 1** : effet de la variable **moins important** chez les transplantés par rapport aux dialysés

Modèle à risques multiplicatifs sans variable explicative

- Introduction
- Contexte
- Objectif
- Méthodes
 - Estimation du risque attendu
 - Modélisation du risque relatif à la transplantation
- Résultats
- Discussion



- ⇒ En moyenne, risque de décès plus élevé chez les transplantés pendant les **64 premiers jours** (*Wolfe et al.* : 106 jours)
- ⇒ Risque relatif à 3 ans post-transplantation : **0,31** (*Wolfe et al.* : 0,32)

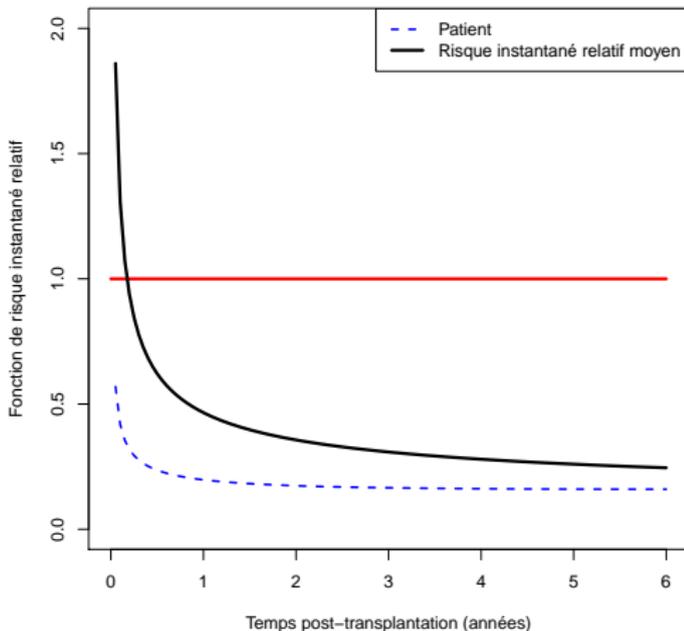
Variables explicatives de la mortalité relative

- Introduction
- Contexte
- Objectif
- Méthodes
 - Estimation du risque attendu
 - Modélisation du risque relatif à la transplantation
- Résultats
- Discussion

	RR	IC à 95%	p-value
Variables seulement prises en compte dans le risque relatif aux transplantés			
Sexe du receveur (homme / femme)	1,32	[1,08 ; 1,61]	0,0064
Age du donneur (années), ref : < 50			
50 - 59	1,50	[1,16 ; 1,95]	0,0021
≥ 60	1,62	[1,24 ; 2,13]	0,0005
Sérologie CMV du donneur (positive / négative)	1,24	[1,04 ; 1,48]	0,0183
Temps d'ischémie froide (heures), ref : < 24			
24 - 36	1,01	[0,82 ; 1,25]	0,9343
> 36	1,48	[1,09 ; 2,02]	0,0121
Variables déjà prises en compte dans le risque attendu			
Age du receveur (années), ref : < 40			
40 - 49	1,35	[0,94 ; 1,94]	0,1066
50 - 59	1,72	[1,21 ; 2,45]	0,0023
≥ 60	2,16	[1,49 ; 3,15]	0,0001
IMC (kg.m ⁻²), ref : 18 - 30			
< 18	1,14	[0,73 ; 1,78]	0,5640
> 30	1,41	[1,11 ; 1,80]	0,0045
Durée de dialyse avant inscription (année), ref : < 1			
1 - 2	1,19	[0,95 ; 1,48]	0,1323
≥ 2	1,31	[1,04 ; 1,64]	0,0209
Année d'inscription sur liste (année), ref : < 2004			
1er Janvier 2004 - 7 Juillet 2009	1,13	[0,93 ; 1,37]	0,2204
7 Juillet 2009 - 31 Décembre 2011	1,31	[0,84 ; 2,06]	0,2356
Groupe sanguin, ref : A et AB			
O	1,60	[1,32 ; 1,92]	< 0,0001
B	1,58	[1,16 ; 2,17]	0,0042
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,33	[1,11 ; 1,60]	0,0025
Immunisation anti-HLA de classe I (positive / négative)	2,19	[1,73 ; 2,78]	< 0,0001
Immunisation anti-HLA de classe II (positive / négative)	1,40	[1,07 ; 1,82]	0,0127

CMV, Cytomegalovirus ; IMC, Indice de Masse Corporelle

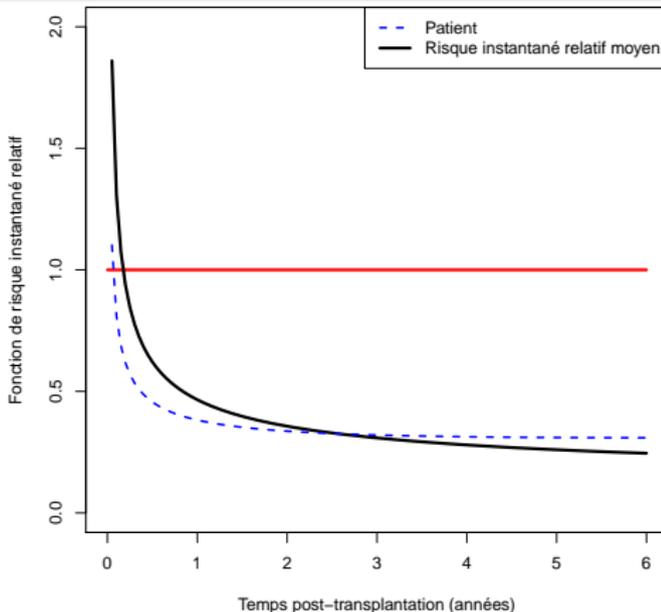
Fonction de risque relatif prédite individuelle - Exemple 1



Patient avec **très peu** de facteurs de risque :

- Homme, 50 à 60 ans et donneur de 50 à 60 ans.
- ⇒ **Aucune phase d'excès de risque de décès**

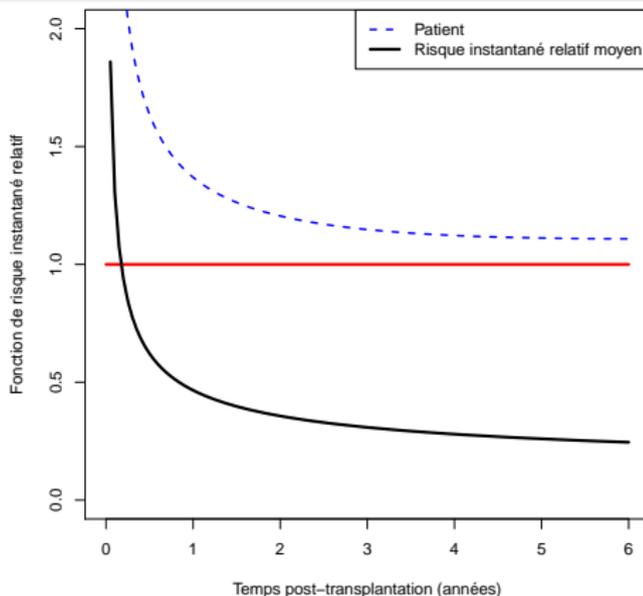
Fonction de risque relatif prédite individuelle - Exemple 2



Patient avec quelques facteurs de risque :

- Homme, 50 à 60 ans, antécédents cardiaques, durée de dialyse avant inscription > 2 ans.
- ⇒ Phase d'**excès de risque** de décès de **24 jours**

Fonction de risque relatif prédite individuelle - Exemple 3



Patient avec de nombreux facteurs de risque :

- Homme, + 60 ans, antécédents cardiaques, obèse, dialyse avant inscription > 2 ans, groupe O, immunisation anti-HLA classe II positive, donneur de 50 à 60 ans et ischémie froide de 24 à 36h

⇒ Aucune phase de **sous-risque** de décès

Introduction

Contexte

Objectif

Méthodes

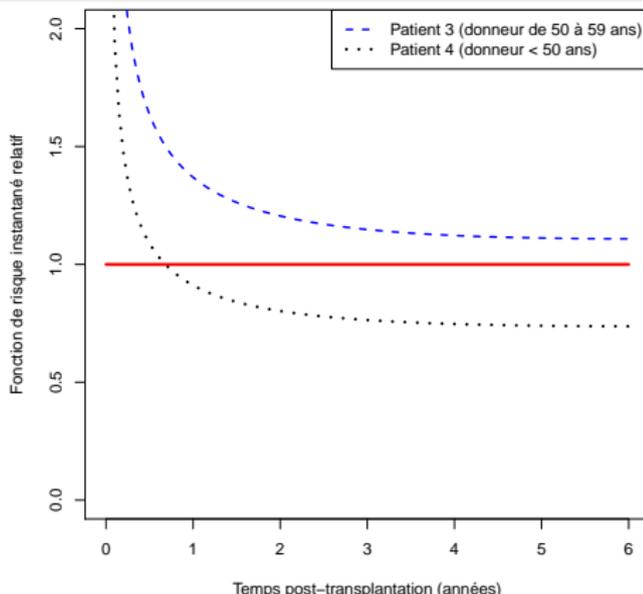
Estimation du risque attendu

Modélisation du risque relatif à la transplantation

Résultats

Discussion

Fonction de risque relatif prédite individuelle - Exemple 4



Patient avec de nombreux facteurs de risque :

- Homme, + 60 ans, antécédents cardiaques, obèse, dialyse avant inscription > 2 ans, groupe O, immunisation anti-HLA classe II positive, **donneur de 50 à 60 ans** et ischémie froide de 24 à 36h
- ⇒ Phase d'**excès de risque** de décès de **248 jours** (≈ 8 mois)

Introduction

Contexte

Objectif

Méthodes

Estimation du risque attendu

Modélisation du risque relatif à la transplantation

Résultats

Discussion

⇒ **Approche originale** permettant

- de comparer l'effet de facteurs de risque sur 2 populations : **7 variables** avaient des **effets** \neq dans chacun des groupes (l'âge, l'IMC, la durée de dialyse avant inscription, le groupe sanguin, les antécédents cardiaques et l'immunisation anti-HLA de classes I,II)
- d'ajuster sur des facteurs spécifiques aux transplantés (l'âge du donneur, la sérologie CMV du donneur et l'ischémie froide)

⇒ Identification de **profils de patients** avec un bénéfice **tardif** ou **précoce** de la transplantation

⇒ Information temporelle utile pour la décision de transplantation

Principales limites :

- Pas d'évaluation des capacités pronostiques du modèle
- Non prise en compte de la qualité de vie du patient

Introduction

Contexte

Objectif

Méthodes

Estimation du risque attendu

Modélisation du risque relatif à la transplantation

Résultats

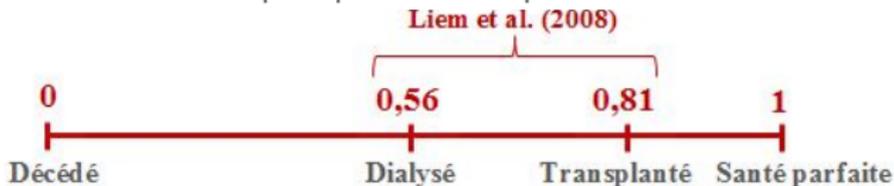
Discussion

Qualité de vie des patients

- ✓ Prise en compte de la **qualité de vie** du patient dans le modèle à risques multiplicatifs (Gain en qualité de vie après une transplantation rénale reconnue dans la littérature)

⇒ Intégration de la qualité de vie dans le modèle par l'intermédiaire d'**Utilités** et de **QALYs**

- **Utilité** : Indicateur qui représente la qualité de vie dans un état



- **QALYs** (Quality Adjusted Life Year) : Transpositions des utilités sur une échelle de temps

- ⇒ Possibilité d'apprécier le **bénéfice réel** de la transplantation pour un patient.
- ⇒ Outil utile au clinicien pour la **décision de transplantation**

Introduction

Contexte

Objectif

Méthodes

Estimation du risque attendu

Modélisation du risque relatif à la transplantation

Résultats

Discussion

Références

- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, AO Ojo, *et al.* **Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant.** *N Engl J Med* 1999.
- Andersen PK, Borch-Johnsen K, Deckert T, *et al.* **A cox regression model for the relative mortality and its application to diabetes mellitus survival data.** *Biometrics* 1985.
- Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M, *et al.* **Competing Risks of Death and Transplantation for End-Stage Renal Disease Waitlisted Patients : a Mixture Model opening new Perspectives in Graft Allocation.** *Submitted.*
- Oniscu GC, Schalkwijk AAH, Johnson RJ, *et al.* **Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in scotland : cohort study.** *Bmj* 2003.
- Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, *et al.* **A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys : the kidney donor risk index.** *Transplantation* 2009.
- Liem YS, Bosch JL, Hunink MGM. **Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy : a systematic review and meta-analysis.** *Value Health* 2008.

- Introduction
- Contexte
- Objectif
- Méthodes
 - Estimation du risque attendu
 - Modélisation du risque relatif à la transplantation
- Résultats
- Discussion