

- Introduction
- Matériel
- Méthode
 - Survie relative
 - Cox stratifié
- Résultats
- Discussion
- Références

Deux stratégies alternatives pour comparer l'effet des facteurs de risque entre 2 groupes: Illustration par l'analyse des premières et des secondes transplantations rénales

Katy Trébern-Launay, Yohann Foucher

Institut de Transplantation, Urologie, Néphrologie (ITUN), Inserm U1064, Centaure
EA 4275 - SPHERE Biostatistique, Pharmacoépidémiologie et Mesures
Subjectives en Santé, Université de Nantes

Rennes, 5 Juin 2014



Introduction

Matériel

Méthode

Survie relative

Cox stratifié

Résultats

Discussion

Références

Les secondes transplantations rénales ont plus de risques d'échec de greffe (retour en dialyse ou décès du patient) que les premières transplantations.

Trébern-Launay et al. (PLoS ONE, 2012) [1]

 ***Les facteurs de risque associés à l'échec de greffe ont-ils des effets différents entre les 2 groupes ?***

Limites du modèle de Cox pour répondre à la question

- Test de l'interaction entre le rang de greffe et chaque variable
- Prise en compte des variables communes (\neq variables spécifiques)

Deux approches alternatives

- Modèle de survie relative à risques multiplicatifs
- Modèle de Cox stratifié sur le rang de greffe

Patients issus de la cohorte française multicentrique **DIVAT**

= **D**onnées **I**nformatisées et **V**Alidées en **T**ransplantation

- Patients adultes
- Receveurs d'une première ou d'une seconde transplantation rénale
- Transplantés entre 1996 et 2010
- Centres : Nantes, Necker, Nancy, Toulouse, Montpellier, Lyon



Groupe d'intérêt

566 receveurs d'une
seconde transplantation
(2^{es} greffes)



Groupe contrôle

2206 receveurs d'une
première transplantation
(1^{res} greffes)

- Survie observée corrigée par la survie attendue estimée à partir d'un groupe contrôle - Andersen et al. (Stat in Med, 1989) [2]
- Fonction de risque observé chez les 2^{es} greffes donnée par :

$$h^o(t_i, z_i) = h^a(t_i, z_i^a) h^r(t_i, z_i^r)$$



ETAPE 1

Fonction de **risque**
 attendu chez les 1^{res}
 greffes ($i = 1, \dots, n_a$)

z_i^a = sous-ensemble de
 z_i , associé au risque
 attendu

ETAPE 2

Fonction de **risque**
 relatif à la 2^e greffe
 ($i = 1, \dots, n_r$)

z_i^r = sous-ensemble de
 z_i , associé au risque
 relatif

- Survie observée corrigée par la survie attendue estimée à partir d'un groupe contrôle - Andersen et al. (Stat in Med, 1989) [2]
- Fonction de risque observé chez les 2^{es} greffes donnée par :

$$h^o(t_i, z_i) = h_0^a(t_i) \exp(\beta^a z_i^a) h^r(t_i, z_i^r)$$



ETAPE 1

Fonction de **risque**
attendu chez les 1^{res}
greffes ($i = 1, \dots, n_a$)

z_i^a = sous-ensemble de
 z_i , associé au risque
 attendu

ETAPE 2

Fonction de risque
 relatif à la 2^e greffe
 ($i = 1, \dots, n_r$)

z_i^r = sous-ensemble de
 z_i , associé au risque
 relatif

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

- Survie observée corrigée par la survie attendue estimée à partir d'un groupe contrôle - Andersen et al. (Stat in Med, 1989) [2]
- Fonction de risque observé chez les 2^{es} greffes donnée par :

$$h^o(t_i, z_i) = h^a(t_i, z_i^a) h_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_i^r)$$



ETAPE 1

Fonction de risque attendu chez les 1^{res} greffes ($i = 1, \dots, n_a$)

z_i^a = sous-ensemble de z_i , associé au risque attendu

ETAPE 2

Fonction de **risque relatif à la 2^e greffe** ($i = 1, \dots, n_r$)

z_i^r = sous-ensemble de z_i , associé au risque relatif

- $\log \mathcal{VP}_r = \sum_{i=1}^{n_r} \delta_i \left\{ \hat{\beta}^a z_i^a + \beta^r z_i^r - \log \left(\sum_{k: t_k \geq t_i} \exp(\hat{\beta}^a z_k^a) \exp(\beta^r z_k^r) \right) \right\}$

ETAPE 1

$$h^a(t_i, z_i^a) = h_0^a(t_i) \exp(\beta^a z_i^a)$$

Estimation des paramètres attendus $\hat{\beta}^a + \widehat{Var}(\hat{\beta}^a)$

Prise en compte variabilité de l'attendu

SIMULATIONS PARAMETRIQUES

Distribution normale multivariée

Simul 1 $\widehat{\beta}_1^a$ Simul 2 $\widehat{\beta}_2^a$... Simul 1000 $\widehat{\beta}_{1000}^a$

RÉ-ÉCHANTILLONAGE PAR BOOTSTRAP

Tirage avec remise 2^{ème} greffes (N = 566)

Bootstrap 1 Bootstrap 2 ... Bootstrap 1000

N = 566 N = 566 ... N = 566

$\widehat{\beta}_1^r$ $\widehat{\beta}_2^r$... $\widehat{\beta}_{1000}^r$

ETAPE 2

$$h^r(t_i, z_i^r) = h_0^r(t_i) \exp(\beta^r z_i^r)$$

Estimation des paramètres relatifs $\widehat{\beta}^r$ et IC 95% (percentile 2,5% et 97,5%)

- Introduction
- Matériel
- Méthode
- Survie relative
- Cox stratifié
- Résultats
- Discussion
- Références

$$h^o(t_i, z_i) = h^a(t_i, z_i^a) h^r(t_i, z_i^r)$$

① Variables prises en compte uniquement chez les **2^{es} greffes** :

$\exp(\beta_1^r)$ = rapport de risques

$$RR_{z_1=1/z_1=0}^o = \frac{h^a(t_i|z_i^a) h_0^r(t_i) \exp(\beta_1^r + \sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r)}{h^a(t_i|z_i^a) h_0^r(t_i) \exp(\sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r)} = \exp(\beta_1^r) \quad \forall t_i$$

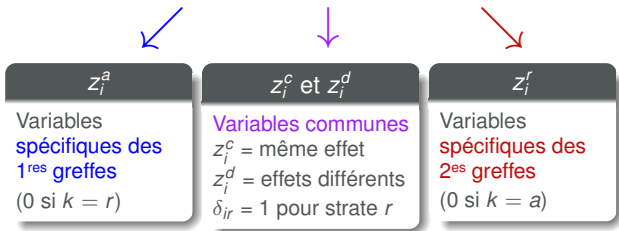
② Variables prises en compte chez les **1^{res} greffes** et les **2^{es} greffes** :

$\exp(\beta_1^r)$ = pondération de $\exp(\beta_1^a)$

$$\begin{aligned} RR_{z_1=1/z_1=0}^o &= \frac{h_0^a(t_i) \exp(\beta_1^a + \sum_{j=2}^{p^a} \beta_j^a z_{i,j}^a) h_0^r(t_i) \exp(\beta_1^r + \sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r)}{h_0^a(t_i) \exp(\sum_{j=2}^{p^a} \beta_j^a z_{i,j}^a) h_0^r(t_i) \exp(\sum_{j=2}^{p^r} \beta_j^r z_{i,j}^r)} \\ &= \exp(\beta_1^a) \exp(\beta_1^r) \quad \forall t_i \end{aligned}$$

- Fonction de risque d'un individu de la strate k ($k = a, r$) :

$$\begin{aligned}
 h_k(t_i|z_i) &= h_{k,0}(t_i) \exp(\beta z_i) \\
 &= h_{k,0}(t_i) \exp(\beta^a z_i^a + \beta^c z_i^c + \beta^d z_i^d \delta_{ir} + \beta^r z_i^r)
 \end{aligned}$$



Ainsi, on obtient :

- 1^{res} greffes : $h_a(t_i|z_i) = h_{a,0}(t_i) \exp(\beta^a z_i^a + \beta^c z_i^c)$
- 2^{es} greffes : $h_r(t_i|z_i) = h_{r,0}(t_i) \exp(\beta^c z_i^c + \beta^d z_i^d + \beta^r z_i^r)$

- Introduction
- Matériel
- Méthode
 - Survie relative
 - Cox stratifié
- Résultats
- Discussion
- Références

1^{res} greffes : $h_a(t_i|z_i) = h_{a,0}(t_i) \exp(\beta^a z_i^a + \beta^c z_i^c)$

2^{es} greffes : $h_r(t_i|z_i) = h_{r,0}(t_i) \exp(\beta^c z_i^c + \beta^d z_i^d + \beta^r z_i^r)$

Variables spécifiques d'un groupe

- $\exp(\beta^a)$ = RR associé aux variables spécifiques des 1^{res} greffes
- $\exp(\beta^r)$ = RR associé aux variables spécifiques des 2^{es} greffes

Variables communes (effets communs ou différents)

- $\exp(\beta^c)$ = RR associé aux variables communes avec un effet commun (1^{res} et 2^{es} greffes)
- $\exp(\beta^c) \times \exp(\beta^d)$ = RR associé aux variables communes avec un effet différent (2^{es} greffes)

- $\exp(\beta^r) = \text{rapport de risques} \Leftrightarrow \text{RR}^o = \exp(\beta^r)$

	Modèle de Cox chez les 1 ^{res} greffes	Modèle de survie relative chez les 2 ^{es} greffes		
	RR = $\exp(\beta^a)$	$\exp(\beta^r)$	[IC 95%]	p-value
Transplantation < 2005	1,33	0,97	[0,55-1,74]	0,9360
Receveur homme	1,17	0,61	[0,38-1,05]	0,0720
Receveur \geq 55 ans	1,39	1,65	[1,01-2,72]	0,0480
Donneur \geq 55 ans	1,34	0,59	[0,33-0,99]	0,0440
Donneur homme	-	1,53	[1,03-2,48]	0,0320
Dialyse de > 3 ans avant retransplantation	-	1,92	[1,22-3,00]	<0,0001

■ = RR attendus estimés à partir du groupe contrôle des 1^{res} greffes

- $\exp(\beta^r) = \text{pondération de } \exp(\beta^a) \Leftrightarrow RR^o = \exp(\beta^a) \exp(\beta^r)$

	Modèle de Cox	Modèle de survie relative		
	chez les 1 ^{res} greffes RR = $\exp(\beta^a)$	chez les 2 ^{es} greffes		
		$\exp(\beta^r)$	[IC 95%]	p-value
Transplantation < 2005	1,33	0,97	[0,55-1,74]	0,9360
Receveur homme	1,17	0,61	[0,38-1,05]	0,0720
Receveur ≥ 55 ans	1,39	1,65	[1,01-2,72]	0,0480
Donneur ≥ 55 ans	1,34	0,59	[0,33-0,99]	0,0440
Donneur homme	-	1,53	[1,03-2,48]	0,0320
Dialyse de >3 ans avant retransplantation	-	1,92	[1,22-3,00]	<0,0001

■ = RR attendus estimés à partir du groupe contrôle des 1^{res} greffes

Comparaison des résultats des deux approches

- Introduction
- Matériel
- Méthode
 - Survie relative
 - Cox stratifié
- Résultats
- Discussion
- Références

Modèle de survie relative à risques multiplicatifs

	Modèle de Cox chez les 1 ^{res} greffes	Modèle de survie relative chez les 2 ^{es} greffes		
	RR	RR	[IC 95%]	p-value
Transplantation < 2005	1,33	0,97	[0,55-1,74]	0,9360
Receveur homme	1,17	0,61	[0,38-1,05]	0,0720
Receveur ≥ 55 ans	1,39	1,65	[1,01-2,72]	0,0480
Donneur ≥ 55 ans	1,34	0,59	[0,33-0,99]	0,0440
Donneur homme	-	1,53	[1,03-2,48]	0,0320
Dialyse de >3 ans	-	1,92	[1,22-3,00]	<0,0001

Modèle de Cox stratifié sur le rang de greffe

	Strate des 1 ^{res} greffes	Strate des 2 ^{es} greffes		
	RR	RR	[IC 95%]	p-value
Transplantation < 2005	1,42	0,94	[0,54-1,64]	0,8295
Receveur homme	1,17	0,63	[0,40-1,02]	0,0581
Receveur ≥ 55 ans	1,36	1,60	[0,95-2,72]	0,0785
Donneur ≥ 55 ans	1,36	0,60	[0,35-1,05]	0,0725
Donneur homme	-	1,51	[0,97-2,36]	0,0674
Dialyse de >3 ans	-	1,99	[1,29-3,07]	0,0019

- Introduction
- Matériel
- Méthode
 - Survie relative
 - Cox stratifié
- Résultats
- Discussion
- Références

- ☞ Ces différences d'effets de l'âge du receveur et de l'âge du donneur entre 1^{res} et 2^{es} greffes sont montrées pour la première fois
- ☞ **Deux approches intéressantes** pour comparer l'effet des facteurs entre deux groupes avec prise en compte de variables spécifiques Trébern-Launay et al. (BMC med res method, 2013) [3]

Utilisation en pratique

- Rôle commun, différent ou spécifique de chaque variable connu
- La partie attendue répond aux exigences d'un modèle de Cox
 - ☞ **Préférer le modèle de Cox stratifié**
- Pas d'hypothèse a priori sur le rôle de chaque variable
- La partie attendue ne répond pas à un modèle de Cox
 - ☞ **Préférer le modèle de survie relative à risques multiplicatifs**

- Introduction
- Matériel
- Méthode
 - Survie relative
 - Cox stratifié
- Résultats
- Discussion
- Références



K Trébern-Launay, Y Foucher, M Giral, C Legendre, H Kreis, M Kessler, M Ladrrière, N Kamar, L Rostaing, V Garrigue, G Mourad, E Morelon, JP Soullillou, and J Dantal.

Poor long-term outcome in second kidney transplantation : A delayed event.
PLoS ONE, 7(10) :e47915, 10 2012.



PK Andersen and M Vaeth.

Simple parametric and nonparametric models for excess and relative mortality.
Biometrics, pages 523–535, 1989.



K Trébern-Launay, M Giral, J Dantal, and Y Foucher.

Comparison of the risk factors effects between two populations : two alternative approaches illustrated by the analysis of first and second kidney transplant recipients.
BMC medical research methodology, 13(1) :1–9, 2013.