

Thèse de Doctorat

Florence GILLAIZEAU

*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 : Recherche clinique, innovation technologie, santé publique

Spécialité : Biostatistique

Unité de recherche : EA4275

Soutenue : le 15 octobre 2015

Thèse N° :

Développement et validation de modèles multi-états semi-Markoviens pour le pronostic de patients atteints de maladies chroniques

JURY

Rapporteurs :	Ahmadou ALIOUM , Professeur des Universités, INSERM U897/ISPED, Université de Bordeaux. Raphaël PORCHER , Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité CRESS UMR1153.
Examineurs :	Cécile COUCHOUD HEYER , Praticien Hospitalier, Agence de la biomédecine. Bruno GIRAudeau , Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Laboratoire biophysique et mathématiques, Université François Rabelais Tours. Aurélien LATOUCHE , Professeur des Universités, EA4629, Conservatoire National des Arts et Métiers.
Directeurs de Thèse :	Yohann FOUCHER , Maître de Conférences des Universités, EA4275, Université de Nantes. Magali GIRAL , Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Institut Transplantation Urologie et Néphrologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.
Co-directeur de Thèse :	Etienne DANTAN , Maître de Conférences des Universités, EA4275, Université de Nantes.

Résumé

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques exige une meilleure connaissance de la progression de leur état de santé et des facteurs associés. La réalisation de cet objectif clinique nécessite l'utilisation de méthodologies d'analyse adaptées à la nature de ces données : occurrence d'évènements multiples, population à risque de plusieurs causes de décès, présence de nombreux facteurs de confusion du fait de la nature observationnelle des données, etc. Les modèles multi-états permettent d'étudier les différents stades d'évolution d'une maladie. Dans ce travail de thèse, nous proposons deux extensions à ces modèles en intégrant des théories développées dans d'autres contextes : la survie relative et les scores de propension. Nous avons développé un modèle multi-états (semi-Markovien) de survie relative à risques additifs qui permet d'évaluer si certains facteurs augmentent le risque de décès spécifiquement lié à la pathologie étudiée (survie nette). Pour étendre l'utilisation des modèles multi-états en recherche médicale, nous suggérons également de simplifier leur mise en œuvre en utilisant la méthode de pondération des individus par le score de propension (Inverse Probability Weighting) comme méthode d'ajustement. Ces extensions ont été évaluées sur des données simulées et leur intérêt est illustré sur des données réelles en transplantation rénale et en maladies cardiaques valvulaires.

Mots clés : Modèles multi-états, semi-Markov, Survie relative, Scores de propension, Inverse Probability Weighting, Transplantation rénale, Maladie cardiaque valvulaire.

Abstract

Improving the management of patients with chronic diseases requires a better understanding of their health outcomes and associated factors. Achieving this clinical goal necessitates the use of analysis methodologies adapted to the nature of these data : occurrence of multiple events, population at risk of several causes of death, presence of many confounding factors because of the observational nature of the data, etc. Multistate models allow to study the different stages of the disease progression. In this thesis, we propose two extensions to these models by integrating theories developed in other contexts : relative survival and propensity scores. We have developed a relative survival multi-state model (semi-Markovian) with additive risks to assess whether some factors increase the risk of death specifically related to the disease under study (net survival). To expand the use of multi-state models in medical research, we also suggest to simplify their implementation by using the Inverse Probability Weighting of individuals with the propensity score as adjustment method. These extensions were evaluated on simulated data and their interest is illustrated on real data in renal transplantation and valvular heart diseases.

Key Words : Multistate models, semi-Markov, Relative survival, Propensity scores, Inverse Probability Weighting, Kidney transplantation, Valvular heart disease.

Remerciements

A tous ceux qui m'ont dit "tu es courageuse de faire une thèse" (à ton âge !), je leur répondrais que la thèse c'est comme une course. Après l'excitation du départ où les jambes s'emballent, on trouve son rythme de croisière. A mi-parcours, les doutes s'installent, les jambes deviennent lourdes mais les ravitaillements reboostent. Au dernier kilomètre, le passage de la flamme rouge et les encouragements donnent l'énergie nécessaire pour relancer. Une fois la ligne d'arrivée franchie, c'est le soulagement mais, paradoxalement, la fierté du parcours accompli s'accompagne d'un sentiment de déception que l'épreuve soit terminée.

Je remercie tous ceux qui ont été présents sur mon parcours. Dans un premier temps, mon trio (de choc) d'encadrement pour m'avoir donné l'opportunité de faire cette thèse, pour votre générosité à transmettre votre goût pour la recherche et pour votre disponibilité. Vos qualités complémentaires ont contribué à faire de cette thèse qu'elle "raconte une belle histoire" [Foucher *et al.*, 2012-2015] : Yohann, toujours droit au but ; Magali, rayon de soleil du lundi au vendredi ; et Etienne, l'aventurier calme et réfléchi.

Je remercie les membres de mon jury d'avoir accepté sans hésitation de juger cette thèse, me donnant ainsi l'opportunité de profiter de leurs expertises. Pr Alioum et Dr Porcher, vos commentaires d'une grande pertinence m'ont fait progresser ainsi que ce travail. Merci aux Dr Couchoud, Pr Giraudeau et Pr Latouche pour leur présence en tant qu'examineurs.

Bravo au Pr Véronique Sébille et à toute son équipe d'accueil EA4275 pour leur bonne humeur quotidienne très contagieuse. J'adresse mes remerciements chaleureux à mes collègues de l'équipe DIVAT-SPHERE, du bureau 219 et de thèse pour nos moments d'échanges très enrichissants, qu'ils aient été professionnels, sportifs, culinaires ou plus personnels.

Merci à mes amis d'être toujours présents malgré la distance. Merci à ceux qui m'ont rejoint sur mon parcours et l'ont embelli ; je ne crois pas au hasard. Merci à ma famille, particulièrement mes parents qui m'ont toujours soutenue et me soutiennent encore dans mes choix.

Florence.

Cette thèse a été préparée au sein des équipes EA4275 SPHERE de l'Université de Nantes et ITUN du CHU de Nantes. Elle a été financée par le PHRC Makit (Mortality after Kidney Transplantation study) obtenu en 2011 par le Pr Magali Giral et le Dr Yohann Foucher [PHRC PROG/11/85 2011, Ministère de la Santé].

Valorisations scientifiques

Publications

- [1] Gillaizeau F., Giral M., Dantan E., Dragun D., Soullillou J.-P., and Foucher Y. Multistate analysis of kidney transplant recipients outcome: a semi-Markov model for studying the role of pre-transplant sensitization against Angiotensin II Type 1 receptor. *Journal de la Société Française de Statistique*, 2014, 155(1):117–133.
- [2] Gillaizeau F., Dantan E., Giral M., and Foucher Y. A multistate additive relative survival semi-Markov model. *Stat Methods Med Res*, 2015 [Epub ahead of print].
- [3] Gillaizeau F. *et al.* Control confounding in a semi-Markov model by using the Inverse Probability Weighting method. (en préparation)

Communications orales

- Gillaizeau F., Giral M., Dantan E., Dragun D., Soullillou J.-P. et Foucher Y. A Semi-Markov model with Generalized Weibull distribution for multistate data in kidney transplant recipients. Journées 2012 de la Société Française de Biométrie, Paris, France, 8-9 novembre 2012.
- Gillaizeau F., Dragun D., Soullillou J.-P., Dufay A., Van Huyen J., Renaudin K., Moreau A., Giral M. et Foucher Y. A Semi-Markov model with Generalized Weibull distribution for multistate data in kidney transplant recipients. 12^e Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT), Nantes, France, 12-15 décembre 2012. *Transplant International*, 2012, 25 Suppl 2 :34-34.

- Gillaizeau F., Dantan E., Giral M. et Foucher Y. A multistate additive relative survival semi-Markov model. 46^{es} Journées de Statistique de la Société Française de Statistique (SFdS), Rennes, France, 2-6 juin 2014.
- Gillaizeau F., Dantan E., Giral M. et Foucher Y. Additive relative survival multistate semi-Markov model. 35th Annual Conference of International Society for Clinical Biostatistics (ISCB), Vienne, Autriche, 24-28 Août 2014.
- Gillaizeau F., Sénage T., Le Tourneau T., Roussel J.-C. et Foucher Y. La détérioration de bioprothèse valvulaire : un problème majeur de santé publique largement sous-estimé par la non prise en compte de la censure par intervalle et l'évolution multi-états de la maladie. 9^e Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN), Montpellier, France, 20-22 mai 2015.

Table des matières

Table des matières	vii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	xi
Liste des acronymes	xiii
1 Introduction	1
1.1 Contexte clinique des maladies chroniques	2
1.2 Insuffisance rénale chronique terminale	2
1.3 Maladies valvulaires cardiaques	9
1.4 Problématiques liées à la modélisation de l'évolution clinique de patients atteints de maladies chroniques	11
1.5 Objectifs et structure de la thèse	13
2 Etat des connaissances	15
2.1 Analyse de survie	16
2.2 Généralités sur les modèles multi-états	22
2.3 Modèle semi-Markovien	27
2.4 Modèle Markovien	32
2.5 Survie relative	32
2.6 Méthodes liées aux scores de propension	36
3 Modélisation de l'évolution des patients transplantés rénaux par un modèle de mélange semi-Markovien	43
3.1 Modèle de mélange semi-Markovien	44
3.2 Application en transplantation rénale	47
3.3 Conclusions	54
4 Modèle semi-Markovien et survie relative additive	57
4.1 Définition du modèle de survie relative semi-Markovien (SMRS)	58
4.2 Simulations	61
4.3 Applications en transplantation rénale	66
4.4 Conclusions	79

5	Modèles multi-états et scores de propension	83
5.1	Utilisation de la méthode IPW dans un modèle <i>illness-death</i> semi-Markovien en présence de censure par intervalle	84
5.2	Simulations	86
5.3	Application en maladies valvulaires cardiaques	89
5.4	Conclusions	99
6	Discussion	101
6.1	Conclusions	102
6.2	Perspectives	104
A	Résultats supplémentaires sur le modèle de mélange semi-Markovien	I
A.1	Evaluation graphique de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la covariable associée au niveau pré-greffe des anticorps anti-AT1R	II
A.2	Etude de simulations	III
B	Résultats supplémentaires sur le modèle SMRS	VI
B.1	Calcul des nombres attendus de transitions selon le modèle SMRS	VII
B.2	Résultats obtenus par les modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états pour 5 scénarios de simulation	IX
B.3	Fonctions d'incidence cumulée estimées par le modèle SMRS et par l'estimateur de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux .	XIV
C	Résultats supplémentaires sur le modèle semi-Markovien avec la méthode IPW	XVIII
C.1	Résultats obtenus sans ajustement, par la méthode IPW non stabilisée et par la méthode IPW stabilisée pour différents scénarios de simulation	XIX
	Bibliographie	XXVII

Liste des figures

2.1	Modèle multi-états pour l'analyse des patients transplantés rénaux.	24
2.2	Modèle <i>illness-death</i> pour l'analyse des patients opérés pour la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique.	25
3.1	Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle semi-Markovien univarié et de l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles et selon le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R.	53
4.1	Représentation SMRS pour un modèle multi-états incluant le décès lié à la maladie et le décès non lié à la maladie.	59
4.2	Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS et de l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec l'ERA comme état transitoire) et selon la présence de DGF.	73
4.3	Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS et de l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec le cancer post-transplantation comme état transitoire) et selon la présence de DGF.	78
5.1	Distribution du score de propension selon la présence d'un mismatch patient-prothèse (PPM) sévère chez les patients opérés pour la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow® (N=572).	94
5.2	Estimation de l'incidence cumulée de SVD en fonction de la présence de PPM sévère selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (modèle <i>illness-death</i> semi-Markovien pour données censurées par intervalle).	97
5.3	Estimation de l'incidence cumulée globale de SVD avec l'estimateur de Kaplan-Meier et à partir du modèle <i>illness-death</i> semi-Markovien pour données censurées par intervalle.	98
A.1	Graphiques représentant le log-moins-log des probabilités de survie pour vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques de la variable anticorps anti-AT1R \geq 10U.	II

B.1	Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS et de l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec l'ERA comme état transitoire) et selon l'âge du receveur.	XIV
B.2	Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS et de l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec l'ERA comme état transitoire) et selon le sexe du receveur.	XV
B.3	Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS et de l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec le cancer post-transplantation comme état transitoire) et selon l'âge du receveur. . . .	XVI
B.4	Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS et de l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec le cancer post-transplantation comme état transitoire) et selon le sexe du receveur. . .	XVII

Liste des tableaux

3.1	Caractéristiques des patients transplantés rénaux selon le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R (N=599).	48
3.2	Modèle semi-Markovien final pour l'analyse de la relation entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R et l'évolution des patients transplantés rénaux (N=575).	52
3.3	Table de contingence des nombres d'évènements terminaux observés et attendus selon le modèle semi-Markovien sur l'échantillon initial (N=575).	54
4.1	Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 3000 patients avec un taux de censure de 60%).	65
4.2	Comparaison des modèles SMRS, MRS et SM à 4 états pour l'analyse de l'association entre les facteurs cliniques et les temps d'évènements chez les patients transplantés rénaux avec l'ERA comme état transitoire (N=5943).	71
4.3	Table de contingence des nombres de transitions observés et attendus selon le modèle SMRS sur l'échantillon initial avec l'ERA comme état transitoire (N=5943).	74
4.4	Comparaison des modèles SMRS, MRS et SM à 4 états pour l'analyse de l'association entre les facteurs cliniques et les temps d'évènements chez les patients transplantés rénaux avec le cancer post-transplantation comme état transitoire (N=5943).	76
4.5	Table de contingence des nombres de transitions observés et attendus selon le modèle SMRS sur l'échantillon initial avec le cancer post-transplantation comme état transitoire (N=5943).	79
5.1	Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 600 patients avec un taux de censure de 65% et un effet fort de Z).	89
5.2	Caractéristiques des patients opérés pour la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow [®] dans l'échantillon d'origine (N=572).	92
5.3	Modèle de régression logistique multivarié utilisé pour calculer le score de propension chez les patients opérés pour l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow [®] (N=572).	93
5.4	Caractéristiques des patients opérés pour la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow [®] dans le pseudo-échantillon avec les poids stabilisés (N=575).	95

5.5	Estimation de l'effet marginal d'un PPM sévère selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion dans le modèle <i>illness-death</i> (N=572).	96
A.1	Performances du modèle semi-Markovien sur données simulées selon trois taux de censure (100 échantillons simulés de 600 patients)	V
B.1	Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 500 patients avec un taux de censure de 15%).	IX
B.2	Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 1000 patients avec un taux de censure de 15%).	X
B.3	Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 3000 patients avec un taux de censure de 15%).	XI
B.4	Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 1000 patients avec un taux de censure de 30%).	XII
B.5	Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 3000 patients avec un taux de censure de 30%).	XIII
C.1	Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 600 patients avec un taux de censure de 65% et un effet modéré de Z). . .	XIX
C.2	Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 600 patients avec un taux de censure de 30% et un effet fort de Z).	XX
C.3	Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 600 patients avec un taux de censure de 30% et un effet modéré de Z). . .	XXI
C.4	Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 2000 patients avec un taux de censure de 65% et un effet fort de Z).	XXII
C.5	Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 2000 patients avec un taux de censure de 65% et un effet modéré de Z). . .	XXIII
C.6	Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 2000 patients avec un taux de censure de 30% et un effet fort de Z).	XXIV
C.7	Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 2000 patients avec un taux de censure de 30% et un effet modéré de Z). . .	XXV

Liste des acronymes

- AIC** Critère d'Information d'Akaike, ou *Akaike Information Criterion*. 66, 69, 74, 81
- ANSM** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 10, 103
- ARC** Attaché de Recherche Clinique. 5
- AT1R** Récepteur I de l'angiotensine II, ou *Angiotensin II type I receptor*. 6, 7, 13, 28, 44, 47–52, 54, 55, 102
- AVC** Accident Vasculaire Cérébral. 91, 93
- BPCO** Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive. 91
- CépiDC** Centre d'épidémiologie sur les causes de décès. 105
- CHU** Centre Hospitalier Universitaire. 4, 5, 7, 10, 47, 84, 89
- CIC** Centre d'Investigation Clinique. 10
- CIF** Fonction d'incidence cumulée, ou *Cumulative Incidence Function*. 18, 27, 29–31, 44, 47, 49, 52, 67, 69, 72, 77, 81, 90
- CIT** Temps d'ischémie froide, ou *Cold Ischemia Time*. 80
- CKD-EPI** *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. 3
- CNIL** Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. 5, 10
- DFG** Débit de Filtration Glomérulaire. 2, 3
- DGF** Reprise retardée du greffon, ou *Delayed Graft Function*. 8, 13, 58, 62, 66, 67, 69, 70, 72, 75, 77, 80, 82, 102, 104
- DIVAT** Données Informatisées et VALidées en Transplantation. 4, 5, 7, 8, 47, 58, 61, 69, 80, 102, 104
- ERA** Episode de Rejet Aigu. 4–8, 24, 47–51, 55, 58, 66, 69, 70, 72, 80, 81, 102, 104
- ET** Ecart-type. 48, 69
- HAS** Haute Autorité de Santé. 3
- HLA** Antigène des leucocytes humains, ou *Human Leucocyte Antigen*. 4–7, 47, 49, 58, IV
- HR** Rapport de risques, ou *Hazard Ratio*. 10, 11, 27, 30, 35, 37, 38, 45, 51, 58, 70, 75, 87, 88, 90, 95, 96, 103
- HTA** Hypertension Artérielle. 5, 91
- IC95%** Intervalle de Confiance à 95%. 10, 11, 47, 50–52, 63, 70, 75, 84, 88, 90, 93, 96, 99, 103, III, IV
- i.i.d.** Indépendamment et identiquement distribué. 21, 46

- IMC** Indice de Masse Corporelle. 89, 91, 93
- Insee** Institut national de la statistique et des études économiques. 60
- IPW** *Inverse Probability Weighting*. 37–40, 84, 86, 88, 90, 93–96, 99, 100, 103, 105
- IRC** Insuffisance Rénale Chronique. 2, 3
- IRCT** Insuffisance Rénale Chronique Terminale. 3, 8, 25, 26
- ISCB** *International Society for Clinical Biostatistics*. 58
- ITUN** Institut de Transplantation Urologie Néphrologie. 5, 6
- LAT** Liste d’Attente de Transplantation. 104
- MDRD** *Modification of Diet in Renal Disease*. 3
- MKVPCI** *Markov Piecewise Constant Intensities*. 32, 35
- MRS** *Markov Relative Survival*. 35, 61, 66, 67, 69, 70, 74, 75, 81
- OR** Rapport de cotes, ou *Odds Ratio*. 37, 45, 50, 93
- PBR** Ponction Biopsie Rénale. 55
- PH** A risques proportionnels, ou *proportional hazards*. 19, 22, 45, 49, 55
- PPM** Mismatch patient-prothèse, ou *Prosthesis Patient Mismatch*. 11, 13, 84, 86, 89–91, 93–96, 99, 103, 105
- PRA** Anticorps réactifs contre le panel, ou *Panel Reactive Antibodies*. 47, 49
- REIN** Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie. 3
- RMSE** Racine carrée de l’erreur quadratique moyenne, ou *Root Mean Square Error*. 62–64, 88, III
- RV** Rapport de Vraisemblances. 50, 67, 90
- RVA** Remplacement Valvulaire Aortique. 9–11, 84, 91, 105
- SFB** Société Française de Biométrie. 44
- SFdS** Société Française de Statistique. 58
- SFT** Société Francophone de Transplantation. 44
- SM** Semi-Markovien. 27–29, 31, 32, 45–47, 49, 50, 52–56, 59, 61, 63, 66, 67, 69, 70, 74, 75, 79, 86, 102, III, IV
- SMRS** *Semi Markovian Relative Survival*. 58, 59, 61, 63, 64, 66–70, 72, 74, 75, 77, 79–82, 102, 104
- SPHERE** *bioStatistics Pharmacoepidemiology & Human sciEnces Research*. 6
- SRTR** *Scientific Registry of Transplant Recipients*. 67
- SVD** Dégénérescence valvulaire, ou *Structural Valve Deterioration*. 9–11, 24, 84, 89, 90, 93–96, 99, 103, 105
- sw** *Stabilized weight*. 39
- VP** Vraisemblance Partielle. 22

Chapitre 1

Introduction

« *Le commencement est la moitié de tout.* »

Pythagore

Sommaire

1.1	Contexte clinique des maladies chroniques	2
1.2	Insuffisance rénale chronique terminale	2
1.2.1	Présentation de la maladie	2
1.2.2	Cohorte DIVAT	4
1.2.3	Anticorps anti-récepteur I de l'angiotensine II et devenir des patients transplantés rénaux	6
1.2.4	Bénéfice de la transplantation chez les personnes âgées	8
1.2.5	Reprise retardée du greffon et devenir des patients transplantés rénaux	8
1.3	Maladies valvulaires cardiaques	9
1.3.1	Présentation des maladies	9
1.3.2	La prothèse biologique Mitroflow [®]	10
1.3.3	Taille de la prothèse et conséquences sur sa durabilité	11
1.4	Problématiques liées à la modélisation de l'évolution clinique de patients atteints de maladies chroniques	11
1.4.1	Modélisation de plusieurs temps d'évènements	11
1.4.2	Mortalité liée à la maladie	12
1.4.3	Facteurs de confusion	12
1.5	Objectifs et structure de la thèse	13

[Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, 2002]. Le **DFG** correspond au volume de plasma totalement filtré par le rein par unité de temps. Différentes équations basées sur le dosage de la créatinine sérique ont été proposées pour estimer le **DFG** [Cockcroft et Gault, 1976; Levey et al., 1999, 2009]. En 2009, la Société de Néphrologie a recommandé l'utilisation de la formule **MDRD** (*Modification of Diet in Renal Disease*). Depuis 2011, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise le calcul de la **DFG** avec la formule **CKD-EPI** (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [Levey et al., 2009], plus précise que la formule **MDRD** mais avec les mêmes limites concernant les sujets âgés, les poids extrêmes et les sujets dénutris. L'**IRC** touche actuellement près de 10% de la population française adulte.

L'**Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT)** est le stade de sévérité ultime de l'**IRC** (stade 5) avec un **DFG** inférieur à $15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. L'**IRCT** est une des complications de maladies chroniques comme le diabète ou l'hypertension qui représentent à elles seules 50% des atteintes rénales [Haute Autorité de Santé]. A ce stade, un traitement de suppléance est indispensable à la survie du patient. Les traitements sont la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ou la transplantation d'un rein issu d'un donneur décédé ou vivant. La transplantation rénale, lorsqu'elle est possible, est le traitement de choix de l'**IRCT** grâce à ses avantages en termes de qualité de vie, de survie du patient, mais également de coût financier [Tonelli et al., 2011]. Le coût d'un patient dialysé reviendrait sur 15 ans à plus d'un million d'euros, contre moins de 400 000 euros pour un patient transplanté [Blotière et al., 2010]. Le coût global du traitement de l'**IRCT** est estimé à 2% de la totalité des dépenses de santé au bénéfice d'environ 0,75‰ de la population française globale [Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, 2002].

Le nombre de personnes traitées pour une **IRCT** est connu grâce au registre du **Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN)** coordonné par l'Agence de la biomédecine. Au 31 décembre 2013, 76 187 personnes recevaient un traitement de suppléance en France : 56% étaient traitées par dialyse et 44% vivaient avec un greffon rénal fonctionnel [Briçon et al., 2015]. Depuis 2011, le taux d'incidence de l'**IRCT** tend à augmenter. Durant l'année 2013, 10 451 nouveaux patients avaient démarré un traitement de suppléance [Lassalle et al., 2015]. Le nombre total de candidats à une transplantation (nouveaux inscrits et malades restant en attente au 1^{er} janvier de l'année) a ainsi atteint 14 336 mais seulement 3 074 ont été transplantés cette année-là (dont 401 à partir de donneur vivant), soit un nombre de candidats par greffon supérieur à 4. Chaque jour, des patients sur liste d'attente meurent. Il est crucial dans ce contexte d'optimiser la survie du greffon pour diminuer le nombre de sujets réinscrits sur liste d'attente et limiter la morbidité induite par les retransplantations.

Une des principales causes de dysfonction chronique des greffons est en lien avec la survenue d'Episode de Rejet Aigu (ERA). L'ERA correspond au déclenchement d'une réaction immunologique contre le greffon et se produit généralement dans la première année post-transplantation. Chez un patient recevant un rein de donneur décédé, la demi-vie d'un greffon qui a présenté au moins un ERA était estimée à 6,6 ans comparée à 12,5 ans en l'absence d'ERA [Lindholm et al., 1993]. A l'ère moderne des traitements immunosuppresseurs (années 2000), l'incidence de ces événements a sensiblement diminué et se situe à moins de 15% durant la première année de transplantation [Ekberg et al., 2007]. Malgré l'amélioration des techniques d'identification des groupes tissulaires et de l'immunisation anti-HLA (*Human Leucocyte Antigen*) (HLA) avant la transplantation, prévenir les rejets aigus ou chroniques médiés par les anticorps anti-HLA reste encore un challenge majeur en transplantation [Colvin, 2010].

Les patients transplantés rénaux ont également une augmentation du risque de cancers, liée en partie à l'exposition aux traitements immunosuppresseurs [Dantal et al., 1998]. Trois mécanismes peuvent expliquer la survenue d'un cancer chez un receveur : un cancer transmis par le donneur, un cancer préexistant qui récidive après transplantation et surtout le développement d'un cancer *de novo*. L'incidence globale de cancers dans la population des transplantés varie en fonction des études, des populations étudiées, des types d'organes transplantés et de la durée du suivi. Des données récentes issues du registre des transplantations au Royaume-Uni ont estimé une incidence globale de cancers *de novo* à 10 ans post-transplantation deux fois plus élevée que celle dans la population générale, et 13 fois plus élevée pour les cancers de la peau autres que les mélanomes, et ceci indépendamment de l'âge et du sexe [Collett et al., 2010].

Tout patient transplanté rénal peut également connaître une dysfonction aiguë et/ou chronique du greffon qui peut conduire à sa perte. Le patient retourne alors en dialyse dans l'attente d'une éventuelle nouvelle transplantation.

1.2.2 Cohorte DIVAT

Le réseau DIVAT (Données Informatisées et VALidées en Transplantation, www.divat.fr) se compose de huit Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) français avec des équipes de transplantation rénale : Nantes, Nancy, Montpellier, Toulouse, Paris-Necker, Lyon, Paris-Saint-Louis et Nice (ces deux derniers centres ont rejoint le réseau en 2013). L'objectif principal est de mener des études épidémiologiques en commun.

La cohorte DIVAT est une cohorte prospective de patients ayant bénéficié de transplantation(s) rénale(s) et/ou pancréatique(s) et ayant donné leur consentement écrit pour le recueil et le traitement de leurs données (un consentement spécifique est associé aux collections

biologiques). Les patients ont des visites programmées assez rapprochées au début du suivi post-transplantation (3 mois, 6 mois et 1 an). Elles sont ensuite plus espacées à chaque date d'anniversaire de la transplantation. Certains patients peuvent également avoir des visites intermédiaires en cas de complications.

L'Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN) du CHU de Nantes a mis au point un logiciel qui permet à chaque centre du réseau de saisir dans la base de données **DIVAT** (via une connexion internet sécurisée) les informations médicales des patients issus de la cohorte. Cette base de données fait l'objet d'une déclaration à la **Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)**, accord n° 891735). Les données des patients sont anonymisées. Les données de chaque centre participant sont enregistrées dans la base par des **Attachés de Recherche Clinique (ARC)** suivant un thésaurus mis au point en accord avec l'ensemble des centres et actualisé annuellement. La qualité des données est validée par un audit annuel réalisé par un **ARC** indépendant de l'équipe auditée. L'audit est complété par des contrôles automatiques de cohérence portant sur les données à remplissage obligatoire.

A la transplantation, les données du donneur sont collectées : âge, sexe, statut vital, cause de décès, antécédent d'**Hypertension Artérielle (HTA)**, pression artérielle, sérologies virales et données biologiques (urée, protéinurie et créatinémie). Parallèlement, les données du receveur et de la transplantation sont enregistrées : date de transplantation, âge, sexe, sérologies virales, poids, taille, antécédents médicaux (cancer, cardiovasculaire, etc.), temps d'ischémie froide, maladie initiale, technique de dialyse, transplantations précédentes, date de première dialyse, nombre d'incompatibilités **HLA-A.B.DR**, cross-match lymphocytaire, immunisation anti-**HLA** de classe I et II, nombre de dialyse(s) post-transplantation, etc. En post-transplantation, les données du receveur sont collectées après chaque visite de suivi : poids, taille, pression artérielle, créatinémie, protéinurie des 24 heures, cholestérolémie, taux d'hémoglobine, traitements immunosuppresseurs et antihypertenseurs. D'autres paramètres sont collectés en continu : **ERA**, infections, complications, retours en dialyse, et décès. Aujourd'hui, la base de données comporte plus de 300 variables. 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.

Les données de la cohorte sont exploitables depuis 1996 pour Nantes, Paris-Necker, Nancy et Montpellier, depuis 1997 pour Toulouse, depuis 2005 pour Paris Saint-Louis, depuis 2006 pour Lyon, et depuis 2013 pour Nice. Si le nombre total de patients informatisés dans la base

de données dépasse les 15 000, le nombre de patients analysés est souvent beaucoup plus faible après application des critères d'inclusion spécifiques à l'étude. Les analyses actuellement réalisées sont fréquemment restreintes aux patients transplantés après les années 2000 (apparition des nouveaux traitements immunosuppresseurs).

Depuis plusieurs années, un des principaux objectifs de notre groupe de travail en Epidémiologie et Biostatistique en transplantation rénale, intitulé DIVAT-SPHERE, est de proposer des développements méthodologiques novateurs pour une aide à la prise de décision médicale. Ce groupe est constitué de chercheurs des équipes EA4275-SPHERE (*bioStatistics Pharmacoepidemiology & Human sciences Research*) et ITUN. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'étude de trois facteurs potentiellement associés au devenir des patients transplantés rénaux et qui ont fait l'objet de plusieurs publications issues de notre groupe : les anticorps non-HLA, l'âge du receveur, et la reprise retardée du greffon.

1.2.3 Anticorps anti-récepteur I de l'angiotensine II et devenir des patients transplantés rénaux

L'effet délétère des anticorps anti-greffon détectés dans le sérum des receveurs lors d'une transplantation d'organe a été identifié dès les années 1970 [Soulillou et al., 1978]. Halloran et al. [1992] puis Collins et al. [1999] montrent que la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur est un facteur de mauvais pronostic. Les progrès de détection de l'immunisation anti-HLA dans le sérum ont permis d'améliorer la prévention et la reconnaissance des rejets aigus humoraux (médiés par les anticorps). Par ailleurs, Opelz [2005] a montré chez des receveurs de systèmes HLA identiques aux donneurs, que l'immunisation non-HLA pouvait également jouer un rôle majeur dans l'issue de la transplantation. Ces antigènes cibles des anticorps non-HLA, aussi appelés antigènes mineurs d'histocompatibilités, ne sont pas codés par le système HLA. Parmi ces antigènes figurent les MIC A et B, la vimentine ou encore le récepteur I de l'angiotensine II, ou *Angiotensin II type I receptor (AT1R)* [Dragun et al., 2005; Jurcevic et al., 2001; Mizutani et al., 2006; Zou et al., 2007]. L'identification avant la transplantation de ces patients à haut risque immunologique occupe maintenant une place croissante dans la panoplie d'outils à disposition des médecins transplantateurs pour prévenir, repérer ou traiter les ERA.

La présence d'anticorps anti-AT1R a été décrite pour la première fois en transplantation rénale par Dragun et al. [2005] à partir de l'observation d'une patiente greffée sans incompatibilité HLA mais qui avait cependant développé un rejet humoral à composante vasculaire marqué, réfractaire aux corticoïdes et associé à une crise hypertensive sévère. Le même phé-

notype de rejet aigu avec présence d'anticorps anti-AT1R a ensuite été décrit chez 15 patients qui présentaient des anticorps anti-AT1R préformés avant la transplantation [Dragun, 2007; Dragun et al., 2005]. Les anticorps anti-AT1R qui ont un rôle agoniste sur le récepteur AT1R pourraient se fixer directement dans le greffon immédiatement après la transplantation, initier un processus pathologique pro-inflammatoire sur les cellules endothéliales, et agir comme un « signal de danger » à l'origine d'un phénomène de rejet aigu [Dragun et al., 2009]. Ainsi, il apparaît que la présence d'anticorps anti-AT1R (non-HLA) pourrait jouer un rôle dans le déclenchement des rejets aigus en dehors ou associés à l'immunisation anti-HLA.

En 2013, Giral et al. ont étudié pour la première fois l'association entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R et le devenir des patients transplantés rénaux. Leur étude incluait 599 patients adultes transplantés d'un rein seul entre 1998 et 2007 au CHU de Nantes (suivis au sein de la cohorte DIVAT). Leurs objectifs étaient d'analyser l'association entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R et : i) la survie du greffon (critère de jugement principal), et ii) le délai d'apparition du premier ERA (critère de jugement secondaire). Ces deux événements étaient analysés indépendamment en utilisant deux modèles multivariés à risques proportionnels de Cox avec un effet des anticorps anti-AT1R variant au cours du temps. Le décès avec un greffon fonctionnel était considéré comme une censure à droite pour les deux analyses. Le retour en dialyse sans ERA antérieur était également considéré comme une censure à droite pour l'étude du délai d'apparition du premier ERA. Un seuil pour le niveau d'anticorps anti-AT1R avait été déterminé à 10 Unités (U) à partir de la survie du greffon. Les résultats indiquaient que les patients avec un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R supérieur à 10 U avaient plus de risque de retourner en dialyse au-delà de 3 ans post-transplantation et plus de risque de faire un ERA dans les 4 premiers mois post-transplantation, et ceci indépendamment de l'immunisation historique anti-HLA. Cette étude avait trois limites méthodologiques principales. Premièrement, les analyses de survie considéraient les événements concurrents (retour en dialyse et/ou décès avec un greffon fonctionnel) comme des censures à droite. Une des hypothèses du modèle de régression de Cox est que la censure ne doit pas être informative. A priori, rien ne nous permet d'assurer que cette hypothèse est vérifiée (pourtant cette approche reste la plus utilisée en transplantation rénale). Deuxièmement, l'ERA du greffon est un événement transitoire sur le processus d'évolution du patient transplanté. Un sujet ayant fait un ERA est donc encore à risque de retourner en dialyse ou de décéder. A partir de ces deux modèles séparés présentés précédemment, il n'est pas possible de savoir si 1) l'excès de risque d'échec de greffe est effectivement dû à l'augmentation de la fréquence d'ERA chez les patients avec un niveau pré-greffe d'anticorps élevé ou si 2) les anticorps anti-AT1R sont associés à processus chronique de rejet qui aboutit à des retours en dialyse tardifs, indépendamment de l'ERA. Troisièmement, le seuil de 10 U doit encore être validé sur des données indépendantes.

1.2.4 Bénéfice de la transplantation chez les personnes âgées

La transplantation rénale est le traitement de choix pour la plupart des patients avec une **IRCT** car la survie et la qualité de vie sont souvent meilleures en comparaison à la dialyse à long terme, même pour les patients âgés [Heldal et al., 2010; Oniscu et al., 2004; Tonelli et al., 2011; Wong et al., 2012]. Néanmoins, la transplantation reste une procédure chirurgicale lourde et il est concevable qu'elle ne soit pas bénéfique à tous les patients [Lorent, 2014]. Une mortalité chez les personnes âgées qui serait comparable à celle de la population générale constituerait un argument supplémentaire en faveur de transplantation, indépendamment de l'âge des patients en **IRCT**.

Foucher et al. [2014] ont proposé, pour la première fois dans le contexte de la transplantation, l'utilisation d'un modèle de survie relative à risques additifs [Estève et al., 1990] (comme défini en section 2.5.1). Ils ne mettaient pas en évidence d'excès significatif de la mortalité chez les patients âgés en comparaison à la population générale. Cependant, ils considéraient le temps de décès en supposant une censure à droite non informative des retours en dialyse. De plus, ils ignoraient les stades intermédiaires et cliniquement importants de l'évolution comme l'**ERA** ou le cancer post-transplantation.

1.2.5 Reprise retardée du greffon et devenir des patients transplantés rénaux

Après la transplantation, un retard fonctionnel au démarrage du greffon peut apparaître, probablement en rapport avec un syndrome d'ischémie-reperfusion. On parle alors de **reprise retardée du greffon**, ou *Delayed Graft Function (DGF)*. Plus de dix définitions du **DGF** sont reportées dans la littérature, selon le centre de transplantation, la région et le pays [Siedlecki et al., 2011]. Siedlecki et al. indiquaient que dans 69% des études publiées entre 1984 et 2007, le **DGF** était défini par la réalisation d'au moins une séance de dialyse dans les sept premiers jours post-transplantation. Cette définition est celle utilisée pour les analyses effectuées sur la cohorte **DIVAT**. Le **DGF** est une complication assez fréquente puisqu'elle se produit chez environ 20% des patients transplantés rénaux [Siedlecki et al., 2011].

Les conséquences à court-terme du **DGF** sont bien connues (moins bonne fonction rénale, augmentation de l'incidence des rejets aigus dans la première année [Jayaram et al., 2012]), mais l'association à long-terme entre le **DGF** et la survie patient et greffon est controversée dans la littérature [Giral-Classe et al., 1998; Yarlagadda et al., 2009]. Avec leur modèle de survie relative à risques additifs, Foucher et al. [2014] suggéraient qu'éviter un **DGF** pouvait réduire le risque de décès spécifiquement lié à la maladie. Mais cette analyse ignorait

également les stades intermédiaires de l'évolution de la maladie.

1.3 Maladies valvulaires cardiaques

1.3.1 Présentation des maladies

Les maladies valvulaires désignent l'ensemble des maladies touchant les valves cardiaques. Les valves cardiaques sont des éléments du cœur séparant les différentes cavités et dont le rôle est d'assurer le passage du sang dans le sens normal. Il existe quatre valves : la valve aortique, la valve mitrale, la valve tricuspide et la valve pulmonaire. Il arrive que l'une ou plusieurs de ces valves ne fonctionnent pas correctement en raison d'un rétrécissement ou d'une fuite. Ces dysfonctionnements peuvent être d'origines congénitale ou infectieuse, ou résulter de l'usure normale des valves qui s'ouvrent et se referment des centaines de milliers de fois par jour.

Selon la gravité du problème et l'état de santé du patient, la prise en charge consiste en la prise de traitements combinée à une modification des habitudes de vie, ou à une intervention chirurgicale pour effectuer la réparation ou le remplacement d'une valve. En présence d'un rétrécissement de l'orifice valvulaire aortique par calcification de la valve, l'absence de **Remplacement Valvulaire Aortique (RVA)** conduit au décès en moyenne 24 mois après l'apparition des symptômes d'insuffisance cardiaque [Carabello, 2002]. Le nombre de **RVA** réalisés annuellement au niveau mondial est estimé à plus de 200 000 [Brown et al., 2009]. Depuis une dizaine d'années, le choix du type de prothèse a plutôt évolué au profit des prothèses biologiques (bioprothèses) plutôt que mécaniques en raison du vieillissement de la population et de performances hémodynamiques améliorées [Brown et al., 2009].

Les bioprothèses des patients ayant subi un **RVA** sont soumises à un risque de **dégénérescence valvulaire, ou *Structural Valve Deterioration (SVD)*** [Rahimtoola, 2010]. Selon les recommandations des sociétés savantes [Akins et al., 2008], la définition d'une **SVD** inclut un dysfonctionnement ou une détérioration de la prothèse, déterminé par une ré-intervention chirurgicale, une autopsie, ou une investigation clinique (qui devrait inclure une surveillance échocardiographique périodique). Évaluer l'incidence de cette complication reste cependant difficile, car sa définition a longtemps été basée uniquement sur la ré-intervention chirurgicale, dont le risque opératoire fait récuser de nombreux patients jugés trop âgés pour affronter une nouvelle chirurgie. De plus, beaucoup d'études présentent une durée de suivi trop faible pour évaluer cette complication, sa survenue étant décrite en moyenne entre la 8^e et la 10^e année postopératoire [Rahimtoola, 2010].

1.3.2 La prothèse biologique Mitroflow®

Parmi les prothèses biologiques, la valve Mitroflow® (Groupe Sorin, Milan, Italie), disponible depuis 1982 [Revuelta et al., 1988], a été conçue pour permettre une ouverture optimale de l'orifice prothétique afin d'améliorer les performances hémodynamiques de la prothèse. Le modèle 12A, introduit en 1992 [Sorin group, 2007], présente pour principal avantage théorique un profil hémodynamique particulièrement adapté pour les anneaux aortiques de petit calibre grâce à un encombrement moindre [Gerosa et al., 2006]. L'efficacité de cette bioprothèse est controversée dans la littérature : si plusieurs études ont présenté des résultats à long terme satisfaisants [Minami et al., 2005; Yankah et al., 2008], d'autres plus récentes ont émis des réserves sur sa réelle durabilité avec notamment une possible détérioration structurelle précoce dès la quatrième année [Alvarez et al., 2009].

Au sein de notre groupe de recherche, Sénage et al. [2014] se sont intéressés à l'incidence de **SVD** dans une cohorte de 617 patients ayant eu un **RVA** dans le service de chirurgie cardiaque du **CHU** de Nantes. La définition d'une **SVD** utilisée était celle des dernières recommandations des sociétés savantes [Akins et al., 2008] selon des critères échocardiographiques précis (gradient trans-prothétique aortique ≥ 30 mmHg associé à une surface aortique fonctionnelle ≤ 1 cm² ou insuffisance aortique intra-prothétique $\geq 3/4$). Une échocardiographie postopératoire était réalisée avant la sortie de l'hôpital puis le suivi à long terme était assuré par les cardiologues personnels des patients. Les données cliniques et échographiques obtenues des médecins personnels et des cardiologues étaient collectées rétrospectivement par le **Centre d'Investigation Clinique (CIC)** du **CHU** de Nantes et enregistrées dans une base de données informatisée (logiciel CordaBASE, autorisation **CNIL** n°.1456630v1). L'incidence cumulée de **SVD** était estimée à 8,4% à 5 ans (Intervalle de Confiance à 95% (**IC95%**) de 5,3% à 11,3%) selon l'estimateur de Kaplan-Meier. Ce travail avait permis d'alerter l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)** sur le risque sous-estimé et méconnu de détérioration valvulaire de cette prothèse. Depuis cette étude, une enquête est en cours au sein de l'**ANSM**. Cependant, cette estimation était probablement encore sous-estimée car elle ignorait : i) le risque compétitif avec le décès (en le considérant comme une censure à droite), et ii) la censure par intervalle du délai d'apparition de la **SVD** (en imputant la date de l'échographie comme date d'apparition de la **SVD** pour les sujets diagnostiqués, et en censurant les sujets non diagnostiqués à la date des dernières nouvelles).

Sénage et al. se sont également intéressés à l'impact de la **SVD** sur la mortalité. En utilisant un modèle de Cox multivarié où la **SVD** était considérée comme une covariable dont la valeur dépendait du temps, le rapport de risques, ou *Hazard Ratio* (**HR**) associé était estimé à 7,7 (**IC95%** de 4,4 à 13,6). Cependant, là encore, cette estimation était probablement biaisée du

fait de la non considération de la censure par intervalle.

1.3.3 Taille de la prothèse et conséquences sur sa durabilité

Pour réduire ce taux de dégénérescence, il est peut-être envisageable de prévenir un *mis-match* patient-prothèse, ou *Prosthesis Patient Mismatch* (PPM). Il s'agit d'une valve trop petite par rapport au corps du patient. Un PPM sévère est défini par une aire effective de l'orifice de la valve indexée de la surface corporelle inférieure à $0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Bien que les conséquences cliniques d'un PPM sur la morbidité et la mortalité après un RVA restent débattues [Blais et al., 2003; Flameng et al., 2006], les conséquences hémodynamiques pourraient avoir une influence délétère sur la durabilité de la bioprothèse. En effet, Flameng et al. [2010] ont montré qu'une SVD était plus fréquente chez les patients avec un PPM inférieur à $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Dans leur étude, Sénage et al. [2014] estimaient le HR de SVD à 1,9 (IC95% de 1,0 à 3,7) pour les patients avec un PPM sévère. Mais ici encore, l'estimation était sans doute biaisée car le modèle de Cox multivarié utilisé considérait les décès comme des censures à droite et ignorait la censure par intervalle du délai d'apparition de la SVD.

1.4 Problématiques liées à la modélisation de l'évolution clinique de patients atteints de maladies chroniques

1.4.1 Modélisation de plusieurs temps d'évènements

Les maladies chroniques sont des maladies dites évolutives. Les patients peuvent connaître une succession d'états de santé plus ou moins rapidement et de manière plus ou moins prévisible. Ces états sont spécifiques à chaque maladie et ne vont pas nécessairement dans le sens d'une aggravation. Pour améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques, l'étude des facteurs associés aux différents stades de la maladie est primordiale. La méthode la plus largement utilisée en analyse de survie est le modèle à risques proportionnels de Cox [1972]. Cependant, ce modèle est approprié pour étudier le délai d'apparition d'un seul évènement et il suppose une censure non-informative, hypothèse qui semble peu pertinente dans certains contextes. Les modèles multi-états permettent d'étudier ce type de données avec des évènements multiples. Ils sont désormais bien décrits [Andersen et Keiding, 2002; Commenges, 1999; Hougaard, 1999; Lau et al., 2009; Meira-Machado et al., 2009; Putter et al., 2007] et seront présentés chapitre 2 (section 2.2, page 22).

1.4.2 Mortalité liée à la maladie

Pour personnaliser une stratégie thérapeutique, il semble important de s'intéresser plus spécifiquement aux décès liés à la maladie étudiée. Cependant, la cause de la mort est rarement disponible ou difficilement attribuable exclusivement à la maladie. En transplantation rénale par exemple, un cancer apparu après la transplantation peut être attribuable à la transplantation car les traitements immunosuppresseurs favorisent leur apparition [Dantal et al., 1998] et/ou à d'autres facteurs indépendants de la transplantation, comme le tabac ou des facteurs héréditaires.

Les modèles de survie relative à risques additifs ont été introduits comme une réponse méthodologique à ce problème : la surmortalité induite par une maladie est estimée en comparant les taux de mortalité observés dans la population étudiée avec ceux attendus dans la population générale [Estève et al., 1990]. Cette décomposition permet d'estimer la survie nette, c'est-à-dire la survie dans la situation hypothétique où la maladie étudiée serait la seule cause possible de décès. Ces modèles seront présentés dans le chapitre 2 (section 2.5, page 32).

1.4.3 Facteurs de confusion

Les études de cohortes avec un suivi au long cours sont particulièrement utiles pour analyser les relations exposition-évolution de la maladie pour des facteurs qui ne peuvent pas être randomisés comme les antécédents cliniques, les caractéristiques démographiques, ou l'exposition à certains facteurs de risque (tabac, pollution, etc.). Cependant, elles sont soumises à des biais de confusion liés à l'influence de tiers facteurs sur l'association entre l'exposition d'intérêt et la maladie. Un facteur de confusion est associé à la fois à l'événement d'intérêt et à l'exposition (sans être un effet de l'exposition, c'est-à-dire sur le chemin causal) [Bouyer, 2009; Jager et al., 2008].

Plusieurs méthodes existent pour prendre en compte les facteurs de confusion au moment de l'analyse lorsque le facteur d'exposition est une variable qualitative [Bouyer, 2009] : i) la stratification, qui divise la population d'étude en autant de strates que de profils possibles définis par les catégories des facteurs de confusion ; ii) l'appariement individuel, qui est un cas particulier de la stratification avec des strates réduites à un seul sujet dans chaque groupe ; iii) l'analyse multivariée, qui est une modélisation de la variable à expliquer en fonction de l'exposition d'intérêt et des autres facteurs de confusion potentiels ; et iv) la pondération, qui attribue des poids aux individus en fonction de leur propension à appartenir à leur groupe d'exposition (théorie des scores de propension [Rosenbaum et Rubin, 1983]).

Les deux premières méthodes peuvent conduire à une perte de puissance lorsque les facteurs de confusion sont nombreux ou avec de multiples catégories [Bouyer, 2009]. Avec la stratification, l'estimation de l'effet global de l'exposition est obtenu en combinant et pondérant les effets au sein de chaque strate. Si les strates sont nombreuses, il y a un risque que certaines contiennent peu de sujets rendant le calcul de l'effet au sein de celles-ci impossible ou peu précis. Quant à la méthode d'appariement, elle peut exclure des sujets avec des profils peu représentés qui ne trouvent pas de paire. La modélisation multivariée est la méthode la plus couramment utilisée pour contrôler les biais de confusion car elle permet de prendre compte simultanément plusieurs facteurs de confusion. Cependant, cette approche est difficile à mettre en œuvre dans un modèle multi-états, notamment si les paramètres et/ou les transitions sont nombreux (hypothèses à vérifier sur chaque transition, durée de calcul de chaque modèle, etc.). Ces limites expliquent sans doute en partie la faible utilisation des modèles multi-états. La méthode de pondération est une alternative intéressante à ces trois méthodes car elle permet de résumer l'information des facteurs de confusion potentiels en une variable synthétique : le score de propension. La définition du score de propension et ses différentes méthodes d'utilisation pour réduire les biais de confusion seront présentés chapitre 2 (section 2.6, page 36).

1.5 Objectifs et structure de la thèse

L'objectif de cette thèse est de développer des modèles pour mieux décrire l'histoire naturelle de l'évolution de patients atteints de maladies chroniques, en tenant compte de : la progression de la maladie en plusieurs stades, la mortalité liée à la maladie et la présence de biais de confusion.

Le manuscrit est composé de quatre parties principales. Dans le chapitre 2, nous exposons les concepts statistiques utiles à la compréhension des développements de cette thèse. Le chapitre 3 montre l'intérêt d'un modèle de mélange semi-Markovien par rapport à un modèle de Cox à risques proportionnels pour analyser la relation entre le niveau pré-greffe des anticorps anti-AT1R et l'évolution des patients transplantés rénaux. Le chapitre 4 présente la combinaison des modèles multi-états et du concept de survie nette pour étudier le rôle de trois facteurs (DGF, âge et sexe du receveur) sur les décès spécifiquement liés à la transplantation rénale. Le chapitre 5 présente l'adaptation des théories relatives aux scores de propension dans le contexte multi-états pour la prise en compte des facteurs de confusion. L'intérêt de cette approche par rapport à une modélisation multivariée est illustré par l'étude du lien entre l'inadéquation de la taille d'une prothèse valvulaire cardiaque (PPM) et l'évolution vers une dégénérescence de cette prothèse ou le décès du patient. Enfin, le chapitre 6 émet des conclusions et propose des extensions possibles à ces travaux.

Chapitre 2

Etat des connaissances

« La recherche, c'est repousser les limites de la connaissance. »

Anonyme

Sommaire

2.1	Analyse de survie	16
2.1.1	Censures et troncatures	16
2.1.2	Définitions des fonctions de survie	17
2.1.3	Estimateurs non paramétriques usuels	18
2.1.4	Prise en compte de facteurs explicatifs	19
2.1.5	Modèles paramétriques de survie	20
2.1.6	Modèle semi-paramétrique de Cox	22
2.2	Généralités sur les modèles multi-états	22
2.2.1	Présentation et notations	22
2.2.2	Exemples d'application en maladies chroniques	24
2.2.3	Différentes échelles de temps	26
2.3	Modèle semi-Markovien	27
2.3.1	Différentes approches pour la modélisation des risques	27
2.3.2	Définitions des fonctions de survie selon l'approche semi-Markovienne cause-spécifique	28
2.3.3	Contributions individuelles à la vraisemblance	29
2.3.4	Estimation des paramètres et interprétation	30
2.3.5	Evaluation de l'adéquation du modèle semi-Markovien homogène	31
2.4	Modèle Markovien	32
2.5	Survie relative	32
2.5.1	Concept de survie nette	32
2.5.2	Estimation de la mortalité attendue dans la population de référence	34
2.5.3	Application aux modèles multi-états	35
2.6	Méthodes liées aux scores de propension	36
2.6.1	Définition et estimation du score de propension	36
2.6.2	Sélection des variables	36
2.6.3	Différentes méthodes d'utilisation du score de propension	37
2.6.4	Méthode de pondération IPW	38
2.6.5	Hypothèses à vérifier	39

2.1 Analyse de survie

L'analyse de survie s'intéresse au délai d'apparition d'un évènement au cours du temps. La spécificité des données de survie est l'existence d'observations incomplètes. Par exemple, si l'évènement d'intérêt est le décès, certains individus peuvent être encore vivants au moment de l'analyse. Ce mécanisme est connu sous le nom de censure à droite. A la différence du décès, certains évènements comme le développement d'un cancer ne se produisent pas pour tous les patients.

La durée de vie, aussi appelée temps de survie correspond à la durée jusqu'à l'apparition de l'évènement. Il s'agit d'une variable aléatoire réelle positive, généralement considérée continue et à distribution dissymétrique. Soit T cette variable correspondant au délai entre la date d'origine et la date d'évènement étudié. Par souci de clarté et de simplicité, nous considérons comme date d'origine $t = 0$.

2.1.1 Censures et troncatures

Une donnée est dite censurée si sa vraie durée de vie n'est pas observée. La censure est : i) *fixe* si la durée de suivi est fixée à l'avance (censure non aléatoire), ii) *avec attente* si la durée de suivi est conditionnée par la réalisation d'un nombre prédéterminé d'évènements, iii) *aléatoire* si le délai de censure n'est pas contrôlé (perte de vue, abandon, fin d'étude,...). Par la suite nous nous placerons dans ce dernier cas qui est le plus fréquent dans les études de cohorte. La censure aléatoire est également appelée censure *non informative* car elle est indépendante de la durée de vie : la probabilité de connaître l'évènement étudié à un temps quelconque est la même pour les individus censurés et non censurés.

Soient T_h la durée de vie. Il existe trois types de censure [Andersen et al., 1993]. La censure par intervalle correspond au cas où l'individu a subi l'évènement entre deux dates connues : $C_{L_h} \leq T_h \leq C_{R_h}$ avec $[C_{L_h}; C_{R_h}]$ l'intervalle de censure. La censure à droite correspond au cas où l'individu n'a pas subi l'évènement à sa dernière observation. On sait alors seulement que sa durée de vie est supérieure à sa durée de suivi ($C_{R_h} = +\infty$). La censure à gauche correspond au cas où l'individu a déjà subi l'évènement avant que l'individu soit observé. On sait alors seulement que la date de l'évènement est inférieure à une certaine date connue ($C_{L_h} = 0$).

Les troncatures diffèrent des censures au sens où elles concernent l'échantillonnage lui-même. Une durée de vie est dite tronquée si elle est conditionnelle à un évènement (une partie des individus n'est donc pas observable). Soit U une variable aléatoire supposée

indépendante de T . Il existe trois types de troncature. La troncature par intervalle correspond au cas où la durée de vie de l'individu n'est observée qu'entre deux dates connues : $U_{L_h} \leq T_h \leq U_{R_h}$ avec $[U_{L_h}; U_{R_h}]$ l'intervalle de troncature. La troncature à droite correspond au cas où la durée de vie de l'individu n'est observée qu'avant une date connue ($U_{R_h} = +\infty$). La troncature à gauche correspond au cas où la durée de vie de l'individu n'est observée qu'au delà d'une certaine date connue ($U_{L_h} = 0$).

2.1.2 Définitions des fonctions de survie

La distribution de la variable T peut être définie à partir de l'une des cinq fonctions de survie suivantes.

- i) La fonction de risque (instantané) de T , notée $\lambda(t)$, est la probabilité de faire l'évènement dans un petit intervalle Δt après t conditionnellement au fait de ne pas l'avoir connu jusqu'à l'instant t . Elle est aussi appelée taux d'incidence ou force de mortalité. Elle est définie par :

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T > t)}{\Delta t} \quad (2.1)$$

- ii) La fonction de risque cumulé de T , notée $\Lambda(t)$, est la somme de λ entre 0 et t . Elle est définie par :

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du \quad (2.2)$$

- iii) La fonction de survie de T , notée $S(t)$, est la probabilité de faire l'évènement au delà de t . Elle est définie par :

$$S(t) = P(T > t) = \exp(-\Lambda(t)) \quad (2.3)$$

- iv) La densité de probabilité de T , notée $f(t)$, est définie par :

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} = \lambda(t)S(t) \quad (2.4)$$

- v) La fonction de répartition de T , notée $F(t)$, est la probabilité de faire l'évènement entre 0 et t . Elle est définie par :

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(u)du = 1 - S(t) \quad (2.5)$$

La fonction de répartition est également appelée **fonction d'incidence cumulée**, ou *Cumulative Incidence Function (CIF)*.

2.1.3 Estimateurs non paramétriques usuels

Les estimateurs non paramétriques usuels pour l'analyse de survie non ajustée d'un seul évènement sont l'estimateur de Nelson [1972] et Aalen [1978] du risque cumulé et l'estimateur de Kaplan et Meier [1958] de la fonction de survie.

Soit $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_K = t$ la suite des temps d'évènements distincts observés.

Estimateur de Nelson-Aalen

En supposant l'indépendance entre l'évènement et la censure, un estimateur de la fonction de risque cumulé est donné par :

$$\hat{\Lambda}(t) = \sum_{k=1}^K \frac{\text{nombre d'évènements observés à } t_k}{\text{nombre d'individus à risque juste avant } t_k} \quad (2.6)$$

Estimateur de Kaplan-Meier

En supposant l'indépendance entre l'évènement et la censure, un estimateur de la survie est donné par :

$$\hat{S}(t) = \prod_{k=1}^K \left(1 - \frac{\text{nombre d'évènements observés à } t_k}{\text{nombre d'individus à risque juste avant } t_k} \right) \quad (2.7)$$

On démontre que l'estimateur de Kaplan-Meier est obtenu par le produit infini de probabilités conditionnelles de $\hat{\Lambda}$ [Beyersmann et al., 2012].

Démonstration.

$$\begin{aligned}
\hat{S}(t) &= \prod_0^t P(T \geq u + du | T \geq u) \\
&\sim \prod_{k=1}^K (1 - \Delta \hat{\Lambda}(t_k)) \\
&= \prod_{k=1}^K P(T > t_k | T > t_{k-1}) \\
&= \prod_{k=1}^K \left(1 - \frac{\text{nombre d'évènements observés à } t_k}{\text{nombre d'individus à risque juste avant } t_k}\right)
\end{aligned}$$

□

2.1.4 Prise en compte de facteurs explicatifs

La durée de vie peut s'exprimer en fonction d'un ou plusieurs facteurs susceptibles d'être associés avec la survie. Ceci se fait le plus souvent en supposant la proportionnalité des risques. Soit X le vecteur des caractéristiques du patient et β le vecteur des coefficients de régression associés. La fonction de risque sachant les caractéristiques du patient $X = x$, notée $\lambda(t|x)$, est alors définie par :

$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t) \exp(\beta'x) \quad (2.8)$$

La fonction $\lambda_0(t)$ est appelée risque (instantané) de base. Elle correspond au cas où toutes les variables explicatives sont nulles. Le terme exponentiel permet d'avoir une fonction de risque positive sans contrainte sur les valeurs des coefficients. La fonction de risque cumulé correspondante, notée $\Lambda(t|x)$, est alors facilement déductible :

$$\Lambda(t|x) = \Lambda_0(t) \exp(\beta'x), \quad (2.9)$$

et la fonction de survie de T , notée $S(t|x)$, est définie par :

$$S(t|x) = S_0(t)^{\exp(\beta'x)} \quad (2.10)$$

Un tel modèle est dit à **risques proportionnels**, ou *proportional hazards* (PH) car le rapport des risques instantanés pour deux individus de caractéristiques $X = x_1$ et $X = x_2$ ne dépend

pas du temps : $\lambda(t|x_1)/\lambda(t|x_2) = \exp(\beta'(x_1 - x_2))$.

Il existe différentes façons de considérer le risque de base. Deux approches fréquentes sont : les modèles paramétriques où il est exprimé en fonction d'un ou plusieurs paramètres et le modèle semi-paramétrique de Cox [Cox, 1972; Cox et Oakes, 1984] où il n'est pas estimé.

2.1.5 Modèles paramétriques de survie

Les distributions paramétriques usuelles pour les fonctions de survie sont les suivantes :

- i) La distribution exponentielle. C'est la distribution la plus simple avec un seul paramètre $\sigma > 0$. Le risque instantané est constant (absence de vieillissement) et la fonction de survie est exponentielle :

$$\begin{cases} \lambda_0(t) &= 1/\sigma \\ S_0(t) &= \exp(-t/\sigma) \end{cases} \quad (2.11)$$

- ii) La distribution de Weibull. C'est une distribution plus flexible avec deux paramètres : un paramètre d'échelle σ ('scale' en anglais) et un paramètre de forme ν ('shape' en anglais), avec $\sigma > 0, \nu > 0$. Le risque instantané évolue de manière monotone :

$$\begin{cases} \lambda_0(t) &= \nu(1/\sigma)^\nu t^{\nu-1} \\ S_0(t) &= \exp(-(t/\sigma)^\nu) \end{cases} \quad (2.12)$$

Si ν est supérieur à 1, la fonction de risque est croissante ; si ν est inférieur à 1, la fonction de risque est décroissante ; si ν est égal à 1, la fonction de risque est celle du modèle exponentiel ;

- iii) La distribution de Weibull généralisée [Nikulin et Haghghi, 2009]. C'est une distribution encore plus flexible à 3 paramètres : $\sigma > 0, \nu > 0, \theta > 0$. Le risque instantané évolue de manière non-monotone (en forme de \cap ou \cup) :

$$\begin{cases} \lambda_0(t) &= 1/\theta \left(1 + (t/\sigma)^\nu\right)^{1/\theta-1} \nu(1/\sigma)^\nu t^{\nu-1} \\ S_0(t) &= \exp\left(1 - \left(1 + (t/\sigma)^\nu\right)^{1/\theta}\right) \end{cases} \quad (2.13)$$

Si θ est égal à 1, la fonction de risque est celle du modèle de Weibull ;

iv) La distribution exponentielle par morceaux. C'est une distribution flexible avec autant de paramètres que d'intervalles de temps définis. Dans ce cas, le risque instantané est constant sur chaque intervalle de temps. Soit L intervalles de temps formant une partition de \mathbb{R}^+ : $[t_l, t_{l+1}[$, $l = 1, \dots, L$ avec $t_1 = 0$ et $t_L = \infty$, alors :

$$\begin{cases} \lambda_0(t) &= \mathbb{1}_{\{t_l \leq t < t_{l+1}\}} / \sigma_l \\ S_0(t) &= \exp \left\{ - \sum_{l=1}^L \mathbb{1}_{\{t \geq t_l\}} (\min(t, t_{l+1}) - t_l) / \sigma_l \right\} \end{cases} \quad (2.14)$$

L'estimation des paramètres, qu'on notera de manière générale θ , peut être obtenue par la méthode du maximum de vraisemblance. Cette méthode consiste à chercher de manière systématique les valeurs des paramètres qui maximisent la probabilité d'observer notre échantillon. La vraisemblance totale d'un n -échantillon **indépendamment et identiquement distribué (i.i.d)** est le produit des contributions $V_h(\theta)$ de chaque individu h ($h = 1, \dots, n$) :

$$V(\theta) = \prod_{h=1}^n V_h(\theta) \quad (2.15)$$

Les contributions individuelles à la vraisemblance sont définies selon les différents types d'observation. Pour un sujet h , V_h sera égale à $f(t_h|x_h)$ si l'évènement est observé au temps exact t_h ; $S(c_{R_h}|x_h)$ en présence de censure à droite au temps c_{R_h} ; $F(c_{L_h}|x_h)$ en présence de censure à gauche au temps c_{L_h} ; et $F(c_{R_h}|x_h) - F(c_{L_h}|x_h)$ en présence de censure par intervalle. Par exemple, la vraisemblance totale d'un n -échantillon **i.i.d.** en présence de censure à droite s'écrit :

$$V(\theta) = \prod_{h=1}^n f(t_h|x_h)^{\delta_h} S(t_h|x_h)^{1-\delta_h} = \prod_{h=1}^n \lambda(t_h|x_h)^{\delta_h} S(t_h|x_h) \quad (2.16)$$

avec δ_h l'indicateur d'observation de l'évènement. Il est souvent plus simple de maximiser la log-vraisemblance car les termes individuels sont sommés. Les solutions sont obtenues de manière analytique (lorsque les dérivées partielles admettent de telles solutions) ou approximées de manière numérique en utilisant des algorithmes itératifs (méthode de Newton, méthode de Lagrange, etc.) [Fletcher, 2000].

La matrice de variance-covariance de l'estimateur du maximum de vraisemblance $\hat{\theta}$ est obtenue à partir de la matrice des dérivées secondes de la vraisemblance par rapport à θ , appelée

matrice Hessienne : $H(\theta) = \partial^2 \ln V(\theta) / \partial \theta \partial \theta'$. La matrice d'Information $I(\theta)$ est l'opposée de la valeur attendue de la matrice Hessienne, c'est-à-dire $I(\theta) = -E[H(\theta)]$. Ainsi, la matrice de variance-covariance $Var(\theta) = [I(\theta)]^{-1}$, et les racines carrées des termes diagonaux sont les erreurs standards des paramètres.

2.1.6 Modèle semi-paramétrique de Cox

L'écriture de la fonction de risque instantané du modèle de Cox à risques proportionnels (PH) est similaire à celle d'un modèle de survie paramétrique (équation 2.8) mais $\lambda_0(t)$ est une fonction inconnue qu'on ne cherche pas estimer [Cox, 1972; Cox et Oakes, 1984]. Par souci de clarté, nous supposons ici que l'évènement étudié est le décès. Soient $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_K$ la suite des temps distincts de K décès observés, C_k l'évènement associé à l'ensemble des censures observées entre t_{k-1} et t_k , et D_k l'évènement survenue des décès observés en t_k ($k = 1, \dots, K$). En supposant la censure indépendante des temps d'évènements, l'information sur β est quasiment entièrement apportée par la **Vraisemblance Partielle (VP)**, c'est-à-dire le produit des probabilités conditionnelles d'observer l'évènement D_k au temps t_k sachant l'ensemble R_k des sujets à risque juste avant t_k . En supposant qu'il ne se produit qu'un seul décès en chaque temps t_k , on a :

$$VP(\beta) = \prod_{k=1}^K \frac{\lambda(t_k | x_k)}{\sum_{l \in R_k} \lambda(t_l | x_l)} = \prod_{k=1}^K \frac{\exp(\beta' x_k)}{\sum_{l \in R_k} \exp(\beta' x_l)} \quad (2.17)$$

La vraisemblance partielle ne dépend donc ni de la fonction de risque de base ni des temps auxquels se produisent les décès. Elle dépend uniquement de l'ordre des temps de décès.

2.2 Généralités sur les modèles multi-états

2.2.1 Présentation et notations

Les analyses de survie classiques s'intéressent au délai d'apparition d'un évènement en supposant la censure indépendante de celui-ci. Lorsque deux ou plusieurs évènements mutuellement exclusifs peuvent se produire, on parle de risques compétitifs, évènements en compétition, ou risques concurrents car l'occurrence d'un de ces évènements empêche l'observation de l'autre. Lorsque l'analyse porte sur une succession d'évènements, les modèles à risques compétitifs peuvent être étendus aux modèles multi-états. Ceux-ci sont particulièrement intéressants pour modéliser l'évolution d'une maladie chronique et en comprendre ainsi la mé-

canistique sous-jacente. Il existe une littérature abondante sur les risques compétitifs [Haller et al., 2013; Lau et al., 2009] et les modèles multi-états [Andersen et Keiding, 2002; Beyersmann et al., 2012; Commenges, 1999; Hougaard, 1999, 2000; Huzurbazar, 2004; Meira-Machado et al., 2009; Putter et al., 2007].

Un processus multi-états est un processus stochastique, c'est-à-dire une fonction aléatoire, qui représente l'état occupé par un individu au cours du temps. Le processus est dit à temps discret lorsque l'ensemble des temps est dénombrable (par exemple pour des visites de suivi annuelles), et à temps continu lorsque cet ensemble est continu (par exemple pour les temps de décès dont la date exacte est connue). Dans cette thèse, nous nous intéressons à l'étude de processus multi-états à temps continu.

Un modèle multi-états est caractérisé par : 1) des états et 2) des transitions (qui correspondent à un changement d'état). Les états qui le composent sont :

- un état initial. L'entrée dans cet état peut correspondre au moment du diagnostic d'une maladie chronique, à l'initiation d'un traitement anti-cancéreux, à la transplantation, etc.
- un ou des états terminaux (également appelés états absorbants). Ils représentent un point d'arrêt, soit parce que ce qui peut se produire après ne présente pas d'intérêt pour l'étude, soit parce que le patient restera dans cet état. Il s'agit le plus souvent du décès.
- un ou des états transitoires (également appelés états intermédiaires). Strictement parlant l'état initial est également transitoire.

Soient T le temps chronologique depuis le début de l'étude et S la durée dans un état. Soit φ l'ensemble fini des états cliniques possibles. Nous noterons le processus stochastique $\{Y_m, T_m, m \in \mathbb{N}\}$, où Y_m est l'état du patient après la m -ième transition se produisant au temps T_m depuis le début de l'étude avec $T_0 < T_1 < \dots < T_m$ ($T_0 = 0$ et $Y_0 = 1$ par convention). Soit ϵ l'ensemble des transitions possibles ij avec $(i, j) \in (\varphi, \varphi)$, où i représente un état transitoire avec j distinct de i . Pour un patient faisant sa m -ième transition ij , la durée de séjour observée dans l'état i est notée s_{ij} et correspond à la différence $t_m - t_{m-1}$. Pour un patient censuré à droite dans l'état i après sa m -ième transition, la durée de séjour observée dans l'état i est notée s_i et correspond à la différence $c_R - t_m$. Enfin, on notera X le vecteur complet des caractéristiques du patient et X_{ij} le sous-vecteur des caractéristiques spécifiquement associées à l'intensité de transition ij .

2.2.2 Exemples d'application en maladies chroniques

En transplantation rénale, le retour en dialyse et le décès avec un greffon fonctionnel sont considérés comme deux événements terminaux en compétition qui peuvent être précédés d'un ERA (événement transitoire). La figure 2.1 illustre cette évolution possible d'un patient transplanté rénal.

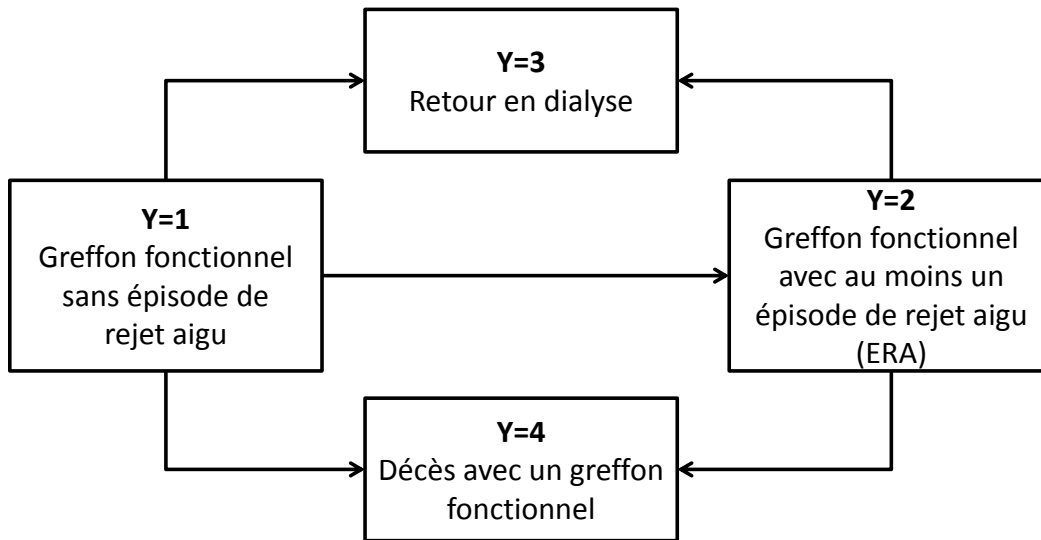


FIGURE 2.1 – Modèle multi-états pour l'analyse des patients transplantés rénaux.

Dans cette application, l'ensemble ϵ des transitions possibles est $\{12, 13, 14, 23, 24\}$. Prenons l'exemple d'un patient qui aurait connu deux événements au cours de son suivi : un ERA 300 jours après sa transplantation et un décès avec son greffon fonctionnel 500 jours après sa transplantation. Avec nos notations, l'évolution clinique de ce patient depuis sa transplantation est la suivante : $Y_0 = 1$ au temps $T_0 = 0$ (état initial), $Y_1 = 2$ au temps $T_1 = 300$ (première transition), $Y_2 = 4$ au temps $T_2 = 500$ (seconde transition).

Le modèle *illness-death* est un modèle particulier à 3 états : $Y = 1$ l'état initial (généralement sain), $Y = 2$ un état transitoire (généralement la maladie) et $Y = 3$ l'état final (généralement le décès). Dans ce modèle, le décès est un événement en compétition avec la maladie. De plus, le délai exact d'apparition de la maladie (transition 12) est souvent inconnu : il est censuré par intervalle. Le modèle *illness-death* est une représentation possible de l'évolution clinique des patients opérés pour la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique (figure 2.2). Dans ce cas, l'état transitoire correspond à la dégénérescence de la valve (SVD).

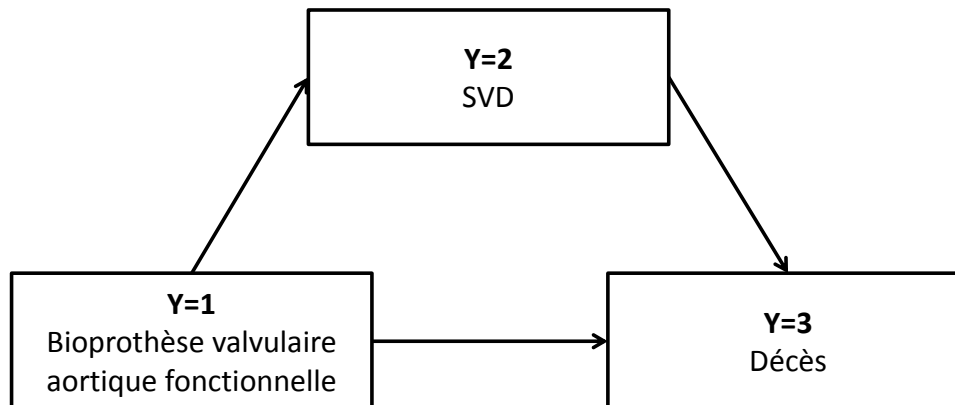


FIGURE 2.2 – Modèle *illness-death* pour l'analyse des patients opérés pour la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique.

Plusieurs études récentes ont montré l'intérêt du modèle *illness-death* dans le contexte des maladies chroniques. Dans une étude de simulations, Leffondré et al. [2013] ont mis en évidence les avantages de ce modèle pour données censurées par intervalle lorsque les délais entre les visites de suivi étaient grands et lorsque les facteurs d'exposition à la maladie étaient aussi liés au décès. Dans cette étude, le modèle *illness-death* semi-paramétrique pour données censurées par intervalle était comparé à trois autres modèles : un modèle de Cox où le temps d'apparition de la maladie était la date de la visite diagnostique, un modèle de Cox où le temps d'apparition de la maladie était le milieu de l'intervalle entre cette visite et la précédente, et un modèle de Weibull pour données censurées par intervalle. Dans ces trois modèles, le temps sans diagnostic était censuré à droite à la dernière visite. Les résultats indiquaient que le modèle *illness-death* pour données censurées par intervalle estimait mieux les effets sur la maladie pour les facteurs associés au décès, surtout lorsque la mortalité était élevée. Ceci était dû à la capacité du modèle *illness-death* à prendre en compte la probabilité de développer la maladie entre la dernière visite et le décès.

A partir d'une cohorte de 1519 patients atteints de maladie rénale chronique de stade 1 à 4, Boucquemont et al. [2014] ont également illustré l'intérêt de ce modèle pour estimer les effets des facteurs de risque de progression vers une **IRCT** (stade 5 de la maladie) et vers le décès, ainsi que les probabilités de progression vers une **IRCT**. Le modèle *illness-death* pour données censurées par intervalle était comparé à trois autres modèles de survie paramétriques (Weibull) à risques proportionnels avec comme temps d'évènement respectifs : i) la progression vers une **IRCT** (en censurant les décès), ii) le décès avant progression vers une **IRCT** (en censurant celle-ci le cas échéant), iii) le décès après progression vers une **IRCT**

(en censurant les transplantations). Pour la progression vers une **IRCT**, il y avait peu de différences entre les résultats des différents modèles en termes d'association avec des facteurs de risque (âge, sexe, reprise retardée du greffon,...). Les différences étaient plus importantes pour le risque de décès avant et après **IRCT**. Ces résultats suggéraient que l'effet connu de l'âge sur le stade terminal de la maladie était probablement plus lié à l'effet de l'âge sur le décès que sur la progression elle-même. Les probabilités de progression vers une **IRCT** étaient systématiquement sous-estimées avec le modèle de survie étudiant cet évènement par rapport au modèle *illness-death*.

2.2.3 Différentes échelles de temps

Selon le contexte, différentes hypothèses peuvent être formulées concernant l'évolution du processus par rapport au temps :

- l'hypothèse Markovienne : le futur du processus ne dépend que de l'état du processus en cours [Hougaard, 1999] ;
- l'hypothèse semi-Markovienne : le futur du processus dépend de l'état du processus en cours mais également du temps d'entrée dans cet état [Perez Ocon et al., 1999] ;
- l'hypothèse d'homogénéité : les intensités sont indépendantes du temps chronologique depuis l'entrée dans l'étude. On parle alors de modèle à temps homogène ou stationnaire ; dans le cas contraire, on parle de modèle à temps non homogène.

Les modèles Markoviens ne sont pas pertinents pour toutes les applications médicales. Par exemple, pour les maladies chroniques, le temps de décès peut plus probablement dépendre du délai depuis la dernière progression de la maladie que du délai depuis le diagnostic. Il a déjà été démontré que l'hypothèse semi-Markovienne était particulièrement appropriée en transplantation rénale [Foucher et al., 2007, 2010] ou pour le sida [Foucher et al., 2005; Joly et Commenges, 1999].

De nombreuses covariables peuvent être responsables de la non-homogénéité d'un processus au cours du temps. La variable la plus commune est l'âge. L'hypothèse d'homogénéité est souvent violée pour les patients atteints de maladies chroniques car le vieillissement et le développement de maladies concurrentes augmentent le risque de décès [Beck, 1988].

2.3 Modèle semi-Markovien

2.3.1 Différentes approches pour la modélisation des risques

Le modèle *semi-Markovien* (SM) fait l'hypothèse que l'évolution future du processus dépend de l'état courant mais également du temps d'entrée (ou durée de séjour), notée s , dans cet état. En d'autres termes, les durées de séjour sont indépendantes et leurs distributions dépendent uniquement des états contigus. Lorsque le modèle est homogène, l'évolution future ne dépend que de la durée écoulée s depuis l'entrée dans l'état courant. Lorsque le modèle est non homogène, l'évolution future dépend également du temps t depuis l'origine de l'étude. Par la suite, nous ne considérerons que le modèle SM à temps homogène. Dans ce cas, l'évolution de l'état de santé du patient peut être considérée comme une succession de stades indépendants soumis à des risques en compétition à chaque nouvelle transition. Il est alors possible d'utiliser les outils disponibles pour l'analyse des risques compétitifs.

Différents types de modèles de régression ont été proposés en présence de risques compétitifs. Les quatre principaux sont : i) la modélisation des risques cause-spécifiques (*cause-specific hazard*) [Prentice et al., 1978], ii) la modélisation des risques de sous-répartition (*subdistribution hazard*) [Fine et Gray, 1999], iii) le modèle paramétrique de mélange (*mixture parametric model*) [Larson et Dinse, 1985], iv) la modélisation verticale (*vertical model*) [Nicolaie et al., 2010]. Le choix du modèle est souvent guidé par la question de recherche. En général, deux types de question peuvent être relevés avec des études épidémiologiques [Noordzij et al., 2013; Tripepi et al., 2008]. La recherche étiologique vise à étudier la relation causale entre les facteurs de risque et un évènement. A cette fin, elle utilise les HR pour estimer une taille d'effet. En revanche, la recherche pronostique vise à prédire la probabilité qu'un évènement se produise à un temps donné pour un patient. Dans ce cas, les CIF sont plus pertinentes et elles ont l'avantage d'être plus facilement interprétables. Pour une recherche étiologique, les modèles cause-spécifiques peuvent être plus appropriés que les modèles à risques de sous-répartition. Avec l'approche cause-spécifique, les individus subissant un évènement compétitif ne sont plus considérés à risque de faire l'évènement d'intérêt. Les paramètres de régression estimés quantifient donc directement les HR parmi les sujets qui sont encore à risque de développer l'évènement d'intérêt. Pour une recherche pronostique, la méthode à risques de sous-répartition semble plus appropriée car elle permet de lier directement les covariables à la CIF (avec cette approche, les individus faisant un évènement en compétition restent à risque de faire l'évènement d'intérêt). Enfin, Larson et Dinse [1985] et Nicolaie et al. [2010] ont proposé des modèles de mélange en décomposant la distribution jointe de la CIF comme le produit de deux distributions (le type d'évènement et le temps d'évènement), l'une étant conditionnée par l'autre.

Dans la suite de cette section, nous présentons le modèle **SM** selon l'approche cause-spécifique (approche que nous avons utilisée pour le développement du modèle de survie relative à risques additifs semi-Markovien, chapitre 4). Le théorie relative au modèle de mélange **SM** selon l'approche proposée par Larson et Dinse [1985] est présentée au chapitre 3 dans le cadre de l'analyse de la relation entre les anticorps anti-AT1R et l'évolution des patients transplantés rénaux.

2.3.2 Définitions des fonctions de survie selon l'approche semi-Markovienne cause-spécifique

Le risque instantané de transition de l'état $Y_m = i$ vers l'état $Y_{m+1} = j$ après une durée s , sachant les caractéristiques du patient $X_{ij} = x_{ij}$ est défini par :

$$\lambda_{ij}(s|x_{ij}) = \lim_{\Delta s \rightarrow 0^+} \frac{P(s \leq T_{m+1} - T_m < s + \Delta s, Y_{m+1} = j | T_{m+1} - T_m > s, Y_m = i, x_{ij})}{\Delta s} \quad (2.18)$$

De plus, notons $\Lambda_{ij}(s|x_{ij}) = \int_0^s \lambda_{ij}(u|x_{ij}) du$ la fonction de risque cumulé correspondante.

La fonction de risque globale associée à l'état i , notée $\lambda_i(\cdot)$, représente le risque de transition depuis l'état i (vers un état quel qu'il soit). En supposant les temps d'évènements indépendants conditionnellement aux covariables, ce risque est égal à la somme des risques instantanés de toutes les transitions possibles depuis l'état i : $\lambda_i(s|x) = \sum_{j:i,j \in \epsilon} \lambda_{ij}(s|x_{ij})$, où x est l'ensemble des covariables prises en compte dans les différents vecteurs x_{ij} . La fonction de risque cumulé globale correspondante est $\Lambda_i(s|x) = \sum_{j:i,j \in \epsilon} \Lambda_{ij}(s|x_{ij})$.

La fonction de risque globale permet ainsi d'estimer $S_i(s|x)$, la probabilité de ne faire aucune transition avant une durée s depuis l'état i :

$$\begin{aligned} S_i(s|x) &= P(T_{m+1} - T_m > s | Y_m = i, x) \\ &= \exp\left(-\Lambda_i(s|x)\right) = \prod_{j:i,j \in \epsilon} S_{ij}(s|x_{ij}) \end{aligned} \quad (2.19)$$

avec $S_{ij}(s|x_{ij}) = \exp\left(-\int_0^s \lambda_{ij}(u|x_{ij}) du\right)$ la survie brute associée à la transition ij [Bélot, 2009]. Bien que cette fonction de survie puisse être estimée, elle ne doit pas être interprétée comme une survie marginale. La survie marginale (également appelée survie nette) s'interprète comme la probabilité de ne pas faire la transition ij sous l'hypothèse que seul l'évènement j agit sur la population, et que la distribution du temps de transition de l'état

i vers l'état j n'est pas modifiée par la suppression des évènements en compétition avec j . Ainsi, survies brute et marginale ne coïncident que sous l'hypothèse que les différents temps de transition en compétition sont indépendants. Cette hypothèse n'est pas vérifiable puisque seul le minimum des temps des différentes transitions en compétition est observé (il n'est alors pas possible de distinguer la situation où les risques en compétition sont indépendants de la situation où les risques en compétition sont dépendants et produisent exactement les mêmes risques cause-spécifiques) [Tsiatis, 1975].

La fonction de densité spécifique à la transition ij après une durée s est définie par :

$$\begin{aligned} f_{ij}(s|x) &= \lim_{\Delta s \rightarrow 0^+} P(s \leq T_{m+1} - T_m < s + \Delta s, Y_{m+1} = j | Y_m = i, x) / \Delta s \\ &= \lambda_{ij}(s|x_{ij})S_i(s|x) \end{aligned} \quad (2.20)$$

Cette fonction est également appelée "sous-densité" car la probabilité d'observer la transition ij avant l'infini est inférieure à un si j a des évènements concurrents.

Le probabilité de transition de l'état $Y_m = i$ vers l'état $Y_{m+1} = j$ après une durée s , sachant les caractéristiques du patient $X_{ij} = x_{ij}$ est définie par :

$$F_{ij}(s|x) = P(T_{m+1} - T_m \leq s, Y_{m+1} = j | Y_m = i, x) = \int_0^s f_{ij}(u|x) du \quad (2.21)$$

Cette probabilité est appelée **CIF** (*Cumulative Incidence Function*) de la transition ij . Elle également liée à toutes les transitions en compétition.

2.3.3 Contributions individuelles à la vraisemblance

La contribution d'un patient à la vraisemblance du modèle **SM** homogène s'écrit différemment selon le dernier état observé [Joly et Commenges, 1999]. Pour un patient dans un état terminal à son dernier temps de suivi, la contribution est :

$$\prod_{ij \in \epsilon} f_{ij}(s_{ij}|x)^{\delta_{ij}} = \prod_{ij \in \epsilon} \left\{ \lambda_{ij}(s_{ij}|x_{ij})S_i(s_{ij}|x) \right\}^{\delta_{ij}} \quad (2.22)$$

avec $\delta_{ij} = 1$ si la transition ij est observée, et $\delta_{ij} = 0$ sinon. Pour un patient censuré à droite dans un état transitoire k (depuis une durée s_k) à son dernier temps de suivi, la contribution est :

$$\prod_{ij \in \epsilon} f_{ij}(s_{ij}|x)^{\delta_{ij}} S_k.(s_k|x) = \prod_{ij \in \epsilon} \left\{ \lambda_{ij}(s_{ij}|x_{ij}) S_i(s_{ij}|x) \right\}^{\delta_{ij}} S_k.(s_k|x) \quad (2.23)$$

La généralisation de la vraisemblance (équations 2.22 et 2.23) en présence de données censurées par intervalle seront présentées en chapitre 5 dans le cadre d'un modèle *illness-death* semi-Markovien.

2.3.4 Estimation des paramètres et interprétation

Comme pour l'analyse de survie traditionnelle, les temps de survenue de chaque évènement du modèle multi-états peuvent s'exprimer en fonction d'un ou plusieurs facteurs explicatifs (section 2.1.4). Les fonctions de risque instantané peuvent être modélisées d'une manière classique avec des distributions paramétriques ou semi-paramétriques, en utilisant des modèles à risques proportionnels ou non proportionnels. Dans cette thèse, nous nous sommes limités à des modèles paramétriques à risques proportionnels avec des variables non dépendantes du temps (équation 2.8) :

$$\lambda_{ij}(s|x_{ij}) = \Lambda_{0,ij}(s) \exp(\beta'_{ij} x_{ij}) \quad (2.24)$$

Les **HR** pour la transition ij , c'est-à-dire $\exp(\beta_{ij})$, sont spécifiques à cette transition. Ils doivent donc être interprétés avec précaution. Il s'agit d'une mesure d'association d'une covariable sur le risque instantané relatif cause-spécifique : chaque fois qu'un individu observe la transition ij , les valeurs de la covariable de cet individu sont comparées aux covariables des individus n'ayant fait aucune transition depuis l'état i et encore suivis. Le **HR** cause-spécifique ne se traduit pas nécessairement en une mesure de risque : sans l'hypothèse d'indépendance des évènements en compétition, le **HR** ne permet pas de comparer les **CIF** entre exposés et non exposés. En effet, bien que les **HR** cause-spécifiques puissent être convertis en **CIF** (à partir de l'équation 2.21), la proportionnalité est perdue et donc l'effet des covariables sur la **CIF** ne peut pas s'exprimer simplement. L'effet d'une covariable sur le risque spécifique de l'évènement j est presque imprévisible : une augmentation (respectivement une diminution) de la **CIF** peut être due soit un effet physiologique de l'exposition ou à une diminution (respectivement augmentation) de la probabilité de faire un évènement en compétition [Latouche et al., 2007].

A noter qu'en présence de risques compétitifs, la méthode de Kaplan-Meier ne doit pas être utilisée pour calculer la probabilité non ajustée de survenue d'un évènement. En ef-

fet l'estimateur de Kaplan-Meier de la survie est biaisé si l'hypothèse de la censure non informative n'est pas respectée. En traitant l'évènement compétitif comme censure, l'individu avec évènement compétitif est considéré comme pouvant faire l'évènement d'intérêt après le temps de censure, ce qui est souvent impossible (par exemple si l'évènement d'intérêt est le décès) et entraîne une surestimation de la probabilité de faire l'évènement d'intérêt [Putter et al., 2007]. Noordzij et al. [2013] ont ainsi montré que la méthode de Kaplan-Meier estimait qu'un patient dialysé avait une probabilité supérieure à 100% de décéder en dialyse, d'être transplanté, ou d'être vivant après 5 ans de suivi (estimations de 60%, 33% et 25% respectivement pour chaque état). L'estimateur de Aalen et Johansen [1978] généralise l'estimateur de Kaplan-Meier aux évènements multiples. Soit $F_{ij}(s) = P(T_{m+1} - T_m \leq s, Y_{m+1} = j | Y_m = i)$ la CIF non ajustée associée à la transition ij et $0 < s_1 < s_2 < \dots < s_K = s$ la suite des durées distinctes où une transition depuis l'état i a été observée (vers un état quel qu'il soit). Une estimation non-paramétrique de la CIF peut être obtenue par :

$$\hat{F}_{ij}(s) = \sum_{k:s_k \leq s} \hat{\lambda}_{ij}(s_k) \hat{S}_i(s_{k-1}) \quad (2.25)$$

avec :

$$\hat{\lambda}_{ij}(s_k) = \frac{\text{nombre de transitions } ij \text{ observées à } s_k}{\text{nombre d'individus à risque juste avant } s_k} \quad (2.26)$$

et \hat{S}_i l'estimateur de Kaplan-Meier de la survie sans transition depuis l'état i :

$$\hat{S}_i(s) = \prod_{k=1}^K \left(1 - \frac{\text{nombre de transitions depuis l'état } i \text{ observées à } s_{k-1}}{\text{nombre d'individus à risque juste avant } s_{k-1}} \right) \quad (2.27)$$

2.3.5 Evaluation de l'adéquation du modèle semi-Markovien homogène

En 2010, Foucher et al. [2010] ont proposé un test de type Pearson pour examiner l'adéquation du modèle SM homogène aux données. L'hypothèse nulle du test suppose l'homogénéité du modèle par rapport au temps chronologique. Les auteurs ont donc proposé de considérer dans la statistique de test les nombres observés et attendus de transitions en les groupant selon le type de transition et des intervalles de temps chronologique. Une façon d'estimer la distribution d'une statistique consiste à générer des échantillons bootstrap indépendants selon le modèle spécifié sous l'hypothèse nulle et de calculer la statistique de test pour chaque échantillon [Efron, 1979]. Quand le nombre d'échantillons tend vers l'infini, la

distribution bootstrap de la statistique de test approche la vraie distribution sous l'hypothèse nulle. Pour examiner l'homogénéité du modèle **SM**, Foucher et al. proposent donc de tirer des échantillons bootstrap, puis de réaliser les étapes suivantes pour chacun d'eux : i) générer les temps d'évènements de chaque individu selon les paramètres du modèle **SM** estimé sur l'échantillon initial, ii) estimer un modèle **SM**, et iii) calculer la statistique de test. La p -valeur du test est alors égale à la proportion de statistiques bootstrap supérieures ou égales à la statistique calculée sur l'échantillon initial.

2.4 Modèle Markovien

Nous présentons ici brièvement le modèle Markovien non homogène à temps continu (illustré en chapitre 4) en utilisant les notations préalablement définies (section 2.2.1). Le modèle Markovien fait l'hypothèse que l'évolution future du processus ne dépend que de l'état courant. Si un individu est dans un état terminal à son dernier temps de suivi, sa contribution individuelle à la vraisemblance est :

$$\prod_{k=1}^m \lambda_{Y_{k-1}Y_k}(t_k) \exp\left(-\sum_{j:Y_{k-1}j \in \epsilon} \int_{t_{k-1}}^{t_k} \lambda_{ij}(u) du\right) \quad (2.28)$$

Si cet individu est censuré à droite à son dernier temps d'observation c_R , sa contribution individuelle à la vraisemblance est :

$$\prod_{k=1}^m \lambda_{Y_{k-1}Y_k}(t_k) \exp\left(-\sum_{j:Y_{k-1}j \in \epsilon} \int_{t_{k-1}}^{t_k} \lambda_{ij}(u) du\right) \exp\left(-\sum_{j:Y_m j \in \epsilon} \int_{t_m}^{c_R} \lambda_{Y_m j}(u) du\right) \quad (2.29)$$

Un cas particulier de modèle Markovien non homogène est le modèle **MKVPCI** (*Markov Piecewise Constant Intensities*) développé par Alioum et Commenges [2001]. Il s'agit d'un modèle homogène par morceaux, c'est-à-dire que les intensités de transition varient d'un intervalle de temps à un autre, tout en restant constantes au sein de chaque intervalle (voir équation 2.14).

2.5 Survie relative

2.5.1 Concept de survie nette

Avec l'amélioration du pronostic de beaucoup de maladies chroniques et des systèmes d'information correspondants, le temps de suivi des patients dans ces études pronostiques s'al-

longe et permet désormais d'observer des décès d'autres causes que la maladie étudiée, notamment chez les sujets âgés. Si la cause de décès de chaque sujet est connue, l'estimation de la survie liée à une maladie, c'est-à-dire la survie cause-spécifique, peut être obtenue en utilisant les outils classiques d'analyse de survie en censurant tous les suivis des patients qui ne subissent pas le décès de la maladie étudiée. Cependant cette estimation peut être biaisée en raison de la détermination subjective de la cause de décès. De plus, contrairement à la date de décès, la cause de celui-ci est rarement disponible ou attribuable exclusivement à la maladie.

Deux concepts avec des objectifs différents ont été proposés pour mesurer l'excès de mortalité liée à une maladie sans qu'aucune information sur les causes de décès ne soit nécessaire : la survie relative et la survie nette. La survie relative est le rapport de la survie toutes causes confondues et de la survie qui serait attendue en l'absence de la maladie étudiée. Plusieurs estimateurs non paramétriques ont été proposés [Ederer et Heise, 1959; Ederer et al., 1961; Hakulinen, 1982]. La survie nette est la survie dans une situation hypothétique où la maladie étudiée serait la seule cause possible de décès [Estève et al., 1990]. L'estimation de la survie nette est rendue possible en décomposant le risque de décès observé (λ_O) comme la somme du risque lié à la maladie (λ_E) et du risque lié à d'autres causes (λ_P) [Perme et al., 2012]. Cela suppose que : 1) les deux temps de décès soient conditionnellement indépendants sachant un ensemble de covariables, et 2) la mortalité toute cause (dans la population étudiée) soit plus grande que celle liée à d'autres causes (dans la population de référence).

Soient A la variable aléatoire pour l'âge de décès du patient et A_1 son âge à l'entrée dans l'étude. Soient P l'état correspondant au décès lié à d'autres causes que la maladie d'intérêt et X_P un vecteur de caractéristiques de la population de référence. La fonction de risque instantané pour le décès attendu (non lié à la maladie) au temps t après l'entrée dans l'étude est définie par :

$$\lambda_P(t + a_1 | x_P) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t + a_1 \leq A < t + a_1 + \Delta t, Y = P | A > t + a_1, X_P = x_P)}{\Delta t} \quad (2.30)$$

Soient E l'état correspondant au décès lié à la maladie d'intérêt et x_E un vecteur de covariables explicatives de la mortalité liée à la maladie. La survie nette est la survie associée au seul risque en excès (net) :

$$\lambda_E(t|x_E) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, Y = E | T > t, X_E = x_E)}{\Delta t} \quad (2.31)$$

En survie relative à risque additifs, le risque de décès observé au temps t après l'entrée dans l'étude s'écrit alors :

$$\lambda_O(t|a_1, x_E, x_P) = \lambda_E(t|x_E) + \lambda_P(t + a_1|x_P) \quad (2.32)$$

où O correspond au décès observé indépendamment de sa cause.

Pour estimer l'effet de variables sur le risque de décès en excès, les premières modélisations paramétriques considéraient une fonction constante par morceaux [Dickman et al., 2004; Estève et al., 1990; Hakulinen et Tenkanen, 1987]. Des modèles plus flexibles avec des polynômes fractionnaires [Lambert et al., 2005], des splines cubiques [Bolard et al., 2002; Nelson et al., 2007; Remontet et al., 2007], ou des B-splines [Giorgi et al., 2003] ont par la suite été proposés pour permettre la non proportionnalité des risques. Plus récemment, Perme et al. [2012] ont présenté un estimateur non-paramétrique. Les recommandations sur le choix de la méthode d'estimation de la survie diffèrent selon les auteurs [Dickman et al., 2013; Roche et al., 2013; Seppä et al., 2015].

2.5.2 Estimation de la mortalité attendue dans la population de référence

Alors que le risque lié à la maladie $\lambda_E(\cdot)$ est estimé à partir des données, le risque attendu dans la population de référence $\lambda_P(\cdot)$ est généralement obtenu de sources externes avec des tables de mortalité. Les tables de mortalité de la population générale sont fournies par les instituts nationaux de statistique. Celles de différents pays peuvent être téléchargées sur le site Human Mortality Database (www.mortality.org). Ces tables exhaustives indiquent la proportion de personnes décédées dans une année calendaire stratifiée par l'année de naissance et le sexe. D'autres strates peuvent être incluses, comme l'ethnie, mais celles-ci sont rarement disponibles.

Sachant l'exhaustivité des tables de mortalité, $\lambda_P(\cdot)$ est toujours considéré comme un paramètre fixe. Cette hypothèse est levée quand $\lambda_P(\cdot)$ est obtenu par un modèle de survie estimé sur un échantillon de la population de référence. Dans ce cas, les fluctuations d'échantillonnage doivent être considérées. Par exemple, Trébern-Launay et al. [2013] ont comparé la

survie des patients transplantés d'un rein pour la seconde fois à celle des patients transplantés pour la première fois. La mortalité attendue était estimée par un modèle de Cox à risques proportionnels alors que la variabilité associée était prise en compte en réalisant des simulations de Monte-Carlo associées à un ré-échantillonnage bootstrap.

2.5.3 Application aux modèles multi-états

L'estimation de ce type de mortalité en excès dans un modèle multi-états est apparue récemment. En 2011, Belot et al. ont considéré la mortalité en excès liée au cancer du colon en présence de risques compétitifs à l'aide d'une modèle de survie à risques additifs. Leur objectif était d'estimer à la fois le risque de décès en excès et le risque de récurrence (locale ou distante). De plus, ils s'intéressaient à : i) tester si la mortalité en excès et le risque de récurrence étaient proportionnels ou non (c'est-à-dire si leur ratio était constant au cours du temps), et ii) vérifier si une covariable pouvait avoir le même impact sur différents événements. Pour répondre au premier point, les risques de base étaient modélisés à l'aide de plusieurs fonctions dépendant du temps (selon des splines cubiques) : une fonction représentant une structure commune aux risques en compétition, et des fonctions spécifiques à chaque événement représentant un log-HR dépendant du temps. Pour le second point, le modèle incluait pour chaque covariable autant de coefficients de régression que d'événements en compétition. Ce modèle permettait ainsi d'estimer conjointement : i) la fonction de risque de chaque événement, ii) les changements au cours du temps de leur rapport (HR dépendant du temps), et iii) l'effet des covariables sur chaque événement, y compris le risque de décès en excès.

Dans un contexte plus général, Huszti et al. [2012] ont proposé un modèle multi-états Markovien à temps non homogène appelé *Markov Relative Survival (MRS)* avec des risques instantanés constants par morceaux. Il s'agit d'une extension du modèle MKVPCI développé par Alioum et Commenges [2001] (voir section 2.4). A partir de données simulées et de données d'un registre de patients opérés d'un cancer colorectal en Côte-d'Or (France), les auteurs démontraient que le modèle MRS réduisait considérablement les biais observés avec le modèle MKVPCI (ne tenant pas compte des différentes causes de décès), particulièrement quand les effets des facteurs différaient entre les types de mortalité. Des résultats similaires étaient trouvés en appliquant ces deux modèles à des données plus récentes de deux registres en Côte d'Or et dans le Calvados [Gilard-Pioc et al., 2015].

Belot et al. [2014] ont également proposé un modèle paramétrique conjoint à fragilité permettant d'estimer les effets de covariables sur le risque de récurrence et de décès lié à la maladie. Leur modèle combine l'approche conjointe classique [Liu et al., 2004] et la décomposition du risque de décès observé proposée par Perme et al. [2012]. Un paramètre de fragilité

permet ainsi de prendre en compte la corrélation entre les processus de mortalité en excès et de récidive.

2.6 Méthodes liées aux scores de propension

2.6.1 Définition et estimation du score de propension

En présence de données observationnelles, les biais de confusion dans l'estimation de l'effet d'un facteur d'exposition peuvent être minimisés de deux manières : i) en considérant l'association entre les facteurs pronostiques et le critère de jugement d'intérêt, et ii) en considérant l'association entre les facteurs pronostiques et l'exposition des patients. La première stratégie consiste à modéliser directement le critère de jugement conditionnellement à ces facteurs de confusion, tandis que la seconde stratégie, qui utilise par exemple les scores de propension, tente de reconstruire *a posteriori* une situation similaire à la randomisation. Ces deux stratégies peuvent également être combinées [Gayat et al., 2012]. La nature des effets estimés par les deux méthodes est différente. Les méthodes de régression permettent une estimation des effets conditionnels ou ajustés, c'est-à-dire un effet moyen de l'exposition sur l'individu. Les méthodes de score de propension permettent une estimation des effets marginaux, c'est-à-dire un effet moyen de l'exposition sur la population, dans la situation hypothétique où tous les sujets pourraient être à la fois exposés et non exposés.

Par souci de clarté et de simplicité, nous considérons par la suite un facteur d'exposition Z qui est binaire ($Z = 0$ pour non exposé ; $Z = 1$ pour exposé). Le score de propension p_h est la probabilité (ou propension) qu'un individu h du groupe des exposés appartienne à ce groupe conditionnellement aux facteurs de confusion potentiels (notés X_h) [Rosenbaum et Rubin, 1983] : $p_h = P(Z_h = 1 | X_h = x_h)$. Ce score est généralement estimé par un modèle de régression logistique.

2.6.2 Sélection des variables

Indépendamment des scores de propension, le choix des facteurs d'ajustement est une question largement débattue dans la littérature. Quatre ensemble de facteurs peuvent être inclus : i) tous les facteurs mesurés à l'inclusion, ii) tous les facteurs mesurés à l'inclusion et associés à l'exposition (variables instrumentales), iii) tous les facteurs associés au critère de jugement d'intérêt (facteurs de confusion potentiels), et iv) tous les facteurs à la fois associés à l'exposition et au critère de jugement d'intérêt (vrais facteurs de confusion) [Austin, 2011].

Le score de propension étant défini comme la probabilité d'être exposé, des arguments théoriques sont en faveur d'inclure seulement les facteurs qui affectent l'exposition. Une étude de simulations [Austin et al., 2007a] a montré qu'il y avait des avantages à inclure soit les facteurs de confusion potentiels soit les vrais facteurs de confusion dans le modèle du score de propension. Inclure les variables qui affectaient seulement l'exposition et non l'évènement d'intérêt semblait augmenter la variance de l'estimation de l'effet de l'exposition sans pour autant réduire le biais. Cependant cette étude de simulations ne s'intéressait qu'aux méthodes d'appariement et de stratification sur le score de propension.

2.6.3 Différentes méthodes d'utilisation du score de propension

Il existe quatre méthodes d'utilisation du score de propension : i) la stratification, qui divise la population d'étude en strates basées sur des seuils prédéfinis du score de propension (fréquemment les quintiles) [Austin, 2011] ; ii) l'appariement, qui consiste à former des paires d'individus exposés et non-exposés ayant des valeurs du logit du score de propension les plus proches selon une distance appelée *caliper* (recommandée égale à 0.2 fois l'écart-type du logit du score de propension [Austin, 2011]) ; iii) la modélisation multivariée, qui modélise la variable à expliquer en fonction du facteur d'exposition et du score de propension estimé ; iv) la pondération *Inverse Probability Weighting (IPW)*, où les observations de l'échantillon sont pondérées par des poids qui dépendent du score de propension.

Ces quatre méthodes ont été largement décrites et leurs performances ont été comparées pour l'estimation de critères de jugement de différentes natures.

En 2007, Austin et al. ont montré que l'appariement, la stratification, et l'ajustement sur le score de propension estiment de manière biaisée les rapports de cotes, ou *Odds Ratio (OR)* et les *HR* conditionnels contrairement aux méthodes de régression conventionnelles. Les auteurs expliquent ce résultat par la différence de nature des effets estimés par les deux méthodes. Les modèles de régression supposent néanmoins que la relation entre le score de propension et la variable à expliquer ait été correctement modélisée.

En 2010, Austin a comparé les différentes méthodes de score de propension pour l'estimation de différences de proportions. Il montre que la méthode *IPW* est la plus performante (estimation non biaisée des différences de risque, erreurs standards plus faibles, intervalles de confiance avec les bons taux de couverture, taux d'erreurs de première espèce corrects).

En 2012, Gayat et al. ont examiné les performances des méthodes d'appariement et d'ajustement sur le score de propension pour estimer les *HR* conditionnels et marginaux. Les modèles de Cox marginaux et ajustés estimaient de manière non biaisée les effets marginaux et conditionnels, respectivement, tandis que le modèle stratifié sur les paires avait de mauvaises performances. Dans tous les cas, il était préférable d'utiliser un estimateur robuste de la va-

riance pour tenir compte de la structure appariée des données.

En 2013, Austin s'est également intéressé aux performances de différentes méthodes de score de propension pour estimer les HR marginaux. Il ajoutait les deux méthodes d'utilisation du score de propension non étudiées par Gayat et al. (IPW et stratification). L'appariement sur le score de propension et la méthode IPW estimaient les HR marginaux avec un biais minimal. En 2014, Austin et Schuster ont comparé les différentes méthodes de score de propension pour estimer trois types d'effets absolus d'un traitement en termes de survie (délai moyen de survie, délai médian de survie, probabilité d'occurrence d'un évènement à un temps de suivi fixé). La stratification produisait les plus grands biais. Les auteurs suggéraient d'utiliser l'appariement avec la distance *caliper* quand la prévalence du traitement était faible (5% ou 10%) et la méthode IPW quand celle-ci était élevée (25%).

En résumé, quelle que soit la nature du critère de jugement, les résultats de la littérature indiquent que l'appariement sur le score de propension et la méthode IPW sont les méthodes d'utilisation du score de propension les plus performantes. Des résultats de plusieurs travaux en cours dans notre équipe montrent l'avantage de la méthode IPW par rapport à l'appariement en termes de puissance (l'appariement exclut les profils peu représentés qui ne trouvent pas de paire) et de reproductibilité (il existe parfois plusieurs paires possibles pour un même sujet). Nous avons donc fait le choix de nous intéresser uniquement à la méthode IPW.

2.6.4 Méthode de pondération IPW

La méthode IPW consiste à pondérer les observations de l'échantillon par des poids inversement proportionnels au déséquilibre observé, c'est-à-dire à la probabilité d'appartenance à leur groupe (exposé ou non exposé) sachant les covariables observées. Ainsi, un poids élevé est attribué aux individus avec des profils sous-représentés dans leur groupe, et inversement un poids faible est attribué aux individus avec des profils sur-représentés dans leur groupe. La taille du pseudo-échantillon créé est alors égale à la somme des poids des individus. Plusieurs pondérations ont été proposées.

Le poids de l'individu h , noté w_h , peut correspondre à l'inverse de la probabilité que cet individu appartienne à son groupe [Horvitz et Thompson, 1952; Rosenbaum, 1987] :

$$w_h = Z_h p_h^{-1} + (1 - Z_h)(1 - p_h)^{-1} \quad (2.33)$$

Cette approche, appelée IPW non stabilisée, a généralement une distribution non symétrique car des poids élevés peuvent être assignés à quelques individus qui auront des contributions importantes dans l'estimation du modèle. Elle tend également à rejeter trop souvent l'hypothèse

pothèse nulle car le pseudo-échantillon a une taille deux fois plus grande que l'échantillon d'origine [Xu et al., 2010].

Les poids dits stabilisés (*stabilized weight, sw*) incluent au numérateur la probabilité marginale d'appartenir au groupe observé [Cole et Hernán, 2004; Robins, 1998; Robins et al., 2000] :

$$w_h = Z_h P(Z_h = 1) p_h^{-1} + (1 - Z_h)(1 - P(Z_h = 1))(1 - p_h)^{-1} \quad (2.34)$$

Les poids stabilisés ont une variance moins grande que les poids non stabilisés car la différence moyenne entre le numérateur et le dénominateur est plus petite.

Certains auteurs ont proposé des définitions permettant d'atténuer l'influence des poids extrêmes. En 2007, Liu et al. ont suggéré de réduire les poids très élevés (individus avec des scores de propension proches de zéro) en utilisant au dénominateur le maximum entre le score de propension de l'individu i et un multiple du score de propension moyen. Cependant, le score de propension moyen n'est pas clairement défini par l'auteur et nous n'avons retrouvé aucune publication dans la littérature médicale utilisant cette pondération. D'autres définitions tronquent les poids extrêmes [Crowson et al., 2013]. Une approche fréquente attribue une valeur seuil à tous les poids très faibles (inférieurs au 1^{er} ou 5^e percentile des poids de l'échantillon) ou trop élevés (supérieurs au 95^e ou 99^e percentile). Une autre approche consiste à réduire tous les poids supérieurs à 20% de la taille de l'échantillon d'origine et ajuster tous les autres poids pour assurer la préservation de la taille de l'échantillon d'origine. Il y a un compromis biais-variance à trouver car la troncature des poids réduit la variabilité mais augmente le biais.

Dans un modèle de survie paramétrique avec pondération **IPW**, la fonction de risque est modélisée uniquement en fonction de Z , les facteurs de confusion étant pris en compte dans la pondération de la log-vraisemblance (équation 2.15). Les estimations de ce dernier modèle s'effectuent en maximisant la log-vraisemblance pondérée c'est-à-dire $\sum_{h=1}^n w_h \ln V_h(\theta)$.

2.6.5 Hypothèses à vérifier

Pour minimiser les effets des facteurs de confusion, il est nécessaire que le score de propension vérifie certaines hypothèses.

Positivité

L'hypothèse de positivité est la présence de patients exposés et non exposés à chaque niveau des facteurs de confusion (chevauchement des distributions du score de propension dans les deux groupes). Cette hypothèse peut être violée de manière déterministe (par exemple si l'exposition est un traitement et que des contrindications existent pour certains patients) ou aléatoire [Westreich et Cole, 2010]. Une séparation complète des distributions du score de propension entre exposés et non exposés indique des différences majeures entre les groupes et la possibilité que les méthodes de propension ne puissent pas réduire la confusion.

Il existe plusieurs façons de traiter la violation de cette hypothèse. La solution la plus simple est la restriction de l'échantillon en excluant les groupes de patients pour lesquels l'effet de l'exposition ne peut être estimé, c'est-à-dire les patients soit systématiquement non exposés (score de propension inférieur au score de propension le plus faible chez les exposés) soit systématiquement exposés (score de propension supérieur au score de propension le plus élevé chez les non exposés). Bien que simple et efficace, la restriction a pour effet de modifier la population cible pour l'inférence.

Equilibre

Sachant la positivité, il est alors important de vérifier que les patients exposés et non exposés ont des valeurs du score de propension qui sont équilibrées sur les facteurs inclus dans le score. Cet équilibre est évalué après application de la méthode du score de propension à l'échantillon. Ainsi, pour la méthode IPW, l'équilibre est évalué sur l'échantillon pondéré. Différentes méthodes statistiques ont été proposées (voir leur description dans la revue systématique d'Ali et al. [2015]). L'approche recommandée est l'examen des différences standardisées pour chacune des variables du score [Austin et al., 2007a]. Il s'agit de la différence moyenne entre les groupes exposés et non exposés divisée par l'écart type dans l'échantillon total. Pour les variables binaires, la différence standardisée est ainsi définie par :

$$d = |p_{Z=1} - p_{Z=0}| / \sqrt{\frac{p_{Z=1}(1 - p_{Z=1}) + p_{Z=0}(1 - p_{Z=0})}{2}} \quad (2.35)$$

où $p_{Z=1}$ et $p_{Z=0}$ correspondent à la proportion de sujets avec la caractéristique étudiée chez les exposés et non exposés, respectivement. Pour les variables continues, la différence standardisée est définie par :

$$d = |\bar{x}_{Z=1} - \bar{x}_{Z=0}| / \sqrt{\frac{s_{Z=1}^2 + s_{Z=0}^2}{2}} \quad (2.36)$$

où $\bar{x}_{Z=1}$ et $\bar{x}_{Z=0}$ correspondent à la moyenne de la variable étudiée chez les exposés et non exposés, respectivement, et $s_{Z=1}^2$ et $s_{Z=0}^2$ sont les variances correspondantes.

Cet indicateur a l'avantage d'être simple à calculer et de ne pas être influencé par la taille de l'échantillon. Il a été suggéré que l'équilibre des facteurs de confusion était satisfaisant quand la différence standardisée était inférieure à 10% [Austin, 2011]. En l'absence d'équilibre après application des scores de propension, l'estimation finale de l'effet est sujette à de la confusion résiduelle. Par conséquent, un meilleur score de propension doit être développé en incluant par exemple des facteurs supplémentaires, des interactions entre les facteurs, des effets non linéaires pour les facteurs continus.

Examen des poids

Pour les méthodes de pondération, il est important de vérifier que la somme des poids stabilisés est proche de la taille de l'échantillon d'origine. Si ce n'est pas le cas, ceci peut indiquer une violation de l'hypothèse de positivité ou une mauvaise spécification du modèle.

Chapitre 3

Modélisation de l'évolution des patients transplantés rénaux par un modèle de mélange semi-Markovien

« Elle a toujours refusé de vous prêter ses poupées, s'est moqué de votre journal intime, a paradé dans vos shorts, renversé du vernis à ongles sur votre lit, piqué vos petits copains et elle boude quand elle perd au ping-pong... Pour que ça continue, donnez-lui un de vos reins. Quand on donne un rein, la vie continue. »

Collectif pour le don du vivant (campagne 2011)

Sommaire

3.1	Modèle de mélange semi-Markovien	44
3.1.1	Principe	44
3.1.2	Modélisation de la séquence des états	45
3.1.3	Modélisation des durées de séjour	45
3.1.4	Ecriture de la vraisemblance	46
3.1.5	Adéquation du modèle	46
3.2	Application en transplantation rénale	47
3.2.1	Population d'étude et collecte des données	47
3.2.2	Résultats précédents obtenus avec les analyses de survie traditionnelles	48
3.2.3	Stratégie de modélisation	49
3.2.4	Interprétation des résultats du modèle	50
3.2.5	Adéquation du modèle	52
3.3	Conclusions	54

Nous présentons dans ce chapitre les intérêts méthodologiques et en termes d'interprétation clinique de l'utilisation d'un modèle multi-états semi-Markovien par rapport à un modèle de Cox à risques proportionnels. Nous avons ré-analysé les données de l'étude de Giral et al. [2013] (voir section 1.2.3) avec un modèle de mélange semi-Markovien pour étudier la relation entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R et l'évolution des patients transplantés rénaux. Ce travail a donné lieu à une publication dans le Journal de la SFdS [Gillaizeau et al., 2014] et deux communications orales : l'une lors des Journées 2012 de la Société Française de Biométrie (SFB) (8-9 novembre 2012, Paris), l'autre lors du 12^e Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation (SFT) (12-15 décembre 2012, Nantes).

3.1 Modèle de mélange semi-Markovien

3.1.1 Principe

La CIF étant une distribution jointe du type d'évènement et du temps d'évènement, celle-ci est décomposée en un produit de la distribution marginale du type d'évènement et de la distribution du temps d'évènement conditionnellement au type d'évènement :

$$\begin{aligned} F_{ij}(s) &= P(T_{m+1} - T_m \leq s, Y_{m+1} = j | Y_m = i) \\ &= P(T_{m+1} - T_m \leq s | Y_{m+1} = j, Y_m = i) P(Y_{m+1} = j | Y_m = i) \end{aligned} \quad (3.1)$$

Ainsi, deux parties peuvent être modélisées : la séquence des états observés et la distribution des durées de séjour dans ces états. La probabilité de transition de l'état $Y_m = i$ vers l'état transitoire $Y_{m+1} = j$ est définie par :

$$p_{ij} = P(Y_{m+1} = j | Y_m = i), \text{ respectant la contrainte } \sum_{j:ij \in \epsilon} p_{ij} = 1 \quad (3.2)$$

Le risque instantané de transition après une durée s dans l'état $Y_m = i$, sachant le prochain état $Y_{m+1} = j$ est défini par :

$$\lambda_{ij}(s) = \lim_{\Delta s \rightarrow 0^+} \frac{P(s \leq T_{m+1} - T_m < s + \Delta s | T_{m+1} - T_m > s, Y_{m+1} = j, Y_m = i)}{\Delta s} \quad (3.3)$$

La fonction de survie est définie par :

$$S_{ij}(s) = P(T_{m+1} - T_m > s | Y_{m+1} = j, Y_m = i) = \exp\left(-\int_0^s \lambda_{ij}(u) du\right) \quad (3.4)$$

La fonction de densité correspondante $f_{ij}(s)$ peut être obtenue directement des équations (3.3) et (3.4) car $f_{ij}(s) = \lambda_{ij}(s)S_{ij}(s)$.

3.1.2 Modélisation de la séquence des états

Soit W_{ij} la matrice des covariables (dont la première colonne se compose de 1) associées à la probabilité p_{ij} , et γ_{ij} le vecteur des coefficients de régression correspondant. La probabilité d'observer la transition ij peut être modélisée par une régression logistique [Foucher et al., 2007] :

$$p_{ij}(W_{ij} = w_{ij}) = \exp(\gamma'_{ij}w_{ij}) / \sum_{j:ij \in \epsilon} \exp(\gamma'_{ij}w_{ij}) \quad (3.5)$$

Afin de satisfaire la contrainte (3.2), une transition de référence ij_{ref} doit être définie avec $\gamma_{ij_{ref}} = 0$. D'une manière comparable à un modèle de régression logistique, l'exponentielle des coefficients de régression s'interprète comme des **OR**. Ces résultats permettent ainsi d'étudier les facteurs de risque associés à la séquence des états.

3.1.3 Modélisation des durées de séjour

Soit X_{ij} la matrice des covariables associées à la durée dans l'état i avant la transition dans l'état j , et β_{ij} le vecteur des coefficients de régression correspondant. En supposant l'hypothèse de proportionnalité des risques, la fonction de risque instantanée λ_{ij} peut être décomposée de la manière suivante :

$$\lambda_{ij}(s|X_{ij} = x_{ij}) = \lambda_{ij,0}(s) \exp(\beta'_{ij}x_{ij}) \quad (3.6)$$

avec $\lambda_{ij,0}(s)$ la fonction de risque de base associée à la transition ij .

D'une manière comparable à un modèle **PH**, l'exponentielle des coefficients de régression s'interprète comme des **HR**. Parmi les patients faisant la transition ij , un **HR** supérieur à un (respectivement inférieur) illustre un facteur de risque de transition plus rapide (respectivement moins rapide). L'hypothèse **PH** peut être inspectée graphiquement à partir du log-moins-log de la probabilité de survie en fonction de la durée passée dans chaque état. Quand les covariables ont un effet variant au cours du temps pour les distributions des durées de séjour, la fonction de risque (3.6) peut être définie par morceau en supposant un risque de base commun mais des coefficients de régression pour chaque intervalle de temps. Dans ce cas, le modèle **SM** reste homogène par rapport au temps chronologique car les coefficients

de régression dépendent toujours de la durée passée dans l'état en cours.

3.1.4 Ecriture de la vraisemblance

La contribution à la vraisemblance pour un sujet h qui passe de l'état i à l'état j après une durée s dans l'état i , sachant ses caractéristiques W_{ij}^h et X_{ij}^h est :

$$\lim_{\Delta s \rightarrow 0^+} \frac{P(s \leq T_{m+1} - T_m < s + \Delta s, Y_{m+1} = j | Y_m = i, w_{ij}^h, x_{ij}^h)}{\Delta s} = p_{ij}(w_{ij}^h) f_{ij}(s | x_{ij}^h) \quad (3.7)$$

La contribution à la vraisemblance pour un sujet h censuré à droite après une durée s dans l'état i , sachant ses caractéristiques w_{ij}^h et x_{ij}^h est :

$$P(T_{m+1} - T_m > s | Y_m = i, w_{ij}^h, x_{ij}^h) = \sum_{j: ij \in \epsilon} p_{ij}(w_{ij}^h) S_{ij}(s | x_{ij}^h) \quad (3.8)$$

Soit ϵ_h l'ensemble des transitions ij observées pour le patient h avant le dernier temps de suivi, et s_{ij} les durées de séjour correspondantes. Soit ϵ'_h l'ensemble des futures transitions possibles pour le patient h à son dernier temps de suivi, et s_i la durée de séjour dans ce dernier état observé i . La vraisemblance du l'échantillon **i.i.d.** peut alors s'écrire :

$$V = \prod_h \prod_{ij \in \epsilon_h} p_{ij}(w_{ij}^h) f_{ij}(s_{ij} | x_{ij}^h) \left\{ \sum_{ij \in \epsilon'_h} p_{ij}(w_{ij}^h) S_{ij}(s_i | x_{ij}^h) \right\}^{\delta'_h} \quad (3.9)$$

avec $\delta'_h = 1$ si le patient h est dans un état transitoire à son dernier temps de suivi et $\delta'_h = 0$ sinon.

Nous avons utilisé le logiciel statistique R [R Development Core Team, 2010] version 3.0.1 avec la fonction `optim()` pour maximiser la fonction de vraisemblance et calculer la matrice d'Information correspondante (algorithmes de Nelder et Mead [1965]).

3.1.5 Adéquation du modèle

Nous avons utilisé le test d'adéquation proposé par Foucher et al. [2010] pour examiner l'homogénéité du modèle **SM** par rapport au temps chronologique (voir section 2.3.5). Ce test de type Pearson compare les nombres observés et attendus d'évènements selon des intervalles de temps chronologique. En notant respectivement $o_{l,f}$ et $e_{l,f}$ les nombres observés et attendus d'évènements de type f dans l'intervalle l , la statistique de test est définie par :

$$G = \sum_{l \in L} \sum_{f \in F} (o_{l,f} - e_{l,f})^2 / e_{l,f} \quad (3.10)$$

où F est l'ensemble des évènements terminaux et L le nombre d'intervalles de temps chronologiques. Nous avons généré 300 échantillons bootstrap afin d'estimer la distribution de la statistique de test sous l'hypothèse nulle.

En parallèle, afin d'évaluer la pertinence des hypothèses paramétriques, nous avons comparé pour chaque transition les estimations des CIF obtenues avec le modèle SM univarié incluant le biomarqueur étudié et par l'estimateur non paramétrique de Aalen et Johansen. La moyenne et les IC95% des CIF issues du modèle SM ont été estimées à l'aide de 500 simulations des paramètres du modèle (selon une distribution Normale multivariée) [Aalen et al., 1997] puis en intégrant l'expression de l'équation (3.7).

3.2 Application en transplantation rénale

3.2.1 Population d'étude et collecte des données

La population de l'étude était les adultes transplantés rénaux sans transplantation simultanée d'un autre organe. Les patients de l'étude avaient été transplantés entre le 13 Mars 1998 et le 26 Novembre 2007, au CHU de Nantes (suivis au sein de la cohorte DIVAT, voir section 1.2.2). Les données étaient collectées jusqu'au 29 Mars 2012, de manière prospective, notamment les dates d'ERA, de retour en dialyse, de décès avec un greffon fonctionnel, et de dernier suivi. Le dosage quantitatif des anticorps pré-formés non-HLA (avant la transplantation) contre AT1R avait été réalisé à Berlin (Allemagne) en aveugle des données cliniques. Les autres paramètres étudiés étaient : l'âge du donneur, l'âge et le sexe du receveur, le nombre de transplantations antérieures, les anticorps réactifs contre le panel, ou *Panel Reactive Antibodies (PRA)* sur les lymphocytes T et B et les incompatibilités HLA-A.B.DR.

Les caractéristiques des 599 receveurs de l'échantillon selon le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R sont reportées table 3.1 et décrites dans l'article de Giral et al. [2013]. L'âge médian était de 51 ans (min-max : 14 à 79) et 73 (13%) patients avaient déjà eu une précédente transplantation. Le greffon provenait principalement d'un donneur cadavérique (94%). Il y avait 316 patients (52,8%) avec un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R inférieur à 10U et 283 (47,2%) avec un niveau supérieur ou égal à 10U. Il n'y avait pas de différences significatives entre les caractéristiques des patients en fonction du niveau pré-greffe d'anticorps

CHAPITRE 3. MODÉLISATION DE L'ÉVOLUTION DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX PAR UN MODÈLE DE MÉLANGE SEMI-MARKOVIEEN

anti-AT1R, sauf pour l'âge du donneur qui avait tendance à être plus élevé pour les receveurs avec un niveau faible d'anticorps (47,8 contre 45,2 ans, $p=0,053$). Les transplantés avaient un suivi moyen de 6,9 ans (Ecart-type (ET)= 3,4) et un suivi médian similaire (min-max : 0,5 à 13,3).

TABLEAU 3.1 – Caractéristiques des patients transplantés rénaux selon le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R (N=599).

	Total (N=599)			Ac-AT1R \geq 10U (N=316)		Ac-AT1R<10U (N=283)		<i>p</i> -valeur
	ND	Moy.	ET	Moy.	ET	Moy.	ET	
Caractéristiques quantitatives								
Age du receveur (années)	0	48,87	14,23	49,57	14,06	48,08	14,39	0,1999
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²)	9	23,64	4,36	23,69	4,40	23,57	4,32	0,7328
Temps d'ischémie froide (heures)	3	24,26	10,49	24,55	10,20	23,94	10,81	0,4825
Age du donneur (années)	1	46,59	16,39	47,82	16,58	45,23	16,09	0,0529
	ND	N	%	N	%	N	%	<i>p</i> -valeur
Caractéristiques qualitatives								
Receveur masculin	0	365	60,9	203	64,2	162	57,2	0,0797
Age du receveur > 55 ans	0	217	36,2	120	38,0	97	34,3	0,3470
IMC < 20 kg/m ²	9	120	20,3	58	18,6	62	22,2	0,2818
IMC > 25 kg/m ²	9	188	31,9	94	30,2	94	33,7	0,3669
Rang de la transplantation > 1	0	78	13,0	43	13,6	35	12,4	0,6525
Temps d'ischémie froide > 24h	3	264	44,3	145	46,3	119	42,0	0,2939
Reprise retardée du greffon	20	217	37,5	110	36,3	107	38,8	0,5406
Incompatibilités HLA-A.B.DR > 5	3	31	5,2	17	5,4	14	5,0	0,8051
Maladie initiale récidivante	5	206	34,7	100	31,9	106	37,7	0,1399
PRA sur les lymphocytes B > 25%	3	81	13,6	40	12,7	41	14,6	0,5010
PRA sur les lymphocytes T > 25%	3	74	12,4	34	10,8	40	14,2	0,2035
Age du donneur > 55 ans	1	190	31,8	113	35,9	77	27,2	0,0231
Donneur masculin	0	379	63,3	204	64,6	175	61,8	0,4906
Sérologies CMV positives	0	295	49,2	148	46,8	147	51,9	0,2119
Sérologies HCV positives	0	31	5,2	16	5,1	15	5,3	0,8960
Donneur cadavérique	0	564	94,2	301	95,3	263	92,9	0,2268
Traitement d'induction par ATG	2	203	34,0	108	34,3	95	33,7	0,8777
Traitement d'induction par Simulect	2	296	49,6	164	52,1	132	46,8	0,1998

Ac-AT1R \geq 10U : niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R supérieur ou égal à 10U. Ac-AT1R<10U : niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R inférieur à 10U.

ND=Non Disponible.

ATG=Globuline anti-thymocytes. CMV=Cytomegalovirus. HCV=Virus de l'hépatite C. IMC : Indice de Masse Corporelle. PRA=Panel Reactive Antibody.

3.2.2 Résultats précédents obtenus avec les analyses de survie traditionnelles

Les données de cette étude observationnelle avaient déjà été analysées [Giral et al., 2013] pour étudier : 1) la survie du greffon (critère de jugement principal) et 2) le temps de survie d'un ERA (critère secondaire). Ces deux événements étaient analysés indépendamment

en utilisant deux modèles de régression multivariée de Cox **PH** avec des coefficients dépendant du temps. La survenue d'un décès avec un greffon fonctionnel était considéré comme une censure à droite dans les deux analyses. Le retour en dialyse était également considéré comme une censure à droite pour l'étude de la survenue d'un **ERA**. Un seuil pour le niveau d'anticorps anti-**AT1R** avait été déterminé à 10U à partir de la survie du greffon en utilisant la méthodologie proposée par Hothorn et Zeileis [2008].

Les résultats indiquaient que les patients avec un niveau pré-greffe d'anticorps anti-**AT1R** supérieur ou égal à 10U avaient plus de risque de retourner en dialyse au-delà de 3 ans post-transplantation et plus de risque de faire un **ERA** dans les 4 premiers mois post-transplantation. La corrélation différée entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-**AT1R** et le temps de retour en dialyse pouvait être due à la fréquence significativement plus élevée d'**ERA** pendant les premiers mois post-transplantation. Nous avons ré-analysé ces données à l'aide d'un modèle multi-états **SM** pour évaluer si cette hypothèse était correcte.

Le modèle multi-états est représenté figure 2.1 (section 2.2.2). L'ensemble des états possibles est $\varphi = \{1, 2, 3, 4\}$ et l'ensemble des transitions possibles est $\epsilon = \{12, 13, 14, 23, 24\}$. L'**ERA** (état 2) est un état transitoire tandis que le retour en dialyse (état 3) et le décès avec un greffon fonctionnel (état 4) sont deux états terminaux. Un patient peut être au maximum dans trois états avec deux transitions survenant aux temps chronologiques T_1 et T_2 . Aucune transition de retour n'est cliniquement possible. Il y avait 402 (67%) patients vivants avec un greffon fonctionnel sans **ERA** à la fin de leur suivi. Soixante-quatre (11%) patients avaient un **ERA** sans observer de décès ou de retour en dialyse, 18 (3%) patients retournaient en dialyse après un **ERA**, et 4 (1%) patients décédaient avec un greffon fonctionnel après un **ERA**.

3.2.3 Stratégie de modélisation

Pour comparer les résultats du modèle **SM** à ceux des modèles traditionnels précédemment décrits, nous avons utilisé le même seuil de 10U pour les anticorps anti-**AT1R**. Les covariables d'ajustement ont été dichotomisées selon des critères cliniques (niveau de référence) : âge du donneur (≤ 55 ans), âge du receveur (≤ 55 ans), nombre de transplantations antérieures (une), **PRA** sur les cellules T et B ($\leq 25\%$) et incompatibilités **HLA-A.B.DR** (≤ 5).

Dans un premier temps, nous avons analysé les distributions de temps de séjour $\lambda_{ij}(s)$ sans covariables et nous avons supposé une distribution de Weibull généralisée pour la fonction de risque de base (équation 2.13). Cette distribution était simplifiée en distribution de Weibull ou Exponentielle quand il n'y avait pas d'évidence de manque d'ajustement, selon les **CIF**

non paramétriques et la statistique du test du **Rapport de Vraisemblances (RV)**. La covariable correspondant à un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R supérieur à 10U était ensuite incluse sur les probabilités associées aux séquences des états et sur les intensités de transition avec possibilité d'effet variant au cours du temps. Les représentations du log-moins-log des probabilités de survie selon les anticorps anti-AT1R sont données en Annexe A.1.

Enfin, l'analyse multivariée a été effectuée selon une sélection pas à pas. Chaque covariable était successivement candidate dans le modèle **SM** pour les probabilités associées à la séquence des états et pour les intensités de transition. Les coefficients de régression significatifs au seuil de 0,20 étaient conservés selon la sélection ascendante. Les termes non significatifs ($p > 0,05$) étaient retirés selon la sélection descendante pour obtenir le modèle final. Afin d'éviter des résultats instables, les variables étaient maintenues dans le modèle si elles entraînaient une variation relative de plus de 20% sur les autres paramètres quand elles étaient retirées. Le test du **RV** a été utilisé pour la sélection de variables. En raison du peu de décès observés après un **ERA**, nous n'avons analysé aucune association entre les variables et le décès survenant après un **ERA**. Ainsi, aucune covariable n'a été évaluée pour la probabilité associée à la séquence des états ou pour la distribution du temps de décès après un **ERA**. Enfin la significativité de la covariable correspondant au niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R était évaluée.

3.2.4 Interprétation des résultats du modèle

Les paramètres estimés par le modèle **SM** multivarié sont présentés dans la table 3.2. Nous nous intéressons particulièrement à l'interprétation des résultats concernant les effets des anticorps anti-AT1R.

Nous avons choisi l'**ERA** comme modalité de référence pour modéliser la probabilité du second état visité ($\gamma_{12} = 0$). Les coefficients γ_{13} et γ_{14} associés à la covariable de présence d'anticorps anti-AT1R sont ainsi respectivement associés à l'**OR** de retour en dialyse ou de décès directement après la transplantation plutôt que de faire un **ERA**, chez les patients ayant un niveau pré-greffe élevé d'anticorps anti-AT1R. Les coefficients négatifs indiquaient donc qu'un niveau pré-greffe élevé d'anticorps anti-AT1R était associé à un risque accru de faire un **ERA**. Les patients avec un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R supérieur à 10U avaient environ 5 fois plus de risque de subir un **ERA** (**OR** ajusté de retour en dialyse = 0,24 (**IC95%** de 0,08 à 0,70), et **OR** ajusté de décès directement = 0,18 (**IC95%** de 0,07 à 0,47)).

La distribution du temps de survenue d'un **ERA** (transition 12) était modélisée selon la loi de Weibull généralisée pour la fonction de risque de base (trois paramètres $\sigma_{12}, \nu_{12}, \theta_{12}$). Cela re-

flétait une réalité médicale : le processus de rejet se traduit par des signes cliniques quelques semaines après la transplantation, mais devient rare au-delà de 3 ans post-transplantation. En raison d'un effet semblant dépendre du temps (Annexe A.1), deux périodes ont été considérées : avant et après 4 mois post-transplantation. Les coefficients négatifs associés aux anticorps anti-AT1R indiquaient que, parmi les patients qui subissaient un ERA, ces événements semblaient apparaître plus tôt chez les patients avec un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R inférieur à 10U (HR=0,31 (IC95% de 0,13 à 0,74) dans les 4 premiers mois post-transplantation et 0,07 (IC95% de 0,02 à 0,24) au-delà).

La distribution du temps de retour en dialyse directement après la transplantation (transition 13) était modélisée selon la loi de Weibull pour la fonction de risque de base (deux paramètres σ_{13} , ν_{13}). Là encore, l'effet des anticorps anti-AT1R semblait varier au cours du temps (Annexe A.1). Le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R ne semblait pas influencer le temps de retour en dialyse dans les 3 premières années post-transplantation. Par contre, parmi les patients retournant en dialyse sans ERA, un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R supérieur à 10U semblait être associé à un risque d'échec plus rapide au-delà de trois ans post-transplantation (HR=2,37 ; IC95% de 1,02 à 5,50).

L'association entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R et le temps de décès directement après la transplantation (transition 14) n'était pas statistiquement significative et la covariable a été retirée. Il n'y a en effet aucune justification clinique à une association entre la sensibilisation pré-greffe contre les anticorps anti-AT1R et la survie patient.

La distribution du temps de retour en dialyse après un ERA (transition 23) était modélisée selon la loi Exponentielle (un paramètre σ_{23}). Les patients qui retournaient en dialyse après un ERA avaient tendance à le faire plus rapidement avec un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R supérieur à 10U (HR= 3,98 ; IC95% de 0,91 à 17,29).

CHAPITRE 3. MODÉLISATION DE L'ÉVOLUTION DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX PAR UN MODÈLE DE MÉLANGE SEMI-MARKOVIEEN

TABLEAU 3.2 – Modèle semi-Markovien final pour l'analyse de la relation entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R et l'évolution des patients transplantés rénaux (N=575).

Coefficient ²	Estimation	ES	Wald	exp(Est)	[IC95%]	p-valeur
<i>Distribution de Weibull généralisée</i>						
$\log(\sigma_{12})$	-4,12	0,19	-22,08	0,02	[0,01 ; 0,02]	0,0000
$\log(\nu_{12})$	1,66	0,45	3,68	5,28	[2,18 ; 12,75]	0,0002
$\log(\theta_{12})$	2,99	0,50	5,95	19,95	[7,49 ; 53,15]	0,0000
$\log(\sigma_{13})$	3,58	0,33	10,74	35,73	[18,71 ; 68,22]	0,0000
$\log(\nu_{13})$	0,26	0,14	1,83	1,29	[0,98 ; 1,70]	0,0673
$\log(\sigma_{14})$	3,68	0,23	15,80	39,49	[25,16 ; 61,98]	0,0000
$\log(\sigma_{23})$	3,43	0,85	4,04	30,85	[5,83 ; 163,23]	0,0001
$\log(\sigma_{24})$	4,03	0,56	7,23	56,03	[18,70 ; 167,93]	0,0000
<i>Probabilités associées à la 1^{re} transition³</i>						
γ_{13} Ac-AT1R \geq 10U	-1,41	0,54	-2,62	0,24	[0,08 ; 0,70]	0,0088
γ_{14} Ac-AT1R \geq 10U	-1,74	0,50	-3,45	0,18	[0,07 ; 0,47]	0,0006
γ_{13} Age du receveur $>$ 55 years	-0,52	0,43	-1,22	0,59	[0,25 ; 1,38]	0,2233
γ_{14} Age du receveur $>$ 55 years	1,67	0,43	3,90	5,30	[2,28 ; 12,30]	0,0001
<i>Intensités de transition⁴</i>						
<i>Transplantation vers ERA</i>						
β_{12} Ac-AT1R \geq 10U, t $<$ 4 mois	-1,16	0,44	-2,65	0,31	[0,13 ; 0,74]	0,0081
β_{12} Ac-AT1R \geq 10U, t \geq 4 mois	-2,70	0,65	-4,16	0,07	[0,02 ; 0,24]	0,0000
β_{12} Incompatibilités HLA-A.B.DR $>$ 5	1,16	0,48	2,41	3,19	[1,24 ; 8,17]	0,0161
<i>Transplantation vers retour en dialyse</i>						
β_{13} Ac-AT1R \geq 10U, t $<$ 3 ans	0,10	0,49	0,21	1,11	[0,43 ; 2,90]	0,8298
β_{13} Ac-AT1R \geq 10U, t \geq 3 ans	0,86	0,43	2,02	2,37	[1,02 ; 5,50]	0,0430
β_{13} Age du receveur $>$ 55 ans	1,90	0,48	3,99	6,72	[2,62 ; 17,21]	0,0001
β_{13} PRA T $>$ 25%	0,49	0,38	1,30	1,64	[0,78 ; 3,45]	0,1928
<i>Transplantation vers décès</i>						
β_{14} PRA B $>$ 25%	0,94	0,44	2,12	2,56	[1,08 ; 6,08]	0,0341
<i>ERA vers retour en dialyse</i>						
β_{23} Ac-AT1R \geq 10U	1,38	0,75	1,83	3,98	[0,91 ; 17,29]	0,0672
β_{23} Age du donneur $>$ 55 ans	1,71	0,65	2,62	5,54	[1,55 ; 19,80]	0,0087

¹ Modèle semi-Markovien final après la sélection de variables. Il y avait 24 patients exclus en raison de données manquantes.

² 12 : transition de la transplantation vers l'ERA ; 13 : transition de la transplantation vers le retour en dialyse ; 14 : transition de la transplantation vers le décès ; 23 : transition de l'ERA vers le retour en dialyse ; 24 : transition de l'ERA vers le décès. Ac-AT1R \geq 10U : niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R supérieur ou égal à 10U. PRA B : Panel Reactive Antibodies sur lymphocytes B. PRA T : Panel Reactive Antibodies sur lymphocytes T.

³ Estimations (SE) des interceptes γ_{13} , γ_{14} , et γ_{24} dans les fonctions logistiques multinomiales : 1,91 (0,27), 0,90 (0,40), et -0,05 (0,56) respectivement (voir équation (3.5)). Aucune covariable incluse pour les probabilités associées à la seconde transition.

⁴ t : temps post-transplantation (années).

3.2.5 Adéquation du modèle

Les CIF issues du modèle SM univarié incluant la covariable AT1R et selon l'estimateur non paramétrique de Aalen et Johansen sont présentés en figure 3.1. Pour avoir une meilleure visualisation, les IC95% des probabilités ne sont pas présentés. Comme le niveau d'anticorps anti-AT1R n'était pas inclus comme covariable du modèle SM pour les probabilités p_{23} , p_{24} et pour l'intensité de transition $\lambda_{24}(s)$ en raison du faible nombre d'événements (N = 4), nous n'avons pas représenté le graphique correspondant. Pour toutes les autres transitions,

les deux courbes obtenues à partir des estimations du modèle **SM** univarié étaient proches des estimations non-paramétriques stratifiées.

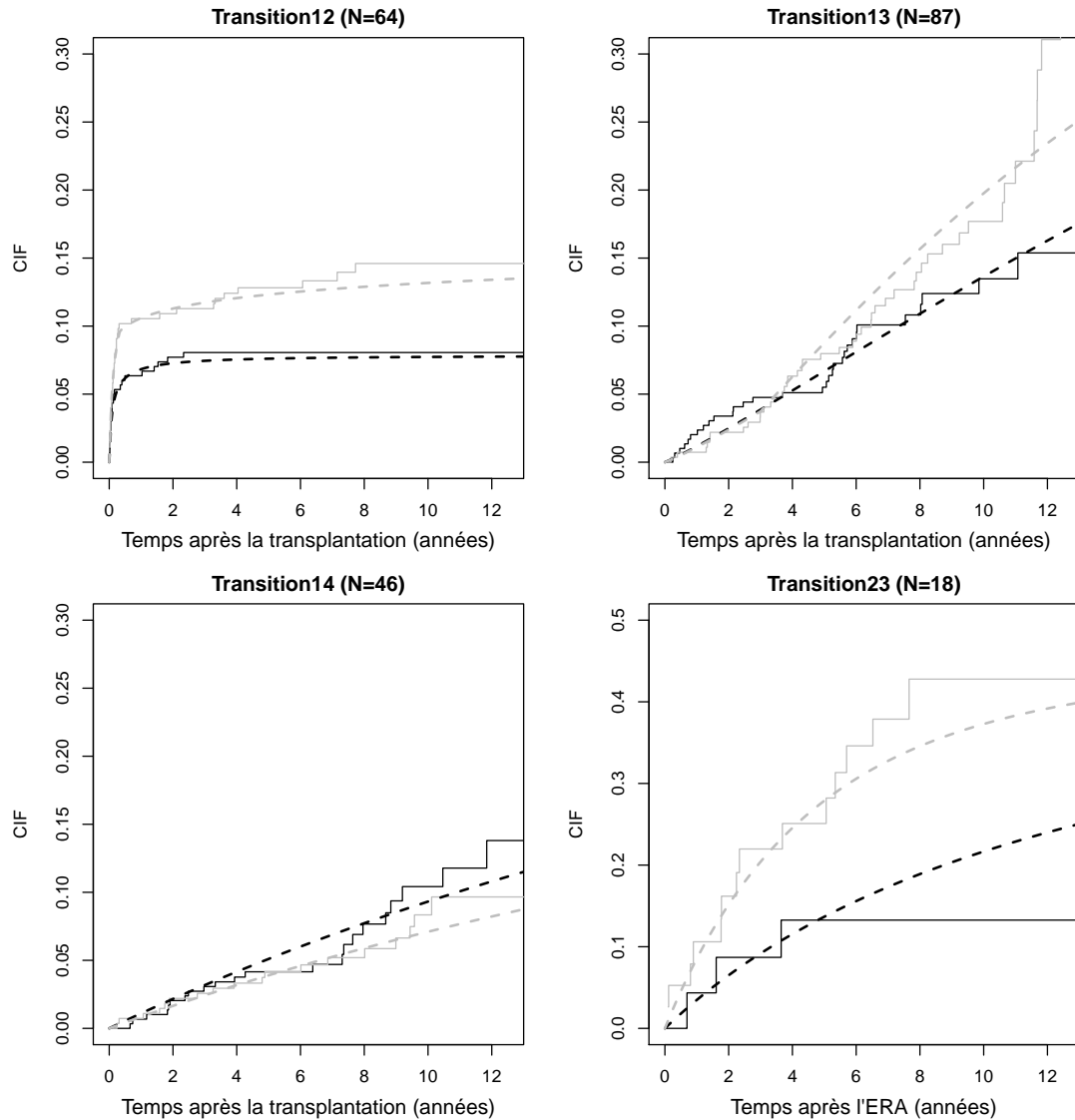


FIGURE 3.1 – Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle semi-Markovien (traits en pointillés) et de l'estimateur non paramétrique de Aalen et Johansen (traits pleins) sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles et selon le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R. Un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R < 10U est représenté en couleur noire et un niveau $\geq 10U$ en couleur grise.

CHAPITRE 3. MODÉLISATION DE L'ÉVOLUTION DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX PAR UN MODÈLE DE MÉLANGE SEMI-MARKOVIEEN

Les nombres observés et attendus d'événements terminaux selon le modèle **SM** final sont présentés dans la table 3.3. Nous avons choisi de calculer la statistique de test d'adéquation en utilisant cinq intervalles de temps chronologique définis par les quantiles des temps de survenue de retour en dialyse et de décès. La valeur de la statistique G_0 calculée sur l'échantillon original était égale à 45,01. Sur les 300 échantillons bootstrap, un total de 228 statistiques de test étaient supérieures ou égales à G_0 , correspondant à une p -valeur de 0,76. Ainsi, l'hypothèse d'homogénéité du modèle **SM** par rapport au temps chronologique ne pouvait pas être rejetée.

TABLEAU 3.3 – Table de contingence des nombres d'évènements terminaux observés et attendus selon le modèle semi-Markovien¹ sur l'échantillon initial (N=575).²

Temps post-transplantation (années)	Décès avec un greffon fonctionnel		
	Effectifs	Retour en dialyse	Décès avec un greffon fonctionnel
[0, 0; 1, 8[Observés	20	8
	Attendus	17,57	11,09
[1, 8; 3, 8[Observés	18	10
	Attendus	22,34	10,41
[3, 8; 6, 0[Observés	23	6
	Attendus	21,33	8,40
[6, 0; 8, 7[Observés	18	9
	Attendus	13,62	5,42
[8, 7; 13, 3[Observés	16	12
	Attendus	7,22	2,96

¹ Les nombres attendus de transitions sont calculés à partir du modèle semi-Markovien final sur l'échantillon initial ([Foucher et al., 2010]).

² La statistique G_0 comparant le nombre observés d'évènements terminaux sur l'échantillon initial et le nombre attendus d'évènements terminaux à partir du modèle semi-Markovien était égale à 45,01 (voir équation (3.10) pour plus de détails).

3.3 Conclusions

Nous avons présenté une méthodologie permettant d'analyser le temps de survenue de plusieurs événements. Le modèle **SM** a été adapté pour étudier la relation entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R et l'évolution des patients transplantés rénaux. Nous avons modélisé deux parties dans le modèle **SM** : la séquence des états observés et les distributions des temps de séjour sachant les séquences. L'intérêt de cette décomposition est d'évaluer les effets de covariables sur le risque de faire une transition et sur la vitesse de transition. Nous avons utilisé des distributions paramétriques pour avoir une écriture simple et facilement calculable de la vraisemblance. Dans notre application, la distribution de Weibull généralisée

semblait adaptée pour modéliser les distributions des durées.

La relation entre le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R et les évènements survenant chez les patients transplantés rénaux avait déjà été analysée auparavant à l'aide de deux modèles de Cox PH indépendants. Ces analyses avaient montré que le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R était 1) un facteur de risque indépendant d'ERA et 2) un facteur de risque d'échec de greffe à long terme. Les analyses que nous avons effectuées sur les mêmes données à l'aide d'un modèle SM confirment que les patients avec des niveaux pré-greffe élevés d'anticorps anti-AT1R avaient une augmentation du risque de faire un ERA.

Cependant, des informations supplémentaires étaient apportées par le modèle SM. Tout d'abord, indépendamment de l'occurrence d'un ERA, le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R était associé au temps de retour en dialyse. Parmi les patients qui retournaient en dialyse, ceux avec des niveaux pré-greffe élevés d'anticorps anti-AT1R semblaient plus à risque de le faire précocement. De plus, le niveau pré-greffe élevé d'anticorps anti-AT1R semblait accélérer le retour en dialyse après un ERA. Ces nouveaux résultats pourraient être dû aux rejets infracliniques qui n'étaient pas diagnostiqués dans notre cohorte car les Ponctions Biopsie Rénale (PBR) de surveillance n'étaient pas systématiquement réalisées au cours de la période d'étude.

Le faible nombre d'évènements observés dans cette étude, en particulier de décès après un ERA, ne nous a pas permis d'évaluer si le niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R était associé à la probabilité de retour en dialyse ou de décès après un ERA ($p_{2j}, j \in \{3, 4\}$) ou à la vitesse de transition de l'ERA au décès (λ_{24}). Néanmoins de telles associations cliniques sont peu probables concernant le décès. Les deux tiers des patients étaient vivants avec un greffon fonctionnel sans ERA à la fin de leur suivi. Par conséquent, l'estimation des probabilités p_{ij} ne pouvait pas être interprétée comme des proportions de transitions (lorsque le temps tend vers l'infini). Nous avons complété cette application par une étude de simulations afin d'évaluer les performances de notre modèle SM selon différents taux de censure (voir Annexe A.2). Celle-ci montrait logiquement que les biais moyens des estimations des effets par notre modèle SM étaient faibles, mais la variabilité était importante en présence d'un taux de censure élevé, en particulier pour la covariable binaire avec une distribution très déséquilibrée et pour les coefficients de régression dépendant du temps (dont les estimations sont faites par période de temps et donc avec moins d'observations). Bien que les hypothèses paramétriques pour les durées paraissaient appropriées dans notre application chez les transplantés rénaux, il faut noter que des distributions plus flexibles peuvent être utilisées [Joly et Commenges, 1999].

En conclusion, cette étude montrait que les modèles **SM** sont particulièrement adaptés pour étudier la relation entre un biomarqueur et l'évolution d'une maladie chronique. Ils offrent des résultats supplémentaires aux modèles de survie traditionnels pour l'interprétation de la mécanistique associée à un biomarqueur. Néanmoins, une limite du modèle **SM** utilisé est qu'il considère tous les décès, indifféremment de leur cause. Pourtant, l'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique passe par une meilleure connaissance des facteurs de risque de mortalité spécifiquement liés à leur pathologie. Dans le chapitre 4 nous proposons de combiner deux approches : le modèle multi-états et le concept de survie nette.

Chapitre 4

Modèle semi-Markovien et survie relative additive

« De nos jours, on peut survivre à tout, sauf à la mort. »

Oscar Wilde

Sommaire

4.1	Définition du modèle de survie relative semi-Markovien (SMRS)	58
4.1.1	Représentation conceptuelle	58
4.1.2	Modèle proposé	59
4.1.3	Ecriture de la vraisemblance et estimation des paramètres	61
4.2	Simulations	61
4.2.1	Objectifs	61
4.2.2	Schéma des simulations	62
4.2.3	Critères d'évaluation des performances du modèle	62
4.2.4	Résultats	63
4.3	Applications en transplantation rénale	66
4.3.1	Présentation des deux applications	66
4.3.2	Stratégies de modélisation	66
4.3.3	Evaluation de l'adéquation du modèle	67
4.3.4	Echantillon d'analyse	69
4.3.5	Episode de Rejet Aigu comme état transitoire	69
4.3.6	Cancer post-transplantation comme état transitoire	74
4.4	Conclusions	79

En utilisant un modèle de survie relative à risques additifs (comme défini en section 2.5.1), Foucher et al. [2014] ont analysé l'excès de mortalité associé à la transplantation rénale en tenant compte de la mortalité dans la population générale. L'analyse multivariée des données de 2 995 patients transplantés d'un rein en France (suivis au sein de la cohorte DIVAT) entre Janvier 1998 et Décembre 2009 indiquait que la mortalité post-transplantation liée à l'âge n'était pas significativement plus importante que celle dans la population générale. Les facteurs de risque dont la corrélation était la plus significative avec l'excès de mortalité liée au statut de transplanté rénal étaient : la présence d'un antécédent de diabète à la transplantation ($HR= 2,0$; $p = 0,0139$), une cause cérébrovasculaire du décès du donneur ($HR= 1,7$; $p = 0,0416$), la présence d'un retard au démarrage du greffon (DGF) ($HR= 2,1$; $p = 0,0019$), et la présence d'un pic historique d'immunisation anti-HLA ($HR=2,3$; $p = 0,0007$). Cependant, cette analyse considérait la survenue d'un décès en supposant une censure à droite non informative des retours en dialyse, et elle ignorait les stades intermédiaires et cliniquement importants de l'évolution comme l'ERA ou le cancer post-transplantation.

Dans ce chapitre nous proposons d'utiliser un modèle de survie relative à risques additifs semi-Markovien, que nous avons appelé *Semi Markovian Relative Survival (SMRS) model*, pour étudier le rôle de trois facteurs (DGF, âge et sexe du receveur) sur l'évolution des patients transplantés rénaux en distinguant notamment les décès liés au statut de transplanté rénal des décès indépendants de celui-ci.

Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2015 dans la revue *Statistical Methods in Medical Research* [Gillaizeau et al., 2015] et de deux communication orales : l'une lors des 46^{es} Journées de Statistique de la Société Française de Statistique (SFdS) (2-6 juin 2014, Rennes, France) et l'autre lors de la 35^e Conférence annuelle de l'*International Society for Clinical Biostatistics (ISCB)* (24-28 Août 2014, Vienne, Autriche).

4.1 Définition du modèle de survie relative semi-Markovien (SMRS)

4.1.1 Représentation conceptuelle

La figure 4.1 (traits pleins) montre une représentation possible d'un modèle multi-états avec quatre états observables : un état initial noté $Y = 1$, un état transitoire $Y = 2$, et deux états terminaux $Y = 3$ et $Y = O$, ce dernier correspondant au décès observé indépendamment de sa cause. Nous supposons qu'aucune transition de retour n'est cliniquement possible. En

4.1. DÉFINITION DU MODÈLE DE SURVIE RELATIVE SEMI-MARKOVIENT (SMRS)

survie relative à risque additifs, le risque observé de décès $\lambda_{iO}(\cdot)$ est supposé être la somme de deux composantes (voir section 2.5.1) : la mortalité attendue dans la population et la mortalité en excès liée à la maladie étudiée. Soit $Y = E$ le décès lié à la maladie et $Y = P$ le décès lié à d'autres causes. Cette hypothèse d'additivité est représentée sur la figure 4.1 : alors que le modèle **SM** usuel considère quatre états observés (traits pleins), le modèle **SMRS** considère cinq états dont deux types de décès (traits en pointillés), bien que ces deux états ne puissent être distingués individuellement.

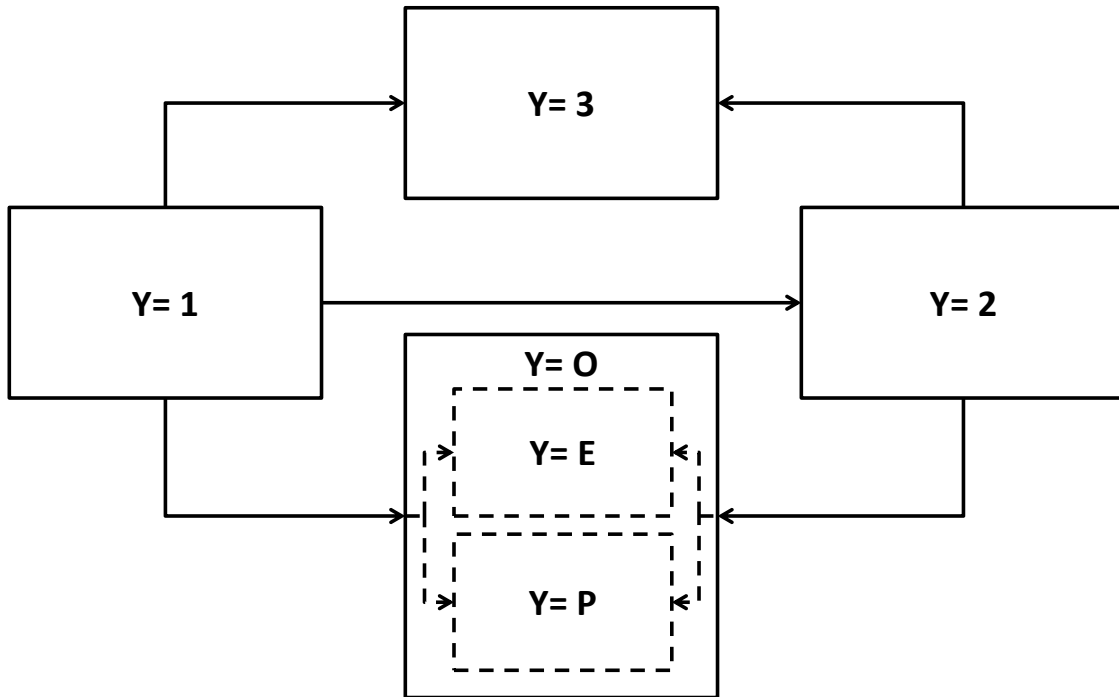


FIGURE 4.1 – Représentation SMRS pour un modèle multi-états incluant le décès lié à la maladie ($Y = E$) et le décès non lié à la maladie ($Y = P$). Les flèches pour les transitions vers $Y = E$ et $Y = P$ sont représentées en traits pointillés car les deux états ne sont pas distinguables.

4.1.2 Modèle proposé

Nous définissons les variables aléatoires suivantes associées au patient : A correspond à l'âge de décès, A_i l'âge à l'entrée dans l'état i , \mathcal{Y} l'année de naissance, et G le sexe (*gender* en anglais). D'après l'équation (2.30), la fonction de risque instantané pour le décès attendu (non lié à la maladie) après une durée s dans l'état i (c'est-à-dire à l'âge $s + a_i$), sachant l'année de naissance et le sexe est :

$$\lambda_P(s + a_i | y, g) = \lim_{\Delta s \rightarrow 0^+} \frac{P(s + a_i \leq A < s + a_i + \Delta s, Y = P | A > s + a_i, y, g)}{\Delta s} \quad (4.1)$$

Le risque attendu de mortalité dans la population de référence $\lambda_P(\cdot)$ peut être obtenu à partir

des taux de décès fournis par les tables de mortalité des instituts nationaux de statistique (voir section 2.5.2). Celles de la population française sont fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) et sont également disponibles dans le package R ROCT développé dans notre équipe (www.divat.fr). Elles sont données en fonction de l'âge de l'individu pour une certaine année calendaire (entre 0 et 109 ans, de 1816 à 2007) et de son sexe. Sachant y et g , la probabilité q de décès avant l'âge $a + 1$ d'un sujet d'âge a est $q(a|y, g) = 1 - S(a+1|y, g)/S(a|y, g)$. Les tables de mortalité supposent un risque constant de décès sur une année pour chaque âge et chaque sexe, c'est-à-dire avec une distribution exponentielle par morceaux. Ainsi, le risque instantané journalier de décès pour un sujet âgé de a sachant y et g est $\lambda_P(a|y, g) = -\log(1 - q(a|y, g))/365, 24$. C'est ce risque journalier qui est donné dans les tables de mortalité.

D'après les équations (2.18) et (2.31), la fonction de risque instantané spécifique au décès lié à la maladie après une durée s dans l'état i est :

$$\lambda_{iE}(s|x_{iE}) = \lim_{\Delta s \rightarrow 0^+} \frac{P(s \leq T_{m+1} - T_m < s + \Delta s, Y_{m+1} = E | T_{m+1} - T_m > s, Y_m = i, x_{iE})}{\Delta s} \quad (4.2)$$

Selon la décomposition proposée par Perme et al. (équation 2.32), la fonction de risque instantané pour la mortalité observée (toutes causes confondues) peut être réécrite :

$$\lambda_{iO}(s|x_{iE}, a_i, y, g) = \lambda_{iE}(s|x_{iE}) + \lambda_P(s + a_i|y, g) \quad (4.3)$$

La fonction de risque cumulé correspondante est alors :

$$\Lambda_{iO}(s|x_{iE}, a_i, y, g) = \Lambda_{iE}(s|x_{iE}) + \Lambda_P(s + a_i|y, g) - \Lambda_P(a_i|y, g) \quad (4.4)$$

où $\Lambda_P(s + a_i|y, g) - \Lambda_P(a_i|y, g)$ représente le risque cumulé de décès attendu entre l'âge a_i et $a_i + s$ dans la population de référence. La probabilité qu'un patient séjourne au moins une durée s dans l'état i est donc définie par :

$$S_i(s|x, a_i, y, g) = \exp \left\{ - \left(\sum_{\substack{j:ij \in \epsilon \\ j \neq \text{décès}}} \Lambda_{ij}(s|x_{ij}) \right) - \Lambda_{iE}(s|x_{iE}) - \Lambda_P(s + a_i|y, g) + \Lambda_P(a_i|y, g) \right\} \quad (4.5)$$

4.1.3 Ecriture de la vraisemblance et estimation des paramètres

Les écritures des contributions à la vraisemblance pour le modèle **SMRS** sont les mêmes que pour le modèle **SM** mais, dans les équations (2.22) et (2.23), les fonctions de risque instantané et cumulé spécifiques aux décès et les fonctions de survie globale doivent être substituées par leurs formulations en survie relative précédemment définies.

Dans cette thèse, nous nous sommes limités à des modèles paramétriques à risques proportionnels avec des variables non dépendantes du temps. Les Hazard Ratios pour la transition ij (HR_{ij}), calculés avec l'exponentielle des coefficients de régression, sont spécifiques à la transition ij : les individus qui présentent un évènement $k \neq j$ ne sont plus à risque de faire une transition en compétition après ce temps (voir discussion section 2.3.4).

Nous avons utilisé le logiciel statistique R [R Development Core Team, 2010] version 3.0.1 avec la fonction *optim()* pour maximiser la fonction de vraisemblance et calculer la matrice d'Information correspondante (algorithmes de Nelder et Mead [1965]). La méthodologie complète a été implémentée dans un package R *Multistate* disponible à l'adresse www.divat.fr. Ce package inclut des fonctions permettant d'estimer les modèles semi-Markovien (**SM**), semi-Markovien avec survie relative à risques additifs (**SMRS**), Markovien, et Markovien avec survie relative à risques additifs (**MRS**). Les modèles à 3 états (*illness-death*) et 4 états présentés figures 2.1 et 2.2) sont disponibles.

4.2 Simulations

4.2.1 Objectifs

Nous avons réalisé des simulations pour évaluer les performances du modèle **SMRS** proposé par rapport à deux autres modèles : un modèle **SM** où les causes de décès sont connues (modèle à 5 états) et le modèle **SM** classique qui ne distingue pas les décès (modèle à 4 états). Le modèle **SM** à 5 états est basé sur la connaissance exacte des causes de décès, c'est-à-dire liée ou non à la maladie, information non disponible en pratique clinique. Par conséquent, le principal objectif de ces simulations était d'évaluer si les résultats du modèle **SMRS** atteignaient ceux du modèle **SM** à 5 états. Pour avoir des données simulées pertinentes, nos choix de distributions et de scénarios ont été guidés par les données de patients transplantés rénaux de la cohorte **DIVAT** (voir section 1.2.2).

4.2.2 Schéma des simulations

Pour chaque échantillon simulé de taille N , l'année d'entrée dans l'étude (temps de début) a été simulée à l'aide d'une distribution uniforme avec un intervalle de 15 ans (de 1996 à 2010), le sexe G suivait une distribution binomiale avec 61% d'hommes et une autre covariable X (décrivant le DGF) suivait une distribution binomiale avec une proportion de 30%. L'âge du patient A_1 au début de l'étude a été simulé en utilisant une distribution normale tronquée (entre 18 et 70 ans) dont les paramètres variaient en fonction de G et X (femme avec $X = 0 : A_1 \sim \mathcal{N}(\mu=48,2; \sigma=13,5)$; femme avec $X = 1 : A_1 \sim \mathcal{N}(\mu=51,3; \sigma=12,3)$; homme avec $X = 0 : A_1 \sim \mathcal{N}(\mu=48,0; \sigma=13,8)$; homme avec $X = 1 : A_1 \sim \mathcal{N}(\mu=51,0; \sigma=13,2)$).

Pour chacune des 5 transitions dans l'ensemble $\{12, 13, 1E, 23, 2E\}$, les distributions de temps de séjour ont été simulées en années à l'aide d'une distribution de Weibull en fonction des trois variables (A_1, G, X) . Les paramètres théoriques sont donnés dans la troisième colonne et en notes des tableaux (table 4.1 et tables de l'Annexe B.2). L'âge du décès attendu a été simulé en utilisant une distribution conditionnelle de Weibull dépendant de G et de l'année de naissance et sachant que le sujet était vivant à l'âge A_1 au début de l'étude (paramètres similaires à ceux de l'étude de Lorent et al. [2014] : 0,4 pour les hommes, et 0,02 pour l'année de naissance-1800). Les censures ont été simulées avec la distribution de Weibull.

Nous avons généré 1000 jeux de données de manière indépendante selon différents scénarios combinant trois tailles d'échantillons ($N=500$, $N=1000$, $N=3000$ sujets) et trois taux de censure (15%, 30%, 60%). Nous avons seulement étudié six scénarios parmi les neuf pour avoir suffisamment d'observations de chaque transition pour l'estimation de la vraisemblance (taux de censure 30% non étudié pour $N = 500$, taux de censure 60% non étudié pour $N = 1000$ et $N = 3000$). Nous avons aussi exclu les jeux de données simulés avec moins de 30 observations par transition.

4.2.3 Critères d'évaluation des performances du modèle

Soit b le numéro du jeu de données ($b = 1, \dots, B$) et $\hat{\theta}_b$ l'estimateur du paramètre θ obtenu par le modèle sur ce jeu de données. Pour chaque scénario et chaque modèle, nous avons reporté les critères suivants :

- le biais absolu moyen, c'est-à-dire la différence moyenne, sur l'ensemble des jeux de données, entre les valeurs estimée et théorique du paramètre : $B^{-1} \sum_b (\hat{\theta}_b - \theta)$;
- la racine carrée de l'erreur quadratique moyenne, ou *Root Mean Square Error* (RMSE),

c'est-à-dire l'écart-type, sur l'ensemble des jeux de données, des différences entre les valeurs estimée et théorique du paramètre : $\sqrt{B^{-1} \sum_b (\hat{\theta}_b - \theta)^2}$;

- l'erreur standard asymptotique, c'est-à-dire la moyenne, sur l'ensemble des jeux de données, des écarts-types estimés s_{θ_b} obtenus à partir de l'inverse de la matrice d'information : $B^{-1} \sum_b s_{\theta_b}$;
- l'erreur standard empirique, c'est-à-dire l'écart-type, sur l'ensemble des jeux de données, des estimations du paramètre : $\sqrt{(B-1)^{-1} \sum_b (\hat{\theta}_b - B^{-1} \sum_b \hat{\theta}_b)^2}$;
- la couverture empirique (également appelée taux de couverture) des **IC95%**, c'est-à-dire la proportion de jeux de données pour lesquels l'**IC95%** inclut la valeur théorique : $B^{-1} \sum_b \mathbb{1}\{|\hat{\theta}_b - \theta| \leq 1,96s_{\theta_b}\}$.

4.2.4 Résultats

La table 4.1 présente les résultats obtenus pour les 3 modèles pour le scénario le plus proche de notre application en transplantation rénale : $N=3000$ avec un taux de censure à 60%. Les performances du modèle **SM** à 5 états (basé sur la connaissance exacte de la cause de décès représentant ainsi le modèle de référence) étaient élevées avec des biais absolus inférieurs à 0,02 et des taux de couverture supérieurs à 93%, indépendamment du paramètre considéré.

Les performances de notre modèle **SMRS** étaient également bonnes avec des biais absolus inférieurs à 0,03. Les taux de couverture étaient supérieurs à 93%. Comme indiqué par la **RMSE**, qui inclut à la fois les composantes de biais et de variance, la variabilité liée au temps de décès était supérieure à celle obtenue avec le modèle **SM** à 5 états. Cependant, les erreurs standards empiriques et asymptotiques étaient proches, reflétant une estimation asymptotique correcte de la variance à partir de la matrice hessienne. L'augmentation de la variabilité peut s'expliquer par la décomposition de la fonction de risque de décès : les estimations associées avec le temps de décès lié à la maladie essaient de prendre en compte seulement l'information disponible sur les décès liés à la maladie, alors que les estimations toutes causes sont basées sur tous les décès observés.

Les performances du modèle **SM** à 4 états, ignorant les différentes causes de décès, étaient presque aussi bonnes que les deux précédents modèles pour l'estimation des coefficients de régression associés aux temps d'évènements autres que le décès. Cependant, un biais important était observé dans l'estimation de l'effet du sexe sur le décès, spécialement pour la transition depuis l'état $Y = 2$ (biais absolu de 19% correspondant à un biais relatif supérieur à 100%). Ceci peut s'expliquer par la façon dont nous avons simulé l'association

entre cette variable et le type de décès : un effet protecteur du sexe masculin après l'état $Y = 2$ ($\beta_{2E} = -0,150$) alors que nous avons supposé une mortalité plus importante chez les hommes dans la population générale ($\beta_P = 0,4$). D'une manière similaire, un biais important était observé pour les variables âge et X .

Des résultats similaires étaient observés pour les 5 autres scénarios de simulation (voir Annexes B.2). Quel que soit le modèle, le biais absolu et la **RMSE** augmentaient logiquement avec une taille d'échantillon plus faible et un taux de censure plus élevé. Pour le modèle **SMRS**, les biais absolus restaient inférieurs à 0,05 et les taux de couverture supérieurs à 92% indépendamment du paramètre, de la taille d'échantillon et du taux de censure.

TABLEAU 4.1 – Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 3000 patients avec un taux de censure de 60%).

Modèle	Transition	Variable	Valeur théorique ¹	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ²	ES empir. ³	ES asymp. ⁴	Taux de couv. ⁵ (%)
Modèle SM à 5 états	12	Homme	0,160	0,162	0,002	0,077	0,077	0,075	94,60
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,003	0,003	0,003	95,90
		X	0,210	0,212	0,002	0,075	0,075	0,077	95,90
	13	Homme	-0,160	-0,173	-0,013	0,161	0,160	0,151	93,50
		Age	0,014	0,014	0,000	0,006	0,006	0,006	94,60
		X	0,910	0,908	-0,002	0,150	0,150	0,151	96,10
	1E	Homme	0,180	0,188	0,008	0,169	0,168	0,177	96,90
		Age	-0,050	-0,050	-0,000	0,007	0,007	0,007	95,50
		X	0,600	0,592	-0,008	0,178	0,178	0,180	94,80
	23	Homme	-0,420	-0,431	-0,011	0,225	0,225	0,222	95,80
		Age	-0,008	-0,008	0,000	0,009	0,009	0,009	96,40
		X	0,400	0,402	0,002	0,228	0,229	0,229	96,10
	2E	Homme	-0,150	-0,144	0,006	0,238	0,238	0,234	94,60
		Age	-0,035	-0,036	-0,001	0,010	0,010	0,009	93,20
		X	0,740	0,750	0,010	0,241	0,241	0,231	95,00
Modèle SMRS	12	Homme	0,160	0,161	0,001	0,077	0,077	0,075	94,60
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,003	0,003	0,003	95,70
		X	0,210	0,212	0,002	0,075	0,075	0,077	95,90
	13	Homme	-0,160	-0,173	-0,013	0,161	0,160	0,151	93,60
		Age	0,014	0,014	0,000	0,006	0,006	0,006	94,70
		X	0,910	0,908	-0,002	0,150	0,150	0,151	96,00
	1E	Homme	0,180	0,187	0,007	0,223	0,223	0,229	96,50
		Age	-0,050	-0,050	-0,000	0,010	0,010	0,010	95,30
		X	0,600	0,600	0,000	0,229	0,229	0,233	96,00
	23	Homme	-0,420	-0,431	-0,011	0,225	0,225	0,222	95,80
		Age	-0,008	-0,008	0,000	0,009	0,009	0,009	96,20
		X	0,400	0,402	0,002	0,228	0,229	0,229	96,10
	2E	Homme	-0,150	-0,148	0,002	0,290	0,291	0,284	95,70
		Age	-0,035	-0,036	-0,001	0,012	0,012	0,012	93,90
		X	0,740	0,763	0,023	0,298	0,297	0,285	95,40
Modèle SM à 4 états	12	Homme	0,160	0,161	0,001	0,077	0,077	0,075	94,70
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,003	0,003	0,003	95,70
		X	0,210	0,212	0,002	0,075	0,075	0,077	95,90
	13	Homme	-0,160	-0,174	-0,014	0,161	0,160	0,151	93,60
		Age	0,014	0,014	0,000	0,006	0,006	0,006	94,60
		X	0,910	0,908	-0,002	0,150	0,150	0,151	96,10
	1O	Homme	0,180	0,286	0,106	0,166	0,128	0,131	89,30
		Age	-0,050	-0,024	0,026	0,026	0,005	0,005	0,30
		X	0,600	0,322	-0,278	0,308	0,133	0,136	46,80
	23	Homme	-0,420	-0,430	-0,010	0,225	0,225	0,222	95,80
		Age	-0,008	-0,008	0,000	0,009	0,009	0,009	96,10
		X	0,400	0,402	0,002	0,228	0,229	0,229	96,00
	2O	Homme	-0,150	0,036	0,186	0,269	0,194	0,193	85,60
		Age	-0,035	-0,021	0,014	0,016	0,008	0,007	52,00
		X	0,740	0,497	-0,243	0,312	0,195	0,188	74,10

¹ Valeurs théoriques pour les fonctions de risque de base avec une distribution de Weibull ($\log(\sigma)$; $\log(\nu)$) : transition 12 (2,5;1,2), transition 13 (5,0;-0,3), transition 1E (1,1;0,2), transition 23 (2,8;-0,4), transition 2E (1,3;-0,1), censure à droite (0,6;-0,2). Valeurs théoriques pour les effets sur le décès attendu : β_P Homme=0,4, β_P Année de naissance-1800=0,02. ² RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne). ³ ES empir. : Erreur Standard empirique. ⁴ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique. ⁵ Taux de couv. : Taux de couverture.

4.3 Applications en transplantation rénale

4.3.1 Présentation des deux applications

Afin de montrer la contribution du modèle **SMRS**, nous avons étudié l'association entre le **DGF** et l'évolution multi-états des patients transplantés rénaux adultes (Figure 4.1) : les états $Y = 3$ et $Y = 0$ sont respectivement le retour en dialyse/retransplantation et le décès avec un greffon fonctionnel. Nous avons considéré deux applications avec un état transitoire ($Y = 2$) différent :

1. Dans la première application, nous considérons l'**ERA** comme état transitoire. Les **ERA** sont des événements qui se produisent généralement dans la première année post-transplantation. Par conséquent, les temps chronologiques et les durées après un **ERA** ont des distributions proches.
2. Dans la seconde application, nous considérons le cancer post-transplantation comme état transitoire. Le cancer est la troisième cause de décès chez les patients transplantés rénaux, avec des taux de décès supérieurs chez les jeunes receveurs en comparaison à la population générale en raison des traitements immunosuppresseurs à long terme [Hall et al., 2014]. La distribution des cancers après transplantation rénale est très différente de celle observée dans la population générale. Les cancers cutanés de types carcinomes spino cellulaires ou basocellulaires sont très fréquents ainsi que certains cancers liés à des infections virales. Le cancer est une complication à long-terme et par conséquent les temps chronologiques et les durées après un cancer post-transplantation peuvent différer de manière importante.

Les deux applications ont été analysées avec le modèle **SMRS**, le modèle **MRS** proposé par Huszti et al. [2012] (voir section 2.5.3), et le modèle **SM** à 4 états. Ces modèles étaient comparés en termes de qualité relative avec le critère d'Information d'Akaike, ou *Akaike Information Criterion* (**AIC**). Il faut noter que, contrairement à l'étude de simulations, le modèle à 5 états est ici inadapté car les causes de décès ne sont pas connues. Par contre, nous avons choisi d'évaluer le modèle **MRS** pour montrer que l'hypothèse semi-Markovienne peut être plus adaptée que l'hypothèse Markovienne dans certaines applications médicales.

4.3.2 Stratégies de modélisation

Pour les fonctions de risque de base des modèles **SM** à 4 états et **SMRS**, la distribution exponentielle par morceaux a été préférée à la distribution de Weibull généralisée (équation 2.13) car cette dernière avait une adéquation aux données qui n'était pas satisfaisante. Les mêmes intervalles ont été utilisés pour les deux modèles, déterminés de manière graphique

pour chacune des transitions en utilisant les CIF estimées par l'estimateur non paramétrique de Aalen et Johansen comme référence (équation 2.25).

Pour le risque de base du modèle MRS, nous avons utilisé les mêmes intervalles que ceux des modèles semi-Markoviens pour les transitions à partir de l'état $Y = 1$ (car la durée de séjour et le temps chronologique coïncident), et nous avons déterminé les intervalles de temps chronologique pour les transitions à partir de l'état $Y = 2$ en utilisant une procédure de sélection descendante (les intervalles adjacents proposés étaient groupés si la p -valeur du test de RV était supérieure à 0,20).

Pour chaque modèle et chaque transition, trois covariables étaient incluses : le DGF, l'âge du receveur et le sexe du receveur. Pour notre première application, nous avons choisi d'étudier l'âge selon 4 classes : 18 à 35 ans, 35 à 50 ans, 50 à 65 ans, et plus de 65 ans. En effet, si le risque de décès toutes causes confondues chez les patients transplantés adultes augmente avec l'âge (comme dans la population générale), en revanche, l'association entre l'âge et la survie du greffon n'est pas log-linéaire et a été décrite de forme convexe [Molnar et al., 2012]. A partir de données de 145 000 patients transplantés rénaux Américains du registre *Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)*, Molnar et al. [2012] ont montré qu'indépendamment du statut du donneur (vivant/décédé), de l'âge du donneur, et de l'immunisation à la greffe, le risque de perte du greffon était maximum chez les patients âgés de 18 à 35 ans, diminuait jusqu'à 55-65 ans puis augmentait régulièrement par la suite. Pour notre seconde application (cancer post-transplantation comme état transitoire), nous avons considéré l'âge comme une variable binaire (plus ou moins 55 ans) car l'incidence des cancers à 10 ans post-transplantation est faible chez les jeunes adultes.

4.3.3 Evaluation de l'adéquation du modèle

Nous proposons trois méthodes d'évaluation de l'adéquation du modèle aux données.

Comparaison des nombres observés et attendus de transitions

Foucher et al. [2010] ont proposé un test de type Pearson pour examiner l'homogénéité du modèle SM par rapport au temps chronologique (voir section 2.3.5). Nous avons adapté ce test au modèle SMRS. Les temps de décès attendus étaient simulés selon une loi multinomiale avec des probabilités calculées à partir des tables de mortalité. Cependant, le nouveau test proposé semblait peu utilisable en pratique. En effet, pour estimer la distribution de la statistique de test, il est nécessaire de générer des échantillons bootstrap indépendants selon le modèle spécifié sous l'hypothèse nulle et de calculer la statistique de test pour chaque

échantillon. Hors le temps de calcul de la statistique de test était déjà relativement long sur un échantillon bootstrap (calculer d'intégrales nécessaire pour chaque sujet, chaque transition et chaque intervalle de temps). Pour le moment, nous n'avons pas de test simple et rapide pour évaluer l'hypothèse d'homogénéité du modèle **SMRS**.

Pour évaluer le respect de l'hypothèse d'homogénéité, nous proposons simplement une comparaison 'ad hoc' entre les nombres observés de transitions et estimés par le modèle **SMRS** selon des intervalles de temps chronologique $[t_{l-1}, t_l]$ ($l = 1, \dots, L$). Autrement dit nous n'avons pas estimé la distribution de la statistique de test correspondante sous l'hypothèse nulle d'homogénéité. Pour calculer les nombres attendus de transitions ij entre t_{l-1} et t_l , nous devons déterminer pour chaque sujet le temps chronologique durant lequel il est à risque de faire un évènement. Nous avons simulé ce temps de sortie d'étude v en utilisant une distribution de Weibull, estimée à partir de l'échantillon total (en considérant ce temps comme la variable aléatoire d'intérêt et en censurant à droite les temps d'évènements terminaux). Soit v^h ce temps simulé pour chaque sujet h .

Les nombres attendus de transitions $1j$ entre t_{l-1} et t_l sont :

$$e_{l,1j} = \sum_h \left\{ \mathbb{1}_{\{v^h > t_{l-1}\}} \int_{t_{l-1}}^{\min(v^h, t_l)} f_{1j}(u|x^h, a_1^h, y^h, g^h) du \right\} \quad (4.6)$$

Les nombres attendus de transitions jk ($j \neq 1$) entre t_{l-1} et t_l sont :

$$e_{l,1jk} = \sum_h \left\{ \mathbb{1}_{\{v^h > t_{l-1}\}} \int_{t_{l-1}}^{\min(v^h, t_l)} \left(\int_0^v f_{1j}(u|x^h, a_1^h, y^h, g^h) f_{jk}(v-u|x^h, a_j^h, y^h, g^h) du \right) dv \right\} \quad (4.7)$$

Les équations (4.6) et (4.7) sont détaillées en Annexe B.1. Les calculs d'intégrales dans ces équations s'effectuent en utilisant une approximation numérique par la quadrature de Gauss-Legendre [Abramowitz et Stegun, 1965]. Par exemple, dans l'équation (4.7) :

$$\int_0^v f_{1j}(u) f_{jk}(v-u) du = \frac{1}{2}v \sum_{q=1}^Q w_q f_{1j}(t_q) f_{jk}(v-t_q) \quad (4.8)$$

avec $t_q = \frac{1}{2}v(1 + u_q)$, u_q les Q racines et w_q les Q noeuds associés aux polynômes de Legendre.

Comparaison des incidences cumulées estimées par le modèle SMRS et par un estimateur non paramétrique

Afin d'évaluer la pertinence des hypothèses paramétriques, nous avons comparé pour chaque transition les CIF estimées par le modèle SMRS et par l'estimateur non paramétrique de Aalen et Johansen (équation 2.25). Les estimations des CIF par le modèle SMRS pour des strates spécifiques ont été calculées en faisant la moyenne des CIF individuelles (équation 2.21) dans chacune de ces strates. Comme nous l'avons déjà expliqué (section 2.3), l'effet d'une covariable sur la CIF doit être interprétée avec précaution car une augmentation (respectivement une diminution) du risque peut être due soit à un effet physiologique de l'exposition soit à une diminution (respectivement une augmentation) de la probabilité de faire un événement en compétition.

Test de l'effet du temps chronologique

Une solution pour évaluer l'indépendance du modèle SMRS final par rapport au temps chronologique est d'introduire le temps entre le début de l'étude et l'entrée dans l'état en cours comme covariable de la m -ième transition étudiée ($m > 1$) puis d'en tester la significativité.

4.3.4 Echantillon d'analyse

Nous avons inclus 5 943 adultes recevant une greffe de rein entre Janvier 2000 et Septembre 2012 dans l'un des six centres historiques du réseau DIVAT, sans transplantation simultanée d'un autre organe. L'âge moyen du receveur était 50,9 ans (ET : 13,5), 3 622 (61%) patients étaient des hommes et 1 817 (31%) avaient un DGF. En Octobre 2012 (date d'extraction des données), 625 (11%) patients étaient retournés en dialyse et 351 (6%) étaient décédés avec un greffon fonctionnel.

4.3.5 Episode de Rejet Aigu comme état transitoire

Il y avait 3 769 (63%) patients vivants avec un greffon fonctionnel sans ERA à la fin de leur suivi. 1198 (20%) patients avaient un ERA sans observer de décès ou de retour en dialyse, 285 (5%) patients retournaient en dialyse après un ERA, et 80 (1%) patients décédaient avec un greffon fonctionnel après ERA.

La table 4.2 présente les résultats obtenus à partir des modèles SMRS, MRS, et SM à 4 états. Selon l'AIC, le modèle SMRS était celui ayant la meilleure qualité parmi les trois.

Les résultats des modèles **SMRS** et **MRS** étaient similaires pour les transitions depuis le premier état. Ceci était attendu car la durée dans l'état et le temps chronologique coïncident pour cette transition. Néanmoins, les résultats pour ces deux modèles étaient également proches pour les transitions depuis le diagnostic d'**ERA** ($Y = 2$). Cela peut également s'expliquer par la précocité des **ERA**, conduisant à des valeurs proches du temps chronologique et de la durée après un **ERA**.

Comme attendu suite aux simulations, les estimations pour les transitions vers des événements cliniques autres que le décès étaient assez similaires entre le modèle **SMRS** et le modèle **SM** à 4 états. En revanche, les estimations du modèle **SMRS** différaient du modèle **SM** pour les transitions vers le décès, certains décès pouvant être liés au statut de transplanté rénal. L'effet de l'âge sur les décès liés à la maladie (modèle **SMRS**) était inférieur à celui des décès toutes causes confondues (modèle **SM** à 4 états) mais restait important. Par exemple, dans le modèle **SMRS**, les **HR** de décès liés à la maladie sans **ERA** variaient de 0,06 (**IC95%** de 0,01 à 0,31) pour les receveurs âgés de moins de 35 ans à 0,55 (**IC95%** de 0,32 à 0,93) pour les receveurs âgés de 50 et 65 ans par rapport aux receveurs âgés de plus de 65 ans. Dans le modèle **SM** ces **HR** variaient de 0,06 (**IC95%** de 0,03 à 0,13) à 0,45 (**IC95%** de 0,33 à 0,60). Des tendances similaires pouvaient être soulignées pour la transition de l'**ERA** vers le décès. En revanche, les associations entre le **DGF**, une caractéristique spécifique à la transplantation rénale, et les différents risques de transition vers le décès étaient plus élevées avec le modèle **SMRS** qu'avec le modèle **SM**. Dans le modèle **SMRS**, les **HR** correspondant aux décès liés à la maladie étaient estimés à 3,02 (**IC95%** de 1,96 à 4,64) sans **ERA**, et à 2,49 (**IC95%** de 1,23 à 5,04) après **ERA**. Dans le modèle **SM**, ces **HR** étaient estimés respectivement à 1,93 (**IC95%** 1,52 à 2,44) et 1,88 (**IC95%** de 1,20 à 2,95). Enfin, nous avons observé que les hommes semblaient avoir un risque de décès lié à la maladie moins élevé que les femmes, surtout après un **ERA** (**HR**=0,44 ; **IC95%** de 0,22 à 0,89), alors que l'association était moins forte dans le modèle toutes causes confondues (**HR**=0,70 ; **IC95%** de 0,44 à 1,10), probablement en raison du taux de mortalité plus élevé chez les hommes dans la population générale.

TABLEAU 4.2 – Comparaison des modèles SMRS, MRS et SM à 4 états pour l'analyse de l'association entre les facteurs cliniques et les temps d'évènements chez les patients transplantés rénaux avec l'ERA comme état transitoire (N=5943). Pour les HR associés à l'âge, la catégorie de référence correspond aux patients de plus de 65 ans.

Transition	Variables	Modèle SMRS ¹			Modèle MRS ²			Modèle SM à 4 états ³		
		HR	[IC95 %]	p-valeur	HR	[IC95 %]	p-valeur	HR	[IC95 %]	p-valeur
12 (transplantation à l'ERA ⁴)	Age<35 ans	1,78	[1,44 ;2,21]	0,0000	1,79	[1,44 ;2,22]	0,0000	1,78	[1,43 ;2,20]	0,0000
	Age 35 à 50 ans	1,55	[1,28 ;1,89]	0,0000	1,56	[1,28 ;1,90]	0,0000	1,55	[1,27 ;1,88]	0,0000
	Age 50 à 65 ans	1,28	[1,05 ;1,55]	0,0139	1,28	[1,05 ;1,56]	0,0131	1,27	[1,05 ;1,55]	0,0153
	Receveur masculin	1,15	[1,04 ;1,27]	0,0072	1,15	[1,04 ;1,27]	0,0080	1,15	[1,05 ;1,27]	0,0071
	Reprise retardée du greffon	1,23	[1,12 ;1,36]	0,0001	1,23	[1,12 ;1,36]	0,0001	1,23	[1,12 ;1,36]	0,0001
13 (transplantation au retour en dialyse)	Age<35 ans	0,45	[0,31 ;0,65]	0,0000	0,45	[0,31 ;0,65]	0,0000	0,44	[0,31 ;0,64]	0,0000
	Age 35 à 50 ans	0,47	[0,34 ;0,65]	0,0000	0,47	[0,34 ;0,65]	0,0000	0,47	[0,33 ;0,65]	0,0000
	Age 50 à 65 ans	0,53	[0,40 ;0,72]	0,0000	0,53	[0,40 ;0,72]	0,0000	0,53	[0,40 ;0,71]	0,0000
	Receveur masculin	0,87	[0,70 ;1,07]	0,1894	0,86	[0,70 ;1,07]	0,1814	0,86	[0,70 ;1,07]	0,1842
1E/1O (transplantation au décès ⁵)	Reprise retardée du greffon	2,47	[1,99 ;3,06]	0,0000	2,46	[1,98 ;3,05]	0,0000	2,46	[1,98 ;3,05]	0,0000
	Age<35 ans	0,06	[0,01 ;0,31]	0,0009	0,06	[0,01 ;0,30]	0,0007	0,06	[0,03 ;0,13]	0,0000
	Age 35 à 50 ans	0,34	[0,19 ;0,61]	0,0003	0,34	[0,19 ;0,61]	0,0003	0,22	[0,15 ;0,31]	0,0000
	Age 50 à 65 ans	0,55	[0,32 ;0,93]	0,0224	0,55	[0,32 ;0,93]	0,0233	0,45	[0,33 ;0,60]	0,0000
	Receveur masculin	0,78	[0,53 ;1,16]	0,2304	0,78	[0,53 ;1,16]	0,2297	1,14	[0,89 ;1,48]	0,2894
23 (ERA ⁴ au retour en dialyse)	Reprise retardée du greffon	3,02	[1,96 ;4,64]	0,0000	3,02	[1,96 ;4,65]	0,0000	1,93	[1,52 ;2,44]	0,0000
	Age<35 ans	0,88	[0,56 ;1,39]	0,5851	0,87	[0,55 ;1,36]	0,5402	0,88	[0,56 ;1,38]	0,5727
	Age 35 à 50 ans	0,71	[0,46 ;1,10]	0,1284	0,71	[0,46 ;1,09]	0,1223	0,71	[0,46 ;1,09]	0,1234
	Age 50 à 65 ans	0,64	[0,42 ;0,99]	0,0447	0,64	[0,42 ;0,99]	0,0480	0,64	[0,41 ;0,98]	0,0424
2E/2O (ERA ⁴ au décès ⁶)	Receveur masculin	0,64	[0,51 ;0,82]	0,0002	0,64	[0,50 ;0,80]	0,0002	0,64	[0,51 ;0,81]	0,0002
	Reprise retardée du greffon	1,61	[1,28 ;2,04]	0,0001	1,62	[1,28 ;2,04]	0,0001	1,61	[1,27 ;2,04]	0,0001
	Age<35 ans	0,18	[0,04 ;0,79]	0,0221	0,17	[0,04 ;0,69]	0,0128	0,11	[0,04 ;0,30]	0,0000
	Age 35 à 50 ans	0,36	[0,11 ;1,18]	0,0913	0,31	[0,10 ;0,98]	0,0480	0,29	[0,14 ;0,58]	0,0005
	Age 50 à 65 ans	0,67	[0,22 ;2,02]	0,4757	0,61	[0,22 ;1,70]	0,3529	0,55	[0,29 ;1,02]	0,0569
	Receveur masculin	0,44	[0,22 ;0,89]	0,0216	0,47	[0,24 ;0,94]	0,0294	0,70	[0,44 ;1,10]	0,1128
	Reprise retardée du greffon	2,49	[1,23 ;5,04]	0,0119	2,57	[1,29 ;5,10]	0,0077	1,88	[1,20 ;2,95]	0,0052
Log-vraisemblance		-7715,8			-7734,3			-7727,2		
Critère d'Information d'Akaike (AIC)		15521,6			15562,5			15544,3		

¹ Points de coupure pour les risques de base ($s_l, l = 1, \dots, L$) et log(constante) ($\log(a_l), l = 1, \dots, L$) : transition 12 (0, 20 jours, 100 jours, 375 jours, 4 ans, 8 ans), (-0.07,-1.15,-2.70,-4.28,-4.82,-5.91) ; transition 13 (0, 20 jours, 120 jours, 3 ans), (-1.60,-3.14,-4.15,-3.55) ; transition 1E (0, 20 jours, 6 mois, 5 ans), (-2.90,-3.81,-4.59,-4.05) ; transition 23 (0, 20 jours, 1 an), (-0.83,-2.49,-2.77) ; transition 2E (0, 90 jours, 3 ans), (-3.67,-4.57,-3.52). ² Points de coupure pour les risques de base ($t_m, m = 1, \dots, M$) et log(constante) ($\log(b_m), m = 1, \dots, M$) : transition 12 (0, 20 jours, 100 jours, 375 jours, 4 ans, 8 ans), (-0.07,-1.15,-2.70,-4.28,-4.82,-5.89) ; transition 13 (0, 20 jours, 120 jours, 3 ans), (-1.60,-3.13,-4.15,-3.54), transition 1E (0, 20 jours, 6 mois, 5 ans), (-2.89,-3.81,-4.60,-4.05), transition 23 (0, 20 jours), (-0.59,-2.62), transition 2E (0, 20 jours, 100 jours, 4 ans, 8 ans), (-10.71,-3.21,-6.00,-4.27,-3.21,-4.41). ³ Points de coupure pour les risques de base ($s_l, l = 1, \dots, L$) et log(constante) ($\log(a_l), l = 1, \dots, L$) : transition 12 (0, 20 jours, 100 jours, 375 jours, 4 ans, 8 ans), (-0.07,-1.14,-2.70,-4.27,-4.82,-5.91) ; transition 13 (0, 20 jours, 120 jours, 3 ans), (-1.60,-3.14,-4.14,-3.54), transition 1O (0, 20 jours, 6 mois, 5 ans), (-2.58,-3.29,-3.67,-3.29), transition 23 (0, 20 jours, 1 an), (-0.83,-2.49,-2.77), transition 2O (0, 90 jours, 3 ans), (-3.12,-3.79,-3.02). ⁴ ERA : Episode de Rejet Aigu ⁵ Transplantation vers le décès lié à la maladie (1E) pour les modèles SMRS et MRS, transplantation vers le décès observé (1O) pour le modèle SM à 4 états. ⁶ ERA vers le décès lié à la maladie (2E) pour les modèles SMRS et MRS, ERA vers le décès observé (2O) pour le modèle SM à 4 états.

Les CIF, provenant du modèle SMRS et de l'estimateur non-paramétrique de Aalen et Johansen sont présentées sur la figure 4.2 selon la présence d'un DGF (représentations selon l'âge du receveur et selon le sexe du receveur en Annexe B.3.1). Les hypothèses paramétriques pour les durées et la proportionnalité des risques semblaient raisonnables : quel que soit le type d'événement ou le groupe de patients, les estimations du modèle SMRS étaient proches de celles non paramétriques.

Pour évaluer l'hypothèse d'homogénéité du modèle SMRS par rapport au temps chronologique, nous avons comparé les nombres observés et attendus de transitions en utilisant cinq intervalles de temps chronologiques définis avec les quantiles des temps observés de transitions (Table 4.3). Les différences pour les transitions depuis l'état $Y = 1$ étaient acceptables avec des différences relatives inférieures à 10% ou des différences absolues inférieures à 10 transitions. Le modèle SMRS avait tendance à prédire des ERA plus tôt : le nombre attendu d'ERA légèrement en excès avant trois mois (+8,7%) était compensé par un déficit après cette période. Les nombres attendus de retours en dialyse et de décès, sans ERA étaient proches des observations cliniques. Cependant, les différences relatives pour les transitions après ERA étaient grandes pour certains intervalles de temps mais pour lesquels il y avait peu de transitions. Les plus grandes erreurs observées pour les retours en dialyse après ERA pouvaient aussi être une conséquence des ERA prédits trop tôt par le modèle. Il n'y avait pas d'évidence d'augmentation des différences entre les nombres de transitions observés et attendus selon le temps chronologique, indiquant que l'hypothèse d'homogénéité du modèle SMRS par rapport au temps chronologique semblait raisonnable.

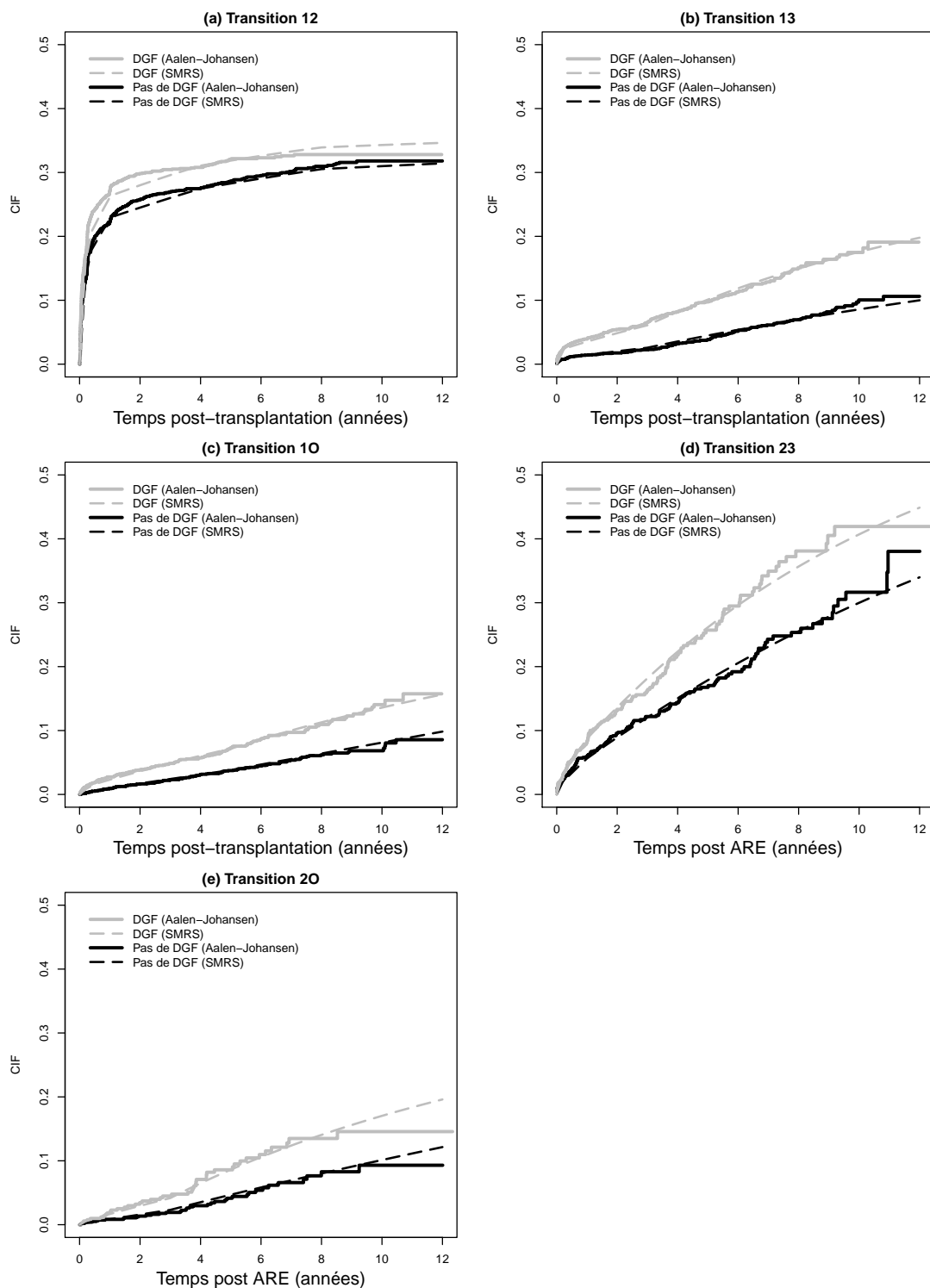


FIGURE 4.2 – Fonctions d’incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS (traits en pointillés) et de l’estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen (traits pleins) sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec l’ERA comme état transitoire) et selon la présence de DGF. (a) : de la transplantation vers l’ERA, (b) : de la transplantation vers le retour en dialyse, (c) : de la transplantation vers le décès, (d) : de l’ERA vers le retour en dialyse, (e) : de l’ERA vers le décès.

TABLEAU 4.3 – Table de contingence des nombres de transitions observés et attendus selon le modèle SMRS sur l'échantillon initial avec l'ERA comme état transitoire (N=5943).

Temps post-transplantation (mois)		Transition ¹				
		12	13	14	23	24
[0, 0; 0, 6]	Nombre observé	492	46	13	4	0
	Nombre attendu	486,3	46,7	13,1	4,4	0,3
	Différence absolue	-5,7	0,7	0,1	0,4	0,3
	Différence relative	-1,2%	1,4%	1,1%	10,0%	ND ²
[0, 7; 3, 3]	Nombre observé	477	30	23	7	4
	Nombre attendu	518,4	31,5	19,8	17,0	2,5
	Différence absolue	41,4	1,5	-3,2	10,0	-1,5
	Différence relative	8,7%	5,1%	-13,4%	143,2%	-37,3%
[3, 3; 12, 5]	Nombre observé	361	47	43	45	7
	Nombre attendu	352,3	40,7	45,5	50,5	9,1
	Différence absolue	-8,7	-6,3	2,5	5,5	2,1
	Différence relative	-2,4%	-13,4%	5,9%	12,3%	29,8%
[12, 6; 45, 5]	Nombre observé	163	86	88	118	28
	Nombre attendu	149,6	88,3	84,7	100,5	26,5
	Différence absolue	-13,4	2,3	-3,3	-17,5	-1,5
	Différence relative	-8,2%	2,7%	-3,7%	-14,8%	-5,3%
[45, 6; 148, 7]	Nombre observé	70	131	104	111	41
	Nombre attendu	68,6	119,3	106,1	98,1	46,4
	Différence absolue	-1,4	-11,7	2,1	-12,9	5,4
	Différence relative	-2,0%	-8,9%	2,0%	-11,6%	13,1%

¹ Différence absolue=Nombre attendu - Nombre observé

Différence relative=(Nombre attendu - Nombre observé)/Nombre observé

² Non Défini

4.3.6 Cancer post-transplantation comme état transitoire

Il y avait 4 537 (76%) patients vivants avec un greffon fonctionnel sans cancer à la fin de leur suivi. 554 (9%) patients avaient un cancer post-transplantation sans observer de décès ou de retour en dialyse, 40 (0,7%) patients retournaient en dialyse après un cancer, et 84 (1,4%) patients décédaient avec un greffon fonctionnel après un cancer.

La table 4.4 présente les résultats obtenus à partir des modèles SMRS, MRS et SM à 4 états. Selon l'AIC, le modèle SMRS était celui ayant la meilleure qualité parmi les trois. Comme dans la première application, les résultats obtenus avec les modèles SMRS et MRS étaient proches pour les transitions depuis l'état initial. En revanche, les coefficients de régression pour les transitions après le diagnostic d'un cancer ($Y = 2$) différaient de manière impor-

tante. Ceci peut s'expliquer par une survenue des cancers généralement plusieurs années après la transplantation, et par conséquent à des durées après un cancer post-transplantation qui diffèrent de manière importante des durées post-transplantation.

Par exemple, dans le modèle **SMRS**, les **HR** associés au **DGF** étaient estimés à 2,75 (**IC95%** 1,47 à 5,15) pour le retour en dialyse, et 1,61 (**IC95%** 0,95 à 2,73) pour le décès lié à la maladie. Dans le modèle **MRS**, ces **HR** étaient respectivement de 3,14 (**IC95%** 1,71 à 5,77) et 1,86 (**IC95%** 1,12 à 3,09). Une raison supplémentaire de favoriser le modèle **SMRS** était que les temps de transition après le cancer n'étaient pas significativement associés à la durée entre la transplantation et le cancer ($p=0,69$ pour le retour en dialyse et $p=0,59$ pour le décès). Comme pour la première application, des différences étaient observées entre le modèle **SMRS** et le modèle **SM** à 4 états pour les transitions vers le décès. Par exemple, pour les receveurs âgés de plus de 55 ans, les **HR** de décès après un diagnostic de cancer post-transplantation étaient respectivement estimés à 1,05 (**IC95%** 0,61 à 1,82) lorsque le décès était lié à la maladie et à 1,32 (**IC95%** 0,84 à 2,07) sinon. L'estimation moins élevée de l'effet de l'âge par le modèle **SMRS** pourrait s'expliquer par une proportion de décès liés à la maladie plus importante lorsqu'un cancer post-transplantation a été diagnostiqué (celui-ci étant souvent une conséquence des traitements immunosuppresseurs). En revanche, les estimations des **HR** de décès sans diagnostic de cancer étaient proches avec les deux modèles (3,72 contre 3,65). Nous avons également observé qu'en l'absence de cancer diagnostiqué post-transplantation, le sexe du receveur apparaissait comme un déterminant important de décès lié à la maladie (**HR** associé aux hommes estimé à 0,55 ; **IC95%** de 0,36 à 0,84) alors que ce facteur n'était pas significativement associé à la mortalité toutes causes confondues (**HR**=0,91 ; **IC95%** variant de 0,72 à 1,15), ceci probablement en raison du taux de mortalité plus élevé chez les hommes dans la population générale. Enfin, les coefficients de régression liés au **DGF** étaient plus élevés avec le modèle **SMRS** qu'avec le modèle **SM**. Dans le modèle **SMRS**, les **HR** correspondant aux décès liés à la maladie étaient estimés à 3,55 (**IC95%** de 2,26 à 5,58) sans diagnostic de cancer, et à 1,61 (**IC95%** de 0,95 à 2,73) après un cancer post-transplantation. Dans le modèle **SM**, ces **HR** étaient estimés respectivement à 2,28 (**IC95%** de 1,80 à 2,88) et 1,53 (**IC95%** de 0,99 à 2,35).

TABLEAU 4.4 – Comparaison des modèles SMRS, MRS et SM à 4 états pour l'analyse de l'association entre les facteurs cliniques et les temps d'évènements chez les patients transplantés rénaux avec le cancer post-transplantation comme état transitoire (N=5943).

Transition	Variables	Modèle SMRS ¹			Modèle MRS ²			Modèle SM à 4 états ³		
		HR	[IC95%]	p-valeur	HR	[IC95%]	p-valeur	HR	[IC95%]	p-valeur
12 (transplantation au cancer)	Age>55 ans	3,27	[2,74;3,90]	0,0000	3,23	[2,7;3,85]	0,0000	3,26	[2,74;3,89]	0,0000
	Receveur masculin	1,38	[1,15;1,64]	0,0005	1,35	[1,13;1,61]	0,0009	1,38	[1,15;1,64]	0,0005
	Reprise retardée du greffon	1,10	[0,92;1,31]	0,3006	1,10	[0,92;1,31]	0,2986	1,10	[0,92;1,31]	0,2987
13 (transplantation au retour en dialyse)	Age>55 ans	1,24	[1,04;1,48]	0,0129	1,26	[1,05;1,5]	0,0081	1,24	[1,04;1,48]	0,0131
	Receveur masculin	0,80	[0,69;0,94]	0,0086	0,81	[0,69;0,94]	0,0101	0,80	[0,69;0,94]	0,0084
	Reprise retardée du greffon	2,10	[1,80;2,46]	0,0000	2,11	[1,8;2,47]	0,0000	2,10	[1,79;2,46]	0,0000
1E/1O (transplantation au décès)	Age>55 ans	3,72	[2,37;5,84]	0,0000	3,48	[2,31;5,25]	0,0000	3,65	[2,83;4,71]	0,0000
	Receveur masculin	0,55	[0,36;0,84]	0,0052	0,56	[0,38;0,83]	0,0042	0,91	[0,72;1,15]	0,4578
	Reprise retardée du greffon	3,55	[2,26;5,58]	0,0000	3,35	[2,22;5,05]	0,0000	2,28	[1,80;2,88]	0,0000
23 (cancer au retour en dialyse)	Age>55 ans	1,17	[0,61;2,23]	0,6382	1,42	[0,75;2,72]	0,2808	1,17	[0,61;2,23]	0,6386
	Receveur masculin	0,97	[0,50;1,90]	0,9399	1,20	[0,62;2,34]	0,5927	0,97	[0,5;1,89]	0,9345
	Reprise retardée du greffon	2,75	[1,47;5,15]	0,0016	3,14	[1,71;5,77]	0,0002	2,76	[1,47;5,17]	0,0016
2E/2O (cancer au décès)	Age>55 ans	1,05	[0,61;1,82]	0,8555	1,14	[0,67;1,94]	0,6260	1,32	[0,84;2,07]	0,2360
	Receveur masculin	1,18	[0,65;2,12]	0,5868	1,50	[0,82;2,76]	0,1841	1,32	[0,81;2,15]	0,2723
	Reprise retardée du greffon	1,61	[0,95;2,73]	0,0821	1,86	[1,12;3,09]	0,0168	1,53	[0,99;2,35]	0,0537
Log-vraisemblance		-6907,4			-6920,2			-6922,5		
Critère d'Information de Akaike (AIC)		13892,8			13910,5			13923,0		

¹ Points de coupure pour les risques de base ($s_l, l = 1, \dots, L$) et log(constante) ($\log(a_l), l = 1, \dots, L$) : transition 12 (0, 6 mois, 1 an, 4 ans, 8 ans), (-4.67,-4.67,-4.53,-4.23,-4.07); transition 13 (0, 20 jours, 120 jours, 3 ans), (-2.10,-3.69,-4.13,-3.79), transition 1O (0, 20 jours, 6 mois, 5 ans), (-4.37,-5.34,-6.30,-5.70), transition 23 (0, 30 jours, 60 jours, 6 mois, 1 an, 5 ans), (-3.63,-2.66,-4.50,-4.51,-4.30,-3.68), transition 2O (0, 90 jours, 1 an, 2 ans, 4 ans), (-2.07,-3.30,-3.81,-4.01,-3.93). ² Points de coupure pour les risques de base ($t_m, m = 1, \dots, M$) et log(constante) ($\log(b_m), m = 1, \dots, M$) : transition 12 (0, 6 mois, 1 an, 4 ans, 8 ans), (-4.63,-4.61,-4.52,-4.21,-3.97); transition 13 (0, 20 jours, 120 jours, 3 ans), (-2.08,-3.67,-4.15,-3.81), transition 1E (0, 20 jours, 6 mois, 5 ans), (-4.12,-5.18,-6.19,-5.53), transition 23 (0, 6 mois, 2 ans, 3 ans), (-2.76,-3.92,-5.82,-4.42), transition 2E (0, 1 an, 8 ans), (-2.31,-3.64,-4.47). ³ Points de coupure pour les risques de base ($s_l, l = 1, \dots, L$) et log(constante) ($\log(a_l), l = 1, \dots, L$) : transition 12 (0, 6 mois, 1 an, 4 ans, 8 ans), (-4.67,-4.67,-4.53,-4.22,-4.07); transition 13 (0, 20 jours, 120 jours, 3 ans), (-2.10,-3.69,-4.12,-3.79), transition 1O (0, 20 jours, 6 mois, 5 ans), (-4.23,-4.98,-5.52,-5.06), transition 23 (0, 30 jours, 60 jours, 6 mois, 1 an, 5 ans), (-3.63,-2.66,-4.50,-4.52,-4.30,-3.68), transition 2O (0, 90 jours, 1 an, 2 ans, 4 ans), (-2.22,-3.29,-3.79,-3.77,-3.68). ⁴ Transplantation vers le décès lié à la maladie (1E) pour les modèles SMRS et MRS, transplantation vers le décès observé (1O) pour le modèle SM à 4 états. ⁵ Cancer vers le décès lié à la maladie (2E) pour les modèles SMRS et MRS, cancer vers le décès observé (2O) pour le modèle SM à 4 états.

Les CIF, provenant du modèle SMRS et de l'estimateur non-paramétrique de Aalen-Johansen sont présentées sur la figure 4.3 selon la présence de DGF (et selon l'âge du receveur et le sexe du receveur en Annexe B.3.2). Comme pour la première application, les hypothèses paramétriques pour les durées et la proportionnalité des risques étaient raisonnables.

Comme présenté dans la table 4.5, les différences entre les nombres observés et attendus de transitions pour le modèle SMRS étaient acceptables avant 24 mois avec des différences relatives inférieures à 10% ou des différences absolues inférieures à 10 transitions. Le modèle SMRS avait tendance à sous-estimer le nombre d'événements entre 24 et 69 mois post-transplantation et à surestimer leur incidence après ce temps, même si cela était raisonnable.

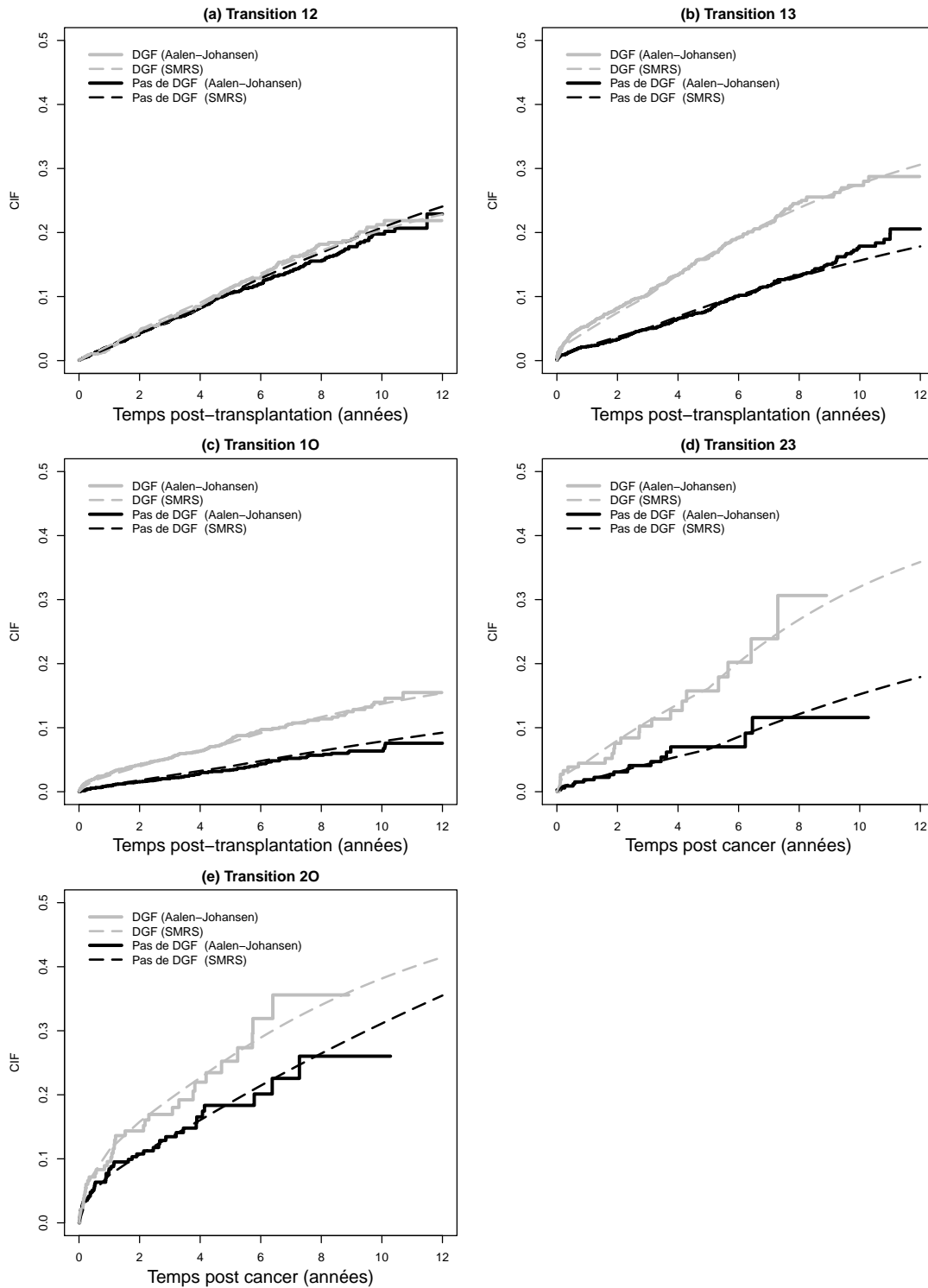


FIGURE 4.3 – Fonctions d’incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS (traits en pointillés) et de l’estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen (traits pleins) sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec le cancer post-transplantation comme état transitoire) et selon la présence de DGF. (a) : de la transplantation vers le cancer, (b) : de la transplantation vers le retour en dialyse, (c) : de la transplantation vers le décès, (d) : du cancer vers le retour en dialyse, (e) : du cancer vers le décès.

TABLEAU 4.5 – Table de contingence des nombres de transitions observés et attendus selon le modèle SMRS sur l'échantillon initial avec le cancer post-transplantation comme état transitoire (N=5943).

Temps post-transplantation (mois)		Transition ¹				
		12	13	14	23	24
[0, 0; 6, 6]	Nombre observé	67	134	60	3	0
	Nombre attendu	65,8	122,4	59,2	0,9	2,6
	Différence absolue	-1,2	-11,6	-0,8	-2,1	2,6
	Différence relative	-1,8%	-8,7%	-1,3%	-70,0%	ND ²
[6, 6; 24, 0]	Nombre observé	144	111	60	5	18
	Nombre attendu	140,0	120,6	61,6	4,5	12,7
	Différence absolue	-4,0	9,6	1,6	-0,5	-5,3
	Différence relative	-2,8%	8,6%	2,7%	-2,5%	-29,4%
[24, 0; 45, 3]	Nombre observé	125	125	48	4	18
	Nombre attendu	115,7	110,3	51,3	7,5	17,1
	Différence absolue	-9,3	-14,7	3,3	3,5	-0,9
	Différence relative	-7,4%	-11,8%	6,9%	87,5%	-5,0%
[45, 3; 69, 0]	Nombre observé	110	110	51	11	23
	Nombre attendu	99,1	89,8	39,5	8,8	18,5
	Différence absolue	-10,6	-20,2	-11,5	-2,2	-4,5
	Différence relative	-9,6%	-18,4%	-22,5%	-20,0%	-19,6%
[69, 0; 148, 7]	Nombre observé	108	105	48	17	25
	Nombre attendu	126,5	105,5	59,6	25,0	41,5
	Différence absolue	18,5	0,5	11,6	8,0	16,5
	Différence relative	17,1%	0,5%	24,2%	47,0%	66,0%

¹ Différence absolue=Nombre attendu - Nombre observé

Différence relative=(Nombre attendu - Nombre observé)/Nombre observé

² Non Défini

4.4 Conclusions

La fusion des concepts de survie relative et d'analyse multi-états peut être très informative pour de nombreuses études d'épidémiologie clinique. A l'aide de simulations, nous avons démontré que les performances du modèle SMRS pour estimer les effets de facteurs de risque sur la mortalité liée à la maladie étaient aussi bonnes que le modèle SM où les causes de décès sont connues (modèle à 5 états) et meilleures que le modèle SM traditionnel (où les causes de décès ne sont pas distinguées). Dans notre modèle SMRS, la variabilité des estimations associées aux transitions vers le décès était plus élevée que pour le modèle étudiant les décès toutes causes confondues. Ceci est dû au fait que les estimations nettes tentent d'utiliser uniquement les informations concernant les décès liés à la maladie, alors que les estimations

toutes causes sont basées sur tous les décès observés. Une augmentation similaire a été précédemment rapportée [Huszti et al., 2012; Le Teuff et al., 2005]. Des écarts-types importants pourraient indiquer que peu de décès sont liés à la maladie étudiée.

Les applications de notre modèle pour l'étude de l'évolution des patients transplantés rénaux illustrent l'intérêt du modèle **SMRS** pour mieux décrire l'incidence des décès liés à la maladie et les facteurs de risque associés. En effet, le rapport bénéfice/risque de la transplantation d'organes sur des patients âgés est débattue depuis de nombreuses années, surtout face à la pénurie de donneurs d'organes et au risque élevé associé à la procédure chirurgicale. Selon nos résultats, l'âge du receveur reste un facteur de risque majeur de décès lié à la maladie. Cependant, cet effet est probablement surestimé car les facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte dans l'ajustement. A partir d'un modèle multivarié appliqué aux données de patients de la cohorte **DIVAT**, Foucher et al. [2014] ne mettaient pas en évidence d'excès significatif de la mortalité chez les patients âgés en comparaison à la population générale, mais cette analyse comportait des biais méthodologiques (censure à droite des retours en dialyse, non prise en compte des stades intermédiaires de l'évolution de la maladie).

Nos analyses confirment les conséquences bien connues du **DGF** sur le risque d'**ERA** [Jayaram et al., 2012] et sur les événements à long-terme [Foucher et al., 2014; Giral-Classe et al., 1998; Yarlagadda et al., 2009] et fournissent des informations supplémentaires sur la mécanistique impliquée. En particulier, le modèle **SMRS** décrit une corrélation entre le **DGF** et le temps de décès lié à la maladie, et ce indépendamment de la survenue d'un **ERA**. Selon nos résultats, sans **ERA**, l'excès de risque de décès lié au statut de transplanté rénal était approximativement multiplié par trois si les patients avaient présenté un **DGF**. Cependant, cet effet était également probablement surestimé du fait de la non prise en compte des facteurs de confusion dans le modèle multi-états (Foucher et al. [2014] estimaient l'effet ajusté approximativement à deux mais avec les biais méthodologiques précédemment exposés). De plus, d'un point de vue étiologique, l'augmentation des risques que nous avons observée n'est peut-être pas totalement induite par la survenue d'un **DGF** mais pourrait être due au **temps d'ischémie froide, ou Cold Ischemia Time (CIT)**, délai entre le prélèvement du rein du donneur et sa transplantation chez le receveur. Le **CIT** est un facteur de risque étiologique d'échec de greffe et de mortalité dont le **DGF** serait l'une des principales conséquences [Chapal et al., 2014; Debout et al., 2015].

L'ajustement du modèle **SMRS** et l'hypothèse d'homogénéité par rapport au temps chronologique semblaient raisonnables. Cela soutient l'utilisation de modèles multi-états semi-Markoviens avec les données des patients transplantés rénaux. Bien que les hypothèses paramétriques pour les durées paraissent appropriées dans notre application, des distributions non paramétriques peuvent être utilisées pour étudier l'évolution d'autres maladies [Joly et

Commenges, 1999].

Husztı et al. [2012] ont récemment développé un modèle de survie relative Markovien à temps non homogène (MRS). Cependant, dans certains contextes médicaux, les transitions sont plus susceptibles d'être associées avec le temps passé dans l'état en cours qu'avec le temps chronologique. Notre première application montre que les deux modèles SMRS et MRS ont tendance à avoir des résultats similaires. Ceci peut être expliqué par la survenue précoce des ERA, majoritairement au cours de la première année post-transplantation. La conséquence est une distribution proche entre les durées et les temps chronologiques. En revanche, les résultats des modèles SMRS et MRS différaient dans la deuxième application lorsque l'état transitoire était le cancer post-transplantation. Le cancer est une complication à long terme et donc le temps chronologique et la durée après un cancer différaient de manière importante. Dans les deux applications, le modèle SMRS était privilégié par l'AIC. De notre point de vue, le modèle SMRS a plusieurs avantages. Tout d'abord, l'hypothèse semi-Markovienne correspond à une réalité clinique dans de nombreuses maladies chroniques : le risque de décès dépend davantage du délai depuis la dernière évolution du stade de la maladie (cancer, infection, récurrence de la maladie, etc.) que du délai depuis le diagnostic de la maladie. Deuxièmement, il est facile d'inclure le temps passé dans le premier état comme une covariable des transitions depuis l'état $Y = 2$ pour évaluer l'indépendance par rapport au temps chronologique. Troisièmement, la vérification des hypothèses paramétriques dans le modèle SMRS est plus facile que dans le modèle MRS : les fonctions de risque instantané dépendent de la durée depuis l'entrée dans l'état en cours ce qui permet d'évaluer la pertinence des hypothèses paramétriques en comparant les estimations des CIF avec celles non paramétriques.

Dans un contexte de survie relative, le risque attendu de décès est calculé à partir des tables de mortalité de la population générale. Ces estimations sont connues pour être biaisées car elles comprennent également la mortalité liée à la maladie étudiée. Toutefois, le biais est suffisamment faible pour être négligé dans la plupart des applications et en particulier en transplantation rénale car la mortalité chez ces patients constitue seulement une petite proportion de la mortalité totale [Talback et Dickman, 2011]. Dans notre application chez les transplantés rénaux, l'utilisation des tables de mortalité de la population générale est discutable car la population de référence pour la mortalité attendue pourrait être celle des patients ayant une maladie rénale qui n'ont pas bénéficié de la transplantation.

En conclusion, cette étude montre l'intérêt du modèle SMRS pour étudier les relations entre des covariables et la progression des maladies chroniques, en particulier vers le décès lié à

la maladie. Il offre des résultats supplémentaires aux modèles multi-états traditionnels, notamment l'interprétation du mécanisme associé au décès lié à la maladie. La méthodologie complète a été mise en œuvre dans un package R pour rendre ces outils statistiques plus accessibles. Une limite majeure de notre étude est la non prise en compte des facteurs de confusion dans l'estimation des effets des trois facteurs étudiés (DGF, âge et sexe du receveur) sur l'évolution de la maladie. La mise en œuvre d'une stratégie d'ajustement aurait été complexe et chronophage car le modèle SMRS comportait cinq temps de transition avec des distributions exponentielles par morceaux, soit plus d'une vingtaine de paramètres à estimer en plus des facteurs d'ajustement, ceci appliqué sur des données de près de 6 000 patients. Ces difficultés ont motivé notre intérêt pour des méthodes alternatives simplifiant la prise en compte des facteurs de confusion, notamment les méthodes de pondération (chapitre 5).

Chapitre 5

Modèles multi-états et scores de propension

« Il est aussi noble de tendre à l'équilibre qu'à la perfection ;
car c'est une perfection que de garder l'équilibre. »

Jean Grenier

Sommaire

5.1	Utilisation de la méthode IPW dans un modèle <i>illness-death</i> semi-Markovien en présence de censure par intervalle	84
5.2	Simulations	86
5.2.1	Schéma des simulations	86
5.2.2	Résultats	88
5.3	Application en maladies valvulaires cardiaques	89
5.3.1	Echantillon d'analyse	89
5.3.2	Stratégie de modélisation	90
5.3.3	Evaluation des modèles	90
5.3.4	Résultats	91
5.4	Conclusions	99

Les bioprothèses des patients ayant subi un **RVA** sont soumises à un risque de **SVD** [Rahimtoola, 2010]. Sénage et al. [2014] ont analysé ce risque chez 617 patients opérés pour la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow® au CHU de Nantes entre 2002 et 2007. L'incidence cumulée de **SVD** était estimée à 8,4% à 5 ans (IC95% de 5,3% à 11,3%) selon l'estimateur de Kaplan-Meier. En utilisant un modèle de Cox multivarié, ils montraient également qu'il y avait significativement plus de risque de **SVD** lorsque la prothèse était trop petite par rapport au corps du patient (présence d'un **PPM** sévère). Cependant, ces estimations étaient sans doute biaisées car il y avait deux limites méthodologiques majeures. Premièrement, le modèle utilisé considérait les décès comme des censures à droite. Pour traiter le risque compétitif entre la **SVD** et le décès, il est nécessaire d'utiliser un modèle multi-états de type *illness-death* (figure 2.2). Deuxièmement, le diagnostic de **SVD** était posé à partir de critères échocardiographiques mais l'analyse ignorait la censure par intervalle du délai d'apparition de cet évènement.

Dans ce chapitre, nous proposons de développer la méthode **IPW** pour évaluer le lien entre l'inadéquation de la taille d'une prothèse valvulaire cardiaque et l'évolution vers une **SVD** ou le décès du patient, en apportant une attention particulière aux facteurs de confusion potentiels. Nous nous plaçons dans le cadre d'un modèle *illness-death* semi-Markovien pour données censurées par intervalle.

Ce travail a fait l'objet d'une communication orale lors de la 9^e Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN, 20-22 mai 2015, Montpellier, France). Un article est en cours de finalisation et devrait être soumis à publication rapidement.

5.1 Utilisation de la méthode IPW dans un modèle *illness-death* semi-Markovien en présence de censure par intervalle

Dans le contexte d'un modèle *illness-death* (figure 2.2), notons $[t_{inf}; t_{sup}]$ l'intervalle de censure pour le délai d'apparition de la maladie ($Y = 2$) et v le dernier temps de suivi du patient. Si la maladie est diagnostiquée durant le suivi, t_{sup} est la date de diagnostic et t_{inf} est la date de la précédente visite où le diagnostic était négatif. Si le patient n'est pas diagnostiqué pendant son suivi, t_{sup} correspond à v . Rappelons que Z est la variable d'exposition d'intérêt ($Z = 0$ ou 1). Les fonctions de survie utilisées dans ce chapitre sont celles de l'approche semi-Markovienne cause-spécifique (section 2.3.2).

Pour traiter la censure par intervalle, il est nécessaire d'adapter le calcul de la vraisemblance (équations 2.22 et 2.23). Les contributions individuelles à la vraisemblance peuvent être définies selon les différentes trajectoires possibles :

- L'individu n'est pas observé dans l'état $Y = 2$ pendant son suivi et il est toujours vivant au temps v . Le patient est peut-être encore dans l'état $Y = 1$ au temps v , ou il est peut-être passé dans l'état $Y = 2$ à un temps u compris entre t_{inf} et v et a survécu pendant la durée restante $v - u$. La contribution d'un tel individu est :

$$S_1(v|z) + \int_{t_{inf}}^v f_{12}(u|z)S_2(v - u|z)du \quad (5.1)$$

On peut noter que si le dernier temps de suivi correspond à une visite, alors le diagnostic était négatif au temps $v = t_{inf}$. Dans ce cas, le deuxième terme de l'équation s'annule.

- L'individu n'est pas observé dans l'état $Y = 2$ pendant son suivi et il décède au temps v . Le patient est peut-être passé directement dans l'état $Y = 3$ au temps v , ou il est peut-être passé dans l'état $Y = 2$ à un temps u compris entre t_{inf} et v , puis il est décédé après une durée $v - u$. La contribution d'un tel individu est :

$$f_{13}(v|z) + \int_{t_{inf}}^v f_{12}(u|z)f_{23}(v - u|z)du \quad (5.2)$$

- L'individu est observé dans l'état $Y = 2$ pendant son suivi et il est toujours vivant au temps v . Le patient est passé dans l'état $Y = 2$ à un temps u compris entre la date t_{inf} de la visite précédant le diagnostic et la date t_{sup} de diagnostic, puis il a survécu pendant la durée restante $v - u$. La contribution d'un tel individu est :

$$\int_{t_{inf}}^{t_{sup}} f_{12}(u|z)S_2(v - u|z)du \quad (5.3)$$

- L'individu est observé dans l'état $Y = 2$ pendant son suivi et il décède au temps v . Le patient est passé dans l'état $Y = 2$ à un temps u compris entre la date t_{inf} de la visite précédant le diagnostic et la date t_{sup} de diagnostic, puis il est décédé après une durée $v - u$. La contribution d'un tel individu est :

$$\int_{t_{inf}}^{t_{sup}} f_{12}(u|z)f_{23}(v-u|z)du \quad (5.4)$$

Nous avons utilisé le logiciel statistique R [R Development Core Team, 2010] version 3.0.1 avec la fonction `optim()` pour maximiser la fonction de vraisemblance et calculer la matrice d'Information correspondante (algorithmes de Nelder et Mead [1965]). La méthodologie complète a été implémentée dans un package R 'Multistate' disponible à l'adresse www.divat.fr. Une option permet d'utiliser la méthode de pondération IPW pour la prise en compte des facteurs de confusion dans différents modèles semi-Markoviens : le modèle *illness-death* et le modèle à 4 états (présentés figure 2.1 et 2.2).

5.2 Simulations

Nous avons effectué des simulations pour évaluer les performances de l'approche IPW stabilisée dans le modèle *illness-death* semi-Markovien en présence de censure par intervalle par rapport à deux autres stratégies : i) une stratégie dite 'sans ajustement' où le modèle SM incluait sur chaque transition uniquement le facteur d'exposition Z ; et ii) l'approche IPW non stabilisée où le modèle SM incluait sur chaque transition uniquement le facteur d'exposition Z et la log-vraisemblance était pondérée par les poids non stabilisés (définis en section 2.6.4). Pour avoir des données simulées pertinentes, nos choix ont été guidés par les données de la cohorte de l'étude de Sénage et al. [2014].

5.2.1 Schéma des simulations

Distributions

Pour chaque échantillon simulé de taille N , trois covariables d'ajustement ont été simulées : i) une variable binaire $X1$ (décrivant l'obésité) selon une loi binomiale avec 24% d'évènements ; ii) une variable continue $X2$ (décrivant l'âge à la chirurgie) distribuée selon une loi normale tronquée et variant selon $X1$ ($X1 = 0 : X2 \sim \mathcal{N}(\mu = 76, 2; \sigma = 6, 5; min = 45; max = 95)$, $X1 = 1 : X2 \sim \mathcal{N}(\mu = 75, 5; \sigma = 5, 6; min = 45; max = 95)$; iii) le facteur d'exposition binaire Z (décrivant le PPM) selon une loi binomiale dont la proportion dépendait de $X1$ et $X2$: $Z \sim \mathcal{B}(p = 1/(1 + \exp(-(\phi_0 + 1, 790X1 - 0, 036X2))))$. Le paramètre ϕ_0 permettait d'envisager des scénarios avec différentes proportions de patients dans le groupe exposé.

Les risques instantanés $\lambda_{ij}(s)$ de transiter de l'état i à l'état j après une durée s (en an-

nées) suivaient une distribution exponentielle dépendant des 3 covariables. Un paramètre de fragilité U permettait de tenir compte de la corrélation intra-sujet :

- $\lambda_{12}(s|Z, X1, X2) = 0,007 \times \exp(\beta_{12}Z + 0,262X1 + 0,016X2)$,
- $\lambda_{13}(s|Z, X1, X2, U) = 0,074 \times \exp(\beta_{13}Z - 0,156X1 - 0,002X2 + U)$,
- $\lambda_{23}(s|Z, X1, X2, U) = 2,138 \times \exp(\beta_{23}Z - 0,552X1 - 0,024X2 + U)$,

avec $U \sim \mathcal{N}(\mu = 0; \sigma = 0,5)$.

Les paramètres $\beta_{12}, \beta_{13}, \beta_{23}$ permettaient d'envisager des scénarios avec différentes tailles d'effet conditionnel de Z sur chaque transition.

Le délai entre deux visites cliniques suivait une distribution de Weibull tronquée à gauche ($\sigma = 692$ et $\nu = 1,14$ dans l'équation (2.12) ; délai minimum de 5 jours entre deux visites). Le temps de censure (sujets dans l'état $Y = 1$ à la fin du suivi) suivait une distribution exponentielle de paramètre θ , permettant de considérer des scénarios avec différents taux de censure.

Scénarios

Nous avons généré 500 jeux de données de manière indépendante selon 24 différents scénarios combinant trois tailles d'échantillon ($N=600, N=1000, N=2000$), deux taux de censure (30% et 65%, obtenus avec $\theta = 1.0 \times 10^{-4}$ et $\theta = 4,5 \times 10^{-4}$), deux prévalences (24% et 12%, obtenues avec $\phi_0 = 0,960$ et $\phi_0 = 0,050$), deux tailles d'effet conditionnel pour le facteur d'exposition Z : un effet considéré fort $(\beta_{12}; \beta_{13}; \beta_{23}) = (0,597; 0,381; -0,462)$, et un effet considéré modéré $(\beta_{12}; \beta_{13}; \beta_{23}) = (0,182; 0,182; -0,182)$.

Critères d'évaluation

Pour déterminer le log-HR marginal théorique dans notre étude de simulations, nous nous sommes inspirés de l'approche asymptotique proposée par Gayat et al. [2012]. Elle consiste à générer un grand échantillon (seulement les covariables), en considérant que la première moitié des sujets est exposée et la seconde moitié ne l'est pas (distribution similaire des covariables dans les deux groupes). Les temps de séjour sont ensuite simulés et les HR marginaux sont estimés à partir d'un modèle *illness-death* semi-Markovien incluant uniquement le facteur d'exposition sur chaque transition. Pour limiter les temps de calcul du modèle semi-Markovien, nous avons considéré un échantillon de 100 000 sujets (en répétant cinq fois

l'expérience les estimations variaient peu et nous avons pris la moyenne empirique de ces estimations). Les log-HR marginaux obtenus numériquement étaient (0,601; 0,375; -0,427) quand l'effet conditionnel de l'exposition était fort et (0,184; 0,175; -0,168) quand celui-ci était modéré. Pour chaque scénario et chaque modèle, nous avons reporté le biais absolu moyen, la RMSE, l'erreur standard asymptotique, l'erreur standard empirique, et la couverture empirique des IC95% (critères définis en section 4.2.3).

5.2.2 Résultats

La partie supérieure de la table 5.1 présente les résultats des trois stratégies pour le scénario le plus proche de notre application : $N=600$ patients avec un taux de censure de 65%, une prévalence d'exposition à 24%, et un effet fort de l'exposition. Pour ce scénario, les estimations de l'effet marginal du facteur d'exposition obtenues avec les méthodes IPW étaient peu biaisées (biais absolus moyens inférieurs à 0,032 et biais relatifs inférieurs à 8% sur toutes les transitions). Les taux de couverture avec les poids stabilisés étaient proches de 90%. Avec les poids non stabilisés, les taux de couverture étaient très inférieurs, de l'ordre de 70%. Ceci s'explique par des variances asymptotiques des paramètres sous-estimées dues à des tailles des pseudo-échantillons (pondérés) trop importantes (voir explications en section 2.6.4). Comme attendu, les estimations obtenues sans ajustement sur les facteurs de confusion étaient très biaisées, notamment pour les transitions de $Y = 1$ vers $Y = 2$ (biais absolu moyen égal à 0,110, soit un biais relatif de 18%) et de $Y = 2$ vers $Y = 3$ (biais absolu moyen égal à 0,230, soit un biais relatif de -54%).

Des résultats similaires étaient observés pour les autres scénarios de simulation (voir partie inférieure de la table 5.1 et tables en Annexes C.1). La méthode IPW avec poids stabilisés était la méthode la plus performante. Quel que soit le modèle, les biais augmentaient et les taux de couverture diminuaient avec une diminution de la prévalence de l'exposition (parties inférieures des tables) ou de l'effet conditionnel du facteur d'exposition. Dans le cas le plus défavorable (échantillon de 600 patients avec un taux de censure de 65%, une prévalence de 12% et un effet modéré de Z), le biais absolu sur la transition de $Y = 2$ vers $Y = 3$ était égal à 0,136 (soit un biais relatif de -81%). Dans le cas le plus favorable (échantillon de 2000 patients avec un taux de censure de 30%, une prévalence de 24% et un effet fort de Z), les biais absolus et les biais relatifs n'excédaient pas 0,011 et 3%, respectivement.

TABLEAU 5.1 – Estimation de l’effet marginal de l’exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 600 patients avec un taux de censure de 65% et un effet fort de Z).

Prévalence de l'exposition	Modèle	Transition	Valeur théorique	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ¹	ES empir. ²	ES asymp. ³	Taux de couv. ⁴ (%)	
24%	Sans ajustement	12	0,601	0,711	0,110	0,358	0,341	0,332	93,00	
		13	0,375	0,301	-0,074	0,212	0,199	0,197	96,00	
		23	-0,427	-0,197	0,230	0,557	0,508	0,472	90,40	
	IPW non stabilisée	12	0,601	0,632	0,032	0,387	0,386	0,216	74,00	
		13	0,375	0,347	-0,028	0,225	0,224	0,119	72,00	
		23	-0,427	-0,434	-0,007	0,620	0,621	0,309	67,00	
	IPW stabilisée	12	0,601	0,632	0,032	0,387	0,386	0,338	91,80	
		13	0,375	0,346	-0,028	0,225	0,224	0,194	93,60	
		23	-0,427	-0,433	-0,007	0,620	0,621	0,504	89,20	
	12%	Sans ajustement	12	0,601	0,709	0,108	0,456	0,443	0,425	93,80
			13	0,375	0,294	-0,081	0,273	0,261	0,266	96,40
			23	-0,427	-0,141	0,286	0,725	0,667	0,602	85,40
IPW non stabilisée		12	0,601	0,604	0,003	0,550	0,551	0,222	56,20	
		13	0,375	0,307	-0,067	0,344	0,337	0,124	53,60	
		23	-0,427	-0,376	0,050	0,893	0,892	0,324	54,40	
IPW stabilisée		12	0,601	0,604	0,003	0,550	0,550	0,447	91,20	
		13	0,375	0,307	-0,067	0,344	0,337	0,269	89,40	
		23	-0,427	-0,376	0,051	0,893	0,893	0,701	87,80	

¹ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l’erreur quadratique moyenne)

² ES empir. : Erreur Standard empirique

³ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁴ Taux de couv. : Taux de couverture

5.3 Application en maladies valvulaires cardiaques

5.3.1 Echantillon d’analyse

L’échantillon d’analyse était la cohorte de 617 patients opérés pour la pose d’une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow[®] au CHU de Nantes (France) entre 2002 et 2007, et présentée dans l’étude de Sénage et al. [2014] (voir section 1.3.2). La séquence des états observés (figure 2.2) était : état sain $\{Y = 1\}$ pour 408 patients (66%) ; état sain puis décès $\{Y = 1, 3\}$ pour 170 patients (28%) ; état sain puis SVD $\{Y = 1, 2\}$ pour 23 patients (4%) ; et état sain, SVD puis décès $\{Y = 1, 2, 3\}$ pour 16 patients (3%). Un PPM sévère était observé chez 145 patients (24%). Il y avait 150 patients (24%) obèses (Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m^2). L’âge moyen des patients à la pose de la prothèse était 76 ans (min-max : 48-94 ans). Les autres caractéristiques à l’inclusion sont décrites dans la première colonne de la table 5.2. Le délai médian entre deux échocardiographies était de 374 jours (min-max : 5-2394 jours).

5.3.2 Stratégie de modélisation

Les distributions des durées de séjours $\lambda_{ij}(s)$ ont été étudiées dans un modèle sans covariables. Une distribution de Weibull généralisée (équation 2.13) était supposée pour toutes les transitions et celle-ci était simplifiée en distribution de Weibull ou Exponentielle quand il n'y avait pas d'évidence de manque d'ajustement selon la statistique du test du **RV**.

Pour la construction du score de propension avec les approches **IPW**, nous avons dans un premier temps comparé les caractéristiques des patients selon la présence ou non de **PPM** sévère afin d'identifier les potentiels facteurs de confusion entre l'exposition et les événements cliniques. Le score de propension associé au **PPM** sévère a ensuite été estimé par une régression logistique multivariée : les facteurs différemment répartis selon la présence d'un **PPM** sévère ($p < 0,20$) ont été introduits et retenus selon une sélection descendante ($p < 0,05$).

5.3.3 Evaluation des modèles

Nous avons vérifié les trois hypothèses du score de propension : positivité, équilibre, et conservation de la taille de l'échantillon d'origine dans le pseudo-échantillon pondéré (voir définitions section 2.6.5). Nous n'avons pas mesuré la qualité d'ajustement du modèle aux données concernant les hypothèses d'homogénéité et de distributions paramétriques. En effet, la pertinence d'une telle évaluation est discutable puisque le principe même de la méthode de pondération consiste à modifier l'échantillon d'origine pour équilibrer les facteurs de confusion.

Nous avons comparé les résultats des modèles *illness-death* semi-Markoviens pour données censurées par intervalle obtenus avec les approches **IPW** et la stratégie sans ajustement. Nous nous sommes intéressés aux estimations des associations entre la présence d'un **PPM** sévère et la survenue des événements cliniques en termes de **HR** marginal et de **CIF**. L'incidence cumulée de **SVD** sévère a été estimée en intégrant la densité de probabilité associée à cette transition (équation 2.21). Les **IC95%** de l'incidence cumulée au temps t ont été estimés à l'aide de simulations paramétriques. Les estimateurs du maximum de vraisemblance des modèles ont permis de simuler 10 000 jeux de paramètres des distributions des temps de transition selon une distribution Normale multivariée. L'estimateur de l'incidence cumulée au temps t est la moyenne empirique des 10 000 incidences calculées et l'**IC95%** est obtenu en prenant les percentiles à 2,5% et 97,5% de la distribution empirique.

5.3.4 Résultats

Caractéristiques cliniques selon la présence de PPM

Un des avantages du score de propension est qu'il permet de vérifier s'il existe certains profils de patients pour lesquels il n'y a aucune variation de l'exposition (c'est-à-dire aucun patient exposé ou au contraire tous les patients exposés). Nous avons ainsi constaté que les patients maigres ne présentaient jamais de **PPM** sévère (**IMC** minimum observé de 21,1 kg/m² chez les patients avec un **PPM** sévère) tandis que les patients en obésité morbide avaient systématiquement un **PPM** sévère (**IMC** maximum observé de 40,8 kg/m² chez les patients sans **PPM** sévère). Cette violation de l'hypothèse de positivité de manière déterministe s'explique en partie par le marché actuel des bioprothèses (une dizaine de tailles disponibles) et l'attitude de certains chirurgiens (posant systématiquement la même bioprothèse à tous leurs patients). Nous avons donc restreint notre échantillon en excluant 45 patients (7,3%) avec un **IMC** inférieur à 20kg/m² ou supérieur à 40kg/m².

Les caractéristiques des 572 patients de l'échantillon d'analyse sont présentées dans la table 5.2 selon la présence ou non de **PPM** sévère. Treize d'entre elles étaient candidates au score de propension (p -valeur < 0,20) : l'**IMC** (en kg/m²), un diabète pré-opératoire, une chirurgie programmée, un **Accident Vasculaire Cérébral (AVC)** pré-opératoire, une endocardite, un pontage aorto-coronarien, une **HTA**, un **RVA** isolé, l'âge (en années), une néoplasie, une dyslipidémie, un antécédent de tabac, et une **Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)**. Deux variables n'étaient pas considérées malgré leur association significative au seuil de 20% : l'obésité (définie selon l'**IMC**) et un infarctus du myocarde dans les trois mois précédant l'opération (présent chez moins de 2% des patients).

TABLEAU 5.2 – Caractéristiques des patients opérés pour la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow® dans l'échantillon d'origine (N=572).

Caractéristiques ¹ (données manquantes)	Tous (N=572)	PPM sévère absent (N=435)	PPM sévère présent (N=137)	<i>p</i> -valeur
Obésité	142 (24,8)	73 (16,8)	69 (50,4)	<0,001
Indice de Masse Corporelle, kg/m ²	26,9 ±4,1	25,9 ±3,6	29,9 ±4,2	<0,001
Diabète	117 (20,5)	77 (17,7)	40 (29,2)	0,004
Chirurgie programmée	484 (84,6)	377 (86,7)	107 (78,1)	0,015
AVC pré-opératoire	23 (4)	13 (3,0)	10 (7,3)	0,025
Endocardite	23 (4)	13 (3,0)	10 (7,3)	0,025
Pontage aorto-coronarien	176 (30,8)	144 (33,1)	32 (23,4)	0,031
HTA	354 (61,9)	259 (59,5)	95 (69,3)	0,039
RVA isolé	363 (63,5)	267 (61,4)	96 (70,1)	0,065
Age, années	76,0 ±6,3	76,2 ±6,4	75,2 ±6,1	0,090
Infarctus du myocarde <90 jours	11 (1,9)	6 (1,4)	5 (3,6)	0,092
Néoplasie	48 (8,4)	32 (7,4)	16 (11,7)	0,112
Dyslipidémie	249 (43,5)	182 (41,8)	67 (48,9)	0,146
Antécédent de tabac	102 (17,8)	72 (16,6)	30 (21,9)	0,154
BPCO	34 (5,9)	29 (6,7)	5 (3,6)	0,193
OAP pré-opératoire	82 (14,3)	58 (13,3)	24 (17,5)	0,223
Cardioplégie sanguine (17)	496 (89,4)	380 (90,3)	116 (86,6)	0,227
Dysfonction de la thyroïde	27 (4,7)	18 (4,1)	9 (6,6)	0,242
Temps de clampage aortique, minutes (4)	70,0 ±29,5	69,1 ±27,1	72,9 ±35,8	0,248
Euroscore logistique	10,4 ±10,1	10,1 ±9,0	11,4 ±13,1	0,268
Redux en chirurgie	35 (6,1)	24 (5,5)	11 (8,0)	0,285
Temps de PCP, minutes (4)	92,0 ±38,1	91,0 ±35,2	95,3 ±45,8	0,312
Antécédent familial	52 (9,1)	37 (8,5)	15 (10,9)	0,386
Classe NYHA 3-4	168 (29,4)	124 (28,5)	44 (32,1)	0,418
Choc cardiogénique pré-opératoire	19 (3,3)	13 (3,0)	6 (4,4)	0,428
FEVG, % (143)	57,5 ±12,4	57,6 ±12,4	57,0 ±12,6	0,654
Dialyse pré-opératoire	3 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,7)	0,703
Femme	302 (52,8)	228 (52,4)	74 (54,0)	0,743
Maladie vasculaire périphérique	73 (12,8)	55 (12,6)	18 (13,1)	0,880
Insuffisance aortique	81 (14,2)	62 (14,3)	19 (13,9)	0,910
Insuffisance rénale pré-opératoire	42 (7,3)	32 (7,4)	10 (7,3)	0,982

¹ n (%) ou moyenne±ET, comme approprié

AVC : Accident Vasculaire Cérébral, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche, HTA : Hypertension Artérielle, OAP : Oedème Aigu du Poumon, PCP : Pontage Cardio-Pulmonaire, RVA : Remplacement Valvulaire Aortique.

Score de propension

Après sélection descendante, le modèle final définissant le score de propension contenait trois paramètres (table 5.3) : l'IMC et la présence d'un AVC pré-opératoire augmentaient de manière significative le risque de PPM sévère (OR=1,30 (IC95% de 1,22 à 1,37) pour 1 kg/m² et OR=3,90 (IC95% de 1,55 à 9,82) respectivement) tandis qu'une chirurgie programmée (organisée sans urgence avec une date opératoire habituellement éloignée d'au moins trois mois de la date de consultation) réduisait ce risque (OR=0,50 ; IC95% de 0,29 à 0,88). L'aire correspondante sous la courbe ROC était de 0,79 (IC95% de 0,75 à 0,83) indiquant un déséquilibre important des trois paramètres entre les patients avec et sans PPM sévère.

TABLEAU 5.3 – Modèle de régression logistique multivarié utilisé pour calculer le score de propension chez les patients opérés pour l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow® (N=572).

Variable	Estimation	Erreur Standard	OR	[IC95%]	p-valeur
IMC (pour une augmentation de 1 kg/m ²)	0,259	0,029	1,295	[1,224 ; 1,370]	<0,001
AVC pré-opératoire (oui versus non)	1,361	0,471	3,902	[1,550 ; 9,822]	0,004
Chirurgie programmée (oui versus non)	-0,686	0,287	0,503	[0,287 ; 0,883]	0,017

AVC : Accident Vasculaire Cérébral, IMC : Indice de Masse Corporelle.

Intercepte du modèle : -7,830 (ES=0,840).

Concernant les hypothèses à vérifier (section 2.6.5), la distribution du score de propension était légèrement décalée à droite pour les patients avec un PPM sévère par rapport à ceux qui n'en avaient pas (figure 5.1). Cependant, il y avait un chevauchement important des deux distributions, rendant acceptable l'hypothèse de positivité. La taille du pseudo-échantillon pondéré en utilisant les poids stabilisés était proche de la taille de l'échantillon d'origine (575 contre 572). Comme attendu (voir section 2.6.4), la taille du pseudo-échantillon avec les poids non stabilisés (n=1128) était presque deux fois plus grande que l'échantillon d'origine. Les caractéristiques des 575 patients du pseudo-échantillon avec les poids stabilisés sont présentées dans la table 5.4 selon la présence ou non de PPM sévère. La méthode IPW stabilisée équilibrait les covariables du score de propension. Dans l'échantillon d'origine (non pondéré), les différences standardisées pour l'IMC, la présence d'un AVC pré-opératoire et la chirurgie programmée étaient de 102%, 20% et 23%, des valeurs largement supérieures au seuil de 10% recommandé par Austin [2011]. Avec les approches IPW non stabilisée et stabilisée, ces différences étaient de 2%, 2%, et 5%, respectivement. En revanche, la méthode IPW stabilisée déséquilibrait la répartition de certains facteurs de risque potentiels de SVD et/ou de décès tels que l'insuffisance aortique et l'insuffisance rénale. Introduire ces

variables dans le score de propension n’améliorait pas leur équilibre dans les deux groupes. Nous avons donc conservé le score de propension défini selon les trois covariables initialement sélectionnées (table 5.3).

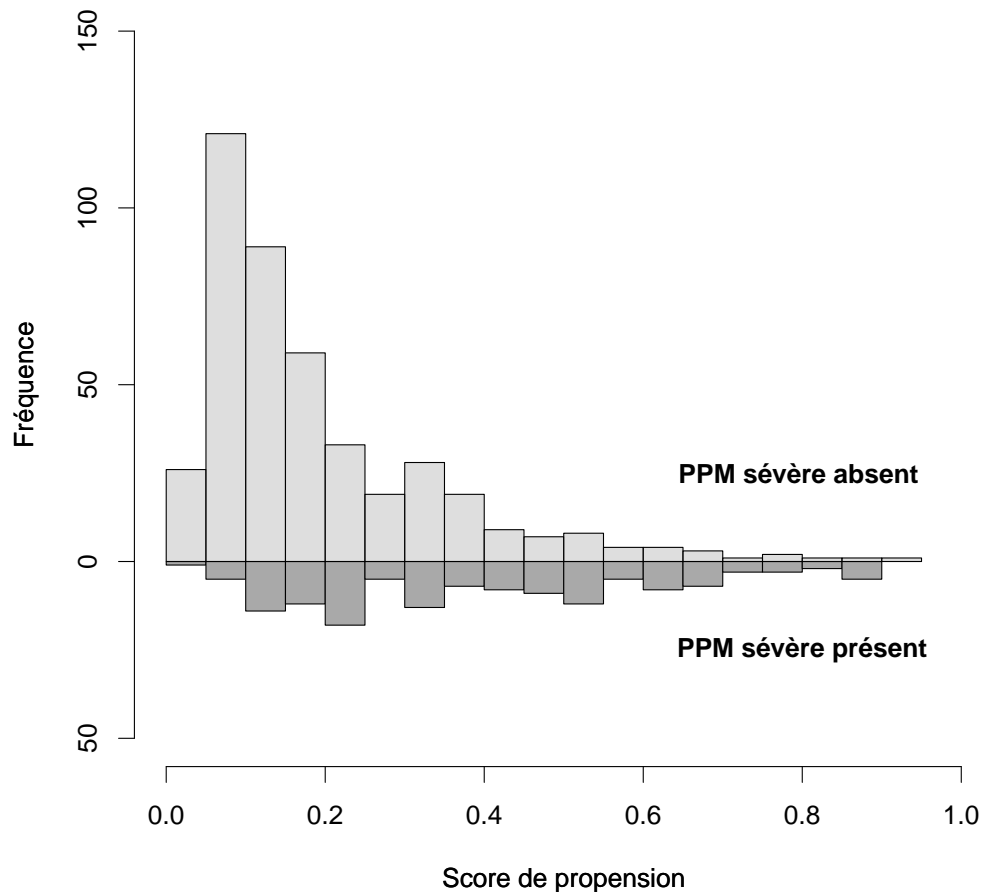


FIGURE 5.1 – Distribution du score de propension selon la présence d’un mismatch patient-prothèse (PPM) sévère chez les patients opérés pour la pose d’une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow® (N=572).

Résultats des différents modèles

La table 5.5 présente les résultats des différents modèles *illness-death* semi-Markoviens. La distribution de Weibull était retenue pour les fonctions de risque de base des deux transitions directes vers la **SVD** et vers le décès, alors que la distribution exponentielle était privilégiée pour la transition de la **SVD** vers le décès en raison du peu d’évènements observés.

La comparaison des estimations des effets marginaux du **PPM** sévère obtenus par les modèles sans ajustement et **IPW** permet de constater que les trois facteurs du score de propension in-

TABLEAU 5.4 – Caractéristiques des patients opérés pour la pose d’une bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow® dans le pseudo-échantillon avec les poids stabilisés (N=575).

Caractéristiques ¹ (données manquantes)	Tous (N=575)	PPM sévère absent (N=445)	PPM sévère présent (N=130)
Obésité	155 (26,9)	123 (27,6)	32 (24,8)
Indice de Masse Corporelle, kg/m ²	27,2 ±4,4	27,2 ±4,6	27,3 ±3,9
Diabète	127 (22,0)	93 (20,9)	34 (25,9)
Chirurgie programmée	482 (83,8)	371 (83,4)	111 (85,3)
AVC pré-opératoire	24 (4,1)	18 (4,0)	6 (4,4)
Endocardite	19 (3,4)	12 (2,8)	7 (5,4)
Pontage aorto-coronarien	188 (32,7)	151 (34,0)	37 (28,2)
HTA	368 (64,0)	279 (62,7)	89 (68,3)
RVA isolé	354 (61,5)	269 (60,5)	85 (65,2)
Age, années	75,9 ±6,5	76,0 ±6,4	75,6 ±6,6
Infarctus du myocarde <90 jours	8 (1,5)	5 (1,2)	3 (2,6)
Néoplasie	50 (8,7)	33 (7,5)	17 (12,9)
Dyslipidémie	250 (43,4)	188 (42,1)	62 (47,8)
Antécédent de tabac	109 (18,9)	77 (17,3)	32 (24,5)
BPCO	34 (6,0)	28 (6,4)	6 (4,9)
OAP pré-opératoire	87 (15,1)	65 (14,7)	22 (16,6)
Cardioplégie sanguine (14)	508 (90,5)	396 (91,4)	112 (87,7)
Dysfonction de la thyroïde	26 (4,5)	17 (3,8)	9 (7,0)
Temps de clampage aortique, minutes (4)	72,0 ±31,0	70,2 ±28,1	77,8 ±38,8
Euroscore logistique	10,3 ±10,1	10,0 ±9,1	11,4 ±12,8
Redux en chirurgie	35 (6,2)	24 (5,4)	11 (8,7)
Temps de PCP, minutes (4)	94,7 ±40,0	92,6 ±36,0	101,5 ±51,0
Antécédent familial	58 (10,1)	41 (9,2)	17 (13,1)
Classe NYHA 3-4	178 (31,0)	143 (32,1)	36 (27,4)
Choc cardiogénique pré-opératoire	22 (3,7)	17 (3,7)	5 (3,7)
FEVG, % (132)	56,8 ±12,8	57,6 ±12,2	54,3 ±14,3
Dialyse pré-opératoire	3 (0,5)	2 (0,4)	1 (0,8)
Femme	285 (49,5)	220 (49,4)	65 (50,1)
Maladie vasculaire périphérique	69 (12,0)	52 (11,8)	17 (13,0)
Insuffisance aortique ≥ 2	88 (15,3)	60 (13,5)	28 (21,7)
Insuffisance rénale pré-opératoire	50 (8,7)	31 (6,9)	19 (14,8)

¹ n (%) ou moyenne±ET, comme approprié

AVC : Accident Vasculaire Cérébral, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, FEVG : Fraction d’Ejection Ventriculaire Gauche, HTA : Hypertension Artérielle, OAP : Oedème Aigu du Poumon, PCP : Pontage Cardio-Pulmonaire, RVA : Remplacement Valvulaire Aortique.

duisaient des biais de confusion importants pour le délai d’apparition d’une SVD et le temps de décès après SVD. Les biais de confusion étaient moins importants pour le temps de décès sans SVD. Les estimations des effets du PPM sévère obtenues par les deux approches IPW étaient proches mais les variances asymptotiques (et par conséquent les *p*-valeurs) étaient plus grandes avec les poids stabilisés. Le modèle IPW stabilisée indiquait une tendance à l’augmentation du risque de SVD (HR marginal=1,66 ; *p*=0,119) en présence d’un PPM sévère, même si la significativité statistique n’était pas atteinte. Après une SVD, la présence

TABLEAU 5.5 – Estimation de l’effet marginal d’un PPM sévère selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion dans le modèle *illness-death* (N=572).

Modèle ¹	Transition	Estimation	Erreur Standard	HR	[95% CI]	p-valeur
Sans ajustement	12	0,617	0,283	1,96	[1,12 ; 3,41]	0,018
	13	0,332	0,264	1,39	[0,83 ; 2,34]	0,208
	23	-0,275	0,363	0,76	[0,37 ; 1,55]	0,448
IPW non stabilisée	12	0,535	0,217	1,71	[1,12 ; 2,61]	0,014
	13	0,200	0,159	1,22	[0,89 ; 1,67]	0,209
	23	-0,605	0,281	0,55	[0,31 ; 0,95]	0,031
IPW stabilisée	12	0,505	0,324	1,66	[0,88 ; 3,13]	0,119
	13	0,207	0,271	1,23	[0,72 ; 2,09]	0,443
	23	-0,634	0,413	0,53	[0,24 ; 1,19]	0,125

¹ Loi de Weibull pour les risques de base des transitions 12 et 13 et loi exponentielle pour le risque de base de la transition 23.

² Modèle incluant PPM, IMC, antécédent d’accident vasculaire cérébral, chirurgie programmée.

d’un PPM sévère tendait à réduire le temps de décès (HR marginal=0,53 ; $p=0,125$) dans ce même modèle.

La figure 5.2 présente l’estimation de l’incidence cumulée de SVD en fonction de la présence d’un PPM sévère selon deux modèles : sans ajustement et IPW stabilisée. A 5 ans post-chirurgie, les probabilités de SVD dans une population avec et sans PPM sévère étaient estimées respectivement à 27,5% (IC95% de 17,6 à 39,8) et 16,7% (IC95% de 11,2 à 23,3) sans ajustement alors que ces probabilités étaient estimées à 24,6% (IC95% de 14,1% à 38,3%) et 16,4% (IC95% de 10,7% à 23,4%) avec l’approche IPW.

A partir du modèle *illness-death* semi-Markovien sans covariable et tenant compte de la censure par intervalle, nous avons également estimé l’incidence globale cumulée de SVD (figure 5.3). Celle-ci était beaucoup plus élevée que celle obtenue avec l’estimateur de Kaplan-Meier ignorant le risque compétitif du décès et la censure par intervalle (comme réalisé dans la publication de Sénage et al. [2014]). L’incidence globale cumulée de SVD à 5 ans était estimée à 22,3% (IC95% de 16,3% à 28,9%) avec le modèle *illness-death* contre 8,4% (IC95% de 5,3% à 11,3%) avec l’estimateur de Kaplan-Meier.

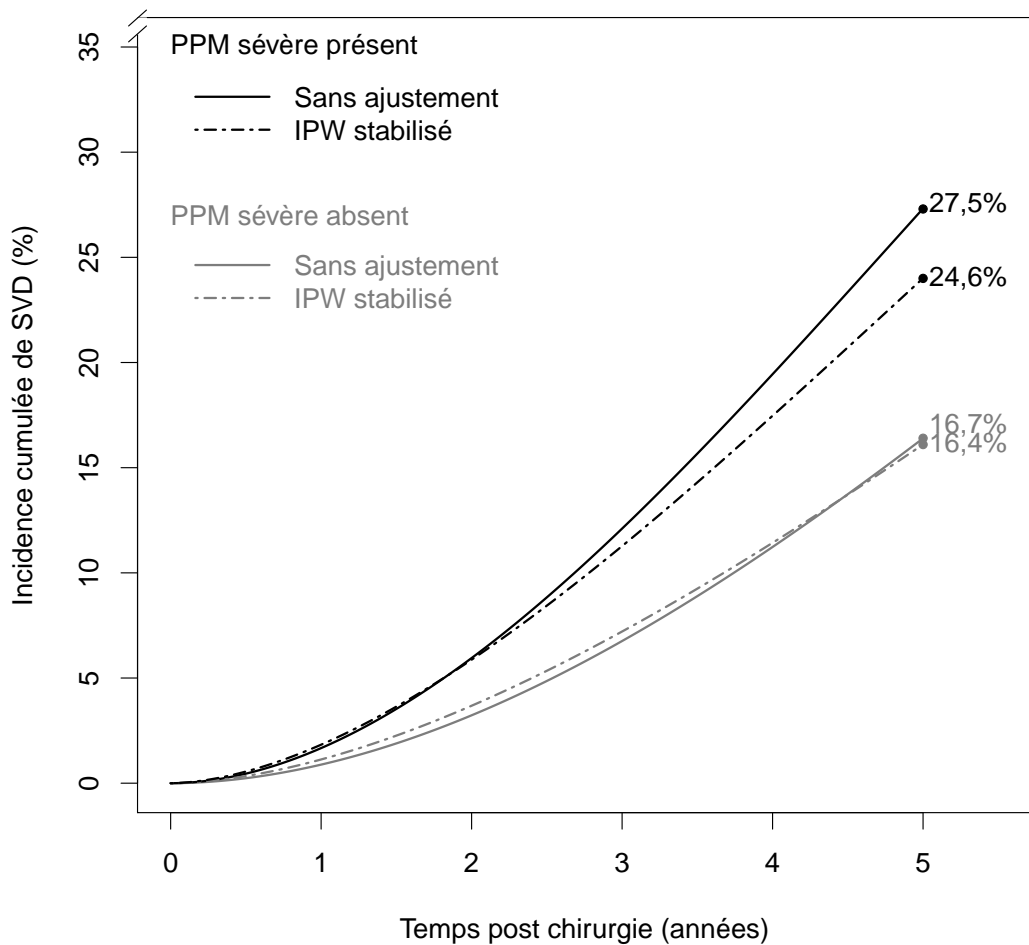


FIGURE 5.2 – Estimation de l'incidence cumulée de SVD en fonction de la présence de PPM sévère selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (modèle *illness-death* semi-Markovien pour données censurées par intervalle).

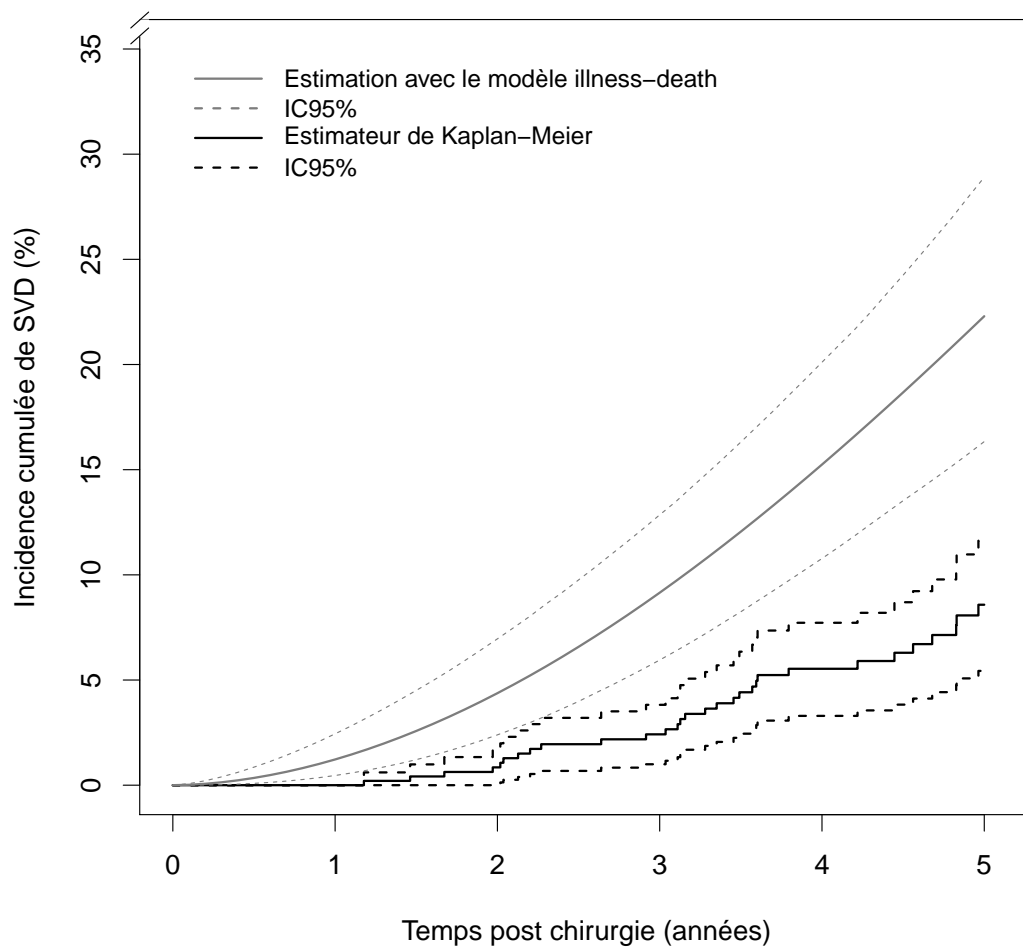


FIGURE 5.3 – Estimation de l’incidence cumulée globale de SVD avec l’estimateur de Kaplan-Meier et à partir du modèle *illness-death* semi-Markovien pour données censurées par intervalle.

5.4 Conclusions

La mise en œuvre d'un modèle multi-états peut s'avérer complexe dans le contexte de données observationnelles car elle nécessite un ajustement sur les facteurs de confusion pour correctement estimer les associations entre l'exposition et les temps d'évènement. La stratégie de pondération par le score de propension simplifie cette démarche en distinguant deux étapes : un modèle logistique est d'abord construit pour estimer les probabilités d'appartenir au groupe exposé selon les facteurs de confusion, puis un modèle multi-états univarié est considéré pour l'association entre l'exposition et les temps d'évènements en maximisant la vraisemblance pondérée correspondante.

Les résultats des simulations semblaient valider l'adaptation de la méthode **IPW** en modélisation semi-Markovienne. Les méthodes **IPW** donnaient des estimations peu biaisées de l'effet marginal de l'exposition avec des estimations des variances plus correctes lorsque les poids étaient stabilisés. Les modèles **IPW** pouvaient néanmoins aboutir à des biais assez importants lorsque la prévalence de l'exposition et/ou l'effet du facteur d'exposition étaient faibles.

Un autre avantage de l'approche **IPW** est également la rapidité et la facilité de calcul de l'incidence cumulée chez les exposés et les non exposés en comparaison au modèle multivarié qui nécessiterait le calcul de la moyenne des incidences prédites pour chaque sujet. D'autres approches d'estimation de l'incidence ajustée existent mais celles-ci ont été critiquées par plusieurs auteurs [Nieto et Coresh, 1996]. A 5 ans post-chirurgie, les incidences de **SVD** dans une population avec et sans **PPM** sévère étaient estimées respectivement à 24,6% (IC95% de 14,1% à 38,3%) et 16,4% (IC95% de 10,7% à 23,4%) avec l'approche **IPW** stabilisée.

Il faut également noter que dans la précédente étude ignorant le risque compétitif du décès et la censure par intervalle, Sénage et al. [2014] estimaient l'incidence cumulée à 5 ans de **SVD** à 8,4% (IC95% de 5,3% à 11,3%). A partir du modèle *illness-death* tenant compte de la censure par intervalle, nous avons estimé une incidence plus élevée à 22,3% (IC95% de 16,3% à 28,9%). Ces différences sont cohérentes avec les résultats de l'étude de simulations réalisée par Leffondré et al. [2013] (voir section 2.2.2) et s'expliquent probablement par de nombreuses **SVD** non diagnostiquées. Alors que le nombre de remplacements valvulaires aortiques réalisés annuellement au niveau mondial est estimé à plus de 200 000, nos résultats révèlent pour la première fois, grâce à l'utilisation d'un modèle adapté, que la détérioration précoce de certaines bioprothèses valvulaires aortiques constitue un problème de santé publique majeur.

Notre étude a des limites. Nos résultats supposent la même confusion sur chaque temps d'évènement, des risques paramétriques proportionnels, et l'indépendance entre la censure par intervalle et l'état clinique du patient. Dans nos simulations, nous n'avons considéré que deux facteurs de confusion de l'exposition. De plus, nous n'avons pas tenu compte de la variabilité du score de propension, ce qui peut avoir biaisé l'estimation de la variance associée à l'exposition. Dans notre application, nous avons modélisé le score de propension en fonction de covariables significativement associées à l'exposition. Dans une étude de simulations s'intéressant aux méthodes d'appariement et de stratification sur le score de propension, Austin et al. [2007a] a montré qu'il y avait des avantages à inclure soit les facteurs associés au critère de jugement d'intérêt (facteurs de confusion potentiels) soit les facteurs à la fois associés à l'exposition et au critère de jugement d'intérêt (vrais facteurs de confusion). Dans notre contexte où les critères de jugement sont multiples, étudier les facteurs de confusion potentiels nécessite l'utilisation de modèles multi-états. Ceci rendrait l'approche **IPW** beaucoup plus complexe à mettre en œuvre alors que son utilité est justement de simplifier la prise en compte des facteurs de confusion dans une modélisation multi-états. Il semble donc important de vérifier *a posteriori* sur le pseudo-échantillon que les variables dont les distributions diffèrent entre les deux groupes ne sont pas des facteurs de confusion potentiels (associés aux évènements).

En conclusion, nous encourageons une plus grande utilisation des modèles multi-états avec l'approche **IPW** stabilisée pour analyser les données des études observationnelles. Cette méthode semble résoudre le problème majeur des modèles multi-états multivariés qui sont complexes à mettre en œuvre (même si ces derniers restent les plus adaptés pour estimer un effet conditionnel). Nous proposons d'ailleurs un package R pour favoriser cette utilisation. Les modèles multi-états doivent néanmoins être utilisés avec prudence avec un échantillon de petite taille et/ou un suivi des patients de courte durée. Même si moins de paramètres sont estimés avec l'approche **IPW** en comparaison au modèle multivarié, un nombre suffisamment important de transitions est nécessaire pour utiliser des distributions paramétriques et pour assurer une estimation correcte des effets de l'exposition.

Chapitre 6

Discussion

*« Le danger qui menace les chercheurs aujourd'hui
serait de conclure qu'il n'y a plus rien à découvrir. »*

Pierre Joliot

« Je sens que [...] je vais conclure. »

Jean-Claude Dusse

Sommaire

6.1	Conclusions	102
6.2	Perspectives	104

6.1 Conclusions

L'objectif de cette thèse était le développement et la validation de modèles multi-états semi-Markoviens pour mieux décrire l'évolution de maladies chroniques. Nous avons dans un premier temps montré comment de tels modèles pouvaient aider à la compréhension des facteurs en jeu dans la progression d'une maladie [Gillaizeau et al., 2014]. Par exemple, nous avons mis en évidence une augmentation de la vitesse de retour en dialyse au-delà de trois ans post-transplantation en présence d'anticorps anti-AT1R pré-formés, et ceci indépendamment de l'occurrence d'un ERA. Cela pourrait être dû aux rejets infracliniques qui n'étaient pas diagnostiqués dans notre cohorte.

Les modèles multi-états ne distinguent généralement pas les types de décès, leur cause étant rarement disponible ou difficilement attribuable à une cause unique. Pourtant, l'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'une maladie chronique passe par une meilleure connaissance des facteurs de risque de mortalité spécifiquement liés à leur pathologie. Dans un second temps, nous avons donc proposé une analyse de survie relative à risques additifs en utilisant un modèle multi-états semi-Markovien (SMRS) [Gillaizeau et al., 2015]. A l'aide de simulations, nous avons démontré que les performances du modèle SMRS pour estimer les effets de facteurs de risque sur la mortalité liée à la maladie étaient meilleures que le modèle SM traditionnel où les causes de décès ne sont pas distinguées. Les applications de notre modèle pour l'étude de l'évolution des patients transplantés rénaux illustrent en pratique l'utilité du modèle SMRS pour mieux décrire l'incidence des décès liés à la maladie et les facteurs de risque associés. Selon nos résultats sur la cohorte DIVAT (période de transplantation 2000-2012), l'âge du receveur reste un facteur de risque majeur de décès lié à la maladie. Sur des données assez similaires (cohorte DIVAT, période de transplantation 1998-2009), Foucher et al. [2014] ne mettaient pas en évidence d'excès significatif de la mortalité chez les patients âgés en comparaison à la population générale, mais l'évolution multi-états de la maladie n'était pas prise en compte. Nos analyses confirment cependant le rôle du DGF sur le risque d'ERA et sur les événements à long-terme et fournissent des informations supplémentaires sur la mécanistique impliquée. En particulier, le modèle SMRS décrit une corrélation entre le DGF et le temps de décès lié à la maladie, et ce indépendamment de la survenue d'un ERA. Néanmoins, nos résultats ne tenaient pas compte des facteurs de confusion potentiels, surestimant probablement ces effets. Face à la complexité d'une modélisation multivariée, nous n'avons inclus que trois variables sur chacune des transitions du modèle SMRS (DGF, âge et sexe du receveur).

Ces difficultés de modélisation ont motivé notre intérêt pour des méthodes alternatives simplifiant la prise en compte des facteurs de confusion dans les modèles multi-états. Dans un

troisième et dernier temps, nous avons donc proposé l'utilisation des scores de propension dans un modèle multi-états semi-Markovien. La stratégie de pondération par le score de propension simplifie la mise en œuvre des modèles multi-états et les simulations montraient que la méthode **IPW** stabilisée donnait des estimations de l'effet marginal et des variances de l'exposition acceptables. Nous n'avons cependant pas tenu compte de la variabilité du score de propension, et ceci peut avoir biaisé l'estimation de la variance associée à l'exposition. Williamson et al. [2014] ont proposé une estimation correcte de la variance des paramètres de régression dans le cadre d'un essai randomisé (*'full sandwich variance estimator'*). Nous pourrions également proposer une méthode de bootstrap non paramétrique, mais cette solution augmenterait les temps de calcul. Dans notre application concernant la bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow[®], le modèle *illness-death* semi-Markovien ne mettait pas en évidence d'effet significatif d'un **PPM** sévère sur la survenue d'une **SVD** (HR marginal=1,7 ; **IC95%** de 0,9 à 3,1 ; p=0,119 avec l'approche **IPW**), contrairement aux résultats publiés par Sénage et al. [2014] sur les mêmes données. Cependant, leurs analyses différaient sur plusieurs points : i) il s'agissait d'une estimation conditionnelle (modèle de Cox multivarié), ii) les décès étaient considérés comme des censures à droite, et iii) la censure par intervalle du délai d'apparition de la **SVD** était ignorée. Notre modèle *illness-death* ne mettait pas non plus en évidence d'effet significatif d'un **PPM** sévère sur la survenue d'un décès directement après la chirurgie. Curieusement, le risque de survenue d'un décès après une **SVD** était divisé par deux si les patients présentaient un **PPM** sévère.

Un autre avantage de l'approche **IPW** est la rapidité de calcul de l'incidence cumulée ajustée en comparaison au modèle multivarié. Dans la précédente étude ignorant le risque compétitif du décès et la censure par intervalle, Sénage et al. estimaient l'incidence cumulée de **SVD** à 5 ans à 8,4% (**IC95%** de 5,3% à 11,3%) avec la bioprothèse valvulaire aortique Mitroflow[®]. Ce travail avait permis d'alerter l'**ANSM** sur le risque sous-estimé et méconnu de détérioration valvulaire et les auteurs recommandaient un suivi échocardiographique plus régulier pour le diagnostic de **SVD** après la pose d'une telle prothèse. A partir du modèle *illness-death* tenant compte de la censure par intervalle, nous avons estimé une incidence plus élevée à 22,3% (**IC95%** de 16,3% à 28,9%). Ces nouveaux résultats sont en faveur d'une surveillance des patients plus précoce et régulière lorsque la durabilité de la prothèse est mal établie.

Nous n'avons évalué les méthodes d'ajustement par pondération que dans le cadre d'un modèle *illness-death*, avec des risques paramétriques proportionnels, et en supposant la même quantité de confusion sur chaque temps d'évènement. Une évaluation de la méthode **IPW** stabilisée dans d'autres contextes multi-états serait nécessaire.

6.2 Perspectives

Dans notre application du modèle **SMRS** chez les patients transplantés rénaux, nous avons utilisé les tables de mortalité de la population générale. La population de référence pour la mortalité attendue chez les patients transplantés rénaux pourrait être celle des patients ayant une maladie rénale qui n'ont pas bénéficié de la transplantation. Dans la thèse du Dr M. Lorent [Lorent, 2014], la mortalité relative des patients transplantés est estimée par rapport à celle de patients avec les mêmes caractéristiques restés en dialyse après leur inscription sur la **Liste d'Attente de Transplantation (LAT)**. Un modèle de survie relative à risques multiplicatifs était utilisé [Buckley, 1984]. Ce modèle présente l'avantage de ne pas faire d'hypothèse concernant la supériorité d'un risque par rapport à l'autre et permet 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. Les résultats indiquaient que certains patients transplantés connaissaient un moindre risque de décès par rapport aux patients restés en dialyse après une phase de surmortalité post-transplantation. Le développement d'un modèle de survie relative à risques multiplicatifs semi-Markovien pourrait être envisagé.

Nous avons modélisé la survenue des **ERA** avec une distribution exponentielle par morceaux car l'adéquation avec les distributions usuelles n'était pas satisfaisante. Ceci s'explique par un risque de rejet aigu élevé pendant la première année post-transplantation (avec un risque maximal durant le premier mois) mais quasiment nul au delà de trois ans. L'utilisation des modèles de guérison (*standard cure (rate) models* ou *mixture cure (rate) models*), très utilisés en cancérologie [Gamel et al., 2000; Lambert et al., 2007; Sposto, 2002], pourrait être intéressante. Il s'agit de modèles de survie qui supposent que la population étudiée est un mélange de patients : une proportion inconnue P qui n'est plus susceptible de rencontrer l'événement étudié après un suivi suffisamment long (*cured fraction*) et une proportion $1 - P$ susceptible de subir l'évènement Cette modélisation pourrait être pertinente pour la transition vers un **ERA**. Heinävaara et Hakulinen [2002] ont proposé d'utiliser ce type de modèles pour analyser la survie relative et les taux de guérisons pour les patients atteints de cancers multiples [Heinävaara, 2003; Heinävaara et Hakulinen, 2002].

Selon nos analyses sur la cohorte **DIVAT**, le **DGF** augmentait d'une manière significative le risque de décès lié à la maladie, et ce indépendamment de la survenue d'un **ERA**. Néanmoins, ces résultats ne tenaient pas compte des facteurs de confusion potentiels. Nous envisageons de remédier à cette limite en étendant l'utilisation des scores de propension au modèle **SMRS**.

Notre application de la méthode **IPW** pour prendre en compte les facteurs de confusion de l'évolution des patients ayant eu un **RVA** avait également plusieurs limites. La méthode **IPW** stabilisée ne permettait pas de recréer une pseudo-population similaire entre les patients avec et sans **PPM** sévère pour certaines caractéristiques potentiellement associées à la survenue d'évènements. Le modèle définissant le score de propension dans les deux groupes d'exposition doit donc être amélioré dans ce sens. Il y avait également des limites liées aux données : 1) les implantations des valves étaient anciennes et peuvent ne pas être représentatives de l'activité actuelle, 2) seule la bioprothèse Mitroflow[®] était étudiée rendant les conclusions limitées sur un plan étiologique. Nous avons comme projet de compléter la cohorte de Sénage et al. [2014] en incluant des patients opérés après 2007, et d'inclure des patients contrôles opérés avec une autre bioprothèse utilisée dans la même période de temps. Le suivi moyen sera plus long ce qui devrait permettre de mieux modéliser le temps de transition de la **SVD** vers le décès. Les données relatives aux décès des patients seront croisées avec une requête auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes de décès (CépiDC) (www.cerfdc.inserm.fr). Cette nouvelle étude permettra de mieux évaluer le rôle du **PPM** dans la survenue d'une détérioration valvulaire selon le type de prothèse implantée.

Enfin, pour faciliter encore l'utilisation des modèles multi-états dans la communauté des biostatisticiens, nous pourrions également ajouter dans notre package R '*Multistate*' des outils illustrant plus concrètement les résultats aux cliniciens. Andersen [2013] a proposé de présenter le gain de vie gagné et Touraine [2013] des quantités pertinentes d'un point de vue épidémiologie comme les espérances de vie ou des prédictions individuelles.

Annexe A

Résultats supplémentaires sur le modèle de mélange semi-Markovien

A.1 Evaluation graphique de l'hypothèse de proportionnalité des risques pour la covariable associée au niveau pré-greffe des anticorps anti-AT1R

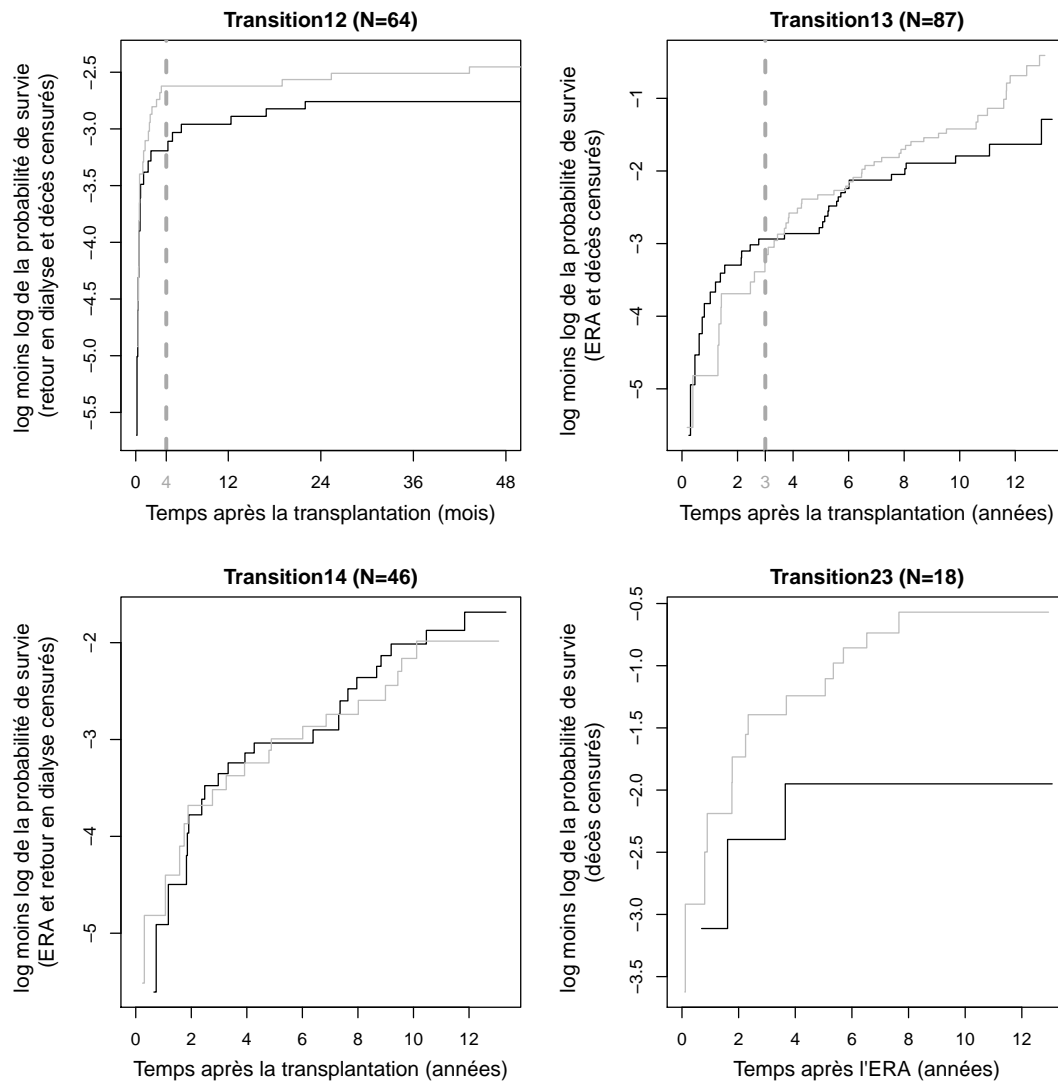


FIGURE A.1 – Graphiques représentant le log-moins-log des probabilités de survie pour vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques de la variable anticorps anti-AT1R $\geq 10U$. Les lignes verticales en pointillés indiquent lorsque l'effet semblait dépendre du temps (4 mois post-transplantation pour le temps de survie d'un ERA et 3 ans post-transplantation pour le temps de retour en dialyse). La couleur noire correspond à un niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R < 10U et la couleur grise correspond à un niveau $\geq 10U$.

A.2 Etude de simulations

A.2.1 Schéma des simulations

Nous avons effectué des simulations pour évaluer les performances de notre modèle **SM** selon différents taux de censure, en particulier au regard du taux de censure élevé observé dans notre application en transplantation rénale. Les caractéristiques des patients ont été simulées à l'aide d'une distribution multinomiale avec les proportions observées au sein de chaque strate de l'échantillon initial. Pour chaque patient, et selon ses caractéristiques, la séquence des états était simulée selon une distribution multinomiale avec les paramètres estimés par le modèle final (Table 3.2). Les distributions des temps de séjour ont été simulées en utilisant les paramètres estimés du même modèle final. Les temps de censure ont été simulés selon la distribution de Weibull pour avoir des taux de censure approximativement égaux à 30%, 50% à 70% (ce dernier correspondant au taux de censure observé dans l'échantillon initial). Une censure était définie lorsque le patient restait à l'état initial jusqu'à la fin de son suivi.

Nous avons exclu les jeux de données simulées avec des transitions manquantes ou avec moins de dix observations sur les transitions pour lesquelles la distribution du temps de séjour était modélisée en fonction de covariables : en pratique, un modèle multi-états n'est pas considéré si le nombre de transitions est trop faible. Pour chaque taux de censure, nous avons estimé les paramètres du modèle **SM** final pour 100 jeux de données avec une taille d'échantillon de 600 patients.

Pour chaque scénario, nous avons reporté plusieurs critères (voir définitions en section 4.2.3) : le biais absolu moyen, le biais relatif moyen, la **RMSE**, l'erreur standard asymptotique, l'erreur standard empirique, et la couverture empirique de la valeur nominale des **IC95%**.

A.2.2 Résultats

La table A.1 résume les résultats obtenus à partir des 100 jeux de données simulées avec 600 sujets en fonction de trois taux de censure : 30%, 50% et 70%. Quels que soient le taux de censure et les paramètres, les biais absolus des estimations du modèle **SM** étaient inférieurs à 0,10. Pour un seul des quatorze effets (β_{13} AT1R \geq 10U, t < 3 ans), le biais relatif dépassait 10%, mais cela pouvait être expliqué en partie par un effet vrai proche de zéro. Comme indiqué par la **RMSE**, qui inclut les deux composantes de biais et de variance, la variabilité de l'estimation des effets des covariables autour de la vraie valeur augmentait avec le taux de censure. Cette variabilité était également observée sur les erreurs standard. Pour la plupart des paramètres, les erreurs standard empirique et asymptotique étaient proches,

reflétant une estimation asymptotique correcte de la variance à partir de la matrice Hessienne. Une exception peut être observée pour les coefficients de régression dépendants du temps et pour le coefficient de régression associé à la présence d'incompatibilités HLA-A.B.DR, une covariable binaire avec une distribution très déséquilibrée (5% des patients ont plus de 5 incompatibilités). Tous les taux de couverture des IC95% obtenus par le modèle SM se situaient entre 84% et 97% pour le taux de censure de 70% et étaient supérieurs à 90% pour les taux de censure plus faibles.

TABLEAU A.1 – Performances du modèle semi-Markovien sur données simulées selon trois taux de censure (100 échantillons simulés de 600 patients)

Taux de censure	Coefficient ¹	Valeur théo. ²	Estimation moyenne	Biais absolu	% Biais relatif	RMSE ³	ES empir. ⁴	ES asymp. ⁵	Taux de couv. ⁶ (%)
≈ 30%	γ_{13} AT ₁ R-Abs \geq 10U	-1,41	-1,45	-0,04	2,70	0,25	0,25	0,29	98
	γ_{14} Ac-AT1R \geq 10U	-1,74	-1,77	-0,03	2,00	0,32	0,32	0,34	97
	γ_{13} Age du receveur>55 ans	-0,52	-0,57	-0,05	9,60	0,31	0,31	0,31	95
	γ_{14} Age du receveur>55 ans	1,67	1,65	-0,01	-0,90	0,31	0,31	0,32	97
	β_{12} Ac-AT1R \geq 10U, t<4 mois	-1,16	-1,20	-0,04	3,10	0,35	0,35	0,30	94
	β_{12} Ac-AT1R \geq 10U, t \geq 4 mois	-2,70	-2,80	-0,11	4,00	0,48	0,47	0,45	97
	β_{12} Incompatibilités HLA-A.B.DR	1,16	1,09	-0,07	-6,20	0,78	0,78	0,63	93
	β_{13} Ac-AT1R \geq 10U, t<3 ans	0,10	0,06	-0,05	-44,30	0,38	0,38	0,38	99
	β_{13} Ac-AT1R \geq 10U, t \geq 3 ans	0,86	0,85	-0,01	-0,80	0,17	0,17	0,17	94
	β_{13} Age du receveur>55 ans	1,90	1,94	0,03	1,80	0,20	0,20	0,20	93
	β_{13} PRA T>25%	0,49	0,51	0,01	2,40	0,22	0,22	0,22	97
	β_{14} PRA B>25%	0,94	0,97	0,03	3,10	0,31	0,31	0,28	92
	β_{23} Ac-AT1R \geq 10U	1,38	1,36	-0,02	-1,70	0,55	0,55	0,49	91
	β_{23} Age du donneur>55 ans	1,71	1,66	-0,06	-3,30	0,58	0,58	0,47	92
≈ 50%	γ_{13} Ac-AT1R \geq 10U	-1,41	-1,48	-0,06	4,50	0,39	0,39	0,39	94
	γ_{14} Ac-AT1R \geq 10U	-1,74	-1,80	-0,07	3,90	0,45	0,45	0,43	94
	γ_{13} Age du receveur>55 ans	-0,52	-0,53	-0,01	1,60	0,35	0,35	0,34	94
	γ_{14} Age du receveur>55 ans	1,67	1,67	0,01	0,30	0,35	0,35	0,37	94
	β_{12} Ac-AT1R \geq 10U, t<4 months	-1,16	-1,21	-0,04	3,70	0,42	0,42	0,37	92
	β_{12} Ac-AT1R \geq 10U, t \geq 4 months	-2,70	-2,80	-0,10	3,90	0,59	0,58	0,58	95
	β_{12} Incompatibilités HLA-A.B.DR	1,16	1,10	-0,06	-5,40	0,85	0,85	0,65	90
	β_{13} Ac-AT1R \geq 10U, t<3 years	0,10	0,08	-0,02	-19,60	0,40	0,40	0,41	99
	β_{13} Ac-AT1R \geq 10U, t \geq 3 years	0,86	0,90	0,04	4,60	0,24	0,23	0,25	95
	β_{13} Age du receveur>55 ans	1,90	1,91	0,00	0,10	0,27	0,27	0,26	92
	β_{13} PRA T>25%	0,49	0,49	0,00	0,20	0,27	0,27	0,28	96
	β_{14} PRA B>25%	0,94	1,00	0,06	6,60	0,34	0,33	0,33	93
	β_{23} AT ₁ R-Abs \geq 10U	1,38	1,44	0,06	4,00	0,66	0,66	0,59	96
	β_{23} Age du donneur>55 ans	1,71	1,71	0,00	0,00	0,73	0,74	0,55	91
≈ 70%	γ_{13} Ac-AT1R \geq 10U	-1,41	-1,43	-0,01	0,90	0,69	0,70	0,61	84
	γ_{14} Ac-AT1R \geq 10U	-1,74	-1,77	-0,03	1,80	0,63	0,63	0,57	87
	γ_{13} Age du receveur>55 ans	-0,52	-0,51	0,02	-3,60	0,42	0,42	0,42	93
	γ_{14} Age du receveur>55 ans	1,67	1,65	-0,02	-1,10	0,42	0,42	0,44	95
	β_{12} Ac-AT1R \geq 10U, t<4 mois	-1,16	-1,11	0,05	-4,50	0,59	0,59	0,51	86
	β_{12} Ac-AT1R \geq 10U, t \geq 4 mois	-2,70	-2,65	0,04	-1,60	0,91	0,91	0,79	88
	β_{12} Incompatibilités HLA-A.B.DR	1,16	1,07	-0,09	-7,80	1,01	1,01	0,69	89
	β_{13} Ac-AT1R \geq 10U, t<3 ans	0,10	0,11	0,01	7,60	0,53	0,53	0,51	97
	β_{13} Ac-AT1R \geq 10U, t \geq 3 ans	0,86	0,90	0,04	4,80	0,48	0,48	0,45	92
	β_{13} Age du receveur>55 ans	1,90	1,90	-0,01	-0,30	0,50	0,50	0,45	91
	β_{13} PRA T>25%	0,49	0,52	0,03	6,30	0,36	0,36	0,38	95
	β_{14} PRA B>25%	0,94	0,99	0,05	4,90	0,45	0,45	0,43	93
	β_{23} Ac-AT1R \geq 10U	1,38	1,45	0,07	5,30	0,85	0,85	0,71	92
	β_{23} Age du donneur>55 ans	1,71	1,70	-0,01	-0,80	0,81	0,82	0,65	89

¹ 12 : transition de la transplantation vers l'ERA ; 13 : transition de la transplantation vers le retour en dialyse ; 14 : transition de la transplantation vers le décès ; 23 : transition de l'ERA vers le retour en dialyse ; 24 : transition de l'ERA vers le décès. Ac-AT1R \geq 10U : niveau pré-greffe d'anticorps anti-AT1R supérieur ou égal à 10U. PRA B : Panel Reactive Antibodies sur lymphocytes B. PRA T : Panel Reactive Antibodies sur lymphocytes T.

² Valeur théo. : Valeur théorique

³ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne)

⁴ ES empir. : Erreur Standard empirique

⁵ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁶ Taux de couv. : Taux de couverture

Annexe B

Résultats supplémentaires sur le modèle SMRS

B.1 Calcul des nombres attendus de transitions selon le modèle SMRS

Nombres de transitions $1j$ entre les temps chronologiques t_{l-1} et t_l

Soit v^h le temps de sortie d'étude simulé pour le sujet h . La probabilité qu'un sujet h transite directement de l'état $Y = 1$ à l'état $Y = j$ entre t_{l-1} et t_l est :

$$\begin{aligned}
 p_{l,1j}^h &= P(t_{l-1} < T_1 < t_l, Y_1 = j | Y_0 = 1, x^h, a_1^h, y^h, g^h) \\
 &= P(t_{l-1} < T_1 < \min(v^h, t_l), Y_1 = j | Y_0 = 1, x^h, a_1^h, y^h, g^h) \\
 &= \int_{t_{l-1}}^{\min(v^h, t_l)} \lim_{\Delta u \rightarrow 0} \frac{P(u < T_1 < u + \Delta u | Y_0 = 1, x^h, a_1^h, y^h, g^h)}{\Delta u} du \\
 &= \int_{t_{l-1}}^{\min(v^h, t_l)} f_{1j}(u | x^h, a_1^h, y^h, g^h) du
 \end{aligned} \tag{B.1}$$

Les nombres attendus de transitions $1j$ entre t_{l-1} et t_l sont alors obtenus en sommant les probabilités individuelles $p_{l,1j}^h$ des sujets qui sont suivis au-delà du temps t_{l-1} :

$$e_{l,1j} = \sum_h \left\{ \mathbb{1}_{\{v^h > t_{l-1}\}} \int_{t_{l-1}}^{\min(v^h, t_l)} f_{1j}(u | x^h, a_1^h, y^h, g^h) du \right\} \tag{B.2}$$

Nombres de transitions jk ($j \neq 1$) entre les temps chronologiques t_{l-1} and t_l

Rappelons que si deux variables aléatoires R_1 et R_2 sont indépendantes, alors la densité de probabilité de leur somme est égale à la convolution des densités de probabilités de R_1 et R_2 :

$$P(\tau_a < R_1 + R_2 < \tau_b) = \int_{\tau_a}^{\tau_b} \left(\int_0^v f_{R_1}(u) f_{R_2}(v-u) du \right) dv \tag{B.3}$$

La probabilité qu'un sujet h transite vers l'état $Y = k$ entre t_{l-1} et t_l , en passant par l'état $Y = j$, est :

$$\begin{aligned}
 p_{l,1jk}^h &= P(t_{l-1} < T_2 < t_l, Y_2 = k, Y_1 = j | Y_0 = 1, x^h, a_1^h, y^h, g^h) \\
 &= P(t_{l-1} < T_2 < \min(v_h, t_l), Y_2 = k, Y_1 = j | Y_0 = 1, x^h, a_1^h, y^h, g^h)
 \end{aligned} \tag{B.4}$$

Soient $R_1 = T_1$ et $R_2 = T_2 - T_1$, alors l'équation (B.4) devient :

$$p_{l,1jk}^h = P(t_{l-1} < R_1 + R_2 < \min(v_h, t_l), Y_2 = k, Y_1 = j | Y_0 = 1, x^h, a_1^h, y^h, g^h) \tag{B.5}$$

Puisque R_1 et R_2 sont indépendantes selon l'hypothèse semi-Markovienne, la propriété

énoncée en (B.3) peut être utilisée. Ainsi :

$$p_{l,1jk}^h = \int_{t_{l-1}}^{\min(v_h, t_l)} \left(\int_0^v f_{1j}(u|z^h, a_1^h, y^h, g^h) f_{jk}(v-u|z^h, a_j^h, y^h, g^h) du \right) dv \quad (\text{B.6})$$

Les nombres attendus de transitions jk ($j \neq 1$) entre t_{l-1} et t_l sont alors obtenus en sommant les probabilités individuelles $p_{l,1jk}^h$ des sujets suivis au-delà du temps t_{l-1} :

$$e_{l,1jk} = \sum_h \left\{ \mathbb{1}_{\{v^h > t_{l-1}\}} \int_{t_{l-1}}^{\min(v^h, t_l)} \left(\int_0^v f_{1j}(u|x^h, a_1^h, y^h, g^h) f_{jk}(v-u|x^h, a_j^h, y^h, g^h) du \right) dv \right\} \quad (\text{B.7})$$

B.2 Résultats obtenus par les modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états pour 5 scénarios de simulation

TABLEAU B.1 – Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 500 patients avec un taux de censure de 15%).

Modèle	Transition	Variable	Valeur théorique ¹	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ²	ES empir. ³	ES asymp. ⁴	Taux de couv. ⁵ (%)
modèle SM à 5 états	12	Homme	0,160	0,160	-0,000	0,159	0,159	0,155	94,70
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,006	0,006	0,006	95,00
		X	0,210	0,216	0,006	0,160	0,160	0,162	95,20
	13	Homme	-0,160	-0,150	0,010	0,245	0,245	0,242	94,80
		Age	0,014	0,014	0,000	0,010	0,010	0,010	94,40
		X	0,910	0,928	0,018	0,250	0,249	0,245	94,20
	1E	Homme	0,180	0,191	0,011	0,221	0,221	0,220	95,40
		Age	-0,050	-0,051	-0,001	0,009	0,009	0,009	95,10
		X	0,600	0,594	-0,006	0,239	0,239	0,240	95,60
	23	Homme	-0,420	-0,424	-0,004	0,320	0,321	0,310	94,10
		Age	-0,008	-0,009	-0,001	0,013	0,013	0,013	94,60
		X	0,400	0,413	0,013	0,349	0,349	0,330	93,80
	2E	Homme	-0,150	-0,139	0,011	0,292	0,292	0,289	96,00
		Age	-0,035	-0,036	-0,001	0,012	0,012	0,012	94,60
		X	0,740	0,752	0,012	0,306	0,306	0,296	94,90
modèle SMRS	12	Homme	0,160	0,160	-0,000	0,159	0,159	0,155	94,70
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,006	0,006	0,006	94,90
		X	0,210	0,216	0,006	0,160	0,160	0,162	95,20
	13	Homme	-0,160	-0,149	0,011	0,245	0,245	0,242	94,60
		Age	0,014	0,014	0,000	0,010	0,010	0,010	94,40
		X	0,910	0,928	0,018	0,250	0,249	0,245	94,20
	1E	Homme	0,180	0,194	0,014	0,288	0,288	0,287	95,10
		Age	-0,050	-0,052	-0,002	0,014	0,013	0,013	95,70
		X	0,600	0,605	0,005	0,315	0,315	0,312	95,40
	23	Homme	-0,420	-0,423	-0,003	0,321	0,321	0,310	94,20
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,013	0,013	0,013	94,40
		X	0,400	0,412	0,012	0,349	0,349	0,330	93,70
	2E	Homme	-0,150	-0,149	0,001	0,381	0,381	0,374	95,70
		Age	-0,035	-0,038	-0,003	0,018	0,018	0,016	95,20
		X	0,740	0,781	0,041	0,403	0,401	0,386	95,40
modèle SM à 4 états	12	Homme	0,160	0,160	-0,000	0,159	0,159	0,155	94,70
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,006	0,006	0,006	94,90
		X	0,210	0,217	0,007	0,160	0,160	0,162	95,30
	13	Homme	-0,160	-0,150	0,010	0,245	0,244	0,242	94,60
		Age	0,014	0,014	0,000	0,010	0,010	0,010	94,50
		X	0,910	0,928	0,018	0,250	0,249	0,245	94,10
	1O	Homme	0,180	0,279	0,099	0,189	0,162	0,165	92,20
		Age	-0,050	-0,026	0,024	0,025	0,007	0,007	6,10
		X	0,600	0,331	-0,269	0,323	0,178	0,184	70,20
	23	Homme	-0,420	-0,423	-0,003	0,320	0,320	0,310	94,20
		Age	-0,008	-0,009	-0,001	0,013	0,013	0,013	94,40
		x	0,400	0,413	0,013	0,349	0,349	0,330	93,70
	2O	Homme	-0,150	0,075	0,225	0,314	0,220	0,223	84,10
		Age	-0,035	-0,019	0,016	0,018	0,009	0,009	50,80
		X	0,740	0,444	-0,296	0,374	0,229	0,229	73,70

¹ Valeurs théoriques pour les fonctions de risque de base avec une distribution de Weibull (log(échelle), log(forme)) : transition 12 (2.5,1.2), transition 13 (5.0,-0.3), transition 1E (1.1,0.2), transition 23 (2.8,-0.4), transition 2E (1.3,-0.1), censure à droite (3.2,-0.1). Valeurs théoriques pour les effets sur le décès attendu : β_P Homme=0.4, β_P Année de naissance-1800=0.02. ² RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne). ³ ES empir. : Erreur Standard empirique. ⁴ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique. ⁵ Taux de couv. : Taux de couverture.

TABLEAU B.2 – Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 1000 patients avec un taux de censure de 15%).

Modèle	Transition	Variable	Valeur théorique ¹	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ²	ES empir. ³	ES asymp. ⁴	Taux de couv. ⁵ (%)
modèle SM à 5 états	12	Homme	0,160	0,164	0,004	0,108	0,108	0,109	94,80
		Age	-0,012	-0,012	-0,000	0,004	0,004	0,004	94,30
		X	0,210	0,211	0,001	0,116	0,116	0,115	94,70
	13	Homme	-0,160	-0,159	0,001	0,172	0,172	0,169	94,80
		Age	0,014	0,014	0,000	0,007	0,007	0,007	93,60
		X	0,910	0,917	0,007	0,175	0,175	0,172	95,10
	1E	Homme	0,180	0,180	0,000	0,150	0,150	0,154	95,90
		Age	-0,050	-0,050	-0,000	0,006	0,006	0,006	94,80
		X	0,600	0,607	0,007	0,165	0,165	0,168	95,30
	23	Homme	-0,420	-0,419	0,001	0,226	0,227	0,216	94,10
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,009	0,009	0,009	94,50
		X	0,400	0,402	0,002	0,228	0,228	0,229	96,50
	2E	Homme	-0,150	-0,146	0,004	0,201	0,201	0,202	95,50
		Age	-0,035	-0,036	-0,001	0,008	0,008	0,008	94,40
		X	0,740	0,742	0,002	0,205	0,205	0,206	94,50
modèle SMRS	12	Homme	0,160	0,164	0,004	0,108	0,108	0,109	94,70
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,004	0,004	0,004	94,40
		X	0,210	0,211	0,001	0,116	0,116	0,115	94,60
	13	Homme	-0,160	-0,159	0,001	0,172	0,172	0,170	94,90
		Age	0,014	0,014	0,000	0,007	0,007	0,007	93,60
		X	0,910	0,917	0,007	0,175	0,175	0,172	95,00
	1E	Homme	0,180	0,172	-0,008	0,195	0,195	0,199	96,40
		Age	-0,050	-0,051	-0,001	0,009	0,009	0,009	95,20
		X	0,600	0,613	0,013	0,212	0,212	0,214	95,50
	23	Homme	-0,420	-0,418	0,002	0,226	0,227	0,216	94,10
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,009	0,009	0,009	94,40
		X	0,400	0,402	0,002	0,228	0,228	0,229	96,50
	2E	Homme	-0,150	-0,147	0,003	0,264	0,264	0,257	95,30
		Age	-0,035	-0,036	-0,001	0,011	0,011	0,011	94,90
		X	0,740	0,757	0,017	0,261	0,261	0,262	95,20
modèle SM à 4 états	12	Homme	0,160	0,164	0,004	0,108	0,108	0,109	94,80
		Age	-0,012	-0,012	-0,000	0,004	0,004	0,004	94,20
		X	0,210	0,211	0,001	0,116	0,116	0,115	94,70
	13	Homme	-0,160	-0,159	0,001	0,172	0,172	0,170	94,80
		Age	0,014	0,014	0,000	0,007	0,007	0,007	93,60
		X	0,910	0,917	0,007	0,175	0,175	0,172	95,00
	1O	Homme	0,180	0,269	0,089	0,143	0,112	0,116	88,90
		Age	-0,050	-0,026	0,024	0,024	0,005	0,005	0,10
		X	0,600	0,337	-0,263	0,291	0,125	0,129	45,80
	23	Homme	-0,420	-0,418	0,002	0,226	0,226	0,216	94,20
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,009	0,009	0,009	94,50
		X	0,400	0,403	0,003	0,228	0,228	0,229	96,50
	2O	Homme	-0,150	0,076	0,226	0,273	0,153	0,156	70,60
		Age	-0,035	-0,018	0,017	0,018	0,006	0,006	21,70
		X	0,740	0,435	-0,305	0,343	0,156	0,160	52,10

¹ Valeurs théoriques pour les fonctions de risque de base avec une distribution de Weibull (log(échelle), log(forme)) : transition 12 (2.5,1.2), transition 13 (5.0,-0.3), transition 1E (1.1,0.2), transition 23 (2.8,-0.4), transition 2E (1.3,-0.1), censure à droite (3.2,-0.1). Valeurs théoriques pour les effets sur le décès attendu : β_P Homme=0.4, β_P Année de naissance-1800=0.02. ² RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne). ³ ES empir. : Erreur Standard empirique. ⁴ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique. ⁵ Taux de couv. : Taux de couverture.

TABLEAU B.3 – Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 3000 patients avec un taux de censure de 15%).

Modèle	Transition	Variable	Valeur théorique ¹	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ²	ES empir. ³	ES asymp. ⁴	Taux de couv. ⁵ (%)
modèle SM à 5 états	12	Homme	0,160	0,160	0,000	0,060	0,060	0,063	96,30
		Age	-0,012	-0,012	-0,000	0,003	0,003	0,002	94,20
		X	0,210	0,211	0,001	0,065	0,065	0,066	94,80
	13	Homme	-0,160	-0,161	-0,001	0,101	0,101	0,097	94,90
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,004	0,004	0,004	96,30
		X	0,910	0,912	0,002	0,100	0,100	0,099	94,70
	1E	Homme	0,180	0,184	0,004	0,087	0,087	0,088	95,30
		Age	-0,050	-0,050	-0,000	0,004	0,004	0,004	95,20
		X	0,600	0,605	0,005	0,096	0,096	0,096	94,40
	23	Homme	-0,420	-0,418	0,002	0,124	0,124	0,123	95,40
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,005	0,005	0,005	94,50
		X	0,400	0,402	0,002	0,128	0,128	0,131	95,50
	2E	Homme	-0,150	-0,143	0,007	0,114	0,114	0,115	95,30
		Age	-0,035	-0,035	-0,000	0,005	0,005	0,005	95,50
		X	0,740	0,741	0,001	0,119	0,119	0,117	95,10
modèle SMRS	12	Homme	0,160	0,160	0,000	0,060	0,060	0,063	96,30
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,003	0,003	0,002	94,30
		X	0,210	0,212	0,002	0,065	0,065	0,066	94,90
	13	Homme	-0,160	-0,161	-0,001	0,101	0,101	0,097	94,90
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,004	0,004	0,004	96,10
		X	0,910	0,912	0,002	0,099	0,100	0,099	94,60
	1E	Homme	0,180	0,186	0,006	0,115	0,115	0,112	94,60
		Age	-0,050	-0,050	-0,000	0,005	0,005	0,005	95,00
		X	0,600	0,611	0,011	0,125	0,125	0,121	95,50
	23	Homme	-0,420	-0,417	0,003	0,124	0,124	0,123	95,40
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,005	0,005	0,005	94,60
		X	0,400	0,402	0,002	0,128	0,129	0,131	95,50
	2E	Homme	-0,150	-0,142	0,008	0,147	0,147	0,145	94,10
		Age	-0,035	-0,035	-0,000	0,006	0,006	0,006	93,90
		X	0,740	0,745	0,005	0,147	0,147	0,148	95,40
modèle SM à 4 états	12	Homme	0,160	0,161	0,001	0,060	0,060	0,063	96,40
		Age	-0,012	-0,012	-0,000	0,003	0,003	0,002	94,30
		X	0,210	0,212	0,002	0,065	0,065	0,066	94,80
	13	Homme	-0,160	-0,161	-0,001	0,101	0,101	0,097	94,80
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,004	0,004	0,004	96,00
		X	0,910	0,912	0,002	0,100	0,100	0,099	94,70
	1O	Homme	0,180	0,276	0,096	0,117	0,067	0,067	71,30
		Age	-0,050	-0,026	0,024	0,024	0,003	0,003	0,00
		X	0,600	0,341	-0,259	0,270	0,074	0,074	5,40
	23	Homme	-0,420	-0,417	0,003	0,124	0,124	0,123	95,40
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,005	0,005	0,005	94,60
		X	0,400	0,403	0,003	0,128	0,129	0,131	95,50
	2O	Homme	-0,150	0,077	0,227	0,244	0,090	0,090	28,10
		Age	-0,035	-0,018	0,017	0,017	0,003	0,003	0,20
		X	0,740	0,431	-0,309	0,322	0,090	0,092	8,00

¹ Valeurs théoriques pour les fonctions de risque de base avec une distribution de Weibull (log(échelle), log(forme)) : transition 12 (2.5,1.2), transition 13 (5.0,-0.3), transition 1E (1.1,0.2), transition 23 (2.8,-0.4), transition 2E (1.3,-0.1), censure à droite (3.2,-0.1). Valeurs théoriques pour les effets sur le décès attendu : β_P Homme=0.4, β_P Année de naissance-1800=0.02. ² RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne). ³ ES empir. : Erreur Standard empirique. ⁴ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique. ⁵ Taux de couv. : Taux de couverture.

TABLEAU B.4 – Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 1000 patients avec un taux de censure de 30%).

Modèle	Transition	Variable	Valeur théorique ¹	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ²	ES empir. ³	ES asymp. ⁴	Taux de couv. ⁵ (%)
modèle SM à 5 états	12	Homme	0,160	0,157	-0,003	0,109	0,109	0,113	95,70
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,004	0,004	0,004	95,00
		X	0,210	0,203	-0,007	0,115	0,115	0,119	95,90
	13	Homme	-0,160	-0,163	-0,003	0,189	0,189	0,187	95,00
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,008	0,008	0,008	94,20
		X	0,910	0,920	0,010	0,187	0,186	0,188	95,60
	1E	Homme	0,180	0,191	0,011	0,183	0,183	0,179	94,80
		Age	-0,050	-0,050	-0,000	0,007	0,007	0,007	95,40
		X	0,600	0,601	0,001	0,190	0,190	0,190	95,70
	23	Homme	-0,420	-0,425	-0,005	0,251	0,251	0,246	94,20
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,010	0,010	0,010	94,90
		X	0,400	0,398	-0,002	0,254	0,255	0,260	96,00
	2E	Homme	-0,150	-0,161	-0,011	0,239	0,239	0,236	95,10
		Age	-0,035	-0,036	-0,001	0,010	0,010	0,010	94,40
		X	0,740	0,745	0,005	0,234	0,234	0,238	95,70
modèle SMRS	12	Homme	0,160	0,157	-0,003	0,109	0,109	0,113	95,70
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,004	0,004	0,004	94,90
		X	0,210	0,203	-0,007	0,115	0,115	0,119	95,90
	13	Homme	-0,160	-0,162	-0,002	0,189	0,189	0,187	95,10
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,008	0,008	0,008	94,30
		X	0,910	0,920	0,010	0,187	0,186	0,188	95,60
	1E	Homme	0,180	0,190	0,010	0,234	0,234	0,230	96,30
		Age	-0,050	-0,051	-0,001	0,011	0,010	0,010	94,40
		X	0,600	0,609	0,009	0,237	0,237	0,243	96,40
	23	Homme	-0,420	-0,425	-0,005	0,251	0,251	0,246	94,20
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,010	0,010	0,010	94,80
		X	0,400	0,398	-0,002	0,255	0,255	0,260	96,20
	2E	Homme	-0,150	-0,160	-0,010	0,309	0,309	0,298	94,30
		Age	-0,035	-0,036	-0,001	0,013	0,013	0,013	94,40
		X	0,740	0,755	0,015	0,310	0,310	0,302	95,10
modèle SM à 4 états	12	Homme	0,160	0,157	-0,003	0,109	0,109	0,113	95,70
		Age	-0,012	-0,012	0,000	0,004	0,004	0,004	94,90
		X	0,210	0,203	-0,007	0,115	0,115	0,119	95,90
	13	Homme	-0,160	-0,163	-0,003	0,188	0,189	0,187	95,10
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,008	0,008	0,008	94,20
		X	0,910	0,920	0,010	0,187	0,186	0,188	95,70
	1O	Homme	0,180	0,280	0,100	0,169	0,136	0,135	89,00
		Age	-0,050	-0,026	0,024	0,025	0,005	0,005	0,60
		X	0,600	0,336	-0,264	0,300	0,142	0,146	57,90
	23	Homme	-0,420	-0,425	-0,005	0,251	0,251	0,246	94,20
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,010	0,010	0,010	94,70
		X	0,400	0,399	-0,001	0,255	0,255	0,260	96,10
	2O	Homme	-0,150	0,058	0,208	0,280	0,188	0,187	80,80
		Age	-0,035	-0,019	0,016	0,017	0,007	0,007	40,90
		x	0,740	0,451	-0,289	0,345	0,189	0,188	65,90

¹ Valeurs théoriques pour les fonctions de risque de base avec une distribution de Weibull (log(échelle), log(forme)) : transition 12 (2.5,1.2), transition 13 (5.0,-0.3), transition 1E (1.1,0.2), transition 23 (2.8,-0.4), transition 2E (1.3,-0.1), censure à droite (2.3,-0.1). Valeurs théoriques pour les effets sur le décès attendu : β_P Homme=0.4, β_P Année de naissance-1800=0.02. ² RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne). ³ ES empir. : Erreur Standard empirique. ⁴ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique. ⁵ Taux de couv. : Taux de couverture.

TABLEAU B.5 – Performances des modèles SM à 5 états, SMRS, et SM à 4 états sur données simulées (1000 échantillons simulés de 3000 patients avec un taux de censure de 30%).

Modèle	Transition	Variable	Valeur théorique ¹	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ²	ES empir. ³	ES asymp. ⁴	Taux de couv. ⁵ (%)
modèle SM à 5 états	12	Homme	0,160	0,158	-0,002	0,067	0,067	0,065	94,00
		Age	-0,012	-0,012	-0,000	0,003	0,003	0,003	95,10
		X	0,210	0,209	-0,001	0,071	0,071	0,068	93,70
	13	Homme	-0,160	-0,161	-0,001	0,104	0,104	0,107	95,80
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,005	0,005	0,004	93,80
		X	0,910	0,913	0,003	0,109	0,109	0,108	95,20
	1E	Homme	0,180	0,180	0,000	0,103	0,103	0,102	95,90
		Age	-0,050	-0,050	-0,000	0,004	0,004	0,004	94,90
		X	0,600	0,606	0,006	0,113	0,113	0,109	93,60
	23	Homme	-0,420	-0,415	0,005	0,140	0,140	0,140	95,60
		Age	-0,008	-0,009	-0,001	0,006	0,006	0,006	95,00
		X	0,400	0,401	0,001	0,155	0,155	0,148	93,40
	2E	Homme	-0,150	-0,147	0,003	0,135	0,135	0,135	95,40
		Age	-0,035	-0,035	-0,000	0,005	0,005	0,005	95,60
		X	0,740	0,747	0,007	0,136	0,136	0,135	94,00
modèle SMRS	12	Homme	0,160	0,159	-0,001	0,067	0,067	0,065	94,00
		Age	-0,012	-0,012	-0,000	0,003	0,003	0,003	95,30
		X	0,210	0,209	-0,001	0,070	0,071	0,068	93,80
	13	Homme	-0,160	-0,161	-0,001	0,104	0,104	0,107	95,70
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,005	0,005	0,004	93,70
		X	0,910	0,913	0,003	0,109	0,109	0,108	95,10
	1E	Homme	0,180	0,178	-0,002	0,133	0,133	0,131	94,70
		Age	-0,050	-0,050	-0,000	0,006	0,006	0,006	95,60
		X	0,600	0,609	0,009	0,140	0,140	0,138	94,90
	23	Homme	-0,420	-0,415	0,005	0,140	0,140	0,140	95,50
		Age	-0,008	-0,008	-0,000	0,006	0,006	0,006	95,00
		X	0,400	0,401	0,001	0,155	0,155	0,148	93,20
	2E	Homme	-0,150	-0,150	-0,000	0,169	0,170	0,167	95,10
		Age	-0,035	-0,036	-0,001	0,007	0,007	0,007	93,60
		X	0,740	0,752	0,012	0,173	0,173	0,170	94,10
modèle SM à 4 états	12	Homme	0,160	0,159	-0,001	0,067	0,067	0,065	94,00
		Age	-0,012	-0,012	-0,000	0,003	0,003	0,003	95,20
		X	0,210	0,210	-0,000	0,070	0,071	0,068	93,90
	13	Homme	-0,160	-0,161	-0,001	0,104	0,104	0,107	95,70
		Age	0,014	0,014	-0,000	0,005	0,005	0,004	94,10
		X	0,910	0,913	0,003	0,109	0,109	0,108	95,10
	1O	Homme	0,180	0,272	0,092	0,121	0,079	0,078	77,80
		Age	-0,050	-0,026	0,024	0,024	0,003	0,003	0,00
		X	0,600	0,339	-0,261	0,275	0,084	0,084	11,60
	23	Homme	-0,420	-0,415	0,005	0,140	0,140	0,140	95,60
		Age	-0,008	-0,009	-0,001	0,006	0,006	0,006	94,90
		x	0,400	0,402	0,002	0,155	0,155	0,148	93,60
	2O	Homme	-0,150	0,062	0,212	0,238	0,107	0,107	48,60
		Age	-0,035	-0,019	0,016	0,017	0,004	0,004	3,90
		X	0,740	0,453	-0,287	0,307	0,110	0,107	22,10

¹ Valeurs théoriques pour les fonctions de risque de base avec une distribution de Weibull (log(échelle), log(forme)) : transition 12 (2.5,1.2), transition 13 (5.0,-0.3), transition 1E (1.1,0.2), transition 23 (2.8,-0.4), transition 2E (1.3,-0.1), censure à droite (2.3,-0.1). Valeurs théoriques pour les effets sur le décès attendu : β_P Homme=0.4, β_P Année de naissance-1800=0.02. ² RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne). ³ ES empir. : Erreur Standard empirique. ⁴ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique. ⁵ Taux de couv. : Taux de couverture.

B.3 Fonctions d'incidence cumulée estimées par le modèle SMRS et par l'estimateur de Aalen-Johansen sur les données des patients transplantés rénaux

B.3.1 Avec l'Episode de Rejet Aigu comme état transitoire

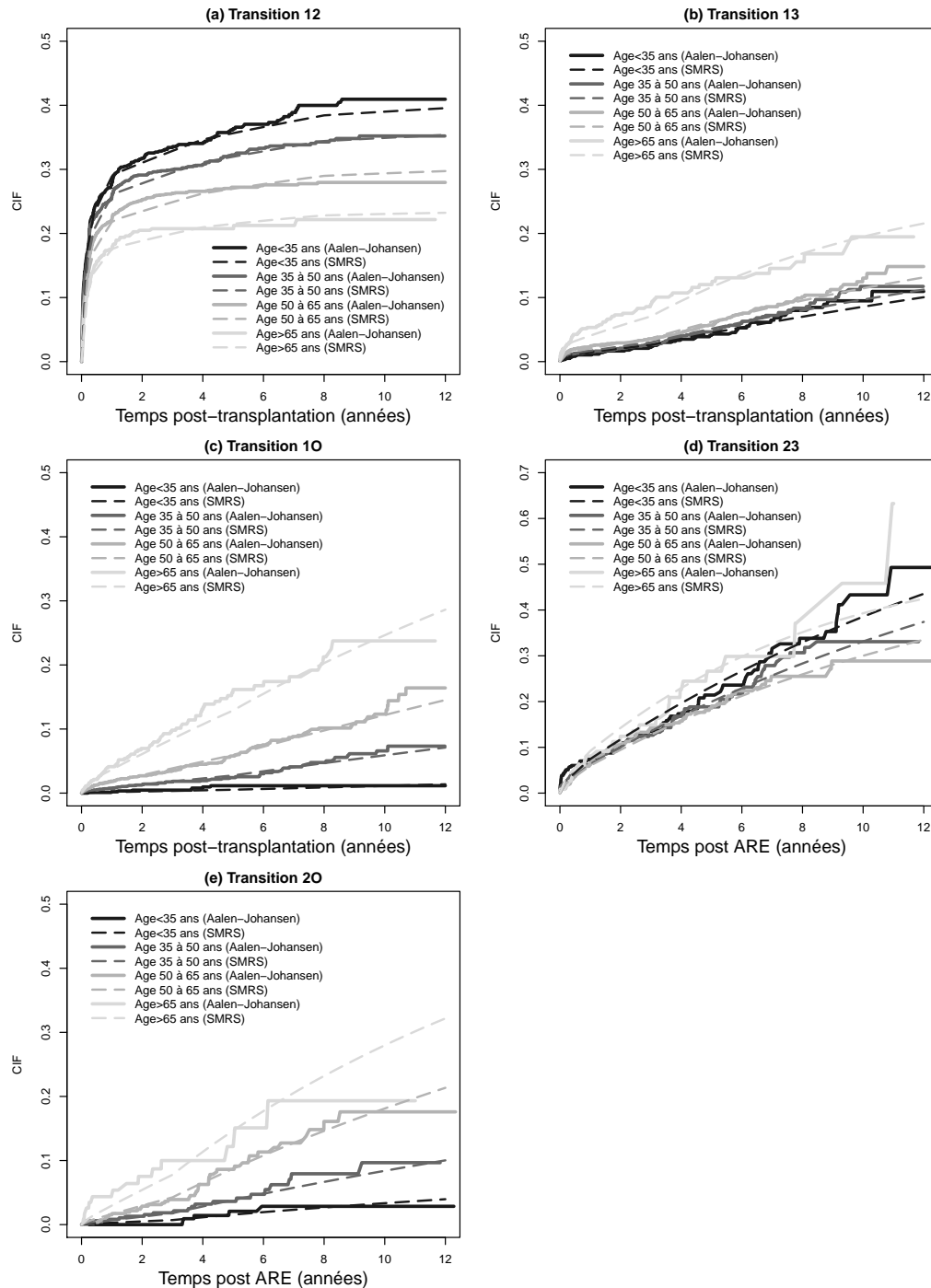


FIGURE B.1 – Fonctions d'incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS (traits en pointillés) et de l'estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen (traits pleins) sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec l'ERA comme état transitoire) et selon l'âge du receveur. (a) : de la transplantation vers l'ERA, (b) : de la transplantation vers le retour en dialyse, (c) : de la transplantation vers le décès, (d) : de l'ERA vers le retour en dialyse, (e) : de l'ERA vers le décès.

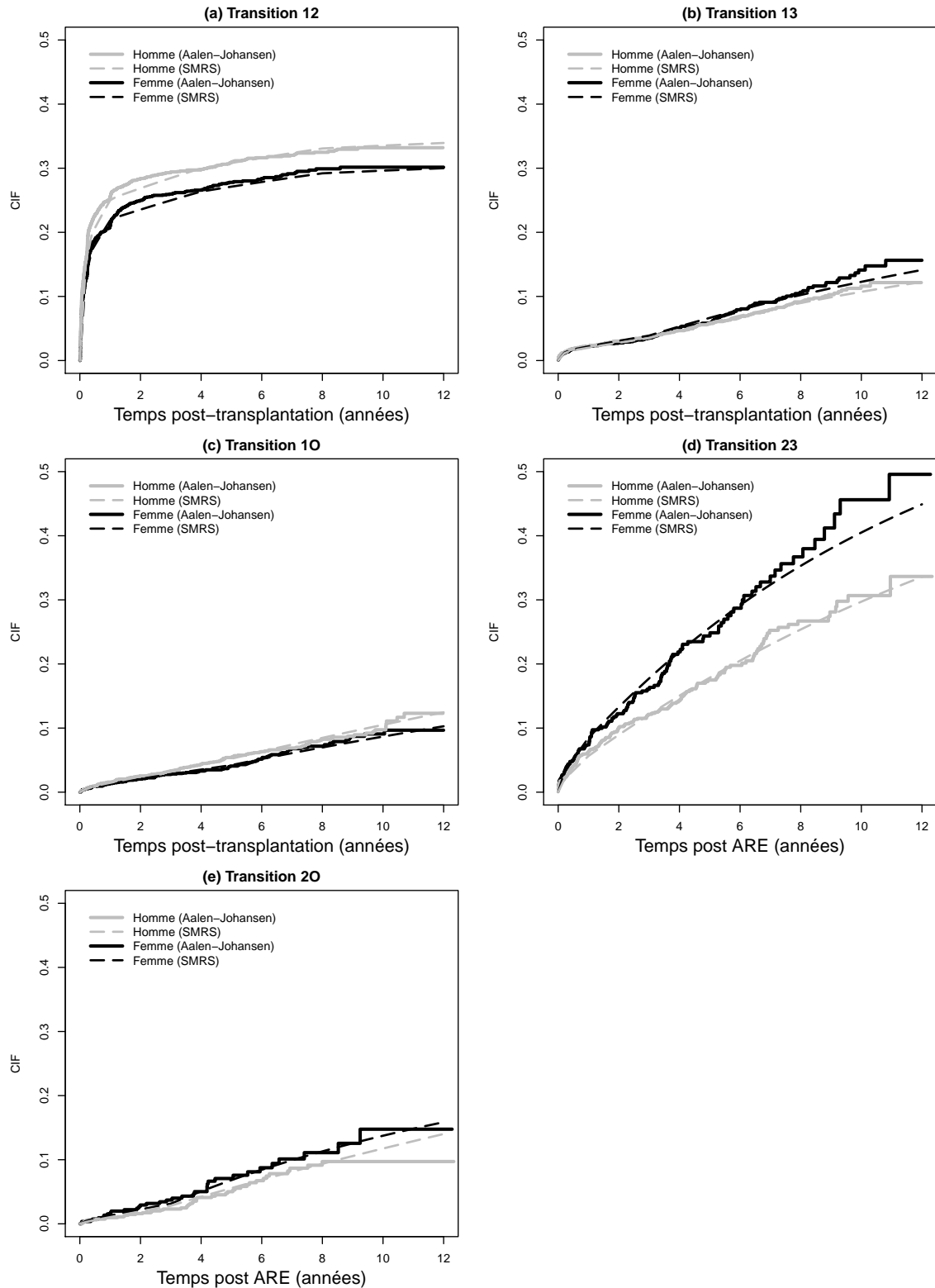


FIGURE B.2 – Fonctions d’incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS (traits en pointillés) et de l’estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen (traits pleins) sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec l’ERA comme état transitoire) et selon le sexe du receveur. (a) : de la transplantation vers l’ERA, (b) : de la transplantation vers le retour en dialyse, (c) : de la transplantation vers le décès, (d) : de l’ERA vers le retour en dialyse, (e) : de l’ERA vers le décès.

B.3.2 Avec le cancer post-transplantation comme état transitoire

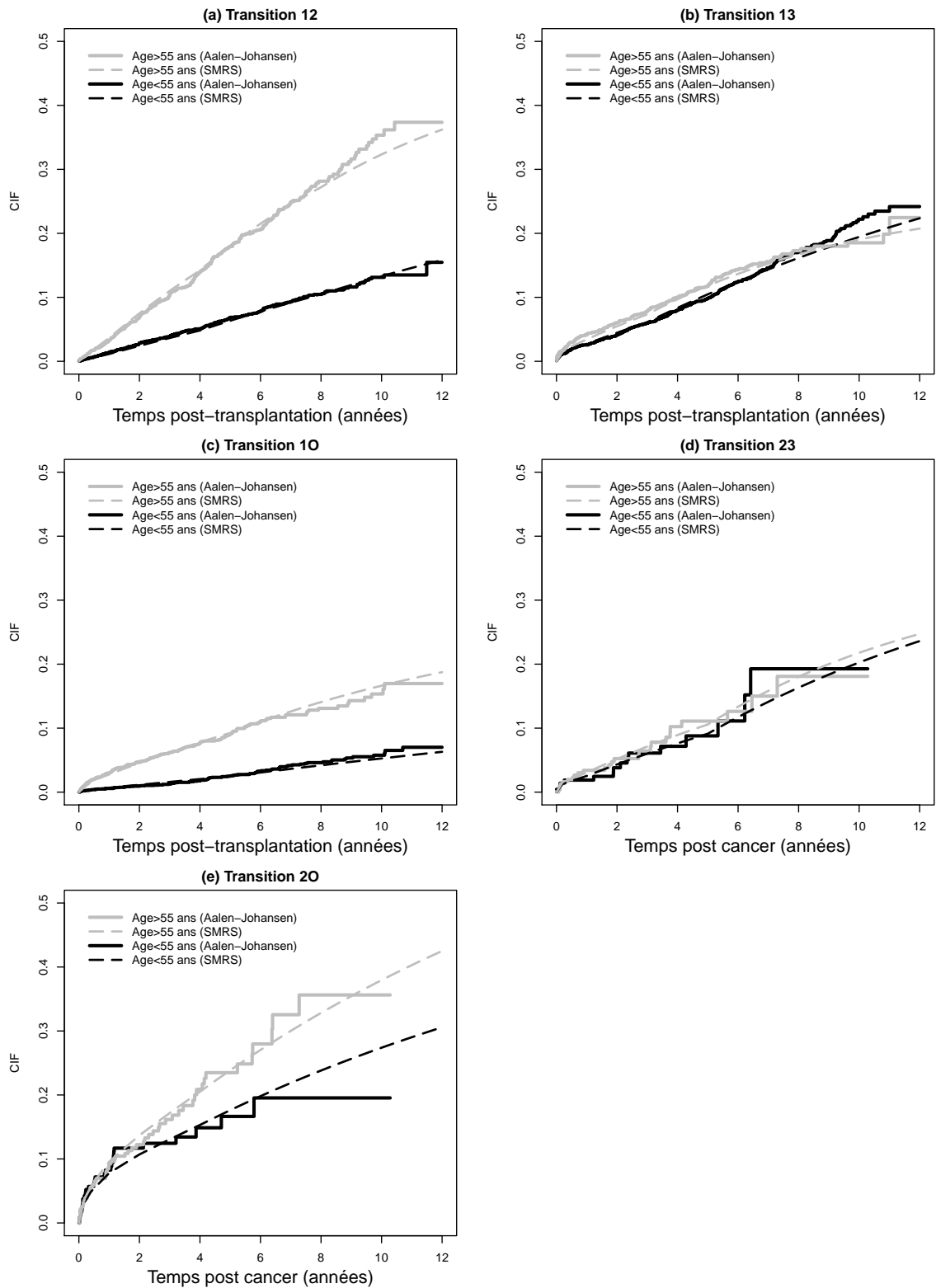


FIGURE B.3 – Fonctions d’incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS (traits en pointillés) et de l’estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen (traits pleins) sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec le cancer post-transplantation comme état transitoire) et selon l’âge du receveur. (a) : de la transplantation vers le cancer, (b) : de la transplantation vers le retour en dialyse, (c) : de la transplantation vers le décès, (d) : du cancer vers le retour en dialyse, (e) : du cancer vers le décès.

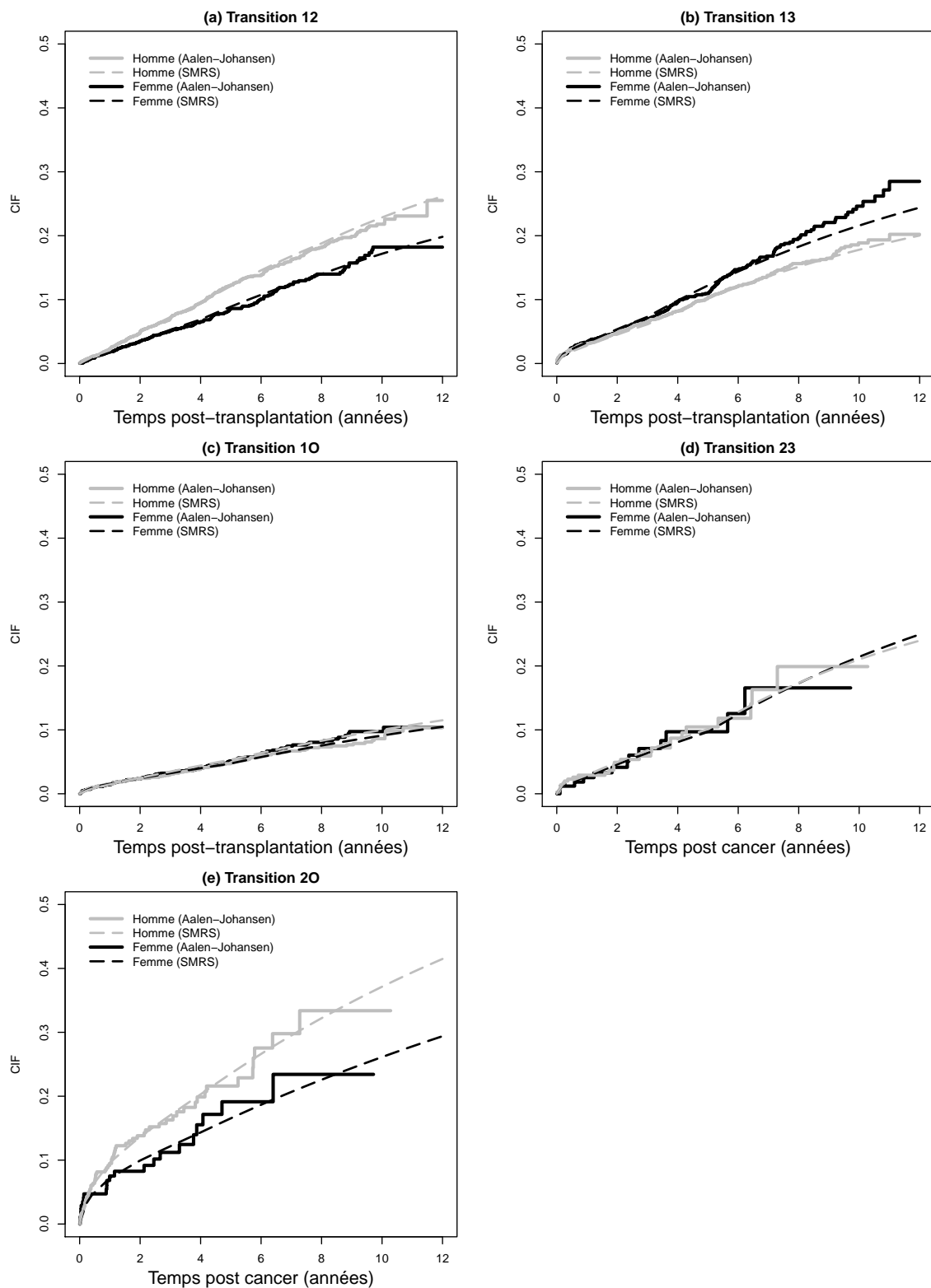


FIGURE B.4 – Fonctions d’incidence cumulée estimées à partir du modèle SMRS (traits en pointillés) et de l’estimateur non paramétrique de Aalen-Johansen (traits pleins) sur les données des patients transplantés rénaux pour les 5 transitions possibles (avec le cancer post-transplantation comme état transitoire) et selon le sexe du receveur. (a) : de la transplantation vers le cancer, (b) : de la transplantation vers le retour en dialyse, (c) : de la transplantation vers le décès, (d) : du cancer vers le retour en dialyse, (e) : du cancer vers le décès.

Annexe C

Résultats supplémentaires sur le modèle semi-Markovien avec la méthode IPW

C.1 Résultats obtenus sans ajustement, par la méthode IPW non stabilisée et par la méthode IPW stabilisée pour différents scénarios de simulation

TABLEAU C.1 – Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 600 patients avec un taux de censure de 65% et un effet modéré de Z).

Prévalence de l'exposition	Modèle	Transition	Valeur théorique	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ¹	ES empir. ²	ES asymp. ³	Taux de couv. ⁴ (%)
24%	Sans ajustement	12	0,184	0,297	0,112	0,386	0,369	0,379	94,60
		13	0,175	0,102	-0,073	0,212	0,199	0,206	96,60
		23	-0,168	0,083	0,251	0,579	0,523	0,511	90,60
	IPW non stabilisée	12	0,184	0,208	0,024	0,443	0,443	0,236	73,20
		13	0,175	0,144	-0,031	0,222	0,220	0,122	72,60
		23	-0,168	-0,135	0,033	0,644	0,644	0,326	67,40
	IPW stabilisée	12	0,184	0,208	0,024	0,443	0,443	0,389	92,60
		13	0,175	0,144	-0,031	0,222	0,220	0,203	93,80
		23	-0,168	-0,134	0,033	0,644	0,644	0,546	90,80
12%	Sans ajustement	12	0,184	0,310	0,126	0,532	0,518	0,500	90,20
		13	0,175	0,072	-0,103	0,316	0,299	0,293	97,20
		23	-0,168	0,177	0,345	0,806	0,729	0,658	86,40
	IPW non stabilisée	12	0,184	0,187	0,002	0,639	0,640	0,247	54,20
		13	0,175	0,081	-0,094	0,401	0,390	0,135	53,20
		23	-0,168	-0,032	0,136	0,958	0,949	0,345	54,00
	IPW stabilisée	12	0,184	0,187	0,002	0,639	0,640	0,542	90,80
		13	0,175	0,081	-0,094	0,401	0,390	0,307	91,40
		23	-0,168	-0,032	0,136	0,958	0,949	0,779	87,40

¹ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne)

² ES empir. : Erreur Standard empirique

³ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁴ Taux de couv. : Taux de couverture

TABLEAU C.2 – Estimation de l’effet marginal de l’exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 600 patients avec un taux de censure de 30% et un effet fort de Z).

Prévalence de l’exposition	Modèle	Transition	Valeur théorique	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ¹	ES empir. ²	ES asymp. ³	Taux de couv. ⁴ (%)
24%	Sans ajustement	12	0,601	0,695	0,094	0,247	0,228	0,220	92,20
		13	0,375	0,321	-0,053	0,158	0,149	0,145	93,40
		23	-0,427	-0,197	0,230	0,356	0,273	0,242	81,00
	IPW non stabilisée	12	0,601	0,629	0,028	0,253	0,252	0,139	72,40
		13	0,375	0,361	-0,013	0,171	0,171	0,086	66,20
		23	-0,427	-0,410	0,017	0,319	0,319	0,154	67,00
	IPW stabilisée	12	0,601	0,629	0,028	0,253	0,252	0,222	92,00
		13	0,375	0,361	-0,013	0,171	0,171	0,143	90,40
		23	-0,427	-0,410	0,017	0,319	0,319	0,249	86,80
12%	Sans ajustement	12	0,601	0,696	0,096	0,311	0,296	0,281	93,00
		13	0,375	0,322	-0,053	0,210	0,203	0,193	93,20
		23	-0,427	-0,159	0,267	0,461	0,376	0,311	80,00
	IPW non stabilisée	12	0,601	0,616	0,015	0,354	0,354	0,141	57,80
		13	0,375	0,357	-0,018	0,247	0,247	0,087	52,60
		23	-0,427	-0,369	0,058	0,503	0,500	0,156	44,80
	IPW stabilisée	12	0,601	0,616	0,016	0,354	0,354	0,289	90,80
		13	0,375	0,357	-0,018	0,247	0,247	0,189	87,00
		23	-0,427	-0,369	0,058	0,503	0,500	0,329	79,80

¹ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l’erreur quadratique moyenne)

² ES empir. : Erreur Standard empirique

³ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁴ Taux de couv. : Taux de couverture

TABLEAU C.3 – Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 600 patients avec un taux de censure de 30% et un effet modéré de Z).

Prévalence de l'exposition	Modèle	Transition	Valeur théorique	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ¹	ES empir. ²	ES asymp. ³	Taux de couv. ⁴ (%)
24%	Sans ajustement	12	0,184	0,262	0,078	0,265	0,254	0,243	91,80
		13	0,175	0,121	-0,054	0,157	0,147	0,145	95,80
		23	-0,168	0,058	0,226	0,371	0,295	0,262	82,40
	IPW non stabilisée	12	0,184	0,197	0,012	0,288	0,288	0,148	69,60
		13	0,175	0,161	-0,014	0,169	0,169	0,086	67,60
		23	-0,168	-0,156	0,012	0,348	0,348	0,161	62,80
	IPW stabilisée	12	0,184	0,197	0,013	0,288	0,288	0,246	90,20
		13	0,175	0,161	-0,014	0,169	0,169	0,143	89,00
		23	-0,168	-0,156	0,012	0,348	0,348	0,269	87,00
12%	Sans ajustement	12	0,184	0,259	0,075	0,346	0,338	0,319	92,20
		13	0,175	0,122	-0,053	0,210	0,203	0,193	94,00
		23	-0,168	0,097	0,264	0,484	0,406	0,343	83,20
	IPW non stabilisée	12	0,184	0,174	-0,010	0,407	0,407	0,151	54,00
		13	0,175	0,155	-0,019	0,251	0,250	0,087	53,00
		23	-0,168	-0,106	0,062	0,535	0,532	0,165	46,80
	IPW stabilisée	12	0,184	0,175	-0,010	0,407	0,407	0,328	90,80
		13	0,175	0,155	-0,019	0,251	0,250	0,190	87,20
		23	-0,168	-0,106	0,062	0,535	0,532	0,364	83,80

¹ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne)

² ES empir. : Erreur Standard empirique

³ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁴ Taux de couv. : Taux de couverture

TABLEAU C.4 – Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 2000 patients avec un taux de censure de 65% et un effet fort de Z).

Prévalence de l'exposition	Modèle	Transition	Valeur théorique	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ¹	ES empir. ²	ES asymp. ³	Taux de couv. ⁴ (%)
24%	Sans ajustement	12	0,601	0,681	0,081	0,198	0,181	0,179	91,80
		13	0,375	0,317	-0,057	0,117	0,102	0,105	92,00
		23	-0,427	-0,200	0,226	0,339	0,253	0,250	84,80
	IPW non stabilisée	12	0,601	0,613	0,012	0,198	0,197	0,116	74,60
		13	0,375	0,362	-0,013	0,113	0,112	0,064	74,80
		23	-0,427	-0,424	0,002	0,302	0,302	0,162	70,00
	IPW stabilisée	12	0,601	0,613	0,012	0,197	0,197	0,181	93,00
		13	0,375	0,362	-0,013	0,113	0,112	0,103	92,40
		23	-0,427	-0,424	0,003	0,302	0,302	0,262	90,80
12%	Sans ajustement	12	0,601	0,675	0,074	0,245	0,234	0,226	92,40
		13	0,375	0,312	-0,063	0,155	0,142	0,138	94,00
		23	-0,427	-0,194	0,233	0,416	0,346	0,317	85,00
	IPW non stabilisée	12	0,601	0,600	-0,000	0,271	0,272	0,117	58,80
		13	0,375	0,353	-0,021	0,168	0,167	0,064	54,20
		23	-0,427	-0,432	-0,005	0,451	0,452	0,165	53,80
	IPW stabilisée	12	0,601	0,600	-0,000	0,271	0,272	0,230	90,20
		13	0,375	0,353	-0,021	0,168	0,167	0,134	88,80
		23	-0,427	-0,432	-0,005	0,451	0,452	0,346	86,40

¹ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne)

² ES empir. : Erreur Standard empirique

³ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁴ Taux de couv. : Taux de couverture

TABLEAU C.5 – Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 2000 patients avec un taux de censure de 65% et un effet modéré de Z).

Prévalence de l'exposition	Modèle	Transition	Valeur théorique	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ¹	ES empir. ²	ES asymp. ³	Taux de couv. ⁴ (%)
24%	Sans ajustement	12	0,184	0,259	0,075	0,213	0,199	0,204	93,20
		13	0,175	0,123	-0,052	0,118	0,106	0,109	92,00
		23	-0,168	0,061	0,228	0,360	0,278	0,270	84,60
	IPW non stabilisée	12	0,184	0,190	0,006	0,214	0,214	0,125	76,00
		13	0,175	0,167	-0,008	0,116	0,115	0,065	73,60
		23	-0,168	-0,151	0,017	0,328	0,328	0,170	70,20
	IPW stabilisée	12	0,184	0,190	0,006	0,214	0,214	0,206	93,20
		13	0,175	0,167	-0,008	0,116	0,115	0,107	93,00
		23	-0,168	-0,151	0,017	0,328	0,328	0,282	91,60
12%	Sans ajustement	12	0,184	0,246	0,062	0,284	0,278	0,266	91,80
		13	0,175	0,114	-0,061	0,161	0,149	0,144	94,80
		23	-0,168	0,073	0,241	0,459	0,391	0,352	83,80
	IPW non stabilisée	12	0,184	0,166	-0,018	0,328	0,328	0,127	53,40
		13	0,175	0,154	-0,020	0,179	0,178	0,066	55,20
		23	-0,168	-0,144	0,023	0,513	0,513	0,174	52,80
	IPW stabilisée	12	0,184	0,166	-0,018	0,328	0,328	0,272	90,00
		13	0,175	0,154	-0,021	0,179	0,178	0,141	90,00
		23	-0,168	-0,144	0,024	0,513	0,513	0,382	86,20

¹ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne)

² ES empir. : Erreur Standard empirique

³ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁴ Taux de couv. : Taux de couverture

TABLEAU C.6 – Estimation de l’effet marginal de l’exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 2000 patients avec un taux de censure de 30% et un effet fort de Z).

Prévalence de l’exposition	Modèle	Transition	Valeur théorique	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ¹	ES empir. ²	ES asymp. ³	Taux de couv. ⁴ (%)	
24%	Sans ajustement	12	0,601	0,675	0,075	0,144	0,123	0,120	90,20	
		13	0,375	0,326	-0,049	0,096	0,083	0,079	87,40	
		23	-0,427	-0,199	0,228	0,275	0,154	0,132	60,20	
	IPW non stabilisée	12	0,601	0,612	0,011	0,140	0,140	0,076	71,60	
		13	0,375	0,365	-0,010	0,091	0,090	0,047	70,80	
		23	-0,427	-0,416	0,011	0,183	0,183	0,083	65,20	
	IPW stabilisée	12	0,601	0,612	0,011	0,140	0,140	0,121	91,20	
		13	0,375	0,365	-0,010	0,091	0,090	0,077	89,60	
		23	-0,427	-0,416	0,011	0,183	0,183	0,135	85,20	
	12%	Sans ajustement	12	0,601	0,681	0,080	0,183	0,165	0,152	89,60
			13	0,375	0,329	-0,046	0,119	0,110	0,103	92,00
			23	-0,427	-0,184	0,242	0,307	0,189	0,167	67,20
IPW non stabilisée		12	0,601	0,605	0,004	0,192	0,192	0,076	52,00	
		13	0,375	0,367	-0,007	0,131	0,131	0,047	48,80	
		23	-0,427	-0,410	0,017	0,256	0,256	0,084	49,80	
IPW stabilisée		12	0,601	0,605	0,005	0,192	0,192	0,154	88,00	
		13	0,375	0,367	-0,007	0,131	0,131	0,101	87,40	
		23	-0,427	-0,410	0,017	0,256	0,256	0,174	81,40	

¹ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l’erreur quadratique moyenne)

² ES empir. : Erreur Standard empirique

³ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁴ Taux de couv. : Taux de couverture

TABLEAU C.7 – Estimation de l'effet marginal de l'exposition Z selon différentes approches de prise en compte des facteurs de confusion (500 échantillons simulés de 2000 patients avec un taux de censure de 30% et un effet modéré de Z).

Prévalence de l'exposition	Modèle	Transition	Valeur théorique	Estimation moyenne	Biais absolu	RMSE ¹	ES empir. ²	ES asymp. ³	Taux de couv. ⁴ (%)
24%	Sans ajustement	12	0,184	0,246	0,062	0,149	0,136	0,132	91,20
		13	0,175	0,127	-0,048	0,096	0,083	0,079	87,20
		23	-0,168	0,057	0,225	0,281	0,169	0,142	61,40
	IPW non stabilisée	12	0,184	0,185	0,000	0,150	0,150	0,080	68,80
		13	0,175	0,167	-0,008	0,089	0,089	0,047	72,20
		23	-0,168	-0,158	0,010	0,202	0,202	0,087	62,20
	IPW stabilisée	12	0,184	0,185	0,001	0,150	0,150	0,133	90,60
		13	0,175	0,166	-0,008	0,089	0,089	0,077	90,00
		23	-0,168	-0,158	0,010	0,202	0,202	0,145	84,20
12%	Sans ajustement	12	0,184	0,251	0,067	0,195	0,184	0,171	91,40
		13	0,175	0,130	-0,045	0,117	0,108	0,103	92,80
		23	-0,168	0,074	0,242	0,318	0,207	0,183	71,60
	IPW non stabilisée	12	0,184	0,174	-0,010	0,210	0,210	0,081	54,60
		13	0,175	0,170	-0,005	0,126	0,126	0,047	53,20
		23	-0,168	-0,155	0,012	0,278	0,278	0,088	48,00
	IPW stabilisée	12	0,184	0,175	-0,010	0,210	0,210	0,174	89,60
		13	0,175	0,170	-0,005	0,126	0,126	0,101	87,20
		23	-0,168	-0,155	0,013	0,278	0,278	0,190	83,80

¹ RMSE : Root Mean Square Error (racine carrée de l'erreur quadratique moyenne)

² ES empir. : Erreur Standard empirique

³ ES asymp. : Erreur Standard asymptotique

⁴ Taux de couv. : Taux de couverture

Bibliographie

- Aalen O. O. Nonparametric Inference for a Family of Counting Processes. *Ann Statist*, 1978, 6(4) :701–726.
- Aalen O. O. and Johansen S. An Empirical Transition Matrix for Non-Homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scandinavian Journal of Statistics*, 1978, 5(3) : 141–150.
- Aalen O. O., Farewell V. T., De Angelis D., Day N. E., and Gill O. N. A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment : application to AIDS prediction in England and Wales. *Stat Med*, 1997, 16(19) :2191–2210.
- Abramowitz M. and Stegun I. A., editors. *Handbook of Mathematical Functions : with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables*. Dover Publications, 0009-revised edition edition, 1965.
- Agence de la biomédecine . Programme REIN. URL <http://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>.
- Agence Nationale d’Accréditation et d’Évaluation en Santé . Diagnostic de l’insuffisance rénale chronique chez l’adulte. Recommandations. Technical report, Paris, 2002.
- Akins C. W., Miller D. C., Turina M. I., Kouchoukos N. T., Blackstone E. H., Grunkemeier G. L., Takkenberg J. J. M., David T. E., Butchart E. G., Adams D. H., Shahian D. M., Hagl S., Mayer J. E., and Lytle B. W. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(4) :523–528.
- Ali M. S., Groenwold R. H. H., Belitser S. V., Pestman W. R., Hoes A. W., Roes K. C. B., Boer A. d., and Klungel O. H. Reporting of covariate selection and balance assessment in propensity score analysis is suboptimal : a systematic review. *J Clin Epidemiol*, 2015, 68 (2) :112–121.
- Alioum A. and Commenges D. MKVPCI : a computer program for Markov models with piecewise constant intensities and covariates. *Comput Methods Programs Biomed*, 2001, 64(2) :109–119.
- Alvarez J. R., Sierra J., Vega M., Adrio B., Martinez-Comendador J., Gude F., Martinez-Cereijo J., and Garcia J. Early calcification of the aortic Mitroflow pericardial bioprosthesis in the elderly. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2009, 9(5) :842–846.

- Andersen P. K. Decomposition of number of life years lost according to causes of death. *Stat Med*, 2013, 32(30) :5278–5285.
- Andersen P. K. and Keiding N. Multi-state models for event history analysis. *Stat Methods Med Res*, 2002, 11(2) :91–115.
- Andersen P. K., Borgan O., Gill R. D., and Keiding N. *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer-Verlag, New York, 1993.
- Austin P. C. The performance of different propensity-score methods for estimating differences in proportions (risk differences or absolute risk reductions) in observational studies. *Stat Med*, 2010, 29(20) :2137–2148.
- Austin P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*, 2011, 46(3) :399–424.
- Austin P. C. The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios. *Stat Med*, 2013, 32(16) :2837–2849.
- Austin P. C. and Schuster T. The performance of different propensity score methods for estimating absolute effects of treatments on survival outcomes : A simulation study. *Stat Methods Med Res*, 2014.
- Austin P. C., Grootendorst P., and Anderson G. M. A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated subjects : a Monte Carlo study. *Stat Med*, 2007a, 26(4) :734–753.
- Austin P. C., Grootendorst P., Normand S.-L. T., and Anderson G. M. Conditioning on the propensity score can result in biased estimation of common measures of treatment effect : a Monte Carlo study. *Stat Med*, 2007b, 26(4) :754–768.
- Beck J. R. Markov models of natural history. *J Clin Epidemiol*, 1988, 41(7) :619–621.
- Bélot A. *Modélisation flexible des données de survie en présence de risques concurrents et apports de la méthode du taux en excès*. Thèse de doctorat, Aix Marseille 2, 2009. URL <http://www.theses.fr/2009AIX20709>.
- Belot A., Remontet L., Launoy G., Jooste V., and Giorgi R. Competing risk models to estimate the excess mortality and the first recurrent-event hazards. *BMC Med Res Methodol*, 2011, 11 :78.
- Belot A., Rondeau V., Remontet L., Giorgi R., and CENSUR working survival group . A joint frailty model to estimate the recurrence process and the disease-specific mortality process without needing the cause of death. *Stat Med*, 2014, 33(18) :3147–3166.
- Beyersmann J., Allignol A., and Schumacher M. *Competing risks and multistate models with R*. Springer, New York, NY, 2012.
- Blais C., Dumesnil J. G., Baillot R., Simard S., Doyle D., and Pibarot P. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on short-term mortality after aortic valve replacement. *Circulation*, 2003, 108(8) :983–988.
- Blotière P.-O., Tuppin P., Weill A., Ricordeau P., and Allemand H. [The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation]. *Nephrol. Ther.*, 2010, 6(4) :240–247.

-
- Bolard P., Quantin C., Abrahamowicz M., Esteve J., Giorgi R., Chadha-Boreham H., Binquet C., and Faivre J. Assessing time-by-covariate interactions in relative survival models using restrictive cubic spline functions. *J Cancer Epidemiol Prev*, 2002, 7(3) :113–122.
- Bouquemont J., Metzger M., Combe C., Stengel B., Leffondre K., and NephroTest Study Group . Should we use standard survival models or the illness-death model for interval-censored data to investigate risk factors of chronic kidney disease progression ? *PLoS ONE*, 2014, 9(12) :e114839.
- Bouyer J. *Épidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Lavoisier, 2009.
- Briançon S., Jacquelinet C., Merle S., and Lassalle M. Prévalence 2013 de l'IRCT. In *Rapport annuel REIN 2013*, pages 86–126. 2015.
- Brown J. M., O'Brien S. M., Wu C., Sikora J. A. H., Griffith B. P., and Gammie J. S. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years : changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2009, 137(1) :82–90.
- Buckley J. D. Additive and multiplicative models for relative survival rates. *Biometrics*, 1984, 40(1) :51–62.
- Carabello B. A. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation*, 2002, 105(15) :1746–1750.
- Chapal M., Le Borgne F., Legendre C., Kreis H., Mourad G., Garrigue V., Morelon E., Buron F., Rostaing L., Kamar N., Kessler M., Ladrière M., Soullou J.-P., Launay K., Daguin P., Offredo L., Giral M., and Foucher Y. A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. *Kidney Int.*, 2014.
- Cockcroft D. W. and Gault M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16(1) :31–41.
- Cole S. R. and Hernán M. A. Adjusted survival curves with inverse probability weights. *Comput Methods Programs Biomed*, 2004, 75(1) :45–49.
- Collett D., Mumford L., Banner N. R., Neuberger J., and Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ : a UK Registry audit. *Am. J. Transplant.*, 2010, 10(8) :1889–1896.
- Collins A. B., Schneeberger E. E., Pascual M. A., Saidman S. L., Williams W. W., Tolkoff-Rubin N., Cosimi A. B., and Colvin R. B. Complement Activation in Acute Humoral Renal Allograft Rejection Diagnostic Significance of C4d Deposits in Peritubular Capillaries. *JASN*, 1999, 10(10) :2208–2214.
- Colvin R. B. Dimensions of Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation*, 2010, 10(7) :1509–1510.
- Commenges D. Multi-state models in epidemiology. *Lifetime Data Anal*, 1999, 5(4) :315–327.
- Cox D. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B*, 1972, 34 :187–229.

- Cox D. R. and Oakes D. *Analysis of survival data*. Chapman and Hall, London ; New York, 1984.
- Crowson C., Schenck L., Green A., Atkinson E., and Therneau T. The Basics of Propensity Scoring and Marginal Structural Models (Technical Report #84), 2013. URL <http://www.mayo.edu/research/documents/biostat-84-pdf/doc-20024406>.
- Dantal J., Hourmant M., Cantarovich D., Giral M., Blancho G., Dreno B., and Souillou J. P. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence : randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*, 1998, 351(9103) :623–628.
- Debout A., Foucher Y., Trébern-Launay K., Legendre C., Kreis H., Mourad G., Garrigue V., Morelon E., Buron F., Rostaing L., Kamar N., Kessler M., Ladrière M., Poignas A., Bliidi A., Souillou J.-P., Giral M., and Dantan E. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.*, 2015, 87(2) :343–349.
- Dickman P. W., Sloggett A., Hills M., and Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat Med*, 2004, 23(1) :51–64.
- Dickman P. W., Lambert P. C., Coviello E., and Rutherford M. J. Estimating net survival in population-based cancer studies. *Int. J. Cancer*, 2013, 133(2) :519–521.
- Dragun D. Agonistic antibody-triggered stimulation of Angiotensin II type 1 receptor and renal allograft vascular pathology. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22(7) :1819–1822.
- Dragun D., Müller D. N., Bräsen J. H., Fritsche L., Nieminen-Kelhä M., Dechend R., Kintscher U., Rudolph B., Hoebeke J., Eckert D., Mazak I., Plehm R., Schönemann C., Unger T., Budde K., Neumayer H.-H., Luft F. C., and Wallukat G. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352(6) :558–569.
- Dragun D., Philippe A., Catar R., and Hegner B. Autoimmune mediated G-protein receptor activation in cardiovascular and renal pathologies. *Thromb. Haemost.*, 2009, 101(4) :643–648.
- Ederer F. and Heise H. Instructions to IBM 650 Programmers in Processing Survival Computations. Methodological note 10, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, 1959.
- Ederer F., Axtell L. M., and Cutler S. J. The relative survival rate : a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1961, 6 :101–121.
- Efron B. Bootstrap Methods : Another Look at the Jackknife. *Annals of Statistics*, 1979, pages 1–26.
- Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A., Vítko S., Nashan B., Gürkan A., Margreiter R., Hugo C., Grinyó J. M., Frei U., Vanrenterghem Y., Daloz P., Halloran P. F., and ELITE-Symphony Study . Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(25) :2562–2575.
- Estève J., Benhamou E., Croasdale M., and Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival : elements for further discussion. *Stat Med*, 1990, 9(5) :529–538.
- Fine J. P. and Gray R. J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, 1999, 94(446) :496–509.

-
- Flameng W., Meuris B., Herijgers P., and Herregods M.-C. Prosthesis-patient mismatch is not clinically relevant in aortic valve replacement using the Carpentier-Edwards Perimount valve. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 82(2) :530–536.
- Flameng W., Herregods M.-C., Vercalsteren M., Herijgers P., Bogaerts K., and Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation*, 2010, 121(19) :2123–2129.
- Fletcher R. *Practical Methods of Optimization*. John Wiley & Sons, New York, 2nd edition edition, 2000.
- Foucher Y., Mathieu E., Saint-Pierre P., Durand J.-F., and Daurès J.-P. A semi-Markov model based on generalized Weibull distribution with an illustration for HIV disease. *Biom J*, 2005, 47(6) :825–833.
- Foucher Y., Giral M., Soulillou J.-P., and Daures J.-P. A semi-Markov model for multistate and interval-censored data with multiple terminal events. Application in renal transplantation. *Stat Med*, 2007, 26(30) :5381–5393.
- Foucher Y., Giral M., Soulillou J. P., and Daures J. P. A flexible semi-Markov model for interval-censored data and goodness-of-fit testing. *Stat Methods Med Res*, 2010, 19(2) : 127–145.
- Foucher Y., Akl 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 J.-P., Soulillou J.-P., and 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. *Transpl. Int.*, 2014, 27(2) :219–225.
- Gamel J. W., Weller E. A., Wesley M. N., and Feuer E. J. Parametric cure models of relative and cause-specific survival for grouped survival times. *Comput Methods Programs Biomed*, 2000, 61(2) :99–110.
- Gayat E., Resche-Rigon M., Mary J.-Y., and Porcher R. Propensity score applied to survival data analysis through proportional hazards models : a Monte Carlo study. *Pharmaceut. Statist.*, 2012, 11(3) :222–229.
- Gerosa G., Tarzia V., Rizzoli G., and Bottio T. Small aortic annulus : the hydrodynamic performances of 5 commercially available tissue valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2006, 131(5) :1058–1064.
- Gilard-Pioc S., Abrahamowicz M., Mahboubi A., Bouvier A.-M., Dejardin O., Huszti E., Binquet C., and Quantin C. Multi-state relative survival modelling of colorectal cancer progression and mortality. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39(3) :447–455.
- Gillaizeau F., Giral M., Dantan E., Dragun D., Soulillou J.-P., and Foucher Y. Multi-state analysis of kidney transplant recipients outcome : a semi-Markov model for studying the role of pre-transplant sensitization against Angiotensin II Type 1 receptor. *Journal de la Société Française de Statistique*, 2014, 155(1) :117–133.
- Gillaizeau F., Dantan E., Giral M., and Foucher Y. A multistate additive relative survival semi-Markov model. *Stat Methods Med Res*, 2015.

- Giorgi R., Abrahamowicz M., Quantin C., Bolard P., Esteve J., Gouvernet J., and Faivre J. A relative survival regression model using B-spline functions to model non-proportional hazards. *Stat Med*, 2003, 22(17) :2767–2784.
- Giral M., Foucher Y., Dufay A., Van Huyen J. P., Renaudin K., Moreau A., Philippe A., Hegner B., Dechend R., Heidecke H., Brouard S., Cesbron A., Castagnet S., Devys A., Soullillou J. P., and Dragun D. Pretransplant Sensitization Against Angiotensin II Type 1 Receptor Is a Risk Factor for Acute Rejection and Graft Loss. *Am J Transplant*, 2013.
- Giral-Classe M., Hourmant M., Cantarovich D., Dantal J., Blancho G., Daguin P., Ancelet D., and Soullillou J. P. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney international*, 1998, 54(3) :972–8.
- Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*, 1982, 38(4) :933–942.
- Hakulinen T. and Tenkanen L. Regression Analysis of Relative Survival Rates. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 1987, 36(3) :309–317.
- Hall E. C., Engels E. A., Pfeiffer R. M., and Segev D. L. Association of Antibody Induction Immunosuppression With Cancer After Kidney Transplantation. *Transplantation*, 2014.
- Haller B., Schmidt G., and Ulm K. Applying competing risks regression models : an overview. *Lifetime Data Anal*, 2013, 19(1) :33–58.
- Halloran P. F., Schlaut J., Solez K., and Srinivasa N. S. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation*, 1992, 53(3) :550–555.
- Haute Autorité de Santé . URL www.has-sante.fr.
- Heinävaara S. *Modelling survival of patients with multiple cancers*. Thèse de doctorat, Helsinki, 2003.
- Heinävaara S. and Hakulinen T. Parametric mixture model for analysing relative survival of patients with multiple cancers. *J Cancer Epidemiol Prev*, 2002, 7(3) :147–153.
- Heldal K., Hartmann A., Grootendorst D. C., de Jager D. J., Leivestad T., Foss A., and Midtvedt K. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, 25(5) :1680–1687.
- Horvitz D. G. and Thompson D. J. A Generalization of Sampling Without Replacement From a Finite Universe. *Journal of the American Statistical Association*, 1952, 47(260) : 663–685.
- Hothorn T. and Zeileis A. Generalized maximally selected statistics. *Biometrics*, 2008, 64 (4) :1263–1269.
- Hougaard P. Multi-state models : a review. *Lifetime Data Anal*, 1999, 5(3) :239–264.
- Hougaard P. *Analysis of Multivariate Survival Data*. Statistics for Biology and Health. Springer New York, New York, NY, 2000.
- Husztai E., Abrahamowicz M., Alioum A., Binquet C., and Quantin C. Relative survival multistate Markov model. *Stat Med*, 2012, 31(3) :269–286.

-
- Huzurbazar A. Multistate models, flowgraph models, and semi-Markov processes. *Commun Stat Theory Methods*, 2004, 33(3) :457–474.
- Jager K. J., Zoccali C., Macleod A., and Dekker F. W. Confounding : what it is and how to deal with it. *Kidney Int.*, 2008, 73(3) :256–260.
- Jayaram D., Kommareddi M., Sung R. S., and Luan F. L. Delayed graft function requiring more than one-time dialysis treatment is associated with inferior clinical outcomes. *Clinical Transplantation*, 2012, 26(5) :E536–E543.
- Joly P. and Commenges D. A penalized likelihood approach for a progressive three-state model with censored and truncated data : application to AIDS. *Biometrics*, 1999, 55(3) : 887–890.
- Jurcevic S., Chandler P., Sacks S. H., and Simpson E. Rapid rejection of HLA-A2 transgenic skin graft due to indirect allorecognition. *Transplantation*, 2001, 72(6) :994–997.
- Kaplan E. and Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 1958, 53 :457–481.
- Lambert P. C., Smith L. K., Jones D. R., and Botha J. L. Additive and multiplicative covariate regression models for relative survival incorporating fractional polynomials for time-dependent effects. *Stat Med*, 2005, 24(24) :3871–3885.
- Lambert P. C., Thompson J. R., Weston C. L., and Dickman P. W. Estimating and modeling the cure fraction in population-based cancer survival analysis. *Biostatistics*, 2007, 8(3) : 576–594.
- Larson M. G. and Dinse G. E. A Mixture Model for the Regression Analysis of Competing Risks Data. *Applied Statistics*, 1985, 34(3) :201.
- Lassalle M., Hannedouche T., Briançon S., Boime S., Monnet E., and Stengel B. Incidence 2013 de l'IRCT. In *Rapport annuel REIN 2013*, pages 39–84. 2015.
- Latouche A., Boisson V., Chevret S., and Porcher R. Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. *Stat Med*, 2007, 26(5) :965–974.
- Lau B., Cole S. R., and Gange S. J. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am. J. Epidemiol.*, 2009, 170(2) :244–256.
- Le Teuff G., Abrahamowicz M., Bolard P., and Quantin C. 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. *Stat Med*, 2005, 24(24) : 3887–3909.
- Leffondré K., Touraine C., Helmer C., and Joly P. Interval-censored time-to-event and competing risk with death : is the illness-death model more accurate than the Cox model ? *Int J Epidemiol*, 2013, 42(4) :1177–1186.
- Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B., Greene T., Rogers N., and Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130(6) :461–470.

- Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y. L., Castro A. F., 3rd, Feldman H. I., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J., and CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) . A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150(9) :604–612.
- Lindholm A., Ohlman S., Albrechtsen D., Tufveson G., Persson H., and Persson N. H. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation*, 1993, 56(2) : 307–315.
- Liu C., Xie J., and Zhang Y. Weighted nonparametric maximum likelihood estimate of a mixing distribution in nonrandomized clinical trials. *Statistics in Medicine*, 2007, 26(29) : 5303–5319.
- Liu L., Wolfe R. A., and Huang X. Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics*, 2004, 60(3) :747–756.
- Lorent M. *Pronostic de la mortalité des patients transplantés rénaux : application à la cohorte DIVAT*. Thèse de doctorat, Nantes, 2014. URL www.divat.fr.
- Lorent M., Giral M., and Foucher Y. Net time-dependent ROC curves : a solution for evaluating the accuracy of a marker to predict disease-related mortality. *Stat Med*, 2014.
- Meira-Machado L., de Uña-Alvarez J., Cadarso-Suárez C., and Andersen P. K. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res*, 2009, 18(2) :195–222.
- Minami K., Zittermann A., Schulte-Eistrup S., Koertke H., and Körfer R. Mitroflow synergy prostheses for aortic valve replacement : 19 years experience with 1,516 patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 2005, 80(5) :1699–1705.
- Ministère de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative . Plan 2007-2011 pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, 2007. URL http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan2007_2011.pdf.
- Mizutani K., Terasaki P., Bignon J. D., Hourmant M., Cesbron-Gautier A., Shih R. N. J., Pei R., Lee J., and Ozawa M. Association of kidney transplant failure and antibodies against MICA. *Hum. Immunol.*, 2006, 67(9) :683–691.
- Molnar M. Z., Streja E., Kovesdy C. P., Shah A., Huang E., Bunnapradist S., Krishnan M., Kopple J. D., and Kalantar-Zadeh K. Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes. *Am. J. Kidney Dis.*, 2012, 59(6) :841–848.
- Nelder J. and Mead R. A simplex-method for function minimization. *Computer journal*, 1965, 7(4) :308–313.
- Nelson C. P., Lambert P. C., Squire I. B., and Jones D. R. Flexible parametric models for relative survival, with application in coronary heart disease. *Stat Med*, 2007, 26(30) : 5486–5498.
- Nelson W. Theory and Applications of Hazard Plotting for Censored Failure Data. *Technometrics*, 1972, 14(4) :945–966.

-
- Nicolaie M. A., van Houwelingen H. C., and Putter H. Vertical modeling : a pattern mixture approach for competing risks modeling. *Stat Med*, 2010, 29(11) :1190–1205.
- Nieto F. J. and Coresh J. Adjusting survival curves for confounders : a review and a new method. *Am. J. Epidemiol.*, 1996, 143(10) :1059–1068.
- Nikulin M. and Haghghi F. On the power generalized Weibull family : model for cancer censored data. *Metron*, 2009, LXVII(1) :75–86.
- Noordzij M., Leffondré K., Stralen K. J. v., Zoccali C., Dekker F. W., and Jager K. J. When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology ? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013, page gft355.
- Oniscu G. C., Brown H., and Forsythe J. L. R. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients ? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004, 19(4) : 945–951.
- Opelz G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *The Lancet*, 2005, 365(9470) :1570–1576.
- Perez Ocon R., Ruiz-Castro J., and Gamiz-Perez M. *Semi-Markov Models for Life Data Analysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Hardound, The Netherlands, 1999.
- Perme M. P., Stare J., and Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics*, 2012, 68 (1) :113–120.
- Prentice R. L., Kalbfleisch J. D., Peterson A. V., Flournoy N., Farewell V. T., and Breslow N. E. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*, 1978, 34(4) :541–554.
- Putter H., Fiocco M., and Geskus R. B. Tutorial in biostatistics : competing risks and multi-state models. *Stat Med*, 2007, 26(11) :2389–2430.
- R Development Core Team . *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria, 2010.
- Rahimtoola S. H. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 55(22) :2413–2426.
- Remontet L., Bossard N., Belot A., Estève J., and French network of cancer registries FRAN-CIM . An overall strategy based on regression models to estimate relative survival and model the effects of prognostic factors in cancer survival studies. *Stat Med*, 2007, 26(10) : 2214–2228.
- Revuelta J. M., Bernal J. M., Gutierrez J. A., Gaité L., Alonso C., and Durán C. M. Mitroflow heart valve : 5.5 years clinical experience. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1988, 36(5) :262–265.
- Robins J. Marginal structural models, in : 1997 Proceedings of the American Statistical Association, Section on Bayesian Statistical Science. pages 1–10, 1998.
- Robins J. M., Hernán M. A., and Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*, 2000, 11(5) :550–560.

- Roche L., Danieli C., Belot A., Grosclaude P., Bouvier A.-M., Velten M., Iwaz J., Remontet L., and Bossard N. Cancer net survival on registry data : use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *Int. J. Cancer*, 2013, 132(10) :2359–2369.
- Rosenbaum P. R. Model-Based Direct Adjustment. *Journal of the American Statistical Association*, 1987, 82(398) :387.
- Rosenbaum P. R. and Rubin D. B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 1983, 70(1) :41–55.
- Sénage T., Le Tourneau T., Foucher Y., Pattier S., Cueff C., Michel M., Serfaty J.-M., Mugniot A., Périgaud C., Carton H. F., Al Habash O., Baron O., and Roussel J. C. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis : mode, incidence, and impact on outcome in a large cohort of patients. *Circulation*, 2014, 130(23) :2012–2020.
- Seppä K., Hakulinen T., and Pokhrel A. Choosing the net survival method for cancer survival estimation. *Eur. J. Cancer*, 2015, 51(9) :1123–1129.
- Siedlecki A., Irish W., and Brennan D. C. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*, 2011, 11(11) :2279–96.
- Société de Néphrologie . Groupe de travail de la Société de Néphrologie. évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2009, 5(4) :302–305.
- Sorin group . Mitroflow Aortic Pericardial Heart valve Model 12 Instructions for use English, 2007. URL http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/p060038c.pdf.
- Soulillou J., Peyrat M., and Guenel J. Association between treatment-resistant kidney-allograft rejection and post-transplant appearance of antibodies to donor B-lymphocyte alloantigens. *The Lancet*, 1978, 311(8060) :354–356.
- Spoto R. Cure model analysis in cancer : an application to data from the Children's Cancer Group. *Stat Med*, 2002, 21(2) :293–312.
- Talbäck M. and Dickman P. W. Estimating expected survival probabilities for relative survival analysis—exploring the impact of including cancer patient mortality in the calculations. *Eur. J. Cancer*, 2011, 47(17) :2626–2632.
- Tonelli M., Wiebe N., Knoll G., Bello A., Browne S., Jadhav D., Klarenbach S., and Gill J. Systematic review : kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am. J. Transplant.*, 2011, 11(10) :2093–2109.
- Touraine C. *Modèles illness-death pour données censurées par intervalle : Application à l'étude de la démence*. Thèse de doctorat, Bordeaux, Bordeaux, 2013.
- Trébern-Launay K., Giral M., Dantal J., and 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 Med Res Methodol*, 2013, 13 :102.
- Tripepi G., Jager K. J., Dekker F. W., and Zoccali C. Testing for causality and prognosis : etiological and prognostic models. *Kidney Int*, 2008, 74(12) :1512–1515.

-
- Tsiatis A. A nonidentifiability aspect of the problem of competing risks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1975, 72(1) :20–22.
- Westreich D. and Cole S. R. Invited Commentary : Positivity in Practice. *Am. J. Epidemiol.*, 2010, 171(6) :674–677.
- Williamson E. J., Forbes A., and White I. R. Variance reduction in randomised trials by inverse probability weighting using the propensity score. *Stat Med*, 2014, 33(5) :721–737.
- Wong G., Howard K., Chapman J. R., Chadban S., Cross N., Tong A., Webster A. C., and Craig J. C. Comparative Survival and Economic Benefits of Deceased Donor Kidney Transplantation and Dialysis in People with Varying Ages and Co-Morbidities. *PLoS One*, 2012, 7(1) :e29591.
- World Health Organization . Global status report on noncommunicable diseases 2010. Technical report, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.
- Xu S., Ross C., Raebel M. A., Shetterly S., Blanchette C., and Smith D. Use of stabilized inverse propensity scores as weights to directly estimate relative risk and its confidence intervals. *Value Health*, 2010, 13(2) :273–277.
- Yankah C. A., Pasic M., Musci M., Stein J., Detschades C., Siniawski H., and Hetzer R. Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis : durability results up to 21 years. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008, 136(3) :688–696.
- Yarlagadda S. G., Coca S. G., Formica R. N., Poggio E. D., and Parikh C. R. Association between delayed graft function and allograft and patient survival : a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, 24(3) :1039–1047.
- Zou Y., Stastny P., Süsal C., Döhler B., and Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357(13) :1293–1300.

Thèse de Doctorat

Florence GILLAIZEAU

Développement et validation de modèles multi-états semi-Markoviens pour le pronostic de patients atteints de maladies chroniques

Development and validation of semi-Markov multistate models for the prognosis of patients with chronic diseases

Résumé

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques exige une meilleure connaissance de la progression de leur état de santé et des facteurs associés. La réalisation de cet objectif clinique nécessite l'utilisation de méthodologies d'analyse adaptées à la nature de ces données: occurrence d'évènements multiples, population à risque de plusieurs causes de décès, présence de nombreux facteurs de confusion du fait de la nature observationnelle des données, etc.

Les modèles multi-états permettent d'étudier les différents stades d'évolution d'une maladie. Dans ce travail de thèse, nous proposons deux extensions à ces modèles en intégrant des théories développées dans d'autres contextes: la survie relative et les scores de propension. Nous avons développé un modèle multi-états (semi-Markovien) de survie relative à risques additifs qui permet d'évaluer si certains facteurs augmentent le risque de décès spécifiquement lié à la pathologie étudiée (survie nette). Pour étendre l'utilisation des modèles multi-états en recherche médicale, nous suggérons également de simplifier leur mise en oeuvre en utilisant la méthode de pondération des individus par le score de propension (Inverse Probability Weighting) comme méthode d'ajustement. Ces extensions ont été évaluées sur des données simulées et leur intérêt est illustré sur des données réelles en transplantation rénale et en maladies cardiaques valvulaires.

Mots clés

Modèles multi-états, semi-Markov, Survie relative, Scores de propension, Inverse Probability Weighting, Transplantation rénale, Maladie cardiaque valvulaire.

Abstract

Improving the management of patients with chronic diseases requires a better understanding of their health outcomes and associated factors. Achieving this clinical goal necessitates the use of analysis methodologies adapted to the nature of these data: occurrence of multiple events, population at risk of several causes of death, presence of many confounding factors because of the observational nature of the data, etc.

Multistate models allow to study the different stages of the disease progression. In this thesis, we propose two extensions to these models by integrating theories developed in other contexts: relative survival and propensity scores. We have developed a relative survival multi-state model (semi-Markovian) with additive risks to assess whether some factors increase the risk of death specifically related to the disease under study (net survival). To expand the use of multistate models in medical research, we also suggest to simplify their implementation by using the Inverse Probability Weighting of individuals with the propensity score as adjustment method. These extensions were evaluated on simulated data and their interest is illustrated on real data in renal transplantation and valvular heart diseases.

Key Words

Multistate models, semi-Markov, Relative survival, Propensity scores, Inverse Probability Weighting, Kidney transplantation, Valvular heart disease.