



# Pronostic de la mortalité des patients transplantés rénaux : application à la cohorte DIVAT

Marine Lorent

► **To cite this version:**

| Marine Lorent. Pronostic de la mortalité des patients transplantés rénaux : application à la cohorte DIVAT. Statistiques [stat]. Université de Nantes, 2014. Français. <tel-01117554>

**HAL Id: tel-01117554**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01117554>**

Submitted on 17 Feb 2015

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

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

# Thèse de Doctorat

**Marine LORENT**

*Mémoire présenté en vue de l'obtention du  
**grade de Docteur de l'Université de Nantes**  
sous le label de L'Université Nantes Angers Le Mans*

École doctorale : **Biologie Santé**

Discipline : **Biologie, Médecine et Santé**

Spécialité : **Recherche clinique, Innovation technologique, Santé publique**

Unité de recherche : **EA 4275 SPHERE**

Soutenue le **19 Novembre 2014**

Thèse N° :

## **Pronostic de la mortalité des patients transplantés rénaux : application à la cohorte DIVAT**

### **JURY**

Rapporteurs : **Hélène JACQMIN-GADDA**, Directeur de recherche, Université de Bordeaux 2  
**Daniel ABRAMOWICZ**, Professeur, Hôpital Universitaire d'Anvers

Examineurs : **Caroline ELIE**, PH, Hôpital Universitaire de Necker  
**Roch GIORGI**, PU - PH, Université de Marseille

Directeur de Thèse : **Magali GIRAL**, PU - PH, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Co-encadrant de Thèse : **Yohann FOUCHER**, MCU, Université de Nantes



## **Résumé**

Le développement d'outils pronostiques de la mortalité des patients transplantés rénaux est essentiel pour l'amélioration de la prise en charge personnalisée. Néanmoins, cet objectif soulève de nombreuses questions méthodologiques et cliniques. Dans ce manuscrit, nous proposons un score de mortalité calculé à 1 an post-transplantation comportant de bonnes capacités pronostiques. Nous pensons que ce score pourrait être utile en pratique pour l'adaptation de la prise en charge des receveurs en complémentarité de l'évaluation du risque de retour en dialyse. Nous présentons également une nouvelle méthodologie, appelée courbes ROC nettes dépendantes du temps. Elle reprend le concept de survie nette et vise à évaluer les capacités d'un marqueur à prédire la mortalité en excès due à une pathologie, en prenant la population générale comme référence. Dans le contexte particulier de la transplantation rénale, la population de référence appropriée est celle des patients dialysés en attente de transplantation. Nous nous intéressons donc finalement à étudier la mortalité relative des patients transplantés par rapport à ceux restés en dialyse. Nous présentons ainsi les résultats originaux obtenus à partir d'un modèle de survie relative à risques multiplicatifs.

## **Abstract**

Development of mortality prognostic tools in kidney transplant patients is essential for improving individualized medical management. Nevertheless, this objective leads to methodological and clinical questions. In this manuscript, we propose a prognostic score of mortality calculated at 1 year post-transplantation with good prognostic capacities. We believe this score would be useful in practice for the adaptation of the health care complementary to the evaluation of the return-to-dialysis risk. We also present a new method, called net time-dependent ROC curves. The concept of net survival was used to evaluate the capacities of a marker to predict the excess mortality related to chronic disease, taking into account the general population as reference. In the specific context of kidney transplantation, a relevant reference population is patients treated by dialysis and awaiting transplantation. Thus, we are interested in studying the relative mortality of kidney transplant recipients compared with dialysis patients. We present the original results obtained using a relative survival model with multiplicative risks.



## Remerciements

A l'issue de ces trois années, les premières personnes que je tiens à remercier sont Magali Giral et Yohann Foucher, mes directeurs de thèse, pour m'avoir guidée, encouragée et conseillée tout au long de ce travail de recherche. Votre dynamisme, votre motivation, votre bonne humeur et votre disponibilité m'ont énormément aidée, j'ai apprécié travailler dans ces conditions. Votre professionnalisme et vos conseils toujours avisés m'ont beaucoup appris. Cette expérience à vos côtés a été un réel plaisir, merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

Je remercie Hélène Jacqmin-Gadda et Daniel Abramowicz qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse. Merci à Caroline Elie et Roch Giorgi pour leur participation au jury comme examinateurs. Mes remerciements vont également à Pierre Joly et Christoph Combes-cure, les membres du comité de suivi de thèse, pour leurs remarques et suggestions qui ont permis la progression de ce travail.

Je souhaiterais également remercier Véronique Sébille, directrice de l'EA4275-SPHERE, pour m'avoir accueillie au sein de l'équipe et m'avoir offert des conditions de travail favorables et agréables.

Un merci tout particulier à Katy-Trebern-Launay pour ses précieux conseils, sa relecture minutieuse et ses nombreux encouragements.

Merci évidemment à toute l'équipe DIVAT-SPHERE : Florence, Marie-Cécile, Anne-Hélène, Sandra, Haifa, Etienne, Florent, Pascal, Grégoire et Philippe. Nos nombreux échanges lors de la réunion d'équipe hebdomadaire ont largement contribué à la réalisation de ce projet. Je n'oublie pas de remercier les collègues de l'EA4275-SPHERE : Alice, Marie-Anne, Fanny, Myriam, Emmanuelle, Murielle, Jean-Benoît et Bastien. Merci à tous pour la bonne ambiance qui règne au labo.

Toute ma gratitude revient à mes parents. Tout au long de mon cursus, vous m'avez toujours suivi dans mes choix. Vous avez su me donner toutes les chances pour réussir. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci maman pour la relecture du mémoire.

J'adresse également un immense merci à ma famille et mes amis qui m'ont toujours soutenue et encouragée durant ces trois années et même depuis bien plus longtemps. Merci à mes trois frères Clément, Jean et Alexis, mes cousins, ma belle famille, mamie Marthe, la famille Juvin et tous mes amis de divers horizons. C'est aussi grâce à vous tous si j'ai pu mener à bien ce travail. Merci d'avoir toujours cru en moi.

Enfin, mes ultimes remerciements vont bien sur à Ludo, tu as su me supporter, m'épauler et me remonter le moral, avec une patience infinie, durant ces années chargées en projets et pas de tout repos. Ton soutien sans faille et tes multiples encouragements ont été décisifs dans ce travail. Merci d'être à mes côtés.

Je dédie cette thèse à Papy Xavier.

## Valorisations scientifiques

### Publications

- Lorent M, Giral M, Foucher Y. Net time-dependent ROC curves : a solution for evaluating the accuracy of a marker to predict disease-related mortality. *Statistics in Medicine*, 33(14) : 2379-2389, 2014.
- Lorent M, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Morelon E, Buron F, Giral M. Mortality prediction after the first year of kidney transplantation : a perspective for improving the efficiency of recipient follow-up (in submission).
- Dantan E, Combescure C, Lorent M, Ashton-Chess J, Daguin P, Class JM, Giral M, Foucher Y. An original approach was used to better evaluate the capacity of a prognostic marker using published survival curves. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67 : 441-448, 2014.
- Foucher Y, Ahmed A, Rousseau V, Trébern-Launay K, Lorent M, Kessler M, Ladrière M, Legendre C, Kreis H, Rostaing L, Kamar N, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Daurès JP, Soullillou JP, Giral M. An alternative approach to estimate age-related mortality of kidney transplant recipients compared to the general population : results in favor of old-to-old transplantations. *Transplant International*, 27 : 219-225, 2014.

## Communications scientifiques

### Présentations orales

- Lorent M, Giral M, Foucher Y. Net time-dependent ROC curves : a solution for evaluating the accuracy of a marker to predict disease-related mortality. *International Society for Clinical Biostatistics (ISCB)*, Bergen (Norway), August 2012.



- Lorent M, Foucher Y, Giral M. Courbes ROC dépendantes du temps : méthode d'évaluation de la capacité d'un marqueur à prédire la mortalité liée à l'insuffisance rénale terminale chez des patients transplantés rénaux. *Société Francophone de transplantation (SFT)*, Nantes (France), Décembre 2012.
- Lorent M, Giral M, Foucher Y. Courbes ROC nettes dépendantes du temps : une méthode d'évaluation de la capacité d'un marqueur à prédire la mortalité spécifiquement liée à une maladie. *Société Française de Statistique (SFDS)*, Rennes (France), Juin 2014.

## **Posters**

- Lorent M, Foucher Y, Giral M. Net time-dependent ROC curves : a new method for evaluating the accuracy of a marker to predict mortality related to end-stage renal disease in kidney transplant recipients. *American Transplant Congress (ATC)*, Seattle (USA), May 2013.
- Lorent M, Foucher Y, Giral M. Net time-dependent ROC curves : a new method for evaluating the accuracy of a marker to predict mortality related to end-stage renal disease in kidney transplant recipients. *European Society for Organ Transplantation (ESOT)*, Vienna (Austria), September 2013.
- Lorent M, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Morelon E, Buron F, Giral M. The 1-year RRS : a Recipient Risk Score for robust prediction of the mortality after the first year of kidney transplantation. *World Transplant Congress (WTC)*, San Francisco (USA), July 2014.

# Table des matières

<b>Liste des tableaux</b>	<b>11</b>
<b>Table des figures</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE I - INTRODUCTION</b>	<b>15</b>
L'insuffisance rénale chronique .....	17
Adaptation de la prise en charge des transplantés .....	19
Survie relative.....	21
Mortalité des transplantés par rapport aux dialysés .....	22
Objectifs et structure de la thèse.....	24
<b>PARTIE II - MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	<b>27</b>
<b>1 Matériels</b>	<b>29</b>
1.1 La cohorte DIVAT ( <a href="http://www.divat.fr">www.divat.fr</a> ) .....	29
1.2 Le registre REIN .....	36
<b>2 Notions de base</b>	<b>39</b>
2.1 Sensibilité et spécificité dépendantes du temps.....	39

2.2 Valeurs prédictives dépendantes du temps .....	42
2.3 Courbes ROC dépendantes du temps .....	44
2.4 Net Reclassification Index (NRI) .....	45
2.5 Modèles de survie paramétriques à risques proportionnels .....	46
2.6 Modèle semi-paramétrique de Cox .....	49
2.7 Modèle de survie relative à risques additifs .....	49
2.8 Modèle de survie relative à risques multiplicatifs .....	53
<b>PARTIE III - ETUDES ET RÉSULTATS</b>	<b>57</b>
<b>3 Pronostic de la mortalité chez les transplantés</b>	<b>59</b>
3.1 Introduction .....	59
3.2 Patients et Méthodes .....	61
3.3 Résultats .....	65
3.4 Discussion .....	72
<b>4 Courbes ROC nettes dépendantes du temps</b>	<b>77</b>
4.1 Introduction .....	77
4.2 Méthode .....	79
4.3 Etude de simulations .....	82
4.4 Application : Pronostic de la mortalité en transplantation rénale .....	87
4.5 Discussion .....	90
<b>5 Etude de la mortalité des transplantés par rapport aux dialysés</b>	<b>95</b>
5.1 Introduction .....	95

5.2 Patients et Méthodes .....	97
5.3 Résultats .....	105
5.4 Discussion .....	110
<b>PARTIE IV - DISCUSSION</b>	<b>115</b>
<b>Discussion et perspectives</b>	<b>117</b>
Discussion générale.....	117
Perspectives méthodologiques .....	120
<b>ANNEXES</b>	<b>127</b>
<b>A Publication dans <i>Transplant International</i></b>	<b>129</b>
<b>B Publication dans le <i>Journal of Clinical Epidemiology</i></b>	<b>137</b>
<b>C 1-year RRS - Calculateur en ligne</b>	<b>147</b>
C.1 Masque de saisie .....	148
C.2 Fichier de résultats du calculateur en ligne .....	149
<b>D Manuscrit soumis à publication</b>	<b>157</b>
<b>E Publication dans <i>Statistics in Medicine</i></b>	<b>181</b>
<b>F Démonstration</b>	<b>193</b>
<b>G Modèle à risques multiplicatifs - Analyse univariée</b>	<b>195</b>

**H Survie patient chez les transplantés 197**

**BIBLIOGRAPHIE 199**

# Liste des tableaux

3.1	Caractéristiques quantitatives du receveur et du donneur dans les échantillons d'apprentissage et de validation, le jour de la transplantation et à 1 an. . . . .	65
3.2	Caractéristiques qualitatives du receveur, du donneur et de la transplantation dans les échantillons d'apprentissage et de validation, le jour de la transplantation et à 1 an. . . . .	66
3.3	Résultats du modèle de survie paramétrique multivarié estimé à partir de l'échantillon d'apprentissage ( $n = 2291$ ). Les paramètres d'échelle et de forme de la fonction de risque de base estimée à partir d'une distribution de Weibull étaient respectivement de $\nu = 1436,55$ et $\sigma = 1,33$ , équation (2.20). . . . .	69
4.1	Résultats du scénario 1 pour lequel la mortalité observée était exclusivement liée à la maladie. . . . .	85
4.2	Résultats du scénario 2 pour lequel les décès pouvaient être soit attendus soit en lien avec la maladie. La mortalité liée à la maladie dépendait uniquement de $X$ . . . . .	86
4.3	Résultats du scénario 3 pour lequel les décès pouvaient être soit attendus soit en lien avec la maladie. La mortalité liée à la maladie dépendait du sexe, de l'année de naissance et de $X$ . . . . .	86
5.1	Modèle de mélange paramétrique multivarié de compétition entre la transplantation et le décès pour les patients dialysés, après inscription sur liste. . . . .	103
5.2	Caractéristiques démographiques des patients transplantés et des patients dialysés inscrits sur liste d'attente séparément. . . . .	107
5.3	Résultats du modèle multivarié paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs basé sur 3884 patients transplantés rénaux. . . . .	112

G.1	Résultats univariés du modèle de survie relative à risques multiplicatifs selon une approche paramétrique basé sur 3941 patients transplantés rénaux. . . . .	196
H.1	Analyse multivariée de la survie patient estimée à partir d'un modèle de Cox appliqué aux patients transplantés (N = 3884, 57 patients ont été exclus car ils présentaient au moins une donnée manquante pour l'une des variables du modèle). . . . .	197

## Table des figures

3.1	Survie du patient estimée à partir de (i) l'estimateur non-paramétrique de Kaplan-Meier (ii) un modèle paramétrique avec une fonction de risque modélisée selon une distribution de Weibull (équation 2.20, paramètre d'échelle $\sigma = 53,14$ et paramètre de forme $\nu = 1,23$ ) en fonction du temps depuis le premier anniversaire de la transplantation (échantillon d'apprentissage, $n=2291$ ). . . . .	64
3.2	Estimation de courbes ROC dépendantes du temps pour évaluer les capacités pronostiques de 3 différents marqueurs à 10 ans post-transplantation. L'analyse a été réalisée sur la totalité de la cohorte ( $n = 3439$ ). . . . .	68
3.3	Estimation de courbes ROC dépendantes du temps pour évaluer les capacités pronostiques de 4 différents marqueurs à 10 ans post-transplantation. L'analyse a été réalisée sur l'échantillon de validation ( $n = 1148$ ). . . . .	71
3.4	Courbes de survie du patient estimées à partir de l'échantillon de validation, selon les groupes de risque définis par un RRS à un an inférieur ou supérieur à 0,23. . . . .	72
3.5	Courbes de survie nette du patient estimées à partir de l'échantillon de validation, selon les groupes de risque définis par un RRS à un an inférieur ou supérieur à 0,23. La survie nette (survie patient dans le cas où la seule cause de décès possible est en lien avec la transplantation) est obtenue en retirant la mortalité attendue observée dans la population générale. . . . .	73
4.1	Estimation des fonctions de survie nette et globale en fonction du temps depuis le premier anniversaire de la transplantation ( $n = 1230$ ). . . . .	89
4.2	Courbes ROC dépendantes du temps nette et globale associées au score de Hernandez et al. pour un pronostic de la mortalité à 10 ans ( $n = 1230$ ). . . . .	90



4.3	Courbes ROC dépendantes du temps nette et globale associées au score de Baskin-Bey et al. (RRS) pour un pronostic de la mortalité à 10 ans (n = 1230).	91
4.4	Courbes ROC dépendantes du temps nette et globale associées au RRS à 1 an pour un pronostic de la mortalité à 10 ans (n = 1230). . . . .	92
5.1	Evolution de la fonction de risque instantané relatif (estimée à partir d'un modèle à risques multiplicatifs sans covariable) selon le temps post-transplantation (N = 3941). . . . .	108
5.2	Exemples de fonctions de risque instantané relatif prédites individuelles selon le temps post-transplantation. . . . .	111

## **Partie I - Introduction**



## L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance Rénale Chronique (IRC) se définit par une diminution prolongée et irréversible de la fonction rénale. Actuellement en France, l'IRC touche près de trois millions de patients et sa prévalence est en progression constante, en lien avec le vieillissement de la population et l'augmentation des pathologies cardiovasculaires et métaboliques. L'IRC peut aboutir à une Insuffisance Rénale Terminale (IRT) qui nécessite le recours à un traitement de suppléance : l'épuration extra-rénale (dialyse) ou la transplantation rénale. Le registre français du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) estimait la prévalence de l'IRT à 73500 personnes en France en 2012. Parmi celles-ci, 56% étaient suppléés par dialyse et 44% avaient un greffon rénal fonctionnel. Ainsi l'IRT constitue un véritable problème de santé publique avec un coût à la fois social et humain particulièrement élevé et qui continue de progresser du fait de l'augmentation de l'incidence de la maladie [1] et de la progression de l'espérance de vie.

Une étude comparative de l'Agence de Biomédecine (ABM) a montré que les patients restant en dialyse avaient un risque de décès 2,5 fois supérieur à celui des patients transplantés. La transplantation rénale est aujourd'hui reconnue comme étant le traitement de choix de l'IRT en raison du gain en survie [2, 3, 4] et en qualité de vie [5, 6] par rapport à la dialyse. De plus, le coût de la transplantation est bien inférieur à celui de la dialyse [7, 8, 9]. Le coût moyen annuel d'une dialyse est évalué à plus de 70000 euros, alors que le coût d'une greffe de rein est estimée à 46000 euros la première année puis 7600 euros par an en moyenne les années suivantes. Le bénéfice de la transplantation est également montré par rapport aux patients dialysés inscrits sur liste d'attente de transplantation [4, 10, 11] et est retrouvé de façon globale et dans des sous-catégories de receveurs à risque accru d'échec de greffe : les receveurs âgés de plus de 60 ans [12, 13, 14, 15], ceux âgés de 70 à 75 ans [16, 17], les porteurs de comorbidités [7, 9, 18, 19], les obèses [20, 21] ou encore les diabétiques chez lesquels le bénéfice de la transplantation serait encore plus marqué que chez les non-diabétiques [2]. De plus, en modélisant la survie relative des patients transplantés par rapport à la mortalité attendue de la population générale, nous avons récemment confirmé le bénéfice de la transplantation pour les patients âgés [22] (Annexe A).

En pratique, l'accès à la transplantation reste difficile du fait de la pénurie de greffons, de contre-indications nombreuses à la transplantation (30 à 35% des patients inscrits sur liste d'attente sont mis en contre indication temporaire) ou encore de disparités régionales d'accès à la liste d'attente sur le territoire français [23, 24]. Lorsque les patients sont inscrits, leur accès à la transplantation est aussi limité par leur groupe sanguin et leur degré d'immunisation anti-HLA [25]. Oniscu et al. [26] ont montré sur des données écossaises, que ce sont les patients en meilleure santé (jeunes, sans comorbidité) qui accèdent le plus facilement à la liste d'attente. L'existence d'un diabète, d'une maladie cardiaque, d'une maladie vasculaire ou d'une néoplasie chez les dialysés sont des facteurs potentiellement responsables de leur accès limité à la liste d'attente de transplantation [27].

D'après le dernier rapport de l'ABM, 3044 greffes rénales ont été recensées en France en 2012 alors que 8942 patients étaient inscrits sur liste d'attente de transplantation au 1<sup>er</sup> janvier 2012 et que 4355 nouveaux patients ont rejoint la liste d'attente au cours de l'année. Ces chiffres illustrent la pénurie d'organes en France. Du fait de la rareté des donneurs, il semble donc important d'identifier les facteurs susceptibles d'influencer le succès de la transplantation rénale afin d'améliorer à la fois la survie du patient et du greffon.

L'adaptation du suivi des patients est en partie guidée par la connaissance des facteurs pronostiques liés à l'évolution du patient ou de son greffon. Sur un plan méthodologique, l'étude de ces facteurs potentiellement associés à la survie chez les patients transplantés est presque toujours basée sur l'estimateur de Kaplan-Meier [28] et/ou sur le modèle de Cox [29]. Ces modèles de survie permettent l'étude du temps d'apparition d'un événement unique (décès, retour en dialyse, ...). Ainsi, dans le cas où l'on s'intéresse à la survie du greffon, soit on censure les décès en considérant qu'ils sont indépendants de la transplantation, soit à l'inverse on se place dans le cadre le plus pénalisant en les considérant comme des échecs de la transplantation. La première solution (censure des décès) est critiquable puisque certains décès sont liés à la transplantation. Cela implique une surestimation de la survie. De plus, le modèle de Cox suppose une indépendance entre le processus de censure et le temps de survie étudié, ce qui n'est pas évident dans le contexte de la transplantation. La seconde approche (décès considérés comme des échecs de transplantation) est également discutable car de nombreux décès sont probablement indépendants de la transplantation.

Si on prend l'exemple du lien entre l'âge du receveur à la transplantation et l'évolution du patient transplanté, on note que de nombreuses études montrent une plus faible survie du greffon (sans censure des décès) et une plus faible survie du patient chez les receveurs les plus âgés [18, 30]. Il est effectivement attendu que les receveurs âgés présentent une mortalité plus importante. A l'inverse, si on s'intéresse uniquement à la survie du greffon en censurant les décès avec un greffon fonctionnel, de nombreuses études montrent l'absence de lien avec l'âge du patient [31, 32, 33, 34, 35]. Cette conclusion est valide si on fait l'hypothèse que la plus grande part de la mortalité est indépendante de la transplantation (censure non-informative). Cependant, on peut faire l'hypothèse qu'une partie de la mortalité est directement liée à la transplantation. Pour faire la part des choses, une solution serait de censurer uniquement les décès indépendants de la transplantation ou bien d'utiliser des modèles à risques compétitifs, mais la cause des décès est souvent méconnue et/ou non-attribuable. L'exemple des décès par cancers post-transplantation illustre ce point puisqu'il est difficile voire impossible de les attribuer au statut de transplanté sous immunosuppresseur ou non. Ce même exemple des décès par cancers peut être décliné en fonction des différents facteurs de risque connus comme le tabac, l'exposition solaire, l'alcool, etc.

## **Adaptation de la prise en charge des patients transplantés**

A l'heure actuelle, tous les patients transplantés rénaux bénéficient de stratégies de suivi post-transplantation "standardisées" suivant les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) ou les sociétés savantes en transplantation. Ce suivi post-transplantation vise à distinguer des sous groupes de patients à risque de perdre leur greffon ou de décès et d'adapter leur prise en charge en fonction du risque encouru. Cependant, le niveau de preuve sur lequel s'appuie la plupart de ces recommandations est relativement faible. Il revient alors au médecin, sur la base de son appréciation, de ses expériences et de ses connaissances théoriques d'adapter "au mieux" le suivi de ses patients transplantés. Le rythme du suivi des patients transplantés est donc relativement médecin-dépendant et centre-dépendant. Cette variabilité est d'autant plus importante que 1) il est difficile de prendre des décisions pronostiques à partir de facteurs de risque décrits par des rapports de risque (RR) ou des p-values [36, 37], 2) il existe une multi-

tude de facteurs de risque difficiles à synthétiser . et 3) chacun de ces facteurs de risque, pris un par un, possède de faibles capacités pronostiques [38]. L'idéal serait donc de mettre à disposition des cliniciens un outil qui permette d'apprécier le pronostic de la transplantation avec suffisamment de pertinence afin de les aider à décider, sur la base d'un rationnel scientifique, du suivi le plus adapté à leurs patients. Un tel outil permettrait, par exemple, de mettre en place un suivi personnalisé : plus intense pour les patients à plus haut risque d'échec de greffe (retour en dialyse ou décès) et au contraire allégé pour les patients à faible risque.

Foucher et al. [39] ont développé en 2010 un score permettant de quantifier le risque de retour en dialyse au delà de 1 an post-transplantation. Ce score, appelé KTFS (Kidney Transplant Failure Score), prend en compte 8 paramètres (créatininémie à 3 et 12 mois, protéinurie à 12 mois, nombre de transplantation(s) rénale(s) antérieure(s), âge et sexe du receveur, créatininémie du donneur au moment du prélèvement et diagnostique d'un épisode de rejet aigu dans la première année post-transplantation). Ainsi, le calcul du KTFS à un an post-transplantation permet de pronostiquer un retour en dialyse dans les 8 ans post-transplantation de façon relativement fiable (AUC = 0,78, IC95% = [0,71 ;0,86]). Ce score a été créé dans l'optique de mettre en place un suivi personnalisé des patients transplantés après 1 an de transplantation. La première année de transplantation correspond à une période aiguë durant laquelle il semble difficile de proposer un suivi allégé. En effet, de nombreuses complications (infections, épisodes de rejet aigu, diabète de novo, ...) peuvent potentiellement être observées chez l'ensemble des patients. Leur suivi régulier semble donc indispensable. Le KTFS est actuellement utilisé dans une étude randomisée visant à évaluer son utilité dans l'adaptation du suivi par prise en charge en téléconsultation comparativement à une prise en charge standard des patients transplantés rénaux (PHRC national TELEGRAFT 2011, clinical-trials.gov NCT01615900).

Concernant le pronostic de la mortalité des patients transplantés, certains outils existent mais, à notre connaissance, aucun n'est actuellement utilisé en vue d'une adaptation de la prise en charge. En 2009, Hernandez et al. ont proposé un score pronostique de mortalité calculable à 1 an post-transplantation [40]. Ce score de risque prend en compte 8 paramètres : âge du patient, statut diabétique, sérologie de l'hépatite C, apparition d'un diabète de novo dans la première année, créatinine sérique et protéinurie à 1 an et traitement par tacrolimus ou mycophenolate mofetil dans la première année. Néanmoins, ce score n'a jamais été validé sur une cohorte

externe.

Baskin-Bey et al. [41] ont également développé un score de risque de décès : le RRS (Recipient Risk Score). Ce dernier est calculé au moment de la transplantation à partir de 4 variables associées à la survie du patient (âge du patient, statut diabétique, antécédent de coronaropathie et durée de dialyse avant transplantation). Ce score a été décrit comme ayant de bonnes capacités pronostiques [42] comparé aux autres scores disponibles en pré-transplantation [43, 44, 45, 46, 47]. Néanmoins, ses capacités pronostiques au delà de la première année de transplantation pourraient probablement être améliorées par des variables collectées dans la première année ou des variables spécifiques de la greffe et du donneur.

Les deux scores d'Hernandez et al. ou de Baskin-Bey et al. ont été construits à partir d'un modèle de Cox considérant tous les décès. Or, la distinction des décès indépendants ou liés à la transplantation serait informative pour les cliniciens pour une prise en charge encore plus personnalisée des patients.

## Modèles de survie relative

Pour étudier indirectement les décès relatifs à une pathologie chronique, il est possible d'appliquer les modèles de survie relative [48, 49]. L'utilisation de ce type de modèle permet d'estimer la survie nette, c'est à dire la survie si les seules causes de décès possibles sont liées à la maladie étudiée, mais sans nécessité de savoir si chaque décès observé est imputable ou non à la pathologie. La survie observée dans le groupe d'étude est corrigée par la survie attendue estimée à partir d'un groupe contrôle. Autrement dit, l'idée est de supprimer la part de la mortalité indépendante de la pathologie étudiée à partir de tables de mortalité de la population générale.

Ce concept de survie relative a été introduit dans les années 1940 par Berkson [50]. Les premières méthodes de calcul ont ensuite été proposées par Ederer et al. [51] en 1961 puis améliorées par Hakulinen [52] en 1982. Plusieurs méthodes de régression ont été proposées dans la littérature : les modèles à risques additifs d'Estève et al. [48] et d'Hakulinen et al. [53] et les modèles à risques multiplicatifs de Breslow [54, 55] et d'Andersen et al. [56]. Les modèles à risques additifs sont les plus souvent utilisés car leur interprétation est plus intuitive et ils



permettent l'estimation de la survie nette. On soustrait la mortalité attendue pour estimer la mortalité spécifiquement causée par la pathologie étudiée et on étudie l'effet des facteurs sur ce risque spécifique. Cependant, une contrainte importante de ce type de modèle est que le risque de décès observé dans le groupe d'étude doit être supérieur au risque de décès attendu dans le groupe servant de référence. Or, cette hypothèse n'est pas systématiquement vérifiée. Une alternative à ce modèle est donc l'utilisation d'un modèle de survie relative à risques multiplicatifs qui présente l'avantage de ne pas faire d'hypothèse concernant les différents risques. Celui-ci permet de comparer l'effet des facteurs pronostiques entre un groupe d'intérêt et un groupe de référence. L'interprétation des deux approches de survie relative est donc différente.

Une autre contrainte dans le contexte de la transplantation rénale est que la population générale ne correspond pas réellement à la population de référence des patients transplantés. Une population de référence plus appropriée serait celle des patients qui restent en dialyse après inscription sur liste d'attente. La population qui ne bénéficie pas de la transplantation reste par définition en dialyse. La modélisation de la survie relative des patients transplantés serait donc plus pertinente si elle prenait en compte la mortalité attendue des patients insuffisants rénaux restés en dialyse après avoir été inscrits sur liste d'attente de transplantation.

## **La mortalité des patients transplantés par rapport aux patients dialysés**

Après une phase précoce de surmortalité, entre 1 et 3 mois post-transplantation selon les auteurs [57, 58], les patients transplantés ont une diminution significative du risque de décès par rapport à des patients comparables restés en dialyse, y compris lorsque seuls les patients dialysés inscrits sur liste d'attente de transplantation sont considérés [11, 59, 60]. Wolfe et al. [4] ont confirmé ces résultats en 1999 sur des données américaines. Ils ont montré que les patients transplantés avaient, à court terme (15 jours), un taux de mortalité plus élevé que ceux restés sur la liste d'attente de transplantation (RR = 2,84), essentiellement du fait de complications post-chirurgicales aiguës. Ils ont également indiqué que le rapport de risques s'inversait à partir du

troisième mois post-transplantation pour voir apparaître, après 8 mois environ, une survie supérieure dans le groupe des transplantés. A long terme, la mortalité des transplantés était 66% plus faible par rapport à celle des patients dialysés restés sur liste d'attente (avec un ajustement sur l'âge, le sexe et la race). Après 3 années, les patients en dialyse avaient 3 fois plus de risque de décéder que les patients avec un greffon fonctionnel. En 2000, à partir de données canadiennes, Rabbat et al. [61] décrivaient également une phase de surmortalité post-transplantation mais celle-ci s'inversait dès le premier mois post-transplantation.

L'étude des différences de survie entre patients transplantés et patients dialysés a fait l'objet de nombreux travaux scientifiques antérieurs. Mais ce n'est qu'en 1999 avec l'étude de Wolfe et al. [4] qu'une méthodologie adéquate a été utilisée : un modèle de Cox dans lequel la transplantation était modélisée par une variable explicative dont la valeur dépendait du temps. Ce modèle a permis d'évaluer l'effet de la transplantation à partir du moment où elle avait lieu en ajustant sur les potentiels facteurs de confusion. L'analyse a été menée en intention de traiter : les patients n'étaient pas censurés de l'analyse si on les retirait de la liste d'attente. Cette démarche est importante car la plupart des décès en dialyse surviennent alors que les patients ont été, au préalable, exclus de la liste d'attente souvent en raison de la dégradation de leur état de santé. Une méthodologie semblable a été adoptée par Schnuelle et al. [10] en Allemagne mais il s'agissait d'une base de données locale monocentrique. Beaucoup d'études ont ensuite été proposées en vue de valider les résultats de Wolfe et al. dans d'autres pays : au Canada. [61], en Ecosse [11], en Australie [62] et en Suède [63].

Tous ces récents travaux ont essayé de limiter les biais en incluant uniquement des patients inscrits sur liste d'attente (éligibles à la transplantation) et en prenant une même date d'origine (la date d'inscription sur liste d'attente) pour l'ensemble des sujets. Cependant, il y avait souvent d'importantes sources de biais. Le nombre de facteurs d'ajustement était souvent limité. Par exemple, aucune étude ne prenait en compte les antécédents cardiovasculaires ou néoplasiques. De plus, seules les variables communes aux transplantés et aux dialysés pouvaient être analysées. Par conséquent, il n'était pas possible de tester directement les interactions entre des facteurs spécifiques à la transplantation et le risque relatif de décès lié à la transplantation pour étudier une possible variation du bénéfice de la transplantation par rapport à la dialyse en fonction des profils des receveurs, des donneurs ou de des caractéristiques de la transplantation.

En respectant la démarche des articles précédemment cités, seule une analyse en sous-groupes serait envisageable mais une telle stratégie serait synonyme de perte de puissance. Une autre limite à l'utilisation de ces modèles est l'absence de clef d'identification unique des patients sachant que, dans de nombreux pays comme la France, les bases de données relatives au suivi en dialyse (REIN) sont souvent différentes de celles relatives au suivi des transplantés (CRIS-TAL). Enfin, il est important de noter que les délais d'attente sur liste et les taux de mortalité des patients dialysés en attente de transplantation sont très différents entre les Etats-Unis et les autres pays Européens qui ont mené des études concernant l'impact de la transplantation sur la survie [64, 65]. Par conséquent, ces résultats sont difficilement généralisables à la population des dialysés et des transplantés français. Cette dépendance nationale des résultats soulève la question d'une étude française.

## Objectifs et structure du document

Au regard de la littérature et de la problématique clinique précédemment définie, l'objectif principal de ce travail est globalement de mieux pronostiquer la mortalité des patients transplantés rénaux, à travers la construction d'outils pronostiques et le développement d'une méthodologie adaptée au contexte clinique particulier.

Dans une première partie concernant les matériels et les méthodes, nous présentons les cohortes sur lesquelles nous nous sommes appuyées et les notions de base nécessaires à la compréhension des différentes études exposées dans cette thèse. Le chapitre 1 décrit les deux cohortes utilisées : la cohorte DIVAT et le registre REIN. Dans le chapitre 2, nous détaillons les concepts statistiques utilisés. Nous définissons notamment différents critères permettant d'évaluer la précision d'un test pronostique tels que la sensibilité et la spécificité dépendantes du temps, ou encore les valeurs prédictives dépendantes du temps. Nous décrivons deux indicateurs destinés à apprécier les capacités prédictives d'un marqueur : la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) dépendante du temps et le NRI (Net Reclassification Index). Enfin, nous présentons différents modèles propres à l'analyse de survie (classique et relative).

Le premier travail consiste à étudier les capacités pronostiques des deux scores de mortalité publiés par Hernandez et al. [40] et Baskin-Bey et al. [41] à partir de la cohorte DIVAT (chapitre 3). Notre objectif est de compléter l'évaluation du risque de retour en dialyse offerte par le KTFS par l'évaluation du risque de décès avec un greffon fonctionnel. Nous proposons un score alternatif calculé à un an. Nous définissons également un cut-off de ce score permettant de faciliter son utilisation par les cliniciens. La prédiction combinée du retour en dialyse et du décès après la première année de transplantation devra permettre l'amélioration du suivi personnalisé des patients transplantés selon le modèle de l'étude TELEGRAFT. Une limite de cette première partie est de considérer la mortalité toutes-causes confondues alors que le pronostic des décès liés à la transplantation exclusivement serait un atout supplémentaire.

La seconde étude vise ainsi à développer une nouvelle méthodologie, appelée courbes ROC nettes dépendantes du temps, qui inclut le concept de survie nette (chapitre 4). Ce nouvel estimateur permet d'évaluer les capacités d'un marqueur à prédire la mortalité en excès due à une pathologie, en prenant la population générale comme population de référence. Nous démontrons l'utilité de cette approche à l'aide d'études de simulations et nous évaluons les capacités pronostiques nettes des scores d'Hernandez et al. [40], de Baskin-Bey et al. [41] et du score que nous proposons dans le chapitre 3, toujours à partir des patients transplantés de la cohorte DIVAT. Une limite à cette seconde partie est de considérer la population générale comme population de référence, alors que les patients en IRT non transplantés sont principalement dialysés.

Après avoir discuté les limites des deux premières études, nous présentons un troisième et dernier travail qui s'intéresse à étudier la mortalité des patients transplantés (issus de la cohorte DIVAT) par rapport à celle de patients comparables restés en dialyse (issus du registre REIN) (chapitre 5). Pour cela, nous proposons un modèle de survie relative à risques multiplicatifs visant à évaluer les différences d'effet des facteurs de risque de mortalité entre patients transplantés et dialysés. Nous montrons pourquoi l'approche additive n'apparaissait pas adaptée dans ce contexte.

Le dernier chapitre synthétise les résultats obtenus et discute nos perspectives de travail.



## **Partie II - Matériels et Méthodes**

<b>1</b>	<b>Matériels</b>	<b>29</b>
<b>2</b>	<b>Notions de base</b>	<b>39</b>



# Chapitre 1

## Matériels

### Sommaire

---

1.1 La cohorte DIVAT ( <a href="http://www.divat.fr">www.divat.fr</a> ).....	29
1.2 Le registre REIN .....	36

---

## 1.1 La cohorte DIVAT ([www.divat.fr](http://www.divat.fr))

### 1.1.1 Constitution du Réseau DIVAT

L'Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes a mis au point : (i) un logiciel DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) permettant la constitution d'une base de données informatique regroupant des informations recueillies dans les dossiers médicaux de patients ayant bénéficié de transplantation(s) rénale(s) et/ou pancréatique(s) ; et (ii) un logiciel permettant l'extraction des données de la base à des fins d'analyses d'épidémiologie clinique. Ces deux interfaces (base de production et base d'extraction) sont disponibles via une connexion internet sécurisée. Le CHU de Nantes a installé dans les CHU de Nancy, Montpellier, Toulouse, Paris-Necker, Lyon, Paris-Saint-Louis et Nice le logiciel permettant l'accès à la base de données pour la saisie et l'extraction de leurs données. Une information écrite est donnée aux patients quant à l'accès au dossier médical,



au recueil et au traitement des données les concernant. Un consentement spécifique pour les collections biologiques peut aussi lui être associé. Les données du dossier médical des patients sont codées pour les extractions. La base de données DIVAT est déclarée à la CNIL.

### 1.1.2 Objectifs du réseau DIVAT

Les objectifs du réseau DIVAT sont multiples et sont formalisés dans le cadre d'un contrat de consortium entre hôpitaux. Parmi les principaux objectifs figurent :

- (i) pouvoir recueillir et échanger des informations,
- (ii) initier et mener des études épidémiologiques ou des essais cliniques en commun,
- (iii) utiliser les résultats pour des publications destinées à la communauté scientifique ou pour d'éventuels partenariats avec l'industrie pharmaceutique,
- (iv) créer une banque de données biologiques liées aux données cliniques (pour Nantes, Necker et Lyon) dans le cadre du Réseau Thématique de Recherche et de Soins (RTRS) CENTAURE.

### 1.1.3 Fonctionnement

Les données de chaque centre participant sont enregistrées dans la base DIVAT par des Assistants de Recherche Clinique (ARC) spécifiquement formés, suivant un thésaurus mis au point en accord avec l'ensemble des centres et actualisé annuellement. Une réunion annuelle des ARCs permet de mieux garantir l'homogénéité du remplissage des données. Les données sont collectées en pré-greffe puis prospectivement en post-greffe après chaque visite de suivi des patients transplantés. Les visites programmées sont assez rapprochées au début du suivi (3 mois, 6 mois et 1 an). Elles sont ensuite plus espacées à chaque date d'anniversaire de la transplantation. En plus de ces visites obligatoires, les éventuelles complications signalées lors de visites intermédiaires sont enregistrées dans le suivi post-greffe.

Le suivi du patient dans la base est maintenu tant qu'il garde un greffon fonctionnel et qu'il poursuit son suivi post-transplantation obligatoire. Si le suivi médical n'est pas interrompu par le patient, la collecte des informations dans la base est poursuivie jusqu'au moment où le patient

retourne en dialyse suite à la perte définitive de son greffon. De ce fait, la base DIVAT permet d'analyser uniquement la mortalité des patients avec un greffon fonctionnel et non la mortalité globale.

Le système est validé par un audit annuel, réalisé par un ARC indépendant de l'équipe auditée et désigné par le réseau pour cette mission. Chaque centre est responsable de la qualité de ses données et doit accepter de se soumettre aux audits. L'audit, tel qu'il s'organise aujourd'hui, se compose de plusieurs niveaux : (i) un audit de dossiers vise à contrôler la qualité de saisie des données, (ii) un audit d'exhaustivité des données vise à contrôler le remplissage des données ; et (iii) un audit des valeurs manquantes via l'édition d'une liste exhaustive des valeurs manquantes permet soit de compléter la base soit de valider que la donnée est réellement manquante. L'audit est complété par des contrôles automatiques de cohérence portant sur les données à remplissage obligatoire. Enfin, si des erreurs de remplissage, des incohérences ou des données manquantes sont rencontrées lors des étapes de data-management (après l'extraction de données) en vue d'analyses statistiques, elles sont signalées aux ARCs des centres concernés afin qu'ils puissent vérifier et éventuellement corriger les données.

#### **1.1.4 Données disponibles**

La cohorte DIVAT 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 transplanté. Aujourd'hui, elle comporte plus de 300 variables, relatives au receveur, au donneur ou à la transplantation, disponibles pour réaliser des études épidémiologiques ou de recherche clinique. Les données de la cohorte sont exploitables depuis 1996 pour Nantes, Necker, Nancy et Montpellier, depuis 2003 pour Toulouse et depuis 2007 pour Lyon. Ainsi, si le nombre total d'inscrits dépasse les 15000 patients, le nombre de patients analysables pour des études varie de 3000 à 5000 environ en fonction du type d'analyse et en fonction des critères d'inclusion plus ou moins strictes.

A la greffe, les données du donneur sont collectées : âge, sexe, type de donneur, antécédent d'hypertension, cause de décès, pression artérielle, traitements, sérologies virales et données

biologiques (urée, protéinurie et créatinémie). Parallèlement, les données du receveur et de la greffe sont enregistrées : date de transplantation, âge, sexe, sérologies, poids, taille, antécédents médicaux (cancer, cardiovasculaire, etc.), temps d'ischémie froide, maladie initiale, technique de dialyse, greffes précédentes, date de première dialyse, nombre d'incompatibilités HLA-ABDR, cross-match lymphocytaire, immunisation anti-HLA de classe I et II, nombre de dialyse(s) post-transplantation, etc.

Pendant le suivi, les paramètres suivants sont collectés : poids, taille, pression artérielle, créatinémie, protéinurie des 24 heures, cholestérolémie, taux d'hémoglobine, traitements immunosuppresseurs et antihypertenseurs. D'autres paramètres sont collectés en continu : épisodes de rejet aigu (ERA), infections, complications, retours en dialyse, décès.

### 1.1.5 Déterminants de l'évolution du greffon et du receveur

Cet état des lieux a été initialement proposé dans la thèse du Dr. K. Trébern-Launay [66].

#### Variables relatives au receveur

*Le sexe.* Son effet sur la survie du greffon a été retrouvé indépendamment du sexe du donneur [67, 68]. Il a été montré que la perte des greffons est corrélée au sexe masculin du receveur [69]. Les receveurs femmes auraient un risque accru d'ERA (ERA) [70].

*L'âge.* Malgré une moindre incidence d'ERA chez les plus de 60 ans [71, 72], l'âge du receveur serait un facteur de risque de mortalité et de perte de greffon [73, 74, 75]. Pour d'autres auteurs, l'âge du receveur serait associé uniquement à la mortalité. Beaucoup d'études montrent l'absence de lien entre la survie du greffon et l'âge du receveur en faisant l'hypothèse que la mortalité est indépendante de la transplantation [31, 32, 33, 34]. Pour Hernandez et al. [76, 77], l'âge du receveur est le facteur le plus important dans la construction d'un score de prédiction de la mortalité des patients transplantés.

*La maladie initiale.* D'après les données du rapport REIN 2012, les néphropathies hypertensive

et vasculaire (24%) et celles liées au diabète (22%) représentent près de la moitié des néphropathies initiales. Les glomérulonéphrites primitives qui représentaient il y a quelques années encore près de 30% des causes d'IRT [78], sont aujourd'hui passées au second plan (11%). Il semble que la cause de la maladie rénale initiale soit inconnue pour 15% des patients à l'initiation du traitement de suppléance. Certaines pathologies à l'origine de l'IRT sont susceptibles de récidiver sur le greffon notamment les glomérulonéphrites chroniques.

*La technique d'épuration.* Il a été montré que la survie des greffons et des patients est meilleure pour les patients ayant été transplantés de façon pré-emptive plutôt qu'après un certain temps en dialyse [79, 80, 81]. Des données récentes indiquent qu'une dialyse courte (< 6 mois) serait associée à une survie du patient et du greffon comparables à celles de la transplantation pré-emptive [82]. De nombreux auteurs ont montré que l'épuration rénale par dialyse péritonéale (DP) en pré-transplantation était associée à une moindre mortalité (de toutes causes et de causes cardiovasculaires) [83] et à une meilleure survie du greffon [82, 84] que la dialyse par l'hémodialyse (HD).

*Les antécédents.* Un diabète, un antécédent cardiaque, un antécédent vasculaire ou une hypertension artérielle (HTA) chez le receveur sont corrélés à une plus grande mortalité post-transplantation [85] et à une moins bonne survie du greffon [86, 87]. Les antécédents urologiques, néoplasiques et d'hépatite (B ou C) sont également renseignés mais leur impact est mal connu.

*Le statut sérologique viral.* En transplantation rénale, le risque de survenue d'une infection à Cytomégalovirus (CMV) est très important (70%) lorsque la sérologie du donneur est positive et celle du receveur négative, on parle alors de primo-infection. Cette configuration a été montrée comme particulièrement à risque sur la survie du greffon [88, 89, 90]. Le risque de réactivation est moindre (20 à 30%) lorsque la sérologie pré-transplantation du receveur est positive. La primo-infection par l'Epstein Barr Virus (EBV) est asymptomatique dans la plupart des cas.

*L'Index de Masse Corporelle (IMC).* L'obésité, définie par un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, est associée à une incidence élevée d'HTA, de diabète, de maladies cardiovasculaires et de décès prématurés [91]. Son impact est controversé. Pour certains auteurs, après ajustement sur les

facteurs de confusion, il ne semble pas exister de différence de survie patient ou greffon entre obèses et non-obèses [92]. Pour d'autres, l'obésité du receveur est associée à une survie diminuée du greffon et du patient [93]. La maigreur, définie par un IMC inférieur à 18 kg/m<sup>2</sup>, est également associée à une moins bonne survie du patient et du greffon.

*L'immunisation anti-HLA.* La présence d'une immunisation anti-HLA en pré-transplantation, du fait d'une transplantation antérieure, d'une transfusion ou d'une grossesse, constitue un risque accru de survenue d'ERA et de perte du greffon [69, 94, 95, 96].

### **Variables relatives au donneur**

*Le sexe.* Plusieurs études ont rapporté une moins bonne survie des greffons lors de la transplantation d'un greffon de donneur femme [68, 97, 98]. Cet effet pourrait être expliqué par une inadéquation entre le nombre de néphrons (unité fonctionnelle du rein) et la masse du receveur [97, 99, 100, 101, 102] qui serait responsable d'un phénomène d'hyperfiltration.

*L'âge.* L'âge du donneur semble être à l'origine de l'incidence accrue d'ERA, qui à terme, serait délétère sur la survie du greffon [103, 104, 105] mais également sur la survie du patient [33, 106, 107, 108]. La littérature est unanime sur le fait que la survie du greffon est significativement diminuée lorsque le donneur est plus âgé : de plus de 50 ans [109] dans certaines études, 55 ans [110], 60 ans [33, 86] ou 65 ans dans d'autres [60, 111].

*Le type de donneur : vivant versus décédé.* Les publications internationales montrent toutes que la survie des greffons issus de donneurs vivants est significativement meilleure que celle des greffons de donneurs décédés [112]. En effet, lorsque le greffon provient d'un donneur vivant, celui-ci est en bonne santé (sans comorbidités) et son groupage HLA est généralement compatible avec le receveur.

*La cause du décès.* Le décès du donneur est classé selon son origine cérébro-vasculaire ou non, sur la base de la définition américaine du donneur marginal [108, 113]. Il a été montré que les décès de causes cardio-vasculaires sont liés à une moins bonne survie des greffons [112], mais également à une moins bonne survie des patients [86].

*La créatinine avant décès.* Parmi les critères définissant le statut de donneur marginal, on retrouve également la créatininémie "terminale" du donneur qui, lorsqu'elle est supérieure à la valeur seuil de 1,5 mg/dl (ou 133  $\mu$ mol/l), est associée à une plus faible survie du greffon [108, 113].

*Le type de donneur décédé : à critères standard (Standard Criteria Donor - SCD) ou à critères étendus (Expanded Criteria Donor - ECD).* Ce critère synthétise les 4 variables décrites précédemment. Le terme d'ECD a été défini pour les donneurs décédés d'au moins 60 ans ou les donneurs décédés entre 50-59 ans avec au moins deux caractéristiques parmi les trois suivantes : créatininémie avant décès supérieure à 1,5 mg/dl, HTA ou décès de cause cérébrovasculaire [114]. Certains auteurs ont montré que l'effet négatif sur la survie du patient et du greffon des ECD (par rapport aux SCD) n'était observé qu'en retransplantation [113] et était toujours absent en présence de receveurs très âgés [115, 116]. Pour Mezrich et al. [117], à l'inverse, c'est uniquement chez les patients de plus de 60 ans qu'on retrouve cet effet négatif des ECD par rapport aux SCD. Enfin pour Smail et al. [118], ces résultats sont surtout dépendants de la survenue ou non d'un retard au démarrage du greffon (DGF). Dans les modèles que nous présenterons, les variables définissant l'ECD seront intégrées indépendamment.

*Le statut sérologique.* Le statut sérologique du donneur est susceptible d'influencer le devenir de la transplantation du fait du risque de survenue de primo-infections ou de réactivations à CMV et/ou EBV.

### **Variables relatives à la transplantation**

*Le rang de transplantation.* Le nombre de retransplantations a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies [119] et de très nombreux auteurs se sont intéressés à comparer la survie des secondes et des premières transplantations [120, 121, 122, 123]. Le risque d'échec de greffe augmente avec le nombre de transplantations.

*Le nombre d'incompatibilités HLA.* Si la compatibilité HLA entre donneur et receveur en pré-transplantation demeure un critère immunologique d'appariement pour la répartition des greff-

fons, son impact sur la survenue d'ERA et sur la survie du greffon [112, 124] est aujourd'hui remis en cause. Moranne et al. [125] ont défini un seuil de plus de 3 incompatibilités HLA au-delà duquel on observe un rapide déclin de la fonction rénale en post-transplantation.

*Le temps d'ischémie froide.* Il correspond au temps de conservation du greffon entre son clamping et son déclamping. En 1995, Cecka n'avait pas trouvé de lien entre la durée d'ischémie froide et la survie du greffon [112]. Plus tard, certains auteurs ont montré une moins bonne survie du greffon lorsque l'ischémie était supérieure à 24 heures [31, 126, 127, 128]. L'augmentation de la durée d'ischémie froide est un des principaux facteurs de risque de survenue d'un retard au démarrage du greffon (DGF : recours à au moins une séance de dialyse dans la première semaine post-transplantation) avec un effet négatif sur la survie du greffon [129, 130, 131, 132] et sur la survie du patient [133, 134].

*Le type de traitement d'induction.* Les deux contraintes majeures en transplantation rénale sont de prévenir le DGF et la survenue d'ERA, de complications infectieuses, et de cancers tout en limitant les effets secondaires de l'immunosuppression. L'immunosuppression comprend généralement : (i) un traitement d'induction administré pendant la première semaine post-transplantation ; et (ii) un traitement d'entretien maintenu tout au long de la vie du greffon qui repose le plus souvent sur une bi- ou trithérapie. On définit deux types de traitement d'induction selon le mécanisme d'action : (i) les anticorps polyclonaux (ATG), qualifiés de déplétants en lymphocytes ; et (ii) les anticorps anti-récepteurs de l'interleukine 2 (basiliximab ou daclizumab) qui ne sont pas déplétants pour les lymphocytes. L'ATG est généralement préféré pour les receveurs à haut-risque immunologique [135, 136, 137]. Un patient est à haut-risque immunologique s'il est concerné par l'une des caractéristiques suivantes : une immunisation anti-HLA, une retransplantation ou une ischémie froide prolongée.

## 1.2 Le registre REIN

Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN) repose sur l'enregistrement prospectif des informations concernant l'ensemble des patients en insuffisance rénale chronique

(IRC) nécessitant un traitement de suppléance par dialyse ou une transplantation rénale. Ce réseau a pour objectif de décrire l'incidence et la prévalence des traitements de suppléance de l'IRC, mais également de décrire les caractéristiques de la population traitée, la mortalité, les modalités de prise en charge et l'accès à la liste d'attente et à la transplantation. Le registre REIN aspire à donner une image précise de l'activité néphrologique de chaque région française afin de contribuer à une bonne évaluation des stratégies sanitaires et d'adapter au mieux la prise en charge de l'IRC.

Depuis 2002, le réseau REIN s'est développé progressivement sur l'ensemble du territoire français. Début 2012, toutes les régions de France métropolitaine et d'Outre-Mer ont intégré le réseau REIN. La qualité des données saisies est validée par des audits. Tous les nouveaux patients ayant atteint le stade terminal de l'IRC et nécessitant une prise en charge par dialyse sont enregistrés dans le système d'information REIN. Les patients ne signent pas de consentement, ils sont seulement informés de leur enregistrement.

Le dossier d'inclusion des patients comporte des informations sur : *(i)* les caractéristiques socio-démographiques des patients ; *(ii)* la période relative à l'initiation du traitement : néphropathie initiale, données biologiques et activité du patient au début du traitement ; et *(iii)* l'état du patient : données bio-cliniques, comorbidités, handicaps, modalités de traitement et inscription sur la liste d'attente de transplantation. Les patients sont également suivis, au moyen de l'enregistrement continu d'un certain nombre d'événements (changements de modalité de prise en charge en dialyse, transferts entre structures, sevrage, mise en contre-indication temporaire, sortie de liste, transplantation rénale, décès) et un bilan annuel est effectué pour tous les patients bénéficiant toujours de la dialyse à cette date.

Pour modéliser la mortalité attendue en dialyse (dans le cadre du PHRC national MaKiT pour Mortality after Kidney Transplantation), les données de suivi des patients dialysés issues de REIN nous ont été fournies.

La date d'inscription sur liste d'attente constituait la date d'origine. La population d'étude était constituée de 9852 patients de France métropolitaine qui remplissaient les critères suivants : *(i)* patients en IRT inscrits sur la liste d'attente de transplantation (LAT) de l'ABM entre le 1<sup>er</sup> Janvier 1995 et le 31 Décembre 2011 ; *(ii)* ayant bénéficié d'au moins une séance de dialyse ; *(iii)*



majeurs au moment de leur inscription sur LAT ; *(iv)* dialysés à partir de 1995 ; *(v)* avec au moins une visite de suivi après leur inscription sur LAT ; et *(vi)* sans aucune donnée manquante sur les comorbidités importantes (diabète, hypertension artérielle, antécédents cardiovasculaires, d'hépatite ou de néoplasie) et sur le poids et la taille au moment de l'inscription sur LAT. Les patients ayant reçu une greffe autre que rénale avant le démarrage de leur insuffisance rénale ainsi que ceux ayant reçu une greffe multiple (rein et un autre organe) étaient exclus de l'analyse. Les patients des régions d'Outre-mer ont également été exclus étant donné leur accès à la transplantation non comparable à celui des patients de la métropole. Les informations de suivi ont été recueillies jusqu'au 22 Octobre 2012, date de l'extraction des données.

Les données recueillies comportaient : *(i)* les dates de naissance, de premier traitement de suppléance, d'inclusion dans le registre, d'inscription sur liste d'attente, de décès, de transplantation et de dernier suivi ; *(ii)* les données démographiques : âge et sexe du patient, néphropathie initiale et groupe sanguin ; et *(iii)* les données cliniques à l'inscription sur liste d'attente et/ou au cours de l'attente : poids et taille du patient, type de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale), comorbidités (diabète, hypertension artérielle, maladie cardiaque ou vasculaire, antécédent d'hépatite ou de néoplasie) et immunisation anti-HLA.

# Chapitre 2

## Notions de base

### Sommaire

---

2.1 Sensibilité et spécificité dépendantes du temps .....	39
2.2 Valeurs prédictives dépendantes du temps .....	42
2.3 Courbes ROC dépendantes du temps .....	44
2.4 Net Reclassification Index (NRI) .....	45
2.5 Modèles de survie paramétriques à risques proportionnels .....	46
2.6 Modèle semi-paramétrique de Cox .....	49
2.7 Modèle de survie relative à risques additifs .....	49
2.8 Modèle de survie relative à risques multiplicatifs .....	53

---

### 2.1 Sensibilité et spécificité dépendantes du temps

Dans un contexte pronostique, on se pose fréquemment la question suivante : la mesure du marqueur continu, noté  $X$ , à un temps  $t_0$  permet-elle de pronostiquer le statut du patient à un temps  $t$  ( $t > t_0$ ) ? L'événement considéré dépend du temps et peut ainsi être censuré. Heagerty et al. [138] sont les premiers à avoir adapté les notions classiques de sensibilité et de spécificité

(simples proportions) pour prendre en compte ce processus de censure. Les développements sont basés sur un estimateur non-paramétrique de la survie. On note  $X$  un marqueur pronostique et  $c$  un cut-off de  $X$ . On suppose que des valeurs élevées de  $X$  sont en faveur de la survenue de l'événement (maladie, décès, etc). Le test pronostique est dit positif si  $X > c$ . Soient  $n$  la taille de l'échantillon et  $t$  le temps de pronostic. On note  $T_i$  le délai entre  $t_0$  et la survenue de l'événement étudié et  $x_i$  la valeur du marqueur pronostique pour le sujet  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ). On pose  $C_i$  comme étant le temps de censure.  $Z_i = \min(T_i, C_i)$  représente le temps de suivi, avec  $\delta_i = 1$  si l'événement est observé ( $T_i \leq C_i$ ) et  $\delta_i = 0$  en cas de censure ( $T_i > C_i$ ).  $D(t)$  est l'indicateur dépendant du temps de l'événement avec  $D(t) = 1$  lorsque l'événement a eu lieu avant le temps  $t$  ( $T_i < t$ ) et  $D(t) = 0$  si  $T_i \geq t$ . A partir des travaux d'Heagerty et al. [138], on définit :

(i) la sensibilité pour un pronostic au temps  $t$  comme étant la proportion de patients correctement classés à haut-risque ( $X > c$ ) parmi les patients qui ont connu l'événement avant le temps  $t$  :

$$se(c, t) = Pr(X > c \mid D(t) = 1) \quad (2.1)$$

(ii) la spécificité pour un pronostic au temps  $t$  qui représente la proportion de patients correctement classés à bas risque ( $X \leq c$ ) parmi les patients qui n'ont pas connu l'événement avant le temps  $t$  :

$$sp(c, t) = Pr(X \leq c \mid D(t) = 0) \quad (2.2)$$

Ces quantités peuvent simplement être développées à l'aide de la propriété des probabilités conditionnelles :

$$\begin{aligned} se(c, t) &= Pr(X > c \mid T \leq t) \\ &= Pr(T \leq t, X > c) / Pr(T \leq t) \\ &= (1 - S(t \mid X > c)) Pr(X > c) / (1 - S(t)) \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\begin{aligned} sp(c, t) &= Pr(X \leq c \mid T > t) \\ &= Pr(T > t, X \leq c) / Pr(T > t) \\ &= S(t \mid X \leq c) Pr(X \leq c) / S(t) \end{aligned} \quad (2.4)$$

avec  $S(t)$  qui correspond à la fonction de survie telle que  $S(t) = Pr(T > t)$  et  $S(t | X > c)$  qui représente la fonction de survie dans le groupe où le test pronostique est positif. La méthode d'estimation de  $S(t)$  la plus naturelle est celle de Kaplan et Meier [28]. Cependant, au autre estimateur plus valide existe, il s'agit de l'estimateur d'Akritis, obtenu à partir de la survie bivariée [139].

### 2.1.1 Estimateur de Kaplan-Meier

L'estimateur non-paramétrique de Kaplan-Meier, noté  $\hat{S}_{KM}(t)$ , est donné par :

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{s \in e, s \leq t} 1 - \frac{(\sum_j \mathbb{1}\{z_j = s\} \delta_j)}{(\sum_j \mathbb{1}\{z_j \geq s\})} \quad (2.5)$$

avec  $e$  les temps des événements observés. A partir de l'équation (2.5) et de la fonction de répartition empirique de  $X$ , notée  $\hat{G}_X$ , on obtient les estimations suivantes de la sensibilité et de la spécificité pour un pronostic au temps  $t$  :

$$\hat{se}_{KM}(c, t) = \frac{(1 - \hat{S}_{KM}(t | X > c)) (1 - \hat{G}_X(c))}{1 - \hat{S}_{KM}(t)} \quad (2.6)$$

$$\hat{sp}_{KM}(c, t) = \frac{\hat{S}_{KM}(t | X \leq c) \hat{G}_X(c)}{\hat{S}_{KM}(t)} \quad (2.7)$$

### 2.1.2 Estimateur d'Akritis

La limite principale de l'estimateur de Kaplan-Meier est qu'il n'assure pas la monotonie de la courbe ROC correspondant au marqueur étudié. L'estimateur d'Akritis a ainsi été proposé pour l'estimation de la fonction de survie bivariée  $S(c, t) = Pr(X > c, T > t)$ . Akritis proposait d'estimer cette probabilité jointe par :

$$\hat{S}_\lambda(c, t) = \frac{1}{n} \sum_i^n \hat{S}_\lambda(t | X = x_i) \mathbb{1}\{x_i \leq c\} \quad (2.8)$$

avec  $\hat{S}_\lambda(t | X = x_i)$  un estimateur de la fonction de survie conditionnelle. Ce dernier est calculé à partir de la théorie des plus proches voisins et dépend du paramètre  $\lambda$  :

$$\hat{S}_\lambda(t | X = x_i) = \prod_{s \in e, s \leq t} 1 - \frac{\sum_j K_\lambda(X_j, X_i) \mathbb{1}\{z_j = s\} \delta_j}{\sum_j K_\lambda(X_j, X_i) \mathbb{1}\{z_j \geq s\}} \quad (2.9)$$

$K_\lambda(X_j, X_i)$  étant le noyau des plus proches voisins considérés, il est égal à l'indicatrice suivante :  $\mathbb{1}\{-\lambda_n < \hat{G}_X(x_i) - \hat{G}_X(x_j) < \lambda_n\}$ . On appelle "voisins de  $i$ " les patients  $j$  qui ont une valeur du marqueur  $X$  proche de celle de l'individu  $i$ . On définit  $2\lambda$  comme étant la proportion d'individus de l'échantillon à considérer. En reprenant les équations (2.3) et (2.4) et en appliquant le théorème des probabilités totales, la sensibilité et la spécificité peuvent être développées de la manière suivante :

$$\hat{se}_\lambda(c, t) = \frac{(1 - \hat{G}_X(c)) - \hat{S}_\lambda(c, t)}{1 - \hat{S}_\lambda(t)} \quad (2.10)$$

$$\hat{sp}_\lambda(c, t) = 1 - \frac{\hat{S}_\lambda(c, t)}{\hat{S}_\lambda(t)} \quad (2.11)$$

avec  $\hat{S}_\lambda(t) = \hat{S}_\lambda(-\infty, t)$ . A l'inverse de l'estimateur de Kaplan-Meier, ces estimations de la sensibilité et de la spécificité sont respectivement monotone croissante et monotone décroissante en fonction de  $c$ . Un autre avantage de l'approche bivariée établie par Akritas est que le processus de censure est considéré comme dépendant du marqueur.

## 2.2 Valeurs prédictives dépendantes du temps

Bien que la sensibilité et la spécificité permettent d'apprécier les capacités pronostiques d'un marqueur, les valeurs prédictives s'avèrent être des indicateurs tout aussi pertinents, notamment pour faciliter l'interprétation clinique et la prise de décision médicale qui en résulte. Les valeurs prédictives positive et négative dépendantes du temps, notées respectivement  $PPV(t)$  et  $NPV(t)$ , peuvent être obtenues directement à partir des courbes de survie dans chacun des

groupes définis par le test pronostique (positif si  $X > c$  et négatif sinon). La valeur prédictive positive correspond à la probabilité qu'un patient considéré à haut risque ( $X > c$ ) subisse l'événement avant le temps de pronostic  $t$  :

$$PPV(c, t) = Pr(D(t) = 1 | X > c) \quad (2.12)$$

La valeur prédictive négative est la probabilité qu'un patient considéré à bas risque ( $X \leq c$ ) ne subisse pas l'événement avant le temps de pronostic  $t$  :

$$NPV(c, t) = Pr(D(t) = 0 | X \leq c) \quad (2.13)$$

Ces deux indicateurs peuvent également être calculés à partir de la sensibilité et de la spécificité dépendantes du temps :

$$\begin{aligned} PPV(c, t) &= Pr(D(t) = 1, X > c) / Pr(X > c) \\ &= \frac{Pr(X > c | D(t) = 1) Pr(D(t) = 1)}{Pr(D(t) = 1, X > c) + Pr(D(t) = 0, X > c)} \\ &= \frac{Pr(X > c | D(t) = 1) Pr(D(t) = 1)}{Pr(X > c | D(t) = 1) Pr(D(t) = 1) + Pr(X > c | D(t) = 0) Pr(D(t) = 0)} \\ &= \frac{Se(t) Pr(D(t) = 1)}{(Se(t) Pr(D(t) = 1)) + (1 - Sp(t)) (1 - Pr(D(t) = 1))} \end{aligned} \quad (2.14)$$

$$\begin{aligned} NPV(c, t) &= Pr(D(t) = 0, X \leq c) / Pr(X \leq c) \\ &= \frac{Pr(X \leq c | D(t) = 0) Pr(D(t) = 0)}{Pr(D(t) = 0, X \leq c) + Pr(D(t) = 1, X \leq c)} \\ &= \frac{Sp(t) (1 - Pr(D(t) = 1))}{Pr(X \leq c | D(t) = 0) Pr(D(t) = 0) + Pr(X \leq c | D(t) = 1) Pr(D(t) = 1)} \\ &= \frac{Sp(t) (1 - Pr(D(t) = 1))}{Sp(t) (1 - Pr(D(t) = 1)) + (1 - Se(t)) Pr(D(t) = 1)} \end{aligned} \quad (2.15)$$

Les équations (2.14) et (2.15) montrent que la principale limite des valeurs prédictives est leur dépendance avec l'incidence cumulée de l'événement étudié. Cela signifie que leurs valeurs peuvent changer dans le cas où le marqueur est appliqué à une population pour laquelle la

fragilité à l'événement est différente de celle de la population d'origine. Cette limite est peu connue dans un contexte pronostique contrairement à la médecine diagnostique.

Nous avons récemment publié un article [37] (annexe B) qui proposait une méthodologie permettant aux lecteurs d'interpréter correctement les capacités pronostiques d'un marqueur à partir de l'information disponible sur des courbes de survie. Cette approche utilise les équations précédemment décrites.

### 2.3 Courbes ROC dépendantes du temps

Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) sont couramment utilisées pour mesurer la capacité diagnostique ou de discrimination de marqueurs quantitatifs. Elles permettent d'évaluer la capacité d'un marqueur à diagnostiquer une maladie au moment de la mesure. En clinique, une autre problématique importante est d'identifier des marqueurs capables de prédire l'évolution des patients et plus précisément de pronostiquer la survenue d'un événement (décès, maladie, rechute, ...). Cette démarche est particulièrement utile pour les cliniciens, notamment pour l'adaptation de la prise en charge thérapeutique. La théorie classique des courbes ROC ne peut cependant pas être utilisée en présence de données de survie qui sont par définition incomplètes (censure et/ou troncature). En 2000, Heagerty et al. [138] ont développé les courbes ROC dépendantes du temps permettant de prendre en compte ce processus de censure.

La courbe ROC dépendante du temps au temps  $t$ , notée  $ROC(t)$ , est une représentation graphique de la sensibilité (2.1) en fonction de 1 moins la spécificité (2.2) aux différents seuils  $c$  du marqueur  $X$ .

L'aire sous cette courbe ROC, notée  $AUC(t)$  (AUC pour Area Under Curve), est souvent utilisée pour résumer l'information. Elle correspond à la probabilité qu'un patient n'ayant pas connu l'événement avant le temps de pronostic  $t$  ait une valeur du marqueur plus faible qu'un patient ayant connu l'événement avant  $t$ . Formellement :

$$AUC(t) = Pr(X_i > X_j | T_i \leq t, T_j > t) \quad (2.16)$$

où  $i$  et  $j$  sont 2 individus indépendants.  $AUC(t)$  est donc un estimateur de la probabilité de concordance entre le marqueur et le temps de survenue de l'événement. Plus une AUC est proche de 1, meilleures sont les performances du marqueur à discriminer les patients qui vont connaître l'événement avant le temps  $t$  de ceux qui ne vont pas connaître l'événement. Une AUC proche de 0,5 est caractéristique d'un marqueur non informatif.

Cette méthode sera appliquée à plusieurs reprises dans la suite de ce travail. Elle sera utilisée, principalement, en vue d'apprécier les capacités de différents marqueurs à prédire la mortalité chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale.

## 2.4 Net Reclassification Index (NRI)

L'index NRI permet de mesurer les capacités d'un nouveau marqueur à améliorer un outil pronostique déjà existant. Celui-ci a été proposée par Pencina et al. en 2008 [140]. Le principe de cette méthode est de comparer deux modèles de prédiction à partir de tableaux de reclassification construits séparément pour les patients qui ont connu l'événement et pour ceux qui ne l'ont pas connu. Ce critère est destiné à quantifier la valeur ajoutée d'un nouveau marqueur à améliorer un score (ou un modèle) pronostique existant. Il est considéré comme étant plus sensible que la différence des deux AUC correspondant aux deux modèles de prédiction (avec et sans le nouveau marqueur).

Considérons la situation dans laquelle les probabilités prédites de connaître l'événement d'intérêt sont estimées à partir de deux modèles qui partagent tous les facteurs de risque, à l'exception d'un marqueur. Le modèle d'origine est noté  $M0$  et le nouveau modèle  $M1$ . L'idée est de définir des groupes de risque cliniquement pertinents en fonction des probabilités prédites. Un mouvement ascendant (noté *up*) est alors défini par un classement dans un groupe à plus haut risque à partir du nouveau modèle, alors que le scénario inverse correspond à un mouvement descendant (noté *down*). Notons  $D(t)$  l'indicateur binaire de l'événement d'intérêt au temps  $t$ ,  $D(t) = 1$  si l'événement s'est produit avant le temps  $t$ , 0 sinon. Le NRI est défini par :



$$NRI = \left\{ Pr(up | D(t) = 1) - Pr(down | D(t) = 1) \right\} - \left\{ Pr(up | D(t) = 0) - Pr(down | D(t) = 0) \right\} \quad (2.17)$$

L'avantage de cette méthode tient dans sa simplicité d'interprétation. Un NRI positif indique que le nouveau modèle  $M1$  classe, en moyenne, mieux les cas ( $D(t) = 1$ ) et les témoins ( $D(t) = 0$ ) par rapport à  $M0$ . Plus précisément, la valeur obtenue correspond au pourcentage de patients mieux classés par  $M1$  que par  $M0$ .

La principale limite de cette approche est que le résultat dépend à la fois du nombre de groupes de risque définis et des bornes définissant les groupes de risque. Elle constitue donc une solution intéressante dans le contexte où un/des seuil(s) de risque est/sont clairement établi(s). Des extensions de cette méthode ont été proposées pour prendre en compte l'aspect dépendant du temps [141, 142, 143].

## 2.5 Modèles de survie paramétriques à risques proportionnels

Soit un échantillon constitué de  $n$  individus indicés par  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ). Nous définissons  $z_i = (z_{i,1}, \dots, z_{i,p})$  le vecteur des  $p$  variables explicatives caractérisant l'individu  $i$  et  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$  le vecteur des coefficients de régression associés. Le modèle paramétrique à risques proportionnels s'écrit :

$$\lambda(t_i | z_i) = \lambda_0(t_i) \exp(\beta z_i) \quad (2.18)$$

où  $\lambda_0(t_i)$  est la fonction de risque instantané de base au temps  $t_i$ . La fonction  $\lambda_0(t_i)$  peut être prédéfinie à l'aide de lois paramétriques connues. Nous utiliserons celles-ci dans la suite du document :

(i) **La loi Exponentielle**, où le risque est constant au cours du temps :

$$\lambda_E(t_i) = \frac{1}{\sigma} \quad \forall \sigma > 0 \quad (2.19)$$

(ii) **La loi de Weibull**, où l'évolution du risque est monotone au cours du temps :

$$\lambda_W(t_i) = \nu \left(\frac{1}{\sigma}\right)^\nu t_i^{\nu-1} \quad \forall \nu, \sigma > 0 \quad (2.20)$$

(iii) **La loi de Weibull Généralisée**, où l'évolution du risque est non-monotone au cours du temps (en forme de  $\cup$  ou de  $\cap$ ) :

$$\lambda_{WG}(t_i) = \frac{1}{\theta} \left(1 + \left(\frac{t_i}{\sigma}\right)^\nu\right)^{\frac{1}{\theta}-1} \frac{\nu}{\sigma} \left(\frac{t_i}{\sigma}\right)^{\nu-1} \quad \forall \nu, \sigma, \theta > 0 \quad (2.21)$$

Notons que ces trois lois sont emboîtées en fixant  $\nu$  et/ou  $\theta$  égaux à 1.

L'estimation des paramètres s'effectue par maximisation de la vraisemblance, notée  $\mathcal{V}$ . Celle-ci est égale au produit des probabilités d'observer chacune des trajectoires individuelles, que l'événement soit observé ou non. Par définition, la probabilité d'observer un événement au temps  $t_i$  est équivalente à la fonction de densité, notée  $f(t_i)$ , et la probabilité d'observer un événement après ce temps  $t_i$  (censure à droite) est la fonction de survie, notée  $S(t_i)$ . L'écriture de la vraisemblance est donc la suivante :

$$\begin{aligned} \mathcal{V} &= \prod_{i=1}^n f(t_i|z_i)^{\delta_i} S(t_i|z_i)^{1-\delta_i} \\ &= \prod_{i=1}^n \lambda(t_i|z_i)^{\delta_i} S(t_i|z_i) \end{aligned} \quad (2.22)$$

où  $\delta_i$  est une indicatrice telle que  $\delta_i = 1$  si l'événement est observé pour l'individu  $i$  et  $\delta_i = 0$  sinon. Cette écriture suppose l'indépendance entre les individus ainsi que l'indépendance entre le processus de censure et l'événement. En pratique, on utilise le plus souvent la log-vraisemblance pour l'estimation des paramètres, elle s'écrit :

$$\log \mathcal{V} = \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(\lambda(t_i|z_i)) - \Lambda(t_i|z_i) \right\} \quad (2.23)$$

où  $\Lambda(t_i|z_i)$  est la fonction de risque cumulé telle que  $\Lambda(t_i|z_i) = \int_0^{t_i} \lambda(u|z_i) du$ . L'estimation de la variance des paramètres s'appuie sur la matrice Hessienne qui correspond à la matrice des dérivées partielles secondes de la vraisemblance.

Les modèles à risques proportionnels ont une interprétation en termes de rapport de risques (RR). Leur validité repose sur l'hypothèse d'un risque constant au cours du temps, c'est à dire que les fonctions de risque correspondant aux différentes modalités d'une variable doivent être proportionnelles et leur rapport indépendant du temps.

Pour les variables explicatives continues, l'hypothèse de log-linéarité suppose que  $\exp(\hat{\beta})$  correspond au risque relatif pour une augmentation d'une unité de la variable quelle que soit la valeur de la variable explicative. Le risque est donc multiplié par  $\exp(\beta)^k$  pour une augmentation de  $k$  unités de la variable. Si l'hypothèse de log-linéarité semble acceptable alors il est possible d'utiliser la variable en tant que variable quantitative, avec un seul paramètre de régression, sinon il est nécessaire de la discrétiser.

Pour tester si une variable explicative est liée significativement à la survie, il est courant d'utiliser : (i) le test de Wald dont la statistique de test est :  $\hat{\beta}_j / \widehat{Var}(\beta_j) \rightsquigarrow \mathcal{N}(0, 1)$ , sous l'hypothèse nulle  $H_0$  de nullité du coefficient ; ou (ii) le test du Rapport de Vraisemblance avec comme statistique de test :  $-2(\log \mathcal{V}_0 - \log \mathcal{V}_1) \rightsquigarrow \chi_k^2$  où  $\mathcal{V}_0$  et  $\mathcal{V}_1$  sont les vraisemblances des modèles respectivement sans et avec la/les  $k$  variable(s) testée(s). Chacun d'eux peut être appliqué pour tester l'apport d'une seule variable dans le modèle ou bien d'un ensemble de variables. Lorsque l'échantillon est de taille suffisamment grande ces deux tests sont équivalents.

## 2.6 Modèle semi-paramétrique de Cox

Le modèle semi-paramétrique à risques proportionnels proposé par Cox [29] au début des années 1970 est le modèle le plus souvent rencontré dans le domaine médical. Il est dit semi-paramétrique puisqu'il permet de prendre en compte l'effet de plusieurs variables explicatives pour expliquer la survenue d'un événement (partie paramétrique) sans faire d'hypothèse sur la fonction de risque instantané de base (partie non paramétrisée). La forme générale est similaire au modèle paramétrique à risques proportionnels (2.18) et les interprétations associées sont équivalentes.

L'estimation des paramètres  $\beta$  du modèle est obtenue en maximisant la vraisemblance partielle, notée  $\mathcal{VP}$ . La vraisemblance partielle correspond au produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'événement. En considérant tous les sujets indépendants, elle s'écrit :

$$\mathcal{VP} = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\lambda_0(t_i) \exp(\beta z_i)}{\sum_{k:t_k \geq t_i} \lambda_0(t_i) \exp(\beta z_k)} \right\}^{\delta_i} = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp(\beta z_i)}{\sum_{k:t_k \geq t_i} \exp(\beta z_k)} \right\}^{\delta_i} \quad (2.24)$$

La vraisemblance partielle ne dépend donc pas de la fonction de risque instantané de base. Comme pour les modèles paramétriques, on utilise le plus souvent la log-vraisemblance :

$$\log \mathcal{VP} = \sum_{i=1}^n \delta_i \left\{ \beta z_i - \log \left( \sum_{k:t_k \geq t_i} \exp(\beta z_k) \right) \right\} \quad (2.25)$$

De la même façon que pour les modèles paramétriques, le modèle de Cox suppose la proportionnalité des risques et la log-linéarité.

## 2.7 Modèle de survie relative à risques additifs

La survie relative ne nécessite pas de savoir si la cause du décès est directement imputable à la pathologie étudiée puisque la survie observée est « corrigée » par la survie attendue, quasiment

toujours issue des tables de mortalité de la population générale. Les modèles de survie relative à risques additifs sont donc généralement utilisés pour étudier la mortalité en excès associée à une certaine maladie par rapport à la mortalité attendue dans un groupe comparable (constitué de sujets non atteints de la maladie). Le principe est d'utiliser les tables de mortalité de la population générale pour avoir des individus présentant des caractéristiques identiques à celles des individus du groupe étudié (pour l'âge, le sexe et l'année calendaire). En théorie, il est nécessaire que la population observée ne soit pas incluse dans la population contrôle. Cependant, si l'échantillon étudié ne représente qu'une partie infime du groupe contrôle, l'approche reste adaptée [144]. Ces modèles supposent que la mortalité observée soit supérieure à la mortalité attendue. Ils sont très utilisés en cancérologie. Sous l'hypothèse d'indépendance entre la mortalité liée spécifiquement à la pathologie et la mortalité attendue, la fonction de survie relative à la pathologie d'intérêt  $S_E(t)$  se définit comme le rapport entre  $S_O(t)$ , la survie observée dans un groupe de sujets atteints d'une certaine maladie et  $S_P(t)$ , la survie attendue dans un groupe comparable issu de la population générale :

$$S_E(t) = \frac{S_O(t)}{S_P(t)} \quad (2.26)$$

La fonction de survie spécifique à la pathologie  $S_E(t)$  représente la proportion de patients ayant survécu jusqu'au temps  $t$  si la pathologie étudiée était l'unique cause de décès. Il s'agit de la survie nette comme définie par Pohar Perme et al. [145]. La fonction de survie nette s'écrit :

$$S_E(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda_E(u) du\right) \quad (2.27)$$

avec  $\lambda_E(t)$  la fonction de risque instantané spécifique à la pathologie étudiée telle que :

$$\lambda_E(t) = \lim_{dt \rightarrow 0^+} \frac{P(t < T_E \leq t + dt \mid T > t)}{dt} \quad (2.28)$$

où  $T_E$  est le temps de décès lié à la pathologie et  $T = \min(T_E, T_P)$  le premier temps de décès entre celui qui est lié à la pathologie et celui qui est attendu dans la population de référence. Le modèle (2.26) s'interprète également en termes de somme des fonctions de risque instantané attendu et en excès :

$$\begin{aligned}
\log(S_E(t)) &= \log(S_O(t)) - \log(S_P(t)) \\
\int_0^t \lambda_E(u) du &= \int_0^t \lambda_O(u) du - \int_0^t \lambda_P(u) du \\
\int_0^t \lambda_O(u) du &= \int_0^t (\lambda_P(u) + \lambda_E(u)) du \\
\lambda_O(t) &= \lambda_P(t) + \lambda_E(t)
\end{aligned} \tag{2.29}$$

avec  $\lambda_O(t)$  la fonction de risque instantané observé relative à  $T$  (toutes les causes de décès étant prises en compte) et  $\lambda_P(t)$  la fonction de risque instantané attendu relative à  $T_P$ . Le calcul de  $S_P(t)$  ou  $\lambda_P(t)$  est effectué à partir des fonctions de survie ou d'incidence, issues des tables de mortalité de la population générale pour un sous-groupe présentant des caractéristiques identiques, excepté pour la maladie étudiée, à celles de la population observée, comme le sexe et l'âge. Les fonctions calculées sont alors considérées comme des constantes (et non des estimations).

Pour exprimer la survie relative en fonction de variables explicatives, Estève et al. [48] ont décrit un modèle de régression reposant sur la relation 2.29. Il s'agit d'un modèle paramétrique à risques proportionnels :

$$\lambda_O(t_i|z_i) = \lambda_P(t_i|z_{P,i}) + \lambda_E(t_i|z_{E,i}) \tag{2.30}$$

avec  $z_i$  les variables explicatives observées chez l'individu  $i$ ,  $z_{P,i}$  un sous-ensemble de  $z_i$  qui correspond aux variables liées au risque attendu et  $z_{E,i}$  un sous-ensemble de  $z_i$  qui représente les variables liées spécifiquement à la pathologie. Le risque attendu  $\lambda_P(t_i|z_{P,i})$  est quasiment toujours connu et non-aléatoire car issu des tables de mortalité de la population générale. La fonction de risque instantané en excès s'écrit :

$$\lambda_E(t_i|z_{E,i}) = \lambda_{E,0}(t_i) \exp(\beta_E z_{E,i}) \tag{2.31}$$

où  $\lambda_{E,0}(t_i)$  est la fonction de risque instantané en excès de base au temps  $t_i$ .  $\beta_E$  représente le vecteur des coefficients de régression associés à  $z_{E,i}$ . L'hypothèse de proportionnalité des

risques d'une variable peut être vérifiée en évaluant le parallélisme des courbes  $\log(\Lambda_E(t))$  en fonction de  $t$  dans chaque groupe défini par cette variable.

Le risque relatif lié à la  $j$ ème variable associée à l'excès de risque est donné par  $\exp(\beta_{E,j})$ . Il s'interprète comme pour un modèle de Cox traditionnel (ce qui constitue un atout important pour la diffusion de ce type d'approche) : les patients avec  $\{z_{E,j} = 1\}$  ont  $\exp(\beta_{E,j})$  fois plus de risque de connaître un décès en lien avec la pathologie que les patients avec  $\{z_{E,j} = 0\}$ . L'hypothèse  $H_0$  intéressante à tester est :  $\{\beta_{E,j} = 0\}$ .

Pour estimer les paramètres ainsi que leur variance, on maximise la vraisemblance. En reprenant l'équation (2.23), on obtient :

$$\begin{aligned} \log \mathcal{V} &= \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(\lambda_O(t_i|z_i)) - \Lambda_O(t_i|z_i) \right\} \\ &= \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(\lambda_P^*(t_i|z_{P,i}) + \lambda_E(t_i|z_{E,i})) - \int_0^{t_i} \lambda_P^*(u|z_{P,i}) du - \int_0^{t_i} \lambda_E(u|z_{E,i}) du \right\} \end{aligned} \quad (2.32)$$

Le signe \* signifie que les fonctions correspondantes sont déjà estimées. Cette écriture suppose l'indépendance entre tous les individus mais également entre la censure et l'événement. Les paramètres estimés par maximisation de la fonction (2.32) sont : (i) le(s) paramètre(s) de la fonction de risque instantané en excès de base ; et (ii)  $\beta_E$  le vecteur des coefficients de régression associés aux variables explicatives  $z_E$ .

Une limite de ces modèles paramétriques est que la fonction  $\lambda_{E,0}(t_i)$  est estimée. Une mauvaise définition de cette fonction pourrait affecter l'estimation des coefficients de régression. Giorgi et al. [146] ont proposé l'utilisation de splines. Pohar et al. [147, 148] ont suggéré récemment une estimation basée sur l'algorithme EM (Expectation Maximization) évitant l'estimation de la fonction de risque de base.

## 2.8 Modèle de survie relative à risques multiplicatifs

Le modèle à risques multiplicatifs a été proposé par Andersen et al. [56]. Son principal avantage est de ne pas impliquer l'hypothèse d'un risque observé supérieur au risque attendu, contrairement au modèle à risques additifs. Celui-ci suppose que le risque de décès dans l'échantillon observé est égal au produit du risque instantané attendu dans le groupe contrôle et du risque instantané relatif à l'échantillon observé, il s'écrit :

$$\lambda_O(t) = \lambda_P(t) \lambda_R(t) \quad (2.33)$$

avec  $\lambda_R(t)$  la fonction de risque instantané relatif à la pathologie au temps  $t$ .

Le modèle d'Andersen suppose la proportionnalité des risques (2.18) pour étudier les déterminants du risque instantané relatif. Supposons l'échantillon de taille  $n$  constitué des individus indexés par  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ). La fonction de risque instantané relatif s'écrit :

$$\lambda_R(t_i|z_{R,i}) = \lambda_{R,0}(t_i) \exp(\beta_R z_{R,i}) \quad (2.34)$$

avec  $\lambda_{R,0}(t_i)$  la fonction de risque instantané relatif de base au temps  $t_i$ ,  $z_{R,i}$  le vecteur des variables explicatives liées au risque instantané relatif pour l'individu  $i$  et  $\beta_R$  le vecteur des coefficients de régression associés. Le rapport des risques lié à l'effet de la  $j$ ème variable sur le risque instantané relatif est donné par  $\exp(\beta_{R,j})$ .

Dans ce type de modèle, l'interprétation liée à une variable explicative est différente selon si cette variable est prise en compte ou non dans la partie attendue.

- Pour une variable  $j$  prise en compte seulement dans la partie relative, l'interprétation de  $\exp(\beta_j)$  est identique à celle d'un RR qui aurait pu être calculé à partir d'un modèle à risque proportionnel.
- Pour une variable  $j$  prise en compte à la fois dans la partie attendue et dans la partie relative, le RR observé lié à  $z_{R,j}$  est  $\exp(\beta_{R,j})$  fois plus important dans le groupe d'intérêt que dans la population de référence. Ainsi,  $\exp(\beta_{R,j})$  représente un facteur de pondération du RR attendu



dans le groupe de référence. Ce modèle permet donc d'évaluer l'homogénéité de l'effet du facteur de risque  $j$  entre les deux groupes. Tester l'hypothèse nulle  $H_0 : \{\beta_{R,j} = 0\}$  permet d'évaluer si cette différence d'effet est significative. Pour résumer, si :

- $\exp(\beta_{R,j}) = 1$ , alors l'effet de la variable  $z_{R,j}$  est équivalent dans les deux groupes.
- $\exp(\beta_{R,j}) > 1$ , alors le RR lié à la variable  $z_{R,j}$  est plus important dans l'échantillon observé que dans le groupe de référence.
- $\exp(\beta_{R,j}) < 1$ , alors le RR lié à la variable  $z_{R,j}$  est moins important dans l'échantillon observé que dans le groupe de référence.

L'interprétation des deux types de modèle de survie relative, à risques additifs ou à risques multiplicatifs, est totalement différente. L'utilisation de l'un ou de l'autre dépend donc principalement des objectifs de l'étude. Notons que certains travaux comme ceux de Elie et al. [149] ont récemment proposé l'intégration des deux composantes, multiplicative et additive, dans un même modèle.

Si on fait le choix d'un modèle paramétrique à risques proportionnels, les paramètres du modèle sont estimés par maximisation de la vraisemblance. En reprenant les notations précédentes, la log-vraisemblance (2.23) devient :

$$\begin{aligned}
 \log \mathcal{V} &= \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(\lambda_P^*(t_i | z_{P,i})) + \delta_i \log(\lambda_R(t_i | z_{R,i})) - \int_0^{t_i} (\lambda_P^*(u | z_{P,i}) \lambda_R(u | z_{R,i})) du \right\} \\
 &= \sum_{i=1}^n \left\{ \delta_i \log(\lambda_P^*(t_i | z_{P,i})) + \delta_i \log(\lambda_{R,0}(t_i)) + \delta_i \beta_R z_{R,i} \right. \\
 &\quad \left. - \exp(\beta_R z_{R,i}) \int_0^{t_i} \lambda_P^*(u | z_{P,i}) \lambda_{R,0}(u) du \right\} \tag{2.35}
 \end{aligned}$$

avec  $\lambda_P^*$  le risque attendu de la population de référence considéré comme connu et non-aléatoire. Les paramètres estimés par maximisation de (2.35) sont : (i) les paramètres de la fonction de risque instantané relatif de base ; et (ii)  $\beta_R$  le vecteur des coefficients de régression associés aux variables explicatives  $z_R$ .

On peut aussi faire le choix d'une modélisation semi-paramétrique avec une fonction de risque instantané relatif de base non estimée. L'estimation des coefficients de régression  $\beta_R$  associés

aux variables explicatives du modèle est obtenue en maximisant la vraisemblance partielle  $\mathcal{VP}$ . Celle-ci correspond au produit des probabilités d'observer l'événement de l'individu  $i$  en  $t_i$  sachant les  $k$  individus à risque au même moment :

$$\begin{aligned} \mathcal{VP} &= \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\lambda_{P,0}(t_i) \exp(\beta_P z_{P,i}) \lambda_{R,0}(t_i) \exp(\beta_R z_{R,i})}{\sum_{k:t_k \geq t_i} \lambda_{P,0}(t_i) \exp(\beta_P z_{P,k}) \lambda_{R,0}(t_i) \exp(\beta_R z_{R,k})} \right\}^{\delta_i} \\ &= \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\lambda_P^*(t_i | z_{P,i}) \exp(\beta_R z_{R,i})}{\sum_{k:t_k \geq t_i} \lambda_P^*(t_k | z_{P,k}) \exp(\beta_R z_{R,k})} \right\}^{\delta_i} \end{aligned} \quad (2.36)$$

Même si c'est l'application la plus fréquemment retrouvée dans la littérature, la population générale ne constitue pas systématiquement le groupe de référence le plus approprié pour estimer le risque de décès attendu. Dans le contexte de la transplantation rénale, la population de référence qui semble être la plus adaptée est celle des patients dialysés (un patient qui souffre d'IRT est soit transplanté soit traité par dialyse). L'un des problèmes est alors de prendre en compte la variabilité liée à l'estimation du risque attendu à partir d'un échantillon. Trébern-Launay et al. [150] ont ainsi proposé une méthode originale d'estimation basée sur des simulations paramétriques associées à du ré-échantillonnage par bootstrap.



## **Partie III - Etudes et Résultats**

<b>3</b>	<b>Pronostic de la mortalité chez les transplantés</b>	<b>59</b>
<b>4</b>	<b>Courbes ROC nettes dépendantes du temps</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>Etude de la mortalité des transplantés par rapport aux dialysés</b>	<b>95</b>



## Chapitre 3

# Pronostic de la mortalité au-delà de la première année post-transplantation

### Sommaire

---

3.1 Introduction.....	59
3.2 Patients et Méthodes.....	61
3.3 Résultats.....	65
3.4 Discussion.....	72

---

### 3.1 Introduction

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. En effet, de nombreuses analyses ont montré qu'il y avait un risque moins important de décès chez les patients transplantés par rapport aux patients dialysés en attente de transplantation [4, 7, 10, 151]. Néanmoins, sur le plan individuel, le bénéfice de la transplantation n'est pas toujours évident [152]. Chez les patients âgés par exemple, l'impact d'une telle intervention peut avoir de lourdes conséquences en termes de pronostic vital. Or, les patients de plus de 65 ans représentent une part importante des transplantés [153]. Dans ce contexte, la stratification des patients selon leur risque de décès post-transplantation pourrait aider les cliniciens à proposer une prise en charge

personnalisée, en adaptant la fréquence du suivi notamment. Une telle adaptation du suivi est actuellement proposée dans certains centres du réseau DIVAT (clinicaltrials.gov, NCT01615900) : la fréquence des visites des patients est déterminée par le risque de retourner en dialyse après la première année de transplantation. Dans cette étude, le risque de retourner en dialyse est évalué par un score calculé à 1 an de transplantation : le KTFS (Kidney Transplant Failure Score) [39]. La première année de transplantation n'était pas prise en compte dans cette étude puisqu'il semble difficile de proposer un suivi adapté lors de cette période aiguë durant laquelle de nombreuses complications (infections, épisodes de rejet, diabète de novo, ...) peuvent apparaître chez l'ensemble des patients. Lors de la première année post-transplantation, le suivi régulier de tous les patients transplantés semble donc indispensable. La prédiction combinée du retour en dialyse et du décès après la première année de transplantation pourrait permettre d'améliorer la stratification des patients selon ces différents risques et ainsi de mettre en place un suivi encore plus adapté.

En 2009, Hernandez et al. ont proposé un score pronostique de mortalité calculable à 1 an de transplantation [40]. Il s'agissait d'une étude rétrospective menée sur des patients espagnols ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre 1990 et 2002. Ce score de risque prend en compte 8 paramètres : l'âge du patient au moment de la transplantation, le statut diabétique pré-transplantation, l'infection au virus de l'hépatite C, l'apparition d'un diabète de novo dans la première année, la créatinine sérique et la protéinurie à 1 an et le traitement par tacrolimus ou mycophenolate mofetil (MMF) dans la première année. Néanmoins, ce score n'a jamais été validé sur une cohorte externe.

Aux Etats-Unis, en 2007, Baskin-Bey et al. [41] ont également développé un score de risque de décès : le RRS (Recipient Risk Score). Ce score est calculé au moment de la transplantation à partir de 4 variables associées à la survie du patient : l'âge du patient, les antécédents de diabète et d'angine de poitrine en pré-transplantation et le temps d'attente en dialyse avant la transplantation. Nous nous sommes intéressés à ce score pronostique de mortalité puisqu'il a été décrit comme ayant de bonnes capacités pronostiques [42], en particulier si on les compare à d'autres scores pré-transplantation [43, 44, 45, 46, 47]. Néanmoins, ce score ne prend en compte que des variables caractérisant le receveur. Nous sommes en droit de penser que l'ajout au score de variables caractérisant le donneur ou la transplantation dans la première année

pourrait améliorer ses capacités pronostiques pour la stratification des patients selon le risque de décès après un an de transplantation.

L'étude détaillée ici permet de répondre à 2 objectifs distincts. Dans un premier temps, il s'agit d'évaluer les capacités pronostiques des deux scores proposés par Hernandez et al. [40] et Baskin-Bey et al. [41] à prédire la mortalité après un an de transplantation. L'estimation des courbes ROC dépendantes du temps et des AUC associées à partir de notre cohorte française multicentrique et prospective DIVAT permet de répondre à ce premier objectif. Dans un second temps, il s'agit de proposer un nouvel outil pronostique de la mortalité après un an de transplantation avec de meilleures performances. L'association de ce nouveau score et du KTFS pourrait ainsi permettre de personnaliser davantage le suivi des patients transplantés rénaux au-delà de la première année de transplantation.

## 3.2 Patients et Méthodes

### 3.2.1 Population d'étude

Les données utilisées pour cette étude sont issues de la cohorte DIVAT ([www.divat.fr](http://www.divat.fr)). L'extraction de ces données a été réalisée le 24 Octobre 2012. La population d'étude était constituée de 3439 patients présentant les critères d'inclusion suivants : (i) receveurs adultes au moment de la transplantation ; (ii) transplantés d'un rein entre janvier 2000 et septembre 2012 dans l'un des 6 centres suivants : Nantes, Necker, Nancy, Toulouse, Montpellier et Lyon ; (iii) patients toujours en vie avec un greffon fonctionnel après 1 an de transplantation ; et (iv) patients recevant un traitement d'entretien (à l'initiation) par un inhibiteur de la calcineurine (CNI) en association à du mycophenolate mofetil (MMF). Les patients ayant subi une transplantation combinée (rein-pancréas, rein-coeur, etc...) ont été exclus, de même que ceux présentant au moins une donnée manquante pour l'une des variables considérées dans le calcul des deux scores.



### 3.2.2 Variables cliniques d'intérêt

Les variables relatives au receveur collectées au moment de la transplantation étaient les suivantes : le sexe, l'âge, l'IMC, le temps entre l'inscription sur liste d'attente et la transplantation, le temps d'attente en dialyse avant la transplantation, le rang de greffe, la maladie initiale à l'origine de l'IRT (potentiellement récidivante ou non), le type de traitement de suppléance (transplantation pré-emptive, dialyse péritonéale ou hémodialyse), les sérologies CMV et HCV, et les comorbidités (antécédents de diabète, d'hypertension artérielle, de maladie cardiovasculaire et notamment d'angine de poitrine, de dyslipémie ou de néoplasie). Les variables relatives au donneur étaient : le sexe, l'âge, le type de donneur (vivant ou décédé), la cause de décès (vasculaire ou autres causes), la créatinine sérique et les sérologies CMV et EBV. Les caractéristiques de la transplantation enregistrées étaient le temps d'ischémie froide et le nombre d'incompatibilités HLA A-B-DR (supérieur à 4 ou non). Enfin, les variables suivantes étaient recueillies au cours de la première année post-transplantation : l'apparition d'un diabète de novo dans la première année, le traitement d'entretien par tacrolimus dans la première année et les valeurs de créatinine sérique et de protéinurie à 1 an de transplantation.

### 3.2.3 Analyse statistique

L'analyse a été réalisée en 2 parties distinctes de manière à répondre aux deux objectifs définis précédemment.

Le premier objectif de cette étude était la validation externe des capacités des scores de Hernandez et al. et de Baskin-Bey et al. à prédire la mortalité au delà de la première année post-transplantation. Afin de disposer de résultats complémentaires à ceux obtenus concernant le risque de retourner en dialyse, la variable d'intérêt était le temps entre le premier anniversaire de la transplantation et le décès du patient avec un greffon fonctionnel (censure à droite des retours en dialyse). Les capacités pronostiques des scores à 10 ans post-transplantation étaient évaluées à partir de l'estimation des courbes ROC dépendantes du temps [138]. Les AUC étaient calculées à partir de la méthode des trapèzes et les intervalles de confiance à 95% étaient ob-

tenus de manière non paramétrique par bootstrap (1000 itérations). Le NRI [140, 154] a aussi été utilisé. Les groupes de risque étaient déterminés dans l'optique d'utiliser de manière complémentaire les scores de mortalité et de retour en dialyse pour l'adaptation du suivi après 1 an de transplantation à partir de risques de décès et de retour en dialyse. Dans cette application, nous avons défini le groupe à bas-risque comme étant constitué des patients avec une probabilité cumulée de décès à 10 ans post-transplantation de 5%. En effet, une VPN de l'ordre de 95% nous a semblée adéquate pour proposer un allègement de leur prise en charge.

Le second objectif de l'étude était de proposer un nouveau score de risque de décès après 1 an de transplantation, d'étudier ses capacités pronostiques et de les comparer avec celles des scores existants. La cohorte initiale a tout d'abord été divisée en 2 échantillons de manière aléatoire selon un rapport deux tiers / un tiers : l'échantillon d'apprentissage pour la construction du score et l'échantillon de validation pour l'évaluation de ses capacités pronostiques. La comparabilité de ces 2 échantillons a été vérifiée à partir de tests du Chi2 (variables qualitatives) et de Student (variables quantitatives). Un modèle de Cox semi-paramétrique [29] estimé sur l'échantillon d'apprentissage a été utilisé pour la construction du nouveau score (prédicteur linéaire du modèle). Une première sélection en univarié des variables explicatives a été réalisée à l'aide du test de Wald ( $p < 0,20$ ). Les variables quantitatives qui ne vérifiaient pas l'hypothèse de log-linéarité ont été catégorisées selon des valeurs seuils traditionnellement utilisés dans la littérature. Les variables sélectionnées au cours de l'étude univariée étaient ensuite analysées dans un modèle multivarié. Une procédure de sélection descendante permettait de supprimer progressivement les paramètres les moins significatifs (test de Wald et test du rapport de vraisemblance,  $p < 0,05$ ). Les interactions pertinentes cliniquement ont été testées entre les variables significatives et l'âge du receveur qui est le facteur de risque de décès le plus important ( $p < 0,05$ ). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour l'ensemble des variables en traçant les courbes du logarithme de la fonction de risque cumulé en fonction du temps post-transplantation et en analysant les résidus de Schoenfeld [155].

Par la suite, la fonction de risque de base a été estimée afin de pouvoir calculer les probabilités de décès prédites d'un patient. L'estimation des paramètres de ce modèle était basée sur la maximisation de la log-vraisemblance. La fonction de risque a été modélisée à partir d'une distribution de Weibull. D'après le test du rapport de vraisemblance, la modélisation à partir d'une

distribution de Weibull généralisée n'était pas significativement plus informative ( $p = 0,916$ ). L'adéquation de la distribution de Weibull a été vérifiée par comparaison avec l'estimateur non-paramétrique de Kaplan-Meier (Figure 3.1). Finalement le score pronostique correspondait au prédicteur linéaire normalisé du modèle final. Les capacités pronostiques de ce score ont été évaluées à partir de l'échantillon de validation à l'aide de l'estimation d'une courbe ROC dépendante du temps. Pour l'estimation de la survie nette [22], l'estimateur proposé par Perme et al. a été utilisé [145]. La mortalité attendue dans la population générale a été calculée à partir des tables de mortalité disponibles sur le site internet de *The Human Mortality Database* ([www.mortality.org](http://www.mortality.org)).

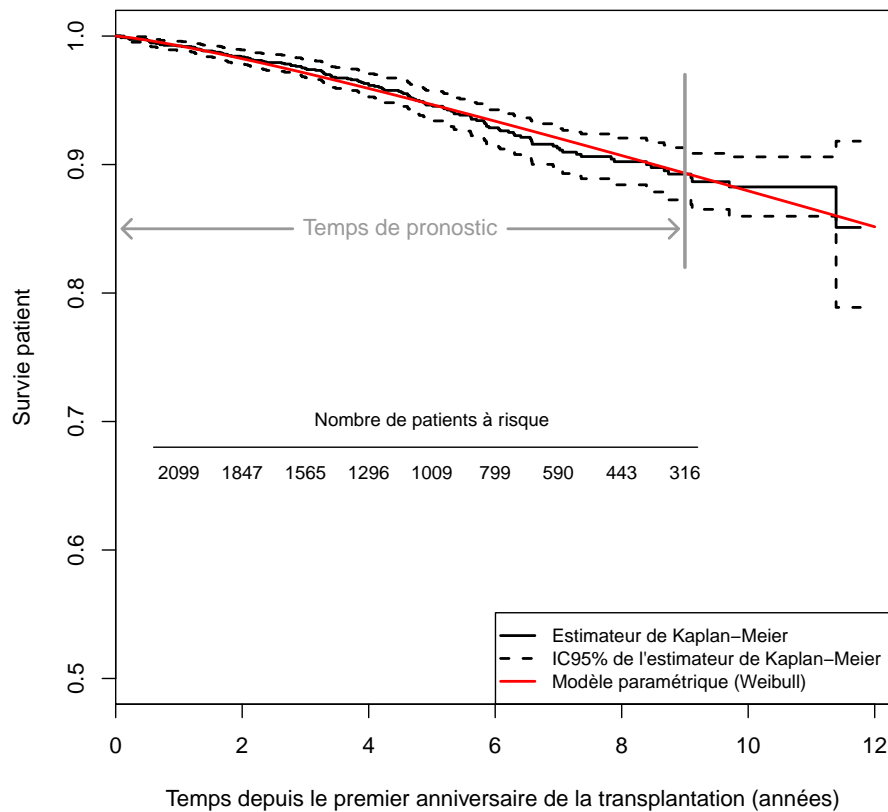


FIGURE 3.1 – Survie du patient estimée à partir de (i) l'estimateur non-paramétrique de Kaplan-Meier (ii) un modèle paramétrique avec une fonction de risque modélisée selon une distribution de Weibull (équation 2.20, paramètre d'échelle  $\sigma = 53,14$  et paramètre de forme  $\nu = 1,23$ ) en fonction du temps depuis le premier anniversaire de la transplantation (échantillon d'apprentissage,  $n=2291$ ).

### 3.3 Résultats

#### 3.3.1 Description des données

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients des 2 échantillons au moment de la transplantation et dans la première année de transplantation sont résumées dans les Tableaux (3.1) et (3.2).

	Apprentissage (n = 2291)			Validation (n = 1148)				
	Manq.	Moyenne	ET	Manq.	Moyenne	ET		
Age du receveur (années)	-	-	49,4	13,2	-	-	50,1	12,9
IMC du receveur (kg/m <sup>2</sup> )	17	0,7	23,8	4,3	7	0,6	24,0	4,2
Temps passé sur liste d'attente (années)	218	9,5	2,2	2,1	102	8,9	2,2	2,4
Temps d'attente en dialyse (années)	-	-	3,9	4,2	-	-	3,9	4,2
Temps d'ischémie froide (heures)	32	1,4	20,0	9,3	14	1,2	19,6	9,4
Age du donneur (années)	12	0,5	48,3	15,5	4	0,3	48,0	15,7
Créatinine sérique du donneur ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ )	81	3,5	93,6	53,6	41	3,6	93,3	52,1
Créatinine sérique à 1 an de transplantation du receveur ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ )	-	-	139,6	55,7	-	-	137,8	54,8

Manq. : Nombre et pourcentage de valeurs manquantes ; ET : Ecart-type.

TABLEAU 3.1 – Caractéristiques quantitatives du receveur et du donneur dans les échantillons d'apprentissage et de validation, le jour de la transplantation et à 1 an.

Les échantillons d'apprentissage et de validation étaient constitués respectivement de 2291 et 1148 patients transplantés rénaux toujours en vie avec un greffon fonctionnel après 1 an de transplantation.

Parmi les patients du premier groupe, la majorité a reçu un greffon de donneur décédé (91,6%). Les distributions des sexes du donneur et du receveur étaient semblables (respectivement 59,3% et 62,1% d'hommes). L'âge moyen du receveur était de 49,4 ( $\pm 13,2$ ) ans et leurs greffons provenaient de donneurs dont l'âge moyen était proche : 48,4 ( $\pm 15,5$ ) ans. La moitié des greffons étaient issus de donneurs décédés d'une cause cérébro-vasculaire. Environ un tiers des patients souffraient d'une maladie rénale initiale potentiellement récidivante. Le temps moyen passé en dialyse avant la transplantation était de 3,9 ( $\pm 4,2$ ) années. Les antécédents d'hypertension artérielle, de maladie cardiovasculaire, d'angine de poitrine et de diabète concernaient respectivement 82,5%, 38,4%, 9,5% et 9,6% des patients. Près de 13% des patients présentaient plus

	Apprentissage (n = 2291)			Validation (n = 1148)		
	Manq.		Effectif %	Manq.		Effectif %
<b>RELATIVES AU RECEVEUR</b>						
Sexe masculin	-	-	1422 62,1			716 62,4
Rang de la greffe	-	-		-	-	
Première			1748 77,9			889 77,4
Seconde			414 18,1			216 18,8
Troisième ou plus			93 4,0			43 3,8
Maladie initiale récidivante	1	0,1	806 35,2	1	0,1	394 34,4
Type de dialyse	1	0,1		1	0,1	
Pré-emptive			11 0,5			5 0,4
Dialyse péritonéale			197 8,6			96 8,4
Hémodialyse			2082 90,9			1047 91,2
Sérologie CMV positive	9	0,4	1381 60,5	3	0,3	705 61,6
Sérologie HCV positive	-	-	124 5,4	-	-	68 5,9
Antécédent de diabète	-	-	219 9,6	-	-	113 9,8
Antécédent d'HTA	-	-	1889 82,5	-	-	918 80,0
Antécédent cardiovasculaire	-	-	880 38,4	-	-	453 39,5
Antécédent d'angine de poitrine	-	-	217 9,5	-	-	101 8,8
Antécédent de dyslipémie	-	-	633 27,6	-	-	335 29,2
Antécédent néoplasique	-	-	196 8,6	-	-	96 8,4
Diabète de novo dans la 1ère année	-	-	224 9,8	-	-	128 11,1
Traitement par tacrolimus dans la 1ère année	-	-	1529 66,7	-	-	757 65,9
Protéinurie à 1 an de transplantation > 1g	-	-	164 7,2	-	-	78 6,8
<b>RELATIVES AU DONNEUR</b>						
Sexe masculin	20	0,9	1346 59,3	12	1,0	708 62,3
Décès de cause cérébro-vasculaire	34	1,5	1155 51,2	25	2,2	555 49,4
Créatinine sérique $\geq 133 \mu\text{mol/l}$	58	1,9	385 12,6	311	12,9	74 11,8
Sérologie CMV positive	13	0,6	1164 51,1	6	0,5	574 50,3
Sérologie EBV positive	278	12,1	1862 92,5	127	11,1	942 92,6
<b>RELATIVES A LA TRANSPLANTATION</b>						
Donneur décédé	5	0,2	2094 91,6	2	0,2	1032 90,1
Incompatibilités HLA-A-B-DR > 4	70	3,1	286 12,9	35	3,0	134 12,0

Manq. : Nombre et pourcentage de valeurs manquantes.

TABLEAU 3.2 – Caractéristiques qualitatives du receveur, du donneur et de la transplantation dans les échantillons d'apprentissage et de validation, le jour de la transplantation et à 1 an.

de 4 incompatibilités HLA-ABDR avec leur donneur. Le temps d'ischémie froide observé était en moyenne de 20,0 ( $\pm 9,3$ ) heures. A un an de transplantation, la créatinine sérique moyenne du receveur était de 139,6 ( $\pm 55,7$ )  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ , 7,2% des patients avaient une protéinurie supérieure à 1g/24h et 10% avaient développé un diabète de novo au cours de la première année. Les caractéristiques des patients de l'échantillon de validation étaient comparables à celles des patients inclus pour l'apprentissage.

A 10 ans post-transplantation, 249 patients de l'échantillon d'apprentissage avaient connu un échec de greffe et étaient retournés en dialyse, 129 étaient décédés et 185 étaient encore vivants avec un greffon fonctionnel. Le temps de suivi médian après la première année de transplan-

tation était de 4,5 ans (intervalle interquartile : [2,4;7,1]). Concernant les 1148 individus de l'échantillon de validation, toujours à 10 ans de transplantation, 121 étaient retournés en dialyse, 69 étaient décédés et 83 étaient encore suivis.

### 3.3.2 Evaluation des capacités pronostiques des scores existants

Les capacités à prédire la mortalité à 10 ans post-transplantation des scores existants ont été analysées à partir des 3439 patients de la cohorte initiale. La Figure (3.2) présente les courbes ROC dépendantes du temps associées à ces scores. Une troisième courbe apparaît sur ce graphique, elle correspond à l'âge du receveur au moment de la transplantation comme unique prédicteur de la mortalité. Les aires calculées sous chacune des trois courbes ROC étaient de : 0,70 (IC95% = [0,65 ;0,75]) pour le score de Hernandez et al., 0,74 (IC95% = [0,70 ;0,79]) pour le RRS et 0,70 (IC95% = [0,65 ;0,74]) pour l'âge du receveur. Le score de Hernandez ne semblait pas présenter de capacités pronostiques significativement meilleures que celles de l'âge (différence entre les AUC,  $p = 0,467$ ). Le NRI confirmait ce résultat (NRI = 0,02,  $p = 0,517$ ). A l'inverse, le RRS semblait mieux pronostiquer la mortalité à 10 ans post-transplantation que l'âge (différence entre les AUC,  $p = 0,036$ ), en concordance avec le NRI égal à 0,05 ( $p = 0,027$ ). Le RRS présentait également de meilleures capacités de prédiction de la mortalité que le score de Hernandez (NRI = 0,06,  $p = 0,029$ ).

Le RRS de Baskin-Bey et al. a initialement été développé à partir d'un échantillon de patients transplantés rénaux qui avaient reçu un greffon issu de donneur décédé. Nous avons mené une analyse stratifiée selon le type de donneur (donneur vivant ou décédé) qui a permis de mettre en évidence des résultats comparables en termes de capacités pronostiques. Ces résultats vont dans le sens d'une possible extension des possibilités de ce score aux patients transplantés d'un greffon issu d'un donneur vivant.

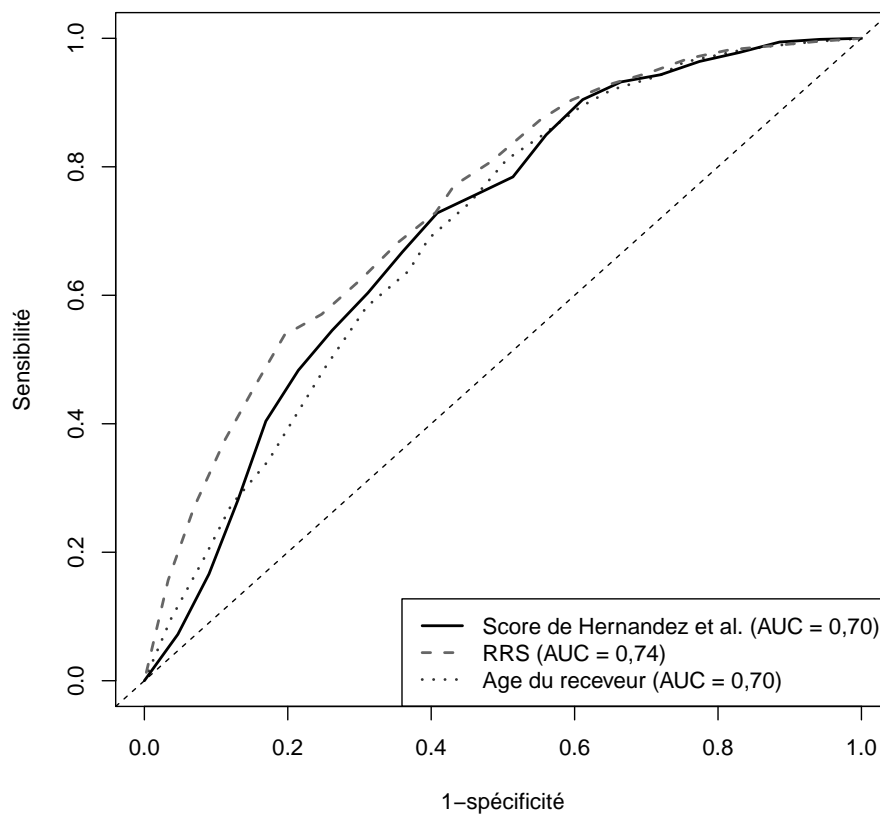


FIGURE 3.2 – Estimation de courbes ROC dépendantes du temps pour évaluer les capacités pronostiques de 3 différents marqueurs à 10 ans post-transplantation. L'analyse a été réalisée sur la totalité de la cohorte (n = 3439).

### 3.3.3 Construction et validation d'un score alternatif

L'objectif de cette sous-partie est de proposer un score alternatif prenant en compte des facteurs de risque disponibles au moment de la transplantation et dans la première année, et de considérer à la fois les facteurs relatifs au receveur, au donneur et à la transplantation. En effet, la prise en charge personnalisée du suivi étant difficilement envisageable lors de la première année, il nous a semblé intéressant de pouvoir intégrer l'information recueillie lors de cette première année de suivi. Les résultats du modèle de survie paramétrique multivarié estimé à partir des 2291 patients constituant l'échantillon d'apprentissage sont présentés dans le Tableau (3.3). Sans surprise, l'âge du receveur au moment de la transplantation était significativement associé à la mortalité post-transplantation. En accord avec les résultats obtenus par Baskin-Bey et al. [41], cette association était différente selon les antécédents de diabète du receveur au moment de la

transplantation ( $p = 0,013$ ). Chez les patients qui ne présentaient pas d'antécédents de diabète, le risque de décès après 1 an de transplantation était près de 2 fois plus élevé chez des patients plus âgés de 10 ans ( $RR = 1,83$ ,  $IC95\% = [1,54 ; 2,19]$ ). Chez les receveurs présentant des antécédents de diabète, l'âge n'était pas un facteur de risque significatif ( $RR = 1,01$ ,  $IC95\% = [0,65 ; 1,57]$ ). Le fait d'être dialysé pendant plus d'un an avant la transplantation, la présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire et une valeur élevée de la créatinine sérique à un an étaient également associés à un risque de décès plus élevé ( $p < 0,05$ ). Remarquons que Baskin-Bey et al. avaient également retenu ces mêmes facteurs de risque lors du développement du RRS, à l'exception de la créatinine sérique à un an. Par conséquent, il nous a paru pertinent d'appeler ce nouveau score "RRS à 1 an". Celui-ci est défini de la manière suivante :

$$\begin{aligned} \text{RRS à 1 an} = & [0,061 * \text{âge du receveur à la greffe (années)} + \\ & 3,743 * (1 \text{ si diabète pré-greffe et } 0 \text{ sinon)} + \\ & 0,510 * (1 \text{ si temps d'attente en dialyse supérieur à } 1 \text{ an et } 0 \text{ sinon)} + \\ & 0,005 * \text{valeur de la créatinine sérique à } 1 \text{ an } (\mu\text{mol.L}^{-1}) + \\ & 0,454 * (1 \text{ si antécédent de maladie cardiovasculaire et } 0 \text{ sinon)} - \\ & 0,060 * \text{âge du receveur à la greffe (années)} * (1 \text{ si diabète pré-greffe et } 0 \\ & \text{sinon)}] - 4,30 / 0,98 \end{aligned}$$

	RR	IC à 95%	p-value
Temps d'attente en dialyse ( $> 1$ an / $\leq 1$ an)	1,67	[1,00;2,76]	0,0481
Antécédent de maladie cardiovasculaire (positif / négatif)	1,57	[1,10;2,26]	0,0132
Créatinine sérique du receveur à 1 an de transplantation ( $10 \mu\text{mol.L}^{-1}$ )	1,05	[1,02;1,08]	0,0027
Absence d'antécédent de diabète à la date de transplantation			
Age du receveur à la date de transplantation (10 ans)	1,83	[1,54;2,19]	$<0,0001$
Présence d'antécédents de diabète à la date de transplantation			
Age du receveur à la date de transplantation (10 ans)	1,01	[0,65;1,57]	0,9607

RR, Risque Relatif ; IC, Intervalle de Confiance

TABLEAU 3.3 – Résultats du modèle de survie paramétrique multivarié estimé à partir de l'échantillon d'apprentissage ( $n = 2291$ ). Les paramètres d'échelle et de forme de la fonction de risque de base estimée à partir d'une distribution de Weibull étaient respectivement de  $\nu = 1436,55$  et  $\sigma = 1,33$ , équation (2.20).

Pour faciliter son interprétation, le RRS à 1 an a été normalisé. Par conséquent, un patient qui avait une valeur négative du score avait un risque de décès post-transplantation moins élevé que



le risque moyen observé. A l'inverse, un patient dont le score était positif avait un risque de décès plus élevé que le risque moyen.

Les capacités pronostiques du RRS à 1 an ont ensuite été étudiées à partir des 1148 patients indépendants constituant l'échantillon de validation. La Figure (3.3) présente les 4 courbes ROC dépendantes du temps associées au RRS à 1 an, au RRS proposé par Baskin-Bey et al., au score de Hernandez et al. et à l'âge du receveur comme unique prédicteur. Les 4 AUCs étaient respectivement de : 0,77 (IC95% = [0,69 ;0,84]), 0,74 (IC95% = [0,66 ;0,80]), 0,71 (IC95% = [0,64 ;0,78]) et 0,71 (IC95% = [0,64 ;0,77]). Les capacités du RRS à 1 an à prédire la mortalité à 10 ans post-transplantation, en terme de différence d'AUC, semblaient significativement plus élevées que celles de l'âge du receveur ( $p = 0,032$ ) et celles du score de Hernandez et al. ( $p = 0,037$ ). En revanche, seule une tendance à la supériorité était observée par rapport au RRS de Baskin-Bey et al. ( $p = 0,126$ ). Le RRS à 1 an permettait une meilleure reclassification des patients en comparaison de l'âge du receveur (NRI = 0,10,  $p = 0,022$ ) et du score de Hernandez et al. (NRI = 0,12,  $p = 0,009$ ). Une tendance positive était décrite par rapport au RRS (NRI = 0,05,  $p = 0,097$ ). Le manque de puissance statistique lié au faible nombre de décès ( $n = 69$ ) dans l'échantillon de validation peut expliquer le fait que seule une tendance soit observée par rapport au RRS. Comme les valeurs des AUC correspondant au RRS à 1 an estimées à partir des échantillons d'apprentissage et de validation étaient très proches, illustrant l'absence de surajustement, nous avons appliqué le RRS à 1 an à la totalité de la cohorte ( $n = 198$  décès) afin d'augmenter la puissance statistique. Le NRI qui comparait le RRS à 1 an par rapport au RRS tendait alors vers la significativité (NRI = 0,05,  $p = 0,075$ ).

### 3.3.4 Définition d'un cut-off pour la prise de décision des cliniciens

Afin d'optimiser l'utilité du RRS à 1 an, il est important de suggérer un seuil qui permettrait d'aider les cliniciens à prendre certaines décisions, notamment en ce qui concerne la personnalisation du suivi après la première année de transplantation. Le cut-off fixé correspondrait à la valeur du score pour laquelle on observait une valeur prédictive négative (VPN) égale à 95%. Autrement dit, il s'agirait de la valeur pour laquelle on observe une probabilité de 95% de ne pas être décédé à 10 ans post-transplantation sachant que le score est inférieur à cette

valeur. Le seuil qui permet de satisfaire cette contrainte est de 0,23. La Figure (3.4) présente les courbes de survie du patient dans les 2 groupes ainsi définis. En termes de valeurs prédictives, les patients avec un score inférieur à 0,23 auraient 5% de risque de décéder dans les 10 années post-transplantation (IC95% = [0,02 ;0,08]). Après considération de la part de la mortalité attendue correspondant à la mortalité observée dans la population générale (comparable en termes de sexe, d'âge et de date de naissance), le risque absolu de décès spécifiquement lié à la transplantation rénale dans le groupe à bas-risque était de 0,03 (IC95% = [0,00 ;0,05], Figure 3.5). 54% des patients étaient classés dans le groupe à bas-risque. A l'inverse, un score supérieur au seuil de 0,23 correspondait à une probabilité de décès dans les 10 années post-transplantation de 0,20 (IC95% = [0,14 ;0,26]). 46% des patients étaient classés dans ce groupe. Les patients classés à haut-risque avaient un risque de décès avec un greffon fonctionnel 4 fois plus élevé que les patients classés dans le groupe à bas-risque (HR = 4,01, IC95% = [2,34 ;6,88]).

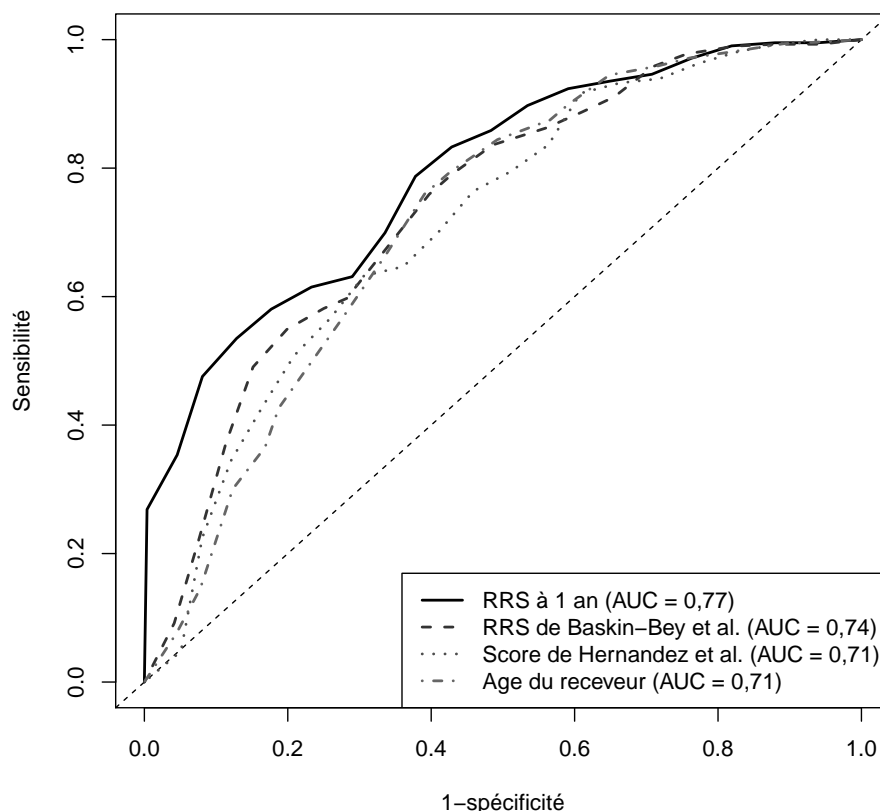


FIGURE 3.3 – Estimation de courbes ROC dépendantes du temps pour évaluer les capacités pronostiques de 4 différents marqueurs à 10 ans post-transplantation. L'analyse a été réalisée sur l'échantillon de validation (n = 1148).

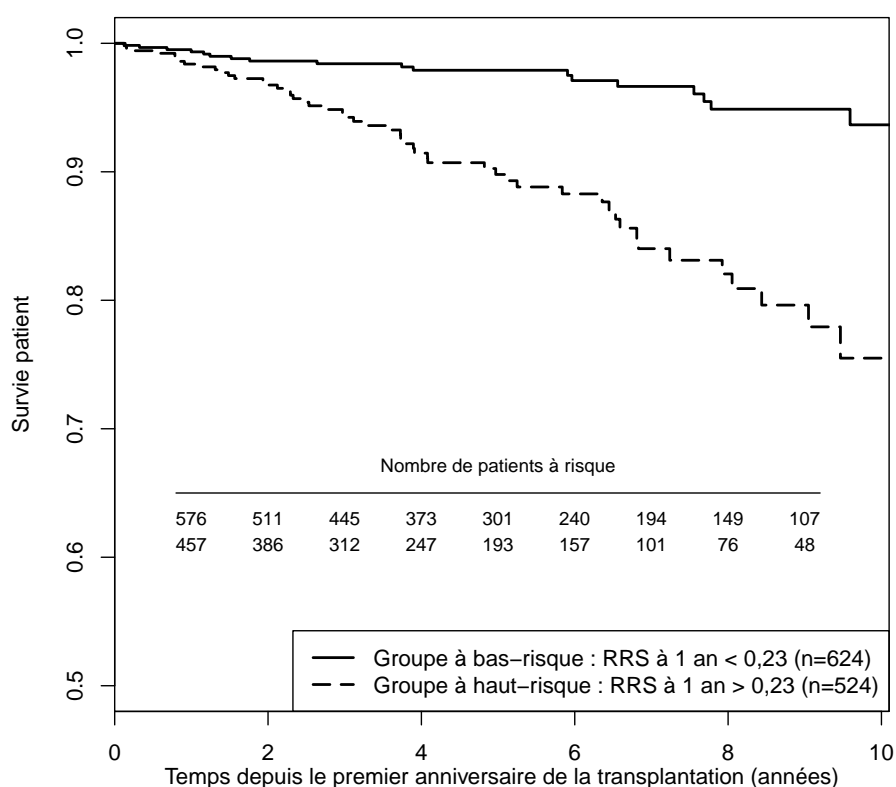


FIGURE 3.4 – Courbes de survie du patient estimées à partir de l'échantillon de validation, selon les groupes de risque définis par un RRS à un an inférieur ou supérieur à 0,23.

### 3.4 Discussion

Le pronostic de la mortalité à long-terme après une transplantation rénale, associé à la prédiction du risque de retour en dialyse, permettrait de mettre en place un suivi personnalisé. Le risque de retour en dialyse peut être apprécié par l'utilisation du KTFS ou d'autres outils pronostiques existants [39, 109, 156]. Concernant la prédiction du décès avec un greffon fonctionnel, deux scores ont attiré notre attention : le premier a été développé par Hernandez et al. [40] à partir de patients transplantés espagnols et le second a été proposé par Baskin-Bey et al. [41] pour des patients américains (RRS). D'autres scores de ce type existent [43, 44, 45, 46, 47] mais le RRS a été décrit comme étant celui qui possédait les meilleures capacités pronostiques [42]. A partir d'une analyse menée sur la cohorte DIVAT, nous avons montré que les capacités pronostiques du score proposé par Hernandez et al. n'apparaissaient pas comme étant significativement

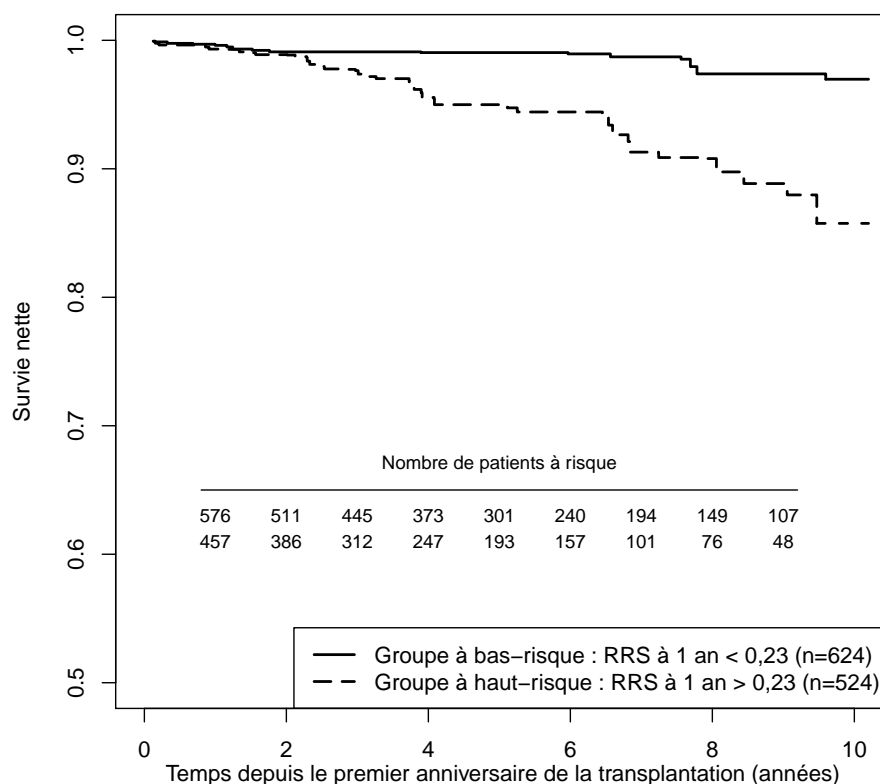


FIGURE 3.5 – Courbes de survie nette du patient estimées à partir de l'échantillon de validation, selon les groupes de risque définis par un RRS à un an inférieur ou supérieur à 0,23. La survie nette (survie patient dans le cas où la seule cause de décès possible est en lien avec la transplantation) est obtenue en retirant la mortalité attendue observée dans la population générale.

meilleures que celles obtenues avec l'âge du patient comme unique prédicteur. Or, en accord avec Moore et al. [157], nous pensons qu'un score aurait une véritable utilité clinique seulement s'il fournit de meilleures capacités pronostiques qu'un indicateur plus simple. A l'inverse, le RRS semble être significativement plus performant que l'âge du receveur pour la prédiction de la mortalité post-transplantation.

Dans cette étude, nous avons également proposé un score pronostique alternatif calculé à un an post-transplantation. Cet outil prenait finalement en compte les 5 paramètres suivants : l'âge du patient au moment de la transplantation, le temps d'attente en dialyse avant la transplantation, les antécédents de diabète et de maladie cardiovasculaire et la créatinine sérique à un an de transplantation. L'ensemble de ces variables se trouve être des facteurs de risque de décès post-transplantation bien connus dans la littérature [18, 61, 79, 105, 158, 159, 160, 161]. Le score

obtenu s'avère être très proche du RRS proposé par Baskin-Bey et al. Toutefois, cette nouvelle version du RRS avait tendance à mieux prédire la mortalité post-transplantation que le RRS initial ( $p = 0,126$  pour la comparaison des AUC et  $p = 0,097$  pour le NRI). Au regard du faible nombre de décès observés dans l'échantillon de validation ( $n = 69$ ), cette non significativité pourrait être due au manque de puissance statistique. Cet argument est vraisemblable puisque les résultats obtenus à partir de la totalité de la population se rapprochent de la signification (NRI = 0,05 et  $p = 0,075$ ). Par conséquent, nous pensons que le RRS à 1 an est plus adapté pour une utilisation destinée à des patients Français voire Européens.

Par ailleurs, nous avons défini un cut-off correspondant à la valeur du score qui permettait d'avoir une valeur prédictive négative égale à 95%. Les patients qui avaient un score supérieur à 0,23 (46% des receveurs) étaient considérés comme étant à haut-risque, avec un risque absolu de 20% de décès dans les 10 années suivant la transplantation. Les patients classés à bas-risque pour un retour en dialyse (KTFS inférieur à 4,17) et pour un décès avec un greffon fonctionnel (RRS à 1 an inférieur à 0,23) pourraient bénéficier d'un suivi allégé après la première année de transplantation. L'utilisation complémentaire de ces 2 outils pronostiques permettrait également d'identifier des patients à haut-risque de retourner en dialyse et/ou de décéder avec un greffon fonctionnel. Pour ces patients, la fréquence du suivi pourrait être renforcée. On peut également imaginer que, selon l'échec pronostiqué, la nature du suivi soit adaptée : (i) pour les patients à risque de décès, un contrôle plus approfondi des comorbidités (hypertension, maladie cardiovasculaire, cancer,...); et (ii) pour les patients à risque de retourner en dialyse, une surveillance accentuée des réponses immunitaires ou de la fonction rénale. L'utilisation du RRS à 1 an par les cliniciens pourra être facilitée grâce à l'application disponible en ligne ([www.divat.fr/en/online-calculators/](http://www.divat.fr/en/online-calculators/)) et présentée en Annexe C.

En résumé, l'outil que nous proposons pourrait contribuer à une meilleure estimation du pronostic de mortalité post-transplantation à long-terme. L'utilisation complémentaire de ce score et du KTFS permettrait d'adapter le suivi des patients en fonction du risque encouru. L'efficacité d'une telle stratégie (l'adaptation du suivi en fonction du KTFS) est actuellement évaluée dans un essai clinique randomisé (clinicaltrials.gov, NCT01615900). L'intégration de l'évaluation du risque de décès par le RRS à 1 an dans cet essai est envisagée.

Le manuscrit correspondant à ce travail a récemment été soumis, celui-ci figure en annexe D.



## Chapitre 4

# Courbes ROC nettes dépendantes du temps - Evaluation des capacités d'un marqueur à prédire la mortalité en excès

### Sommaire

---

4.1 Introduction.....	77
4.2 Méthode.....	79
4.3 Etude de simulations.....	82
4.4 Application : Pronostic de la mortalité en transplantation rénale .....	87
4.5 Discussion.....	90

---

### 4.1 Introduction

Une nouvelle ère thérapeutique a permis l'augmentation de la survie du greffon à long terme, entraînant une augmentation de la proportion de décès non liés au statut de transplanté rénal. Le développement de marqueurs pronostiques de mortalité pour des patients transplantés rénaux est important pour identifier les individus à haut-risque de décès et optimiser leur prise en charge thérapeutique. L'objectif est d'éviter un suivi trop lourd à de nombreux patients à faible-risque



et consacrer la majorité des ressources disponibles aux patients à plus haut-risque de décès. Pour l'adaptation de la prise en charge dans les services hospitaliers de transplantation, il est naturel d'avoir un intérêt plus particulier pour les décès en lien avec la maladie. Or, l'étude de la relation entre un marqueur et le décès à long-terme en lien avec la transplantation est actuellement impossible à démontrer à partir d'approches cause-spécifiques, étant donné l'incapacité à identifier la causalité des décès. Par exemple, un cancer qui provoque le décès d'un patient transplanté peut être ou non la conséquence de l'exposition à des traitements immunosuppresseurs [162].

Pour pallier à cette difficulté, une solution est de distinguer la mortalité attendue dans la population générale de la mortalité en excès attribuable à la pathologie étudiée, à l'aide d'un modèle de survie relative à risques additifs. Dans le domaine de la cancérologie, le développement de ces modèles est un sujet d'intérêt bien connu pour l'analyse des données issues des registres de cancer [51, 53, 163, 164]. L'objectif principal de ce type de modèle est d'estimer la survie nette, c'est à dire la survie qui serait observée si la seule cause possible de décès était liée à la pathologie. Récemment, Pohar et al. [145, 147, 165, 166] ont proposé une méthodologie permettant ce type d'analyse qui est désormais bien établie dans la littérature statistique. Néanmoins, peu d'attention s'est portée sur le développement de méthodes permettant d'évaluer les capacités d'un marqueur à prédire les décès précisément liés à une pathologie, alors qu'un tel outil pourrait fournir une information complémentaire à la prédiction de la mortalité globale. Cette donnée supplémentaire destinée aux cliniciens pourrait être une aide à la prise de décision.

En médecine diagnostique, les critères habituellement utilisés sont la sensibilité et la spécificité. Grâce au travail d'Heagerty et al. [138], ces critères peuvent être estimés pour un pronostic à long-terme avec des données incomplètes. Cette théorie des courbes ROC dépendantes du temps a été étendue aux risques compétitifs [167, 168]. Dans notre contexte, ces courbes ROC dépendantes du temps en présence de risques compétitifs pourraient être utilisées seulement si une distinction entre les décès liés à la maladie et ceux qui ne le sont pas était faisable. Cependant, dans le cas d'une maladie chronique il est souvent délicat d'effectuer cette différenciation. De telles approches semblent donc difficilement applicables.

L'objectif de ce chapitre est de montrer l'utilité des courbes ROC nettes dépendantes du temps à l'aide (i) d'études de simulations et (ii) de l'application de l'estimateur aux scores de Hernandez

et al. [40], de Baskin-Bey et al. [41] et de celui que nous avons proposé dans le chapitre 3 (RRS à 1 an) pour l'évaluation de la prédiction de la mortalité en excès après un an de transplantation.

## 4.2 Méthode

### 4.2.1 Estimation du risque de décès en excès

Notons  $X$  la variable aléatoire qui représente le marqueur pronostique,  $x_j$  l'observation correspondant à l'individu  $j$  ( $j = 1, \dots, n$ ) et  $n$  la taille de l'échantillon étudié. Soit  $T_j$  le temps de décès de  $j$ , avec  $T_j = \min(T_{Ej}, T_{Pj})$ .  $T_{Ej}$  correspond au temps de décès lié spécifiquement à la maladie pour  $j$  alors que  $T_{Pj}$  représente le temps de décès attendu dans la population générale pour  $j$ .

La fonction de risque cumulé de  $T_{Pj}$  au temps  $t$ , notée  $\Lambda_{Pj}(t)$ , est obtenue à partir des tables de mortalité de la population générale, prenant en compte les 3 paramètres suivants : l'âge, l'année calendaire et le sexe de l'individu  $j$ . De la même manière que Perme et al. [145], nous avons choisi de considérer  $\Lambda_{Pj}(t)$  comme un paramètre fixe. Ce choix est justifié par le fait que l'estimation correspondante est généralement calculée à partir de registres exhaustifs de la population générale.  $S_{Pj}(t) = \exp(-\Lambda_{Pj}(t))$  est la fonction de survie attendue dans la population générale pour l'individu  $j$ .  $C_j$  est défini comme étant le temps de dernier suivi (censure à droite) de  $j$ .

Afin d'estimer la distribution de  $T_E$ , Perme et al. ont proposé de pondérer le nombre de sujets à risque au temps  $t$ , noté  $Y_j(t)$ , et le nombre de décès observés avant le temps  $t$ , noté  $N_j(t)$ , par la probabilité de survie attendue de chacun des sujets. Plus précisément, le nombre de sujets à risque au temps  $t$  équivaut à :

$$Y(t) = \sum_{j=1}^n Y_j(t), \text{ avec } Y_j(t) = I(T_j > t, C_j > t) / S_{Pj}(t) \quad (4.1)$$

La fonction  $I(a)$  est égale à 1 si  $a$  est vraie et à 0 sinon. Le nombre de décès (quelle que soit la

cause) avant  $t$  est égal à :

$$N(t) = \sum_{j=1}^n N_j(t), \text{ avec } N_j(t) = I(T_j \leq t, C_j \geq T_j) / S_{P_j}(t) \quad (4.2)$$

Un estimateur du risque cumulé de  $T_E$  est donc défini par :

$$\hat{\Lambda}_E(t) = \int_0^t \frac{dN(u)}{Y(u)} - \int_0^t \frac{\sum_{j=1}^n Y_j(u) d\Lambda_{P_j}(u)}{Y(u)} \quad (4.3)$$

A droite de l'égalité, le premier terme correspond à l'estimation du risque cumulé observé, noté  $\hat{\Lambda}_O$ , alors que le second terme représente l'estimation du risque cumulé attendu dans la population générale  $\hat{\Lambda}_P$ . On retrouve la relation qui définit un modèle de survie relative à risques additifs.

#### 4.2.2 Définition des courbes ROC nettes dépendantes du temps

L'objectif est d'évaluer la capacité du marqueur  $X$  à prédire les décès liés à la maladie jusqu'au temps de pronostic  $\tau$ , c'est à dire  $I(T_E < \tau)$ . Par convention, nous supposons que le risque de mortalité liée à la maladie augmente avec la valeur du marqueur  $X$ . En définissant un test binaire déterminé à partir du seuil  $c$ , la sensibilité nette au temps  $\tau$  représente la proportion de tests positifs ( $X > c$ ) chez les patients décédés de leur maladie avant le temps  $\tau$  et se traduit par la probabilité d'observer  $\{X > c\}$  sachant que le temps de décès lié à la maladie est inférieur à  $\tau$ , elle s'écrit :

$$se_\tau(c) = Pr(X > c | T_E \leq \tau) \quad (4.4)$$

La spécificité nette au temps  $\tau$  est définie par :

$$sp_\tau(c) = Pr(X \leq c | T_E > \tau) \quad (4.5)$$

En adaptant la démarche d'Heagerty et al. [138], ces deux probabilités peuvent être développées de la manière suivante :

$$se_{\tau}(c) = \left\{ (1 - G_X(c)) - S_{X,E}(c, \tau) \right\} / \left\{ 1 - S_{X,E}(-\infty, \tau) \right\} \quad (4.6)$$

$$sp_{\tau}(c) = 1 - \left\{ S_{X,E}(c, \tau) / S_{X,E}(-\infty, \tau) \right\} \quad (4.7)$$

où  $G_X(c) = Pr(X < c)$  est la fonction de répartition du marqueur  $X$  et  $S_{X,E}(c, \tau) = Pr(X > c, T_E > \tau)$  est la fonction de survie bivariée du marqueur  $X$  et du temps de décès en excès  $T_E$ .  $G_X(c)$  est estimée à partir de la fonction de distribution empirique de  $X$  :

$$\hat{G}_X(c) = n^{-1} \sum_{j=1}^n I(x_j < c) \quad (4.8)$$

L'estimation de la fonction de survie bivariée  $S_{X,E}(c, \tau)$  implique d'estimer la fonction de risque cumulé en excès conditionnellement à  $\{X = x_j\}$  :

$$\hat{S}_{X,E}(c, \tau) = n^{-1} \sum_{j=1}^n \exp\left(-\hat{\Lambda}_E(\tau | X = x_j)\right) I(x_j > c) \quad (4.9)$$

L'estimation de ce risque en excès cumulé conditionnel peut être obtenue de la même manière que l'équation (4.3) en utilisant l'estimateur d'Akritis [139] pour le calcul des processus de risque et de décès conditionnels. Les indicateurs de risque et de décès sont calculés pour les individus  $l$  ayant un score proche ou voisin de celui de l'individu  $j$  :

$$Y_{jl}^{\pi}(\tau) = I(T_l > \tau, C_l > \tau, |\hat{G}_X(x_j) - \hat{G}_X(x_l)| < \pi) / S_{Pl}(\tau) \quad (4.10)$$

$$N_{jl}^{\pi}(\tau) = I(T_l \leq \tau, C_l \geq T_j, |\hat{G}_X(x_j) - \hat{G}_X(x_l)| < \pi) / S_{Pl}(\tau) \quad (4.11)$$

$2\pi$  représente la proportion de voisins à inclure. Dans les équations (4.10) et (4.11), l'indicatrice de risque et de décès est divisée par la probabilité de survie attendue du témoin de l'individu  $l$ . Le témoin de  $l$  est un individu issu de la population générale qui a les mêmes caractéristiques que l'individu  $l$  en termes de genre, âge et année de naissance. Cette probabilité est calculée à partir des tables de mortalité de la population générale. Enfin, il est possible d'en déduire le nombre de sujets à risque au temps  $\tau$  et le nombre de décès survenus avant  $\tau$  :

$$Y_{j.}^{\pi}(\tau) = \sum_{l=1}^n Y_{jl}^{\pi}(\tau) \quad (4.12)$$

$$N_{j.}^{\pi}(\tau) = \sum_{l=1}^n N_{jl}^{\pi}(\tau) \quad (4.13)$$

L'estimateur conditionnel est alors défini par :

$$\hat{\Lambda}_E(\tau | X = x_j) = \int_0^\tau \frac{dN_{j\cdot}^\pi(u)}{Y_{j\cdot}^\pi(u)} - \int_0^\tau \frac{\sum_{l=1}^n Y_{jl}^\pi(u) d\Lambda_{Pj}(u)}{Y_{j\cdot}^\pi(u)} \quad (4.14)$$

Les capacités de  $X$  à prédire la mortalité liée à la maladie pour un temps pronostique  $\tau$  peuvent être résumées par la courbe ROC nette dépendante du temps, représentée graphiquement par  $\hat{e}_\tau(c)$  en fonction de  $1 - \hat{p}_\tau(c)$  pour tous les seuils  $c$  du marqueur  $X$ . L'aire sous la courbe (AUC) est calculée à partir de la règle des trapèzes. L'AUC nette au temps  $\tau$  correspond à la probabilité que le marqueur d'un patient décédé de la maladie avant un temps pronostique  $\tau$  soit plus élevé que le marqueur d'un patient qui n'a pas encore subi cet événement au même temps. L'intervalle de confiance à 95% de l'AUC nette peut être obtenu par bootstrap.

Cette méthode a été implémentée dans le package R intitulé ROCT disponible à l'adresse suivante : <http://www.divat.fr/en/software/roct>.

## 4.3 Etude de simulations

### 4.3.1 Méthode

Les âges de décès attendus dans la population générale étaient simulés à partir d'un modèle de Weibull à risques proportionnels (paramètres de forme et d'échelle égaux à 1,60 et 13,75 respectivement) prenant en compte le sexe et l'année de naissance (coefficients de régression égaux à 0,16 et -0,02 respectivement). L'ensemble de ces paramètres était déterminé de manière à simuler des âges de décès attendus proche de la réalité. Pour cela, deux contraintes étaient spécifiées : (i) un temps de décès attendu moyen moins élevé chez les hommes que chez les femmes ; et (ii) un temps de décès attendu moyen plus faible pour les individus nés plus tôt. Des contraintes sur les probabilités de survie ont également été définies : la probabilité d'un homme (femme) né(e) en 1900 de survivre jusqu'à l'âge de 70 ans est approximativement de 5% (17%), alors que la probabilité d'un homme (femme) né(e) en 1950 de survivre jusqu'au même âge est d'environ 20% (50%). Dans cette étude, la mortalité attendue utilisée pour l'estimation des

courbes ROC nettes dépendantes du temps était obtenue à partir du même modèle. Ensuite, des temps de décès liés à la maladie étaient simulés de manière à observer des proportions de décès liés à la maladie bien précises : 100%, 50% et 40% pour les scénarios 1, 2 et 3 respectivement. Les caractéristiques des patients étaient également simulées comme suit : une loi binomiale pour le sexe, une loi normale tronquée par intervalle entre 18 et 70 ans pour l'âge et une loi uniforme pour l'année calendaire à la baseline. Enfin des temps de censure étaient simulés de façon indépendante à partir d'une distribution exponentielle. Nous avons aussi considéré 4 tailles d'échantillon différentes ( $N = 100, 250, 500$  et  $1000$ ) et 3 taux de censure différents (0,30, 0,50 et 0,70). 250 échantillons étaient simulés pour chaque combinaison.

La vraie valeur de l'AUC nette ne pouvait pas être obtenue directement à partir des paramètres simulés. Cependant, il était possible d'identifier précisément la cause de décès en relevant, pour chaque patient, le minimum entre le temps de décès attendu et le temps de décès lié à la maladie. Puis, en censurant les décès attendus, l'AUC cause-spécifique correspondante représentait alors la vraie capacité pronostique, autrement dit la valeur que l'AUC nette devait atteindre sans connaître la cause des décès, comme c'est le cas en pratique.

L'AUC nette était comparée à la valeur asymptotique de l'AUC cause-spécifique, obtenue en présence d'un taux de censure nul et des échantillons de 50 000 individus (analyses (a)). Sous ces conditions, l'absence de fluctuation d'échantillonnage était vérifiée. Lorsque le marqueur étudié était indépendant du temps de décès lié à la maladie (capacités pronostiques nulles), l'AUC nette était comparée à 0,5 (analyses (b)).

Dans le scénario 1, toute la mortalité observée était en excès (en lien avec la maladie). Les temps de décès liés à la maladie étaient simulés à partir d'un modèle de Weibull à risques proportionnels (paramètres de forme et d'échelle égaux à 1,50 et 4,48 respectivement) avec  $X$  une variable explicative : coefficient de régression égal à 1,20 dans l'analyse (a) et 0,00 dans l'analyse (b). Le coefficient de régression associé à  $X$  dans l'analyse (a) était volontairement élevé puisque l'objectif était d'évaluer les capacités pronostiques de  $X$  au-delà d'une simple association. Les valeurs de  $X$  étaient simulées selon une loi normale. Les temps de décès en excès étaient volontairement très courts afin que la quasi-totalité des patients décèdent de leur maladie. L'objectif de ces deux analyses était d'évaluer la capacité de  $X$  à prédire la mortalité en excès.

Dans le scénario 2, les décès pouvaient être attendus ou en lien avec la pathologie. Les temps de décès liés à la maladie étaient simulés à partir d'un modèle de Weibull à risques proportionnels (paramètres de forme et d'échelle égaux à 1,35 et 29,96 respectivement) avec une variable explicative  $X$  (coefficient de régression égal à 1,50). Etant données les valeurs des paramètres du modèle de Weibull, environ 50% des décès étaient dus à la maladie. Deux analyses étaient également réalisées avec ce scénario :

- (a) L'évaluation des capacités de  $X$  à prédire la mortalité en excès.
- (b) L'évaluation des capacités d'un score basé sur le sexe et l'année de naissance à prédire la mortalité en excès. Le prédicteur linéaire était issu de l'estimation d'un modèle de Cox cause-spécifique prenant en compte l'âge, le sexe et l'année calendaire. Puisque ces 3 facteurs étaient indépendants des temps d'événement en excès, l'AUC nette attendue ici était de 0,5 (prédicteur non-informatif).

Dans le scénario 3, les décès pouvaient être attendus ou en lien avec la pathologie, mais la mortalité liée à la maladie dépendait également du sexe et de l'année de naissance. Les temps de décès en excès étaient simulés à partir d'un modèle de Weibull à risques proportionnels (paramètres de forme et d'échelle égaux à 1,50 et 8,17 respectivement) avec 3 variables explicatives : l'année de naissance (coefficient de régression égal à -0,01), le sexe (0,12) et  $X$  (1,50).  $X$  était toujours simulé selon une loi normale. Etant données les valeurs des paramètres du modèle de Weibull, environ 40% des décès étaient liés à la maladie. Les 2 mêmes analyses (a) et (b) que précédemment étaient également mises en oeuvre pour ce scénario.

### 4.3.2 Résultats

Pour les 2 analyses du premier scénario dans lequel la mortalité observée était exclusivement en lien avec la maladie (en excès), les estimations de l'AUC nette étaient relativement proches des valeurs à atteindre (Tableau 4.1). Les biais moyens observés étaient plutôt faibles quelle que soit la valeur du taux de censure appliquée. Les écart-types semblaient diminuer pour des tailles d'échantillon plus élevées et des taux de censure moins importants, quel que soit le scénario envisagé.

Concernant la première analyse (a) du second scénario (Tableau 4.2), le marqueur  $X$  était lié uniquement aux temps de décès liés à la pathologie. Les estimations de l'AUC nette étaient plus faibles que la valeur asymptotique à atteindre, mais le biais moyen avait tendance à diminuer avec l'augmentation de la taille d'échantillon et la diminution du taux de censure.

Pour l'analyse (b) du second scénario (Tableau 4.2), le prédicteur linéaire étudié était lié aux temps de décès attendus dans la population générale. Globalement, les estimations de l'AUC nette étaient très proches de 0,5 pour des échantillons de plus de 100 individus. De la même manière que pour l'analyse (a), le biais moyen par rapport à la vraie valeur (0,5) était plus faible pour une taille d'échantillon plus importante.

Les résultats du scénario 3 sont présentés dans le Tableau (4.3). Malgré le fait que la mortalité en excès dépendait également de facteurs de risque de la mortalité attendue (le sexe et l'année de naissance), les résultats obtenus étaient semblables à ceux du second scénario.

Tx censure	n	AUC nette - analyse (a)			AUC nette - analyse (b)		
		Moyenne (ET)	Biais moyen	RMSE	Moyenne (ET)	Biais moyen	RMSE
≈ 0,30	100	0,866 (0,037)	0,006	0,039	0,510 (0,055)	0,010	0,059
	250	0,875 (0,024)	0,015	0,028	0,501 (0,039)	0,001	0,040
	500	0,873 (0,016)	0,013	0,020	0,500 (0,031)	0,000	0,031
	1000	0,872 (0,012)	0,012	0,015	0,500 (0,022)	0,000	0,022
≈ 0,50	100	0,864 (0,041)	0,004	0,042	0,516 (0,066)	0,016	0,068
	250	0,861 (0,026)	0,001	0,029	0,501 (0,046)	0,001	0,046
	500	0,863 (0,018)	0,003	0,021	0,500 (0,035)	0,000	0,036
	1000	0,864 (0,013)	0,004	0,016	0,500 (0,025)	0,001	0,026
≈ 0,70	100	0,847 (0,065)	-0,012	0,066	0,527 (0,088)	0,029	0,101
	250	0,851 (0,043)	-0,009	0,043	0,515 (0,062)	0,016	0,064
	500	0,854 (0,029)	-0,007	0,029	0,505 (0,045)	0,006	0,046
	1000	0,853 (0,021)	-0,007	0,023	0,501 (0,035)	0,002	0,035

Les trois colonnes sont respectivement composées des moyennes des estimations et leur écart-type (entre parenthèses), des biais moyens (la valeur asymptotique était égale à 0,860 pour l'analyse (a) et la vraie valeur était égale à 0,500 pour l'analyse (b)) et des erreurs quadratiques moyennes de l'AUC nette. Les résultats étaient calculés à partir des 250 échantillons simulés pour chacune des combinaisons de taille d'échantillon et de taux de censure.

AUC, Area Under the Curve ; ET, Ecart-Type ; RMSE, Root Mean Square Error.

TABLEAU 4.1 – Résultats du scénario 1 pour lequel la mortalité observée était exclusivement liée à la maladie.



Tx censure	n	AUC nette - analyse (a)			AUC nette - analyse (b)		
		Moyenne (ET)	Biais moyen	RMSE	Moyenne (ET)	Biais moyen	RMSE
≈ 0,30	100	0,866 (0,083)	-0,094	0,102	0,586 (0,103)	0,085	0,098
	250	0,884 (0,059)	-0,076	0,069	0,516 (0,076)	0,016	0,073
	500	0,886 (0,047)	-0,074	0,051	0,497 (0,046)	-0,004	0,035
	1000	0,886 (0,035)	-0,074	0,043	0,490 (0,036)	-0,010	0,039
≈ 0,50	100	0,842 (0,083)	-0,118	0,103	0,575 (0,100)	0,077	0,099
	250	0,862 (0,055)	-0,098	0,068	0,514 (0,064)	0,014	0,065
	500	0,870 (0,039)	-0,090	0,049	0,497 (0,046)	-0,004	0,037
	1000	0,872 (0,032)	-0,088	0,042	0,487 (0,038)	-0,012	0,046
≈ 0,70	100	0,827 (0,083)	-0,133	0,104	0,586 (0,100)	0,088	0,098
	250	0,840 (0,057)	-0,120	0,070	0,525 (0,069)	0,025	0,068
	500	0,839 (0,046)	-0,121	0,055	0,506 (0,047)	0,007	0,046
	1000	0,842 (0,032)	-0,118	0,044	0,493 (0,036)	-0,006	0,039

Les trois colonnes sont respectivement composées des moyennes des estimations et leur écart-type (entre parenthèses), des biais moyens (la valeur asymptotique était égale à 0,960 pour l'analyse (a) et la vraie valeur était égale à 0,500 pour l'analyse (b)) et des erreurs quadratiques moyennes de l'AUC nette. Les résultats étaient calculés à partir des 250 échantillons simulés pour chacune des combinaisons de taille d'échantillon et de taux de censure,

AUC, Area Under the Curve ; ET, Ecart-Type ; RMSE, Root Mean Square Error.

TABLEAU 4.2 – Résultats du scénario 2 pour lequel les décès pouvaient être soit attendus soit en lien avec la maladie. La mortalité liée à la maladie dépendait uniquement de  $X$ .

Tx censure	n	AUC nette - analyse (a)			AUC nette - analyse (b)		
		Moyenne (ET)	Biais moyen	RMSE	Moyenne (ET)	Biais moyen	RMSE
≈ 0,30	100	0,891 (0,089)	-0,075	0,096	0,597 (0,084)	0,099	0,089
	250	0,906 (0,061)	-0,059	0,067	0,549 (0,060)	0,048	0,062
	500	0,912 (0,049)	-0,053	0,051	0,528 (0,041)	0,029	0,044
	1000	0,910 (0,038)	-0,054	0,041	0,518 (0,032)	0,018	0,033
≈ 0,50	100	0,872 (0,094)	-0,093	0,102	0,575 (0,085)	0,076	0,092
	250	0,886 (0,067)	-0,081	0,071	0,544 (0,059)	0,046	0,064
	500	0,888 (0,051)	-0,077	0,056	0,527 (0,042)	0,028	0,044
	1000	0,889 (0,037)	-0,076	0,042	0,517 (0,031)	0,018	0,035
≈ 0,70	100	0,839 (0,105)	-0,129	0,118	0,589 (0,085)	0,090	0,092
	250	0,850 (0,073)	-0,118	0,078	0,564 (0,059)	0,065	0,066
	500	0,846 (0,057)	-0,119	0,067	0,534 (0,048)	0,034	0,051
	1000	0,843 (0,034)	-0,120	0,040	0,526 (0,034)	0,026	0,037

Les trois colonnes sont respectivement composées des moyennes des estimations et leur écart-type (entre parenthèses), des biais moyens (la valeur asymptotique était égale à 0,965 pour l'analyse (a) et la vraie valeur était égale à 0,500 pour l'analyse (b)) et des erreurs quadratiques moyennes de l'AUC nette. Les résultats étaient calculés à partir des 250 échantillons simulés pour chacune des combinaisons de taille d'échantillon et de taux de censure.

AUC, Area Under the Curve ; ET, Ecart-Type ; RMSE, Root Mean Square Error.

TABLEAU 4.3 – Résultats du scénario 3 pour lequel les décès pouvaient être soit attendus soit en lien avec la maladie. La mortalité liée à la maladie dépendait du sexe, de l'année de naissance et de  $X$ .

## 4.4 Application : Pronostic de la mortalité en transplantation rénale

### 4.4.1 Contexte

Nous avons étudié les capacités pronostiques (nettes et globales) de trois scores différents :

(i) le score de Hernandez et al. [40]. Ce score, proposé en 2009, est destiné à prédire la mortalité des patients transplantés rénaux au-delà de la première année de greffe. Les auteurs ont mené leur étude à partir d'une cohorte rétrospective constituée de patients transplantés d'un rein en Espagne entre 1990 et 2002. Cet index prenait en compte 8 paramètres : l'âge du receveur, les antécédents de diabète en pré-transplantation (type 1 ou 2), la sérologie de l'hépatite C pré-greffe, l'apparition d'un diabète de novo dans la première année de transplantation (NODAT), la créatinine sérique et la protéinurie à un an de transplantation et l'utilisation de tacrolimus et de mycophenolate mofetil dans la première année de transplantation.

(ii) le score de Baskin-Bey et al.[41]. Le RRS, établi en 2007, a été construit à partir d'un modèle de Cox multivarié estimé sur des données américaines enregistrées entre 1995 et 2002. Son calcul s'effectue à partir de 4 variables : l'âge du patient, les antécédents de diabète et d'angine de poitrine et la durée de dialyse avant transplantation.

(iii) le RRS à 1 an que nous avons développé dans le chapitre précédent. Pour ce faire, nous avons estimé un modèle de survie paramétrique en utilisant les données de la cohorte DIVAT. Ce dernier prend en compte 5 paramètres : l'âge du patient, les antécédents de diabète et de maladie cardiovasculaire, la durée de dialyse avant transplantation et la créatinine sérique à 1 an.

Nous avons appliqué ces trois scores de mortalité aux patients de la cohorte prospective DIVAT du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes (nous avons choisi de ne pas travailler sur la base multicentrique pour s'affranchir des obligations administratives correspondantes, cette

décision est liée au fait qu'il s'agit essentiellement d'un travail de recherche en biostatistique).

#### 4.4.2 Description des données

L'échantillon étudié incluait 1230 patients ayant été transplantés d'un rein, à Nantes, entre 1996 et 2009 et étant majeurs au moment de la transplantation. Seuls les patients toujours en vie avec un greffon fonctionnel après un an de transplantation étaient considérés. Les retours en dialyse étaient censurés à droite. L'âge moyen au moment de la transplantation était de 49,0 ( $\pm 13,8$ ) ans et 62,4% des patients étaient des hommes. Le temps de suivi médian après un an de transplantation était de 4,9 ans (intervalle interquartile : [2,1 ; 7,9]). Enfin, parmi l'ensemble des patients, 83 décès ont été observés.

#### 4.4.3 Résultats

Les courbes de survie globale et de survie nette sont représentées sur la Figure (4.1). Pour un temps de pronostic à 10 ans, la survie globale était de 87,8% (IC95% = [85,1 ; 90,7]) alors que la survie nette était de 93,0% (IC95% = [90,0 ; 96,1]). Une part significative de la mortalité observée n'était pas liée à la transplantation rénale. Plus précisément, 40% des décès observés à 10 ans étaient dus à une autre cause. Dans le domaine de la transplantation rénale, le pronostic de la mortalité spécifiquement en excès est donc une information supplémentaire et différente de celle fournie par le pronostic de la mortalité globale.

Sur la Figure (4.2), l'aire sous la courbe ROC dépendante du temps (toutes causes confondues) à 10 ans était de 0,68 (IC95% = [0,62 ; 0,74]). La capacité du score de Hernandez à prédire la mortalité globale était donc acceptable. L'aire sous la courbe ROC nette dépendante du temps était estimée à 0,65 (IC95% = [0,56 ; 0,72]). Par conséquent, il semblait plus délicat de valider le score de Hernandez pour la prédiction de la mortalité liée au statut de transplanté, du fait de la borne basse de l'intervalle de confiance qui était inférieure à 0,60.

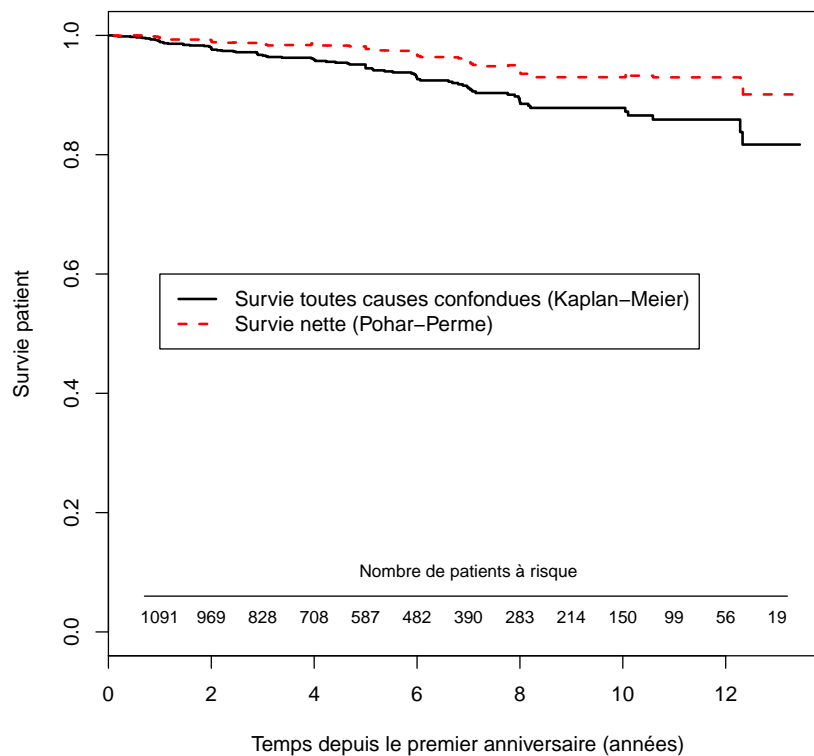


FIGURE 4.1 – Estimation des fonctions de survie nette et globale en fonction du temps depuis le premier anniversaire de la transplantation (n = 1230).

Nous avons également appliqué l'estimateur des courbes ROC nettes dépendantes du temps aux deux autres scores de mortalité en transplantation rénale décrits précédemment : le RRS et le RRS à 1 an. Les courbes correspondantes sont représentées respectivement sur les Figures (4.3) et (4.4). L'aire sous la courbe ROC nette dépendante du temps associée au RRS était estimée à 0,68 (IC95% = [0,59 ; 0,76]). Pour le RRS à 1 an, l'AUC nette était de 0,71 (IC95% = [0,62 ; 0,79]). Les deux scores semblaient donc être moins performants pour la prédiction de la mortalité liée au statut de transplanté que pour la prédiction de la mortalité toutes causes confondues (aires sous la courbe respectivement égales à 0,74 et 0,76). Ces résultats ne sont pas surprenants du fait que ces deux outils ont été développés à partir de modèles de survie qui prenaient en compte l'ensemble des décès et pas uniquement ceux qui étaient en lien avec la transplantation. Toutefois, les capacités pronostiques du RRS à 1 an pour la mortalité en excès étaient plutôt satisfaisantes.

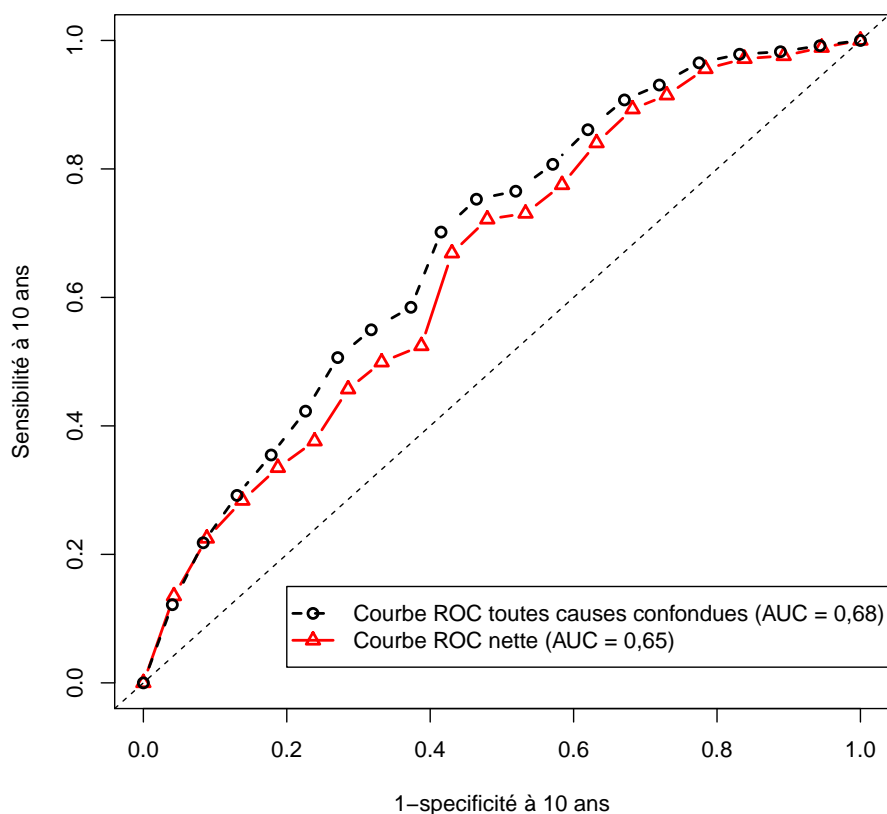


FIGURE 4.2 – Courbes ROC dépendantes du temps nette et globale associées au score de Hernandez et al. pour un pronostic de la mortalité à 10 ans ( $n = 1230$ ).

## 4.5 Discussion

Le pronostic de la mortalité toutes causes confondues chez des patients atteints d'une maladie chronique est essentiel pour l'optimisation de la prise en charge de ces patients. Il est notamment utile aux cliniciens pour leur prise de décision concernant le rythme de suivi. Néanmoins, un outil permettant de prédire la mortalité spécifiquement liée à une maladie chronique fournirait une information complémentaire et tout aussi précieuse pour les cliniciens en charge du suivi de la pathologie. Dans ce contexte, nous avons développé un estimateur destiné à évaluer les capacités d'un marqueur à prédire les décès relatifs à la maladie. Le concept était de prendre en compte la mortalité attendue d'une population de référence, c'est à dire d'individus non atteints de la maladie. Cette méthode peut être particulièrement utile lorsqu'il est impossible de déterminer la cause des décès observés, problème fréquemment rencontré lors de l'étude

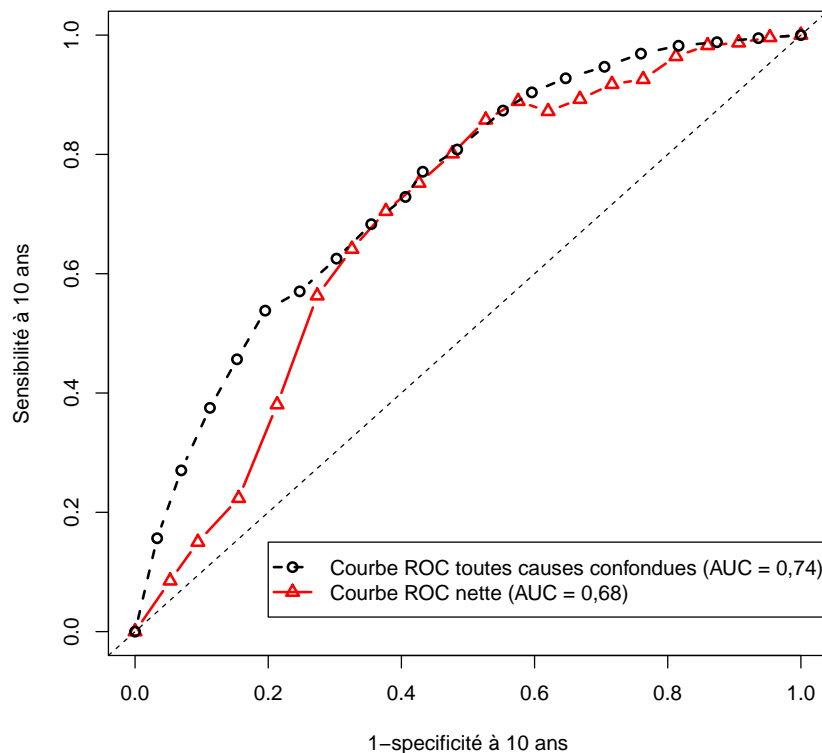


FIGURE 4.3 – Courbes ROC dépendantes du temps nette et globale associées au score de Baskin-Bey et al. (RRS) pour un pronostic de la mortalité à 10 ans ( $n = 1230$ ).

de maladies chroniques. Pour de telles situations, la théorie des courbes ROC en présence de risques compétitifs proposée par Saha et Heagerty [168] et Foucher et al. [167] est inapplicable.

L'estimateur que nous avons développé utilise à la fois l'estimateur de la survie nette proposé par Perme et al. [145] et la théorie des courbes ROC dépendantes du temps établie par Heagerty et al. [138]. L'aire sous la courbe ROC nette dépendante du temps à un temps de pronostic  $t$  correspond à la probabilité que le score d'un patient qui décède à cause de la maladie avant le temps  $t$  soit plus élevé que le score d'un patient qui n'a pas encore subi cet événement au même temps. Afin de démontrer l'utilité de ce nouvel estimateur, nous avons étudié les capacités pronostiques de trois scores prédictifs de la mortalité après un an de transplantation. Cependant, il semble important de préciser que celui-ci peut s'appliquer à d'autres domaines de la médecine ou de la biologie, notamment en cancérologie puisque l'utilisation des modèles de survie relative à risques additifs n'est pas novatrice dans cette spécialité. Une hypothèse principale est néanmoins à respecter avant l'utilisation des courbes ROC nettes, il s'agit de l'hypothèse d'ad-

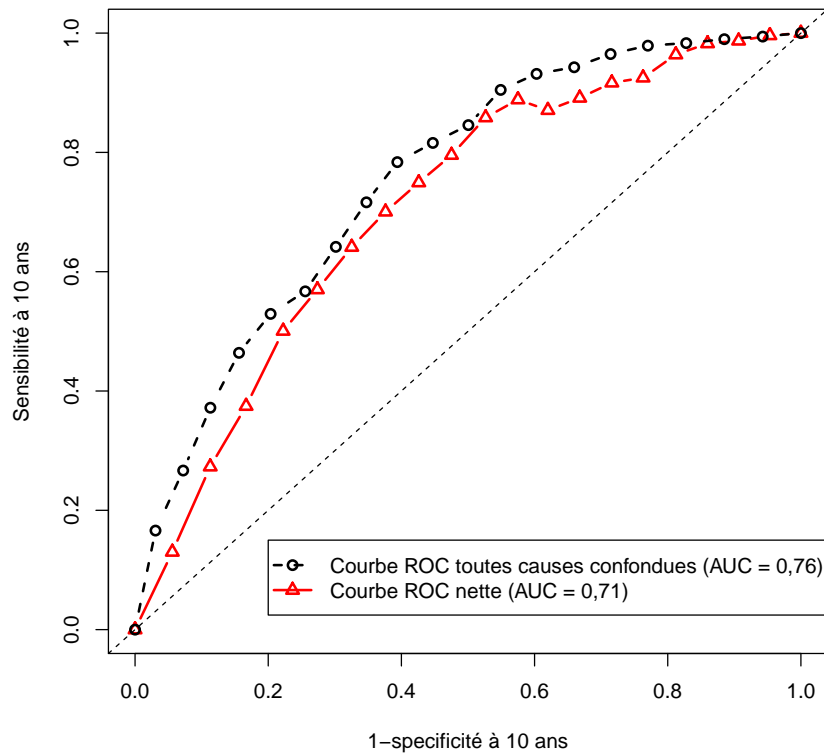


FIGURE 4.4 – Courbes ROC dépendantes du temps nette et globale associées au RRS à 1 an pour un pronostic de la mortalité à 10 ans ( $n = 1230$ ).

ditivité : la mortalité observée (dans la population étudiée) doit être plus élevée que la mortalité attendue (dans la population de référence). De plus, notons que la mortalité de la population de référence considérée était issue des tables de mortalité de la population française, cependant la mortalité attendue peut également être estimée à partir d'un autre échantillon [150].

La méthodologie de l'estimateur des courbes ROC nettes dépendantes du temps a été programmée sous forme d'un package R, appelé ROCT, disponible en ligne à l'adresse suivante :

<http://www.divat.fr/en/software/roct>.

Dans un premier temps, la méthode proposée a été validée à l'aide de simulations de différents scénarios. De manière générale, lorsque la taille d'échantillon était suffisamment élevée, 250 individus selon nos résultats, l'AUC nette permettait de corriger de manière importante l'AUC toutes causes confondues. Cependant, cette correction n'était pas parfaite puisque l'AUC nette n'égalait pas tout à fait la valeur asymptotique à atteindre ; elle avait tendance à s'en approcher plus ou moins selon le scénario. Cet écart n'était pas surprenant étant donné qu'une approche

cause-spécifique est clairement préférable lorsque la cause de décès est précisément identifiée. Notons enfin qu'une variabilité plus importante des courbes ROC nettes était observée du fait du nombre moins important d'événements considérés. En effet, seuls les décès en excès étaient pris en compte, ce qui entraînait une perte de puissance [169, 170]. Nous ne proposons pas une validation exhaustive, l'objectif de ces simulations était plutôt de montrer que cet estimateur permettait de fournir une information supplémentaire dans certains cas (en présence de mortalité attendue et de mortalité en excès simultanément).

L'application concernait les différents scores pronostiques de la mortalité au-delà de 1 an de transplantation chez des patients transplantés rénaux. Après avoir appliqué ces scores aux patients transplantés de la cohorte prospective DIVAT du CHU de Nantes, il semblait difficile de valider ces scores pour la prédiction de la mortalité spécifiquement liée au statut de transplanté. Ces résultats n'étaient pas surprenant étant donné que, initialement, ces scores ont été construits pour prédire la mortalité toutes causes confondues. Ces résultats sont aussi probablement dus au fait que la population des transplantés est relativement âgée : 25% des patients avaient plus de 60 ans au moment de la transplantation. Cela explique le fait que ces patients peuvent décéder de leur maladie mais également d'une cause naturelle liée au vieillissement.

Quelques limites peuvent toutefois être soulignées. Dans les applications, la censure était considérée comme non-informative, c'est à dire indépendante de l'événement étudié. Or, l'utilisation de l'estimateur en présence de censure informative pourrait avoir des conséquences non négligeables sur les résultats. Il est aussi important de souligner que lorsque la distinction est faisable entre les décès causés par la maladie chronique et ceux qui sont dits "attendus", l'utilisation de courbes ROC dépendantes du temps en risques compétitifs est plus adaptée. Une autre limite concerne le package associé à cet estimateur, il s'agit de l'utilisation des tables de mortalité de la population générale comme population de référence. Dans certaines situations, le choix d'une autre population serait plus appropriée. En transplantation rénale par exemple, la population de référence la plus adaptée serait celle des patients dialysés inscrits sur liste d'attente pour une transplantation. Nous travaillons sur ces extensions dans le projet MAKIT (PHRC national MaKiT 2011 - Mortality After Kidney Transplantation). Enfin, il existe une difficulté dans l'interprétation des résultats. La définition des contrôles dans la spécificité (4.5), c'est à dire les patients n'étant pas décédés de leur pathologie au temps de pronostic  $t$ . Ces contrôles



pourraient aussi être définis comme ceux étant toujours en vie en  $t$ . Cette spécificité peut être obtenue en appliquant l'estimateur proposé initialement par Heagerty et al. [138].

Ces travaux ont récemment été publiés dans la revue *Statistics in Medicine*, l'article intitulé "Net time-dependent ROC curves : a solution for evaluating the accuracy of a marker to predict disease-related mortality" figure en Annexe E [171].

## Chapitre 5

# Etude de la mortalité des transplantés par rapport aux patients dialysés inscrits sur liste d'attente

### Sommaire

---

5.1 Introduction.....	95
5.2 Patients et Méthodes.....	97
5.3 Résultats.....	105
5.4 Discussion.....	110

---

### 5.1 Introduction

Les patients transplantés connaissent une période de surmortalité par rapport aux patients dialysés en attente de transplantation après la période post-transplantation allant de 1 à 3 mois post-transplantation comme l'on montré certains travaux [11, 57, 58, 59, 60]. Passée cette première phase, les patients transplantés auraient une diminution significative du risque de décès par rapport à des patients comparables restés en dialyse. Ces premiers travaux présentaient toutefois quelques problèmes méthodologiques puisqu'ils confondaient l'effet de la transplantation

et celui de la sélection des patients inscrits sur liste d'attente [172, 173, 174, 175, 176]. D'autres auteurs ont pourtant essayé de limiter ce biais en comparant la survie dans les deux groupes en excluant certains patients afin de rendre les profils de patients des deux groupes plus comparables [177]. Des modèles multivariés ont ensuite été appliqués afin de prendre en compte d'autres facteurs de confusion [178]. Malgré cela, un problème majeur semblait persister : la date d'origine de l'étude correspondait au jour de la première dialyse pour les patients dialysés et au jour de la transplantation pour les patients transplantés. Ces analyses de survie classique sous-tendent que les patients transplantés aient survécu jusqu'à la date de la transplantation (troncature à gauche) ce qui implique une comparabilité imparfaite des groupes.

En 1999, Wolfe et al. [4] ont montré, sur des données américaines et à partir d'un modèle de Cox dans lequel la transplantation est une variable dépendante du temps, que les patients transplantés avaient, les 15 premiers jours suivant la transplantation, un taux de mortalité 2,8 fois plus élevé que celui des patients restés en dialyse sur liste d'attente de transplantation (LAT), essentiellement du fait de complications post-chirurgicales. Les auteurs ont également révélé que le rapport de risques s'inversait à partir du troisième mois post-transplantation (106 jours). A plus long terme, le taux de mortalité chez les patients transplantés était 66% plus faible que chez les patients dialysés inscrits sur LAT (avec un ajustement sur l'âge, le sexe et la race). A 3 ans post-transplantation, les patients en dialyse avaient 3 fois plus de risque de décéder que les patients avec un greffon fonctionnel. Une méthodologie semblable a été proposée par Schnuelle et al. [10] en Allemagne, Rabbat et al. [61] au Canada, Oniscu et al. [11] en Ecosse, McDonald et al. [62] en Australie et Medin et al. [63] en Suède. Cependant, l'une des limites de ces modèles est qu'ils ne permettaient pas de prendre en compte des variables spécifiques à la transplantation mais uniquement des variables pouvant être recueillies pour les 2 populations. Une autre difficulté correspondait à l'absence de clef d'identification unique des patients dans beaucoup de pays. En France par exemple, cette méthodologie n'est pas applicable pour la raison suscitée (absence de lien d'identification entre le registre des patients en insuffisance rénale et le registre des patients transplantés), d'où l'intérêt d'une étude française.

Dans ce contexte, nos objectifs sont : (i) d'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 inscrits sur liste d'attente, et cela en fonction des carac-

téristiques du receveur, du donneur et de la transplantation. Cette analyse pourrait permettre d'identifier des profils de patients pour lesquels le temps de transition apparaîtrait plus tardivement après la transplantation. Ce type d'information pourrait s'avérer utile pour la mise en place d'un suivi personnalisé ; et (ii) de modéliser la mortalité relative des patients transplantés par rapport à celle de patients comparables restés en dialyse (après leur inscription sur LAT) en identifiant les facteurs liés à une différence de mortalité entre les deux populations. Pour répondre à ces objectifs, nous utilisons un modèle de survie relative à risques multiplicatifs. Ce travail s'appuie sur les données de la cohorte DIVAT pour les patients transplantés et les données du registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) pour les patients dialysés.

## 5.2 Patients et Méthodes

### 5.2.1 Population d'étude

Les données post-transplantation ont été collectées à partir de la cohorte française multicentrique DIVAT. L'extraction des données a été réalisée le 14 Mars 2014. Notons que pour cette étude, contrairement aux autres études épidémiologiques basées sur DIVAT, nous disposons des dates de décès se produisant après un retour en dialyse. La population d'étude était constituée de 3941 transplantés rénaux présentant les critères d'inclusion suivants : (i) patients adultes au moment de l'inscription sur liste d'attente ; (ii) transplantés pour la première fois à partir de 1996 ; (iii) dans l'un des 6 centres suivants : Nantes, Necker, Nancy, Montpellier, Toulouse et Lyon ; (iv) transplantés avec un greffon issu d'un donneur décédé ; et (v) patients mis en dialyse à partir de 1995. Les bi-transplantations, les transplantations combinées et les transplantations non-rénales antérieures ont été exclues. Nous avons également exclu les patients qui avaient des données manquantes pour les variables suivantes : groupe sanguin du receveur, date de mise en dialyse, date d'inscription sur liste, indice de masse corporelle (IMC), maladie initiale et immunisation (anti-HLA de classe I et de classe II). Ces variables étaient indispensables pour l'estimation du risque de décès attendu dans la population de référence (voir thèse de Katy

Trebern-Launay [66] pour plus de détails). Un modèle de mélange paramétrique à risques compétitifs permettait le calcul du risque attendu de décès en dialyse sans avoir fait l'hypothèse d'une censure non-informative des transplantations.

### 5.2.2 Données disponibles

Les variables suivantes caractérisant le receveur étaient collectées au moment de la transplantation : le sexe, l'âge, l'IMC, le temps d'attente en dialyse, la période d'inscription sur liste d'attente (avant 2004, 1er janvier 2004 au 7 juillet 2009 ou après le 7 juillet 2009), la technique d'épuration (hémodialyse ou dialyse péritonéale), le groupe sanguin (A et AB, O ou B), la maladie initiale à l'origine de l'IRT (glomérulonéphrite, néphropathie diabétique, néphropathie vasculaire, pyélonéphrite ou autres), les comorbidités (antécédents de diabète, d'hypertension artérielle, de maladie cardiaque, de maladie vasculaire, d'hépatite B ou C, de dyslipémie ou de néoplasie), l'immunisation contre les antigènes HLA de classe I et de classe II (positifs ou négatifs) et les sérologies CMV et EBV. Le premier seuil concernant la période d'inscription sur LAT (2004) a été choisi en raison d'un manque de sensibilité des techniques immunologiques de détection des anticorps anti-HLA avant les années 2005-2006. La date du 7 juillet 2009 a été choisie car elle correspond à l'apparition du Taux de Greffons Incompatibles (TGI) dans la procédure de répartition des greffons qui permet aujourd'hui de prioriser les patients hyperimmunisés (TGI > 95%).

Les variables spécifiques du donneur étaient : le sexe, l'âge, l'IMC, la cause de décès (cérébrovasculaire ou non), la survenue d'un arrêt cardiaque au cours de la réanimation, le décès par arrêt circulatoire, les antécédents de diabète et d'hypertension artérielle, les sérologies CMV et EBV, la protéinurie, la créatininémie et la prescription d'adrénaline avant le prélèvement.

Les variables définissant les conditions de la transplantation étaient : le temps d'ischémie froide (inférieur à 24h, entre 24h et 36h ou supérieur à 36h), le nombre d'incompatibilités HLA A-B-DR (supérieur à 4 ou non) et le type de traitement d'induction.

Plus précisément, les variables prises en compte dans le risque attendu du receveur étaient : l'âge, le groupe sanguin, la date de première mise en dialyse, la date d'inscription sur liste d'attente, l'IMC, la maladie initiale, les antécédents de diabète, de maladie cardiaque, de maladie

vasculaire et de néoplasie et l'immunisation (anti-HLA de classe I et de classe II).

Toutes les variables ont été catégorisées afin de ne pas devoir tester l'hypothèse de log-linéarité et de manière à obtenir des résultats plus simples d'interprétation et cliniquement acceptables.

### 5.2.3 Modélisation du risque attendu en dialyse

#### Définition du modèle

Aucune table de mortalité attendue des patients en dialyse ayant été inscrits sur liste d'attente n'existe aujourd'hui. La modélisation de cette mortalité attendue était donc nécessaire. Plus précisément, nous avons utilisé un modèle de mélange à risques compétitifs ayant pour particularité de distinguer la probabilité de faire un événement plutôt qu'un autre (décès versus transplantation, si les patients sont suivis jusqu'à l'apparition de l'un des événements) et la vitesse d'apparition de chacun des événements. Cette analyse portait sur les données des patients dialysés provenant du registre REIN. Ce modèle a ainsi permis d'identifier les facteurs de risque associés à la probabilité de décéder plutôt que d'être transplanté après inscription sur liste d'attente et les facteurs de risque associés à la vitesse de survenue de chacun des événements. L'estimation de ce modèle offrait la possibilité de calculer un risque instantané attendu de décès pour chaque patient transplanté de l'échantillon étudié. Cette fonction, notée  $\alpha_P(t)$ , correspond à la probabilité de décéder en dialyse à un temps proche de  $t$  sachant que le sujet n'est ni transplanté ni décédé au temps  $t$  depuis son inscription sur LAT :

$$\alpha_P(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, X = 1 \mid T > t)}{\Delta t} \quad (5.1)$$

où il existe deux événements en compétition ( $X = 1$  : le décès et  $X = 2$  : la transplantation) et où  $T$  est le temps d'événement depuis l'inscription sur LAT. La fonction de survie marginale est donnée par :

$$\begin{aligned}
S(t) &= P(T > t) \\
&= P(T > t, X = 1) + P(T > t, X = 2) \\
&= P(X = 1) P(T > t | X = 1) + P(X = 2) P(T > t | X = 2) \\
&= P(X = 1) S_1(t) + P(X = 2) S_2(t)
\end{aligned} \tag{5.2}$$

où  $S_k(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda_k(u) du\right)$  et où  $\lambda_k(t)$  est la fonction de risque instantané spécifique au décès ou à la transplantation telle que :

$$\lambda_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T > t, X = k)}{\Delta t} \tag{5.3}$$

Les fonctions de densité correspondantes sont données par :

$$f_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | X = k)}{\Delta t} \tag{5.4}$$

La contrainte suivante doit être respectée :  $P(X = 1) + P(X = 2) = 1$ . Il peut être démontré que la fonction de risque instantané attendu  $\alpha_P$  et la fonction de risque instantané spécifique de décès  $\lambda_1$  sont liées tel que :

$$\alpha_P(t) = \frac{P(X = 1) \lambda_1(t) S_1(t)}{P(X = 1) S_1(t) + P(X = 2) S_2(t)} \tag{5.5}$$

La démonstration correspondante figure en annexe F.

### Hypothèses paramétriques et estimations

En partant d'une loi de Weibull généralisée (équation 2.21) et en utilisant le test du rapport de vraisemblance, les fonctions de risque instantané spécifiques étaient modélisées à partir d'une fonction de Weibull pour la transplantation et d'une fonction Exponentielle pour le décès. En

faisant l'hypothèse de proportionnalité des risques, l'équation (5.3) devient :

$$\lambda_1(t|z_1) = \frac{1}{\sigma_1} \exp(\beta_1 z_1) \quad (5.6)$$

$$\lambda_2(t|z_2) = \left\{ \frac{\nu_2}{\sigma_2} \left( \frac{t}{\sigma_2} \right)^{\nu_2-1} \right\} \exp(\beta_2 z_2) \quad (5.7)$$

avec  $\{z_1, z_2\}$  les vecteurs de variables explicatives liées respectivement à la vitesse de survenue du décès et à la vitesse de survenue de la transplantation et  $\{\beta_1, \beta_2\}$  les vecteurs de coefficients de régression associés à ces variables.

La probabilité d'observer l'un ou l'autre des deux événements en compétition lorsque  $T \rightarrow \infty$  était modélisée par un modèle logistique :

$$P(X = 1|z) = \frac{\exp(\beta z)}{1 + \exp(\beta z)} \quad (5.8)$$

$$P(X = 2|z) = 1 - P(X = 1|z) = \frac{1}{1 + \exp(\beta z)} \quad (5.9)$$

avec  $z$  le vecteur de variables explicatives liées à cette probabilité et  $\beta$  le vecteur des coefficients de régression correspondants.

Les vecteurs des coefficients de régression du modèle de mélange  $\{\beta_1, \beta_2, \beta\}$  ainsi que les paramètres des distributions de base  $\{\sigma_1, \sigma_2, \nu_2\}$  ont été estimés par maximisation de la log-vraisemblance suivante :

$$\begin{aligned} \log \mathcal{V} = & \sum_{i=1}^n \left[ \delta_{ik} \sum_{k=1}^K \left\{ \log(P(X = k | z_i)) + \log(\lambda_k(t_i | z_{ki})) + \log(S_k(t_i | z_{ki})) \right\} + \right. \\ & \left. (1 - \sum_{k=1}^K \delta_{ki}) \log \left\{ \sum_{k=1}^K P(X = k | z_i) S_k(t_i | z_{ki}) \right\} - \right. \\ & \left. \log \left\{ \sum_{k=1}^K P(X = k | z_i) S_k(t_{0,i} | z_{ki}) \right\} \right] \quad (5.10) \end{aligned}$$

où  $\delta_{ki}$  correspond à l'indicatrice d'événement égale à 1 si l'événement  $k$  est observé pour l'individu  $i$  en  $t_i$  et 0 sinon.  $t_{0,i}$  est le temps de troncature à gauche. En effet, le modèle prenait en compte les patients incidents (inscrits sur liste d'attente après leur inclusion dans le registre des dialysés) et les patients prévalents (inscrits sur liste d'attente avant la création du registre



des dialysés de leur région), ces derniers impliquaient de la troncature à gauche puisque cela sous-entendait qu'ils n'avaient subi aucun événement à l'entrée dans l'étude en  $t_{0,i}$ .

L'échantillon était constitué de 9852 patients dialysés inscrits sur liste d'attente. Le temps moyen de suivi des dialysés était de 1,6 ans avec un maximum de 17,6 ans. Pendant le suivi, 436 patients sont décédés et 7550 ont été transplantés. Les estimations obtenues sont présentées dans le Tableau (5.1). Les caractéristiques cliniques sont résumées dans les dernières colonnes du Tableau (5.2).

L'âge, les comorbidités, le groupe sanguin ou encore la durée de dialyse avant inscription sur LAT étaient fortement associés à la probabilité de décéder avant d'être transplanté après avoir été inscrit sur liste d'attente de transplantation.

#### 5.2.4 Modélisation du risque relatif en transplantation

##### Définition du modèle

Dans ce modèle, le risque instantané de décès observé chez les patients transplantés est égal au produit du risque instantané de décès attendu en dialyse après inscription sur liste (groupe contrôle) et du risque instantané de décès relatif à la transplantation. Pour un sujet  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ), on a :

$$\alpha_O(t_i | z_{Pi}, z_{Ri}) = \alpha_P(d_i + t_i | z_{Pi}) \alpha_R(t_i | z_{Ri}) \quad (5.11)$$

où  $\alpha_O$  correspond au risque instantané de décès observé chez les transplantés et  $\alpha_R$  au risque instantané de décès relatif à la transplantation.  $z_{Pi}$  et  $z_{Ri}$  sont les vecteurs de covariables respectivement associés à la mortalité chez les dialysés après leur inscription sur liste et à la mortalité relative à la transplantation.  $d_i$  correspond au délai entre l'inscription sur liste d'attente et la transplantation et  $t_i$  représente le délai entre la transplantation et le décès. Dans ce modèle, le temps post-transplantation à partir duquel le risque de décès devient inférieur à celui en dialyse, noté  $t_i^*$ , correspond au temps  $t_i$  à partir duquel la fonction de risque instantané relatif à la

<b>Facteurs associés à la probabilité d'événement</b>	<b>OR</b>	<b>IC à 95%</b>	<b>p-value</b>
Age du patient (années), ref : < 40			
40 - 49	2,33	1,55 ; 3,49	0,0001
50 - 59	2,85	1,95 ; 4,16	< 0,0001
≥ 60	4,10	2,81 ; 5,96	< 0,0001
Antécédent de diabète (oui / non)	1,86	1,39 ; 2,50	0,0004
Antécédent cardiaque (oui / non)	1,66	1,37 ; 2,03	< 0,0001
Antécédent vasculaire (oui / non)	2,09	1,68 ; 2,60	< 0,0001
Antécédent de néoplasie (oui / non)	2,47	1,69 ; 3,61	< 0,0001
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ), ref : 18-30			
< 18	2,12	1,35 ; 3,33	0,0012
> 30	1,18	0,92 ; 1,50	0,1849
Inscription sur liste (année), ref : < 1er Janvier 2004			
1er Janvier 2004 - 7 Juillet 2009	0,71	0,55 ; 0,90	0,0056
7 Juillet 2009 - 31 Décembre 2011	0,53	0,38 ; 0,74	0,0003
Durée de dialyse avant inscription (année), ref : < 1			
1 - 2	1,40	1,12 ; 1,75	0,0032
≥ 2	2,06	1,66 ; 2,55	< 0,0001
Maladie initiale, ref : Glomérulonéphrite			
Néphropathie diabétique	1,45	0,99 ; 2,10	0,0532
Néphropathie vasculaire	1,22	0,89 ; 1,66	0,2202
Pyélonéphrite	1,36	0,87 ; 2,13	0,1753
Autre maladie et cause inconnue	1,07	0,83 ; 1,38	0,6017
Groupe sanguin (O / A et AB)	1,73	1,43 ; 2,11	< 0,0001
Groupe sanguin (B / A et AB)	2,31	1,75 ; 3,05	< 0,0001
Immunisation anti-HLA classe I (oui / non)	1,43	1,10 ; 1,85	0,0071

<b>Facteurs associés au temps jusqu'à la transplantation</b>	<b>RR</b>	<b>IC à 95%</b>	<b>p-value</b>
Age du patient (années), ref : < 40			
40 - 49	0,90	0,84 ; 0,97	0,0050
50 - 59	0,97	0,90 ; 1,03	0,3253
≥ 60	1,28	1,19 ; 1,37	< 0,0001
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ), ref : 18-30			
< 18	1,01	0,88 ; 1,14	0,9963
> 30	0,87	0,81 ; 0,94	0,0002
Inscription sur liste (année), ref : ≤ 1er Janvier 2004			
1er Janvier 2004 - 7 Juillet 2009	1,38	1,28 ; 1,49	< 0,0001
7 Juillet 2009 - 31 Décembre 2011	1,09	0,99 ; 1,19	0,0618
Groupe sanguin (O / A et AB)	0,46	0,44 ; 0,49	< 0,0001
Groupe sanguin (B / A et AB)	0,40	0,37 ; 0,44	< 0,0001
Immunisation anti-HLA classe I (oui / non)	0,57	0,53 ; 0,62	< 0,0001
Immunisation anti-HLA classe II (oui / non)	0,71	0,64 ; 0,78	< 0,0001

OR, Odds Ratio ; RR, Rapport de Risques ; IC, Intervalle de Confiance

Paramètres des fonctions Exponentielle et de Weibull (échelle de temps en jours) :

$\sigma_1 = 2346,68$  ;  $\sigma_2 = 396,53$  ;  $\nu_2 = 1,07$

TABLEAU 5.1 – Modèle de mélange paramétrique multivarié de compétition entre la transplantation et le décès pour les patients dialysés, après inscription sur liste.

transplantation devient inférieure à 1 pour l'individu  $i$ , tel que :

$$\alpha_R(t_i^* | z_{Ri}) = 1$$

### Hypothèse paramétrique et estimation

Nous avons fait le choix de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour modéliser ce risque instantané relatif :

$$\alpha_R(t_i|z_{Ri}) = \alpha_{R,0}(t_i) \exp(\beta_R z_{Ri}) \quad (5.12)$$

où  $\alpha_{R,0}(t_i)$  est la fonction de risque instantané relatif de base au temps  $t_i$  et  $\beta_R$  le vecteur des coefficients de régression associés à  $z_{Ri}$ .

L'un des avantages de la méthode est que  $t_i^*$  dépend des variables  $z_{Ri}$  associées à la mortalité relative à la transplantation pour l'individu  $i$ . Cette prédiction individuelle pourrait être informative pour le clinicien. La fonction de risque de base suivait une distribution de Weibull généralisée (équation 2.21). L'estimation des paramètres pouvait être effectuée par maximisation de la log-vraisemblance suivante :

$$\begin{aligned} \log \mathcal{V} &= \sum_{i=1}^N \left\{ \delta_i \log(\alpha_O(t_i|z_i)) - \int_0^{t_i} \alpha_O(v|z_i) dv \right\} \\ &= \sum_{i=1}^N \left\{ \delta_i \left[ \log(\alpha_P^*(d_i + t_i|z_{Pi})) + \log(\alpha_R(t_i|z_{Ri})) \right] - \int_0^{t_i} \left[ \alpha_P^*(d_i + v|z_{Pi}) \alpha_R(v|z_{Ri}) \right] dv \right\} \\ &= \sum_{i=1}^N \left\{ \delta_i \left[ \log(\alpha_P^*(d_i + t_i|z_{Pi})) + \log(\alpha_{R,0}(t_i)) + \beta_R z_{Ri} \right] - \int_0^{t_i} \left[ \alpha_P^*(d_i + v|z_{Pi}) \alpha_{R,0}(v) \exp(\beta_R z_{Ri}) \right] dv \right\} \end{aligned} \quad (5.13)$$

où  $\delta_i = 1$  si le décès est observé et 0 sinon.  $\alpha_P^*$  représente la fonction de risque déjà estimée précédemment. Il n'existe pas d'écriture analytique de l'intégrale. L'approximation de cette intégrale sur l'intervalle  $[0, t_i]$  a été réalisée par la méthode numérique d'intégration de Gauss-Legendre :

$$\begin{aligned} \int_0^{t_i} \left[ \alpha_P^*(d_i + v|z_{Pi}) \alpha_{R,0}(v) \exp(\beta_R z_{Ri}) \right] dv &= \\ \frac{t_i}{2} \sum_{q=1}^Q w_q \left[ \alpha_P^*(d_i + v_q|z_{Pi}) \alpha_{R,0}(v_q) \exp(\beta_R z_{Ri}) \right] & \end{aligned}$$

où  $v_q = \frac{t_i}{2} (u_q + 1)$ ,  $u_q$  sont les racines du polynôme de Legendre de degré  $Q$  et  $w_q$  sont les poids associés à ces racines. Des tables permettent d'obtenir les valeurs des racines et des poids. Pour l'intégration de fonctions simples, une bonne précision est obtenue à partir de  $Q = 3$  nœuds. Nous utilisons ici  $Q = 30$  nœuds.

Une sélection des variables a tout d'abord été réalisée en univarié ( $p < 0,20$ ). Les variables sélectionnées étaient ensuite analysées dans un modèle multivarié. L'utilisation d'une procédure descendante a ensuite permis de supprimer progressivement les paramètres les moins significatifs ( $p > 0,05$ ). L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée pour chaque variable en utilisant la méthode graphique consistant à étudier le parallélisme des courbes du logarithme de la fonction de risque relatif cumulé  $\log(\Lambda_R(t))$  en fonction du temps dans chacun des groupes définis par la variable (modèles stratifiés sans variables explicatives). Pour l'ensemble des modèles multivariés, l'ajustement a systématiquement été forcé sur le sexe et l'âge du patient ainsi que l'année d'inscription sur liste d'attente de transplantation pour se rapprocher des modèles classiques de survie relative qui utilisent des tables de mortalité de la population générale.

## 5.3 Résultats

### 5.3.1 Description des données

3941 patients transplantés rénaux répondaient aux critères d'inclusion. Le temps moyen de suivi des transplantés était de 5,0 années avec un maximum de 17,0 années. Durant la période d'observation, 504 patients sont décédés. Rappelons que pour cette étude, tous les décès post-retour en dialyse étaient enregistrés (contrairement aux études généralement menées à partir de DI-VAT).

Les caractéristiques des patients transplantés sont décrites dans le Tableau (5.2) en comparaison aux patients dialysés. Les antécédents vasculaires concernaient environ 12% des patients et environ 62% étaient des hommes, ces chiffres étaient comparables entre les deux groupes. Les transplantés étaient globalement plus jeunes que les dialysés ( $p < 0,0001$ ). Les transplantés étaient aussi significativement plus nombreux à avoir un IMC normal (83,7% versus 80,7%,

$p < 0,0001$ ), des antécédents d'hypertension artérielle (81,5% versus 76,4%,  $p < 0,0001$ ), des antécédents cardiaques (27,4% versus 20,1%,  $p < 0,0001$ ), des antécédents de néoplasie (7,4% versus 3,1%,  $p < 0,0001$ ) et des antécédents d'hépatite B ou C (4,4% versus 2,9%,  $p < 0,0001$ ). Cependant, les transplantés étaient moins diabétiques que les dialysés (14,3% versus 19,9%,  $p < 0,0001$ ). Les transplantés étaient plus immunisés que les dialysés inscrits sur liste d'attente avec plus d'immunisation positive anti-HLA de classe I (22,0% versus 17,2%,  $p < 0,0001$ ) et anti-HLA de classe II (18,1% versus 10,0%,  $p < 0,0001$ ). Pour plus de la moitié des transplantés (54,2%), le greffon provenait d'un donneur décédé d'une cause cérébro-vasculaire et 43,9% des patients recevaient un greffon issu d'un donneur âgé de plus de 55 ans. Près de 15% des donneurs avaient une créatininémie supérieure ou égale à  $133 \mu\text{mol.L}^{-1}$  et un tiers des donneurs avaient eu une prescription d'adrénaline avant leur décès, ce type de prescription étant souvent lié à la survenue d'un arrêt cardiaque lors de la réanimation. 14,4% des receveurs présentaient plus de 4 incompatibilités HLA-ABDR avec leur donneur et 5,2% avaient une ischémie froide supérieure à 36h. Enfin, la majorité des transplantés (87,3%) recevaient un traitement d'induction (déplétant ou non).

**Ce descriptif met en évidence les difficultés liées à la comparaison de l'évolution de ces deux populations qui possèdent des caractéristiques très différentes.**

### 5.3.2 Modèle sans variable explicative

La représentation de la fonction de risque instantané relatif en fonction du temps post-transplantation (Figure 5.1) mettait en avant un risque de décès dans la population des transplantés plus élevé que chez les dialysés en attente de transplantation durant les 64 premiers jours post-transplantation. Après ce délai, ce risque semblait au contraire plus faible. Cette fonction nous donne une valeur moyenne du temps de transition  $t^*$ , quelles que soient les caractéristiques individuelles. Le risque relatif moyen des transplantés par rapport aux dialysés était de 0,47 à 1 an post-transplantation et 0,26 à 5 ans.

Caractéristiques	Transplantés (N = 3941)			Dialysés (N = 9852)			p-value*
	NA	Effectif	%	NA	Effectif	%	
<b>RELATIVES AU RECEVEUR</b>							
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 <sup>-2</sup> ), ref : 18 - 30	-			-			<0,0001
< 18		165	4,2		362	3,7	
> 30		475	12,1		1538	15,6	
Durée de dialyse avant inscription (année) 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	
Sérologie CMV positive	18	2376	60,6				
Sérologie EBV positive	67	3736	96,4				
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 dyslipémie	-	1244	31,6				
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
Immunsation anti-HLA de classe I positive	-	867	22,0	-	1690	17,2	<0,0001
Immunsation anti-HLA de classe II positive	-	714	18,1	-	982	10,0	<0,0001
<b>RELATIVES AU DONNEUR</b>							
Sexe masculin	20	2362	60,2				
Age (années), ref : 50	12						
50 - 59		1026	26,1				
> 60		1222	31,1				
Cause de décès vasculaire	44	2112	54,2				
Sérologie CMV positive	10	1995	50,8				
Sérologie EBV positive	362	3343	93,4				
Protéinurie positive	562	1688	50,0				
Créatininémie ≥ 133 µmol/l	62	554	14,3				
Prescription d'adrénaline avant décès	264	1118	30,4				
<b>RELATIVES A LA TRANSPLANTATION</b>							
Nb d'incompatibilités HLA-ABDR > 4	72	558	14,4				
Incompatibilité HLA sur locus A ≥ 1	35	3130	80,1				
Incompatibilité HLA sur locus B ≥ 1	25	3527	90,1				
Incompatibilité HLA sur locus DR ≥ 1	38	2828	72,5				
Traitement d'induction (oui / non)	8	3435	87,3				
Temps d'ischémie froide (heures), ref : < 24	15						
24 - 36		846	21,5				
≥ 36		206	5,2				

\* Test du  $\chi^2$  d'indépendance. NA : Nombre de données manquantes. IMC, Indice de Masse Corporelle ; CMV, Cytomegalovirus ; EBV, Epstein-Barr Virus ; HLA, Human Leukocyte Antigen

TABLEAU 5.2 – Caractéristiques démographiques des patients transplantés et des patients dialysés inscrits sur liste d'attente séparément.

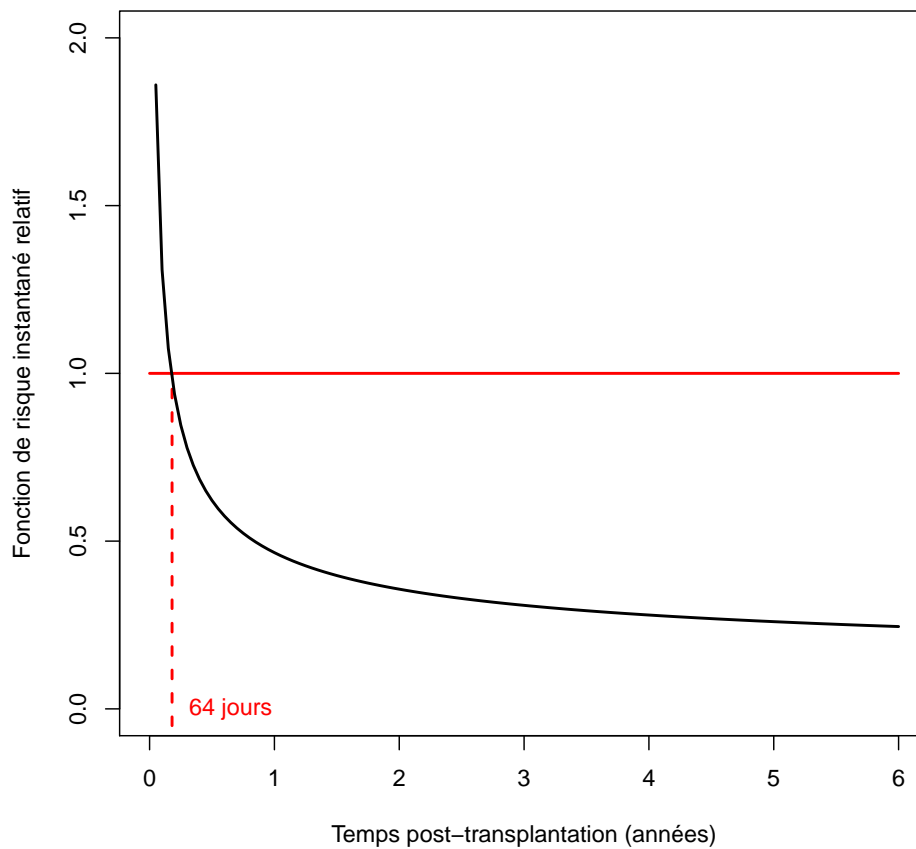


FIGURE 5.1 – Evolution de la fonction de risque instantané relatif (estimée à partir d'un modèle à risques multiplicatifs sans covariable) selon le temps post-transplantation (N = 3941).

### 5.3.3 Variables explicatives de la mortalité relative

Les résultats des analyses univariées sont présentés en Annexe G. Les résultats du modèle multivarié final sont présentés dans le Tableau (5.3). L'âge du donneur, la sérologie CMV du donneur et le temps d'ischémie froide n'étaient pas pris en compte dans la partie attendue puisqu'il s'agit, par définition, de variables spécifiques à la transplantation. Le sexe du patient n'était pas non plus pris en compte dans le risque attendu car ce n'était pas un facteur de risque de décès significatif pour les patients dialysés inscrits sur liste d'attente. L'interprétation de ces variables se fait donc de la même manière que pour un modèle de Cox estimé chez les transplantés (Cha-

pitre 2 - Section 2.6). Plus précisément, nous pouvons dire que :

(i) Les patients ayant reçu un greffon de donneur âgé de 50 à 59 ans avaient 1,5 fois plus de risque de décès que les patients ayant reçu un greffon de donneur plus jeune ( $p = 0,0021$ ). Ce rapport de risque était de 1,6 pour les patients ayant reçu un greffon de donneur âgé de plus de 60 ans ( $p = 0,0005$ ).

(ii) Les patients ayant reçu un greffon de donneur avec une sérologie CMV positive avaient 1,2 fois plus de risque de décès que ceux qui avaient reçu un greffon de donneur avec une sérologie CMV négative ( $p = 0,0183$ ).

(iii) Les receveurs pour lesquels le temps d'ischémie froide était supérieur à 36 heures avaient 1,5 fois plus de risque de décès par rapport à ceux qui étaient transplantés après un temps d'ischémie de moins de 24 heures ( $p = 0,0122$ ).

(iv) Les hommes avaient 1,3 fois plus de risque de décès par rapport aux femmes ( $p = 0,0064$ ). Nous pouvons noter que ces résultats étaient cohérents avec ceux obtenus à partir d'un modèle de Cox estimé chez les patients transplantés uniquement (Annexe H.1).

L'analyse a également montré que sept facteurs semblaient avoir des effets différents chez les transplantés par rapport aux dialysés inscrits sur liste d'attente, il s'agit de l'âge et de l'IMC du patient, de la durée de dialyse avant inscription, du groupe sanguin, des antécédents cardiaques et de l'immunisation anti-HLA de classe I et de classe II. Plus précisément, le RR des patients de plus de 60 ans par rapport aux patients de moins de 40 ans était 2,2 fois plus élevé chez les transplantés que chez les dialysés inscrits sur liste d'attente ( $p = 0,0001$ ). Le RR associé à l'IMC du patient ( $> 30 \text{ kg.m}^{-2}$  versus  $18\text{-}30 \text{ kg.m}^{-2}$ ) était 1,4 fois plus élevé chez les transplantés que chez les dialysés inscrits sur liste d'attente ( $p = 0,0045$ ). Le RR lié au groupe sanguin (O ou B versus A et AB) était 1,6 fois plus élevé chez les transplantés que chez les dialysés inscrits sur liste d'attente ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0042$  respectivement). Le RR lié aux antécédents cardiaques était 1,3 fois plus élevé chez les transplantés que chez les dialysés ( $p = 0,0025$ ). Pour l'immunisation anti-HLA de classe I et anti-HLA de classe II, les RR étaient respectivement 2,2 fois et 1,4 fois plus élevés chez les transplantés que chez les dialysés ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0127$ ).

Les variables considérées dans le risque relatif, qu'elles soient associées ou non au risque attendu, sont également intéressantes à décrire en fonction de leur effet sur la durée de la phase d'excès de risque de décès des patients transplantés. Pour des patients jeunes, sans comorbi-



dité, avec un IMC normal, restés peu de temps en dialyse avant d'être inscrits sur LAT, de groupe sanguin A ou AB, sans immunisation anti-HLA, ... (absence complète de facteurs de risque), la période d'excès de risque de décès sera réduite. A l'inverse, pour des patients âgés, obèses, ayant attendu plus de 2 ans en dialyse avant d'être inscrits sur LAT, de groupe sanguin O, ... (présence de nombreux facteurs de risque), la période d'excès de risque sera plus longue. A titre d'exemple, les fonctions de risque instantané relatif de différents patients en fonction du temps post-transplantation sont présentées sur la Figure (5.2) :

(i) *le patient 1* ne présente presque pas de facteurs de risque : sexe masculin, âgé de 50 à 60 ans et donneur âgé de 50 à 60 ans. Aucune phase d'excès de risque de décès post-transplantation par rapport à la dialyse n'est prédite pour ce patient.

(ii) *le patient 2* présente peu de facteurs de risque : sexe masculin, âgé de 50 à 60 ans, antécédents cardiaques et durée de dialyse avant inscription supérieure à 2 ans. La phase d'excès de risque de décès est plus courte (24 jours) que celle observée en moyenne.

(iii) *le patient 3* présente un peu plus de facteurs de risque : sexe masculin, âgé de 50 à 60 ans, antécédents cardiaques, durée de dialyse avant inscription supérieure à 2 ans, donneur âgé de 50 à 60 ans avec sérologie CMV positive et ischémie supérieure à 36 heures. Sa phase prédite d'excès de risque est plus longue (293 jours) que celle observée en moyenne.

(iv) *le patient 4* présente de nombreux facteurs de risque : sexe masculin, âgé de plus de 60 ans, antécédents cardiaques, obèse, durée de dialyse avant inscription supérieure à 2 ans, groupe sanguin O, immunisation anti-HLA de classe II positive, donneur âgé de 50 à 60 ans et ischémie entre 24 et 36 heures. Aucune phase de **sous-risque** de décès post-transplantation par rapport à la dialyse n'est prédite pour ce patient.

## 5.4 Discussion

Plusieurs études se sont déjà intéressées à comparer les survies des patients transplantés rénaux et des dialysés en attente de transplantation. Aucune d'entre elles ne semble s'être attachée à évaluer les différences relatives du risque de décès entre ces 2 populations. Or, dans une stratégie d'adaptation du suivi, ce type d'approche semble utile puisqu'elle permet d'identifier des profils de receveurs pour lesquels le passage d'un excès à un défaut de risque de décès par rapport à la

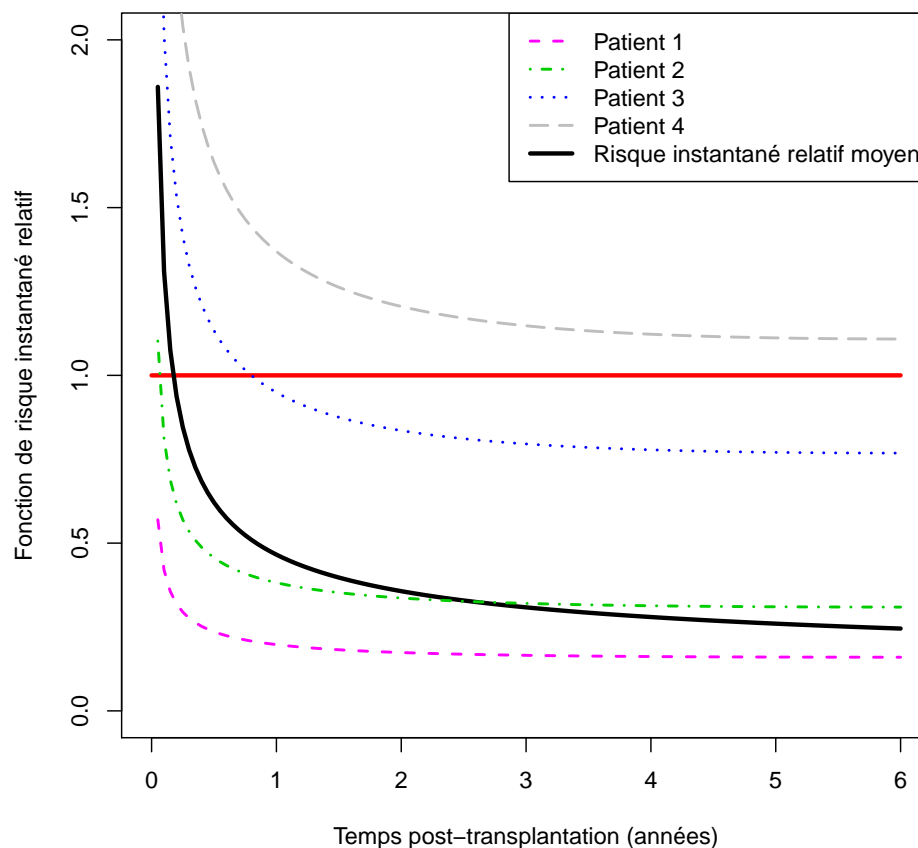


FIGURE 5.2 – Exemples de fonctions de risque instantané relatif prédites individuelles selon le temps post-transplantation.

dialyse apparaîtrait tardivement ou au contraire précocement après la transplantation.

Le manque de littérature concernant cette question peut être justifié par l'existence de difficultés méthodologiques pour ce type de comparaison. La première difficulté consiste à identifier la bonne population de référence pour la comparaison des transplantés par rapport aux dialysés. Les patients dialysés jamais inscrits sur liste d'attente sont en moins bonne santé et survivent moins longtemps que ceux qui sont en attente de transplantation. D'où l'intérêt de comparer les transplantés aux dialysés inscrits sur liste d'attente afin d'estimer correctement le bénéfice réel de survie lié à la transplantation. Une autre difficulté est que la date d'origine est différente pour les deux groupes comparés. En effet, l'inclusion correspond au jour de la transplantation pour

	RR	IC à 95%	p-value
<b>Variabes déjà prises en compte dans le risque attendu</b>			
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 <sup>-2</sup> ), 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
<b>Variabes seulement prises en compte dans le risque relatif aux transplantés</b>			
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

CMV, Cytomegalovirus ; IMC, Indice de Masse Corporelle

TABLEAU 5.3 – Résultats du modèle multivarié paramétrique de survie relative à risques multiplicatifs basé sur 3884 patients transplantés rénaux.

les transplantés et à la date d'inscription sur liste d'attente pour les dialysés. En 1999, Wolfe et al. [4] ont traité ce problème en modélisant la transplantation comme une variable dépendante du temps dans un modèle de Cox. Cependant, la principale limite de cette approche était que seules les variables communes aux deux groupes pouvaient être étudiées pour évaluer l'impact de la transplantation sur la mortalité. Autrement dit, des variables caractérisant le donneur ou les conditions de la transplantation ne pouvaient pas être prises en compte. De plus, l'utilisation de ce modèle impliquait de connaître les trajectoires individuelles des patients en insuffisance rénale terminale.

Dans cette étude, nous avons utilisé un modèle de survie relative à risques multiplicatifs permettant de résoudre en partie ces limites. Dans ce modèle, certaines variables explicatives étaient prises en compte uniquement dans le risque relatif et d'autres variables dans les deux risques (attendu et relatif) avec des effets communs ou différents.

Les résultats ont montré que sept variables explicatives semblaient avoir des effets différents chez les patients transplantés par rapport aux dialysés. Plus précisément, nous avons mis en évidence que l'excès de mortalité lié à l'augmentation de l'âge semblait accentué chez les transplantés par rapport aux dialysés. D'un point de vue clinique, cela pourrait s'expliquer par les risques liés à la chirurgie et aux traitements des patients les plus âgés, entraînant d'éventuelles complications. Cependant, à l'inverse d'une hypothèse basée sur l'augmentation de la mortalité des patients âgés entre la dialyse et la transplantation, cette augmentation du rapport des risques pourrait également être due au fait que les jeunes transplantés présentent une mortalité diminuée par rapport à des jeunes restés en dialyse. Il semblerait, d'après les données étudiées, que la seconde hypothèse soit vérifiée, à savoir une mortalité plus élevée chez les jeunes dialysés (moins de 40 ans) que chez les jeunes transplantés (taux d'incidence : 8.9 contre 5.9 par 1000 personnes-années). La mortalité des patients âgés (plus de 60 ans) était proche chez les transplantés et chez les dialysés. On retrouvait également cette augmentation du risque relatif liée à l'obésité, à la durée de dialyse avant inscription, au groupe sanguin O ou B, à la présence d'antécédents cardiaques et à une immunisation positive anti-HLA de classe I et anti-HLA de classe II.

De manière plus générale en regroupant ces facteurs de risque, ce modèle permet d'identifier des patients transplantés pour lesquels le défaut de risque de décès par rapport à la dialyse apparaîtrait tardivement après la transplantation ou, au contraire, précocement. D'un point de vue clinique, cette information temporelle pourrait être utile aux médecins pour mettre en place un suivi adapté à chaque profil de patient, en termes de fréquence notamment.

Le modèle présenté dans cette étude permet de proposer une approche originale lorsque l'objectif de l'étude est de comparer l'effet de facteurs de risque sur deux populations (population d'intérêt et population de référence). Celle-ci propose une meilleure appréciation du risque puisqu'elle permet un ajustement sur des facteurs spécifiques à la population d'intérêt. Néanmoins,

une limite majeure de ce travail est d'avoir supposé constants les paramètres du risque attendu estimés à partir d'un échantillon de patients dialysés inscrits sur liste d'attente. Cette hypothèse est acceptée lorsque le risque attendu est calculé à partir de registres exhaustifs comme les tables de mortalité. Or, il s'agit ici d'un échantillon de patients dialysés. De ce fait, la principale perspective à court terme de ce travail est de prendre en compte la variabilité associée au modèle attendu (5.5) dans l'estimation du modèle à risques multiplicatifs (5.11). Pour cela, nous envisageons de réaliser des simulations associées à un ré-échantillonnage par bootstrap, cette démarche a récemment été appliquée par Katy Trébern-Launay pour estimer le risque attendu d'échec de greffe à partir d'un échantillon de patients transplantés pour la première fois [150]. Cette analyse permettrait notamment de proposer des intervalles de confiance à 95% des différentes quantités prédites par le modèle.

## **Partie IV - Discussion**



# Discussion et perspectives

## Discussion générale

La thématique principale de cette thèse était le pronostic de la mortalité des patients transplantés. La première étude a consisté à proposer un nouveau score de mortalité toutes causes confondues calculable à 1 an, le "RRS à 1 an", et évaluer ses capacités pronostiques. Le second travail correspondait au développement d'un estimateur permettant d'évaluer les capacités d'un score à prédire la mortalité en excès en prenant comme référence la population générale. Enfin dans une dernière étude, il s'agissait de modéliser la mortalité relative des patients transplantés rénaux en utilisant comme groupe de référence les patients dialysés inscrits sur liste d'attente de transplantation.

Le RRS (Recipient Risk Score) à 1 an a été construit pour une utilisation complémentaire avec le KTFS. L'un prédit le risque de décès avec un greffon fonctionnel alors que l'autre pronostique le risque de retour en dialyse. De ce fait l'association des deux outils permettrait d'établir un pronostic d'échec de greffe de manière plus complète. La possibilité d'identifier des patients à haut ou à bas risque, de retour en dialyse et/ou de décès serait utile au clinicien pour décider d'une éventuelle adaptation du suivi des patients. La principale limite du RRS à 1 an est de pronostiquer l'ensemble des décès post-transplantation et pas uniquement ceux qui sont liés au statut de transplanté. En effet, le fait de distinguer les décès indépendants de la transplantation de ceux qui y sont liés serait encore plus informatif pour personnaliser la prise en charge médicale des patients. De plus, ce score nécessite une validation à partir d'une cohorte externe et internationale.

La seconde étape a été de développer une nouvelle méthodologie, appelée courbe ROC nette



dépendante du temps, destinée à évaluer les capacités d'un score de mortalité à prédire les décès liés à une pathologie en particulier. Les cliniciens transplantateurs ont en effet des moyens pour agir sur l'évolution de la transplantation, en revanche, ils peuvent plus difficilement agir sur les décès attendus qui seraient survenus en dehors du contexte de la transplantation comme ceux observés dans la population générale. Dans le contexte de la transplantation rénale, le principe de cette approche était d'ôter la part de mortalité attendue dans la population générale pour estimer le risque spécifiquement lié à la transplantation, à l'aide de modèle de survie relative à risques additifs. Le risque de décès attendu était estimé à partir des tables de mortalité de la population générale. L'estimateur que nous avons proposé s'inspirait à la fois de l'estimateur de la survie nette décrit par Pohar et al. [145] et de la théorie des courbes ROC dépendantes du temps établie par Heagerty et al. [138]. Le RRS à 1 an a été validé à partir d'une étude de simulations ainsi que différentes applications et nous avons montré notamment qu'il semblait avoir des capacités pronostiques nettes plutôt satisfaisantes. La méthodologie que nous proposons est applicable à d'autres domaines de la médecine ou de la biologie, sous réserve que l'hypothèse d'additivité soit respectée, à savoir : la mortalité observée (dans la population d'intérêt) doit être plus élevée que la mortalité attendue (dans la population de référence). Une limite importante apparaît cependant, elle concerne le choix de la population de référence pour l'estimation du risque de mortalité attendue. Les patients dialysés restés sur LAT après leur inscription semblent constituer une population de référence plus appropriée que la population générale puisqu'un patient souffrant d'IRT non-transplanté est dialysé.

La dernière partie du travail était justement la modélisation de la mortalité relative des patients transplantés par rapport à celle de patients comparables restés en dialyse après leur inscription sur la LAT. Il s'agissait également d'identifier les facteurs liés à cette mortalité relative. Pour cela, nous avons tout d'abord envisagé de développer un modèle de survie relative à risques additifs ayant la spécificité d'une partie additive en 2 morceaux : un excès de risque de décès des transplantés par rapport aux dialysés durant les 1 à 3 premiers mois post-transplantation puis un défaut de risque de décès après cette période. Ainsi, nous avons d'abord entrepris d'établir un modèle à risques additifs pour la première période post-transplantation (en considérant la phase de surmortalité de 106 jours proposée par Wolfe et al. [4]), puis un modèle à risques "soustractifs" pour la seconde période post-transplantation. Cependant, ce modèle supposait

que tous les patients transplantés connaissent un défaut de risque par rapport aux patients restés en dialyse après la phase de surmortalité post-transplantation. Or, cette hypothèse ne semblait pas vérifiée, constatation qui a ensuite été validée par l'utilisation d'un modèle de survie relative à risques multiplicatifs.

Cette dernière alternative présente l'avantage de ne pas faire d'hypothèse concernant la supériorité d'un risque par rapport à l'autre. Ce modèle nous permettait d'évaluer les différences d'effet des facteurs de risque de décès entre les transplantés et les dialysés inscrits sur LAT. Le risque de décès attendu dans la population de référence constituée par les dialysés inscrits sur LAT était estimé à partir d'un modèle de mélange à risques compétitifs. La maximisation de la log-vraisemblance permettait ensuite l'estimation des paramètres du modèle à risques multiplicatifs. Ce travail nous a permis d'identifier 7 facteurs associés à des rapports de risques différents chez les patients transplantés par rapport aux patients dialysés.

A partir de ce modèle, il était également possible de connaître les facteurs qui avaient une influence sur le temps de transition post-transplantation à partir duquel on passe d'une phase de sur-mortalité à une phase de sous-mortalité des transplantés par rapport aux dialysés inscrits sur LAT. Cette analyse permettait donc de définir des profils de patients pour lesquels le bénéfice de la transplantation en termes de mortalité apparaissait plus tardivement voire était même inexistant après la transplantation. Cependant, la non prise en compte de la qualité de vie du patient dans le modèle ne permet pas d'utiliser ces résultats pour optimiser l'allocation des greffons. En effet, malgré une espérance de vie post-transplantation prédite plus courte qu'en dialyse, la transplantation pourrait toujours être le traitement de choix en raison d'une qualité de vie meilleure des patients transplantés par rapport aux dialysés. Il apparaît donc indispensable de considérer ce paramètre dans la modélisation de la mortalité relative des patients transplantés par rapport à celle de patients comparables restés en dialyse.

Cette approche semblait toutefois intéressante puisque la prise en compte de variables spécifiques aux patients transplantés était possible contrairement aux travaux scientifiques antérieurs qui se sont intéressés à l'échec des différences de survie entre transplantés et dialysés. L'estimation du risque attendu de décès en dialyse à partir d'un modèle de mélange à risques compétitifs montrait également l'originalité de ce travail. Toutefois, cette originalité constituait également un inconvénient puisque le fait d'estimer les paramètres du risque attendu à partir d'un échan-

tillon de patients implique de considérer la variabilité associée au modèle. Or, dans ce travail nous avons supposé que ces paramètres étaient constants. Pour dépasser cette limite, nous envisageons de ré-estimer le modèle en prenant en compte cette variabilité des paramètres par l'utilisation d'une méthode de ré-échantillonnage.

## Perspectives

### Amendement du protocole TELEGRAFT

TELEGRAFT (PHRC national 2011, clinicaltrials.gov, NCT01615900) est une étude randomisée visant à évaluer une prise en charge par téléconsultation par rapport à un suivi standard des patients transplantés rénaux en fonction d'un score de risque de retour en dialyse (KTFS). L'objectif principal de ce projet est l'amélioration de la qualité de la prise en charge médicale grâce à un suivi personnalisé des patients. Un amendement au protocole TELEGRAFT est envisagé afin d'intégrer le calcul du RRS à 1 an pour identifier les patients transplantés à haut-risque de décès. Après la randomisation des patients en deux bras (téléconsultation versus consultation standard), les deux scores (KTFS et RRS à 1 an) seraient alors calculés à 1 an post-transplantation pour chacun des patients. Ces derniers seraient ensuite identifiés comme étant à faible risque ou à fort risque d'échec de greffe (retour en dialyse et/ou décès). Enfin, selon le bras d'appartenance et le groupe de risque, les patients bénéficieraient d'un suivi différent. L'adaptation de la prise en charge des patients s'appuierait donc sur la connaissance des deux types de risque encourus par les patients transplantés : le retour en dialyse et le décès.

Les décisions des cliniciens pourraient concerner plusieurs aspects de la prise en charge comme la fréquence ou la nature du suivi. La décision de la fréquence du suivi d'un patient serait principalement guidée par l'importance du/des risque(s) prédit(s) par les différents outils pronostiques. Plus un patient serait à risque de décès et/ou de retour en dialyse, plus le clinicien souhaiterait intensifier son suivi. Concernant la nature du suivi, elle pourrait être adaptée suivant le type de risque encouru (décès ou retour en dialyse). Un risque important de retour en dialyse impliquerait une surveillance accrue de la fonction rénale dans l'optique de déceler plus

rapidement d'éventuels rejets chroniques. Parallèlement, un risque augmenté de décès entraînerait un contrôle approfondi de l'apparition de comorbidités. Enfin, lors d'une visite de suivi, une nouvelle stratégie médicamenteuse pourrait être choisie en fonction des différents résultats et de la symptomatologie du patient. Les objectifs de cette stratégie d'adaptation de la prise en charge sont (i) l'amélioration de la qualité de vie des patients à faible risque d'événements par un allègement du rythme du suivi synonyme d'une réduction des contraintes et d'un gain d'autonomie ; et (ii) l'amélioration du pronostic des patients à haut-risque grâce à l'intensification de leur prise en charge. L'idée est de mieux répartir les dépenses de santé en fonction des besoins médicaux.

### **Validation externe et internationale des différents scores pronostiques**

L'équipe de recherche DIVAT-SPHERE a proposé différents outils pronostiques ayant été construits à partir des données de la cohorte DIVAT. Le développement de ces scores vise à aider les cliniciens à mieux apprécier le risque encouru par leurs patients concernant différents événements post-transplantation. Les 3 scores établis sont les suivants :

(i) *Le KTFS* (Kidney Transplant Failure Score) qui est calculé à 1 an post-transplantation et qui prédit le risque de retour en dialyse à long-terme [39].

(ii) *Le DGFS* (Delayed Graft Function Score) qui est calculé au moment de la transplantation et qui pronostique le risque de retard au démarrage du greffon [132].

(iii) *Le RRS à 1 an* (Recipient Risk Score) qui prédit le décès après un an de transplantation.

Dans ce contexte, l'une des perspectives est de valider les capacités pronostiques de ces 3 scores à partir d'un échantillon de données indépendantes étrangères. Une telle validation constituerait une véritable valeur ajoutée pour étendre leur utilisation à d'autres centres et à d'autres pays. Les données de la cohorte multicentrique suisse STCS (Swiss Transplant Cohort Study) nous ont récemment été fournies dans le cadre d'une collaboration. L'ensemble des variables nécessaires au calcul des 3 scores semble être disponible. Cela devrait donc nous permettre d'effectuer ce travail de validation rapidement. Notre équipe travaille aujourd'hui plus largement à la construction d'un entrepôt européen de données validées de cohortes.

### Nouvelle définition des cas et des contrôles

Dans le développement des courbes ROC nettes dépendantes du temps, nous définissons les cas comme étant les patients décédés de leur pathologie avant le temps de pronostic  $t$  ( $T_E \leq t$ ) et les contrôles comme étant les patients non décédés de leur pathologie au même temps ( $T_E > t$ ) (Chapitre 4 - Section 4.2). Ces définitions, comme celle de la survie nette, ne considèrent donc pas les autres causes de décès indépendantes de la maladie étudiée. Les contrôles pourraient aussi correspondre aux patients étant toujours en vie au temps  $t$  ( $T > t$ ). Cette seconde définition est également discutable puisque dans cette hypothèse les cas et les contrôles ne sont pas deux populations complémentaires, ce qui pose de nombreuses difficultés d'interprétation. Nous envisageons de développer une troisième approche s'appuyant sur deux tests binaires complémentaires :

(i) *Premier test.* Les cas et les contrôles sont respectivement définis par  $\{T \leq t\}$  et  $\{T > t\}$ . On note  $X$  le marqueur pronostique et  $c_1$  le seuil choisi de  $X$ . Un test positif correspond à  $\{X > c_1\}$ . Ce test vise à détecter les patients à haut-risque de décéder (toutes causes confondues) avant le temps de pronostic  $t$ . La sensibilité correspondant à ce test est :

$$se_1(c_1, t) = Pr(X > c_1 | T \leq t) \quad (5.14)$$

et la spécificité :

$$sp_1(c_1, t) = Pr(X \leq c_1 | T > t) \quad (5.15)$$

Pour évaluer les capacités pronostiques de  $X$ , on construit la courbe ROC dépendante du temps  $se_1(c_1, t)$  en fonction de  $1 - sp_1(c_1, t)$  pour tous les seuils possibles  $c_1$ .

(ii) *Deuxième test.* Il concerne uniquement les patients ayant eu un résultat positif au premier test. Les cas et les contrôles sont respectivement définis par  $\{T = T_E\}$  et  $\{T = T_P\}$ , où  $T_E$  correspond au temps de décès lié à la maladie,  $T_P$  représente le temps de décès attendu dans la population générale et  $T = \min(T_E, T_P)$ .

Ce type d'approche en deux tests pourrait aussi être très utile pour regrouper le retour en dialyse et le décès du patient avec un greffon fonctionnel au sein d'un même modèle à risques compétitifs. Ceci permettrait d'éviter la modélisation du temps d'apparition de l'un des événements en supposant la censure non-informative de l'autre événement. Notons que cette hypothèse est néanmoins souvent acceptée en transplantation rénale.

### Modèle de survie relative à risques soustractifs à 1 an post-transplantation

D'après la littérature, après une phase précoce de surmortalité allant de 1 à 3 mois, les patients transplantés ont une diminution significative du risque de mortalité par rapport à des patients comparables restés en dialyse. Par conséquent, en se positionnant à 1 an de transplantation, il semblerait que cette phase de surmortalité soit achevée pour laisser place à la phase de sous-mortalité, autrement dit le risque de décès des transplantés est inférieur à celui des dialysés. Nous nous retrouvons donc dans un cas particulier de survie relative puisque le risque observé dans le groupe d'intérêt est inférieur au risque attendu dans le groupe de référence. Afin d'identifier les facteurs associés à ce défaut de risque des patients transplantés par rapport aux patients dialysés après 1 an de transplantation, nous envisageons de développer un modèle de survie relative à risques soustractifs. Le risque instantané de mortalité observé chez les transplantés sera alors égal à la différence entre le risque de mortalité attendue en dialyse après inscription sur LAT et le défaut de risque de décès lié à la transplantation. En reprenant les notations précédentes, il est défini par :

$$\lambda_O(t_i|z_i) = \lambda_P(d_i + 1 + t_i|z_{P,i}) - \lambda_D(t_i|z_{D,i}) \quad (5.16)$$

avec  $\lambda_D$  le défaut de risque instantané de décès,  $d_i$  le délai entre l'inscription sur liste d'attente et la transplantation et  $t_i$  le temps depuis la première année de transplantation. Ce risque est associé à un vecteur de variables explicatives spécifiques noté  $z_{G,i}$ . L'objectif serait ensuite de construire un score pronostique du défaut de risque de décès. Un tel score permettrait d'identifier les patients pour lesquels la transplantation est bénéfique par rapport à la dialyse après 1 an de transplantation, ou au contraire les patients pour lesquels la transplantation est peu avantageuse

par rapport à la dialyse (en terme de risque de décès). Ce projet s'inspire des analyses prévues dans le PHRC national 2011 MAKIT, mais il est peu probable qu'il puisse être mené jusqu'à son terme si nous confirmons qu'une proportion non-négligeable de patients possède un sur-risque de mortalité par rapport à la dialyse quel que soit le temps post-transplantation.

### **Prédiction dynamique de la mortalité des patients transplantés**

Une autre perspective de l'équipe est de développer l'aspect dynamique de la prédiction des événements post-transplantation. Que ce soit pour le KTFS ou pour le RRS à 1 an, nous nous sommes systématiquement positionnés à 1 an post-transplantation (baseline fixe) pour pronostiquer respectivement le retour en dialyse et la mortalité à long-terme des patients transplantés. Toujours dans l'optique d'une médecine personnalisée plus efficiente, nous envisageons de faire évoluer les scores existants en développant des scores pronostiques dynamiques qui seraient re-calculables à chaque visite de suivi du patient en prenant en compte certains paramètres du suivi, plus particulièrement l'évolution de la créatininémie (à 3 mois, 6 mois, 1 an puis tous les ans post-transplantation). L'estimation de modèles conjoints à effets aléatoires partagés [179] nous permettrait de déterminer des prédictions d'évolution individuelle des patients transplantés. L'objectif de cette étude est de proposer aux cliniciens un outil d'aide à la prise de décision, re-calculable à chaque visite de suivi, leur permettant d'adapter et de personnaliser la prise en charge thérapeutique des patients en fonction de l'évolution dynamique estimée du risque encouru. L'approfondissement de cet axe de recherche s'inscrit dans le travail de thèse de Marie-Cécile Fournier.

### **Choix des seuils d'un score pronostique**

L'identification d'un seuil optimal de score pronostique pour la prise de décision thérapeutique est d'un intérêt clinique majeur. Différentes méthodes sont utilisées pour le choix d'un seuil comme par exemple l'index de Youden ou l'index K [180]. Le seuil de décision du KTFS a été déterminé par maximisation de la sensibilité et de la spécificité. Concernant le RRS à 1 an, le seuil correspondait à la valeur du score pour laquelle on observait une valeur prédictive négative.

tive de l'ordre de 95%. Cependant, tous ces choix sont relativement subjectifs. La détermination d'un seuil optimal doit dépendre, à la fois, d'informations objectives correspondantes aux probabilités associées aux résultats possibles (vrai-positif, vrai-négatif, faux-positif, faux-négatif) et d'informations subjectives correspondantes aux valeurs accordées aux résultats possibles par les personnes concernées. Se pose alors la question de savoir comment mesurer les valeurs subjectives des patients, des médecins et/ou de la société ?

Notre équipe de recherche travaille actuellement sur l'association de ces deux types d'information dans le but de déterminer des seuils optimaux de scores pronostiques. Plus précisément, la représentation des choix et des préférences ainsi que la mesure des valeurs subjectives des conséquences des choix sont au centre de ce travail. L'utilisation des théories de la décision s'appuyant sur le concept de fonctions d'utilité (utilité liée aux états de santé principalement) permettrait de mesurer les différentes valeurs subjectives. Dans ce contexte, nous envisageons de définir des seuils plus optimaux des différents scores pronostiques développés (KTFS, DGFS, RRS à 1 an) qui prendraient en compte les parts objective et subjective de l'information. Cette approche permettra de contribuer à la mise en place d'une stratégie thérapeutique optimale du point de vue du pronostic clinique, tout en étant la plus adaptée aux préférences du patient.

### **Intégration de la qualité de vie dans le modèle de survie relative à risques multiplicatifs**

Le gain en qualité de vie après une transplantation rénale par rapport à la dialyse est reconnu dans la littérature. Le traitement de l'insuffisance rénale terminale par épuration extra-rénale est en effet très contraignant pour les patients et est associé à de nombreuses comorbidités et complications. Par conséquent, la prise en compte de la qualité de vie du patient dans la modélisation du risque relatif de décès des patients transplantés par rapport aux dialysés nous semble essentielle. Pour ce faire, nous envisageons d'intégrer ce paramètre dans le modèle de survie relative à risques multiplicatifs par l'intermédiaire des QALYs (Quality Adjusted Life Year). Un QALY est un indicateur qui vise à estimer la "valeur" de la vie. Par exemple, même si la transplantation est associée à un sur-risque de décès chez certains patients, la diminution de l'espérance de vie correspondante peut être acceptable au regard des bénéfices en termes de qualité de vie. Un tel modèle permettrait d'apprécier le bénéfice réel de la transplantation pour



un patient au-delà de l'utilisation seule de la mortalité. Celui-ci fournirait un outil essentiel mis à disposition des cliniciens pour la décision de transplantation.

# **Annexes**



## **Annexe A**

**Publication dans *Transplant International***

## ORIGINAL ARTICLE

**An alternative approach to estimate age-related mortality of kidney transplant recipients compared to the general population: results in favor of old-to-old transplantations**

Yohann Foucher,<sup>1,2</sup> Ahmed Akl,<sup>2,3</sup> Vanessa Rousseau,<sup>4</sup> Katy Trébern-Launay,<sup>1,2</sup> Marine Lorent,<sup>1,2</sup> Michèle Kessler,<sup>5</sup> Marc Ladrère,<sup>5</sup> Christophe Legendre,<sup>6</sup> Henri Kreis,<sup>6</sup> Lionel Rostaing,<sup>7</sup> Nassim Kamar,<sup>7</sup> Georges Mourad,<sup>8</sup> Valérie Garrigue,<sup>8</sup> Emmanuel Morelon,<sup>9</sup> Fanny Buron,<sup>9</sup> Jean-Pierre Daurès,<sup>4</sup> Jean-Paul Souillou<sup>2</sup> and Magali Giral<sup>2,10</sup>

1 EA 4275 Biostatistics, Clinical Research and Subjective Measures in Health Sciences, Nantes University, Nantes, France

2 Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN), Nantes Hospital and University, INSERM 1064, CENTAURE, Nantes, France

3 Urology and Nephrology Center, Mansoura, Egypt

4 IURC, Biostatistics Department, Montpellier University, Montpellier, France

5 Nephrology and renal transplantation Department, Brabois University Hospital, Nancy, France

6 University of Paris Descartes & Necker Hospital, AP-HP, Paris, France

7 Department of Nephrology, Dialysis, and Organ Transplantation, University Paul Sabatier, Toulouse, France

8 Nephrology and transplantation department, Montpellier University Hospital, Montpellier, France

9 Nephrology and transplantation department, Hospices Civils de Lyon, Lyon University, Lyon, France

10 CIC Biotherapy, CHU de Nantes, Nantes, France

**Keywords**

aging, clinical epidemiology, kidney transplantation, mortality, relative survival.

**Correspondence**

Yohann Foucher, EA 4275 Nantes University "Biostatistics, Clinical Research and Subjective Measures in Health Sciences" – 1, rue Gaston Veil, 44035 Nantes Cedex 1, France.

Tel.: +33(0)240412824;

fax: +33(0)240412996;

e-mail: Yohann.Foucher@univ-nantes.fr

**Conflict of interest**

The authors have declared no conflict of interest.

Received: 31 May 2013

Revision requested: 21 July 2013

Accepted: 10 November 2013

Published online: 20 December 2013

doi:10.1111/tri.12241

**Introduction**

In United States, the proportion of candidates on the active kidney transplant waiting list over the age of 65 years has increased during the past decade from 10 to 18% [1]. In France, a similar progressive increase has been observed, with 2.5% of patients over the age of

**Summary**

Compared to dialysis, kidney transplantation appears to be the best treatment for chronic kidney failure, even for older aged patients. Nevertheless, the individual benefit of transplanting elderly patients has to be balanced against the corresponding increase in the number of patients awaiting grafts. We analyzed the excess mortality related to kidney transplant recipients by taking into account the expected mortality of the general population (additive regression model for relative survival). We applied this method to a cohort of patients who received a first deceased-donor kidney transplant between 1998 and 2009 in France (DIVAT,  $n = 3641$ ). Overall 10-year mortality was 13%. As expected, recipient age was the main risk factor associated with overall mortality. In contrast, recipient age was no longer significantly associated with the excess of mortality related to kidney transplant status by subtracting the expected mortality of the general population. Delayed graft function (DGF), pretransplantation immunization, and past history of diabetes appeared as the main risk factors of this higher mortality rate. Our results constitute a strong argument in favor of kidney transplantation, regardless of the patient's age. Preventing DGF may be more effective for decreasing the risk of death specifically attributable to the disease.

65 years registered on waiting list in 1996–1999, 5.2% in 2000–2003, 8.4% in 2004–2007 and 12.4% in 2008–2011. Since recipient age represents the main risk factor for post-transplantation mortality [2–7], the current increase in recipient age at transplantation time over the past decades should consequently be associated with an increased mortality after transplantation. Unexpectedly,

post-transplantation mortality has remained steady and may even be decreasing [8]. Possible hypotheses to explain this contrasted epidemiologic observation may be (i) the specific reduction in mortality related to the transplantation (for instance a lower incidence of acute rejection episodes, a better cytomegalovirus (CMV) prophylaxis or an improvement of immunosuppressive therapy management), (ii) a more stringent screening of old recipients limiting the access to the waiting list to low cardiovascular risk patients for instance, and/or (iii) small excess in mortality owing to the transplantation of older recipients. This third point is of primary importance in transplant clinical management since the individual benefit of transplanting elderly patients has to be balanced against the corresponding increase in patients on transplant waiting lists.

Several studies have evaluated this individual benefit. Transplantation appears to be the best treatment for end-stage renal disease compared to dialysis [9], even for older-aged patients [10,11]. While the long-term life expectancy of transplant recipients with a functioning graft is longer compared to patients under dialysis, it is conceivable that the mortality rate observed in kidney transplant recipients might be comparable to one observed in the general population. If this is true, this will constitute an additional argument in favor of transplantation, regardless of the age of patients in end-stage renal disease.

In this study, we proposed such an analysis by using an additive relative survival model. To the best of our knowledge, this is the first time this has been performed for a transplant cohort. This method allows a comparison of transplant recipient mortality rates against mortality rates of the general population. Three thousand six hundred and forty-one adult kidney transplant recipients, belonging to a French prospective cohort, have been studied.

## Patients and methods

### Study population

Inclusion criteria were recipients over 18 years of age who had received a first deceased-donor kidney transplant between January 1998 and December 2009 in the DIVAT network ([www.divat.fr](http://www.divat.fr), Donneés Informatisées et VALidées en Transplantation). This network consists of six French transplant centers. The "Comité National Informatique et Liberté" approved the data collection (N°891735) and written information was given to participants. This study of relative survival in kidney transplant recipients has been reviewed by the local ethics comity. We included 3641 patients with no missing data for the following variables that are historically identified as risk factors in kidney transplantation: donor age and gender, recipient age and gender, initial nephropathy of the recipient, HLA-A-B-DR mismatches, cold ischemia time, and past history of malignancy, hypertension, and diabetes. The other variables included in the analysis were the following: dialysis duration before the surgery, body mass index (BMI), last donor serum creatinine, past history of vascular disease, cerebrovascular cause of donor death, delayed graft function (DGF, defined as the need for post-transplantation dialysis), historic peak of panel-reactive antibodies (PRA, detectable or undetectable), and recipient serological status for CMV, Epstein Barr Virus (EBV) and hepatitis C virus (HCV).

nancy, hypertension, and diabetes. The other variables included in the analysis were the following: dialysis duration before the surgery, body mass index (BMI), last donor serum creatinine, past history of vascular disease, cerebrovascular cause of donor death, delayed graft function (DGF, defined as the need for post-transplantation dialysis), historic peak of panel-reactive antibodies (PRA, detectable or undetectable), and recipient serological status for CMV, Epstein Barr Virus (EBV) and hepatitis C virus (HCV).

## Statistical analysis

### Overall mortality

Time to patient death was calculated from the date of transplantation to the date of death with a functioning graft, regardless of the cause. Censoring occurred when a patient was either alive with a functioning kidney transplant at the last follow-up or was returned to dialysis. Patient survival was determined using the Kaplan–Meier estimator [12]. Risk factors were studied by the corresponding hazard ratio (HR) using the Cox's proportional hazard model [13]. Models were not stratified for centers because the analyses demonstrated homogeneity of survival between centers after adjustment for covariates. Significant variables in the univariate analysis ( $P < 0.20$ ) were further analyzed by a multivariate model to determine those acting independently (descending procedure,  $P < 0.05$ ). The proportional hazards assumption was tested using the weighted residuals [14].

### The mortality rate related to kidney transplant recipients

Excess mortality related to kidney transplantation was assessed by subtracting the expected mortality of the general population from mortality observed post-transplantation. Expected mortality was computed from the lifetime tables proposed by the human mortality database ([www.mortality.org](http://www.mortality.org)). For each recipient, this subtraction was performed according to gender, age and year of transplantation. Risk factors were evaluated by the corresponding HR using the additive model as proposed by Esteve *et al.* [15]. More formally, for a recipient born in the year, who was  $a$  year old at transplantation, of sex  $s$  and with other characteristics  $z$ , his/her observed hazard of mortality, noticed by  $\lambda_o(t|a,s,y,z)$ , can be divided into two subhazards:

$$\lambda_o(t|a,s,y,z) = \lambda_e(t|a,s,y) + \lambda_r(d|a,s,z)$$

where  $\lambda_e(t|a,s,y)$  is the expected mortality of a comparable individual in the general population, that is, with a similar profile  $\{a,s,y\}$  (obtained from lifetime table) and  $\lambda_r(d|a,s,z)$  is the excess mortality related to the disease, which may possibly depend on  $\{a,s,z\}$ . This excess hazard respects the proportional hazard assumption and the corresponding

regression coefficients represent the effects of covariates  $\{a,s,z\}$  specifically associated with the mortality related to the transplantation. Typically, in the present study, the regression coefficients associated with the recipient age at transplantation are especially interesting in order to evaluate whether age-related post-transplant mortality can be considered greater than that of the general population. The covariate selection procedure was similar to the previous one described for the analysis of the overall mortality. The proportionality of hazards was also verified [16].

#### Software

All statistical analyses were performed using R 2.12.0 [17]. The additive relative survival model was performed using the *relsurv* package [18,19]. More precisely, the model was estimated from the expectation-maximization algorithm.

## Results

### Description of the cohort

The pretransplant clinical parameters are described in Table 1. The mean age at transplantation was 50.4 years (range: 18–84). We observed a notable aging of recipients according to the period with a mean increasing from 45.0 years (range: 19–67) in 1998 to 51.8 (range: 19–81) in 2009. Altogether, 24.9% of recipients were over 60 years at

**Table 1.** Characteristics of the kidney transplant recipients and donors at the time of transplantation in the DIVAT cohort ( $n = 3641$ ). The column "missing" presents the number of missing values for each parameter.

	Missing	Mean (SD)
Recipient age (years)	0	50.4 (13.4)
Dialysis duration before surgery (years)	254	3.4 (3.0)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	48	24.2 (4.4)
Number of HLA mismatches (A + B + DR)	0	3.4 (1.2)
Cold ischemia time (h)	0	21.2 (8.3)
Donor age (years)	0	48.8 (16.0)
Last donor serum creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	50	96.4 (58.4)

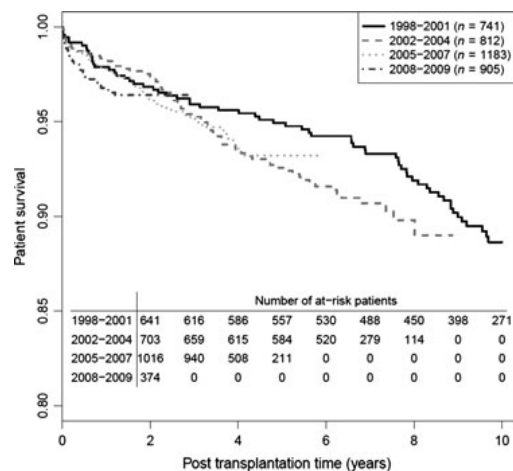
	Missing	Percentage
Male recipient	0	62.2
Malignancy history	0	6.6
Vascular disease history	0	11.5
Diabetes history	0	11.2
Hypertension history	0	78.9
Potentially recurrent causal nephropathy	5	31.2
Positive recipient CMV serology	18	58.7
Positive recipient EBV serology	80	96.2
Positive recipient HCV serology	12	3.9
Presence of delayed graft function	120	35.9
Male donor	0	60.3
Cerebrovascular cause of donor death	16	54.3
Detectable peak of panel-reactive antibody	526	22.4

the time of transplantation and ranged from 11.0% in 1998 to 31.3% in 2009. The proportion of male recipients was 62.2% and showed no significant change over the study. The mean follow-up duration was 4.5 years (range: 0–12.8). Among the 3641 recipients, 231 deaths were observed.

### All-cause mortality

Overall 10-year mortality, that is, the probability of dying within the first 10 years post-transplantation regardless of the cause of death, was 12.9% [CI 95% = (10.7, 15.0)]. As illustrated in Fig. 1, mortality seemed to be stable since 1998.

Univariate results are shown in Table 2. Risk factors with  $P$ -value  $< 0.20$  were further analyzed in Cox's multivariate model. The final model is presented in Table 3. As expected, the recipient age was the main risk factor of the all-cause mortality after transplantation. The relationship was not linear. Indeed, there is no significant difference in mortality rates between patients aged of 35 or less at transplantation compared to recipients aged between 36 and 50 years of age (HR = 0.9,  $P = 0.7784$ ). In contrast, patients aged between 51 and 60 years old had a 2.3-fold higher risk of dying after transplantation than patients less than 35 years old ( $P = 0.0005$ ). This hazard ratio increased to 3.4 for patients older than 60 years compared with recipients younger than 35 at the time of the transplantation ( $P = 0.0001$ ). This analysis also demonstrated that male recipients had a 1.8-fold higher risk of dying compared to females ( $P = 0.0007$ ). The other significant risk factors for transplant recipients were the history of diabetes



**Figure 1** Overall patient survival estimated by using the Kaplan-Meier estimator according to the period of transplantation and the time post-transplantation ( $n = 3641$ ).

**Table 2.** Univariate analysis of patient survival. Overall mortality was analyzed using the Cox model. Mortality related specifically to kidney transplant status was analyzed using the Esteve model.

	Hazard Ratio (CI 95%)	
	Overall mortality	Excess mortality
Recipient age (ref: 18–35 years)		
36–50 years	1.1 (0.6–1.9)	1.0 (0.4–2.5)
51–60 years	2.5 (1.5–4.1)	2.3 (1.1–5.0)
>60 years	4.8 (3.0–7.7)	4.1 (2.0–8.7)
Body Mass Index (ref: [13–18] kg/m <sup>2</sup> )		
18–25 kg/m <sup>2</sup>	1.2 (0.6–2.4)	0.7 (0.3–2.0)
26–30 kg/m <sup>2</sup>	1.5 (0.8–3.0)	1.0 (0.3–2.7)
>30 kg/m <sup>2</sup>	2.0 (1.0–4.3)	2.1 (0.7–6.0)
Donor age (ref: 0–25 years)		
25–40 years	0.9 (0.5–1.7)	0.8 (0.3–2.2)
40–60 years	1.6 (1.0–2.7)	1.3 (0.6–3.0)
>60 years	3.5 (2.1–5.8)	3.5 (1.6–7.6)
Number of HLA A+B+DR mismatches (ref: 0–3)		
3–4 mismatches	1.1 (0.8–1.6)	0.9 (0.5–1.6)
5–6 mismatches	1.2 (0.8–1.9)	1.0 (0.5–2.1)
Cold ischemia time (ref: 0–12 h)		
12–24 h	1.1 (0.7–1.8)	0.8 (0.4–1.8)
24–36 h	1.1 (0.7–1.9)	1.0 (0.5–2.4)
36–58 h	1.3 (0.7–2.5)	1.4 (0.5–3.7)
Last donor serum creatinine (ref: 8–60 µmol/l)		
61–100 µmol/l	1.0 (0.7–1.5)	1.0 (0.5–1.9)
101–180 µmol/l	1.0 (0.7–1.5)	0.8 (0.4–1.7)
>181 µmol/l	1.0 (0.6–1.9)	0.9 (0.3–2.7)
Dialysis duration before surgery (<1 vs. >1 year)		
Recipient gender (Male versus Female)	1.6 (1.2–2.2)	1.3 (0.8–2.1)
Malignancy history (Yes versus No)	1.5 (0.9–2.3)	1.7 (0.8–3.7)
Vascular history (Yes versus No)	2.2 (1.6–3.0)	3.1 (1.9–5.1)
Diabetic history (Yes versus No)	2.6 (1.9–3.5)	3.7 (2.3–6.0)
Hypertension history	1.2 (0.9–1.7)	1.4 (0.7–2.6)
Potentially recurrent causal nephropathy	0.8 (0.6–1.0)	0.8 (0.6–1.0)
Donor gender (Male versus Female)	0.9 (0.7–1.1)	0.8 (0.5–1.3)
Vascular donor death (Yes versus No)	1.8 (1.3–2.3)	1.8 (1.1–2.8)
Recipient CMV serology (Positive versus Negative)	1.4 (1.0–1.9)	1.3 (0.8–2.1)
Recipient EBV serology (Positive versus Negative)	0.7 (0.4–1.3)	0.6 (0.2–1.5)
Recipient HCV serology (Positive versus Negative)	1.2 (0.7–2.3)	1.5 (0.5–4.1)
Delayed graft function (Yes versus No)	2.0 (1.5–2.6)	2.5 (1.5–4.2)
Detectable peak of PRA (Yes versus No)	1.3 (0.9–1.7)	1.8 (1.1–2.9)

(HR = 1.7,  $P = 0.0027$ ), the delayed graft function (HR = 1.7,  $P = 0.0005$ ), and the detectable historic peak of PRA (HR = 1.6,  $P = 0.0099$ ).

#### Excess mortality related to the kidney transplant status

Esteve regression modeling allows the appraisal of the excess of mortality related to the kidney transplant status,

since the expected mortality of the general population provided by the life table is removed regarding age, gender and birth date of each recipient. Regarding the results of the final multivariate model (Table 3,  $n = 2995$  patients), we observed that recipient age was not significantly associated with the mortality excess related to the kidney transplant status. In other words, age-related post-transplant mortality was not significantly greater than that of the general population. For instance, despite patients older than 50 having a twofold higher risk of dying from a cause related to their transplant status compared to patients younger than 35, this trend was not statistically significant ( $P > 0.05$ ).

The most significant risk factors correlating to the excess of mortality related to the kidney transplant status were the history of diabetes at the time of transplantation (HR = 2.0,  $P = 0.0139$ ), the cerebrovascular cause of donor death (HR = 1.7,  $P = 0.0416$ ), the delayed graft function (HR = 2.1,  $P = 0.0019$ ), and the detectable historic peak of PRA (HR = 2.3,  $P = 0.0007$ ). In other words, the excess risk of mortality related to the transplantation status is approximately increased by twofold if patients had a history of diabetes, if they presented a DGF after the transplantation, or if a historic PRA level was detectable.

#### Interaction between the donor and recipient ages

As previously described [20–22], the relationship between the recipient age and post-transplantation mortality may vary according to the donor age. We therefore tested such interaction between recipient and donor ages, and the results are presented in the Table 4. Even if interaction was not significant ( $P > 0.05$ ), one can notice that the correlation between the recipient age and the all-cause mortality is principally verified for graft from deceased donors younger than 60 years of age. For older donors, the recipient age did not appear as a significant risk factor of death. In contrast, for both donor groups, we observed that recipient age was not significantly associated with the mortality excess related to the kidney transplant status.

#### Discussion

As already published in other literature, we have observed a continuing increase in transplant recipient age in our cohort over the last decades. Despite this observation, patient survival rates have remained stable. This epidemiologic observation tends to suggest that transplantation of elderly patients is not associated with excess mortality rates. To better evaluate the relationship between age and post-transplantation mortality, we present in this study the results of an original approach in transplantation: the relative survival model described by Esteve *et al.* [15]. The principle of this analysis is to remove the expected



**Table 3.** Multivariate analysis of patient survival. Overall mortality was analyzed using the Cox model. Mortality related specifically to kidney transplant status was analyzed using the Esteve model ( $n = 2995$ , 646 observations deleted as a result of missing values).

	Overall mortality			Excess mortality		
	HR	CI 95%	<i>P</i> -value	HR	CI 95%	<i>P</i> -value
Recipient age (ref: 18–35)						
36–50 years	0.9	0.5–1.8	0.7784	0.8	0.3–2.0	0.6478
51–60 years	2.3	1.3–4.0	0.0005	1.9	0.9–4.0	0.1209
61–85 years	3.4	1.9–6.1	0.0001	2.1	0.9–4.7	0.0785
Recipient gender (Male versus Female)	1.8	1.3–2.5	0.0007	1.6	1.0–2.7	0.0579
Diabetes history (Yes versus No)	1.7	1.2–2.5	0.0027	2.0	1.1–3.4	0.0139
Cerebrovascular donor death (Yes versus No)	1.3	1.0–1.9	0.0691	1.7	1.0–2.9	0.0416
Delayed graft function (Yes versus No)	1.7	1.3–2.3	0.0005	2.1	1.3–3.4	0.0019
Detectable peak of PRA (Yes versus No)	1.6	1.1–2.2	0.0099	2.3	1.4–3.6	0.0007

**Table 4.** Relationship between recipient age and patient survival according to donor age. Overall mortality was analyzed using the Cox model. Mortality related specifically to kidney transplant status was analyzed using the Esteve model ( $n = 2995$ , 646 observations deleted as a result of missing values).

	Overall mortality*			Excess mortality†		
	HR	CI 95%	<i>P</i> -value	HR	CI 95%	<i>P</i> -value
Donor age < 60 years						
36–50 years vs. 18–35 years	0.9	0.4–2.0	0.8642	0.5	0.2–1.6	0.2671
51–60 years vs. 18–35 years	2.6	1.4–5.0	0.0028	1.9	0.8–4.5	0.1191
61–85 years vs. 18–35 years	3.9	1.9–7.7	0.0002	2.0	0.7–5.8	0.2068
Donor age > 60 years						
36–50 years vs. 18–35 years	0.7	0.2–3.4	0.7254	1.0	0.2–6.1	0.9991
51–60 years vs. 18–35 years	0.8	0.2–2.9	0.7464	0.8	0.2–4.5	0.8247
61–85 years vs. 18–35 years	1.2	0.4–3.8	0.7828	0.8	0.2–3.9	0.7859

\*The results were adjusted for recipient gender (HR = 1.8, CI 95% = 1.3–2.6), diabetes history (HR = 1.7, CI 95% = 1.2–2.6), cerebrovascular cause of donor death (HR = 1.3, CI 95% = 0.9–1.8), delayed graft function (HR = 1.7, CI 95% = 1.2–2.3), detectable peak of PRA (HR = 1.6, CI 95% = 1.2–2.3).

†The results were adjusted for recipient gender (HR = 1.7, CI 95% = 1.0–2.9), diabetes history (HR = 1.9, CI 95% = 1.1–3.3), cerebrovascular cause of donor death (HR = 1.7, CI 95% = 1.0–2.9), delayed graft function (HR = 2.0, CI 95% = 1.3–3.2), detectable peak of PRA (HR = 2.4, CI 95% = 1.5–3.9).

mortality of the general population by age, gender, and calendar year. We demonstrated that recipient age, which was reported as being a key for predicting the overall mortality in our results and those of other studies [2,3], was no longer a significant risk factor of the excess mortality related to kidney transplant status. This result was robust regardless of donor age, that is, organ quality. In other words, age-related post-transplant mortality was not significantly greater than that of the general population. This result constitutes an additional argument in favor of transplantation, regardless of the age of patients in terminal renal insufficiency. Importantly, given the advanced age at transplantation of older recipients, the life years gained by transplanting younger patients remains a priority. As we also described the absence of significant association between advanced recipient age and the risk of death among transplantations from donors older than 60 years,

this also justifies the current increase in old-to-old transplantations.

The history of diabetes, the cerebrovascular donor death, the historic peak of PRA, and the DGF were significant risk factors for excess mortality for kidney transplant recipients compared to the general population. Because diabetes prevalence is lower in the general population than in the kidney transplant population, the corresponding hazard ratio may be overestimated. In contrast, because DGF and PRA are specific characteristics of transplant recipients, this result has to be considered. More precisely, patients with DGF had a 2.1-fold higher risk of dying because of their transplant status than patients without DGF ( $P = 0.0032$ ). Patients with detectable historic peak of PRA had a 2.3-fold higher risk of dying because of their transplant status than patients with undetectable PRA ( $P = 0.0007$ ). One can notice that for both models, the dialysis duration before the

surgery was not significantly associated with the post-transplantation mortality, in contrast to studies performed on North American kidney recipients [7,23]. Nevertheless, our results fit with prior observational studies already published on European kidney transplantation cohorts [3].

As usual, in parallel to the advantages of using the relative survival model in kidney transplantation, several limitations exist. The first difficulty is the required sample size. In fact, because only transplant-related deaths are indirectly taken into account and because of the inherent statistical properties of the relative survival model, the standard deviations of the HRs were larger than their respective estimations obtained from the traditional Cox's model. The lower statistical power of relative survival models may explain why fewer factors were significant, even though HR values were higher. Today, there is no solution to compute the required sample size for relative survival analysis. However, the results are based on 2995 patients, a sample size higher than many applications already published and based on this relative survival model [24–26]. The second difficulty results from the insufficient number of factors included in the lifetime tables (age, gender, and calendar year). Comorbidities such as diabetes or cardiovascular disease are probably more frequent in transplanted patients compared with the general population. In retrospect, it may have been more accurate to remove this comorbidity-related mortality. Our study illustrates the need for more complete and precise lifetime tables in the general population, including comorbidities such as diabetes or cardiovascular disease. Unfortunately, these tables are currently unavailable. The same comments could be made regarding the analysis of excess mortality after cancer; nevertheless, the relative survival approach has been widely applied to cancer registries and has improved the understanding of cancer-related mortality.

Finally, it is important to underline the possible selection bias of the healthier patients among those awaiting a transplant. This selection may be associated with a lower post-transplantation mortality compared to a (fictive) nonselected population of kidney transplant candidates. Therefore, our principal finding that recipient age did not constitute a significant risk factor of the excess mortality related to kidney transplant status may be partially due to this selection bias. This apparent limitation can be alternatively interpreted. Indeed, one can conclude that such a selection of recipients, especially elderly ones, is currently accurate for avoiding a significant excess of mortality related to their disease. Therefore, it constitutes an additional argument in favor of transplantation regardless of the age of end-stage renal disease patients, but always respecting the current recipient and donor selection rules which guarantee such good prognosis.

In conclusion, we applied the relative survival approach for the first time in transplantation. Even

though we observed a trend, our study cannot demonstrate a significant excess of mortality after transplantation related to aging compared with the general population. This result constitutes an additional argument in favor of transplantation, regardless of the age of patients in terminal renal insufficiency. Moreover, rather than excluding elderly patients as candidate transplant recipients, preventing DGF may be more effective for decreasing the risk of death specifically related to the kidney transplant recipients.

### Authorship

YF, AA and MG: designed study and wrote the manuscript. YF and VR: performed the analyses. KTL: was responsible of the data management. MK, ML, CL, HK, LR, NK, GM, VG, EM and FB: collected data. ML, JPD and JPS: served as scientific advisors.

### Funding

The Roche Laboratory supports the collection of the data in the DIVAT cohort. This work was also supported by the RTRS "The Fondation de Co-operation Scientifique – CENTAURE" and by a grant from the French Ministry of Health (PHRC, PROG/11/85, 2011).

### Acknowledgements

We thank the clinical research assistants (S. Le Floch, C. Scellier, V. Eschbach, P. Przednowed, V. Godel, K. Zurbonsen, X. Longy, C. Dagot, F. M'Raiagh). We also thank the Roche Laboratory for its support concerning the collection of the data in the DIVAT cohort.

### References

1. The Chronic Disease Research Group of the Minneapolis Medical Research Foundation. The 2009 Annual Report of the OPTN and SRTR: Transplant Data 1999. 2009.
2. Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, Gonzalez-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation* 2005; **79**: 337.
3. Hernandez D, Sanchez-Fructuoso A, Gonzalez-Posada JM, *et al.* A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation* 2009; **88**: 803.
4. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool. *Transpl Int* 2005; **18**: 1248.
5. Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**: 136.

6. Khan IH, Catto GR, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 1993; **341**: 415.
7. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; **57**: 307.
8. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; **11**: 450.
9. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1725.
10. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004; **4**: 2067.
11. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 945.
12. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; **53**: 457.
13. Cox D. Regression models and life-tables. *J Roy Stat Soc B* 1972; **34**: 187.
14. Grambsch P, Therneau T. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; **81**: 515.
15. Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion. *Stat Med* 1990; **9**: 529.
16. Stare J, Pohar M, Henderson R. Goodness of fit of relative survival models. *Stat Med* 2005; **24**: 3911.

17. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Development Core Team, 2010: 1731 pp.
18. Pohar M, Stare J. Relative survival analysis in R. *Comput Methods Programs Biomed* 2006; **81**: 272.
19. Pohar M, Stare J. Making relative survival analysis relatively easy. *Comput Biol Med* 2007; **37**: 1741.
20. Kayler LK, Wen X, Zachariah M, Casey M, Schold J, Magliocca J. Outcomes and survival analysis of old-to-old simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transpl Int* 2013; **26**: 963.
21. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, Ijzermans JN, Weimar W, Roodnat JL. The relative importance of donor age in deceased and living donor kidney transplantation. *Transpl Int* 2012; **25**: 1150.
22. Sapir-Pichhadze R, Young A, Joseph Kim S. Living donor age and kidney transplant outcomes: an assessment of risk across the age continuum. *Transpl Int* 2013; **26**: 493.
23. Cosio FG, Alamir A, Yim S, *et al.* Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; **53**: 767.
24. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3602.
25. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 390.
26. Ugnat AM, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment. *Br J Cancer* 2004; **90**: 1138.

## **Annexe B**

**Publication dans le *Journal of Clinical  
Epidemiology***



## An original approach was used to better evaluate the capacity of a prognostic marker using published survival curves

Etienne Dantan<sup>a,\*</sup>, Christophe Combescure<sup>b</sup>, Marine Lorent<sup>a</sup>, Joanna Ashton-Chess<sup>c</sup>, Pascal Daguin<sup>d</sup>, Jean-Marc Classe<sup>e</sup>, Magali Giral<sup>d,f</sup>, Yohann Foucher<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Biostatistics, Pharmacoepidemiology and Subjective Measures in Health Sciences, EA 4275, Nantes University, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France

<sup>b</sup>CRC & Division of Clinical Epidemiology, Department of Health and Community Medicine, University of Geneva and University Hospitals of Geneva, rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Geneva, Switzerland

<sup>c</sup>TcLand Expression, 21 rue Lanoue Bras de Fer, 44200 Nantes, France

<sup>d</sup>Institute of Transplantation, Urology and Nephrology (ITUN), CHU Nantes and INSERM U1064, 30 bd Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

<sup>e</sup>Department of Surgical Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest—Cancer Center René Gauducheau, Boulevard Jacques Monod, 44805 Saint-Herblain, France

<sup>f</sup>CIC Biotherapy, CHU Nantes, 30 bd Jean-Monnet, 44093 Nantes, France

Accepted 21 October 2013

### Abstract

**Objectives:** Predicting chronic disease evolution from a prognostic marker is a key field of research in clinical epidemiology. However, the prognostic capacity of a marker is not systematically evaluated using the appropriate methodology. We proposed the use of simple equations to calculate time-dependent sensitivity and specificity based on published survival curves and other time-dependent indicators as predictive values, likelihood ratios, and posttest probability ratios to reappraise prognostic marker accuracy.

**Study Design and Setting:** The methodology is illustrated by back calculating time-dependent indicators from published articles presenting a marker as highly correlated with the time to event, concluding on the high prognostic capacity of the marker, and presenting the Kaplan–Meier survival curves. The tools necessary to run these direct and simple computations are available online at <http://www.divat.fr/en/online-calculators/evalbiom>.

**Results:** Our examples illustrate that published conclusions about prognostic marker accuracy may be overoptimistic, thus giving potential for major mistakes in therapeutic decisions.

**Conclusion:** Our approach should help readers better evaluate clinical articles reporting on prognostic markers. Time-dependent sensitivity and specificity inform on the inherent prognostic capacity of a marker for a defined prognostic time. Time-dependent predictive values, likelihood ratios, and posttest probability ratios may additionally contribute to interpret the marker's prognostic capacity. © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

**Keywords:** Prognostic factor; Sensitivity; Specificity; Predictive values; Survival analysis; Likelihood ratios

### 1. Introduction

In many therapeutic areas, predicting health events is a real challenge to improve the long-term medical management of patients affected by chronic disease. In characterizing a biological or pathologic process, a surrogate marker may help to forecast a future event [1,2]. A marker is often claimed as prognostic if it is significantly associated with the time-to-event distribution. This is valid at a population

level, but this does not imply that the marker is a useful tool for individual decision making. Rather, the clinical relevance of the marker should depend on its accuracy to predict a patient's evolution. Therefore, clinical and biological prognostic markers that can qualify a patient's likelihood of experiencing the event under consideration [3] are usually used to identify “at risk” patients who require more attentive follow-up or treatment adaptation. Understanding the term “prediction” as described in the literature can be baffling as this term can refer to the posterior estimation of a regression model such as the survival probability 5 years after treatment or the prognosis of a future event up to a certain prognostic time such as the death of a patient within the first 5 years after treatment. The present article concerns this

Conflict of interest: None.

Funding: This work was supported by a grant from the French National Research Agency ANR-11-JSV1-0008-01.

\* Corresponding author. Tel.: +33 2 40 41 28 24; fax: +33 2 40 41 29 96. E-mail address: [Etienne.Dantan@univ-nantes.fr](mailto:Etienne.Dantan@univ-nantes.fr) (E. Dantan).

0895-4356/\$ - see front matter © 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.10.022>

**What is new?**

- Time-dependent sensitivity and specificity as well as time-dependent predictive values can be found from published survival curves.
- Time-dependent likelihood ratios and time-dependent posttest probability ratios are new indicators of prognostic marker accuracy.
- The online application available at <http://www.divat.fr/en/online-calculators/evalbiom> allows back calculating these time-dependent indicators.
- The proposed time-dependent indicators should help readers better evaluate clinical articles reporting on prognostic markers.

second definition. In the remainder of the article, the term “time-dependent” will be used for such prognosis up to a given prognostic time.

A widespread mistake when interpreting time-dependent data is confusing the notions of “prediction” and “correlation” [4]. The distance(s) between survival curves, the corresponding hazard ratio, and the associated  $P$ -value are often presented as the most popular indicators of predictive capacity. However,  $P$ -values only demonstrate that the relationship is not a result of sample-to-sample fluctuation. Moreover, in a diagnostic context, Pepe et al. [5] demonstrated that the magnitude of an odds ratio has to be huge for it to inform on predictive capacity. Ware [6] pursued this line of investigation in a prognostic context and reported that the hazard ratio is not synonymous of prognostic capacity. According to Spruance et al. [7], the hazard ratio between patients at high and low risk of experiencing an event is also often wrongly interpreted because it only reflects the magnitude of the changes in risk. Nevertheless, they demonstrated that the probability of experiencing the event sooner in the high-risk (HR) group compared with the low-risk (LR) group is equal to the hazard ratio divided by the hazard ratio plus one. Thus, the hazard ratio has to be massive to obtain a probability close to one, that is, the reference value, qualifying the prognostic abilities of a marker on a time-scale change. It is quite common to find that markers, defined by authors as prognostic, are in fact only correlated with the survival outcome. Such common presentation of results can lead to overoptimistic and even erroneous conclusions and consequently misinterpretations concerning the potential utility of the marker [8].

In contrast with the diagnostic context, sensitivity and specificity are not often used in prognostic studies. The reason for this may be the difficulty in calculating these values when dealing with the time-to-event censoring process involved in long-term studies, in which the study patients do not have the same follow-up time. Although

Heagerty et al. [9] have described time-dependent estimators of sensitivity and specificity, these have not been widely adopted. Some authors estimate sensitivity and specificity based on the patients who have a follow-up at least equivalent to the prognostic time [10–12]. In this way, all patients who are censored before the prognostic time, that is, who do not have this minimum follow-up, are excluded from the analysis. This results in considerable selection bias, leading to an overrepresentation of patients with failure or patients who reached this minimum follow-up period.

As highlighted by Riley et al. [13], improving all aspects of prognosis research is necessary to give better clinically relevant evidence for clinicians and health policy makers. Over the past few years, new statistical methods have been developed to evaluate the prognostic capacity of markers. However, these methods are not systematically used in medical publications to justify conclusions relating to the prognostic capacity of the reported markers. Back calculation may be a solution to reappraise the conclusions reported in the published literature. For instance, Simel et al. [14] proposed an approach to calculate a posteriori sensitivity, specificity, and likelihood ratios when the odds ratio and marginal numbers of a contingency table are the only information available in a published article focusing on a diagnostic test. The aim of the present article was to enable readers to reinterpret the prognostic capacity of markers based on survival curves already published in the literature. Our proposed approach would enable the reader to determine the marker’s true prognostic capacity. We use simple equations to calculate time-dependent sensitivity and specificity from survival curves. Other time-dependent indicators such as predictive values, likelihood ratios, or posttest probability ratios are also described. We additionally provide simple illustrations to interpret the true meaning of results relating to the prediction of long-term outcome.

## 2. Methods

### 2.1. Available information on published survival curves

The large majority of articles reporting on prognostic markers illustrate the results by plotting the unadjusted Kaplan–Meier survival curves. Fig. 1 illustrates the case of two survival curves for HR and LR groups defined for a binary marker. Here, NHR and NLR are the numbers of individuals at baseline classified in the HR and LR groups, respectively.  $SHR(t)$  and  $SLR(t)$  are the corresponding survival probabilities at time  $t$  for these same groups. If more than two marker-based groups are studied, the binary assumption of the prognostic test no longer meets the definition of traditional sensitivity and specificity in which the outcome is binary, for example, presence/absence of the disease. Nevertheless, in this context, it is straightforward to merge groups such as the HR and medium risk (MR). If the  $SMR(t)$  and  $NMR$  represent the survival probability at time  $t$  and the number of individuals at baseline in the

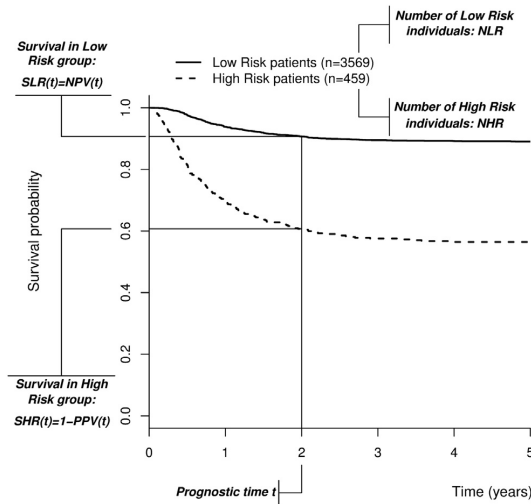


Fig. 1. Available information provided by most Kaplan–Meier survival curves. The four key parameters to be extracted are the baseline number of HR patients (NHR), the baseline number of LR patients (NLR), the survival at time  $t$  in the HR group (SHR), and the survival at time  $t$  in the LR group (SLR).

MR group, respectively, this new HR group can be characterized by a survival that is equal to  $[NHR \times SHR(t) + NMR \times SMR(t)] / (NHR + NMR)$ . The MR group can also be merged with the LR group, which results in the calculation of two pairs of sensitivity and specificity values, one based on a strict and the other based on a lenient marker threshold.

2.2. Time-dependent sensitivity and specificity

The prognosis is made up to the prognostic time  $t$ . Then,  $D(t)$  is the time-dependent indicator of the event with  $D(t) = 1$  if the event occurs before  $t$  and  $D(t) = 0$  otherwise. Based on the definitions of Heagerty et al. [9], the sensitivity at time  $t$  represents the proportion of patients who are correctly classified as HR among all patients who experience the event before time  $t$ , that is,  $Se(t) = P[HR|D(t) = 1]$ . The specificity at time  $t$  represents the proportion of patients who are correctly classified as LR among all patients who do not experience the event before  $t$ , that is,  $Sp(t) = P[LR|D(t) = 0]$ . Using the Bayes theorem (demonstration provided in the Appendix at [www.jclinepi.com](http://www.jclinepi.com)), time-dependent sensitivity and specificity for a prognosis up to time  $t$  can be easily calculated from survival at time  $t$  and the baseline numbers of individuals in the HR and LR groups:

$$Se(t) = \frac{[1 - SHR(t)] \times NHR}{[1 - SHR(t)] \times NHR + [1 - SLR(t)] \times NLR} \tag{1}$$

$$Sp(t) = \frac{SLR(t) \times NLR}{SHR(t) \times NHR + SLR(t) \times NLR} \tag{2}$$

2.3. Time-dependent predictive value

Although sensitivity and specificity indicate the intrinsic qualities of the marker by indicating risk group probabilities based on the future event status, predictive values are useful indicators for practical clinical interpretation and decision making. In fact, the time-dependent positive and negative predictive values, denoted  $PPV(t)$  and  $NPV(t)$ , are directly obtained from the survival at time  $t$ . The positive predictive value is the probability that HR patients will experience the event before time  $t$ , that is,  $PPV(t) = P[D(t) = 1|HR] = 1 - SHR(t)$ . The negative predictive value is the probability that LR patients will not experience the event before time  $t$ , that is,  $NPV(t) = P[D(t) = 0|LR] = SLR(t)$ . The confidence intervals of each survival probability may sometimes be presented in the survival graphs or specified in the text for different time points. Therefore, the corresponding confidence interval for both predictive values can be obtained directly.

Time-dependent predictive values can also be defined as functions of time-dependent sensitivity and specificity (demonstration provided in the Appendix at [www.jclinepi.com](http://www.jclinepi.com)):

$$PPV(t) = \frac{Se(t) \times P(D(t) = 1)}{Se(t) \times P[D(t) = 1] + [1 - Sp(t)] \times \{1 - P[D(t) = 1]\}} \tag{3}$$

$$NPV(t) = \frac{Sp(t) \times \{1 - P[D(t) = 1]\}}{Sp(t) \times \{1 - P[D(t) = 1]\} + [1 - Se(t)] \times P[D(t) = 1]} \tag{4}$$

Regarding the previous equations, the main limitation of predictive values is their dependence on the population frailty, that is, the event probability. Therefore, without the calculation of previous time-dependent sensitivity and specificity values, the conclusions about prognostic capacity from a specific study cannot be directly generalized to other populations in which the event probability is different. This significant limitation of predictive values is well accepted in traditional diagnostic medicine but is always ignored in prognostic analyses.

2.4. Time-dependent likelihood ratios

In the diagnostic context, positive and negative likelihood ratios are well defined [15,16] and often used in practice. To our knowledge, their definitions have never been adapted to a prognostic context. Positive and negative



likelihood ratios for a prognosis up to time  $t$ , denoted  $\text{LikR}^+(t)$  and  $\text{LikR}^-(t)$ , are respectively

$$\text{LikR}^+(t) = \frac{P[\text{HR}|D(t)=1]}{P[\text{HR}|D(t)=0]} = \frac{\text{Se}(t)}{1 - \text{Sp}(t)} \quad (5)$$

$$\text{LikR}^-(t) = \frac{P[\text{LR}|D(t)=1]}{P[\text{LR}|D(t)=0]} = \frac{1 - \text{Se}(t)}{\text{Sp}(t)}. \quad (6)$$

If time-dependent likelihood ratios are close to 1, then the classification rule tends not to be informative of the future event. The higher the positive likelihood ratio, the more the HR group probability is associated with the occurrence of the event before time  $t$ . Conversely, the lower the negative likelihood ratio, the more the LR group probability is associated with the absence of the event before time  $t$ . Given the thresholds used in diagnostic evaluations, positive and negative likelihood ratios close to 10 and 0.1, respectively, indicate a useful marker for a prognosis up to the time  $t$  [15]. Because time-dependent likelihood ratios are derived from sensitivity and specificity at time  $t$ , they are independent of the event probability and thus represent intrinsic characteristics of the marker's prognostic capacity.

### 2.5. Time-dependent posttest probability ratios

Let  $\text{PT}^+(t)$  and  $\text{PT}^-(t)$  be the positive and negative posttest probability ratios, respectively. Both quantities can be expressed according to the time-dependent likelihood ratios (demonstration provided in the Appendix at [www.jclinepi.com](http://www.jclinepi.com)):

$$\text{PT}^+(t) = \frac{P[D(t)=1|\text{HR}]}{P[D(t)=0|\text{HR}]} = \frac{P[D(t)=1]}{P[D(t)=0]} \text{LikR}^+(t) \quad (7)$$

$$\text{PT}^-(t) = \frac{P[D(t)=1|\text{LR}]}{P[D(t)=0|\text{LR}]} = \frac{P[D(t)=1]}{P[D(t)=0]} \text{LikR}^-(t) \quad (8)$$

Similarly to diagnostic context, the time-dependent positive and negative likelihood ratios appear as a multiplicative coefficient between pre- and posttest probability ratios. The corresponding interpretations are straightforward. A patient classified in the HR group has a  $\text{PT}^+(t)$  times greater risk of presenting the event before time  $t$  than after  $t$ . In contrast, a patient classified as LR has a  $1/\text{PT}^-(t)$  times greater risk of presenting the event after time  $t$  than before  $t$ . Unlike the likelihood ratio, these values must be interpreted with caution given their dependence on the population frailty.

### 2.6. Software

All the aforementioned methods can be performed using the online tools available at <http://www.divat.fr/en/online-calculators/evalbiom>.

## 3. Applications

To illustrate the practical utility of the proposed methods, we have selected two articles: one in kidney transplantation and one in breast cancer. Nevertheless, to confirm our approach, we have also applied it to several other articles in various fields of medicine (results not shown). In this study, we only chose articles in which (1) the markers were highly correlated with the time to event with small  $P$ -values, (2) the authors concluded on the high prognostic capacity of the marker, and (3) the NHR, NLR,  $\text{SHR}(t)$ , and  $\text{SLR}(t)$  were available. This selection of articles does not achieve the standards of a meta-analysis; the purpose of this selection was simply to highlight the usefulness of the proposed approach.

### 3.1. Prognosis of an acute rejection episode after kidney transplantation

In the study by Hauser et al. [17], the outcome was the time between the kidney transplantation and the first acute rejection episode (ARE). The HR group was made up of 20 patients presenting an increase in urinary monokine induced by interferon- $\gamma$  (MIG) above 436 pg/ml (positive MIG). The LR group comprised 49 patients presenting no increase in urinary MIG (negative MIG). The survival curves differed significantly between the two groups ( $P < 0.0001$ ). More precisely, ARE survival probability at 40 days after transplantation was 0.29 in the HR group and 0.99 in the LR group. The overall cumulative probability of ARE beyond 40 days after transplantation was 0.21. Applying Equations 1 and 2, the sensitivity of a prognosis up to 40 days was 0.97 and the specificity was 0.89 (Table 1). For a shorter prognosis up to 10 days, the sensitivity appeared to be perfect but the specificity decreased to 0.76. Urinary MIG thus seemed to be a very sensitive and specific predictor of ARE after kidney transplantation. More precisely, a decision based on an increase in urinary MIG limited the detection of false negatives. At 40 days, less than 3% of patients were incorrectly classified as LR. Nevertheless, this was at the cost of a slightly lower specificity, that is, around 11% of HR patients were incorrectly classified for a prognosis at 40 days.

For a prognosis up to 40 days, the PPV and NPV were estimated at 0.71 and 0.99, respectively. This illustrates the high accuracy of a negative test result in practice: patients without an increase in MIG had a less than 1% risk of acute rejection within the first 40 days after transplantation. The prognostic accuracy of a positive test result was also reasonable: patients with an increase in MIG had a 71% risk of acute rejection during the first 40 days after transplantation. As previously demonstrated, the use of urinary MIG as a biomarker in other populations, that is, with different cumulative event probabilities, may lead to unexpected PPV and NPV. Based on Equations 3 and 4, Fig. 2 illustrates this variation. In France, for example, the cumulative probability of an ARE at 40 days after renal



**Table 1.** Description of the results obtained from two different articles based on the data available in the corresponding articles and, for this study, estimations calculated using the proposed equations

Data extracted from the article						The estimations of the novel indicators							
Prognostic time $t$	NHR	SHR	NLR	SLR	$P$ -value	Se( $t$ )	Sp( $t$ )	PPV( $t$ )	NPV( $t$ )	LiKR <sup>+</sup> ( $t$ )	LiKR <sup>-</sup> ( $t$ )	PT <sup>+</sup> ( $t$ )	PT <sup>-</sup> ( $t$ )
Hauser et al. [17] <sup>a</sup>													
10 days	20	0.76	49	1.00	<0.01	1.00	0.76	0.24	1.00	4.22	0.00	0.32	0.00
40 days		0.29		0.99		0.97	0.89	0.71	0.99	9.05	0.04	2.45	0.01
Mook et al. [18] <sup>b</sup>													
5 yr	439	0.80	525	0.95	<0.01	0.77	0.59	0.20	0.95	1.86	0.39	0.25	0.05
10 yr		0.72		0.87		0.64	0.59	0.28	0.87	1.57	0.60	0.39	0.15

Abbreviations: NHR, number of HR patients; SHR, survival at time  $t$  in the HR group; NLR, number of LR patients; SLR, survival at time  $t$  in the LR group; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LiKR, likelihood ratio; PT, posttest probability ratio.

<sup>a</sup> End point: acute rejection after renal transplantation, biomarker: urinary monokine (MIG), HR group: MIG elevation above 436 pg/ml.

<sup>b</sup> End point: distant metastasis after surgery, biomarker: 70-gene MammaPrint signature, HR group: poor prognosis group using the 70-gene MammaPrint signature.

transplantation is around 9% (data from the DIVAT network, [www.divat.fr](http://www.divat.fr)). The PPV and NPV would be 0.47 and 0.99, respectively (Fig. 2). Thus, although the NPV is always expected to be almost perfect, the PPV decreases. As a result, 53% of patients who tested positive for MIG would not have an ARE.

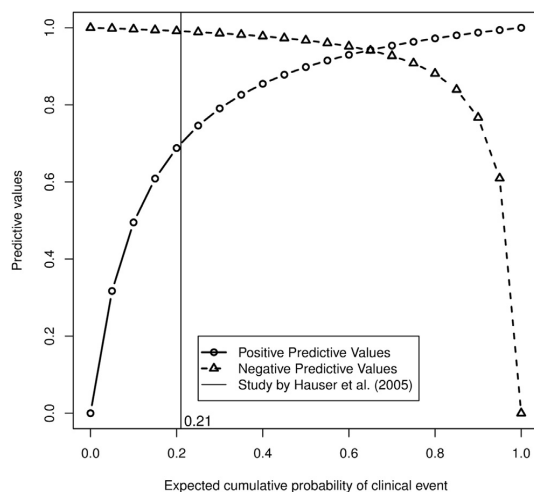
At 40 days, the time-dependent positive and negative likelihood ratios were 9.05 and 0.04, respectively. Time-dependent likelihood ratios were thus not too different from the expected values of 10 and 0.1, respectively. The urinary MIG biomarker may therefore be considered as useful to identify patients at high and low risk of ARE. Moreover, the positive and negative posttest probability ratios at 40 days were 2.45 and 0.01, respectively. Patients who tested positive

for MIG had a 2.45-fold greater risk of experiencing an ARE before the 40-day posttransplant time point than after. In contrast, patients who tested negative for MIG had a 100-fold greater risk of experiencing an ARE after the 40-day time point than before. These results also illustrate the better capacity of the MIG-based test to identify patients free of ARE during the first 40 days, but it should not be considered for populations with a different cumulative incidence of ARE.

### 3.2. Prognosis of a distant metastasis after breast cancer

In the article by Mook et al. [18], a 70-gene MammaPrint signature (Agendia's Laboratories, Amsterdam, the Netherlands) was studied to predict distant metastasis after surgery in patients with breast cancer. The HR group was made up of 439 patients with a positive 70-gene MammaPrint signature. The LR group comprised 525 patients presenting a negative 70-gene MammaPrint signature. The survival probabilities were significantly different between the HR and LR groups (hazard ratio, 2.70;  $P < 0.001$ ). The distant metastasis survival probability up to 5 years was 0.80 in the HR group and 0.95 in the LR group. The cumulative probability of distant metastasis was 12% at 5 years. The 70-gene MammaPrint signature thus seemed to be a relatively sensitive but not very specific predictor of distant metastasis after surgery. Indeed, the sensitivity at 0.77 may be reasonable to control the number of false negatives for a prognosis up to 5 years, but the cost is a low specificity of 0.59 (Table 1). The sensitivity was even lower for a longer prognosis up to 10 years.

For a prognosis up to 5 years, the PPV and NPV were estimated at 0.20 and 0.95, respectively. Based on the 70-gene MammaPrint signature, patients considered in the LR group had only a 5% risk of distant metastasis up to 5 years. In contrast, the accuracy of a positive test was small, with 80% of HR-classified patients without distant metastasis before 5 years. Mook et al. selected a population with a tumor size inferior to 2 cm, for which the risk of a distant metastasis at 5 years was low. In France, the overall cumulative probability



**Fig. 2.** Positive and negative predictive values regarding the expected cumulative probability of acute rejection up to 40 days after transplantation in kidney transplant recipients. In the study by Hauser et al. [17], the probability of acute rejection before 40 days was 21%; the positive and negative predictive values were 71% and 99%, respectively.

of distant metastasis at 5 years was lower (around 4.5%) in the same population (data from the BERENIS cohort, Nantes Institut de Cancérologie de l'Ouest). In this type of population, the PPV and NPV would be 8% and 98%, respectively (Fig. 3). The NPV is thus very high, but the PPV is very low. As a result, 92% of patients with a positive MammaPrint signature would not have a distant metastasis.

The positive and negative likelihood ratios, estimated at 1.86 and 0.39, respectively, were very different from the expected values. Moreover, the positive and negative posttest probability ratios at 5 years were 0.25 and 0.05, respectively. Patients with a positive 70-gene MammaPrint signature had a 0.25-fold greater risk of declaring a distant metastasis before 5 years after treatment than later. Patients with a negative 70-gene MammaPrint signature had a 20-fold greater risk of declaring a metastasis after 5 years than before. In this population, the 70-gene MammaPrint signature may help to accurately identify patients without distant metastasis at 5 years after surgery, but it would fail to identify patients with a future distant metastasis.

#### 4. Discussion

Many articles evaluating the prognostic capacity of markers use the same methodology: Kaplan–Meier survival curves, Log-rank tests, and/or the Cox model, although these methods are not adequate and should not be used in routine practice because they can lead to misinterpretation of results. Here, we have proposed simple equations to calculate time-dependent sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratios, and posttest probability ratios from already published survival curves to confirm the prognostic capacity of a marker. We have illustrated this methodology using two different examples. This work may put published results and recommendations into perspective by providing useful additional information. Nevertheless, it is always preferable for authors to systematically use the suitable methodology in the first place, to prove the prognostic capacity of a marker, in which case our approach would not be necessary. Time-dependent receiver operating characteristic curve [9,19] can be directly estimated from individual data to estimate the prognostic capacity of a continuous marker. From the original definition of “C statistic” proposed by Harrell et al. [20], different concordance indices have been developed and presented as measures of discrimination between patients with longer event-free survival and those with shorter event-free survival [21–24]. The net reclassification improvement has been recently developed and may be used to assess the performance of new prognostic markers [25]. Our approach is useful only a posteriori when the authors do not use appropriate methodologies.

Time-dependent sensitivity or specificity can strengthen the conclusions of articles reporting on the prognostic capacity of a marker. Markers that are significantly associated with the risk of the event may not necessarily be able to

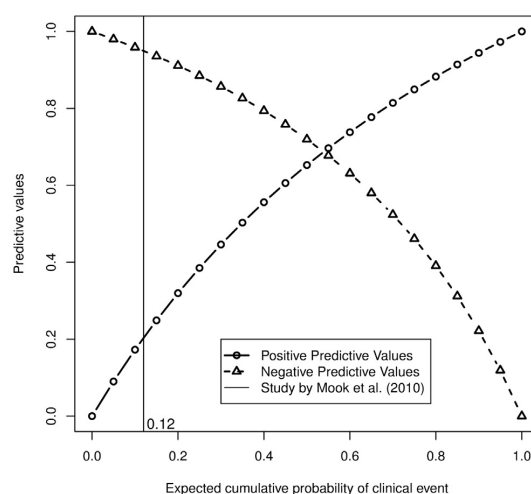


Fig. 3. Positive and negative predictive values regarding the expected cumulative probability of distant metastasis up to 5 years after surgery in women with breast cancer. In the study by Mook et al. [18], the probability of distant metastasis before 5 years was 12%, the positive and negative predictive values were 20% and 95%, respectively.

discriminate LR and HR subjects: the sensitivity may be acceptable at the cost of low specificity or vice versa. Time-dependent likelihood ratios provide complementary information. One advantage of sensitivity, specificity, and likelihood ratios is their independence from the probability of the event. These indicators are therefore robust when applied to data sets from different countries and can even be used if the sample is not representative of the target population.

Moreover, time-dependent predictive values are relevant to clinical interpretations as they provide a direct probability of the event occurring or not before the prognostic time point in a specific group. Time-dependent posttest probability ratios complete the prognostic marker evaluation by quantifying how many times higher the risk that the event occurs before the prognostic time point is than that of the event occurring after the prognostic time point. In contrast to the intrinsic indicators of the marker's prognostic capacity, predictive values and posttest probability ratios are dependent on the disease in probability, as illustrated in the Applications section. Major therapeutic decisions can be wrongly made if the cumulative probability of the event differs to that on which the marker was developed. We illustrated this approach using two applications.

Hauser et al. studied the urine biomarker MIG and the prediction of an ARE early after kidney transplantation [17]. A negative MIG test indicated, with a high degree of confidence, that a patient would not suffer an ARE regardless of the cumulative probability of an ARE. Moreover, the negative posttest probability was very high: patients with a negative MIG test had a 100 times higher risk of suffering an ARE after the 40-day time point than before. In contrast, although the risk of declaring an ARE before the 40-day

time point was higher than that after the 40-day time point for patients with a positive MIG test, the positive predictive value was indicative of an unacceptably high false positive rate. If this test was to be used in a population with a more representative cumulative probability of ARE of around 9%, only 50% of MIG-positive patients would present an ARE within the 40-day period. If the strategy is to increase the immunosuppressive therapy for MIG-positive patients, this could lead to excessive treatment in a high percentage of patients. In a population with a 30% risk of ARE within the first 40 days, the expected PPV would be nearly 80% (Fig. 2). Even with this relatively small error rate (20%), this biomarker would not be sufficiently accurate to blindly treat patients without any histologic proof of the ARE. Thus, although this marker could be of interest to routinely monitor patients after kidney transplantation, to avoid unnecessary kidney biopsies in patients with a negative MIG test, the marker would be of limited use to increase immunosuppression in at-risk patients.

In the second article, Mook et al. [18] studied a population of women with a low risk of distant metastasis, that is, a breast cancer tumor inferior to 2 cm in size and mostly treated by adjuvant therapy. The 70-gene MammaPrint signature seemed to allow an acute selection of LR patients with a negative predictive value of 95% for a prognosis up to 5 years. Patients negative for the 70-gene MammaPrint signature had a 20 times greater risk of declaring a metastasis after 5 years than before. In contrast, if a supplementary chemotherapy is proposed for a positive signature, the PPV at 5 years indicates that 80% of HR patients may be overtreated. The positive posttest probability was 0.25, implying that 70-gene MammaPrint signature—positive patients had a 4 times greater risk of declaring a metastasis after 5 years than before. In normal circumstances, a marker with this type of positive posttest probability would not be considered for prognosis. Nevertheless, in the context of breast cancer, the overtreatment problem remains questionable as the main risk concerns metastatic relapses, which invariably lead to death. Actually, a woman's choice for chemotherapy is based on the hypothesis of a survival gain of several months, with a known risk of overtreatment, even those for whom medical oncologist would not propose chemotherapy [26,27]. Women generally prefer to receive unnecessary chemotherapy than not to be considered as HR, although they should be. In view of the event in this context being terminal in nature, the optimal strategy tends to favor a high NPV, that is, a small rate of women considered as LR, although they should not be considered as such. Fig. 3 shows that up to a cumulative probability of distant metastases of 22%, less than 10% of women are wrongly considered as LR. This indicates that the MammaPrint signature may not be used in populations with a higher risk of distant metastasis as the number of women incorrectly considered as LR may be considered too high (greater than 10%).

The confidence intervals of the different time-dependent indicators would have been important to complete the

description of the marker's prognostic capacity. However, only the variability of time-dependent predictive values may be easily assessed from the published confidence intervals of survival probabilities. The computation of the confidence intervals of the other indicators requires information about the marker and survival variability, which are not available from published survival curves.

As with many observational cohorts, survival curves may be misleading because of confounding factors of the prognostic marker. To fill in this major drawback, several authors recommend the drawing of adjusted survival curves, obtained for instance by an inverse probability weight (IPW) approach [28–30]. Even if this type of graphic representation should be used, most of survival curves presented in clinical articles are estimated from the Kaplan–Meier unadjusted estimator. An interesting feature of our approach is that it is still available for articles presenting adjusted survival curves using the survival estimations in  $SHR(t)$  and  $SLR(t)$ . Respecting the conclusions by Cole and Hernán [28], the corresponding adjusted time-dependent sensitivity will represent the sensitivity as if the patients with a positive test (classified in the HR group) have the same characteristics as all the sample. In parallel, the adjusted time-dependent specificity will represent the specificity as if the patients with a negative test (classified in the LR group) have the same characteristics as all the sample. This ensures no confounding factor between both groups. In extension, the other proposed indicators as time-dependent predictive values and posttest probability ratios can also be interpreted independently of confounding factors. We thus encourage the use of our methodology for such a type-adjusted survival curve. Nevertheless, we did not find an article based on IPW approach and devoted to the study of the capacity of a prognostic marker. In practice, for taking into account confounding factors, the authors always used Cox multivariate regression and the linear predictor as a prognostic composite score [31,32]. Again, our proposed methodology can also be used based on survival curves stratified on such scoring system.

In conclusion, the methods that we propose here can help to further interpret published results from articles reporting on raw or adjusted patient survival. Time-dependent sensitivity, specificity, and likelihood ratios evaluate a marker's intrinsic prognostic capacity, whereas time-dependent predictive values and posttest probability ratios need to be interpreted according to the targeted population. Of course, any conclusion has to be additionally considered against the pathology being studied and the medical purpose of the prognostic marker.

## Appendix

### Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.10.022>

## References

- [1] Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89–95.
- [2] Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points—the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(6):309–17.
- [3] Rector TS, Taylor BC, Wilt TJ. Systematic review of prognostic tests, in methods guide for medical test reviews. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
- [4] Lachenbruch PA, Rosenberg AS, Bonvini E, Cavaillé-Coll MW, Colvin RB. Biomarkers and surrogate endpoints in renal transplantation: present status and considerations for clinical trial design. *Am J Transplant* 2004;4(4):451–7.
- [5] Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159(9):882–90.
- [6] Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med* 2006;355(25):2615–7.
- [7] Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(8):2787–92.
- [8] Foucher Y, Combesure C, Ashton-Chess J, Giral M. Prognostic markers: data misinterpretation often leads to overoptimistic conclusions. *Am J Transplant* 2012;12(4):1060–1.
- [9] Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000;56(2):337–44.
- [10] Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2732–6.
- [11] Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss. *Am J Transplant* 2003;3(12):1560–5.
- [12] Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355(25):2631–9.
- [13] Riley RD, Ridley G, Williams K, Altman DG, Hayden J, de Vet HC. Prognosis research: toward evidence-based results and a Cochrane methods group. *J Clin Epidemiol* 2007;60(8):863–5. author reply 865–6.
- [14] Simel DL, Easter J, Tomlinson G. Likelihood ratios, sensitivity, and specificity values can be back-calculated when the odds ratios are known. *J Clin Epidemiol* 2013;66(4):458–60.
- [15] Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004;329(7458):168–9.
- [16] Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D. Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test: B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994;271:703–7.
- [17] Hauser IA, Spiegler S, Kiss E, Gauer S, Sichler O, Scheuermann EH, et al. Prediction of acute renal allograft rejection by urinary monokine induced by IFN-gamma (MIG). *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1849–58.
- [18] Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, Wesseling J, Linn SC, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1406–13.
- [19] Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005;61(1):92–105.
- [20] Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15(4):361–87.
- [21] Chambless LE, Diao G. Estimation of time-dependent area under the ROC curve for long-term risk prediction. *Stat Med* 2006;25(20):3474–86.
- [22] Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Stat Med* 2004;23(13):2109–23.
- [23] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Song L. Quantifying discrimination of Framingham risk functions with different survival C statistics. *Stat Med* 2012;31(15):1543–53.
- [24] Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med* 2011;30(10):1105–17.
- [25] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27(2):157–72. discussion 207–212.
- [26] Mandelblatt JS, Sheppard VB, Hurria A, Kimmick G, Isaacs C, Taylor KL, et al. Breast cancer adjuvant chemotherapy decisions in older women: the role of patient preference and interactions with physicians. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3146–53.
- [27] Moumjid N, Carrère MO, Charavel M, Brémond A. Clinical issues in shared decision-making applied to breast cancer. *Health Expect* 2003;6(3):222–7.
- [28] Cole SR, Hernan MA. Adjusted survival curves with inverse probability weights. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;75(1):45–9.
- [29] Westreich D, Cole SR, Tien PC, Chmiel JS, Kingsley L, Funk MJ, et al. Time scale and adjusted survival curves for marginal structural Cox models. *Am J Epidemiol* 2010;171(6):691–700.
- [30] Xie J, Liu C. Adjusted Kaplan-Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. *Stat Med* 2005;24:3089–110.
- [31] Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladrrière M, Legendre C, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int* 2010;78(12):1288–94.
- [32] Spiegelhalter DJ. Probabilistic prediction in patient management and clinical trials. *Stat Med* 1986;5(5):421–33.



## **Annexe C**

### **1-year RRS - Calculateur en ligne**

Dans cette annexe, sont présentés :

- A.1 Masque de saisie du calculateur en ligne (Page 148)
- A.2 Fichier de résultats présenté/envoyé à l'utilisateur (Pages 149 à 155)

## C.1 Masque de saisie

**updated-RRS**  
(updated Recipient Risk Score)

Recipient age at transplantation (year)

1-year serum creatinemia ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ )

History of diabetes

Time between first dialysis and transplantation (month)


past cardiovascular events

Prognostic time (year)

Your Email (\*)

**(\*) Optional, only if you want to receive the results by email**

## C.2 Fichier de résultats du calculateur en ligne



www.sphere-nantes.fr  
EA 4275  
**SPHERE**  
bioStatistics,  
Pharmacoepidemiology  
& Human sciEnces REsearch

www.divat.fr  
**Divat**  
Données Informatiques Validées en Transplantation

1-year Recipient Risk Score (1-year RRS)  
- Version 0.5 -

M. Lorent, Y. Foucher, P. Daguin and M. Giral

SPHERE Laboratory (EA 4275), Department of Biostatistics, Nantes University  
Institute of Transplantation-Urology-Nephrology (ITUN), Inserm U1064  
[marine.lorent@etu.univ-nantes.fr](mailto:marine.lorent@etu.univ-nantes.fr)

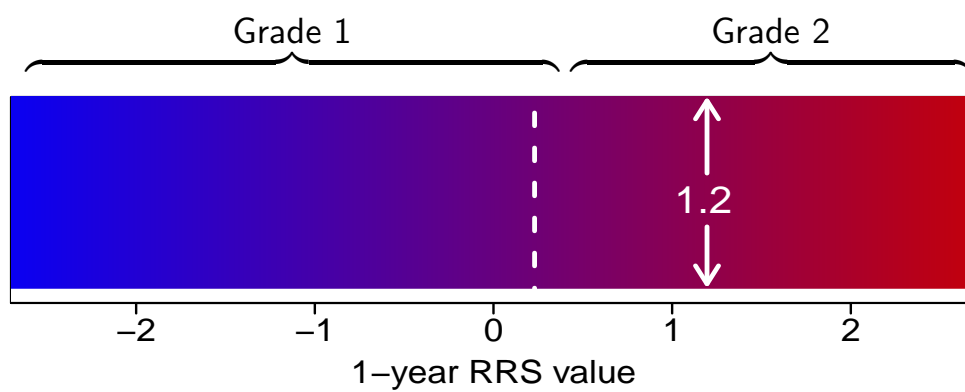
August 7, 2014



Variables	Values
Recipient age at transplantation	85 years old
Diabetes history	Yes
Time between first dialysis and transplantation	20 months
1-year serum creatinemia	140 $\mu\text{mol.L}^{-1}$
Past cardiovascular event	Yes

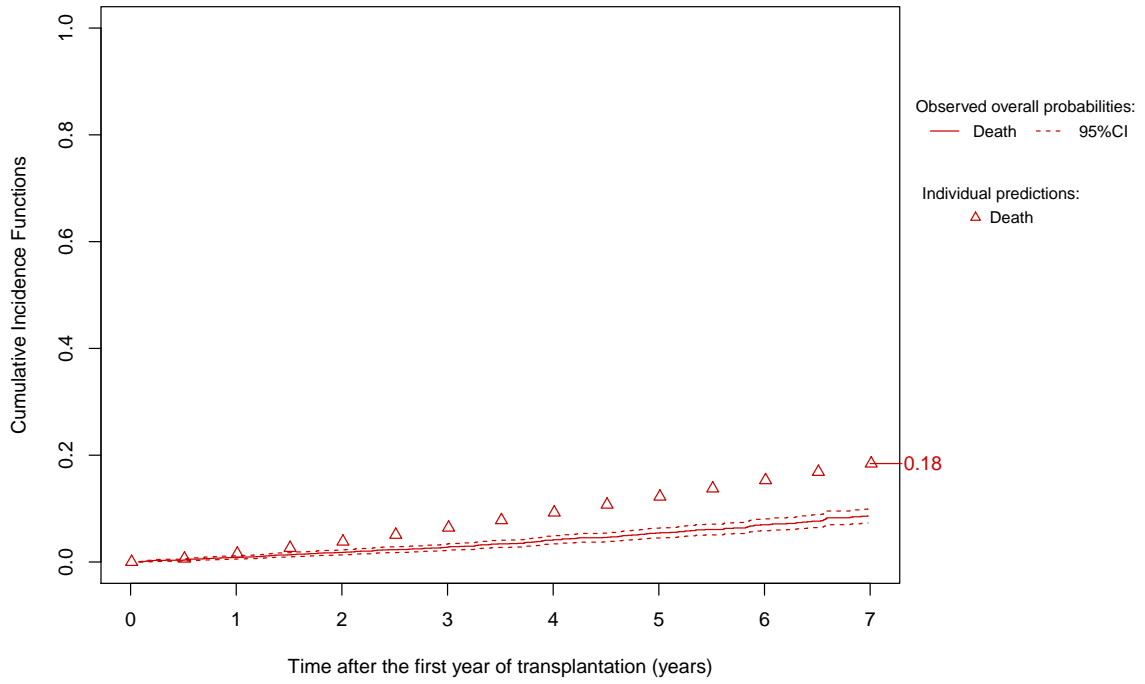
You have also entered a prediction time up to 8 years post-transplantation.

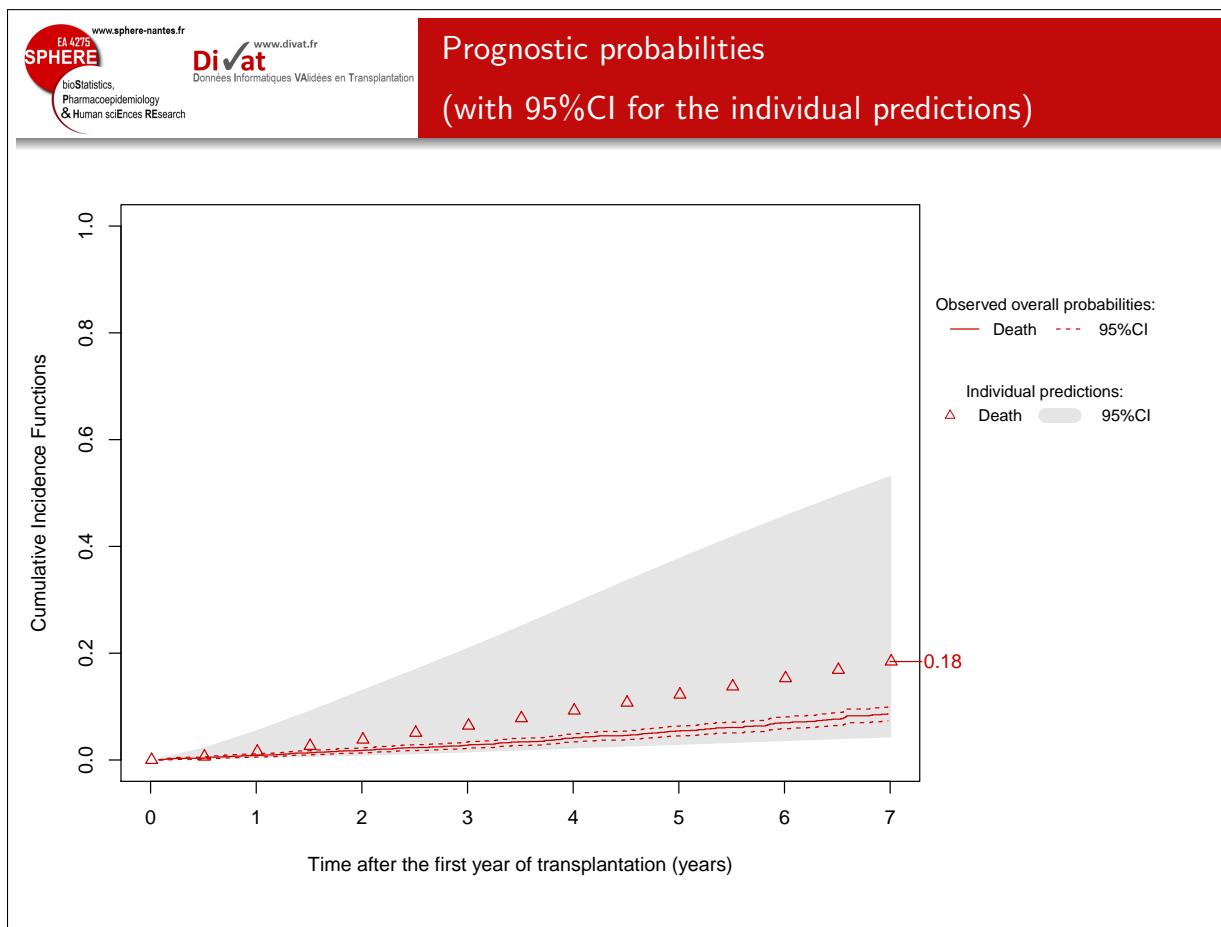
## The 1-year RRS calculation



Prognostic probabilities

(without 95%CI for the individual predictions)





- The 1-year RRS equals 1.2.
- The patient is classified in Grade 2 with the highest risk of death with functioning graft after the first year of transplantation.
- The probability of death after the first year of transplantation for this patient equals 0.18 at 8 years post-transplantation.
- In comparison, the overall cumulative incidence function of death (red line) is plotted with the corresponding 95% confidence interval (dashed lines).
- In the second graph, the 95% confidence interval of the cumulative incidence function associated with the individual under interest is also plotted. This band is obtained by Monte-Carlo simulations.

- The 1-year RRS is applicable only for adult patients receiving a single kidney transplant after 2000, treated by CNI and MMF for maintenance therapy after transplantation and living with functional graft at 1-year post-transplantation.
- The results were obtained from French patients.
- The predictive performance is not perfect. For instance, a patient who will die before 10 post-transplantation years has a 23% chance of having a score lower than a patient who will have a functional graft at 10 years.
- The score produced here is for your informational use only.
- In order to better appreciate the limitations of the 1-year RRS, the user should read carefully the corresponding paper<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>Lorent M, Foucher Y, Trebern-Launay K et al. The 1-year RRS: a Recipient Risk Score for a robust prediction of the mortality after the first year of kidney transplantation. Manuscript submitted. 2014.



## **Annexe D**

**Manuscrit soumis à publication**



## **Mortality prediction after the first year of kidney transplantation: a perspective for improving the efficiency of recipient follow-up.**

### **Authors:**

Marine Lorent<sup>1,2</sup>, Magali Giral<sup>2,3</sup>, Katy Trébern-Launay<sup>2,1</sup>, Christophe Legendre<sup>4</sup>, Henri Kreis<sup>4</sup>, Georges Mourad<sup>5</sup>, Valérie Garrigue<sup>5</sup>, Lionel Rostaing<sup>6</sup>, Nassim Kamar<sup>6</sup>, Michèle Kessler<sup>7</sup>, Marc Ladrière<sup>7</sup>, Emmanuel Morelon<sup>8</sup>, Fanny Buron<sup>8</sup> and Yohann Foucher<sup>1,2</sup>.

### **Affiliations:**

1. EA 4275 SPHERE - Biostatistics, Clinical Research and Pharmaco-Epidemiology. Nantes University, France.
2. Transplantation, Urology and Nephrology Institute (ITUN) - INSERM U1064. CHU Nantes, France.
3. CIC Biotherapy. CHU Nantes, France.
4. Service de Transplantation Rénale et de Soins Intensifs, Hôpital Necker, APHP Paris, France. Universités Paris Descartes et Sorbonne Paris Cité, Paris, France.
5. Service de Néphrologie-Transplantation, Hôpital Lapeyronie, Montpellier, France.
6. Service de Néphrologie, HTA, Dialyse et Transplantation d'Organes, CHU Rangueil, Toulouse, France. Université Paul Sabatier, Toulouse, France.
7. Service de Transplantation Rénale, CHU Brabois, Nancy, France.
8. Service de Néphrologie, Transplantation et Immunologie Clinique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France.

### **Correspondance:**

Magali Giral - Institut National de la Sante Et de la Recherche Médicale INSERM U1064, and Institut de Transplantation Urologie et Néphrologie (ITUN) du Centre Hospitalier Universitaire Hôtel Dieu, 30 Bd. Jean Monnet, 44093 Nantes, France. Phone: + 33 (0)2 40 08 74 43. Email: [magali.giral@chu-nantes.fr](mailto:magali.giral@chu-nantes.fr)

### **Sources of support:**

French National Agency of Research (ANR-11-JSV1-0008-01) for the methodological developments. French Ministry of Health (PHRC, PROG/11/85, 2011) for the clinical expertise and the data management. Roche Laboratory for supporting the data collection in the DIVAT network.

**Keywords:** Cohort analysis, kidney transplantation, medical decision making, mortality prognostic, scoring system.

## Abstract

**Background.** Simple and universal prognostic mortality scores in kidney transplant recipients (KTR) would be useful for personalizing medical management after first year post transplantation.

**Methods.** We evaluated the prognostic capacities of two scoring systems, one from Spain (Hernandez et al.) and one entitled RRS (Recipient Risk Score) from the United States (Baskin-Bey et al.), by estimating time-dependent ROC curves from the French DIVAT cohort of 3439 KTR. We also performed a parametric survival proportional hazard model in order to construct a possible alternative scoring system.

**Results.** For a prognostic time at 10-year post transplantation, the scoring system proposed by Hernandez et al. did not seem to present significantly higher prognostic capacities than recipient age as single predictor (AUC=0.70,  $p=0.467$ ), in contrast to RRS (AUC=0.74,  $p=0.036$ ). The 1 year-RRS that we proposed includes five variables: recipient age, time on dialysis prior to transplantation surgery, history of diabetes and cardiovascular event, and 1-year post transplantation creatinemia. Its prognostic capacities (AUC=0.77) tended to be significantly higher than the initial RRS (NRI=0.05,  $p=0.075$ ).

**Conclusions.** In addition to the evaluation of the risk to return in dialysis, which can be achieved by using existing scoring systems, both prognosis of graft failure and patient death with functioning graft will help establish a more efficient personalized follow-up of KTR.

## Introduction

Kidney transplantation (KT) is known to be the treatment of choice for end-stage renal disease. Population analyses have demonstrated that KT recipients have a lower mortality risk than patients on dialysis awaiting transplantation.<sup>1-4</sup> However, on an individual level, the mortality risk varies between patients, resulting in a heterogeneity of the benefit in relation to transplantation.<sup>5</sup> This is particularly important with regard to the ageing of recipients as in the United States, for example, where the proportion of candidates on the KT waiting list over the age of 65 years has, increased during the past decade from 10 to 18%.<sup>6</sup>

The stratification of recipients according to their mortality risk could be helpful for clinicians when personalizing medical management, for instance by adapting outpatient follow-up frequency. In centers of the DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation) network, such adaptation is currently in process (clinicaltrials.gov NCT01615900): the frequency of visits is driven by the risk of returning to dialysis evaluated by the Kidney Transplant Failure Score (KTFS) computed at 1-year.<sup>7</sup> We excluded the first year of transplantation since it is difficult to propose such adaptation during the first acute period of transplantation with numerous possible complications (infections, acute rejection episode, New Onset Diabetes after Transplantation (NODAT), etc.). The combined prediction of return to dialysis and of patient death assessed at 1-year post transplantation could be thus more helpful in better risk stratification and medical follow-up adaptation.

In 2009, Hernandez et al. proposed such a risk score for mortality prediction computable at 1-year post transplantation.<sup>8</sup> This retrospective study was conducted on Spanish patients receiving a KT in 1990, 1994, 1998 and 2002. This score took into account eight variables: recipient age at the transplantation, history of diabetes and Hepatitis C Virus (HCV), NODAT, one-year serum creatinemia, 1-year daily proteinuria and maintenance immunosuppressive therapy with Tacrolimus or Mycophenolate Mofetil (MMF) within the

first year of transplantation. Nevertheless, this score has never been validated upon other cohorts.

In the United States, Baskin-Bey et al.<sup>9</sup> have developed the Recipient Risk Score (RRS) based on 5 recipient characteristics: recipient age, history of diabetes and cardiac angina and time on dialysis therapy. Compared to other pre-transplant scores<sup>10-14</sup>, we focused on this score because it currently presents the highest capacities for mortality prediction.<sup>15</sup> Nevertheless, because RRS only considers recipient characteristics, one can expect the addition of donor or transplantation characteristics during the first post transplantation year to possibly improve its prognostic capacities for stratification of recipients at 1-year post transplantation.

The primary aim of our study was to assess the prognostic capacities of the both scoring systems proposed by Hernandez et al.<sup>8</sup> and by Baskin-Bey et al.<sup>9</sup> at 1-year post transplantation by using the French, multicentric and prospective cohort (DIVAT). The second objective was to study an alternative 1-year mortality risk scoring system with better prognostic capacities.

## **Results**

### *The cohort characteristics*

The cohort of KT recipients with a functional graft at 1-year post transplantation was randomly divided into a training and a validation sample. The patient characteristics are described in Table 1. Among the 2291 transplanted patients of the training set, the mean age of the recipient was 49.4 ( $\pm$ 13.17) years and 62.1% were men. Approximately one-third of individuals were affected by potential recurrent kidney initial disease. The mean time on the dialysis duration before transplantation was 3.9 ( $\pm$ 4.3) years. History of high blood pressure, cardiac angina and past history of diabetes concerned respectively 82.5%, 9.5% and 9.6% of the recipients before the transplantation. The mean donor age was 48.4 ( $\pm$ 15.5) years with 24.5% older than 60 years. 59.3% were men, 12.6% had a creatinine greater than 132  $\mu$ mol/L

and 51.2% cause of death were vascular brain damage. The mean cold ischemia time was 20.0 ( $\pm 9.3$ ) hours. The median follow-up was 4.5 years (interquartile range: from 2.4 to 7.1). At one year post transplantation, the mean recipient creatinemia was approximately 140.0 ( $\pm 55.7$ )  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ . About 10% of patients had a NODAT in the first post-transplant year and 7.2% had a 1-year proteinuria higher than 1g/24h.

At 10 years post-transplantation, 249 recipients of the training sample returned to dialysis, 129 died and 185 remained alive with a functioning kidney. Regarding the 1148 recipients of the validation sample, 121 patients returned to dialysis, 69 died and 83 were still being monitored.

*The prognostic capacities of the scoring system proposed by Hernandez et al.*

The capacities of this score to predict the 10-year mortality were analyzed from the 3439 patients in the entire cohort. Figure 1A shows the corresponding Receiver Operating Characteristic (ROC) curve with a comparison when the recipient age was used as single predictor. The areas under the ROC curves (AUCs) were respectively 0.70 (95%CI=[0.65, 0.75]) and 0.70 (95%CI=[0.65, 0.74]). This score did not seem to present significantly higher AUC than recipient age ( $p=0.467$ ). Net Reclassification Improvement (NRI) also demonstrated a non-significant improvement in the classification compared to recipient age used as single predictor (NRI=0.02,  $p=0.517$ ).

*The prognostic capacities of the RRS proposed by Baskin-Bey et al.*

The corresponding ROC curve estimated on the entire cohort is presented in Figure 1A. The AUC of the RRS was 0.74 (95%CI=[0.70, 0.79]). Since the RRS was developed for KT recipients from deceased donors, we propose a stratified analysis according to the donor type (living and deceased donors), which highlighted similar results in terms of prognostic

capacities. The AUC related to RRS seemed to be significantly higher than that corresponding to the recipient age as single predictor ( $p=0.036$ ). NRI confirmed this result (NRI=0.05,  $p=0.027$ ). RRS also seemed to have significant higher prognostic capacities than the scoring system proposed by Hernandez et al. (NRI=0.06,  $p=0.029$ ).

#### *Construction of an alternative prognostic score of mortality*

The aim of this subsection was to propose an alternative score based on risk factors available at transplantation and during the first year of transplantation, including the factors related to donor and transplantation. The results of the multivariate parametric survival model are described in Table 2. As expected, recipient age at transplantation was significantly associated with an excess mortality post transplantation. In accordance with the results of Baskin-Bey et al., this association seemed different according to the diabetes status of recipients ( $p=0.013$ ). For patients without pre-transplantation diabetes, post transplantation mortality was almost twice as high for recipients 10 years older compared to a younger group (HR=1.83, 95%CI=[1.54, 2.19]). In contrast, this HR was only 1.01 among patients with pre-transplantation diabetes (95%CI=[0.65, 1.57]). Waiting time in dialysis higher than 1 year before transplantation, past history of cardiovascular event and high value of the 1-year serum creatinemia were also associated with higher mortality ( $p<0.050$ ). Interestingly, with the exception of the 1-year serum creatinemia, all these risk factors were also retained in the RRS proposed by Baskin-Bey et al.<sup>9</sup> Therefore, the model described in Table 2 can be qualified as an updated RRS for French recipients with a functioning graft at 1-year post transplantation.

This score is defined as follows:

$$\begin{aligned}
 1\text{-year RRS} = & \{ [0.061 * \text{recipient age at transplantation (years)} + \\
 & 3.743 * (1 \text{ if pre-transplant diabetes and } 0 \text{ otherwise)} + \\
 & 0.510 * (1 \text{ if time on dialysis is higher than 1 year and } 0 \text{ otherwise)} +
 \end{aligned}$$

$$0.005 * \text{value of the 1-year serum creatinemia } (\mu\text{mol.L}^{-1}) + \\ 0.454 * (1 \text{ if history of cardiovascular event and } 0 \text{ otherwise}) - \\ 0.060 * \text{recipient age at transplantation (years)} * (1 \text{ if pre-transplant diabetes and } 0 \\ \text{otherwise})] - 4.30 \} / 0.98$$

The distribution of the 1-year RRS in the training sample and the associated relative risk of death are described in Figure 2. For more convenient interpretations, the score was normalized. Thus, a patient with a negative value can be considered to have a post-transplant risk of death lower than the mean risk observed. In contrast, a patient with a positive value can be considered to have a risk of death higher than the mean risk. Furthermore, approximately 95% of patients have a score between -2 and 2.

#### *Validation of the 1-year RRS on independent recipients*

The prognostic capacities of the 1-year RRS were studied by using the validation set (n=1148). Figure 1B shows the ROC curves associated with the 1-year RRS, the RRS proposed by Baskin-Bey et al., the scoring system proposed by Hernandez et al. and the recipient age as single predictor. The AUCs were respectively 0.77 (95%CI=[0.69, 0.84]), 0.74 (95%CI=[0.66, 0.80]), 0.71 (95%CI=[0.64, 0.78]) and 0.71 (95%CI=[0.64, 0.77]). The prognostic capacities of the 1-year RRS in terms of AUC differences were significantly higher than the recipient age (p=0.032) and the Hernandez score (p=0.037), while they only tended to be higher than initial RRS (p=0.126). In addition, the 1-year RRS allowed significant risk reclassification when compared with the recipient age (NRI=0.10, p=0.022) and the Hernandez score (NRI=0.12, p=0.009), while a trend was demonstrated when compared with the initial RRS (NRI=0.05, p=0.097). This trend may be due to the low statistical power tied up to the small number of deaths (n=69) in the validation sample. Because the AUCs related to the 1-year RRS were similar in the training and the validation samples, which illustrated

the absence of over-fitting, we applied the 1-year RRS to the entire cohort (n=198 deaths). The value of the NRI for comparing the 1-year RRS versus the initial RRS tended to the significance (NRI=0.05, p=0.075). Patients who had a value higher than 0.39 had a 3.7-fold higher risk of death with functioning graft compared to patients with a lower value (95%CI=[2.23, 6.12]).

#### *Threshold definition for medical decision-making*

For the usefulness of the 1-year RRS, it appeared important to suggest a threshold which could help physicians in medical decision-making, in particular for follow-up adaptation after the first year of transplantation. A value at 0.23 corresponds to a negative predictive value equal to 0.95 (Figure 3A, 95%CI=[0.92, 0.98]). Therefore, patients with a 1-year RRS lower than 0.23 had less than 5% risk of death up to 10 years post transplantation. By removing the expected mortality of a similar population from the general French population with same gender, age and birth date, i.e., death due to natural ageing, the absolute risk of death related to the kidney transplantation status in this low-risk group was 3% (Figure 3B). Fifty-four (54%) of the recipients were classified in this low-risk group.

In contrast, a value higher than 0.23 was associated with a probability of death before 10 years post transplantation at 0.20 (95%CI=[0.14, 0.26]), 46% of the recipients were classified in this high-risk group.

## **Discussion**

The early prognosis of long-term mortality in KT is essential in addition to the evaluation of the risk to return to dialysis, which can be achieved by using the KTFS or other scoring systems.<sup>7,16,17</sup> Both prognosis could help to establish a personalized follow-up. Concerning mortality prediction, we focused in this paper on two scoring systems developed by



Hernandez et al.<sup>8</sup> from Spanish recipients and by Baskin-Bey et al.<sup>9</sup> from U.S. recipients. Other scores exist<sup>10-14</sup>, but the RRS was previously described with higher prognostic capacities.<sup>15</sup>

Based on the French DIVAT cohort, we demonstrated that the prognostic capacities of the scoring system proposed by Hernandez et al. did not appear to be significantly better than the information provided by the recipient age used as single predictor. In accordance with Moore et al.<sup>18</sup>, a score may have a true clinical utility if its prognostic capacities are higher than other simple and available metric(s), which is not the case in our application. In contrast, the RRS outperformed the recipient age. Moreover, stratified analyses indicated the RRS performed just as well for recipients after living or deceased donation. These results allow the extension of the RRS to living donor patients, even if it was only proposed for deceased donors.

We also proposed the construction of an alternative scoring system, which is finally based on recipient age, time on dialysis before transplantation, history of diabetes and cardiovascular event, and the 1-year serum creatinemia ( $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ). These five parameters are well-established as risk factors of post transplantation mortality.<sup>19-26</sup> It can be noticed that no parameter related to the donor was retained. This new scoring system appeared therefore close to the RRS proposed by Baskin-Bey et al. Nevertheless, this updated version of the RRS tended to be more predictive than the initial score ( $p=0.126$  for AUC comparison and  $p=0.097$  for NRI). According to the low number of observed deaths in the validation cohort ( $n=69$ ), the non-significance may be due to the small statistical power. This argument is especially plausible because of the results on the entire cohort are close to the significance (NRI=0.05 and  $p=0.075$ ). Therefore, we believe that this 1-year RRS is more appropriate for use in France and tentatively in Western Europe.

In addition, we proposed one cut-off in order to stratify patients into two groups. Patients with a 1-year RRS higher than 0.23 (46% of the recipients) can be considered at high-risk with a

10-year absolute risk of dying equal to 20%. In contrast, this probability was less than 5% for patients with RRS lower than 0.23.

Based on these results, one can reasonably hypothesize that recipients classified at low-risk of return in dialysis (KTFS lower than 4.17) and death related to the transplantation (1-year RRS lower 0.23) may benefit from a reduction in their follow-up after the first year of transplantation. In contrast, the use of both scoring systems can identify patients with a high-risk of return in dialysis and/or death with a functioning graft. The frequency and the nature of the follow-up may be therefore adapted by strenuously monitoring the comorbidities for patients with high-risk of death (hypertension, cardiovascular disease, cancer, etc.) and/or by focusing on possible chronic rejection or renal dysfunction processes for patients with high-risk of return in dialysis. The 1-year RRS could be easily used in practice by physicians by means of the application which is available on smartphones, tablets and computers ([www.divat.fr/en/online-calculators/](http://www.divat.fr/en/online-calculators/)).

In summary, we validated the robustness of the RRS for predicting mortality after kidney transplantation with an extension to the living donor recipients. We additionally proposed an updated version specifically for patients with functioning graft at 1-year post transplantation. Such a tool will contribute to a better assessment of the long-term prognosis after kidney transplantation, in addition to a score related to the risk of return to dialysis such as the KTFS.<sup>7</sup> The efficiency of the follow-up adaptation according to such a prognostic tool is currently evaluated by a randomized clinical trial (Registration: clinicaltrials.gov NCT01615900), which may be improve by taking into account the risk of death. We believe that such personalized care is an important way for further increasing the efficiency of kidney transplantation compared to long-term dialysis.

## Materials and Methods

### *Studied population*

To conduct this study, we used the prospective multicentric DIVAT cohort ([www.divat.fr/en](http://www.divat.fr/en)). Patients transplanted between 2000 and 2012 in 6 French centers (Nantes, Necker, Nancy, Toulouse, Montpellier and Lyon) who remained alive with a functioning graft after one year of transplantation were included. Only adult patients receiving a single KT and treated by Calcineurin inhibitors and MMF for maintenance therapy after transplantation were considered. Patients with multi-organ transplantation or with missing values for one variable of the both studied scores were excluded from the study. 3439 adult KT recipients were included in the study.

### *Available data*

The following recipient variables were collected at the time of transplantation: gender, age, body mass index, time between the registration on the waiting list and transplantation, time duration on dialysis before transplantation, previous transplants, primary kidney disease, dialysis modality, cytomegalovirus (CMV) serology, HCV serology, past history of either diabetes, high blood pressure, cardiovascular event, angina, dyslipidaemia and neoplasia. Donor variables extracted were: gender, age, donor type, cause of death, serum creatinemia, and serology (CMV, EBV and HCV). Transplant data recorded were: cold ischemia time and number of Human Leukocyte Antigen (HLA) ABDR incompatibilities. The following variables were collected in the first year after transplantation: NODAT, maintenance therapy with Tacrolimus, 1-year serum creatinemia and one-year daily proteinuria.

*Data analysis*

(i) The main objective was to evaluate the prognostic capacities of the scoring systems proposed by Hernandez et al. and Baskin-Bey et al. by using the French DIVAT cohort. In order to obtain additional results regarding the use of scoring systems related to the risk of return in dialysis, the outcome was the time between the first anniversary of the transplantation and the patient death with functioning graft (right-censoring of returns to dialysis). Time-dependent ROC curves were estimated to evaluate the prognostic capacities up to 10 years post transplantation.<sup>27</sup> The 95% confidence interval of the AUC was non-parametrically obtained from 1000 bootstrap replications and by using the 2.5<sup>th</sup> and the 97.5<sup>th</sup> percentiles. Net Reclassification Improvement was applied to evaluate the percentage of patient correctly reclassified into the two risk categories.<sup>28</sup> We chose to define the low-risk group by patients with a 5% cumulative probability of death at 10 years post transplantation. The aim is to use this test, in addition to the 1-year KTFS, to adapt the follow-up after 1 year of transplantation (decrease the number of visits for low-risk patients and increase the number of visits for high-risk patients).

(ii) The second objective of the study was to construct an alternative mortality risk score. The initial cohort was randomly divided into two samples for training (two-thirds) and validation (one-third). We checked the comparability of the two samples as described in the additional Table 1. We used a semi-parametric Cox model to construct the score from the training sample.<sup>29</sup> Univariate analyses were performed in order to make a first variables selection ( $p < 0.20$ ). If the log-linearity assumption was unconfirmed, the variable was categorized according to thresholds traditionally used in the literature. The selected variables were further analyzed in a multivariate model. The less significant parameters were progressively removed ( $p < 0.05$ ). Thereafter, clinical relevant interactions were tested. The proportional hazard

assumption was evaluated using weighted residuals analysis.<sup>30</sup> In order to obtain predicted probabilities of death for a patient, we finally estimated the corresponding parametric proportional hazard model. Estimation of the model parameters was based on log-likelihood maximization. The hazard function was modeled from a Weibull distribution (a generalized Weibull distribution was not significantly better, likelihood ratio test,  $p=0.916$ ). We checked the goodness-of-fit of the Weibull distribution by comparing with Kaplan-Meier non-parametric estimator (Supplementary figure S1). The prognostic score corresponded to the normalized linear predictor of this final model. The predictive capacities of the scoring system were evaluated from the validation sample by estimating the time-dependent ROC curve.<sup>27</sup> In order to estimate the net survival<sup>31</sup>, we used the estimator proposed by Perme et al.<sup>32</sup> Expected mortality was computed from the lifetime tables proposed by the human mortality database ([www.mortality.org](http://www.mortality.org)). Statistical analyses were performed using software R version 3.0.1 with *ROct*, *nricens* and *rehsurv* packages.<sup>33</sup>

## Conflict of interest

All the authors declared no competing interests. Results presented in this paper have not been published previously in whole or part, except in abstract format.

## References

1. Laupacis A, Keown P, Pus N *et al.* A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996; **50**: 235–242.
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M *et al.* 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. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 1998; **9**: 2135–2141.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1725–30.

4. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC *et al.* Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 2010; **25**: 1680–1687.
5. Gill JS, Rose C, Pereira BJB *et al.* The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 2007; **71**: 442–447.
6. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA *et al.* OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2013; **13 Suppl 1**: 11–46.
7. Foucher Y, Daguin P, Akl A *et al.* A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int.* 2010; **78**: 1288–94.
8. Hernandez D, Sanchez-Fructuoso A, Gonzalez-Posada JM *et al.* A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation* 2009; **88**: 803–9.
9. Baskin-Bey ES, Kremers W, Nyberg SL. A recipient risk score for deceased donor renal allocation. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 2007; **49**: 284–293.
10. Hutchinson TA, Thomas DC, MacGibbon B. Predicting survival in adults with end-stage renal disease: an age equivalence index. *Ann. Intern. Med.* 1982; **96**: 417–423.
11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 1987; **40**: 373–383.
12. Davies SJ, Russell L, Bryan J *et al.* Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their interrelationship and prediction of survival. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1995; **26**: 353–361.
13. Wright LF. Survival in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1991; **17**: 25–28.
14. Foley RN, Parfrey PS, Hefferton D *et al.* Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 1994; **23**: 836–845.
15. Moore J, He X, Liu X *et al.* Mortality prediction after kidney transplantation: comparative clinical use of 7 comorbidity indices. *Exp. Clin. Transplant. Off. J. Middle East Soc. Organ Transplant.* 2011; **9**: 32–41.
16. Nicol D, MacDonald AS, Lawen J *et al.* Early prediction of renal allograft loss beyond one year. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* 1993; **6**: 153–157.
17. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS *et al.* Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002; **62**: 311–318.
18. Moore J, He X, Borrows R. Do composite risk scores prognosticate better than their individual components? *Transplantation* 2010; **89**: 637–638.

19. Carrier M, Lize JF. Impact of expanded criteria donors on outcomes of recipients after kidney transplantation. *Transplant. Proc.* **44**: 2227–2230.
20. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA *et al.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* 2000; **57**: 307–313.
21. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD *et al.* Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 2000; **11**: 917–922.
22. Cosio FG, Alamir A, Yim S *et al.* Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int.* 1998; **53**: 767–772.
23. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE *et al.* Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin. Transplant.* 1999; **13**: 336–341.
24. Lim WH, Clayton P, Wong G *et al.* Association between initial and pretransplant dialysis modality and graft and patient outcomes in live- and deceased-donor renal transplant recipients. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* 2012; **25**: 1032–1040.
25. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO *et al.* Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2000; **58**: 1311–1317.
26. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS *et al.* Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transpl.* 2012; **12**: 2437–45.
27. Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000; **56**: 337–44.
28. Pencina MJ, D’Agostino RB, D’Agostino RB *et al.* Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat. Med.* 2008; **27**: 157–172; discussion 207–212.
29. Cox D. Regression models and life-tables. *J. R. Stat. Soc. Ser. B* 1972; **34**: 187–229.
30. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; **81**: 515–526.
31. Foucher Y, Akl A, Rousseau V *et al.* An alternative approach to estimate age-related mortality of kidney transplant recipients compared to the general population: results in favor of old-to-old transplantations. *Transpl Int* 2014; **27**: 219–25.
32. Perme MP, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics* 2012; **68**: 113–120.
33. R Development Core Team . *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* (Computing RF for S, ed.). Vienna, Austria; 2010.

## Acknowledgements

We would like to thank A. Chess for editing the manuscript. We also wish to thank the DIVAT clinical research assistant team for the collection of the data in the DIVAT cohort (S. Le Floch, J. Posson, C. Scellier, V. Eschbach, K. Zurbonsen, C. Dagot, F. M'Raiagh, V. Godel and X. Longy). This work was supported by a grant from the French National Agency of Research (ANR-11-JSV1-0008-01), by a grant from the French Ministry of Health (PHRC, PROG/11/85, 2011) and Roche Laboratory.

## Titles and legends

**Table 1.** Recipient, transplantation and donor characteristics at transplantation or 1 year of transplantation of the training and validation samples. **(A)** Quantitative characteristics (mean, standard deviation and missing values). **(B)** Qualitative characteristics (effective, percentage and missing values).

**Table 2.** Results of the multivariate parametric survival model from the training sample (n=2291). The scale and the shape parameters of the baseline Weibull hazard function were respectively equaled 7.272 (SD=0.571) and 0.282 (SD=0.073).

**Figure 1.** Figure 1. Time-dependent ROC curves to evaluate the prognostic capacities of the different markers up to 10 years post-transplantation. **(A)** The analysis was based on the entire cohort (n=3439). The Hernandez score (black continuous line, AUC=0.70, 95%CI=[0.65, 0.75]). The recipient age (grey dotted line, AUC=0.70, 95%CI=[0.65, 0.74]). The initial RRS (grey dashed line, AUC=0.74, 95%CI=[0.70, 0.79]). **(B)** The analysis was based on the validation sample (n=1148). The 1-year RRS (black continuous line, AUC=0.77, 95%CI=[0.69, 0.84]). The initial RRS (grey dashed line, AUC=0.74, 95%CI=[0.66, 0.80]).



The Hernandez score (grey dotted line, AUC=0.71, 95%CI=[0.64, 0.78]). The recipient age (grey dotdashed line, AUC=0.71, 95%CI=[0.64, 0.77]).

**Figure 2.** Distribution of the 1-year RRS in the training set (n=2 291) and evolution of the risk of death after the first year of KT according to seven RRS-based categories. The categories were defined by the corresponding percentiles. The reference group was the lower interval (1-year RRS from -2.89 to -1.17). The vertical black lines represent the 95% confidence intervals of each hazard ratio.

**Figure 3.** Patient survival curves estimated from the validation sample according to the two groups previously defined by the cut-off (threshold calculated at 0.23 in order to obtain a 95% negative predictive value). **(A)** The analysis concerned the all-cause mortality. The black continuous line corresponds to the low-risk group with a 94.9% probability of being still alive with a functional graft at 10 years post-transplantation. The survival of the high-risk group is lower with a probability estimated at 79.6%. The difference between the two curves is highly significant (log-rank test,  $p<0.001$ ). **(B)** The analysis concerned the kidney transplant recipients' related mortality. The net survival, i.e. the patient survival if only the death related to the transplantation status are possible, is obtained by removing the expecting mortality of a comparable sample from the general population (same age, gender and birthdate). The black continuous line corresponds to the low-risk group with a 97.4% probability (95%CI=[95.0, 1.00]). The survival of the high-risk group is lower with a probability estimated at 88.9% (95%CI=[82.0, 96.0]).

## Tables

**Table 1.** Recipient, transplantation and donor characteristics at transplantation or 1-year of transplantation of the training and validation samples. **(A)** Quantitative characteristics (mean, standard deviation and missing values). **(B)** Qualitative characteristics (effective, percentage and missing values).

<b>A</b>	<b>Training cohort (n=2 291)</b>			<b>Validation cohort (n=1 148)</b>		
	Missing*	Mean	SD	Missing*	Mean	SD
<b>Recipient age</b> (years)	0 (0.0)	49.39	13.17	0 (0.0)	50.09	12.95
<b>Recipient BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	17 (0.7)	23.83	4.29	7 (0.6)	23.98	4.24
<b>Waiting time on list</b> (years)	218 (9.5)	2.17	2.15	102 (8.9)	2.22	2.36
<b>Dialysis waiting time</b> (years)	0 (0.0)	3.89	4.25	0 (0.0)	3.87	4.20
<b>Cold ischemia time</b> (hours)	32 (1.4)	20.00	9.32	14 (1.2)	19.64	9.41
<b>Donor age</b> (years)	12 (0.5)	48.35	15.52	4 (0.3)	47.98	15.74
<b>Donor serum creatinemia</b> (μmol.L <sup>-1</sup> )	81 (3.5)	93.59	53.59	41 (3.6)	93.28	52.10
<b>Recipient 1-yr serum creatinemia</b> (μmol.L <sup>-1</sup> )	0 (0.0)	139.60	55.69	0 (0.0)	137.80	54.83

<b>B</b>	<b>Training cohort (n=2 291)</b>				<b>Validation cohort (n=1 148)</b>			
	Missing*		Effective	(%)	Missing*		Effective	(%)
<b>RECIPIENT</b>								
<b>Male gender</b>	-	-	1 422	62.1	-	-	716	62.4
<b>Rank of the graft</b>	-	-			-	-		
1			1 748	77.9			889	77.4
2			414	18.1			216	18.8
3 and more			93	4.0			43	3.8
<b>Recurrent disease</b>	1	0.1	806	35.2	1	0.1	394	34.4
<b>Technique of dialysis</b>	1	0.1			-	-		
Pre-emptive			11	0.5			5	0.4
Peritoneal dialysis			197	8.6			96	8.4
Hemodialysis			2 082	90.9			1 047	91.2
<b>Positive CMV serology</b>	9	0.4	1 381	60.5	3	0.3	705	61.6
<b>Positive HCV serology</b>	-	-	124	5.4	-	-	68	5.9
<b>Diabetes</b>	-	-	219	9.6	-	-	113	9.8
<b>High blood pressure</b>	-	-	1 889	82.5	-	-	918	80.0
<b>Cardiovascular</b>	-	-	880	38.4	-	-	453	39.5
<b>Angina</b>	-	-	217	9.5	-	-	101	8.8
<b>Dyslipidaemia</b>	-	-	633	27.6	-	-	335	29.2
<b>Neoplasia</b>	-	-	196	8.6	-	-	96	8.4
<b>Number of HLA-ABDR mismatches &gt;4</b>	70	3.1	286	12.9	35	3.0	134	12.0
<b>NODAT</b>	-	-	224	9.8	-	-	128	11.1
<b>1-yr maintenance therapy with Tacrolimus</b>	-	-	1 529	66.7	-	-	757	65.9
<b>1-yr daily proteinuria &gt; 1g</b>	-	-	164	7.2	-	-	78	6.8
<b>DONOR</b>								
<b>Male gender</b>	20	0.9	1 346	59.3	12	1.0	708	62.3
<b>Deceased donor</b>	5	0.2	2 094	91.6	2	0.2	1 032	90.1
<b>Vascular death</b>	34	1.5	1 155	51.2	25	2.2	555	49.4
<b>Positive CMV serology</b>	13	0.6	1 164	51.1	6	0.5	574	50.3
<b>Positive EBV serology</b>	278	12.1	1 862	92.5	127	11.1	942	92.6

Abbreviations: SD, Standard Deviation; BMI, Body Mass Index; CMV, cytomegalovirus; HCV, Hepatitis C Virus; HLA, Human Leukocyte Antigen; NODAT: New Onset Diabetes After Transplantation; EBV, Epstein-Barr Virus. \*Missing (effective and %).

**Table 2.** Results of the multivariate parametric survival model from the training sample (n=2291). The scale and the shape parameters of the baseline Weibull hazard function were respectively equaled 7.272 (SD=0.571) and 0.282 (SD=0.073).

	<b>Coef. (SD)</b>	<b>HR</b>	<b>CI95%</b>	<b>p-value</b>
<b>Absence of diabetes antecedents at transplantation</b>				
<b>Recipient age (10 years)</b>	0.606 (0.090)	1.83	[1.54-2.19]	<0.0001
<b>Presence of diabetes antecedents at transplantation</b>				
<b>Recipient age (10 years)</b>	0.011 (0.223)	1.01	[0.65-1.57]	0.9607
<b>Dialysis waiting time (&gt; 1 year/≤ 1 year)</b>	0.510 (0.258)	1.67	[1.00-2.76]	0.0481
<b>History of cardiovascular event (Presence/Absence)</b>	0.454 (0.183)	1.57	[1.10-2.26]	0.0132
<b>Recipient 1-yr serum creatinemia (10 μmol.L<sup>-1</sup>)</b>	0.048 (0.016)	1.05	[1.02-1.08]	0.0027

Abbreviations: SD, Standard Deviation; HR, Hazard Ratio; CI, Confidence Interval.

## Figures

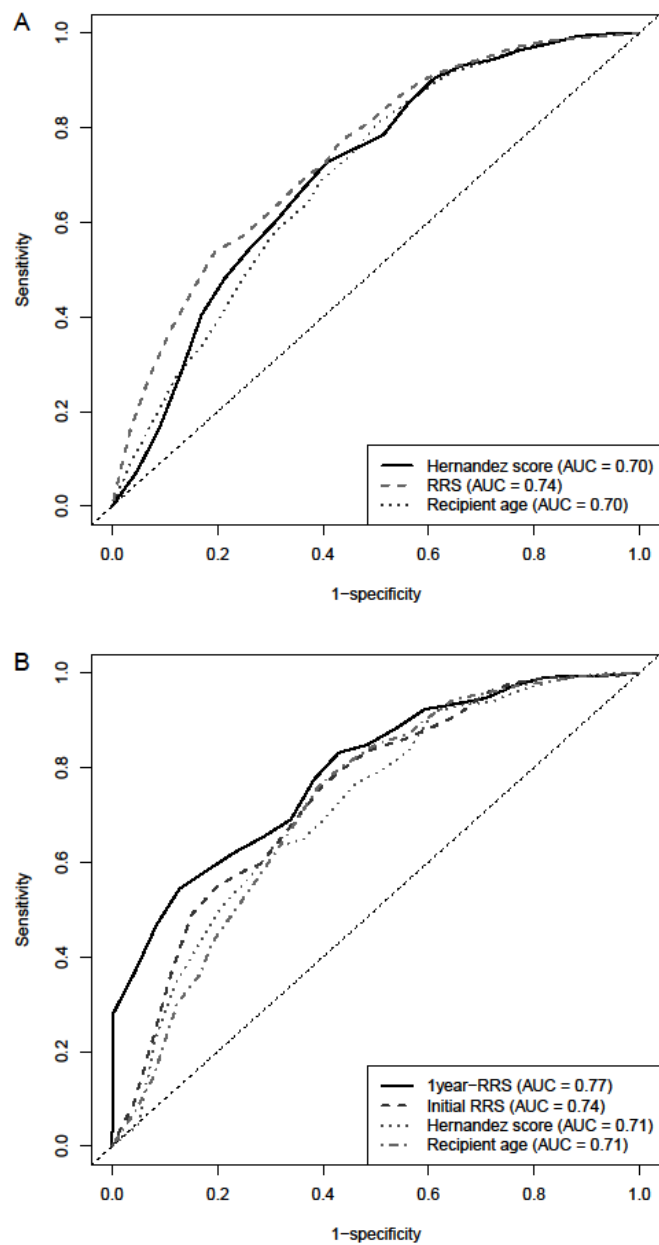


Figure 1.

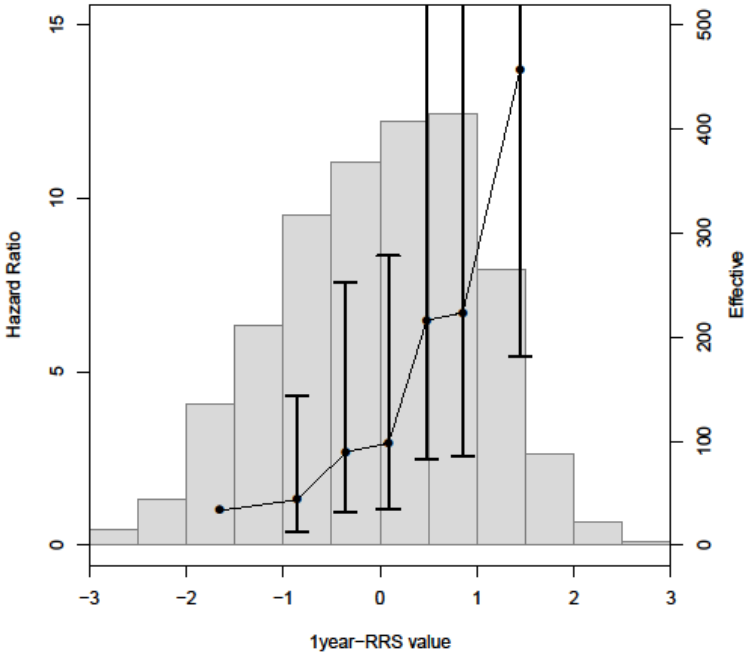


Figure 2.

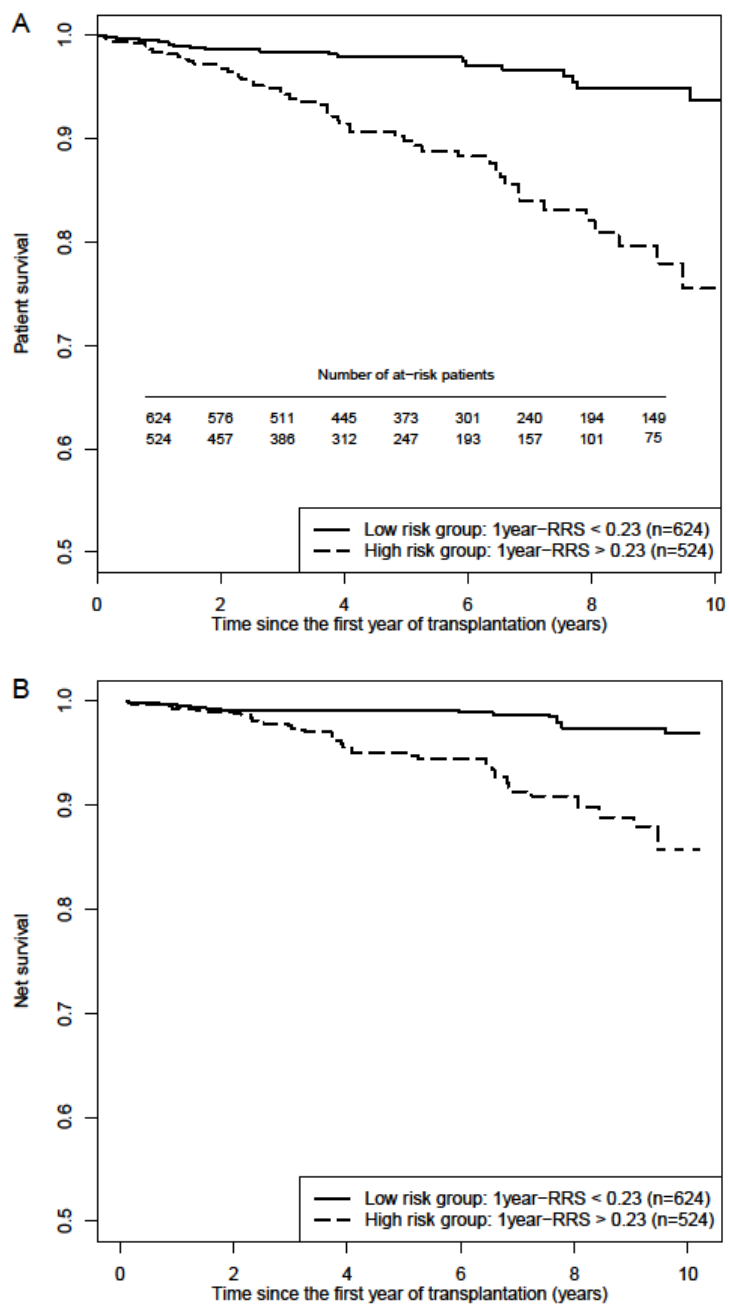
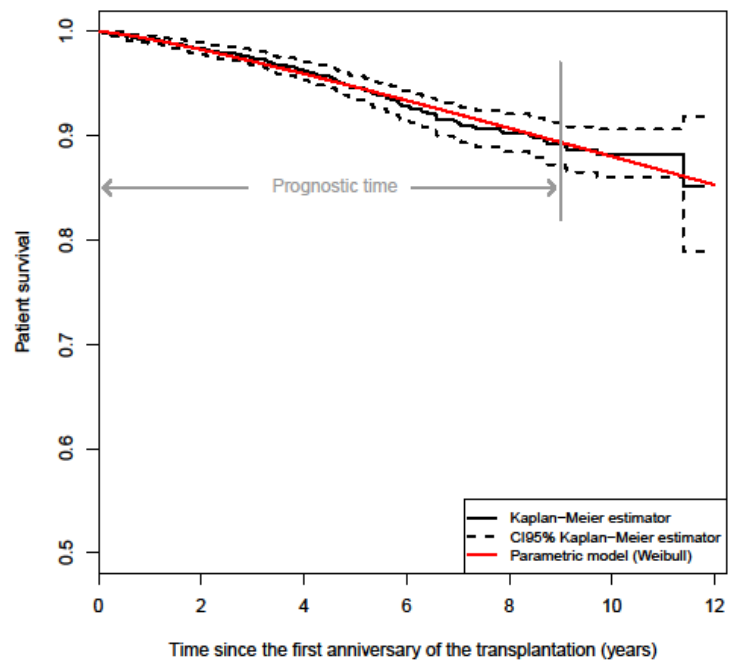


Figure 3.

## Supplementary material



**Figure S1.** Patient survival estimated by using the Kaplan–Meier non-parametric estimator and a parametric model with a Weibull distribution (scale parameter = 7272 (SD=0.571) and shape parameter = 0.282 (SD=0.073)) according to the time of the first anniversary of the KT (n=2291).

## **Annexe E**

**Publication dans *Statistics in Medicine***



# Net time-dependent ROC curves: a solution for evaluating the accuracy of a marker to predict disease-related mortality

Marine Lorent,<sup>a</sup> Magali Giral<sup>b</sup> and Yohann Foucher<sup>a,\*†</sup>

Developing prognostic markers of mortality for patients with chronic disease is important for identifying subjects at high risk of death and optimizing medical management. The usual approach in this regard is the use of time-dependent ROC curves, which are well adapted for censored data. Nevertheless, an important part of the mortality may not be due to the chronic disease, and it is often impossible to individually determine whether or not the deaths are related to the disease itself. In survival regression, one solution is to distinguish between the expected mortality of one general population (from life tables) and the excess mortality related to the disease, by using an additive relative survival model. In this paper, we propose a new estimator of time-dependent ROC curves, which includes this concept of net survival, in order to evaluate the capacity of a marker to predict disease-specific mortality. We performed simulations in order to validate this estimator. We also illustrate this method using two different applications: (i) predicting mortality related to primary biliary cirrhosis of the liver and (ii) predicting mortality related to kidney transplantation in end-stage renal disease patients. For each application, we evaluated a scoring system already established. The results demonstrate the utility of the proposed estimator of net time-dependent ROC curves. Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

**Keywords:** disease-specific mortality; prognostic; time-dependent ROC curves; renal transplantation; primary biliary cirrhosis of liver

## 1. Introduction

Determining early markers of patient survival is essential for optimal healthcare management. For instance, in kidney transplantation, some papers have focussed on the prediction of recipient survival after renal transplantation, such as the paper by Hernández *et al.* [1, 2]. A new therapeutic era has increased long-term graft survival, leading to a rise in the proportion of deaths unrelated to the kidney transplant status itself. Moreover, the optimizing medical management of transplant recipients should decrease mortality specifically related to this status. In addition, the relationship between new markers or therapies and the long-term mortality related to kidney transplant recipient status (KTR) are currently impossible to demonstrate with cause-specific approaches, given the impossibility of identifying deaths specifically related to the transplantation status. For example, the occurrence of a cancer that leads to recipient death may or may not be the consequence of immunosuppressive drug exposure [3].

One solution is to distinguish between the expected mortality of the general population and the excess mortality associated with the disease by using relative survival models with additive hazards. The development of such models has been a subject of long-standing interest in the analysis of data from cancer registries [4–7]. The main objective of such relative survival models is to estimate the net survival, that is, the survival when the only possible deaths are related to the disease (in contrast with relative

<sup>a</sup>SPHERE EA 4275 Biostatistics, Clinical Research and Subjective Measurements in Health Sciences, University of Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France

<sup>b</sup>Transplantation, Urology and Nephrology Institute (ITUN), Nantes Hospital and University, Inserm U1064, 30 Bd. Jean Monnet, 44093 Nantes, France

\*Correspondence to: Yohann Foucher, SPHERE EA 4275, University of Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes, France.

†E-mail: Yohann.Foucher@univ-nantes.fr

survival models based on multiplicative hazards for which the main objective is to evaluate whether the expected effects of risk factors, in the general population for instance, are different in the studied disease). Recently, Pohar *et al.* proposed a comprehensive methodology for such analysis [8–11]. The methods for evaluating the excess mortality related to the disease are thus becoming well established in the statistical literature. Nevertheless, little attention has been paid to the development of methods for evaluating the accuracy of a marker to predict the deaths related to the disease, while it appears to be useful for medical decision making and complementary with the prediction of the all-cause mortality.

In diagnostic medicine, the standard criteria used to appraise the predictive capacity of a marker are its sensitivity and the specificity. Thanks to the initial work of Heagerty *et al.* [12], we can estimate these criteria for a long-term prognostic marker with incomplete data. We have extended this time-dependent ROC theory to the competing risk framework by Saha and Heagerty [13] and Foucher *et al.* [14]. In our context, we can use these time-dependent ROC curves for competing risk when a distinction is feasible between deaths related to the disease and those that are not. Again, because it is often impossible to perform such differentiation in chronic disease analysis, such competing risk approaches do not appear to have been adapted.

The aim of this paper is to propose an estimator of time-dependent ROC curves, which includes the concept of net survival. We describe this approach in Section 2. We illustrate its utility in Section 3, via simulation studies, and in Sections 4 and 5, via two different applications: patients with primary biliary cirrhosis (PBC) of the liver and recipients of a kidney transplant.

## 2. Methods

### 2.1. Estimation of the cause-specific hazard

Let  $X$  be the random variable representing the prognostic marker and  $x_j$  the associated observation for the subject  $j$  ( $j = 1, \dots, n$ ).  $n$  is the sample size. Let  $T_j$  be the time of the death of the subject  $j$ , with  $T_j = \min(T_{Ej}, T_{Pj})$ .  $T_{Ej}$  corresponds to the time to death related to the disease, and  $T_{Pj}$  corresponds to the time to expected death as in the general population. The cumulative hazard function of  $T_{Pj}$  at time  $t$ ,  $\Lambda_{Pj}(t)$ , is obtained from life tables, respecting age, calendar year and gender of the subject  $j$ . As in previous works based on the relative survival model [11], we will further consider  $\Lambda_{Pj}(t)$  as a fixed parameter (null standard deviation) because the corresponding estimation is generally obtained from exhaustive registry.  $S_{Pj}(t) = \exp(-\Lambda_{Pj}(t))$  is the corresponding survival function. We define  $C_j$  as the time of the last follow-up point (right censoring). In order to estimate the distribution of  $T_E$ , Perme *et al.* proposed to weight the at-risk process and the counting process by the expected survival probability of each subject [11]. More precisely, the number of at-risk subjects at time  $t$  equals  $Y(t) = \sum_{j=1}^n Y_j(t)$  with  $Y_j(t) = I(T_j > t, C_j > t)/S_{Pj}(t)$ . The function  $I(a)$  equals 1 if  $a$  is true and 0 otherwise. Moreover, the number of deaths (regardless of the cause) observed before  $t$  equals  $N(t) = \sum_{j=1}^n N_j(t)$  where  $N_j(t) = I(T_j \leq t, C_j \geq T_j)/S_{Pj}(t)$ . We define a consistent estimator of the cumulative excess hazard of  $T_E$  by

$$\hat{\Lambda}_E(t) = \int_0^t \frac{dN(u)}{Y(u)} - \int_0^t \frac{\sum_{j=1}^n Y_j(u) d\Lambda_{Pj}(u)}{Y(u)} \quad (1)$$

### 2.2. Definition of the net time-dependent ROC curve

The aim is to evaluate the capacity of  $X$  to predict the deaths related to the disease up to time  $\tau$ . By convention, we will assume an increasing disease-related mortality with the value of  $X$ . By defining a binary test at the cut-off  $c$ , the net sensitivity represents the probability of observing  $X > c$  given that the disease-related death occurs before time  $\tau$ . The net specificity represents the probability of observing  $X \leq c$  given that the disease-related death occurs after time  $\tau$ , that is,  $se_\tau(c) = Pr(X > c | T_E \leq \tau)$  and  $sp_\tau(c) = Pr(X \leq c | T_E > \tau)$ . By adapting the approach of Heagerty *et al.* [12], we can develop these two probabilities as follows:

$$se_\tau(c) = \{(1 - G_X(c)) - S_{X,E}(c, \tau)\} / \{1 - S_{X,E}(-\infty, \tau)\} \quad (2)$$

$$sp_\tau(c) = 1 - \{S_{X,E}(c, \tau) / S_{X,E}(-\infty, \tau)\} \quad (3)$$

M. LORENT, M. GIRAL AND Y. FOUCHER

where  $G_X(a) = Pr(X < a)$  is the distribution function of  $X$  and  $S_{X,E}(a, b) = Pr(X > a, T_E > b)$  is the bivariate survival function of  $X$  and  $T_E$ .  $G_X()$  can be estimated by using the empirical distribution function

$$\hat{G}_X(c) = n^{-1} \sum_{j=1}^n I(x_j < c) \quad (4)$$

and  $S_{X,E}()$  by using the Akritas estimator [15]:

$$\hat{S}_{X,E}(c, \tau) = n^{-1} \sum_{j=1}^n \exp(-\hat{\Lambda}_E(\tau|X = x_j)) I(x_j > c) \quad (5)$$

We can obtain the estimation of the conditional cumulative excess hazard similarly to (1) with the Akritas estimator. Let  $Y_{jl}^\pi(t) = I(T_l > t, C_l > t, |\hat{G}_X(x_j) - \hat{G}_X(x_l)| < \pi) / S_{P_l}(t)$  be the at-risk process for the subject  $l$  eligible in the neighbours of the subject  $j$ . The number of at-risk individuals at time  $t$  equals  $Y_j^\pi(t) = \sum_{l=1}^n Y_{jl}^\pi(t)$ .  $2\pi$  represents the proportion of included neighbours. Moreover, the number of deaths before  $t$  equals  $N_j^\pi(t) = \sum_{l=1}^n N_{jl}^\pi(t)$  with  $N_{jl}^\pi(t) = I(T_l \leq t, C_l \geq T_j, |\hat{G}_X(x_j) - \hat{G}_X(x_l)| < \pi) / S_{P_j}(t)$ . The conditional estimator is therefore

$$\hat{\Lambda}_E(t|X = x_j) = \int_0^t \frac{dN_j^\pi(u)}{Y_j^\pi(u)} - \int_0^t \frac{\sum_{l=1}^n Y_{jl}^\pi(u) d\Lambda_{P_j}(u)}{Y_j^\pi(u)} \quad (6)$$

The capacities of  $X$  to predict the disease-related deaths can be summarized by the net time-dependent ROC curve at time  $\tau$ , which represents  $\hat{s}\hat{e}_\tau(c)$  plotted against  $1 - \hat{s}\hat{p}_\tau(c)$  for all the thresholds  $c$ . The area under the curve (AUC) is computed by the trapezoidal rule. The AUC corresponds to the probability that the marker of a patient that died because of the disease before a prognostic time  $t$  is higher than the marker of a patient still alive. The 95% confidence interval of the AUC is obtained from 1000 bootstrap replications and by using the 2.5th and 97.5th percentiles of the empirical distribution. The complete methodology has been implemented in an R package `ROct` available at <http://www.divat.fr/en/software/roct> and is additionally available from the authors upon request.

### 3. Simulation studies

#### 3.1. Methods

The expected ages of death in the general population were simulated using a Weibull proportional hazards (PH) model (shape and scale parameters equal to 1.60 and 13.75, respectively) according to sex and year of birth (regression coefficients equal to 0.16 and  $-0.02$ , respectively). These parameters and regression coefficients were defined in such a way that they simulate realistic expected times to death. We have specified two constraints: (i) an average expected time to death shorter for men than for women and (ii) an average expected time to death shorter for individuals born earlier. Moreover, we have determined survival probability constraints, such as the probability of a man/woman born in 1900 surviving to 70 years of age is approximately 5%/17%, respectively, whereas the probability of a man/woman born in 1950 surviving to the same age is around 20%/25%, respectively. The life tables used in the estimation of net time-dependent ROC curves were constructed on the basis of the same model. We simulated times to death related to the disease with the aim of having proportions of deaths related to the disease well characterized: 100%, 50% and 40% for the scenarios 1, 2 and 3, respectively. Regarding the following application in transplantation, we simulated the patient characteristics as follows: binomial distribution for sex, 18-year and 70-year interval-truncated normal distribution for age at baseline and uniform distribution for calendar year at baseline. We considered three different scenarios with various sample sizes ( $N=100, 250, 500$  and  $1,000$ ) and censoring rates (0.30, 0.50 and 0.70). We simulated the censoring times independently respecting Exponential distributions. We simulated 250 samples for each combination.

The true AUCt value cannot be directly obtained from the parameters used in the simulations. However, we were able to exactly identify the cause of death on the basis of the minimum between the expected and the related times to death. By censoring the expected deaths, the corresponding cause-specific AUCt represents the true prognostic capacity, that is, the value to reach by the net AUCt used

regardless of the cause of the deaths, which is unknown in practice. There is no direct relationship between the true value of the cause-specific AUC<sub>t</sub> and the parameters used for simulations. In analyses (a), we compared the net AUC<sub>t</sub> with the asymptotic value of the cause-specific AUC<sub>t</sub>, which was obtained when there is a null censoring rate and 50,000 individuals. We checked that sample-to-sample fluctuation is negligible under these conditions. In analyses (b), we compared the net AUC<sub>t</sub> with 0.50, that is, the true value when the marker is independent to the times to death related to the disease (null set).

- *First scenario: all the observed mortality is in excess.* The times to death related to the disease were simulated using a Weibull PH model (shape and scale parameters equal to 1.50 and 4.48, respectively) according to one explanatory variable  $X$  (regression coefficient equal to 1.20 in analysis (a) and 0.00 in analysis (b)). The regression coefficient of  $X$  in analysis (a) was voluntarily high because the aim was to study its prognostic capacities. We simulated  $X$  using a standard normal distribution. Related times to death were voluntarily quite short such that almost all patients died from their disease. In the two analyses, the objective was to evaluate the capacity of  $X$  to predict the excess mortality.
- *Second scenario: deaths may be expected or related to the disease.* The times to death related to the disease were simulated using a Weibull PH model (shape and scale parameters equal to 1.35 and 29.96, respectively) according to one explanatory variable  $X$  (regression coefficient equal to 1.50). Given the parameters values of the Weibull models, around 50% of the deaths were related to the disease. We also performed two analyses within this scenario:
  - (a) The evaluation of the capacity of  $X$  to predict the excess mortality.
  - (b) The evaluation of the capacity of the linear predictor of the cause-specific Cox model based on age, sex and calendar year. Because these three factors are independent of related time-to-event, the net AUC<sub>t</sub> should be close to 0.5 (i.e., non-informative predictor of the related deaths)
- *Third scenario: deaths may be expected or related to the disease, but the excess mortality also depends on sex and year of birth.* We simulated the times to death related to the disease using a Weibull PH model (shape and scale parameters equal to 1.50 and 8.17, respectively), which depends on year of birth (regression coefficient equal to  $-0.01$ ), sex (0.12) and  $X$  (1.50).  $X$  was always normally distributed. Given the parameter values of the Weibull models, around 40% of the deaths were related to the disease. Both of the previous analyses (a) and (b) will also be performed.

**Table I.** Results for the first scenario in which the observed mortality corresponded exclusively to the excess mortality.

Censoring rate	Sample size	Net AUC <sub>t</sub> in analysis (a)			Net AUC <sub>t</sub> in analysis (b)		
		Mean (SD)	Mean bias	Root MSE	Mean (SD)	Mean bias	Root MSE
≈ 0.30	100	0.866 (0.037)	0.006	0.039	0.510 (0.055)	0.010	0.059
	250	0.875 (0.024)	0.015	0.028	0.501 (0.039)	0.001	0.040
	500	0.873 (0.016)	0.013	0.020	0.500 (0.031)	0.000	0.031
	1000	0.872 (0.012)	0.012	0.015	0.500 (0.022)	0.000	0.022
≈ 0.50	100	0.864 (0.041)	0.004	0.042	0.516 (0.066)	0.016	0.068
	250	0.861 (0.026)	0.001	0.029	0.501 (0.046)	0.001	0.046
	500	0.863 (0.018)	0.003	0.021	0.500 (0.035)	0.000	0.036
	1000	0.864 (0.013)	0.004	0.016	0.500 (0.025)	0.001	0.026
≈ 0.70	100	0.847 (0.065)	-0.012	0.066	0.527 (0.088)	0.029	0.101
	250	0.851 (0.043)	-0.009	0.043	0.515 (0.062)	0.016	0.064
	500	0.854 (0.029)	-0.007	0.029	0.505 (0.045)	0.006	0.046
	1000	0.853 (0.021)	-0.007	0.023	0.501 (0.035)	0.002	0.035

Means and standard deviations (in brackets), mean biases and root mean square errors of the net AUC<sub>t</sub> at 5 years were calculated from the 250 simulated samples for each combination of sample size and censoring rate. The asymptotic value is equal to 0.860 in analysis (a), and the true value is equal to 0.500 in analysis (b). AUC, area under the curve; SD, standard deviation; MSE, mean square error.

### 3.2. Results

In the two analyses of the first scenario in which the observed mortality corresponded exclusively to the excess mortality, the net AUCt estimations were quite similar to the asymptotic value to reach (analysis (a)), the true value (analysis (b)). Indeed, the mean biases were low regardless of censoring rate (Table I). The standard deviations decreased for high sample sizes and for low censoring rates, as for every scenario.

In the first analysis (a) of the second scenario (Table II), the marker was only related to the excess mortality. The net AUCt was lower than the asymptotic value, but the mean bias decreased with the sample size and increased with the censoring rate.

In the second analysis (b) of the second scenario (Table II), the linear predictor was only related to the expected time to event. The net AUCt were close to 0.5 for a sample size larger than 100. In the same way as with analysis (a), the mean bias compared with the true value was much lower for high sample sizes. The results were roughly equivalent whatever the censoring rate.

**Table II.** Results for the second scenario in which deaths may be expected or related to the disease.

Censoring rate	Sample size	Net AUCt in analysis (a)			Net AUCt in analysis (b)		
		Mean (SD)	Mean bias	Root MSE	Mean (SD)	Mean bias	Root MSE
≈ 0.30	100	0.866 (0.083)	−0.094	0.102	0.586 (0.103)	0.085	0.098
	250	0.884 (0.059)	−0.076	0.069	0.516 (0.076)	0.016	0.073
	500	0.886 (0.047)	−0.074	0.051	0.497 (0.046)	−0.004	0.035
	1000	0.886 (0.035)	−0.074	0.043	0.490 (0.036)	−0.010	0.039
≈ 0.50	100	0.842 (0.083)	−0.118	0.103	0.575 (0.100)	0.077	0.099
	250	0.862 (0.055)	−0.098	0.068	0.514 (0.064)	0.014	0.065
	500	0.870 (0.039)	−0.090	0.049	0.497 (0.046)	−0.004	0.037
	1000	0.872 (0.032)	−0.088	0.042	0.487 (0.038)	−0.012	0.046
≈ 0.70	100	0.827 (0.083)	−0.133	0.104	0.586 (0.100)	0.088	0.098
	250	0.840 (0.057)	−0.120	0.070	0.525 (0.069)	0.025	0.068
	500	0.839 (0.046)	−0.121	0.055	0.506 (0.047)	0.007	0.046
	1000	0.842 (0.032)	−0.118	0.044	0.493 (0.036)	−0.006	0.039

Means and standard deviations (in brackets), mean biases and root mean square errors of the net AUCt at 10 years were calculated from the 250 simulated samples for each combination of sample size and censoring rate. The asymptotic value is equal to 0.960 in analysis (a), and the true value is equal to 0.500 in analysis (b).  
AUC, area under the curve; SD, standard deviation; MSE, mean square error.

**Table III.** Results for the third scenario in which deaths may be expected or related to the disease.

Censoring rate	Sample size	Net AUCt in analysis (a)			Net AUCt in analysis (b)		
		Mean (SD)	Mean bias	Root MSE	Mean (SD)	Mean bias	Root MSE
≈ 0.30	100	0.891 (0.089)	−0.075	0.096	0.597 (0.084)	0.099	0.089
	250	0.906 (0.061)	−0.059	0.067	0.549 (0.060)	0.048	0.062
	500	0.912 (0.049)	−0.053	0.051	0.528 (0.041)	0.029	0.044
	1000	0.910 (0.038)	−0.054	0.041	0.518 (0.032)	0.018	0.033
≈ 0.50	100	0.872 (0.094)	−0.093	0.102	0.575 (0.085)	0.076	0.092
	250	0.886 (0.067)	−0.081	0.071	0.544 (0.059)	0.046	0.064
	500	0.888 (0.051)	−0.077	0.056	0.527 (0.042)	0.028	0.044
	1000	0.889 (0.037)	−0.076	0.042	0.517 (0.031)	0.018	0.035
≈ 0.70	100	0.839 (0.105)	−0.129	0.118	0.589 (0.085)	0.090	0.092
	250	0.850 (0.073)	−0.118	0.078	0.564 (0.059)	0.065	0.066
	500	0.846 (0.057)	−0.119	0.067	0.534 (0.048)	0.034	0.051
	1000	0.843 (0.034)	−0.120	0.040	0.526 (0.034)	0.026	0.037

Means and standard deviations (in brackets), and mean biases and root mean square errors of the net AUCt at 10 years were calculated from the 250 simulated samples for each combination of sample size and censoring rate. The asymptotic value is equal to 0.965 in analysis (a), and the true value is equal to 0.500 in analysis (b).  
AUC, area under the curve; SD, standard deviation; MSE, mean square error.

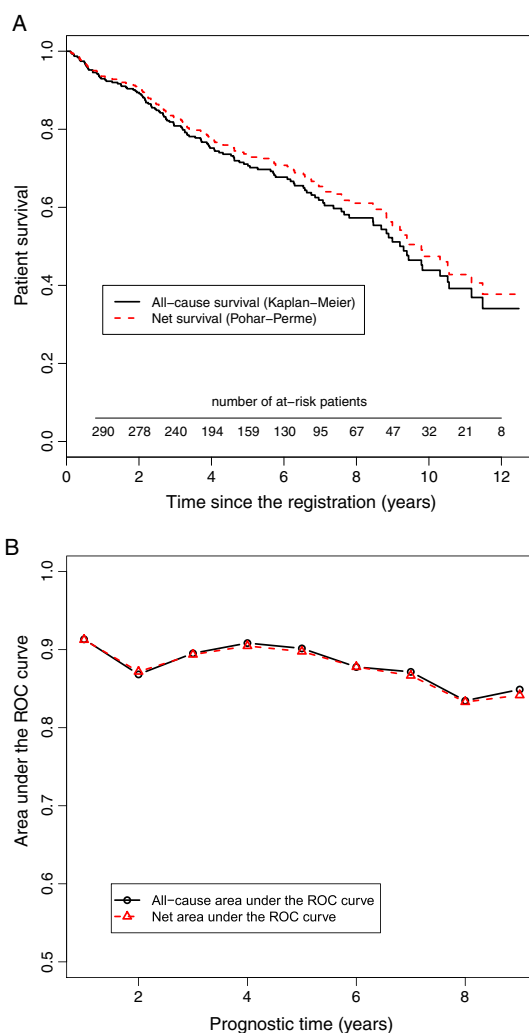
The results of the third scenario are presented in Table III. Even though the excess mortality also depends on the risk factors of the expected mortality, the results were relatively similar to those of the second scenario.

## 4. Applications

For the following applications, we determined lifetime tables by using the human mortality database (HMD, [www.mortality.org](http://www.mortality.org)).

### 4.1. Primary biliary cirrhosis data

This well-known data set includes 312 patients with hepatic failure affected by PBC from the Mayo Clinic trial conducted between 1974 and 1984. We used the score proposed by Heagerty and Zheng [16] that takes into account five variables (bilirubin, albumin, prothrombin time, edema and age):  $X = 0.877$



**Figure 1.** Analysis of mortality in primary biliary cirrhosis patients ( $n = 312$ ). (A) All-cause and net estimations of the survival functions according to the time since registration on the waiting list. (B) Area under the all-cause and net time-dependent ROC curves according to the prognostic time.

M. LORENT, M. GIRAL AND Y. FOUCHER

\*  $\log$  bilirubin (in  $\text{mg.l}^{-1}$ ) + 3.013 \*  $\log$  prothrombin time (in min) + 0.785 \* (1 if edema and 0 otherwise) - 0.944 \* albumin (in  $\text{g.l}^{-1}$ ) + 0.033 \* age (in years).

The objective of this score is to predict the death (regardless of the cause) of patients on the waiting list for liver transplantation. The mean age at baseline was 50.0 years ( $\pm 10.6$ ). Of the patients, 88.5% were male. The median follow-up was 5.0 years (interquartile range: from 3.3 to 7.4). Among the patients included, 125 deaths were observed.

Figure 1A presents the all-cause and the net estimations of the survival functions. At 8 years, the all-cause survival was 57.3% (95% confidence interval [51.0;64.4]), whereas the net survival was 61.1% (95% confidence interval [54.3;68.7]). Because the all-cause and the net survival were similar, most deaths seemed therefore to be related to the disease. Indeed, less than 10% of deaths up to 8 years were unrelated to the PBC. The areas under the all-cause and the net ROC curves for a prognosis up to 8 years were 0.83 for both (all-cause 95% confidence interval [0.77;0.89] and net 95% confidence interval [0.77;0.87]). Thus, the capacity of the score to predict the all-cause and the PBC-related death was similar regardless the prognostic time (Figure 1B). One can notice that both curves logically decrease over the prognostic time, but with local increases probably due to the variance of the estimator.

#### 4.2. Kidney transplant recipient data

Hernández *et al.* have developed a score to predict the long-term survival of KTR beyond the first year post transplantation [2]. This score takes into account eight variables: recipient age at the time of transplantation, pretransplant diabetes (type I or II), pretransplant hepatitis C virus antibodies, new onset diabetes within the first year (NODAT), 1-year creatinemia, 1-year daily proteinuria and delivery of Tacrolimus or Mycophenolate Mofetil (MMF) within the first year. This retrospective study was conducted on 2348 Spanish patients receiving a kidney allograft in 1990, 1994, 1998 and 2002. Only adult patients at the time of transplantation (>18 years) were considered. The mean age was 46.3 years ( $\pm 13.0$ ), and 64.0% were men. The median follow-up was 6.8 years (interquartile range: from 4.0 to 8.6). At the end of the study, 221 patients had died.

Table IV presents the results obtained by Hernández *et al.* using the Cox model [2]. We based the score on the sum of the products between regression coefficients and explanatory variables, that is, the linear predictor of the model. We obtained the largest positive coefficients for patients older than the age of 50 years with a daily proteinuria above 1g at 1-year. In contrast, the use of Tacrolimus or MMF was associated with a lower mortality.

We tested this score by using the prospective DIVAT cohort from Nantes University Hospital ( $n = 1230$ , [www.divat.fr](http://www.divat.fr)). The aim of this analysis was to validate and evaluate its capacity to predict the KTR-related mortality. Adults receiving a kidney transplant alone between 1996 and 2009 in Nantes were included. We considered returns to dialysis as right censoring. Mean age at the time of

**Table IV.** Multivariate analysis of risk factors for death beyond 1 year of renal transplantation obtained using a Cox proportional hazard model in the study by Hernández *et al.* ( $n = 2348$ ) [2].

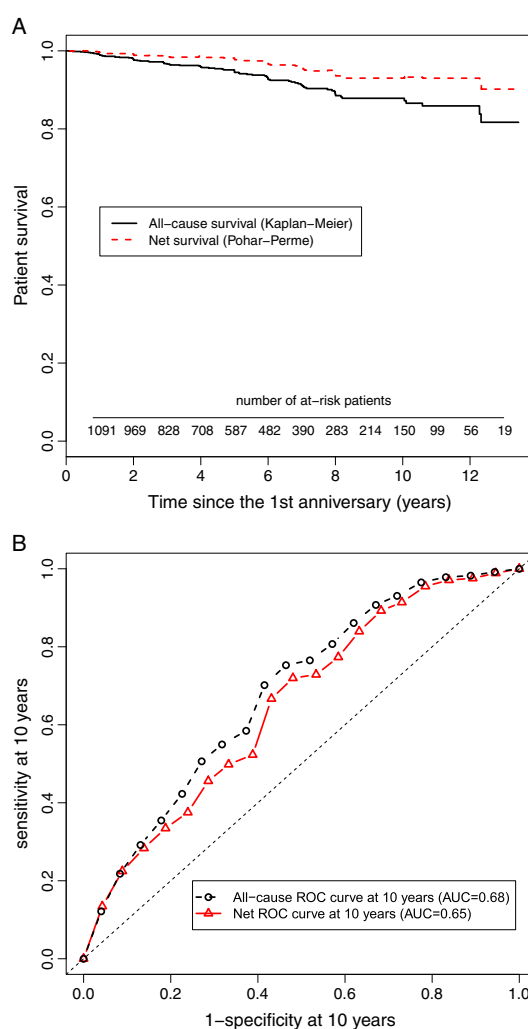
Variables	Coefficients	HR	CI95%
Age (years; reference class: <40)			
40–50	0.80	2.2	[1.5;3.3]
50–60	1.32	3.7	[2.6;5.4]
>60	1.91	6.7	[4.6;9.9]
Pretransplant diabetes	0.58	1.8	[1.1;2.9]
Positive HCV antibodies	0.44	1.5	[1.1;2.1]
NODAT at 1-year	0.45	1.5	[1.1;2.3]
Serum creatinemia at 1-year ( $\text{mg.dl}^{-1}$ )	0.56	1.7	[1.5;2.1]
Proteinuria >1g at 1-year	0.99	2.7	[1.8;4.0]
Use of tacrolimus at the first year	-0.48	0.6	[0.4;0.9]
Use of MMF at the first year	-0.78	0.4	[0.3;0.6]

HR, Hazard Ratio; CI, confidence interval; HCV, hepatitis C virus; NODAT, new onset diabetes; MMF, mycophenolate mofetil.



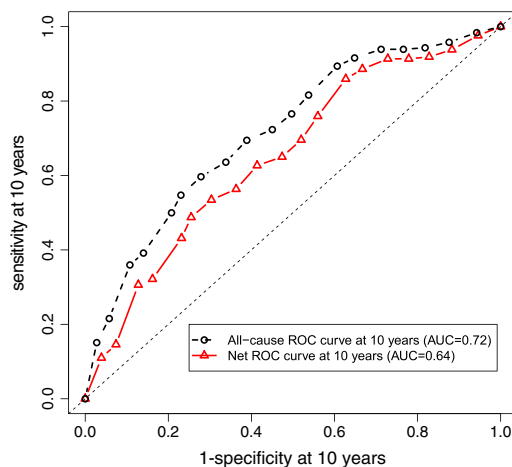
transplantation was 49.0 years ( $\pm 13.8$ ) and 62.4% of the patients were male. The median follow-up was 4.9 years (interquartile range: from 2.1 to 7.9). We observed 83 deaths. We defined the prognostic time at 10 years post transplantation.

Figure 2A presents the all-cause and net survival curves. The 10-year all-cause survival was 87.8% (95% confidence interval [85.1;90.7]), whereas the net survival was 93.0% (95% confidence interval [90.0;96.1]), illustrating that among the observed deaths, a considerable number were not related to KTR. More precisely, around 40% of deaths up to 10 years were unrelated to KTR. In Figure 2B, the area under the all-cause time-dependent ROC curve was 0.68 at 10 years (95% confidence interval [0.62;0.74]). Therefore, the capacity of the score to predict the all-cause mortality was acceptable. We estimated the area under the net time-dependent ROC curve at 0.65 (95% confidence interval [0.56;0.72]). Consequently, it appears difficult to validate this score in the prediction of KTR-related mortality, especially considering the lower bound of the 95% confidence interval.



**Figure 2.** Analysis of mortality in kidney transplant recipients ( $n = 1230$ ). (A) All-cause and net estimations of the survival functions of kidney transplant recipients according to time since the first anniversary. (B) All-cause and net time-dependent ROC curves corresponding to the Hernandez score for a prognosis of mortality up to 10 years.





**Figure 3.** Analysis of mortality in kidney transplant recipients ( $n = 1567$ ). All-cause and net time-dependent ROC curves corresponding to the recipient age for a prognosis of mortality up to 10 years.

We also evaluated the capacity of the recipient age at the time of the surgery to predict (i) all-cause mortality and (ii) KTR-related mortality. In order to do this, we used the same database as previously, including all transplanted patients (not only those at-risk at 1-year post-transplantation),  $n = 1567$ . We have given the all-cause and net time-dependent ROC curves in Figure 3. The area under the all-cause dependent ROC curve was 0.72 at 10 years (95% confidence interval [0.65;0.78]), whereas the area under the net time-dependent ROC curve was only 0.64 (95% confidence interval [0.54;0.74]). The two ROC curves are quite distant, and the distance appears more important than the one obtained for the score of Hernandez. The recipient age seems therefore to correctly predict the all-cause mortality, but its capacity to predict KTR-related mortality is clearly not as efficient.

## 5. Discussion

The prognostic of the all-cause mortality for patients with chronic disease is important for optimal healthcare management. Nevertheless, a tool to predict deaths related to the disease may also constitute a complementary information for medical decision-making. This paper describes an estimator of net time-dependent ROC curves to evaluate the accuracy of a marker to predict disease-related death by removing the expected mortality of a reference population. This methodology is useful when attribution of the deaths is impossible, which is often the case in long-term chronic disease analysis. In such situations, we conclude that ROC theory for competing risk recently proposed by Saha and Heagerty [13] and Foucher *et al.* [14] cannot be used.

In this paper, we proposed an alternative method, which uses the non-parametric estimator of net survival recently developed by Perme *et al.* [11] and the time-dependent ROC theory proposed by Heagerty *et al.* [12]. The area under the net ROC curve at the prognostic time  $t$  is interpretable: it corresponds to the probability that the marker of a patient that died because of the disease before time  $t$  is higher than the marker of a patient still alive. We tested two applications, but the use of net time-dependent ROC curves can be applied to other areas of medicine and biology, in particular to the analysis of cancer registries for which the use of additive relative survival model is well established. For such applications, the central assumption is a higher observed mortality compared with the expected mortality. This important assumption of additivity has to be checked before using net time-dependent ROC curves. It is important to notice that we assumed expected mortality as a fixed parameter. This assumption is possible regarding the completeness of the modality registry used as lifetime tables. For some applications, expected mortality may be estimated from another sample, and  $T_{P_j}$  should be considered as a random variable. Trébern-Launay *et al.* [17] recently proposed such a model. This issue exceeds the objectives of the present paper.

We validated the proposed methodology by simulating the scenarios. If the sample size is sufficiently high, at least 250 individuals according to our results, the net AUCt provided significant correction of the all-cause AUCt. However, this correction is not perfect because the net AUCt did not reach the asymptotic value; it tended more or less to get closer according to the scenario. This deviation is not a surprise because cause-specific approaches are preferable when cause of death is clearly identified. As all simulation studies show, we do not expect to propose an exhaustive validation. The aim of these analyses was only to provide further information for special studies such as the second application of this paper devoted to kidney transplant recipients.

We first applied this estimator to study the score proposed by Heagerty and Zheng to predict mortality in PBC patients [16]. We demonstrated that the score had a similar capacity to predict all-cause and PBC-related mortality. We expected this result because the all-cause mortality is mainly related to the disease. In this context, the use of time-dependent ROC curves or net time-dependent ROC curves is equivalent.

The second application concerned principally the score proposed by Hernández *et al.* to predict mortality beyond the first year of kidney transplantation [2]. By applying this score to a French prospective cohort, we validated the capacity of this score to predict all-cause mortality up to 10-year post transplantation (AUC = 0.68, 95% confidence interval [0.62; 0.74]). In contrast with the application to PBC data, a significant part of the all-cause mortality seemed to be unrelated to the kidney transplant status. It may have been due to ageing: 25% of the patients were older than 60 years of age. Nevertheless, the score obtained by Hernández *et al.* is mainly based on recipient age [2]. However, knowing that these older recipients have a greater risk of dying than younger patients is not informative. A more suitable approach would be to evaluate whether transplantation in older recipients is associated with excess mortality. By using the net time-dependent ROC method, we were unable to validate the score by Hernández to predict excess mortality related to KTR.

Four limitations of the proposed method need to be underlined. First, the censoring process was not considered as informative; that is, it does not depend on the event being studied. As for many models in time-to-event analysis, the use of the proposed net time-dependent ROC curves in the presence of informative censoring can have a noticeable effect on the results of the analysis. Second, the use of the nearest neighbour estimator, initially proposed by Akritas, is to estimate the bivariate survival function. The latter is known to have a weak convergence [18, 19]. Alternative approaches such as the one proposed by Blanche *et al.* [20] could be applied to estimate the net time-dependent ROC curve. Third, in this paper, we do not provide a formula for an asymptotic estimator of the net AUCt standard deviation. For this reason, bootstrap-based estimation of the confidence interval is available in our proposed R package. Finally, concerning this ROCT package, a limit is the use of general population life tables with a three-dimensional array: age, gender and year as previously described in detail by Therneau and Offord [21] and by Pohar and Stare [9]. Nevertheless, such life tables are the most widespread format available for all developing countries.

## Acknowledgements

We thank Dr J. Ashton-Chess for editing the manuscript. We also wish to thank S. Le Floch for the collection of the data in the DIVAT cohort and Dr Combescure and Dr Joly for their helpful advice. This work was supported by a grant from the French National Agency of Research (ANR-11-JSV1-0008-01) and by a grant from the French Ministry of Health (PHRC, PROG/11/85, 2011).

## References

1. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation* 2005; **79**(3):337–43. DOI: 10.1097/01.TP.0000151003.30089.31.
2. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, Morales JM, Moreso F, Pérez G, Torres A, *et al.* A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation* 2009; **88**(6):803–809. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b4ac2f.
3. Campistol JM, Albanell J, Arms W, Boletis I, De Fijter JW, Mortensen SA, Neumayer H, Oyen O, Pascual J, Pohanka E, Schena FP, Serón D, Sparacino V, *et al.* Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies - clinical guidance. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; **22**:36–41. DOI: 10.1093/ndt/gfm090.
4. Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *National Cancer Institute Monograph* 1961; **6**:101–121.

5. Buckley JD. Additive and multiplicative models for relative survival rates. *Biometrics* 1984; **40**(1):51–62.
6. Hakulinen T, Tenkanen L. Regression analysis of relative survival rates. *Journal of the Royal Statistical Society Series C* 1987; **36**:309–317.
7. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Statistics in Medicine* 2004; **23**(1):51–64. DOI: 10.1002/sim.1597.
8. Pohar M, Stare J, Henderson R. Goodness of fit of relative survival models. *Statistics in Medicine* 2005; **24**(24):3911–25. DOI: 10.1002/sim.2414.
9. Pohar M, Stare J. Relative survival analysis in R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2006; **81**(3):272–8. DOI: 10.1016/j.cmpb.2006.01.004.
10. Pohar M, Stare J. Making relative survival analysis relatively easy. *Computers in Biology and Medicine* 2007; **37**(12):1741–9. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2007.04.010.
11. Perme MP, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics* 2012; **68**(1):113–120. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2011.01640.x.
12. Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics* 2000; **56**(2):337–344. DOI: 10.1111/j.0006-341X.2000.00337.x.
13. Saha P, Heagerty PJ. Time-dependent predictive accuracy in the presence of competing risks. *Biometrics* 2010; **66**(4):999–1011. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2009.01375.x.
14. Foucher Y, Giral M, Soullillou JP, Daurès JP. Time-dependent ROC analysis for a three-class prognostic with application to kidney transplantation. *Statistics in Medicine* 2010; **29**(30):3079–87. DOI: 10.1002/sim.4052.
15. Akritas MG. Nearest neighbor estimation of a bivariate distribution under random censoring. *Annals of Statistics* 1994; **22**(3):1299–327. DOI: 10.1214/aos/11176325630.
16. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005; **61**(1):92–105. DOI: 10.1111/j.0006-341X.2005.030814.x.
17. Trébern-Launay K, Giral M, Dantal J, Foucher Y. Comparison of the risk factors effects between two populations: two alternative approaches illustrated by the analysis of first and second kidney transplant recipients. *BMC Medical Research Methodology* 2013; **13**:1471–2288. DOI: 10.1186/1471-2288-13-102.
18. Cai T, Gerds T, Zheng Y, Chen J. Robust prediction of t-year survival with data from multiple studies. *Biometrics* 2011; **67**(2):436–444. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2010.01462.x.
19. Hung H, Chiang C. Optimal composite markers for time-dependent receiver operating characteristic curves with censored survival data. *Scandinavian Journal of Statistics* 2010b; **37**(4):664–679. DOI: 10.1111/j.1467-9469.2009.00683.x.
20. Blanche P, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Review and comparison of ROC curve estimators for a time-dependent outcome with marker-dependent censoring. *Biometrical Journal* 2013; **55**(5):687–704. DOI: 10.1002/bimj.201200045.
21. Therneau T, Offord J. Expected survival based on hazard rates (update). *Technical Report, Section of Biostatistics, Mayo Clinic* 63, 1999.

## Annexe F

### Démonstration

Lien entre la fonction de risque instantané attendu  $\alpha_P$  et la fonction de risque instantané spécifique au décès  $\lambda_1$  :

$$\begin{aligned}
 \alpha_P(t|z_1, z_2) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, X = 1 | T > t)}{\Delta t} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T > t, X = 1)}{\Delta t} \times P(X = 1) \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, T > t | X = 1)}{\Delta t} \times \frac{P(X = 1)}{P(T > t)} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | X = 1)}{\Delta t} \times \frac{P(X = 1)}{P(T > t)} \\
 &= f_1(t) \frac{P(X = 1)}{P(T > t, X = 1) + P(T > t, X = 2)} \\
 &= \frac{P(X = 1) f_1(t)}{P(X = 1) P(T > t | X = 1) + P(X = 2) P(T > t | X = 2)} \\
 &= \frac{P(X = 1) \lambda_1(t) S_1(t)}{P(X = 1) S_1(t) + P(X = 2) S_2(t)}
 \end{aligned}$$



## **Annexe G**

### **Modèle à risques multiplicatifs - Analyse univariée**

Variable	RR	IC à 95%	p-value
<b>RELATIVES AU RECEVEUR</b>			
Sexe du receveur (homme / femme)	1,06	[0,88 ; 1,27]	0,5596
Age (années), ref : < 40			<0,0001
40 - 49	1,62	[1,12 ; 2,37]	0,0114
50 - 59	2,56	[1,82 ; 3,59]	<0,0001
≥ 60	3,73	[2,65 ; 5,23]	<0,0001
IMC (kg.m <sup>-2</sup> ), ref : 18 - 30			<0,0001
< 18	0,89	[0,58 ; 1,38]	0,6118
> 30	1,76	[1,39 ; 2,21]	<0,0001
Durée de dialyse avant inscription (année), ref : < 1			<0,0001
1 - 2	1,41	[1,14 ; 1,74]	0,0016
≥ 2	1,65	[1,34 ; 2,03]	<0,0001
Année d'inscription sur liste (année), ref : < 2004			0,0022
1er Janvier 2004 - 7 Juillet 2009	1,32	[1,11 ; 1,57]	0,0016
7 Juillet 2009 - 31 Décembre 2011	1,90	[1,26 ; 2,87]	0,0023
Groupe sanguin, ref : A et AB			0,0001
O	1,61	[1,34 ; 1,93]	<0,0001
B	1,43	[1,04 ; 1,96]	0,0286
Maladie initiale (ref : Glomérulonéphrite)			<0,0001
Néphropathie diabétique	2,03	[1,55 ; 2,65]	<0,0001
Néphropathie vasculaire	1,91	[1,40 ; 2,61]	<0,0001
Pyélonéphrite	0,97	[0,68 ; 1,39]	0,8826
Autre maladie et cause inconnue	1,20	[0,97 ; 1,50]	0,0985
Sérologie CMV du receveur (positive / négative)	1,21	[1,01 ; 1,45]	0,0350
Sérologie EBV du receveur (positive / négative)	1,00	[0,66 ; 1,51]	0,9858
Antécédent de diabète (positif / négatif)	1,67	[1,36 ; 2,04]	<0,0001
Antécédent d'hypertension artérielle (positif / négatif)	1,02	[0,81 ; 1,29]	0,8715
Antécédent vasculaire (positif / négatif)	1,40	[1,13 ; 1,73]	0,0023
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,71	[1,44 ; 2,04]	<0,0001
Antécédent de dyslipémie (positif / négatif)	1,34	[1,12 ; 1,60]	0,0013
Antécédent de néoplasie (positif / négatif)	1,06	[0,80 ; 1,42]	0,6762
Antécédent d'hépatite B ou C (positif / négatif)	1,17	[0,79 ; 1,73]	0,4437
Technique d'épuration (hémodialyse/dialyse péritonéale)	1,25	[0,89 ; 1,75]	0,1946
Immunisation anti-HLA de classe I (positif / négatif)	2,51	[2,05 ; 3,08]	<0,0001
Immunisation anti-HLA de classe II (positif / négatif)	2,07	[1,65 ; 2,59]	<0,0001
<b>RELATIVES AU DONNEUR</b>			
Sexe du donneur (homme / femme)	0,86	[0,72 ; 1,02]	0,0907
Age (années), ref : 50			<0,0001
50 - 59	1,78	[1,5 ; 2,12]	<0,0001
> 60	2,38	[2,03 ; 2,79]	<0,0001
Cause de décès du donneur (cérébro-vasculaire / autres)	1,32	[1,11 ; 1,58]	0,0023
Sérologie CMV du donneur (positive / négative)	1,32	[1,11 ; 1,58]	0,0016
Sérologie EBV du donneur (positive / négative)	1,45	[1,03 ; 2,03]	0,0314
Protéinurie du donneur (positive / négative)	0,98	[0,81 ; 1,18]	0,8126
Créatininémie du donneur (≥ 133 μmol/L / < 133 μmol/L)	0,81	[0,62 ; 1,07]	0,1407
Prescription d'adrénaline avant décès (oui / non)	0,74	[0,60 ; 0,91]	0,0049
<b>RELATIVES A LA TRANSPLANTATION</b>			
Nombre d'incompatibilités HLA-ABDR (> 4 / ≤ 4)	1,07	[0,84 ; 1,36]	0,5861
Incompatibilité HLA sur locus A ≥ 1 (oui / non)	1,00	[0,81 ; 1,24]	0,9951
Incompatibilité HLA sur locus B ≥ 1 (oui / non)	1,10	[0,83 ; 1,47]	0,4971
Incompatibilité HLA sur locus DR ≥ 1 (oui / non)	1,23	[1,00 ; 1,51]	0,0468
Traitement d'induction déplétant (oui / non)	0,95	[0,76 ; 1,19]	0,6319
Temps d'ischémie froide (heures), ref : < 24			<0,0001
24 - 36	1,02	[0,83 ; 1,26]	0,8177
> 36	1,53	[1,13 ; 2,07]	0,0055

CMV, Cytomegalovirus ; EBV, Epstein-Barr Virus ; HLA, Human Leukocyte Antigen ;  
IMC, Indice de Masse Corporelle.

TABLEAU G.1 – Résultats univariés du modèle de survie relative à risques multiplicatifs selon une approche paramétrique basé sur 3941 patients transplantés rénaux.

## Annexe H

### Survie patient chez les transplantés

Variable	Risque Relatif	IC à 95%	p-value
Age du receveur(années,) ref : < 40			
40 - 49	1,72	[1,17-2,51]	0,0055
50 - 59	2,46	[1,70-3,55]	<0,0001
≥ 60	3,81	[2,58-5,63]	<0,0001
IMC (kg.m <sup>-2</sup> ), ref : 18 - 30			
< 18	1,46	[0,93-2,30]	0,0974
> 30	1,48	[1,17-1,88]	0,0013
Durée de dialyse avant inscription (année) ref : <1			
1 - 2	1,38	[1,10-1,72]	0,0052
≥ 2	1,77	[1,41-2,22]	<0,0001
Année d'inscription sur liste d'attente (année), ref : < 2004			
1er Janvier 2004 - 7 Juillet 2009	1,27	[1,02-1,57]	0,0307
7 Juillet 2009 - 31 Décembre 2011	0,85	[0,53-1,37]	0,5057
Groupe sanguin, ref : A et AB			
O	1,18	[0,98-1,43]	0,0785
B	1,14	[0,83-1,56]	0,4211
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,63	[1,35-1,96]	<0,0001
Immunisation anti-HLA de classe I (positif / négatif)	1,65	[1,30-2,09]	<0,0001
Immunisation anti-HLA de classe II (positif / négatif)	1,02	[0,79-1,33]	0,8627
Sexe du receveur (homme / femme)	1,33	[1,09-1,63]	0,0056
Age du donneur (années), ref : < 50 ans			
50 - 59	1,61	[1,24-2,10]	0,0004
≥ 60	1,88	[1,43-2,47]	<0,0001
Sérologie CMV du donneur (positive / négative)	1,26	[1,05-1,50]	0,01334
Temps d'ischémie froide (heures), ref : < 24			
24 - 36	0,98	[0,79-1,21]	0,8636
> 36	1,34	[0,98-1,82]	0,0639

\* p < 0,05 (Test de Wald) IC, Intervalle de Confiance; CMV, Cytomegalovirus;  
IMC, Indice de Masse Corporelle

TABLEAU H.1 – Analyse multivariée de la survie patient estimée à partir d'un modèle de Cox appliqué aux patients transplantés (N = 3884, 57 patients ont été exclus car ils présentaient au moins une donnée manquante pour l'une des variables du modèle).





# Bibliographie

- [1] B Stengel and P Landais. Recueil d'information sur la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale. *Néphrologie*, 20 :29–40, 1999.
- [2] N Mazzuchi, F Gonzalez-Martinez, E Carbonell, L Curi, J Fernandez-Cean, and S Orihuela. Comparison of survival for haemodialysis patients vs renal transplant recipients treated in uruguay. *Nephrol Dial Transplant*, 14(12) :2849–2854, 1999.
- [3] AO Ojo, JA Hanson, H Meier-Kriesche, CN Okechukwu, RA Wolfe, AB Leichtman, LY Agodoa, B Kaplan, and FK Port. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*, 12(3) :589–597, Mar 2001.
- [4] RA Wolfe, VB Ashby, EL Milford, AO Ojo, RE Ettenger, LY Agodoa, PJ Held, and FK Port. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341(23) :1725–1730, Dec 1999.
- [5] JI Cameron, C Whiteside, J Katz, and GM Devins. Differences in quality of life across renal replacement therapies : a meta-analytic comparison. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(4) :629–637, 2000.
- [6] M Tonelli, N Wiebe, G Knoll, A Bello, S Browne, D Jadhav, S Klarenbach, and J Gill. Systematic review : kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American Journal of Transplantation*, 11(10) :2093–2109, 2011.
- [7] A Laupacis, P Keown, N Pus, H Krueger, B Ferguson, C Wong, and N Muirhead. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int*, 50(1) :235–242, Jul 1996.

- [8] WC Winkelmayr, MC Weinstein, MA Mittleman, RJ Glynn, and JS Pliskin. Health economic evaluations : the special case of end-stage renal disease treatment. *Medical Decision Making*, 22(5) :417–430, 2002.
- [9] G Wong, K Howard, JR Chapman, S Chadban, N Cross, A Tong, AC Webster, and JC Craig. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS ONE*, 7(1) :e29591, 2012.
- [10] P Schnuelle, D Lorenz, M Trede, and FJ Van Der Woude. 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. *J Am Soc Nephrol*, 9(11) :2135–2141, 1998.
- [11] GC Oniscu, H Brown, and JLR Forsythe. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 16(6) :1859–1865, Jun 2005.
- [12] S Bayat, M Kessler, S Briançon, and L Frimat. Survival of transplanted and dialysed patients in a french region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(1) :292–300, 2010.
- [13] GC Oniscu, H Brown, and JLR Forsythe. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients ? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(4) :945–951, 2004.
- [14] DW Johnson, K Herzig, D Purdie, AM Brown, RJ Rigby, DL Nicol, and CM Hawley. A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation*, 69(5) :794–799, 2000.
- [15] D Schaubel, M Desmeules, Y Mao, J Jeffery, and S Fenton. Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. a controlled comparison of transplantation and dialysis. *Transplantation*, 60(12) :1389–hyhen, 1995.
- [16] PS Rao, RM Merion, VB Ashby, FK Port, RA Wolfe, and LK Kayler. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age : results from the scientific registry of transplant recipients. *Transplantation*, 83(8) :1069–1074, 2007.

- [17] J Macrae, AL Friedman, EA Friedman, and P Eggers. Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged 75 years and older in the united states. *International urology and nephrology*, 37(3) :641–648, 2005.
- [18] FG Cosio, A Alamir, S Yim, TE Pesavento, ME Falkenhain, ML Henry, EA Elkhammas, EA Davies, GL Bumgardner, and RM Ferguson. Patient survival after renal transplantation : I. the impact of dialysis pre-transplant. *Kidney international*, 53(3) :767–772, 1998.
- [19] SA Gruber, KL Brown, JM El-Amm, A Singh, K Mehta, K Morawski, E Cincotta, S Nehlsen-Cannarella, JE Losanoff, MS West, and MD Doshi. Equivalent outcomes with primary and retransplantation in african-american deceased-donor renal allograft recipients. *Surgery*, 146(4) :646–652 ; discussion 652–653, Oct 2009.
- [20] CW Glanton, TC Kao, D Cruess, LYC Agodoa, and KC Abbott. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int*, 63(2) :647–653, Feb 2003.
- [21] SJ Pelletier, MA Maraschio, DE Schaubel, DM Dykstra, JD Punch, RA Wolfe, FK Port, and RM Merion. Survival benefit of kidney and liver transplantation for obese patients on the waiting list. *Clin Transpl*, pages 77–88, 2003.
- [22] Y Foucher, A Akl, V Rousseau, K Trébern-Launay, M Lorent, M Kessler, M Ladrière, C Legendre, H Kreis, L Rostaing, N Kamar, G Mourad, V Garrigue, E Morelon, F Buron, Jean-P Daurès, JP Soullillou, and M Giral. An alternative approach to estimate age-related mortality of kidney transplant recipients compared to the general population : results in favor of old-to-old transplantations. *Transplant International*, 27(2) :219–225, 2014.
- [23] F Roudot-Thoraval, P Romano, F Spaak, D Houssin, and I Durand-Zaleski. Geographic disparities in access to organ transplant in france. *Transplantation*, 76(9) :1385–1388, 2003.
- [24] M Hourmant, F de Cornelissen, P Brunet, K Pavaday, F Assogba, C Couchoud, C Jacqueline, and REIN network. *Access to the waiting list and renal transplantation*, chapter 7, pages 219–260. REIN Annual report 2011, 2011.

- [25] S Bayat, L Frimat, N Thilly, C Loos, S Briançon, and M Kessler. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a french community-based network of care. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(10) :2900–2907, 2006.
- [26] GC Oniscu, AAH Schalkwijk, RJ Johnson, H Brown, and JLR Forsythe. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in scotland : cohort study. *Bmj*, 327(7426) :1261, 2003.
- [27] VS Stel, PC van Dijk, JG van Manen, FW Dekker, D Ansell, F Conte, R Kramar, T Leivestad, E Vela, JD Briggs, et al. Prevalence of co-morbidity in different european rrt populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrology dialysis transplantation*, 20(12) :2803–2811, 2005.
- [28] EL Kaplan and P Meier. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53(282) :457–481, Jun 1958.
- [29] DR Cox. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2) :187–220, Jan 1972.
- [30] DP Foley, PR Patton, HU Meier-Kriesche, Q Li, B Shenkman, S Fujita, A Reed, AW Hemming, RD Kim, and RJ Howard. Long-term outcomes of kidney transplantation in recipients 60 years of age and older at the university of florida. *Clinical transplants*, page 101, 2005.
- [31] DW Gjertson. A multi-factor analysis of kidney regraft outcomes. *Clin Transpl*, pages 335–349, 2002.
- [32] JM Morales, R Marcen, D del Castillo, A Andres, M Gonzalez-Molina, F Oppenheimer, D Seron, S Gil-Vernet, I Lampreave, FJ Gainza, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age : a prospective multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(suppl 4) :iv39–iv46, 2012.
- [33] SV Fuggle, JE Allen, RJ Johnson, D Collett, PD Mason, C Dudley, CJ Rudge, JA Bradley, and CJE Watson. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the uk. *Transplantation*, 89(6) :694–701, Mar 2010.
- [34] V Lufft, G Tusch, G Offner, and R Brunkhorst. Kidney transplantation in children : impact of young recipient age on graft survival. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(10) :2141–2146, 2003.

- [35] V Fabrizii, WC Winkelmayr, R Klauser, J Kletzmayer, MD Saemann, R Steininger, R Kramar, WH Horl, and J Kovarik. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients : does age matter ? *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(4) :1052–1060, 2004.
- [36] Y Foucher, C Combescure, J Ashton-Chess, and M Giral. Prognostic markers : data misinterpretation often leads to overoptimistic conclusions. *Am J Transplant*, 12(4) :1060–1, 2012.
- [37] E Dantan, C Combescure, M Lorent, J Ashton-Chess, P Daguin, JM Classe, M Giral, and Y Foucher. An original approach was used to better evaluate the capacity of a prognostic marker using published survival curves. *Journal of Clinical Epidemiology*, 67(4) :441–448, 2014.
- [38] Y Foucher, P Daguin, M Kessler, M Ladriere, C Legendre, H Kreis, D Durand, L Laveyssiere, G Mourad, V Garrigue, JP Soullillou, and M Giral. How well do pre- and peritransplant variables predict the long-term results of kidney transplantation ? *Clinical transplants*, page 113 ?118, 2008.
- [39] Y Foucher, P Daguin, A Akl, M Kessler, M Ladrière, C Legendre, H Kreis, L Rostaing, N Kamar, G Mourad, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int*, 78(12) :1288–1294, 2010.
- [40] D Hernández, A Sánchez-Fructuoso, JM González-Posada, M Arias, JM Campistol, M Rufino, JM Morales, F Moreso, G Pérez, A Torres, et al. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation*, 88(6) :803, 2009.
- [41] ES Baskin-Bey, W Kremers, and SL Nyberg. A recipient risk score for deceased donor renal allocation. *American Journal of Kidney Diseases*, 49(2) :284–293, 2007.
- [42] J Moore, X He, X Liu, S Shabir, S Ball, P Cockwell, N Inston, MA Little, A Johnston, and R Borrows. Mortality prediction after kidney transplantation : comparative clinical use of 7 comorbidity indices. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 9(1) :32–41, 2011.

- [43] TA Hutchinson, DC Thomas, and B Macgibbon. Predicting survival in adults with end-stage renal disease : An age equivalence index. *Annals of Internal Medicine*, 96(4) :417–423, 1982.
- [44] ME Charlson, P Pompei, KL Ales, and CR MacKenzie. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. *Journal of chronic diseases*, 40(5) :376–383, 1987.
- [45] SJ Davies, L Russell, J Bryan, L Phillips, and GI Russell. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients : their interrelationship and prediction of survival. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 26(2) :353–361, 1995.
- [46] LF Wright. Survival in patients with end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 17(1) :25–28, 1991.
- [47] RN Foley, PS Parfrey, D Hefferton, I Singh, A Simms, and BJ Barrett. Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 23(6) :836–845, 1994.
- [48] J Estève, E Benhamou, M Croasdale, and L Raymond. Relative survival and the estimation of net survival : elements for further discussion. *Stat Med*, 9(5) :529–538, May 1990.
- [49] DW Gjertson, DM Dabrowska, X Cui, and JM Cecka. Four causes of cadaveric kidney transplant failure : A competing risk analysis. *American Journal of Transplantation*, 2(1) :84–93, 2002.
- [50] J Berkson. The calculation of survival rates. In *Carcinoma and Other Malignant Lesions of the Stomach*, pages 467–484. Walters W, Gray HK, Priestley JT, Philadelphia, 1942.
- [51] F Ederer, LM Axtell, and SJ Cutler. The relative survival rate : a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr*, 6 :101–121, Sep 1961.
- [52] T Hakulinen. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*, 38(4) :933–942, Dec 1982.
- [53] T Hakulinen and L Tenkanen. Regression analysis of relative survival rates. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 36(3) :309–317, Jan 1987.

- [54] NE Breslow and NE Day. Indirect standardization and multiplicative models for rates, with reference to the age adjustment of cancer incidence and relative frequency data. *J Chronic Dis*, 28(5-6) :289–303, Jun 1975.
- [55] NE Breslow. Analysis of survival data under the proportional hazards model. *Int Stat Rev*, 43 :45–58, 1975.
- [56] PK Andersen, K Borch-Johnsen, T Deckert, A Green, P Hougaard, N Keiding, and S Kreiner. A cox regression model for the relative mortality and its application to diabetes mellitus survival data. *Biometrics*, 41(4) :921–932, Dec 1985.
- [57] PS Rao, DE Schaubel, G Wei, and SS Fenton. Evaluating the survival benefit of kidney retransplantation. *Transplantation*, 82(5) :669–674, Sep 2006.
- [58] FK Port, RA Wolfe, EA Mauger, DP Berling, and K Jiang. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*, 270(11) :1339–1343, 1993.
- [59] RM Merion, VB Ashby, RA Wolfe, DA Distant, TE Hulbert-Shearon, RA Metzger, AO Ojo, and FK Port. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*, 294(21) :2726–2733, Dec 2005.
- [60] JS Gill, M Tonelli, N Johnson, B Kiberd, D Landsberg, and BJ Pereira. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int*, 68(5) :2345–2351, Nov 2005.
- [61] CG Rabbat, KE Thorpe, JD Russell, and DN Churchill. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in ontario, canada. *J Am Soc Nephrol*, 11(5) :917–922, 2000.
- [62] SP McDonald and GR Russ. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in australia and new zealand, 1991–2001. *Nephrol Dial Transplant*, 17(12) :2212–2219, 2002.
- [63] C Medin, CG Elinder, B Hylander, B Blom, and H Wilczek. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 15(5) :701–704, 2000.



- [64] PJ Held, F Brunner, M Odaka, JR García, FK Port, and DS Gaylin. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the united states, europe, and japan, 1982 to 1987. *American Journal of Kidney Diseases*, 15(5) :451–457, 1990.
- [65] D Marcelli, D Stannard, F Conte, PJ Held, F Locatelli, and FK Port. Esrd patient mortality with adjustment for comorbid conditions in lombardy (italy) versus the united states. *Kidney international*, 50(3) :1013, 1996.
- [66] K Trébern-Launay. *Apports des modèles de survie relative dans la modélisation des patients transplantés rénaux : Application à la cohorte DIVAT*. PhD thesis, Université de Nantes, 2013.
- [67] JR Nyengaard and TF Bendtsen. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*, 232(2) :194–201, Feb 1992.
- [68] P Vereerstraeten, M Wissing, L De Pauw, D Abramowicz, and P Kinnaert. Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss from both rejection and technical failure. *Clin Transpl*, 13(2) :181–186, Apr 1999.
- [69] EF Campos, H Tedesco-Silva, PG Machado, M Franco, JO Medina-Pestana, and M Gerbase-DeLima. Post-transplant anti-hla class ii antibodies as risk factor for late kidney allograft failure. *Am J Transplant*, 6(10) :2316–2320, Oct 2006.
- [70] HU Meier-Kriesche, AO Ojo, SF Leavey, JA Hanson, AB Leichtman, JC Magee, DM Cibrik, and B Kaplan. Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. *Transplantation*, 71(3) :429–432, Feb 2001.
- [71] BA Bradley. Rejection and recipient age. *Transpl Immunol*, 10(2-3) :125–132, Aug 2002.
- [72] HU Meier-Kriesche, AO Ojo, J Hanson, D Cibrik, K K. Lake, LY Agodoa, A Leichtman, and B Kaplan. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*, 69(5) :885–889, Mar 2000.
- [73] F Moreso, F Ortega, and A Mendiluce. Recipient age as a determinant factor of patient and graft survival. *Nephrol Dial Transplant*, 19 Suppl 3 :iii16–iii20, Jun 2004.
- [74] HU Meier-Kriesche, DM Cibrik, AO Ojo, JA Hanson, JC Magee, SM Rudich, AB Leichtman, and B Kaplan. Interaction between donor and recipient age in determining the risk of chronic renal allograft failure. *J Am Geriatr Soc*, 50(1) :14–17, Jan 2002.

- [75] HU Meier-Kriesche, AO Ojo, DM Cibrik, JA Hanson, AB Leichtman, JC Magee, FK Port, and B Kaplan. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation*, 70(2) :306–310, Jul 2000.
- [76] D Hernandez, M Rufino, S Bartolomei, V Lorenzo, A Gonzalez-Rinne, and A Torres. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation*, 79(3) :337–343, 2005.
- [77] D Hernández, M Rufino, JM González-Posada, S Estupinán, G Pérez, D Marrero-Miranda, A Torres, and J Pascual. Predicting delayed graft function and mortality in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*, 22(1) :21–26, 2008.
- [78] EM Briganti, GR Russ, JJ McNeil, RC Atkins, and SJ Chadban. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*, 347(2) :103–109, Jul 2002.
- [79] HU Meier-Kriesche, FK Port, AO Ojo, SM Rudich, JA Hanson, DM Cibrik, AB Leichtman, and B Kaplan. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney international*, 58(3) :1311–1317, 2000.
- [80] BL Kasiske, JJ Snyder, AJ Matas, MD Ellison, JS Gill, and AT Kausz. Preemptive kidney transplantation : the advantage and the advantaged. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(5) :1358–1364, 2002.
- [81] M Kessler, L Frimat, V Panescu, and S Briançon. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in esrd : Epidemiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale en lorraine (epirel) : results of a 2-year, prospective, community-based study. *American journal of kidney diseases*, 42(3) :474–485, 2003.
- [82] A Goldfarb-Rumyantzev, JF Hurdle, J Scandling, Z Wang, B Baird, L Barenbaum, and AK Cheung. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 20(1) :167–175, Jan 2005.
- [83] MZ Molnar, R Mehrotra, U Duong, S Bunnapradist, LR Lukowsky, M Krishnan, CP Kovesdy, and K Kalantar-Zadeh. Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7(2) :332–341, 2012.
- [84] W Van Biesen, N Veys, R Vanholder, and N Lameire. The impact of the pre-transplant renal replacement modality on outcome after cadaveric kidney transplantation : the ghent experience. *Contrib Nephrol*, 2006.

- [85] R Schiel, S Heinrich, T Steiner, U Ott, and G Stein. Post-transplant diabetes mellitus : risk factors, frequency of transplant rejections, and long-term prognosis. *Clin Exp Nephrol*, 9(2) :164–169, Jun 2005.
- [86] F Pessione, S Cohen, D Durand, M Hourmant, M Kessler, C Legendre, G Mourad, C Noël, MN Peraldi, C Pouteil-Noble, P Tuppin, and C Hiesse. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation*, 75(3) :361–367, Feb 2003.
- [87] A Brar, RM Jindal, EA Elster, F Tedla, D John, N Sumrani, and MO Salifu. Effect of peripheral vascular disease on kidney allograft outcomes : A study of us renal data system. *Transplantation*, 95 :810–815, 2013.
- [88] M Giral, JM Nguyen, P Daguin, M Hourmant, D Cantarovich, J Dantal, G Blancho, R Josien, D Ancelet, and JP Souillou. Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (cmv) disease after kidney transplantation but prevents cmv-induced chronic graft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 12(8) :1758–1763, Aug 2001.
- [89] J McGee, V Mave, CL Yau, M Killackey, A Paramesh, J Buell, DP Slakey, LL Hamm, and R Zhang. Cytomegalovirus disease in african-american kidney transplant patients. *Transplant Infectious Disease*, 14(6) :604–610, 2012.
- [90] P Gatault, JM Halimi, C Forconi, G Thibault, C Barbet, E Mérieau, C Gaudy-Graffin, JF Marlière, A Goudeau, F Bruyère, et al. Cmv infection in the donor and increased kidney graft loss : Impact of full hla-i mismatch and posttransplantation cd8+ cell reduction. *American Journal of Transplantation*, 2013.
- [91] GV Mann. The influence of obesity on health (first of two parts). *The New England journal of medicine*, 291(4) :178, 1974.
- [92] DW Johnson, NM Isbel, AM Brown, TD Kay, K Franzen, CM Hawley, SB Campbell, D Wall, A Griffin, and DL Nicol. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation*, 74(5) :675–681, Sep 2002.
- [93] HH Drafts, MR Anjum, JJ Wynn, LL Mulloy, JN Bowley, and AL Humphries. The impact of pre-transplant obesity on renal transplant outcomes. *Clin Transpl*, 11(5 Pt 2) :493–496, Oct 1997.

- [94] C Süsal and G Opelz. Kidney graft failure and presensitization against hla class i and class ii antigens. *Transplantation*, 73(8) :1269–1273, Apr 2002.
- [95] PI Terasaki and J Cai. Humoral theory of transplantation : further evidence. *Curr Opin Immunol*, 17(5) :541–545, Oct 2005.
- [96] PI Terasaki and M Ozawa. Predictive value of hla antibodies and serum creatinine in chronic rejection : results of a 2-year prospective trial. *Transplantation*, 80(9) :1194–1197, Nov 2005.
- [97] M Zeier, B Döhler, G Opelz, and E Ritz. The effect of donor gender on graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 13(10) :2570–2576, Oct 2002.
- [98] J Neugarten, T Srinivas, V Tellis, S Silbiger, and S Greenstein. The effect of donor gender on renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol*, 7(2) :318–324, Feb 1996.
- [99] HS Mackenzie, H Azuma, HG Rennke, NL Tilney, and BM Brenner. Renal mass as a determinant of late allograft outcome : insights from experimental studies in rats. *Kidney Int Suppl*, 52 :S38–S42, Dec 1995.
- [100] M Giral, JM Nguyen, G Karam, M Kessler, B Hurault de Ligny, M Buchler, F Bayle, C Meyer, Y Foucher, ML Martin, P Daguin, and JP Souillou. Impact of graft mass on the clinical outcome of kidney transplants. *J Am Soc Nephrol*, 16(1) :261–268, Jan 2005.
- [101] M Giral, Y Foucher, G Karam, Y Labrune, M Kessler, B Hurault de Ligny, M Büchler, F Bayle, C Meyer, N Trehet, P Daguin, K Renaudin, A Moreau, and JP Souillou. Kidney and recipient weight incompatibility reduces long-term graft survival. *J Am Soc Nephrol*, 21(6) :1022–1029, Jun 2010.
- [102] MB Sikora, A Shaaban, S Beddhu, H Bourija, G Wei, B Baird, CM Truax, and FS Shihab. Effect of donor kidney volume on recipient outcome : Does the "dose" matter? *Transplantation*, 2012.
- [103] JW de Fijter, MJ Mallat, II Doxiadis, J Ringers, FR Rosendaal, FH Claas, and LC Paul. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 12(7) :1538–1546, Jul 2001.
- [104] JW de Fijter. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging*, 22(5) :433–449, 2005.

- [105] WH Lim, G Dogra, SJ Chadban, SB Campbell, P Clayton, S Cohney, GR Russ, and SP McDonald. Lack of impact of donor age on patient survival for renal transplant recipients > 60 years. *Transpl Int*, 2012.
- [106] CJE Watson, RJ Johnson, R Birch, D Collett, and JA Bradley. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*, 93(3) :314, 2012.
- [107] DS Keith, A Demattos, M Golconda, J Prather, and D Norman. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 15(4) :1086–1091, Apr 2004.
- [108] PS Rao, DE Schaubel, MK Guidinger, KA Andreoni, RA Wolfe, RM Merion, FK Port, and RS Sung. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys : the kidney donor risk index. *Transplantation*, 88(2) :231–236, Jul 2009.
- [109] S Hariharan, MA McBride, WS Cherikh, CB Tolleris, BA Bresnahan, and CP Johnson. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*, 62(1) :311–318, Jul 2002.
- [110] YW Cho and JM Cecka. Cadaver-donor renal retransplants. *Clin Transpl*, pages 469–484, 1993.
- [111] AJ Matas, B Kasiske, and L Miller. Proposed guidelines for re-evaluation of patients on the waiting list for renal cadaver transplantation. *Transplantation*, 73(5) :811–812, 2002.
- [112] JM Cecka and PI Terasaki. The unos scientific renal transplant registry. united network for organ sharing. *Clin Transpl*, pages 1–18, 1995.
- [113] MT Sellers, E Velidedeoglu, RD Bloom, RA Grossman, JW Markmann, A Naji, AM Frank, AB Kass, HM Nathan, RD Hasz, JD Abrams, and JF Markmann. Expanded-criteria donor kidneys : a single-center clinical and short-term financial analysis—cause for concern in retransplantation. *Transplantation*, 78(11) :1670–1675, Dec 2004.
- [114] RA Metzger, FL Delmonico, S Feng, FK Port, JJ Wynn, and RM Merion. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*, 3(s4) :114–125, 2003.
- [115] E Huang, N Poommipanit, MS Sampaio, HTien Kuo, P Reddy, HA Gritsch, PT Pham, A Wilkinson, G Danovitch, and S Bunnapradist. Intermediate-term outcomes associated

- with kidney transplantation in recipients 80 years and older : an analysis of the optn/unos database. *Transplantation*, 90(9) :974–979, Nov 2010.
- [116] MZ Molnar, E Streja, CP Kovesdy, A Shah, E Huang, S Bunnapradist, M Krishnan, JD Kopple, and K Kalantar-Zadeh. Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes. *Am J Kidney Dis*, 59(6) :841–848, 2012.
- [117] JD Mezhich, JD Pirsch, LA Fernandez, DP Foley, JM Bellingham, JS Odorico, GE Levenson, A Munoz-del Rio, HW Sollinger, DB Kaufman, et al. Differential outcomes of expanded-criteria donor renal allografts according to recipient age. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012.
- [118] N Smail, J Tchervenkov, S Paraskevas, D Baran, I Mucsi, M Hassanain, P Chaudhury, and M Cantarovich. Impact of early graft function on 10-year graft survival in recipients of kidneys from standard-or expanded-criteria donors. *Transplantation*, 96 :176–181, 2013.
- [119] JC Magee, ML Barr, GP Basadonna, MR Johnson, S Mahadevan, MA McBride, DE Schaubel, and AB Leichtman. Repeat organ transplantation in the united states, 1996-2005. *Am J Transplant*, 7(5 Pt 2) :1424–1433, 2007.
- [120] S Coupel, M Giral-Classe, G Karam, JF Morcet, J Dantal, D Cantarovich, G Blancho, JD Bignon, P Daguin, JP Soulillou, and M Hourmant. Ten-year survival of second kidney transplants : impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int*, 64(2) :674–680, Aug 2003.
- [121] AS Goldfarb-Rumyantzev, JF Hurdle, BC Baird, G Stoddard, Z Wang, JD Scandling, LL Barenbaum, and AK Cheung. The role of pre-emptive re-transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 21(5) :1355–1364, May 2006.
- [122] CD Miles, DE Schaubel, X Jia, AO Ojo, FK Port, and PS Rao. Mortality experience in recipients undergoing repeat transplantation with expanded criteria donor and non-ecd deceased-donor kidneys. *Am J Transplant*, 7(5) :1140–1147, May 2007.
- [123] D Wang, TZ Xu, JH Chen, WZ Wu, SL Yang, WH Lin, JQ Cai, and JM Tan. Factors influencing second renal allograft survival : a single center experience in china. *Transpl Immunol*, 20(3) :150–154, Jan 2009.

- [124] J Ciciarelli and Y Cho. Hla matching : univariate and multivariate analyses of unos registry data. *Clin Transpl*, pages 325–333, 1991.
- [125] O Moranne, N Maillard, C Fafin, L Thibaudin, E Alamartine, and C Mariat. Rate of renal graft function decline after 1 year is a strong predictor of all-cause mortality. *Am J Transplant*, 2013.
- [126] AC Baker, A de Mattos, S Watkins, JB German, C Troppmann, and R Perez. Pretransplant free fatty acids (ffa) and allograft survival in renal transplantation. *J Surg Res*, 164(2) :182–187, Dec 2010.
- [127] G Opelz. Impact of hla compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. *Transplantation*, 64(10) :1473–1475, Nov 1997.
- [128] A Debout, Foucher Y, K Trébern-Launay, C Legendre, H Kreis, G Mourad, V Garrigue, E Morelon, F Buron, L Rostaing, N Kamar, M Kessler, M Ladrière, A Poignas, A Blidi, JP Soulillou, M Giral, and E Dantan. Each additional hour of cold ischemia time increases the risk of graft failure and mortality after renal transplantation. *Lancet*, (Submitted), 2013.
- [129] M Giral-Classe, M Hourmant, D Cantarovich, J Dantal, G Blancho, P Daguin, D Ancelet, and JP Soulillou. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int*, 54(3) :972–978, Sep 1998.
- [130] AK Salahudeen, N Haider, and W May. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney international*, 65(2) :713–718, 2004.
- [131] M Giral, JP Bertola, Y Foucher, D Villers, E Bironneau, Y Blanloeil, G Karam, P Daguin, L Lerat, and JP Soulillou. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function : results of a monocentric analysis. *Transplantation*, 83(9) :1174–1181, May 2007.
- [132] M Chapal, F Le Borgne, C Legendre, H Kreis, G Mourad, V Garrigue, E Morelon, F Buron, L Rostaing, N Kamar, M Kessler, M Ladrière, JP Soulillou, K Launay, P Daguin, L Offredo, M Giral, and Foucher Y. The dgfs : A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from heart beating deceased donors. *Kidney Int*, (Revision), 2013.

- [133] NM Butala, PP Reese, MD Doshi, and CR Parikh. Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation ? instrumental variable analysis. *Transplantation*, 95 :1008–1014, 2013.
- [134] Y Foucher, A Akl, V Rousseau, K Trébern-Launay, M Kessler, M Ladrière, C Legendre, H Kreis, L Rostaing, N Kamar, G Mourad, V Garrigue, E Morelon, F Buron, JP Daurès, JP Soulillou, , and M Giral. Ageing and mortality post kidney transplantation : a relative survival approach for an alternative appraisal of the relationship. *Clin Transpl*, (Revision), 2013.
- [135] DC Brennan, JA Daller, KD Lake, D Cibrik, and D Del Castillo. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 355(19) :1967–1977, 2006.
- [136] C Noel, D Abramowicz, D Durand, G Mourad, P Lang, M Kessler, B Charpentier, G Touchard, F Berthoux, P Merville, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(6) :1385–1392, 2009.
- [137] G Mourad, E Morelon, C Noel, D Glotz, and Y Lebranchu. The role of thymoglobulin induction in kidney transplantation : an update. *Clinical transplantation*, 26(5) :E450–E464, 2012.
- [138] PJ Heagerty, T Lumley, and MS Pepe. Time-dependent roc curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*, 56(2) :337–344, Jun 2000.
- [139] MG Akritas. Nearest neighbor estimation of a bivariate distribution under random censoring. *Ann Stat*, 22(3) :1299–1327, Sep 1994.
- [140] MJ Pencina, RB D’Agostino, D’Agostino RB, and RS Vasan. Evaluating the added predictive ability of a new marker : from area under the roc curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine*, 27(2) :157–172, 2008.
- [141] H Uno, L Tian, T Cai, IS. Kohane, and LJ Wei. A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. *Statistics in Medicine*, 32(14) :2430–2442, 2013.



- [142] Y Zheng, L Parast, T Cai, and M Brown. Evaluating incremental values from new predictors with net reclassification improvement in survival analysis. *Lifetime Data Analysis*, 19(3) :350–370, 2013.
- [143] MJ Pencina, RB D’Agostino, and EW Steyerberg. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Statistics in medicine*, 30(1) :11–21, 2011.
- [144] Mats Talbäck and Paul W Dickman. Estimating expected survival probabilities for relative survival analysis—exploring the impact of including cancer patient mortality in the calculations. *European Journal of Cancer*, 47(17) :2626–2632, 2011.
- [145] M Pohar Perme, J Stare, and J Estève. On estimation in relative survival. *Biometrics*, 68(1) :113–120, 2012.
- [146] R Giorgi, M Abrahamowicz, C Quantin, P Bolard, J Estève, J Gouvernet, and J Faivre. A relative survival regression model using b-spline functions to model non-proportional hazards. *Stat Med*, 22(17) :2767–2784, Sep 2003.
- [147] M Pohar and J Stare. Relative survival analysis in r. *Comput Methods Programs Biomed*, 81(3) :272–278, Mar 2006.
- [148] M Pohar Perme, R Henderson, and J Stare. An approach to estimation in relative survival regression. *Biostatistics*, 10(1) :136–146, 2009.
- [149] C Elie, Y De Rycke, JP Jais, and P Landais. Appraising relative and excess mortality in population-based studies of chronic diseases such as end-stage renal disease. *Clin Epidemiol*, 3 :157, 2011.
- [150] K Trébern-Launay, M Giral, J Dantal, and Y Foucher. Comparison of the risk factors effects between two populations : two alternative approaches illustrated by the analysis of first and second kidney transplant recipients. *BMC medical research methodology*, 13(1) :1–9, 2013.
- [151] K Heldal, A Hartmann, DC Grootendorst, DJ de Jager, T Leivestad, A Foss, and K Midtvedt. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant*, 25(5) :1680–1687, May 2010.

- [152] JS Gill, C Rose, BJG Pereira, and M Tonelli. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int*, 71(5) :442–447, Mar 2007.
- [153] AJ Matas, JM Smith, MA Skeans, KE Lamb, SK Gustafson, CJ Samana, DE Stewart, JJ Snyder, AK Israni, and BL Kasiske. Optn/srtr 2011 annual data report : Kidney. *American Journal of Transplantation*, 13 :11–46, 2013.
- [154] K Muhlenbruch, A Heraclides, EW Steyerberg, HG Joost, H Boeing, and MB Schulze. Assessing improvement in disease prediction using net reclassification improvement : impact of risk cut-offs and number of risk categories. *European journal of epidemiology*, 28(1) :25–33, 2013.
- [155] PM Grambsch and TM Therneau. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*, 81 :515–526, 1994.
- [156] D Nicol, AS MacDonald, J Lawen, and P Belitsky. Early prediction of renal allograft loss beyond one year. *Transplant International*, 6(3) :153–157, 1993.
- [157] J Moore, X He, X Liu, and R Borrows. Do composite risk scores prognosticate better than their individual components ? *Transplantation*, 89(5) :637–638, 2010.
- [158] M Carrier and JF Lize. Impact of expanded criteria donors on outcomes of recipients after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*, 44(7) :2227–2230, 2012.
- [159] AO Ojo, JA Hanson, RA Wolfe, AB Leichtman, LY Agodoa, and FK Port. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International*, 57(1) :307–313, 2000.
- [160] FG Cosio, ME Falkenhain, TE Pesavento, S Yim, A Alamir, ML Henry, and RM Ferguson. Patient survival after renal transplantation : ii. the impact of smoking. *Clinical transplantation*, 53(4) :336–341, 1999.
- [161] DE Weiner, MA Carpenter, AS Levey, A Ivanova, EH Cole, L Hunsicker, BL Kasiske, SJ Kim, JW Kusek, and AG Bostom. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients : the favorit trial. *American journal of transplantation*, 12(9) :2437–2445, 2012.
- [162] JM Campistol, J Albanell, W Arns, I Boletis, J Dantal, JW de Fijter, SA Mortensen, HH Neumayer, O Oyen, J Pascual, E Pohanka, FP Schena, D Seron, V Sparacino, and

- JR Chapman. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies clinical guidance. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(suppl 1) :36–41, 2007.
- [163] JD Buckley. Additive and multiplicative models for relative survival rates. *Biometrics*, 40(1) :51–62, Mar 1984.
- [164] PW Dickman, A Sloggett, M Hills, and T Hakulinen. Regression models for relative survival. *Stat Med*, 23(1) :51–64, Jan 2004.
- [165] J Stare, M Pohar, and R Henderson. Goodness of fit of relative survival models. *Stat Med*, 24(24) :3911–3925, Dec 2005.
- [166] M Pohar and J Stare. Making relative survival analysis relatively easy. *Comput Biol Med*, 37(12) :1741–1749, Dec 2007.
- [167] Y Foucher, M Giral, JP Soulillou, and JP Daures. Time-dependent roc analysis for a three-class prognostic with application to kidney transplantation. *Stat Med*, 29(30) :3079–3087, 2010.
- [168] P Saha and PJ Heagerty. Time-dependent predictive accuracy in the presence of competing risks. *Biometrics*, 66(4) :999–1011, 2010.
- [169] E Huszti, M Abrahamowicz, A Alioum, C Binquet, and C Quantin. Relative survival multistate markov model. *Stat Med*, 31(3) :269–286, Feb 2012.
- [170] G L Teuff, M Abrahamowicz, P Bolard, and C Quantin. Comparison of cox’s and relative survival models when estimating the effects of prognostic factors on disease-specific mortality : a simulation study under proportional excess hazards. *Statistics in Medicine*, 24(24) :3887–3909, 2005.
- [171] M Lorent, M Giral, and Foucher Y. Net time-dependent roc curves : a solution for evaluating the accuracy of a marker to predict disease-related mortality. 33(14) :2379–89, 2014.
- [172] MM Avram, PA Slater, PA Fein, and E Altman. Comparative survival of 673 patients with chronic uremia treated with renal transplantation (rt) and maintenance hemodialysis (md). *ASAIO Journal*, 25(1) :391–393, 1979.

- [173] S Bonney, FO Finkelstein, B Lytton, M Schiff, and TE Steele. Treatment of end-stage renal failure in a defined geographic area. *Archives of internal medicine*, 138(10) :1510, 1978.
- [174] FZ Henari, PE Gower, JR Curtis, JB Eastwood, ME Phillips, ML Greatbatch, GB Williams, EM Gordon, PJ Boyd, RK Stubbs, et al. Survival in 200 patients treated by haemodialysis and renal transplantation. *British medical journal*, 1(6058) :409, 1977.
- [175] H Lange, RA Hoffmann, and G Himmelmann. Statistical support for or against transplantation. *American heart journal*, 97(6) :808–810, 1979.
- [176] EG Lowrie, JM Lazarus, AJ Mocelin, GL Bailey, CL Hampers, RE Wilson, and JP Merrill. Survival of patients undergoing chronic hemodialysis and renal transplantation. *New England Journal of Medicine*, 288(17) :863–867, 1973.
- [177] CM Kjellstrand, MM Avram, CR Blagg, EA Friedman, O Salvatierra, RL Simmons, GM Williams, and P Terasaki. Cadaver transplantation versus hemodialysis. *ASAIO Journal*, 26 :611–hyhen, 1980.
- [178] TA Hutchinson, DC Thomas, JC Lemieux, CE Harvey, et al. Prognostically controlled comparison of dialysis and renal transplantation. *Kidney Int*, 26(1) :44–51, 1984.
- [179] D Rizopoulos. Joint models for longitudinal and time-to-event data : With applications in r.
- [180] RJ Irwin and TC Irwin. A principled approach to setting optimal diagnostic thresholds : where roc and indifference curves meet. *European journal of internal medicine*, 22(3) :230–4, 2011.

