

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2

Année Universitaire 2011-2012

N° d'Ordre

THESE DE DOCTORAT D'UNIVERSITE

Spécialité : Épidémiologie

Présentée et soutenue publiquement par

Jean-Baptiste Beuscart

**RISQUES CONCURRENTS ET MODELES MULTI-ETATS
DANS LES ANALYSES DE SURVIE EN DIALYSE.**

Soutenue le 28 Septembre 2012 devant le jury composé de :

Rapporteur :	Monsieur le Professeur Aurélien Latouche
Rapporteur :	Monsieur le Docteur Emmanuel Villar
Examineur :	Monsieur le Professeur Pascal Roy
Co-directeur de thèse :	Monsieur le Professeur Luc Frimat
Directeur de thèse :	Monsieur le Professeur Alain Duhamel

Dédicace

Je dédie ce travail à ma femme Kerstin et à mes filles Laureline et Emma, pour le soutien, l'amour et le réconfort qu'elles m'apportent,

À mes parents, en témoignage de ma profonde gratitude,

À mes frères et sœurs,

À toute ma famille,

À mes amis,

Remerciements

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein de l'équipe d'accueil EA 2694 « Santé Publique : Épidémiologie et Qualité des soins » de la faculté de Médecine de l'Université du Droit et de la Santé de Lille.

Je remercie tout d'abord les professeurs Aurélien Latouche et Pascal Roy et le docteur Emmanuel Villar d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis très sensible à l'intérêt qu'ils y ont porté. Nous connaissons la qualité de leurs travaux, leurs compétences et la valeur de leur jugement. Je suis honoré de leur présence dans le jury de cette thèse.

Je tiens ensuite à adresser mes remerciements chaleureux au professeur Luc Frimat pour m'avoir fait profiter de sa vision de l'épidémiologie en néphrologie, de ses idées, de ses conseils et de son soutien tout au long de ce travail. Qu'il soit assuré de mon profond respect et de mon dévouement.

Je remercie le professeur Alain Duhamel pour m'avoir accueilli dans son unité de recherche, m'avoir initié et formé aux biostatistiques, m'avoir accompagné sans jamais cesser de m'encourager tout au long de ce travail. J'ai apprécié la qualité et la pertinence de ses corrections lors des nombreuses heures qu'il a passées à encadrer ce travail. Qu'il soit assuré de mon profond respect et de mon dévouement.

Je remercie également les Professeurs François Puisieux et Eric Boulanger pour leur soutien et le temps qu'ils m'ont accordé pour mon travail de recherche. Vous faites confiance à mes compétences et j'en suis très honoré. Qu'ils soient assurés de mon dévouement et de ma plus grande reconnaissance.

Je remercie le professeur Christian Noël pour le temps qu'il a libéré pour mon activité de recherche. Qu'il soit assuré de mon dévouement et de ma plus grande reconnaissance.

Je remercie les membres du Registre REIN, notamment le docteur Cécile Couchoud, mademoiselle Mathilde Lassale et le professeur Christian Jacquelinet, qui m'ont soutenu et permis d'accéder aux données du Registre.

Je remercie le docteur Christian Verger, pour son soutien, ses avis sur la dialyse péritonéale, et l'accès aux données du Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française (RDPLF).

Je remercie également mes collègues et co-doctorants du laboratoire du CERIM et de l'équipe d'accueil EA 2694, dont j'ai et continuerai d'apprécier les qualités relationnelles et professionnelles : Michael Genin, Béchir Ben Hadjyahia, Julia Salleron, Patrick Devos, Renaud Périchon, Julien Soula, Éric Dufresnes, Jean-Marie Renard, Emmanuel Chazard, Grégoire Ficheur, Radja Messai, Sylvia Pellayo, Romaric Marcilly, Mme Nirel.

Je remercie mes collègues néphrologues, les docteurs Thomas Guincestre, Célia Lessoré de Sainte Foy, Arnaud Lionet, François Provost, François Glowacki, Dominique Pagniez, Marie Frimat, Céline Lebas, qui ont facilité dans la bonne humeur mon travail alterné entre le service de Néphrologie et le laboratoire de recherche. J'ai apprécié leurs conseils avisés, leurs discussions agréables et le travail d'équipe que j'ai pu mener avec eux.

Je remercie également mes collègues gériatres, les docteurs Youcef Boumbar et Anne Charpentier, pour leur soutien et leur adaptation flexible à mon travail alterné entre le service de Gériatrie et le laboratoire de recherche.

Résumé

Contexte : Dans les analyses de survie, un risque concurrent est un événement qui empêche l'observation de l'événement d'intérêt (le décès le plus souvent). Si la probabilité de survenue d'un risque concurrent dépend de la probabilité de l'événement d'intérêt, alors il ne peut pas être considéré comme une censure dans l'analyse. Les patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale peuvent être traités par hémodialyse, dialyse péritonéale et greffe rénale. Ces traitements sont complémentaires et les patients peuvent passer d'une modalité de traitement à une autre au cours de leur prise en charge. La dépendance entre les changements de traitement et la probabilité de décès n'a pas été étudiée et ces changements sont traités comme des censures dans les analyses de survie.

Objectifs : Analyser la dépendance entre les probabilités de décès et de greffe rénale, et entre les probabilités de décès en dialyse péritonéale et de transfert en hémodialyse. Nous mettons en évidence les conséquences néfastes de la non-prise en compte de cette dépendance dans les analyses de survie en dialyse

Méthodes : (1) Nous comparons les estimations de probabilité d'événement obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et la méthode de Kalbfleisch et Prentice à l'aide de simulations et sur 383 patients consécutifs traités par dialyse péritonéale à Lille. (2) Nous analysons les données de 7318 patients incidents traités par hémodialyse en France issus du registre national REIN. Nous proposons un modèle multi-états pour analyser l'influence de l'inscription sur liste d'attente de greffe sur la probabilité de décès en dialyse. (3) Sur une cohorte de 2790 patients âgés de plus de 65 ans et traités par dialyse péritonéale, issus du Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française (RDPLF), nous analysons les facteurs de contre-indication au transfert en HD en prenant en compte le décès comme risque concurrent à l'aide du modèle de Fine et Gray. Cette analyse est complétée par une enquête réalisée auprès de 55 néphrologues pratiquant la dialyse péritonéale en France.

Résultats : (1) La méthode de Kaplan Meier surestime systématiquement la probabilité de décès du fait de la violation de l'hypothèse d'indépendance entre le décès et les risques concurrents. Cette méthode n'apparaît donc pas valide dans les analyses de survie en dialyse. La méthode de Kalbfleisch et Prentice semble valide mais l'interprétation des incidences cumulées doit prendre en compte tous les risques concurrents. (2) La greffe rénale est un risque concurrent dépendant de la probabilité de décès des patients. Les patients inscrits sur liste d'attente de greffe ont un risque de décès significativement plus bas que les autres patients, après ajustement sur l'âge et la présence de comorbidités. (3) Le transfert en hémodialyse est un risque concurrent qui semble dépendre de la probabilité de décès des patients. En effet, l'âge et la présence de comorbidités sont à la fois des facteurs de risque de décès et des facteurs de contre-indication au transfert en hémodialyse. De plus, la plupart des néphrologues ayant répondu à notre enquête ont déclaré qu'une espérance de vie limitée pouvait constituer une contre-indication au transfert.

Conclusion : Dans les études de cohorte de patients en insuffisance rénale chronique terminale, les analyses de survie devraient prendre en compte les changements de traitement entre dialyse péritonéale, hémodialyse et greffe rénale car ce sont des risques concurrents dépendants de la probabilité de décès. Notre travail a montré que les modèles multi-états sont des outils statistiques flexibles qui permettent de bien représenter l'inter-dépendance entre dialyse péritonéale, hémodialyse, greffe rénale et décès.

Abstract

Background: In survival analysis, a competing risk is an event that hinders the observation of the event of interest (usually death). If the probability of a competing risk depends on the probability of the event of interest, then it can not be treated as censoring process. Patients with end-stage renal disease can be treated with hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplantation, which are complementary treatments. Patients can move from one treatment modality to another. The dependence between the changes in treatment modality and the probability of death has not been studied and these changes are censored in survival analysis.

Objectives: To analyze the dependence between the probability of death in dialysis and kidney transplant, and the probability of death on peritoneal dialysis and transfer to hemodialysis. We show the negative consequences if this dependence is not taken into account in the survival analysis

Methods: (1) We compared estimates of event probability obtained by the Kaplan-Meier method and Kalbfleisch and Prentice in 383 consecutive incident patients treated by peritoneal dialysis in Lille and by means of simulations. (2) We analyzed data on 7318 incident patients undergoing hemodialysis in France from the national registry REIN. We proposed a multistate model to analyze the influence of inclusion on the transplant waiting list on the probability of death on dialysis. (3) In a cohort of 2790 patients aged over 65 and treated with peritoneal dialysis from the Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française (RDPLF), we analyzed the contra-indication factors for transfer to HD by taking into account death as competing risk using the Fine and Gray model. This analysis was complemented by a survey conducted among 55 nephrologists practicing Peritoneal dialysis in France.

Results: (1) The Kaplan-Meier method systematically overestimated the probability of death because the independence assumption between death and competing risks was not true in dialysis settings. This method did not appear valid in the analyzes of survival on dialysis. The method of Kalbfleisch and Prentice was valid but the interpretation of cumulative incidences must take into account all competing risks. (2) Kidney transplantation is a dependent competing risk for death event during dialysis. Patients on the transplant waiting list had a risk of death significantly lower than other patients, after adjustment for age and comorbidity. (3) The transfer to hemodialysis was a competing risks who seemed to depend on the probability of death. Indeed, age and comorbidities were both risk factors for death and contra-indications factors for transfer to hemodialysis. Moreover, most nephrologists who answered to our survey reported that limited life expectancy could be a contra-indication to the transfer.

Conclusion: In cohort studies of patients with end-stage renal disease, the survival analysis should take into account changes between treatments because they are dependent competing risks for the probability of death. Our work has shown that multi-state models are flexible statistical tools to adequately represent the interdependence between peritoneal dialysis, hemodialysis, kidney transplantation and death.

PUBLICATIONS

Revue internationale à comité de lecture

Beuscart J-B, Pagniez D, Boulanger E, Lessore C, Salleron J, Frimat L, Duhamel A. Overestimation of the probability of death on peritoneal dialysis by the Kaplan-Meier method: advantages of a competing risks approach. BMC Nephrology. 2012;13(1):31.

Soumis

Beuscart J-B, Pagniez D, Boulanger E, Lessore C, Salleron J, Frimat L, Duhamel A. Registration on the renal transplantation waiting list is an important confounding factor in the survival analysis of dialysis patients: evidence from the French REIN registry. European Journal of Epidemiology

A soumettre

Guyon T, Lessore C, Duhamel A, Pagniez D, Beuscart J-B. Medical and non-medical factors associated to transfer to hemodialysis in french peritoneal dialysis patients.

COMMUNICATIONS EN CONGRÈS

Prix

Prix du meilleur abstract pour présentation affichée, European Congress of Nephrology (ERA-EDTA), Munich, Juin 2010.

Prix de la meilleure présentation orale libre, 9th European Peritoneal Dialysis Meeting, Strasbourg, Octobre 2009

Orales

Beuscart JB, Pagniez D, Frimat L, Boulanger E, Duhamel A. Registration on the renal transplantation waiting list is an important confounding factor in the survival analysis of dialysis patients: evidence from the French REIN registry. International Seminar of Renal Epidemiology, Paris, 2012.

Beuscart JB, Pagniez D, Frimat L, Evans D, Fabre E, Lessore C, Boulanger E, Verger C, Duhamel A. Comment la greffe biaise les analyses de survie en dialyse péritonéale. XIe Symposium du de Dialyse Péritonéale de Langue Française, Pontoise, 2011.

Beuscart JB, Pagniez D, Boulanger E, Lessore C, Salleron J, Frimat L, Duhamel A. Is the Probability of Death on Peritoneal Dialysis Overestimated? The importance of competing risks in survival analysis. Renal Week, American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

Beuscart JB, Pagniez D, Frimat L, Evans D, Lessore C, Boulanger E, Verger C, Duhamel A. How Renal Transplantation Induces Bias in Peritoneal Dialysis Survival Analysis. XLVII ERA/EDTA congress, Munich, 2010.

Beuscart JB, Pagniez D, Boulanger E, Lessore C, Salleron J, Duhamel A. Are survival curves in PD false? The Importance of Competing Risks in Survival Analysis. 9th European Peritoneal Dialysis Meeting, Strasbourg, 2009.

Beuscart JB, Pagniez D, Lessore C, Salleron J, Boulanger E, Duhamel A. Les courbes de survie en dialyse péritonéale sont-elles toutes fausses ? Importance de la méthodologie des risques concurrents dans les analyses de survie en DP. Xe Symposium du de Dialyse Péritonéale de Langue Française, Pontoise, 2009. (CO)

Beuscart JB, Pagniez D, Lessore C, Salleron J, Boulanger E, Duhamel A. Are survival curves in PD false? The Importance of Competing Risks in Survival Analysis. 29th Dialysis conference, Houston, 2009.

Affichées

Beuscart JB, Pagniez D, Frimat L, Evans D, Boulanger E, Lessore C, Verger C, Duhamel A. How Renal Transplantation Induces Bias in Peritoneal Dialysis Survival Analysis. Renal Week, American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

Beuscart JB, Pagniez D, Boulanger E, Lessore C, Salleron J, Frimat L, Duhamel A. Is the Probability of Death on Peritoneal Dialysis Overestimated? The importance of competing risks in survival analysis. XLVII ERA/EDTA congress, Munich, 2010.

Table des matières

Chapitre I - INTRODUCTION.....	23
I. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).....	25
A) Définition.....	25
B) Prise en charge de l'IRCT.....	26
1.Épuration extra-rénale.....	26
2.Transplantation rénale.....	28
3.Traitement « conservateur ».....	29
C) L'IRCT et son traitement : un problème de santé publique majeur.....	30
1.Incidence et prévalence de l'IRCT.....	30
2.Un coût humain important.....	32
3.Un coût socio-économique important.....	34
II. Comment étudier et comparer les traitements de l'IRCT ?.....	35
A) Différents types d'études sur la prise en charge de l'IRCT.....	35
1.Études comparant les traitements de l'IRCT.....	35
2.Études sur le devenir des patients traités pour IRCT.....	36
B) Problèmes méthodologiques	36
1.Essai clinique randomisé.....	36
2.Biais d'indication des traitements de suppléance.....	37
3.Solutions proposées dans la littérature néphrologique.....	38
III. Le problèmes des événements multiples	40
A) Analyse de survie classique.....	40
B) Définition du problème lié aux événements multiples.....	41
C) Exemple de la dialyse péritonéale : revue de la littérature.....	43
1.Méthodes.....	43
2.Résultats.....	44
3.Discussion.....	46
D) Censure, hypothèse d'indépendance et risques concurrents.....	48
1.Définitions.....	48
2.Vérification de l'hypothèse d'indépendance.....	49
IV. Objectifs de la thèse.....	51

Chapitre II - Méthode de Kaplan-Meier et risques concurrents dépendants.....	53
I. Contexte et motivation de l'étude.....	55
II. Estimation des incidences cumulées.....	57
A) Méthode de Kaplan-Meier.....	57
B) Méthode de Kalbfleisch et Prentice.....	57
III. Mise en perspective des résultats.....	84
Chapitre III - Analyse de la dépendance entre la greffe rénale et le décès en dialyse.....	87
I. Contexte et motivation de l'étude.....	89
II. Mise en perspective des résultats.....	115
A) L'inscription sur liste d'attente comme facteur de confusion.....	115
B) Dépendance entre probabilités de décès et de greffe rénale.....	115
Chapitre IV - Analyse de la dépendance entre le transfert en hémodialyse et le décès en dialyse péritonéale.....	119
I. Contexte et motivation de l'étude.....	121
II. Mise en perspective.....	143
A) Dépendance entre décès et transfert en hémodialyse.....	143
B) Difficultés de la prise en charge des patients gériatriques en dialyse.....	143
Chapitre V - Synthèse.....	145
I. Points forts et apports de ce travail.....	147
II. Limites	149
III. Perspectives.....	151
Chapitre VI - Conclusion.....	155
Chapitre VII - Références.....	159

Chapitre VIII - ANNEXE.....	169
I. Modèle de Cox et modèle de Fine et Gray.....	171
A) Modèle de Cox.....	171
B) Modèle de Fine et Gray.....	172
C) Principes de notation.....	172

Abréviations

DP : Dialyse Péritonéale

HD : Hémodialyse

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

PD : Peritoneal Dialysis (dans les articles écrits en anglais)

RT : Renal Transplantation (dans les articles écrits en anglais)

Chapitre I -
INTRODUCTION

I. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)

A) Définition

Le rein est un organe pair, situé dans l'abdomen, en arrière du péritoine. Richement vascularisé, il reçoit environ 25% du débit cardiaque chaque minute via les deux artères rénales. Par filtration du sang et excrétion d'urine, il assure l'homéostasie hydroélectrolytique de l'organisme, l'élimination des déchets endogènes provenant des différents métabolismes, et l'élimination de déchets exogènes comme les toxines, les médicaments et leurs métabolites. Il assure également des fonctions endocrines par la sécrétion d'érythropoïétine et de 1,25 di-hydroxy-vitamine D.

Le rein peut être atteint par des processus pathologiques variés, aigus ou chroniques. L'insuffisance rénale est dite chronique lorsque l'altération de la fonction rénale est irréversible, à l'inverse de l'insuffisance rénale aiguë à l'issue de laquelle une récupération fonctionnelle est possible. La classification de la maladie rénale chronique repose principalement sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle est définie en 5 stades :

Stade	DFG (mL/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie Rénale Chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie Rénale Chronique* avec DFG légèrement diminué
3	entre 30 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

Tableau 1: Classification de l'insuffisance rénale chronique (d'après la Société de Néphrologie).

Dès le stade 3, la maladie rénale chronique est associée à un sur-risque de mortalité d'origine cardio-vasculaire (Go et al., 2004). Au stade 4, les fonctions excrétrices et endocrines rénales sont le plus souvent sévèrement altérées et l'homéostasie est maintenue grâce à des règles hygiéno-diététiques, différentes thérapeutiques, et un suivi médical régulier. La posologie de beaucoup de médicaments doit être adaptée et l'utilisation de nombreux traitements est contre-indiquée. Au stade 5, l'insuffisance rénale chronique est dite terminale et une prise en charge spécifique est nécessaire afin d'éviter le décès des patients. La rapidité d'évolution vers le stade terminal varie en fonction de la pathologie responsable de l'atteinte rénale.

B) Prise en charge de l'IRCT

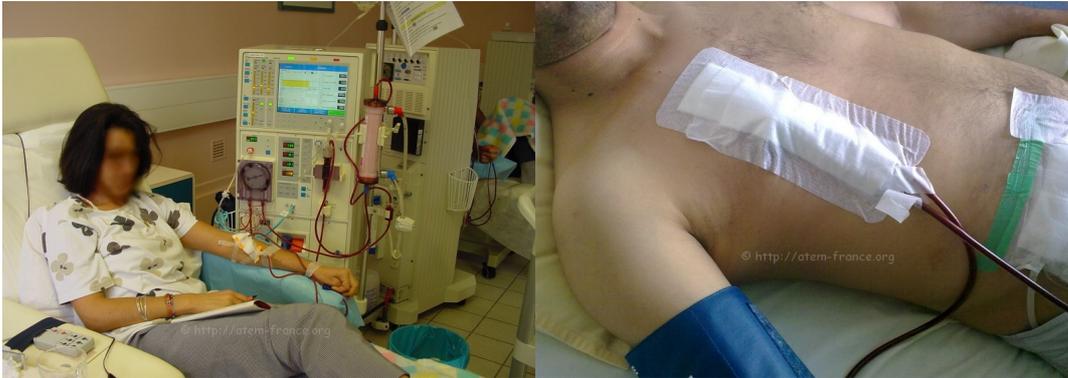
Les traitements de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) sont des traitements de suppléance de la fonction rénale qui font appel à l'épuration extra-rénale ou à la transplantation rénale. Ces traitements sont particulièrement contraignants pour les patients et très coûteux pour la société, car il s'agit de traitements chroniques qui ont une forte exigence technologique et qui requièrent une présence médicale et paramédicale importante. Le traitement conservateur est une option thérapeutique récente qui ne comprend pas de suppléance de la fonction rénale.

1. Épuration extra-rénale

L'épuration extra-rénale permet d'éliminer les toxines qui s'accumulent dans l'organisme et de maintenir l'équilibre hydroélectrolytique du sang. Il existe deux techniques, basées sur les échanges entre le sang et un liquide de dialyse : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

L'hémodialyse utilise une circulation sanguine extracorporelle. Un abord vasculaire, sous la forme d'une fistule artério-veineuse créée chirurgicalement ou d'un cathéter veineux central à demeure, est donc nécessaire pour permettre un débit sanguin extra-corporel suffisant. Le sang est mis au contact du liquide de dialyse au travers d'une membrane semi-perméable synthétique. Les toxines urémiques sont éliminées vers le dialysat grâce à deux phénomènes physiques : la diffusion osmotique et un gradient de pression entre le sang et le liquide de dialyse. Outre l'abord vasculaire, cette technique nécessite à chaque séance un circuit extra-corporel, une membrane de dialyse (appelée dialyseur), un générateur de dialyse faisant circuler sang et liquide de dialyse, un circuit d'eau pour produire de grandes quantités de

liquide de dialyse extra-pur. Les séances d'hémodialyse sont réalisées le plus souvent trois fois par semaine, en centre de dialyse, et durent quatre heures au minimum.



Le traitement par hémodialyse nécessite une circulation extra-corporelle réalisée le plus souvent à l'aide d'une fistule artério-veineuse. Le recours à un cathéter veineux central est parfois nécessaire.

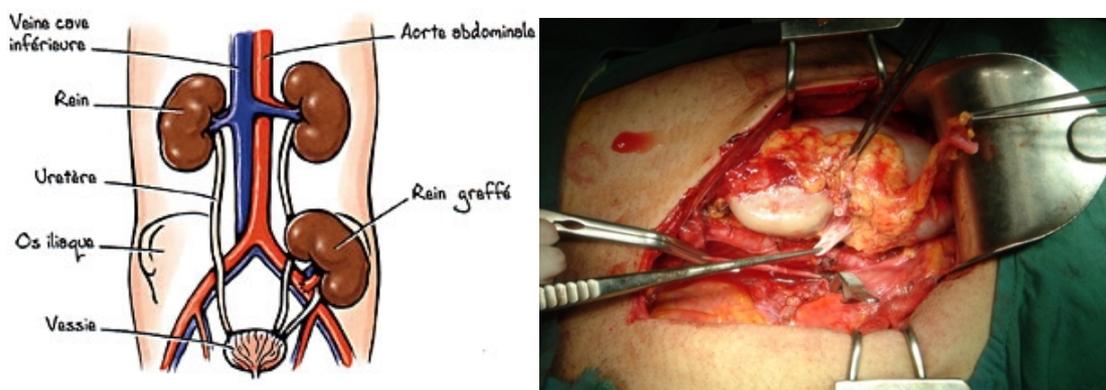
La dialyse péritonéale utilise une membrane naturelle, le péritoine. Un cathéter est implanté chirurgicalement dans la cavité abdominale et laissé à demeure. Le liquide de dialyse est injecté dans la cavité abdominale via ce cathéter. L'élimination des toxines urémiques et de l'eau est assurée par diffusion et convection entre le sang péritonéal et le liquide de dialysat. Deux techniques de dialyse péritonéale existent : 1) la DPCA (Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire) qui nécessite trois à quatre changements quotidiens du liquide de dialyse ; 2) la DPA (Dialyse Péritonéale Automatisée) où une machine assure le changement automatique du liquide de dialyse la nuit, durant le sommeil du patient. La dialyse péritonéale est réalisée à domicile, par le patient seul ou assisté d'une infirmière.



La dialyse péritonéale nécessite un cathéter intra-péritonéal à demeure pour réaliser des échanges pluri-quotidiens du liquide de dialysat infusé dans la cavité péritonéale

2. Transplantation rénale

La transplantation rénale est le seul traitement pouvant restaurer l'ensemble des fonctions rénales exocrines et endocrines. La récupération complète de ces fonctions rénales n'est cependant pas systématique et dépend de la qualité du greffon, du receveur, ainsi que de phénomènes immunologiques et vasculaires. Le greffon est implanté chirurgicalement en fosse iliaque droite ou gauche. Le rejet est prévenu à l'aide d'un traitement immunosuppresseur au long cours. En France, plus de 90% des greffons rénaux sont issus de donneurs en mort encéphalique, les autres provenant de donneurs vivants apparentés (Agence de la Biomédecine, 2012). Pour bénéficier d'une greffe rénale, il est nécessaire d'être inscrit sur la liste nationale d'attente de greffe rénale, gérée par l'Agence de Biomédecine. L'inscription sur liste fait suite à un bilan médical approfondi qui sélectionne les patients les plus jeunes et les plus sains. Ce traitement est supérieur à la dialyse en termes de survie et de qualité de vie, mais l'accès à la transplantation rénale est limité par la pénurie de greffons, avec un nombre de 4 candidats par greffon en France en 2010 (Agence de la Biomédecine, 2012). La greffe est dite préemptive si elle est réalisée avant la mise en place d'un traitement par dialyse.



La greffe rénale nécessite d'implanter chirurgicalement un rein exogène en fosse iliaque droite ou gauche. Le rejet du greffon est prévenu par des traitements immuno-suppresseurs au long cours.

3. Traitement « conservateur »

Il s'agit d'une option thérapeutique récente qui ne cherche pas à restaurer tout ou partie de la fonction rénale, mais vise à corriger ou minimiser les conséquences néfastes de l'IRCT. Cette approche évite le recours à l'épuration extra-rénale. Elle s'adresse principalement aux patients très âgés (75 ans ou plus) et porteurs de comorbidités. Ces patients sont particulièrement fragiles (*frail elderly*). Leur prise en charge en dialyse est complexe et s'accompagne souvent d'une altération importante de leur qualité de vie (Wu et al., 2004; Abdel-Kader et al., 2009; Kurella Tamura et al., 2009). En regard de ces inconvénients, leur espérance de vie en dialyse est modeste. Par exemple, la probabilité de survie en dialyse des patients de plus de 85 ans est estimée en France à 66 % à 1 an et 15 % à 5 ans (Agence de la Biomédecine, 2012).

Différents auteurs ont donc récemment défendu l'idée qu'un suivi médical régulier associé à l'utilisation des différents traitements médicaux disponibles, mais sans recours à l'épuration extra-rénale, pouvait constituer une option thérapeutique pour ces patients en IRCT. Une étude a ainsi montré que la prise en charge en dialyse n'offrait guère d'avantage en termes de survie chez les patients âgés de plus de 75 ans ayant deux comorbidités cardio-vasculaires ou plus (Murtagh et al., 2007). Dans une autre étude, les patients âgés en hémodialyse avaient une meilleure survie que les patients en traitement conservateur, mais le gain de vie correspondait uniquement à du temps passé à l'hôpital, pour les séances de dialyse ou une affection intercurrente (Carson et al., 2009).

Il existe peu de données épidémiologiques sur ce traitement car ce type de prise en charge est récent et non-identifié dans les données des registres. En effet, les patients sont inclus dans la majorité des registres nationaux à partir du moment où le traitement par épuration extra-rénale ou par greffe rénale débute.

C) L'IRCT et son traitement : un problème de santé publique majeur

1. Incidence et prévalence de l'IRCT

Les principales données épidémiologiques concernant l'IRCT traitée en France sont disponibles grâce à un réseau national coordonné par l'Agence de la biomédecine, appelé « Réseau, Épidémiologie, Information et Néphrologie (REIN) ». En 2010, 23 régions présentaient un enregistrement exhaustif des patients incidents traités pour IRCT, couvrant 64 millions d'habitants (soit 98 % de la population car il manque les DOM-TOM)^a.

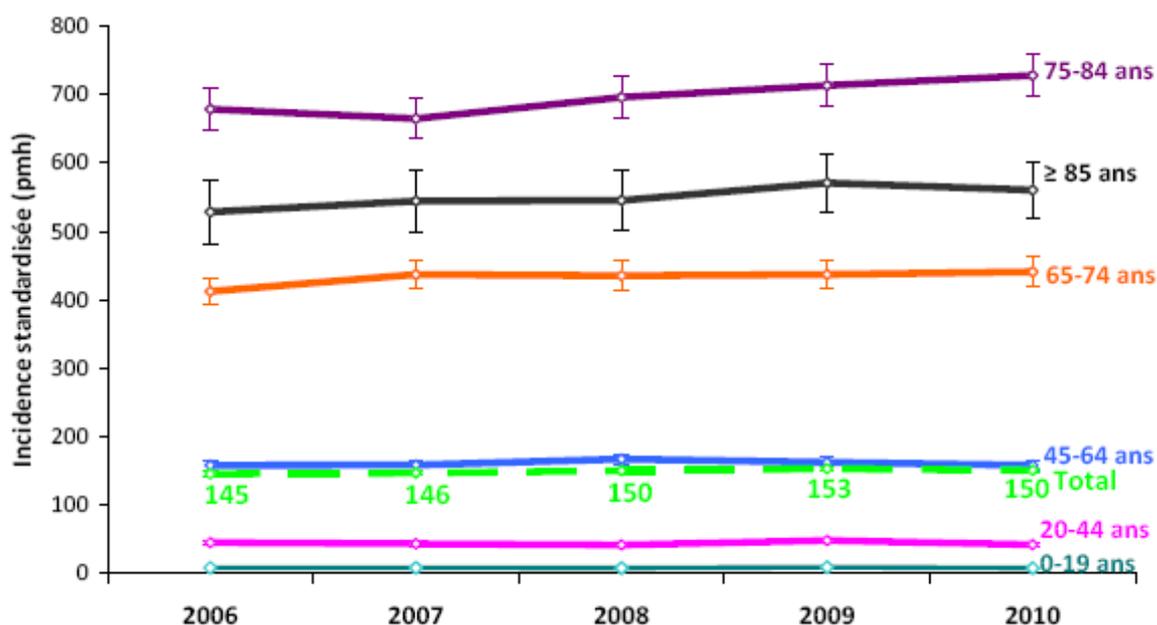


Figure 1 : Evolution de l'incidence standardisée de l'IRCT traitée par tranche d'âge dans les 12 régions ayant contribué au registre de 2005 à 2009 (taux standardisés sur la population française au 30/06/2009, par million d'habitants). Source : Rapport REIN 2010.

En 2010, le taux brut moyen d'incidence des patients recevant un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale était de 149 personnes par million d'habitants (pmh) pour les

a Alsace, Aquitaine, Auvergne, Basse Normandie, Bourgogne, Bretagne, Centre, Champagne-Ardenne, Corse, Franche Comté, Haute- Normandie, Ile de France, la Réunion, Languedoc-Roussillon, Limousin, Lorraine, Midi-Pyrénées, Nord-Pas de Calais, Pays de Loire, Picardie, Poitou-Charentes, Provence-Alpes Côte d'Azur et Rhône-Alpes

20 régions considérées. L'âge médian à l'initiation de la dialyse était de 71 ans. Parmi les 16 régions pour lesquelles des données exhaustives sur 5 ans étaient disponibles^b, on notait un accroissement annuel de 1,5 % de l'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale, mais cette tendance concerne principalement les patients les plus âgés ou avec un diabète.

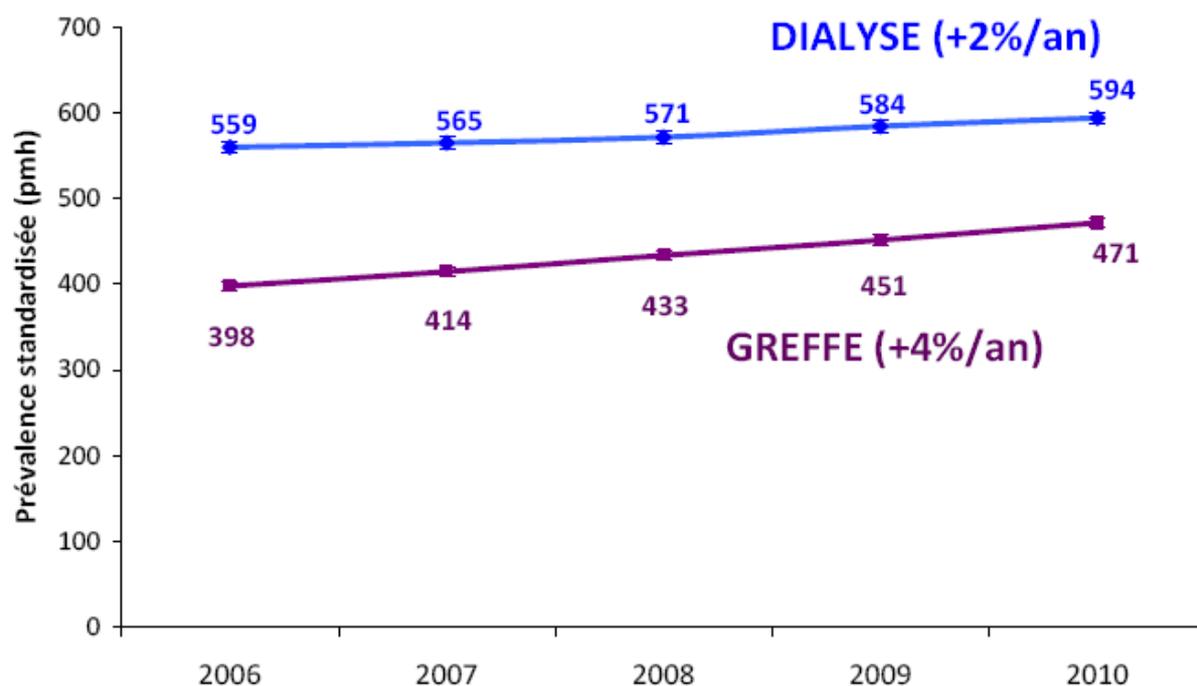


Figure 2 : Evolution de la prévalence globale standardisée de l'IRCT traitée par dialyse ou greffe entre 2005 et 2009 dans les 12 régions exhaustives contribuant au registre depuis au moins 5 ans (taux standardisés sur la population française au 31/12/2009 par million d'habitants)

La prévalence brute de l'IRCT traitée était estimée à 1060 pmh en France. Au 31 décembre 2010, environ 37430 personnes étaient traitées par dialyse et 29841 personnes étaient porteuses d'un greffon fonctionnel. Pour les 16 régions ayant des données exhaustives sur 5 ans, il existait une augmentation constante du nombre total de patients traités, estimée à 2% par an pour la dialyse et 4% par an pour la greffe (Agence de la Biomédecine, 2012).

^b Auvergne, Basse Normandie, Bourgogne, Bretagne, Champagne-Ardenne, Centre, Corse, Haute-Normandie, Ile-de-France, Languedoc-Roussillon, Limousin, Lorraine, Midi- Pyrénées, Nord-Pas de Calais, PACA et Rhône-Alpes

Cette augmentation de la prévalence et de l'incidence des patients traités pour IRCT en France est principalement expliquée par le vieillissement de la population et l'augmentation de la prévalence du diabète. Ces phénomènes sont communs à la plupart des pays occidentaux, avec des conséquences similaires sur la prévalence et l'incidence de l'IRCT traitée :

- En Europe, l'incidence de l'IRCT varie entre 89.1 phm (Islande) et 180.1 phm (Grèce) pour les pays disposant d'un registre national^c (ERA, 2008). L'incidence et la prévalence de l'IRCT augmente avec l'âge dans tous ces pays, avec une baisse de la prévalence pour les patients de plus de 85 ans, probablement du fait d'une mortalité plus élevée (page 25-35 du registre 2008).
- Aux États-Unis, le taux incident ajusté de l'IRCT a augmenté de manière constante entre 2000 et 2008 pour les patients âgés de plus de 75 ans, pour atteindre une incidence de 1718 pmh, alors qu'elle est estimée à 351 pmh pour la population totale. Dans la population de patients âgés de 65 à 74 ans, la prévalence de l'IRCT était proche de 6000 pmh en 2008, soit une augmentation de 25% par rapport à 2000 (USDRS, 2009).
- Les registres aux États-Unis et au Royaume-Uni, plus anciens, retrouvent une stabilisation de l'incidence de l'IRCT depuis 2006, après une constante augmentation principalement portée par les patients âgés de plus de 65 ans et les patients diabétiques (USDRS, 2009; Gilg et al., 2011).

2. Un coût humain important

L'IRCT a un impact majeur en termes de durée et de qualité de vie. La survie en dialyse est faible, avec une probabilité de survie à 5 ans estimée à 50% pour l'ensemble des patients incidents dialysés en France. Elle diminue avec l'âge des patients, passant de 91,9% pour les patients âgés de 20-44 ans à 14,81% pour les patients de plus de 85 ans (Agence de la Biomédecine 2012, page 138).

c Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, France, Grèce, Islande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Roumanie, Royaume-Uni, Suède

Quelque soit l'âge du patient, il existe une diminution de la qualité de vie en dialyse (Wu et al., 2004; Abdel-Kader et al., 2009). En effet, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale sont des traitements contraignants et ont un retentissement important sur l'organisation de la vie des patients :

- En hémodialyse, les patients doivent effectuer trois séances de dialyse par semaine, 52 semaines par an. Le temps consommé pour une séance est d'environ 6 heures, entre les transports jusqu'au centre de dialyse, l'installation, et la réalisation de 4 heures complètes de dialyse. Pour leurs vacances, les patients doivent s'assurer qu'un centre de dialyse les prendra en charge à proximité de leur lieu de vacances.
- En dialyse péritonéale, les patients doivent effectuer 4 échanges quotidiens du liquide de dialyse (en DPCA, environ 30 minutes par échange) ou une séance de dialyse nocturne (en DPA, environ 9 heures). Une pièce du domicile doit être aménagée pour la dialyse. Pour leurs vacances, les patients doivent emporter leur matériel de dialyse et poursuivre le traitement.

De plus, si la dialyse permet de survivre à l'IRCT, elle ne permet pas d'en empêcher complètement les conséquences cardio-vasculaires et osseuses, même si elle en ralentit l'évolution. Les patients dialysés développent donc des complications spécifiques de l'IRCT traitée, qui elles-mêmes retentissent sur la qualité de vie du patient.

Enfin, il existe un retentissement social non négligeable. Pour les patients jeunes, la mise en dialyse peut provoquer une perte d'emploi. La question de la greffe à donneur vivant apparenté peut soulever des questions éthiques délicates au sein des familles et entre les conjoints. Pour les patients plus âgés, la mise en dialyse peut provoquer ou accroître leur dépendance. Dans la pratique quotidienne, la mise en dialyse est toujours une épreuve difficile pour les patients.

3. Un coût socio-économique important

Les traitements de suppléance de l'IRCT sont des traitements très onéreux. En 2007, le coût moyen annuel par malade était évalué à 64 k€ pour la dialyse péritonéale, 89 k€ pour l'hémodialyse, 86 k€ l'année de la greffe rénale, puis 20 k€ les années suivantes (Blotière et al., 2010). Le coût annuel de la dialyse en France a été estimé à 2,1 milliards d'euros en 2007 (Benain et al., 2007). Une enquête réalisée en 2003 montrait que le coût de la dialyse représentait 2% de l'ensemble des dépenses du régime général (SROS, 2003).

Bien que les systèmes de paiement et de remboursement soient différents d'un pays à l'autre, le coût important des soins apportés aux patients en IRCT a été souligné dans la plupart des pays occidentaux. En France, les pouvoirs politiques s'inquiètent des conséquences financières potentielles de l'augmentation de l'incidence et de la prévalence de l'IRCT traitée. La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) ont ainsi saisi en 2011 la Haute Autorité de Santé sur le thème de « L'évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique en France » (étude en cours).

En parallèle, les sociétés savantes et les associations de patients s'organisent en proposant les « États Généraux du Rein », afin que les décisions politiques et organisationnelles à venir ne soient pas uniquement motivées par des considérations économiques (Laville et al., 2012).

II. Comment étudier et comparer les traitements de l'IRCT ?

Les traitements de l'IRCT ont un impact humain, médico-économique et social important. Une évaluation précise de l'efficacité respective de chacun des traitements disponibles, en termes de morbi-mortalité, apparaît nécessaire.

A) Différents types d'études sur la prise en charge de l'IRCT

1. Études comparant les traitements de l'IRCT

Il existe de nombreuses études scientifiques dédiées à la comparaison de différentes modalités de traitement publiées dans la littérature scientifique. Les trois principaux thèmes étudiés sont les suivants :

1. Comparaison entre hémodialyse et dialyse péritonéale. Il s'agit de la question la plus débattue dans la prise en charge de l'IRCT car les résultats des études sont contradictoires (Frimat et al., 2006; Vonesh et al., 2006; Liem et al., 2007; McDonald et al., 2009; Weinhandl et al., 2010; Quinn et al., 2011; Yeates et al., 2012).
2. Comparaison entre traitement par dialyse et par greffe rénale. Cette question fait moins débat. Il semble désormais acquis que la greffe rénale permet d'obtenir une meilleure survie et une meilleure qualité de vie chez les patients jeunes (Ojo et al., 1994; Wolfe et al., 1999; Rabbat et al., 2000; Merion et al., 2005). Ces résultats ont également été retrouvés chez des patients plus âgés (Bayat et al., 2010; Wong et al., 2012).
3. Comparaison entre traitement conservateur et dialyse chez les patients âgés et fragiles. Il s'agit d'une question scientifique plus récente, apparue dans les années 2000. Elle concerne les patients très âgés (75 ans ou plus) et porteurs de comorbidités, dont l'incidence en dialyse ne cesse d'augmenter. Cette question dépasse le seul cadre de la survie des patients. Le bénéfice en termes de survie apporté par la dialyse par rapport au traitement conservateur doit être mis en relation par le désavantage en termes de qualité de vie. Le gain de vie apporté par la dialyse est faible et il convient de le mettre en perspective avec la perte de qualité de vie que le traitement provoque.

2. Études sur le devenir des patients traités pour IRCT

Il existe également de nombreuses études ayant pour but d'identifier les facteurs qui peuvent influencer le devenir des patients en IRCT ou après que le traitement par dialyse ou greffe rénale ait été débuté. L'objectif est d'identifier les facteurs pronostics potentiellement accessibles à un traitement et les facteurs de confusion à prendre en compte lors de la comparaison des traitements de suppléance. Ces études sont regroupées en quelques grands thèmes :

- Survie en IRC stade 4-5 avant traitement par dialyse ou greffe
- Survie en hémodialyse
- Survie des patients en dialyse péritonéale
- Survie technique en dialyse péritonéale, c'est à dire la probabilité que le traitement par dialyse péritonéale soit poursuivi
- Survie des patients en greffe
- Survie du greffon rénal (ou probabilité de retour en dialyse après greffe rénale)
- Probabilité d'arrêt de dialyse

B) Problèmes méthodologiques

En médecine, les études comparant des traitements se basent principalement sur les essais cliniques, et l'essai clinique comparatif randomisé est la référence méthodologique de ce type d'étude. Les analyses des traitements de suppléance par dialyse ou greffe rénale n'ont pas pu appliquer ce type d'étude du fait de problèmes d'ordre méthodologique, spécifiques aux patients en IRCT.

1. Essai clinique randomisé

L'essai clinique randomisé est très difficilement applicable en IRCT en raison de problèmes liés au tirage au sort du traitement. Il n'est pas éthique de tirer au sort entre greffe et dialyse, la greffe étant supérieure en termes de survie et de qualité de vie. De plus, l'accès à la greffe est conditionné par la pénurie de greffons. Le tirage au sort entre dialyse péritonéale et hémodialyse est théoriquement possible mais aucune étude n'a réussi à le réaliser. En effet, les

contraintes subies par le patient sont différentes selon la modalité de dialyse et les patients refusent de ne pas pouvoir choisir. Une étude aux Pays-Bas a tenté d'utiliser cette méthode : 95% des patients ont refusé de participer et l'étude a été interrompue (Korevaar et al., 2003). La seule étude randomisée est une étude actuellement en cours Chine et dont les résultats seront disponibles pour 2017-2018 (ClinicalTrials.gov, 2012). La méthodologie de cette étude devra être analysée.

2. Biais d'indication des traitements de suppléance

Les patients inscrits sur liste d'attente de greffe sont des patients sélectionnés sur de nombreux critères, principalement médicaux (Kasiske et al., 1996; EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation), 2000; Knoll et al., 2005; Peraldi and Rieu, 2009). Dans toutes les études, les patients inscrits sur liste d'attente de greffe sont invariablement plus jeunes et en meilleure santé que les autres patients (Gaylin et al., 1993; Fritsche et al., 2000; Wolfe et al., 2000; Oniscu et al., 2003; Bayat et al., 2006). Il est donc difficile de comparer la survie entre les patients greffés et l'ensemble des patients dialysés.

L'indication des traitements par dialyse péritonéale ou hémodialyse est variable d'un pays à un autre, et d'un centre à l'autre au sein d'un même pays. Le traitement par hémodialyse est la modalité de dialyse théoriquement applicable chez tous les patients. A l'inverse, le traitement par dialyse péritonéale ne peut pas être proposé à tous les patients, mais il existe théoriquement peu de contre-indications à sa mise en route (HAS, 2007).

Les différences d'indications entre hémodialyse et dialyse péritonéale dépendent donc de nombreux paramètres non-médicaux : le système de soins du pays, les systèmes de remboursement de chaque modalité de dialyse, les habitudes des néphrologues, l'information délivrée au patient et la marge de choix qui lui est laissée, des phénomènes culturels... (Jager et al., 2004; Goovaerts et al., 2005; Mehrotra et al., 2005; Couchoud et al., 2008; Bouvier et al., 2009; Mendelssohn et al., 2009). Ainsi, la proportion de patients incidents en dialyse et traités par dialyse péritonéale varie de 7,7 % à 40,9 % dans les pays occidentaux (ERA, 2008, page 31).

Les patients traités par dialyse péritonéale ne sont donc pas les mêmes patients que ceux traités par hémodialyse. En France, il existe un système de remboursement de l'aide à domicile

pour assister les personnes dépendantes traitées par dialyse péritonéale. En conséquence, les patients traités par dialyse péritonéale sont, en France, plus âgés et porteurs de plus de comorbidités (Agence de la Biomédecine, 2012). A l'inverse, dans la plupart des autres pays occidentaux où cette aide n'existe pas, les patients traités par dialyse péritonéale sont souvent plus jeunes et porteurs de moins de comorbidités.

3. Solutions proposées dans la littérature néphrologique

En l'absence d'essai randomisé, les études comparant les différents traitements de l'IRCT sont des études observationnelles. Dans ce contexte, le biais d'indication des traitements par dialyse péritonéale, hémodialyse ou greffe constitue un problème majeur pour les comparer entre eux.

Concernant la comparaison des traitements par dialyse et greffe rénale, il existe un marqueur du biais d'indication du traitement par greffe rénale grâce à l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale. Afin de contourner ce biais, la solution qui semble admise par les différents auteurs consiste à n'inclure que les patients inscrits sur liste d'attente de greffe lors de l'analyse des différences de survie entre greffe et dialyse (Wolfe et al., 1999; Oniscu et al., 2005; Bayat et al., 2010).

Par contre, il n'existe pas de marqueur du biais d'indication des traitements par dialyse péritonéale ou hémodialyse. Les auteurs tentent donc de prendre en compte ce biais de manière indirecte, par un ajustement sur l'âge et les comorbidités ou l'utilisation d'un score de propension (Liem et al., 2007; McDonald et al., 2009; Weinhandl et al., 2010; Quinn et al., 2011; Yeates et al., 2012). L'analyse de ces études observationnelles fait donc souvent appel à des modèles multivariés, principalement le modèle semi-paramétrique à risques proportionnels de Cox. Les problèmes méthodologiques liés à ce modèle de régression et ses hypothèses, ou l'utilisation d'un score de propension ont déjà été étudiés (Nolph, 1996; Van Biesen et al., 2000b; Vonesh et al., 2004) et sont détaillées dans un travail récent (Villar and Ecochard, 2007). Brièvement, nous pouvons souligner que :

1. Le rapport des risques de décès en dialyse péritonéale et en hémodialyse n'est pas constant au cours du temps. Or le modèle de Cox fait justement l'hypothèse que le rapport des risques est constant (hypothèse dite des risques proportionnels).

2. Le score de propension modifie peu les résultats par rapport à un ajustement classique sur les comorbidités.
3. Il est nécessaire d'inclure exclusivement des patients incidents en dialyse et donc d'éviter d'utiliser des cohortes mélangeant des patients incidents et prévalents.

Les études comparant dialyse péritonéale et hémodialyse prennent en compte ces difficultés méthodologiques de manière variable, se basent sur des cohortes ou des registres, disposent d'un nombre plus ou moins exhaustif de covariables d'ajustement, elles-mêmes plus ou moins précises.

Il n'est donc pas surprenant que la comparaison de l'efficacité entre dialyse péritonéale et hémodialyse reste la question la plus débattue en néphrologie. Le point en cause reste le degré d'ajustement sur le biais de sélection entre hémodialyse et dialyse péritonéale, commenté récemment dans un éditorial du *Journal of the American Society of Nephrology* (Jaar, 2011).

III. Le problèmes des événements multiples

Au-delà des problèmes méthodologiques bien identifiés présentés ci-dessus, il existe un autre problème moins connu en néphrologie, lié à la survenue potentielle de plus d'un événement lors du suivi du patient. Il s'agit d'un problème spécifique aux analyses de survie et son étude dans le domaine de l'IRCT traitée sera le sujet central de ce travail.

Le terme d'analyse de survie n'est pas spécifiquement lié au décès. Il est utilisé en français pour toutes les études analysant le temps avant la survenue d'un événement donné (les anglosaxons utilisent le terme de *time-to-event data analysis*). Le terme d'analyse de survie sera donc utilisé indifféremment pour décrire les analyses étudiant la probabilité de survenue du décès, d'une greffe rénale, ou encore d'un transfert en hémodialyse tout au long de ce travail.

A) Analyse de survie classique

Une analyse de survie a pour objectif d'étudier le temps écoulé avant la survenue d'un événement, par exemple le décès du patient, et l'influence de covariables, comme un traitement, sur la survenue de cet événement. Pour plus de clarté, nous précisons ici quelques termes propres aux analyses de survie :

- Événement d'intérêt : l'événement étudié, par exemple le décès.
- Censure : une observation est dite censurée si le suivi prend fin et que l'événement d'intérêt n'a pas été observé. Le prototype de la censure correspond à la fin de l'étude : le patient est vivant et est resté sous le même traitement tout au long de l'étude.
- Temps de suivi : Temps écoulé entre l'inclusion du patient dans l'étude (par exemple le début du traitement de suppléance) et la fin du suivi, motivée soit par la survenue de l'événement d'intérêt, soit par une censure.

Dans les analyses de survie, les données observables sont représentées par le temps de suivi T , la survenue de l'événement D (cause d'arrêt), et possiblement un vecteur de covariables Z . Si un sujet n'a pas présenté l'événement étudié, alors $D = 0$ et l'observation est censurée. Dans une étude, chaque observation est donc déterminée par les deux éléments $\{T ; D=(0,1)\}$. Dans cette approche classique, ce type d'analyse ne peut prendre en compte qu'un seul événement.

Des outils statistiques bien établis permettent d'analyser ces données, comme la méthode de Kaplan-Meier pour estimer la probabilité d'événement au cours du temps, le test du log-rank pour comparer plusieurs groupes, le modèle de Cox pour les analyses multivariées (Therneau and Grambsch, 2001; Marubini and Valsecchi, 2004).

B) Définition du problème lié aux événements multiples^d

Les traitements de suppléance de l'IRCT sont complémentaires et les patients peuvent changer de modalités de traitement au cours du temps :

- Un patient en dialyse péritonéale peut être transféré en hémodialyse puis décéder plusieurs années plus tard en hémodialyse.
- Un patient en dialyse péritonéale peut être greffé, puis transféré en hémodialyse si la greffe dysfonctionne, être de nouveau greffé, puis de nouveau transféré en hémodialyse avant de décéder.

Nous proposons le diagramme Figure 3 pour représenter les possibilités de transition d'une modalité de traitement à une autre, le décès pouvant survenir à chaque étape de la prise en charge du patient.

^d Le terme d'événements multiples correspond au terme anglais de « *multiple outcome* ». Il est utilisé dans la situation où plusieurs événements distincts peuvent être observés au cours du suivi, chacun des événements étant à prendre en considération. Il faut le distinguer du terme « événements récurrents », qui correspond à la situation où l'événement d'intérêt est unique mais peut être observé plusieurs fois au cours du suivi chez un même patient.

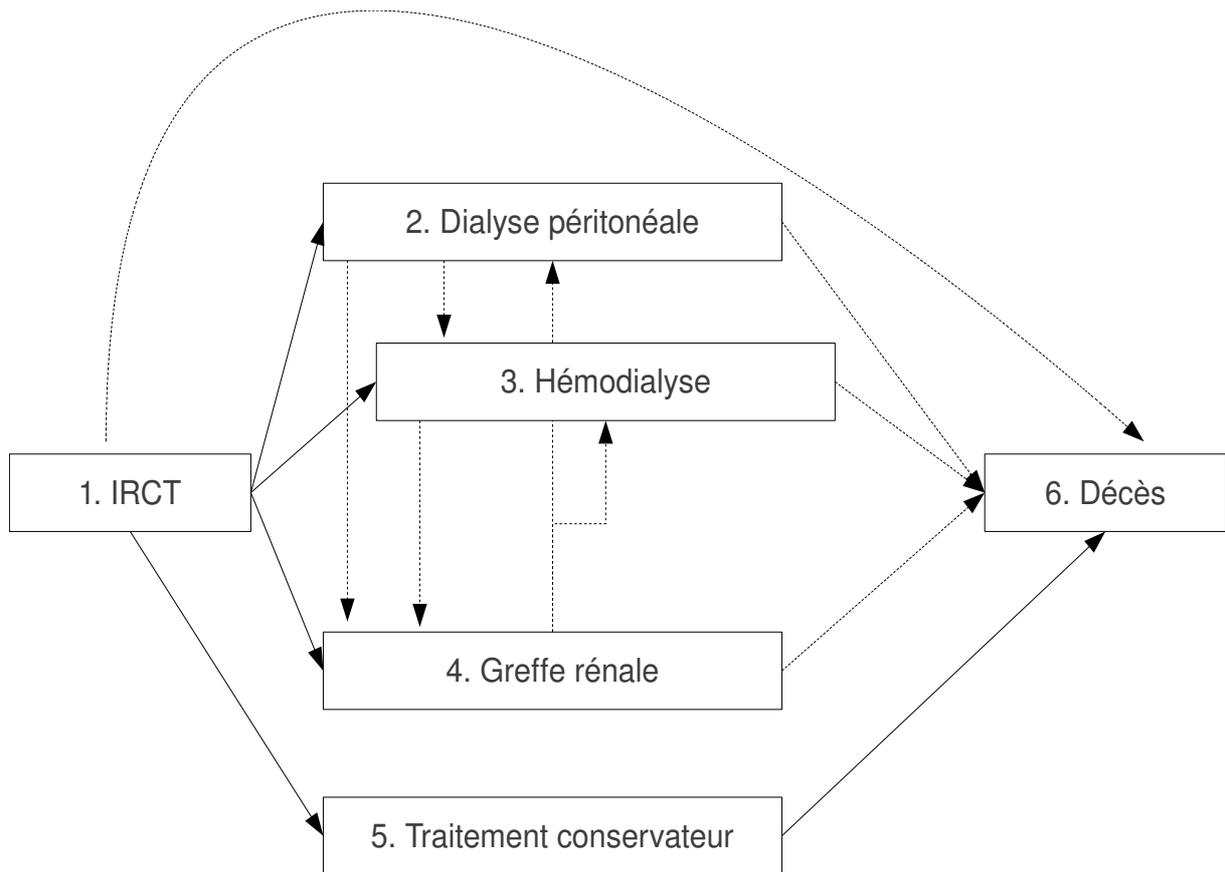


Figure 3: Diagramme représentant les possibilités de changement de modalités de traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) au cours du temps.

Si l'objectif est de déterminer la probabilité de survie liée à une modalité de traitement ainsi que les facteurs qui influencent cette survie, le changement de traitement semble essentiel à prendre en compte. Cependant, ceci ne peut pas être réalisé à partir d'une analyse de survie classique, car ces analyses ne peuvent prendre en compte qu'un seul événement. Le changement de traitement doit donc être soit censuré (le suivi s'arrête) ou ignoré (le suivi est poursuivi sans prendre en compte que le traitement a changé).

C) Exemple de la dialyse péritonéale : revue de la littérature

Afin d'illustrer le problème lié aux événements multiples, nous avons réalisé une revue de la littérature sur les analyses de survie en dialyse péritonéale. L'objectif était de déterminer comment les auteurs géraient les événements multiples dans leurs analyses statistiques. En effet, comme nous pouvons le voir en Figure 3, trois événements distincts peuvent survenir une fois le traitement par dialyse péritonéale débuté : le décès du patient (2 → 6), la transplantation rénale (2 → 4), le transfert en hémodialyse (2 → 3).

L'objectif de cette revue de la littérature était d'identifier les articles comprenant des analyses de survie en dialyse péritonéale, puis de déterminer les méthodes d'analyses statistiques utilisées dans ces articles.

1. Méthodes

Une recherche informatique a été conduite sur la base de données MEDLINE afin d'identifier les articles publiés entre 1985 et 2008 et comprenant des analyses de survie en dialyse péritonéale. Les termes MeSH suivants ont été utilisés dans les requêtes : "Peritoneal Dialysis/mortality " (terme majeur) AND soit "Proportional Hazards Models", soit "Survival Analysis", soit "Multivariate Analysis", NOT "Renal dialysis". Une autre requête comprenait les termes : "Peritoneal Dialysis/statistics and numerical data" AND "Treatment Failure". Seuls les articles en anglais ou en français et concernant les sujets adultes ont été retenus. Après cette première sélection, nous avons analysé chaque abstract et inclus uniquement les articles avec analyse de survie en dialyse péritonéale. Nous avons exclu les revues de la littérature et les articles concernant la survie des patients en IRCT ou en greffe. Les articles mélangeant les patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse, ou comparant hémodialyse et dialyse péritonéale, ont été secondairement exclus. Lors de la lecture de ces articles, nous avons ajouté les articles cités dans les références qui correspondaient à nos critères de sélection. Les articles issus d'une même cohorte, analysée à plusieurs intervalles différents, n'ont pas été regroupés si les définitions des censures et des événements étaient différentes entre les articles. Les articles ont alors été analysés selon une grille pré-établie et nous avons analysé la définition de l'événement d'intérêt, la définition des censures, ainsi que les méthodes d'analyse de survie utilisées.

2. Résultats

Notre recherche sur PUBMED a identifié 128 articles, dont 64 correspondaient à nos critères de sélection, puis 23 autres articles ont été ajoutés à partir des références des premiers articles. Au total, 87 articles comportant des analyses de survies sur des populations de patients en dialyse péritonéale ont été analysés. Le diagramme représentant la sélection des articles est représenté en Figure 4.

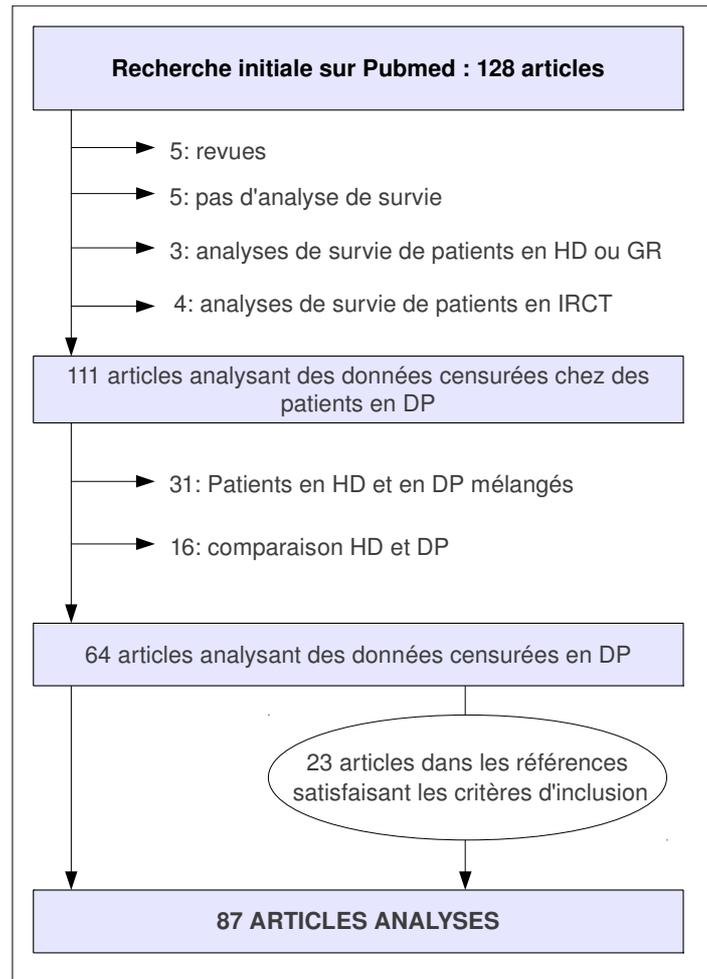


Figure 4: Diagramme représentant la sélection des articles lors de la revue de la littérature. DP : dialyse péritonéale ; HD : hémodialyse ; GR : greffe rénale ; IRCT : insuffisance rénale chronique terminale.

Tous les articles ont utilisé une méthode d'analyse classique, principalement la méthode de Kaplan-Meier, pour estimer et représenter la probabilité de décès en dialyse péritonéale.

Du fait des événements multiples, les auteurs ont le plus souvent défini deux types de survie : la "survie patient" associée au décès du patient, et la "survie technique" associée à la fin du traitement par dialyse péritonéale.

Pour la survie patient, le décès était toujours l'événement d'intérêt, mais il existait huit définitions différentes de cette survie, détaillées dans la figure 5 et le tableau 2. La période de traitement durant laquelle le décès était pris en compte variait avec la définition des censures : en dialyse péritonéale seulement (39,5%), en dialyse péritonéale et en hémodialyse avec différentes limites de temps après le transfert en hémodialyse (29,1%), et enfin en dialyse péritonéale, en hémodialyse et en greffe avec ou sans limite de temps (5,8%). La définition n'était pas précisée dans 22 (25,6%) articles. Pour la survie technique, trois définitions différentes ont été identifiées, résumées dans le tableau 1. La survie technique variait de la probabilité de transfert en hémodialyse (définition A) à la probabilité de rester vivant et traité par dialyse péritonéale tout au long du suivi (définition C).

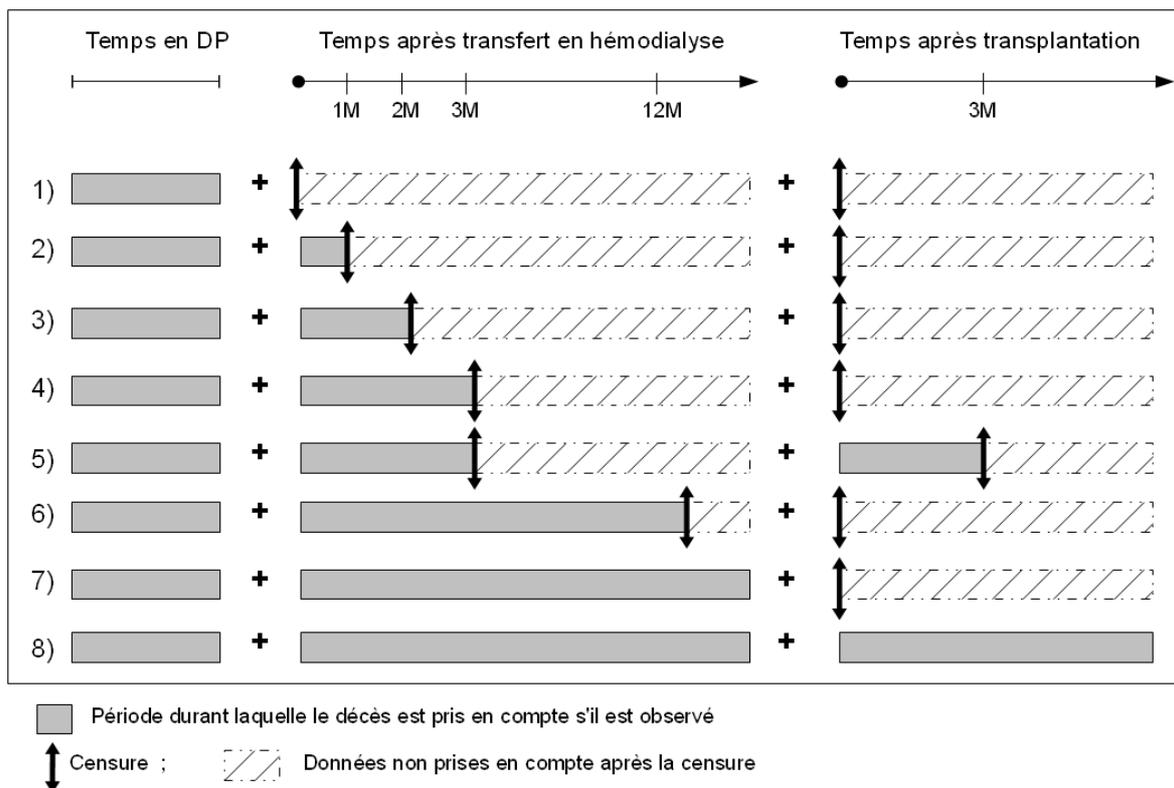


Figure 5: Diagramme représentant les différentes définitions de la censure pour la survie patient.

Survie Patient			
Définition	Événement = décès en :	Censure	Proportion
1	DP	Transfert en HD Greffe rénale	34 (39.5%)
2	DP HD jusque 30 jours après le transfert	Traitement par HD > 30 jours Greffe rénale	1 (1.2%)
3	DP HD jusque 60 jours après le transfert	Traitement par HD > 60 jours Greffe rénale	5 (5.8%)
4	DP HD jusque 3 mois après le transfert	Traitement par HD > 3 mois Greffe rénale	7 (8.1%)
5	DP HD jusque 3 mois après le transfert Greffe rénale jusque 3 mois après greffe	Traitement par HD > 3 mois Greffe rénale > 3 mois	2 (2.3%)
6	DP HD jusque 12 mois après le transfert	Traitement par HD > 12 mois Greffe rénale	1 (1.2%)
7	DP ou HD	Greffe rénale	11 (12.8%)
8	DP, HD, greffe rénale		3 (3.5%)
-	Non renseigné	Non renseigné	22 (25.6%)
Survie Technique			
A	Transfert en HD	Décès et Greffe rénale	21 (60%)
B	Transfert en HD et décès	Greffe rénale	7 (20%)
C	Tranfert en HD, décès et greffe rénale	Aucune	3 (9%)
-	Non renseigné	Non renseigné	4 (11%)

Tableau 2 : Définitions des événements et des censures utilisés dans les 87 articles analysés pour la survie patient et la survie technique. DP : dialyse péritonéale ; HD : Hémodialyse

3. Discussion

Les résultats de cette revue de littérature montrent que les événements multiples posent un réel problème aux auteurs dans les analyses de survie en dialyse péritonéale. En l'absence de solutions consensuelles ou de recommandations statistiques, les auteurs utilisent différentes définitions des événements et des censures, en accord avec leur propre point de vue. Cette approche nous semble avoir des inconvénients majeurs :

1. Dans l'analyse des données, chaque observation est déterminée par le temps de suivi T et la survenue de l'événement D (cause d'arrêt), $\{T ; D=(0,1)\}$. Si la définition de D change, alors T peut également changer. Supposons par exemple que le patient i soit

transféré en hémodialyse après 12 mois de dialyse péritonéale et décède 7 mois après son transfert. Le couple de données associé au patient i sera :

- $\{T_i = 12\text{m} ; D_i = 0\}$ pour la définition 1,
 - $\{T_i = 13\text{m} ; D_i = 0\}$ pour la définition 2,
 - $\{T_i = 14\text{m} ; D_i = 0\}$ pour la définition 3,
 - $\{T_i = 15\text{m} ; D_i = 0\}$ pour les définitions 4 et 5,
 - $\{T_i = 19\text{m} ; D_i = 1\}$ pour les définitions 6 à 8.
2. Les données $\{T, D\}$ sont à la base de tous les calculs statistiques dans les analyses de survie, que ce soit pour estimer les probabilités d'événements au cours du temps ou pour estimer l'association entre une covariable et la survenue de l'événement. Il apparaît donc clairement que, *pour un même jeu de données*, les résultats de l'analyse pourront être profondément différents selon la définition utilisée.
 3. Il existe un problème de nosologie flagrant : la réalité décrite et analysée sous les termes de « survie patient » et « survie technique » n'est pas la même selon la définition utilisée et donc d'une étude à l'autre.

Le problème des événements multiples n'est donc pas une question triviale, réservée aux statisticiens. Il apparaît clairement que les résultats des études publiées entre 1985 et 2008 et analysant la probabilité de décès des patients traités par dialyse péritonéale sont difficilement comparables entre eux du seul fait d'une mauvaise prise en compte des événements multiples dans les analyses statistiques.

De plus, les outils statistiques utilisés dans ces études ne prennent pas en compte les recommandations statistiques pour l'analyse des données de survie avec événements multiples. Il est donc possible que les résultats, en plus de ne pas être comparables, ne soient pas mathématiquement valides. Le point en cause est l'hypothèse d'indépendance liée à la censure, développée dans le chapitre ci-après.

D) Censure, hypothèse d'indépendance et risques concurrents

1. Définitions

Le problème des événements multiples dans les analyses de survie a été abordé dès les années 1970 dans la littérature statistique. Le terme de "risques concurrents" (*competing risks*) a été introduit : il s'agit d'événements survenant au cours du suivi et qui empêchent l'observation de l'événement d'intérêt ou modifient sa probabilité d'occurrence (Gooley et al., 1999; Kalbfleisch and Prentice, 2002).

Si un risque concurrent est observé durant le suivi des patients dans une étude, la question se pose de savoir s'il peut être traité comme un censure.

La problématique est alors celle de *l'hypothèse d'indépendance* liée à toute censure : le processus de censure doit être indépendant de l'événement d'intérêt. Cela signifie que le risque de présenter l'événement pour les individus censurés est égal au risque des individus restant dans l'étude (Putter et al., 2007). Il s'agit là d'une hypothèse très forte. Elle est violée dès que les individus sont censurés ou sortis de l'étude parce qu'ils semblent avoir un risque anormalement élevé (ou bas) de présenter l'événement d'intérêt par rapport aux autres patients ayant les mêmes covariables (Kalbfleisch and Prentice, 2002).

Si l'hypothèse d'indépendance est respectée, alors le risque concurrent peut être traité comme une censure. Cette approche a l'avantage de simplifier l'analyse statistique des données et de permettre une interprétation directe des résultats, sans prendre en compte l'occurrence du risque concurrent.

Si l'hypothèse d'indépendance est violée, le risque concurrent ne peut pas être traité comme une censure afin d'éviter les erreurs d'estimation et d'interprétation au cours de l'analyse statistique (Kalbfleisch and Prentice, 2002; Putter et al., 2007).

Il existe plusieurs approches développées et utilisées pour prendre en compte les risques concurrents, les plus fréquemment utilisées étant :

1. Estimation et régression sur la fonction de risque spécifique du décès et des risques concurrents (Lunn and McNeil, 1995; Putter et al., 2007)
2. Estimation des incidences cumulées brutes du décès et des risques concurrents, et

régression sur la fonction de sous-distribution de ces incidences cumulées (Fine and Gray, 1999; Kalbfleisch and Prentice, 2002)

3. Modèles multi-états, qui correspondent au cadre général des risques concurrents (Putter et al., 2007)

Deux autres méthodes ont été plus récemment décrites :

1. Estimation des probabilités conditionnelles du décès et des risques concurrents, et régression sur une fonction liée à ces probabilités conditionnelles (Pepe and Mori, 1993; Allignol et al., 2011a)
2. Estimation de la probabilité marginale du décès, c'est à dire celle qui aurait été observée si les risques concurrents n'existaient pas. Ce type d'estimation fait appel à des poids de probabilité inverse de censure (*Inverse Censoring Probability Weighting – ICPW*) (Robins and Finkelstein, 2000; Danieli et al., 2012). Il n'y a pas à notre connaissance de modèle de régression validé et disponible sous forme de programme pour ce type d'estimation.

Le but de ce travail n'est pas de détailler l'ensemble de ces outils statistiques. Chacune de ces approches répond à une question scientifique distincte en prenant en compte les risques concurrents de manières différentes. Quelque soit l'approche choisie, l'analyse statistique des données et l'interprétation des résultats sont plus complexes que dans une analyse de survie classique.

2. Vérification de l'hypothèse d'indépendance

La vérification de l'hypothèse d'indépendance apparaît donc comme essentielle avant de débiter toute analyse de survie avec risques concurrents. Cependant, il n'existe pas d'outils validés pour vérifier cette hypothèse. Cela tient principalement au fait que les données observées ne fournissent pas suffisamment d'éléments pour une telle vérification.

En effet, pour prouver la dépendance entre deux événements, il faudrait pouvoir déterminer les lois de distribution de ces événements et montrer qu'elles sont liées. Dans les analyses de survie avec risques concurrents, les données observables sont représentées par le temps de suivi T , la cause d'arrêt D , et possiblement un vecteur de covariables Z . Nous nous plaçons ici

dans la perspective des temps latents d'événements (*latent time failure*). Supposons que m événements ($1, 2, \dots, k, \dots, m$) puissent être observés. Dans cette perspective, nous admettons que, pour chaque patient, il existe m temps de suivis possibles $\{T_1, T_2, \dots, T_k, \dots, T_m\}$ correspondant au temps écoulé avant chaque événement k . Dans une étude, nous observons seulement $T = \min\{T_k\}$ et D . D est ici un index variable qui spécifie quel événement est survenu en premier. Si un sujet n'a présenté aucun événement étudié, alors $D = 0$ et l'observation est censurée, cette censure étant considérée comme indépendante de tous les autres événements.

Il n'est pas possible d'estimer les lois de distribution de chaque temps avant événement $\{T_1, T_2, \dots, T_k, \dots, T_n\}$ et leurs inter-relations si nous n'observons que : $T = \min\{T_k\}$ pour chaque sujet. La démonstration mathématique a été faite par Kalbfleisch et Prentice (Kalbfleisch and Prentice, 2002), page 259-62, chapitre 8.2). Afin de contourner ce problème, ces auteurs suggèrent que la dépendance entre deux événements peut être étudiée indirectement si il existe une variable qui évolue au cours du temps et est significativement associée aux deux événements (Kalbfleisch and Prentice, 2002). Il proposent même de tester la dépendance entre probabilité de décès et risque concurrent si il existe une covariable donnant l'évolution de la condition générale du patient :

- Supposons que nous disposons d'une variable « état général » qui donne à chaque temps de suivi l'état général du patient. Cette covariable évolue au cours du temps et l'altération de l'état général sera très probablement liée à la probabilité de décès.
- Kalbfleisch et Prentice proposent de tester l'association entre l'altération de l'état général et le risque concurrent pour déterminer, de manière indirecte, si la probabilité de décès et du risque concurrent sont indépendantes.

Un tel test supposerait d'avoir à disposition une évaluation répétée, précise, fiable et valide de l'état général du patient. Or ce type d'information n'est quasiment jamais disponible dans les analyses de survie.

IV. Objectifs de la thèse

Les traitements proposés au cours de la prise en charge de l'IRCT sont complémentaires mais sujets à des biais d'indication. Notre hypothèse est que ces biais d'indication sont source de dépendance entre les probabilités de survenue des événements au cours du suivi d'un patient en IRCT.

L'objectif de ce travail sera d'analyser cette dépendance, notamment entre les probabilités de décès en dialyse et de greffe rénale, et entre les probabilités de décès en dialyse péritonéale et de transfert en hémodialyse. Nous démontrerons les conséquences néfastes de la non-prise en compte de cette dépendance dans les analyses de survie en dialyse :

1. Nous montrerons tout d'abord que la méthode de Kaplan Meier n'est pas valide en présence de risques concurrents dépendants, alors qu'elle est la méthode préférée des auteurs en néphrologie pour estimer la probabilité de décès des patients en dialyse.
2. Nous démontrerons ensuite que la greffe rénale est bien un risque dépendant pour le décès en dialyse. Notre démonstration utilisera un marqueur intermédiaire de cette dépendance, l'inscription sur liste, que nous analyserons à l'aide d'un modèle multi-états.
3. Nous étudierons enfin la dépendance entre transfert en hémodialyse et décès en dialyse péritonéale. Il n'y a pas de marqueur intermédiaire de cette dépendance et notre étude associera donc une analyse de données de registre complétée par un questionnaire réalisé auprès des néphrologues pratiquant la dialyse péritonéale en France.

Chapitre II -

Méthode de Kaplan-Meier

et risques concurrents dépendants

I. Contexte et motivation de l'étude

Le sujet de ce premier article concerne l'estimation de la probabilité de décès, de transfert en hémodialyse et de greffe rénale dans les analyses de survie en dialyse péritonéale. Il s'agit des trois principaux événements qu'un patient peut présenter une fois la dialyse péritonéale débutée.

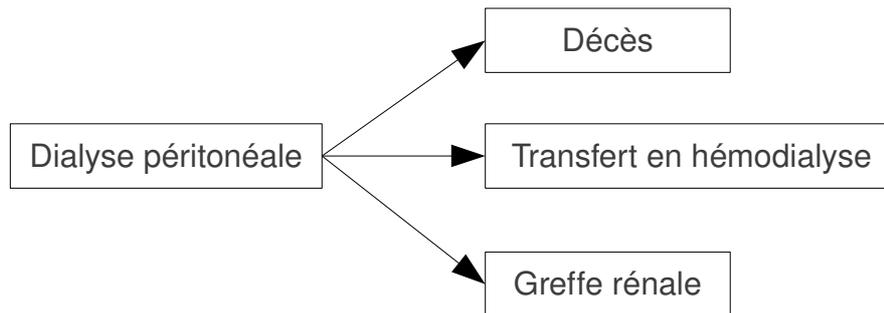


Figure 6: Principaux événements pouvant être observés après l'initiation de la dialyse péritonéale

Si l'objectif d'une étude est d'estimer la probabilité de décès en dialyse péritonéale, alors le transfert en hémodialyse et la greffe rénale en empêchent l'observation et devraient être considérés comme des risques concurrents. De même, si l'objectif d'une étude est d'estimer la probabilité de transfert en hémodialyse, alors le décès et la greffe rénale en empêchent l'observation et devraient être considérés comme des risques concurrents.

Comme nous l'avons vu dans la revue de la littérature, la méthode la plus connue et la plus utilisée pour l'estimation de la probabilité d'événement en dialyse péritonéale est la méthode de Kaplan-Meier. Cette méthode d'analyse ne peut prendre en compte qu'un seul événement dans les calculs et les risques concurrents sont traités comme des censures. Conformément à l'hypothèse d'indépendance, le transfert en hémodialyse et la greffe rénale sont considérés comme indépendants du décès. Cette hypothèse est peu réaliste car les patients greffés sont systématiquement plus jeunes et en meilleure santé que les patients restant en dialyse (Oniscu et al., 2003; Bayat et al., 2006) ; les patients transférés en hémodialyse le sont en raison d'un

problème avec la dialyse péritonéale, quel qu'il soit (Jaar et al., 2009).

Les travaux menés par Kalbfleisch et Prentice ont clairement démontré qu'en cas de violation de l'hypothèse d'indépendance, l'estimateur de Kaplan-Meier n'était pas valide (Kalbfleisch and Prentice, 2002). De plus, la méthode de Kaplan-Meier a été critiquée à de nombreuses reprises dans la littérature statistique et épidémiologique du fait d'erreurs d'estimation en présence de risques concurrents (Gooley et al., 1999; Satagopan et al., 2004; Kim, 2007). Dans cette situation, l'estimation de l'incidence cumulée brute de l'événement par la méthode de Kalbfleisch et Prentice a été recommandée (Putter et al., 2007).

Ces démonstrations ont peu pénétré le milieu néphrologique. De plus, nous nous sommes rendus compte au cours de présentations en congrès^e qu'une assertion était assez répandue en néphrologie : « la méthode de Kaplan-Meier estime la probabilité virtuelle de décès qui aurait été observée si les risques concurrents n'existaient pas. » Nous nous sommes également intéressés à la validité de cette assertion dans ce travail.

L'objectif de cet article est de montrer que l'estimateur de Kaplan-Meier n'est pas adapté aux analyses de survie en dialyse péritonéale du fait de la présence de risques concurrents dépendants. Nous réaliserons notre démonstration en deux étapes :

1. Nous comparerons tout d'abord les estimations des probabilités de décès, transfert en hémodialyse et greffe rénale obtenues par les méthodes de Kaplan-Meier et de Kalbfleisch et Prentice.
2. A partir d'une simulation, nous comparerons ensuite la probabilité de décès estimée par la méthode de Kaplan-Meier à la probabilité de décès qui aurait été observée si les risques concurrents dépendants n'existaient pas.

e Il s'agit principalement de discussions lors de la présentation affichée au congrès de l'ERT-EDTA, Munich 2010. Une question et une discussion allaient également dans ce sens lors de la présentation orale au congrès de l'ASN, Denver 2010.

II. Estimation des incidences cumulées

A) Méthode de Kaplan-Meier

La méthode de Kaplan-Meier estime l'incidence cumulée de chaque événement k (IC_k) de la manière suivante:

$$S_k(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_{kj}}{n_j}\right)$$

$$IC_k(t) = 1 - S_k(t)$$

où $S_k(t)$ est la survie estimée pour l'évènement k , d_{kj} le nombre d'évènements de type k survenant au temps t_j , n_j le nombre de sujets exposé au risque au temps t_j et donc n'ayant présenté aucun événement auparavant. Les autres événements ne sont pas pris en compte et considérés comme des censures.

B) Méthode de Kalbfleisch et Prentice

La méthode de Kalbfleisch et Prentice permet d'estimer IC_k en prenant en compte les risques concurrents selon un calcul en deux temps :

- 1) Estimation de la survie sans événement (SSE)

$$SSE(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

où d_j est le nombre d'évènements et n_j est le nombre de sujets exposé au risque au temps d'évènement t_j . Tous les événements sont pris en compte indépendamment de leur nature.

2) Estimation de IC_k

$$h_k(t_j) = \frac{d_{kj}}{n_j}$$

$$IC_k(t) = \sum_{j:t_j \leq t} p_k(t_j) ; p_k(t_j) = h_k(t_j) * SSE(t_{j-1})$$

où $h_k(t_j)$ est la fonction de risque spécifique discrétisée de l'évènement k , d_{kj} le nombre d'événements de type k , n_j le nombre de sujets exposé au risque, $p_k(t_j)$ la probabilité de survenue de l'évènement k , tous déterminés à chaque temps t_j d'évènement de type k .

L'article est disponible en accès libre sur le site internet de BMC Nephrology à l'adresse suivante : <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/13/31/abstract>

La mise en forme définitive de l'article par l'éditeur n'était pas terminée lors de la rédaction de ce travail. Nous présentons donc ci-dessous l'article tel qu'il a été soumis et accepté.

Overestimation of the probability of death on peritoneal dialysis by the Kaplan-Meier method: advantages of a competing risks approach

Jean-Baptiste Beuscart, MD,^{1,2,3§} Dominique Pagniez, MD,³ Eric Boulanger, MD, PhD,¹ Celia Lessore de Sainte Foy, MD,³ Julia Salleron,^{1,2} Luc Frimat, MD, PhD⁴ and Alain Duhamel, PhD^{1,2}

¹University of Lille, Lille, France;

²Department of Biostatistics, EA2694, UDSL, Lille, France;

³Nephrology Department, CHU Lille, France;

⁴Nephrology Department, EA 4003, INSERM CIC-EC CIE6, Nancy University, Nancy, France

[§]Corresponding author

Corresponding author's address

Jean-Baptiste Beuscart, CERIM, EA 2694, Faculty of Medicine, Research Department, 1 Place Verdun, F-59045 Lille CEDEX, France. Phone: +33 3 2044 5725; Fax: +33 3 2044 6034

Email addresses

JBB: jean-baptiste.beuscart@univ-lille2.fr

DP: dpagniez@chru-lille.fr

EB: dreboulanger@hotmail.com

CLSF: c.lessore@gmail.com

JS: julia.salleron@univ-lille2.fr

LF: l.frimat@chu-nancy.fr

AD: aduhamel@univ-lille2.fr

Abstract

Background: In survival analysis, patients on peritoneal dialysis are confronted with three different outcomes: transfer to hemodialysis, renal transplantation, or death. The Kaplan-Meier method takes into account one event only, so whether it adequately considers these different risks is questionable. The more recent competing risks method has been shown to be more appropriate in analyzing such situations

Methods: We compared the estimations obtained by the Kaplan-Meier method and the competing risks method (namely the Kalbfleisch and Prentice approach), in 383 consecutive incident peritoneal dialysis patients. By means of simulations, we then compared the Kaplan-Meier estimations obtained in two virtual centers where patients had exactly the same probability of death. The only difference between these two virtual centers was whether renal transplantation was available or not.

Results: At five years, 107 (27.9%) patients had died, 109 (28.4%) had been transferred to hemodialysis, 91 (23.8%) had been transplanted, and 37 (9.7%) were still alive on peritoneal dialysis; before five years, 39 (10.2%) patients were censored alive on peritoneal dialysis. The five-year probabilities estimated by the Kaplan-Meier and the competing risks methods were respectively: death: 50% *versus* 30%; transfer to hemodialysis: 59% *versus* 32%; renal transplantation: 39% *versus* 26%; event-free survival: 12% *versus* 12%. The sum of the Kaplan-Meier estimations exceeded 100%, implying that patients could experience more than one event, death and transplantation for example, which is impossible. In the simulations, the probability of death estimated by the Kaplan-Meier method increased as the probability of renal transplantation increased, although the probability of death actually remained constant.

Conclusion: The competing risks method appears more appropriate than the Kaplan-Meier method for estimating the probability of events in peritoneal dialysis in the context of univariable survival analysis.

Background

Patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD) can be treated by peritoneal dialysis (PD), hemodialysis (HD) or renal transplantation. The efficacy of PD is frequently assessed from the patient survival, estimated by the Kaplan-Meier method and compared to patient survival on HD using the Cox proportional-hazards model [1, 2]. In these survival analyses, patients on PD may encounter three outcomes: transfer to HD, renal transplantation, or death. The Kaplan-Meier method can only take into account one of these events. The validity of the estimations made using this approach for patients on PD is therefore questionable.

A competing risk is an event which either hinders the observation of the event of interest, or modifies its probability of occurrence [3, 4]. In the survival analysis of PD patients, renal transplantation or transfer to HD may hinder the observation of death [1,2,5]. Transplantation or transfer to HD should therefore be considered as competing risks, which may influence the calculations and therefore the results of the survival analysis [6].

Analysis of time-to-event data when competing risks are present requires specific methods because standard approaches can lead to estimation and interpretation errors [3, 7, 8]. For instance, in other fields of medicine such as cancer research and cardiology, or even in renal transplantation, the Kaplan-Meier method has been shown to overestimate the probability of death in comparison with the more specific competing risks method [8–11].

The purpose of the present study was to assess the validity of the survival estimations in PD obtained by the Kaplan-Meier method compared to the competing risks method developed by Kalbfleisch and Prentice in a cohort of 383 PD patients. The Kaplan-Meier method is often considered to estimate the survival that would be observed in the absence of transfer to HD or transplantation. We used simulations to investigate this assumption, and also tested the competing risks approach under the same conditions.

Methods

1. Patients

This study was performed at the Lille University Medical Center Nephrology Department (France). All consecutive incident patients starting PD treatment between January 1, 1992, and July 1, 2007 were included in the study. The cut-off date was January 1, 2008. Data on age, gender, diabetic status and primary renal diagnoses were collected at baseline. The primary renal diagnosis was classified according to the French renal epidemiology and information network [12]. Follow-up ended in the event of death, transfer to HD or renal transplantation, transfer to another center, recovery of renal function, or at termination of the study. The study was approved by the Ethics Committee for Medical Research of the university hospital of Lille (Correspondant Informatique et Liberté, number 701012-GD).

2. Statistical methods

The current paper only focuses on univariate methods for survival analysis. Two approaches can be used in the survival analysis of PD patients. In the intention-to-treat approach, death is

taken into account if it occurs during PD or after transfer to HD [1, 2]. In this approach, renal transplantation is a competing risk. In the as-treated approach, death is only taken into account if it occurs during PD. In this approach, both transplantation and transfer to HD are competing risks [5]. The analyses of real data were performed according to an as-treated approach, in order to illustrate the three different events that could occur in PD patients: death, transfer to HD, or renal transplantation.

Estimation of event-free survival and cumulative incidences

Event-free survival is the probability of being free from any event, which corresponds here to the probability of staying alive on PD. All events are taken into account in this survival estimation, so that there is no competition between events. It can be assessed by the Kaplan-Meier method [4, 7]. The events analyzed in the study were death, transfer to HD, and renal transplantation. Alive at cut-off date, transfer to another center, and recovery of renal function were censored.

The cumulative incidence function of cause k is defined by the probability of failing from cause k before time t [3, 7]. The cumulative incidence function was estimated by both the Kaplan-Meier and the competing risks methods for the following causes: death during PD, transfer to HD, renal transplantation. With the Kaplan-Meier method, only the event of interest was taken into account and all other events were censored at the time of the event. For example, to estimate the cumulative incidence of death during PD, the following events were censored: transfer to HD and renal transplantation. With the competing risks method, death during PD, transfer to HD, and renal transplantation were considered as competing risks. The cumulative incidence function was estimated for each of these outcomes using the approach of

Kalbfleisch and Prentice, which takes into account all events in the calculations made through event-free survival [4]. As recommended, the duration shown on the curves (Figs 1 to 5) was stopped if less than 10% of the patients were still under follow-up [13]. We conducted a sensitivity analysis by separating the cohort into two subgroups according to the date of inclusion: early inclusion between 1992 and 1999, and late inclusion between 2000 and 2007.

Sum of probabilities

Death, transfer to HD, or renal transplantation were the only three events that could occur in a given patient. In their absence, patients were still alive on PD. By definition, these four states are mutually exclusive: a patient cannot simultaneously die and be transferred to HD, or be alive on PD and have a renal transplant. Therefore, at all time points, the sum of these probabilities must be equal to one.

3. Simulations with or without the availability of renal transplantation

The aim was to compare the survival estimates obtained for two identical cohorts, one with the presence and the other with the absence of competing risks. Such real data are not available for dialysis, because randomized controlled trials comparing dialysis alone to dialysis plus transplantation have never been carried out for ethical reasons. We therefore simulated two different situations in two virtual centers. To simulate an intention-to-treat analysis, which is the preferred approach in the survival analysis of patients on PD, two events only were taken into account: death or renal transplantation. The simulation was based on specific characteristics (age and the presence or not of diabetes) of the 383 patients in our cohort.

In virtual center 1, renal transplantation was not available. We used a Cox-Gompertz model to simulate the survival time for each patient [14]. The parameters of the model were calculated to closely simulate data from Japan, where the renal transplantation rate is low [15]. We set a similar hazard ratio (HR) for death to that obtained for our cohort using a Cox model: $HR=2$ for diabetes, $HR=3$ for age between 60 and 75 years, $HR=9$ for age over 75 years.

In virtual center 2, patients had the same survival times as in center 1, the difference being that renal transplantation was available. It has been reported that patients on the waiting list have a higher survival time than other patients [16], while age and the presence of diabetes have been shown to influence access to renal transplantation [17, 18]. Therefore, for each patient i , the probability p_i of being placed on the waiting list decreased with older age, the presence of diabetes, and lower survival time. Registration status (on the waiting list or not) was then generated for each patient i using a Bernoulli distribution for parameter p_i . For patients on the waiting list, waiting times were simulated with a Gompertz model. All parameters were set to closely simulate registration on the waiting list and waiting times in France [19]. If the waiting time was shorter than the survival time, renal transplantation was observed. If the waiting time was longer than the survival time, or if the patient was not on the waiting list, death was observed with the same survival time as in that in center 1.

We compared the Kaplan-Meier estimations made for the two virtual centers with the Log rank test. To avoid a biased conclusion reached on the basis of a single simulation, the latter was repeated 100 times and the results were averaged. Six different simulations (repeated 100 times) were carried out to obtain six different proportions of patients on the waiting list in center 2: 5, 10, 20, 30, 40, and 50% of the population on dialysis. Lastly, we used the Kalbfleisch and Prentice method to estimate the cumulative incidences of death and renal

transplantation in the two virtual centers.

Software

All statistical calculations were carried out using R software (R Development Core Team [2009], R: A language and environment for statistical computing) with the “Survival” and “Cmprsk” packages.

Results

PATIENTS AND OBSERVED OUTCOMES

Three hundred and eighty-three consecutive incident patients were included in the study. Patient characteristics were presented in Table 1. At five years, 107 patients (27.9%) had died during PD treatment, 109 (28.4%) had been transferred to HD, 91 (23.8%) had undergone renal transplantation, and 37 (9.7%) were still on PD. The other 39 (10.2%) patients had a shorter duration of follow-up, and their data had been censored when they were still alive on PD (33 patients), upon transfer to another center (three patients), or after recovery of renal function (three patients). The median follow-up period was 15.7 months (interquartile range: 8.6–24.7).

EVENT-FREE SURVIVAL AND CUMULATIVE INCIDENCE ESTIMATIONS

Death was taken into account during PD only, in terms of as-treated analysis. Event-free survival, which corresponds to the probability of staying alive on PD, was estimated at 12% at five years, as shown in Figure 1A. The probability of remaining alive on PD decreased rapidly due to the high rate of events, evenly distributed between death, transfer to HD, and renal

transplantation.

Cumulative incidence curves for each event estimated by the Kaplan-Meier and Kalbfleisch and Prentice methods are shown in Figure 1B-D. With the Kaplan-Meier method, the cumulative incidence estimations for death during PD, transfer to HD, and renal transplantation were systematically higher than the observed proportion of events: 50% vs 27.9%, 59% vs 28.4%, and 39% vs 23.8%, respectively. Conversely, with the competing risks method, at five years, the cumulative incidence estimations for death during PD, transfer to HD and renal transplantation amounted to 30%, 32% and 26% respectively. This finding was in accordance with the observed proportion of events, taking into account censored observations.

With the Kaplan-Meier method, the 109 patients transferred to HD and the 91 renal transplantations were censored to estimate the probability of death during PD. These 200 patients (51.6%) were considered to have the same risk of dying during PD as those patients still on PD. This led to a difference in the estimation of the cumulative incidence of death between the Kaplan-Meier method and the competing risks method, which amounted to 20% at five years. The sensitivity analysis showed that the results were similar for death and transfer to HD between the early- and late-inclusion patients (data not shown).

The sums of the reported probabilities at time t , estimated using both methods, are shown in Figure 2. With the Kaplan-Meier method, this sum rapidly exceeded one. At five years, it amounted to 160%: 12% of patients would be still alive on PD, 50% would have died, 59% would have been transferred to HD, and 39% would have been transplanted. This meant an expected number of events per patient that was greater than one at five years, which is not possible. In contrast, the sum of probabilities using the competing risks method amounted to

one at all times.

SIMULATIONS

Simulations were used to compare the survival estimations obtained for two identical cohorts in different competing risks settings. We simulated two virtual centers where patients had exactly the same characteristics and the same probability of death. The only difference between these two virtual centers was whether renal transplantation was available (center 2) or not (center 1). Death was taken into account on both PD and HD, according to an intention-to-treat analysis. One hundred simulations were carried out, and the results were averaged. In virtual center 1, where renal transplantation was not available, the median survival time was 6.3 ± 0.3 years. In virtual center 2, the mean number of patients on the waiting list was $145 (38\%) \pm 7$ patients. The median waiting time before transplantation was estimated at 2.5 ± 0.2 years.

The cumulative incidence of death estimated by the Kaplan-Meier method is shown in Figure 3. The probability of death was exactly the same in the two virtual centers but the estimated cumulative incidence of death was significantly higher in virtual center 2, where transplantation was available ($P < 0.001$ for each simulation). In the latter center, 131 patients underwent renal transplantation during the first 10 years. These observations were censored at the time of transplantation. In virtual center 1, the 131 corresponding patients were long-term survivors, as 105 of them remained on dialysis for more than five years, and 60 of them for more than 10 years.

The influence of censoring renal transplantation in the Kaplan-Meier estimations increased with the proportion of patients on the waiting list. The gap between the two cumulative

incidence curves increased from 1.5% to 18% at ten years, when the proportion of patients on the waiting list had increased from 5% to 50% (data not shown).

With the competing risks method, the cumulative incidence of death was systematically lower in virtual center 2 than in virtual center 1, as shown in Figure 5. After transplantation, patients in virtual center 2 were no longer considered at risk of death during dialysis. If the curves had been continued until the last death event, the cumulative incidence of death would have reached 100% in virtual center 1 and 65% in virtual center 2, the 35% difference between the two centers corresponding to the transplanted patients.

Discussion

In our study, the Kaplan-Meier method overestimated the probability of each event, i.e. death, transfer to HD, or renal transplantation during PD. This approach takes only one event into account, the other events being censored [3, 4]. When the event investigated was death, patients censored because of transfer to HD or renal transplantation were considered to be withdrawn alive on PD, which led to an overestimation of the probability of death during PD. When the event studied was transfer to HD or renal transplantation, patients who died were censored and considered to be withdrawn alive on PD. The sum of probabilities thus exceeded one, implying that more than one event could occur in a given patient. This is not possible in real terms, as for example a patient cannot first die during PD then later have a renal transplantation.

The competing risks method provided accurate estimations of event probabilities when applied to our study cohort. In particular, the sum of the estimated probabilities amounted to one at all times. Our results showed that in the PD setting, crude cumulative incidences of

each event could be estimated by means of the Kalbfleisch and Prentice method. Using this approach, patients who experienced an event were no longer at risk of death during PD. Consequently, cumulative incidence curves should not be interpreted alone [4, 7]. For instance, the interpretation of the cumulative incidence of death must take into account the cumulative incidence of renal transplantation and transfer to HD.

The Kaplan-Meier method is frequently considered to estimate the virtual survival rate in PD, i.e. that which would be observed in the absence of any competing risk. However, the results of our simulations were not consistent with this assumption. The probability of death estimated when renal transplantation was censored (center 2) was systematically higher than that estimated when renal transplantation was not available (center 1). This was due to the independence assumption underlying the censoring process, which assumes that individuals censored at time t have the same probability of developing the event of interest beyond time t as those who remain in follow-up [4, 7, 20]. Patients excluded because of renal transplantation were thus assumed to have the same risk of death as patients still in follow-up. This assumption does not hold true for dialysis: patients on the waiting list are younger, healthier, and have a better chance of survival than other patients [16–18]. These results revealed a second problem when dealing with the probability of death on PD, namely that the case-mix of patients remaining in the study changes when the patients who are relatively healthy undergo renal transplantation, leaving those with a worse prognosis on dialysis.

The use of the competing risks method is recommended in clinical settings where dependent events are present [3, 4, 7]. However, the method of Kalbfleisch and Prentice is also unable to estimate the virtual survival rate in PD. In our simulations, the probability of death estimated by this method was indeed lower when renal transplantation was available (center 2) than

when it was not (center 1). The estimations of cumulative incidence of death made by the Kalbfleisch and Prentice method in virtual center 2 were correct, but they cannot be interpreted alone. In fact, the lower incidence of death observed in Figure 5B in center 2 was the consequence of a high incidence of renal transplantation in this virtual center. Transplantation has been shown to offer a survival advantage compared to dialysis, and the lower probability of death on dialysis might be considered a successful outcome [16, 21]. Taken as a whole, these results suggest that the competing risks method should become the method of choice in PD survival analysis. The use of competing risks methods may also be considered in nephrology in general, as the problem of competing risks occurs frequently in many other groups of patients. For example, the competing risk of renal transplantation is also a factor to be taken into consideration when analyzing survival of HD patients, or the competing risk of dialysis initiation when analyzing survival of patients with chronic kidney disease, or the competing risk of death with a functioning transplant when analyzing the allograft survival in transplanted patients.

The efficacy of PD is frequently assessed on the basis of patient survival and technical survival, estimated by the Kaplan-Meier method. The transplantation rate varies greatly between countries or centers [17, 22]. As shown in our study, centers with a high transplantation rate may be penalized if their results for dialysis are represented by these estimations. To compare PD centers, it would be useful to estimate the survival observed in the absence of transfer to HD and renal transplantation. To estimate this survival in a dependent, competing risks setting such as PD, fairly strong assumptions have to be made and more sophisticated methods are required [23, 24]. The Kaplan-Meier method cannot achieve this, and should only be used to estimate event-free survival [4, 7].

We applied the Kaplan-Meier and the competing risks methods to a single-center cohort of 383 consecutive incident patients, as recommended in the literature [25, 26]. Since nearly all events were observed over a 16-year period of follow-up, with only 10.2% observations being censored before five years, these results could be considered reliable. The observed proportion of deaths, transfer to HD, and transplantations was similar to that reported for other European cohorts of incident PD patients, making our cohort a valid basis for comparison [27–29]. We used as-treated analysis to process our observed data, and intention-to-treat analysis for our simulations. In the literature, both approaches may be used depending on the aim of the study [1, 2, 5].

Randomized controlled trials comparing dialysis alone to dialysis plus transplantation are viewed as unethical, and so have never been carried out. Data on patients for whom access to transplantation would constitute the only difference are therefore not available. Our response to this situation was to make use of simulations. We used a Gompertz model, which appears to be more appropriate than the exponential or Weibull models [14], and allowed us to make simulations based on real data. However, a simulation cannot provide real observed data, an aspect which should be kept in mind at the time of interpretation. A case in point is that the exact form of the dependence function between survival and registration for transplantation is unknown. Expert elicitation would be useful in this regard, as for instance in environmental health where the knowledge-base is limited by incomplete data [30].

As the aim of our study was to compare the two methods in general, and in particular to analyze the influence of competing risks on Kaplan-Meier estimates, the question of bivariate and multivariate analysis in a competing risks setting was not addressed here.

Conclusion

Our study has shown that the Kaplan-Meier method overestimated the probability of death in the competing risks setting of PD. The use of the competing risks method is recommended in survival analysis when several dependent events are possible. This approach is used in other fields of medicine, such as hematology [31, 32]. It has also occasionally been used in nephrology, renal transplantation, and in studying peritonitis free-survival in PD [6, 11, 33]. We suggest that the competing risks method should be adopted as the preferred approach in PD univariable survival analysis.

Competing Interests

The authors declare that there are no competing interests.

Authors' contributions

JBB and AD designed the study. DP, EB, and CL acquired the data. JBB and DP obtained funding. JBB, JS, and AD performed the statistical analysis. JBB, DP, and AD drafted the manuscript. EB, CL, and LF revised the manuscript for important intellectual content. JBB, DP, EB, CL, JS, LF, and AD gave their final approval regarding submission for publication.

Acknowledgment

This study was supported by a grant from Baxter Healthcare Corp. (Deerfield, IL). This company was not involved in any way whatsoever in the study or in the preparation of the manuscript.

References

1. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, Arneson TJ, Snyder JJ, Collins AJ: **Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients.** *J Am Soc Nephrol* 2010, **21**:499-506.
2. McDonald SP, Marshall MR, Johnson DW, Polkinghorne KR: **Relationship between dialysis modality and mortality.** *J Am Soc Nephrol* 2009, **20**:155-63.
3. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE: **Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators.** *Stat Med* 1999, **18**:695-706.
4. Kalbfleisch JD, Prentice RL: *The statistical analysis of failure time data (2nd ed.)*. New York: Wiley Interscience; 2002.
5. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S: **Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial.** *J Am Soc Nephrol* 2002, **13**:1307-1320.
6. Evans DW, Ryckelynck J-P, Fabre E, Verger C: **Peritonitis-free survival in peritoneal dialysis: an update taking competing risks into account.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:2315-22.
7. Putter H, Fiocco M, Geskus RB: **Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models.** *Stat Med* 2007, **26**:2389-430.
8. Tai BC, Machin D, White I, Gebiski V: **Competing risks analysis of patients with osteosarcoma: a comparison of four different approaches.** *Stat Med* 2001, **20**:661-684.
9. Kim HT: **Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression**

analysis. *Clin Cancer Res* 2007, **13**:559-65.

10. Sobolev BG, Levy AR, Kuramoto L, Hayden R, Brophy JM, FitzGerald JM: **The risk of death associated with delayed coronary artery bypass surgery.** *BMC Health Serv Res* 2006, **6**:85.

11. Smits JM, van Houwelingen HC, De Meester J, Persijn GG, Claas FH: **Analysis of the renal transplant waiting list: application of a parametric competing risk method.** *Transplantation* 1998, **66**:1146-53.

12. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, de Cornelissen F, Dabot C, Maheut H, Joyeux V, Kessler M, Labeeuw M, Isnard H, Jacquelinet C: **The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France.** *Nephrol Dial Transplant* 2006, **21**:411-8.

13. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG: **Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls.** *Lancet* 2002, **359**:1686-9.

14. Bender R, Augustin T, Blettner M: **Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models.** *Stat Med* 2005, **24**:1713-23.

15. Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, Hamano T, Yamagata K, Watanabe Y, Itami N, Ogata S, Kimata N, Shinoda T, Syouji T, Suzuki K, Taniguchi M, Tsuchida K, Nakamoto H, Nishi S, Nishi H, Hashimoto S, Hasegawa T, Hanafusa N, Fujii N, Marubayashi S, Morita O, Wakai K, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y: **An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2007).** *Ther Apher Dial* 2009, **13**:457-504.

16. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: **Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation,**

and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999, **341**:1725-30.

17. Satayathum S, Pisoni RL, McCullough KP, Merion RM, Wikström B, Levin N, Chen K, Wolfe RA, Goodkin DA, Piera L, Asano Y, Kurokawa K, Fukuhara S, Held PJ, Port FK: **Kidney transplantation and wait-listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).** *Kidney Int* 2005, **68**:330-7.

18. Stel VS, van Dijk PCW, van Manen JG, Dekker FW, Ansell D, Conte F, Kramar R, Leivestad T, Vela E, Briggs JD, Jager KJ: **Prevalence of co-morbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation.** *Nephrol Dial Transplant* 2005, **20**:2803-11.

19. Couchoud C, Lassalle M, Stengel B, Jacquelinet C: **[Renal Epidemiology and Information Network: 2007 annual report].** *Nephrol Ther* 2009, **5 Suppl 1**:S3-144.

20. Kleinbaum DG, Klein M: **Competing Risks Survival Analysis.** In: *Survival Analysis, a Self-Learning Text.* Edited by Springer Science+Business media Inc, New-york. 2005:391-461.

21. Bayat S, Kessler M, Briançon S, Frimat L: **Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:292-300.

22. Garg PP, Frick KD, Diener-West M, Powe NR: **Effect of the ownership of dialysis facilities on patients' survival and referral for transplantation.** *N Engl J Med* 1999, **341**:1653-60.

23. Robins JM, Finkelstein DM: **Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS clinical trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests.** *Biometrics* 2000, **56**:779-88.

24. Schaubel DE, Wei G: **Double inverse-weighted estimation of cumulative treatment effects**

under nonproportional hazards and dependent censoring. *Biometrics* 2011, **67**:29-38.

25. Van Biesen W, Vanholder R, Debaecker D, De Backer G, Lameire N: **Comparison of survival on CAPD and haemodialysis: statistical pitfalls.** *Nephrol Dial Transplant* 2000, **15**:307-311.

26. Vonesh EF, Schaubel DE, Hao W, Collins AJ: **Statistical methods for comparing mortality among ESRD patients: examples of regional/international variations.** *Kidney Int* 2000, **57**:S19-S27.

27. Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B, Lee HB: **Peritoneal dialysis patient survival: a comparison between a Swedish and a Korean centre.** *Nephrol Dial Transplant* 2005, **20**:1207-13.

28. Davies SJ, Phillips L, Russell GI: **Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function.** *Nephrol Dial Transplant* 1998, **13**:962-8.

29. Reyes M-JF, Bajo M-A, Hevía C, Del Peso G, Ros S, de Miguel AG, Cirugeda A, Castro M-J, Sánchez-Tomero JA, Selgas R: **Inherent high peritoneal transport and ultrafiltration deficiency: their mid-term clinical relevance.** *Nephrol Dial Transplant* 2007, **22**:218-223.

30. Knol AB, Slottje P, van der Sluijs JP, Lebret E: **The use of expert elicitation in environmental health impact assessment: a seven step procedure.** *Environ Health* 2010, **9**:19.

31. Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N: **Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: unadjusted analysis.** *Bone Marrow Transplant* 2001, **28**:909-915.

32. Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N: **Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling.** *Bone Marrow Transplant*

2001, **28**:1001-1011.

33. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C: **Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach.** *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**:2449-55.

Figures

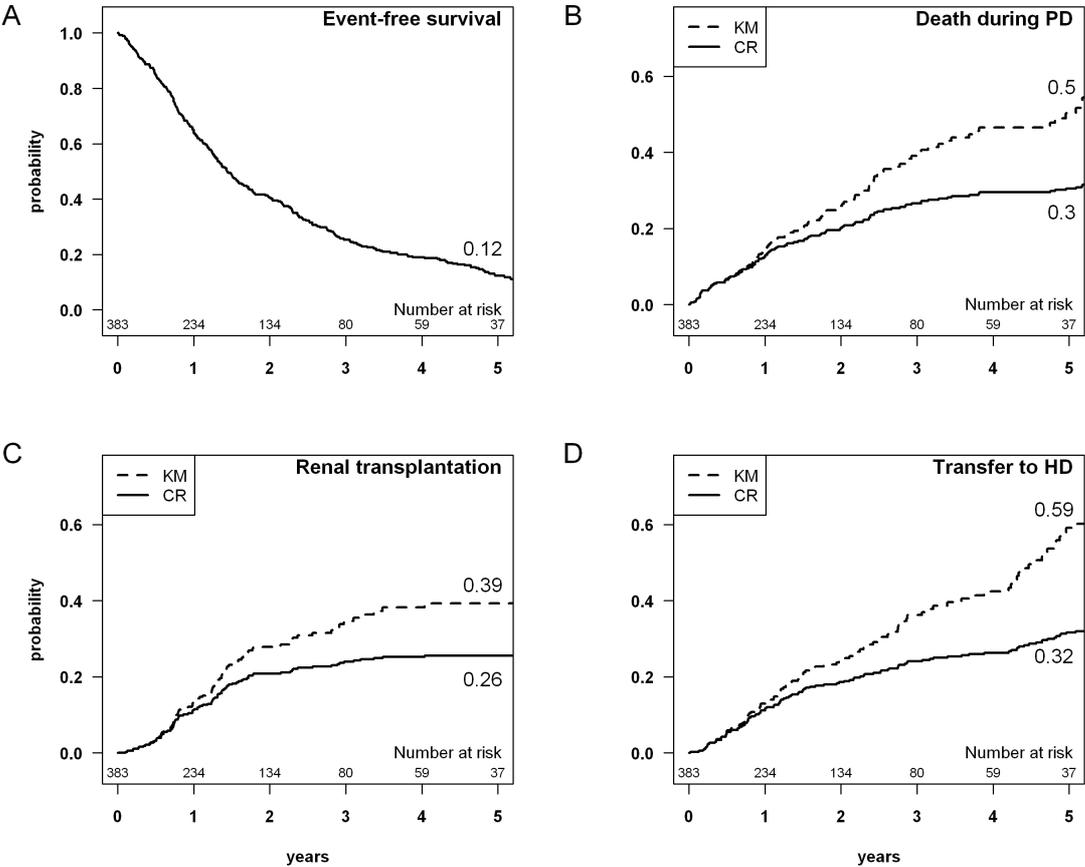


Figure 1. A: Event-free survival, which corresponds to the probability of staying alive on peritoneal dialysis (PD). **B-D:** Cumulative incidence estimations obtained by the Kaplan-Meier (KM) and the competing risks (CR) methods for: death during PD; renal transplantation; transfer to hemodialysis (HD).

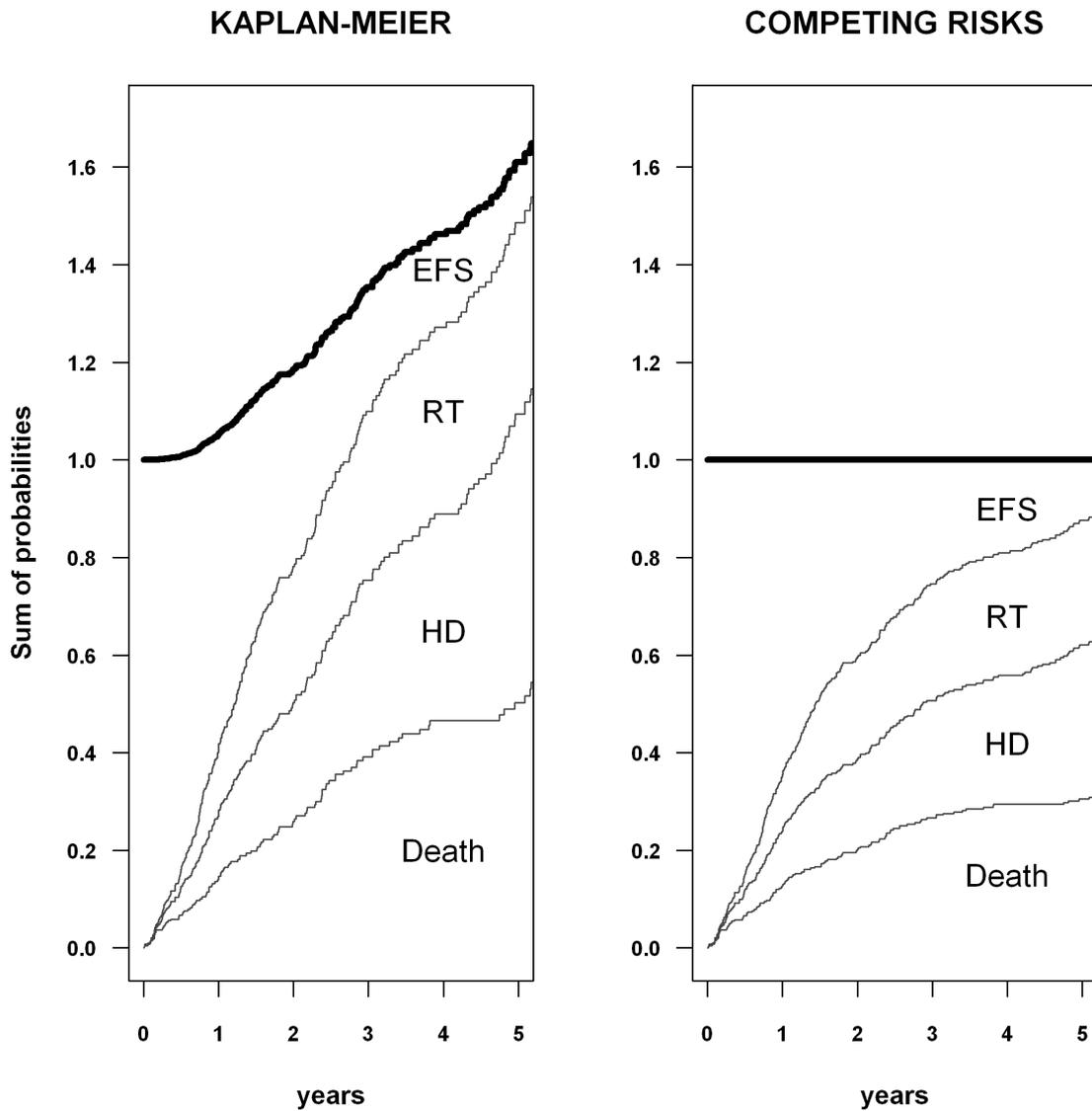
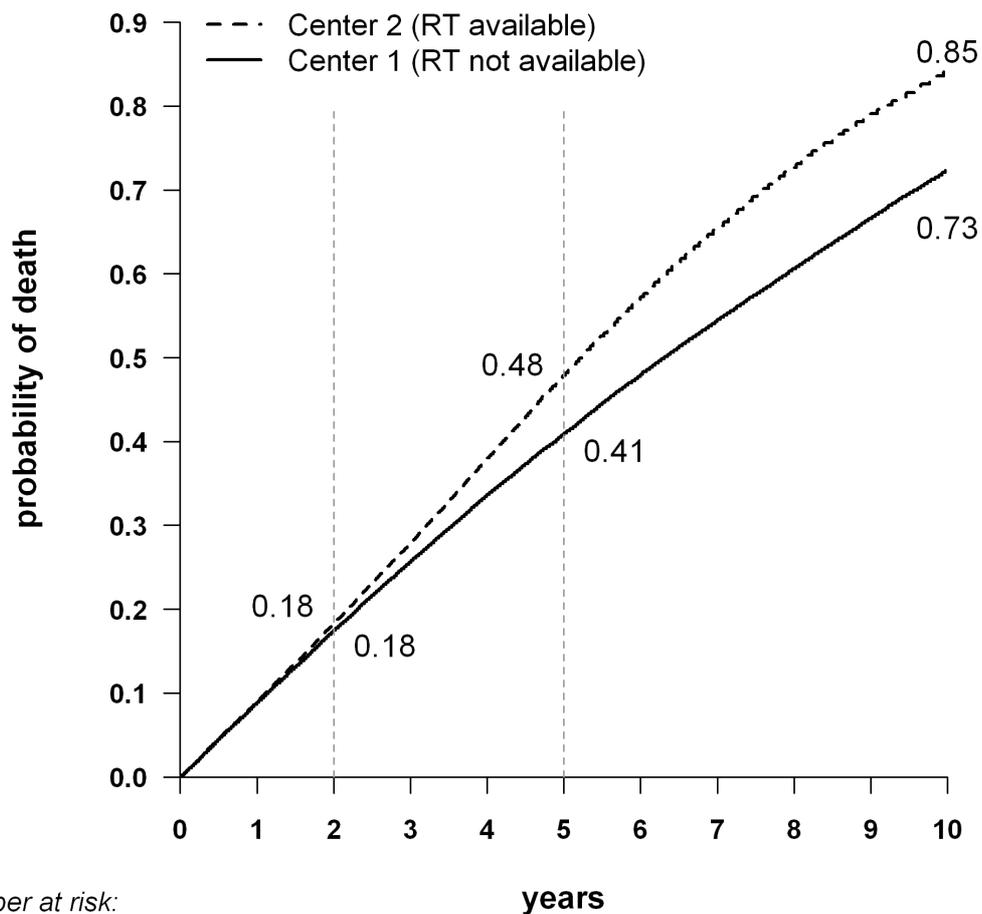


Figure 2 - Sum of probabilities estimated by the Kaplan-Meier and competing risks methods.

Event-free survival (EFS) and the cumulative incidence curves for death, transfer to hemodialysis (HD), and renal transplantation (RT) are stacked. The upper line (in bold) represents the sum of probabilities of the different events.



Number at risk:

	years										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RT available	383	326	265	202	149	110	87	70	55	43	32
RT not available	383	349	316	285	255	226	199	175	151	128	106

Figure 3 - Cumulative incidence of death for two simulated dialysis populations with exactly the same probability of death, obtained by the Kaplan-Meier method.

The only difference between the two virtual centers is whether renal transplantation (RT) is available (center 2) or not (center 1).

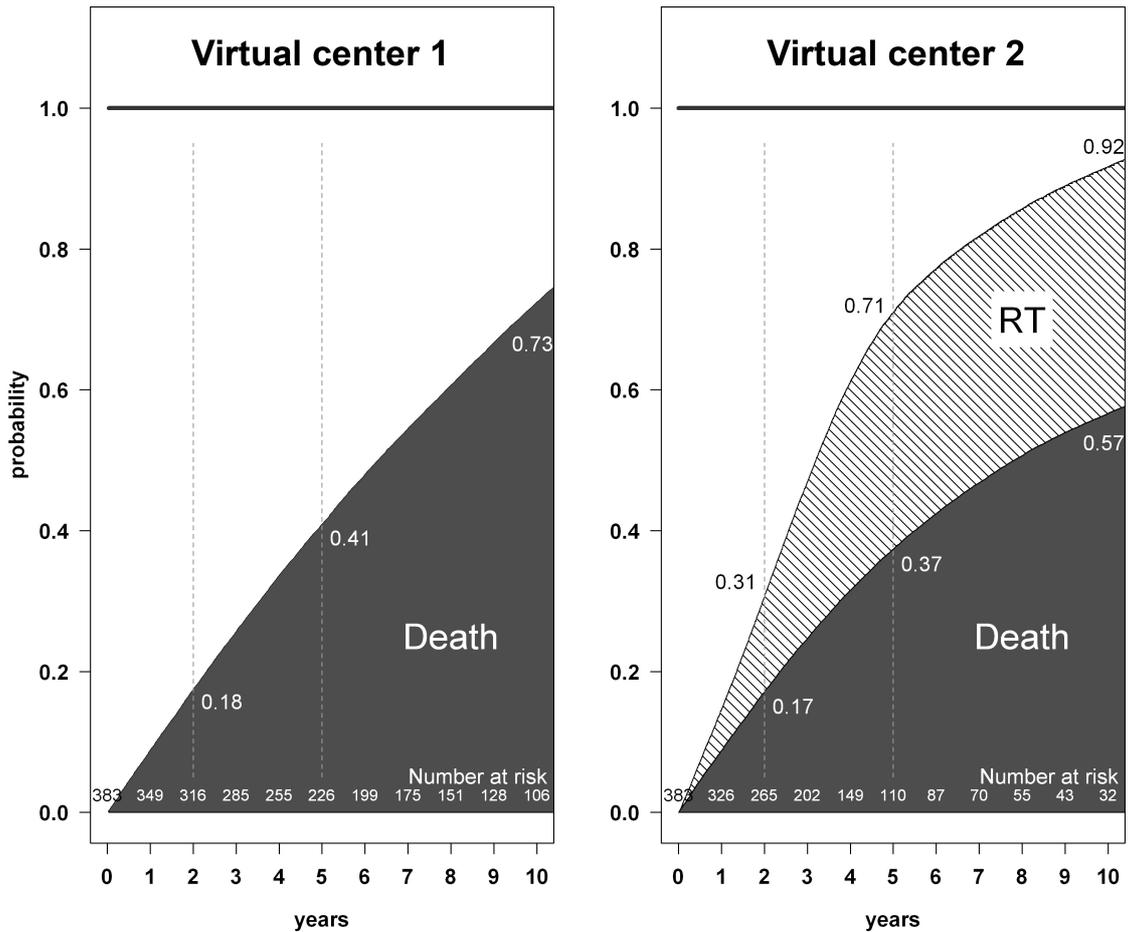


Figure 4- Cumulative incidence of death and renal transplantation for two simulated dialysis populations with exactly the same probability of death, obtained by the competing risks method.

The only difference between the two virtual centers is whether renal transplantation (RT) is available (center 2) or not (center 1). Dashed vertical lines show the estimates at 2, 5, and 10 years for each center.

Tables

Table 1: Baseline characteristics of the 383 consecutive incident patients included in the study. SD: standard deviation.

Patient characteristics	Patients (n=383)
Age, yr [mean (SD)]	56.5 (18.1)
Women	160 (41.8%)
Diabetes	100 (26.1%)
Primary renal disease	
Glomerulonephritis	121 (31.6%)
Diabetes	54 (14.1%)
Vascular	44 (11.5%)
Pyelonephritis	34 (8.9%)
High blood pressure	16 (4.2%)
Polycystic kidney disease	15 (3.9%)
Other	51 (13.3%)
Unknown	48 (12.5%)

III. Mise en perspective des résultats

Les principaux résultats de notre étude peuvent être déclinés en deux points :

1. La méthode de Kaplan-Meier surestime l'incidence cumulée brute de décès en dialyse péritonéale, de transfert en hémodialyse et de greffe rénale.
2. La méthode de Kaplan-Meier surestime systématiquement la probabilité virtuelle de décès des patients qui serait observée si la greffe rénale n'existait pas, à cause de la dépendance entre probabilité de greffe et probabilité de décès en dialyse.

La conclusion majeure de notre étude est que *les estimations obtenues par la méthode de Kaplan-Meier ne sont pas valides dans les analyses de survie en dialyse péritonéale*. Les probabilités d'événement devraient être rapportées sous la forme d'incidence cumulée brute, estimées par la méthode de Kalbfleisch et Prentice.

Dans notre article, nous avons également tenu à montrer que l'incidence cumulée brute ne correspond pas à la probabilité virtuelle de décès qui serait observée si la greffe rénale n'existait pas. L'objectif est de souligner que les estimations obtenues par la méthode de Kalbfleisch et Prentice ne devraient pas être interprétées de la même manière que celles obtenues avec la méthode de Kaplan-Meier. Les différences entre les deux méthodes peuvent être résumées de la manière suivante :

Méthode	Estimation	Avantages	Limites
Kaplan-Meier	Probabilité virtuelle de l'événement, qui serait observée si les risques concurrents n'existaient pas.	Interprétation directe, sans prendre en compte l'incidence des autres risques concurrents.	Hypothèse d'indépendance des risques concurrents. Non valide en cas de dépendance.
Kalbfleisch et Prentice	Incidence cumulée brute de chaque événement.	Absence d'hypothèse sur les risques concurrents. Décrit les probabilités réelles des événements	L'interprétation n'est pas directe et doit prendre en compte l'incidence de <i>tous</i> les risques concurrents.

Il apparaît clairement que les deux méthodes *ne peuvent pas* donner les mêmes estimations à partir d'une même population. Si les risques concurrents sont indépendants, les deux estimations sont valides mais différentes, et doivent être interprétées différemment (Pepe and Mori, 1993; Farley et al., 2001). Si les risques concurrents sont dépendants, la méthode de Kaplan-Meier ne peut pas être utilisée et notre étude le confirme.

Ce point nous semble important car de nombreux articles ont comparé les estimations obtenues par les méthodes de Kaplan-Meier et de Kalbfleisch et Prentice en présence de risques concurrents (Smits et al., 1998; Gooley et al., 1999; Alberti et al., 2003; Satagopan et al., 2004; Southern et al., 2006; Kim, 2007; Evans et al., 2010). La notion d'indépendance est souvent traitée dans la discussion et peut être difficile à suivre pour le non-statisticien. Le lecteur peut croire à tort que les deux méthodes estiment la même quantité et que la méthode de Kalbfleisch et Prentice remplace la méthode de Kaplan-Meier en cas de risques concurrents.

Dans notre étude, nous avons tenté de présenter le problème de manière innovante grâce à une simulation, afin de mettre la notion de dépendance au cœur des résultats. Nous avons réalisé notre simulation par une approche en temps latent avant événement (*latent time failure*). Dans cette approche, nous supposons que les patients ont, pour chaque risque concurrent k , un temps latent T_k après lequel l'événement k sera observé. Pour un sujet i , les temps $\{T_{1i}, T_{2i}, \dots, T_{ki}, \dots, T_{ni}\}$ sont tous simulés et seul $\min\{T_{ki}\}$ est observé. Cette approche a été critiquée dans la littérature pour les simulations en présence de risques concurrents, si l'objectif est de simuler la réalité. Une simulation à partir de l'estimation et de la modélisation des risques instantanés de chaque risque concurrent est recommandée (Beyersmann et al., 2009; Allignol et al., 2011c). Cependant, dans le cadre de notre article, l'objectif n'est pas de simuler de manière exacte les temps avant événement mais de faire une démonstration didactique des erreurs d'estimation avec la méthode de Kaplan-Meier en cas de dépendance entre les risques concurrents.

Nous espérons que ce travail permettra aux lecteurs de bien saisir la différence entre les deux méthodes analysées et l'importance de prendre en compte les risques concurrents dans les analyses de survie en dialyse péritonéale.

Chapitre III -

Analyse de la dépendance entre la greffe rénale et le décès en dialyse

I. Contexte et motivation de l'étude

La greffe rénale constitue un risque concurrent commun aux analyses de survie en dialyse péritonéale ou en hémodialyse. L'accès à la greffe rénale est conditionné par l'inscription préalable sur la liste d'attente de greffe.

L'inscription sur liste d'attente de greffe est l'aboutissement d'un bilan pré-greffe approfondi. La greffe doit tout d'abord être proposée au patient, qui doit en retour être motivé par ce projet. Le néphrologue en charge du patient réalise alors un premier bilan et adresse le patient au néphrologue responsable d'encadrer la greffe rénale. Celui-ci détermine si de nouveaux examens complémentaires ou avis spécialisés sont nécessaires avant inscription sur liste (Knoll et al., 2005; Peraldi and Rieu, 2009). Les cas les plus complexes sont souvent discutés en symposium pluri-disciplinaire. Les objectifs de ce bilan sont de prévenir le rejet de greffe, de s'assurer de la faisabilité chirurgicale de la greffe, d'identifier les contre-indications absolues à la greffe telles que les infections actives ou les cancers évolutifs, et d'éviter les complications en post-greffe. Le processus menant à l'inscription sur liste peut être résumé par l'algorithme en Figure 7.

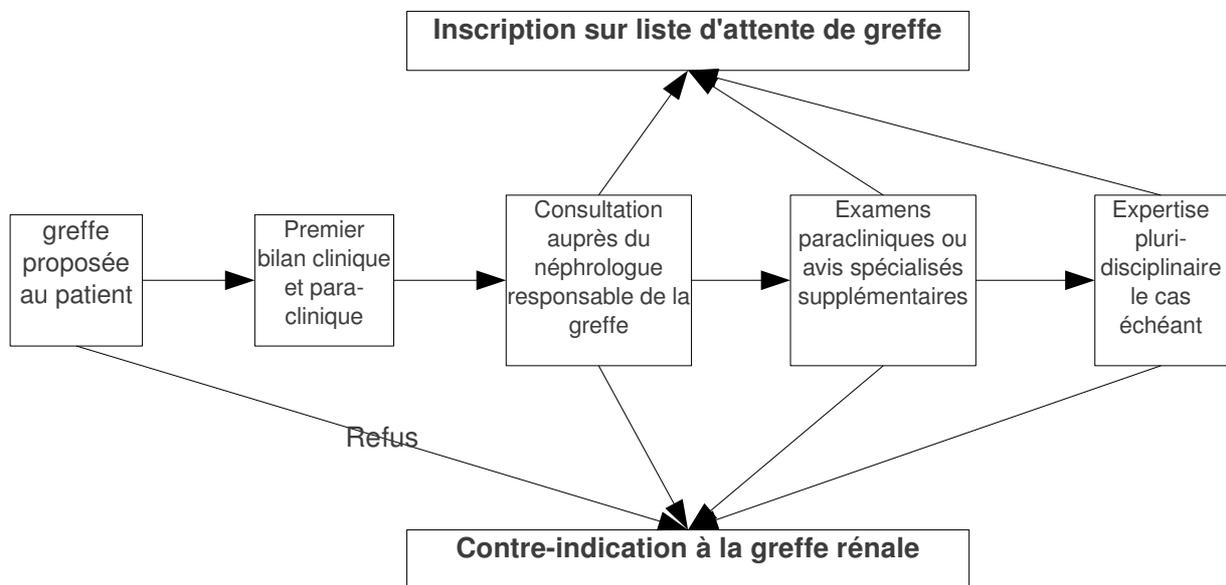


Figure 7: Algorithme résumant les principales étapes menant à l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale en France.

De nombreuses études ont analysé les facteurs prédictifs d'inscription sur la liste d'attente de greffe. Cependant, l'inscription sur liste n'est pas prise en compte dans les analyses de survie en dialyse, que ce soit pour comparer la survie en hémodialyse et en dialyse péritonéale, ou pour analyser les facteurs de risque de décès en dialyse. L'inscription sur liste représente pourtant une expertise médicale complexe.

Nous avons donc fait l'hypothèse que l'inscription sur liste pouvait apporter une information importante sur la probabilité de décès en dialyse et donc être un facteur de confusion dans les analyses de survie en dialyse.

L'objectif de ce travail est également d'étudier la dépendance entre les probabilités de décès et de greffe rénale. L'inscription sur liste est une covariable évoluant au cours du temps et un marqueur majeur de la probabilité de greffe rénale. Si cette covariable est également liée à la probabilité de décès, ce serait une preuve de la dépendance entre les deux événements, d'après la définition de Kalbfleisch et Prentice (détaillée page 50 de ce manuscrit). Nous avons donc fait l'hypothèse que l'analyse de l'inscription sur liste permettrait d'analyser la dépendance entre greffe rénale et décès.

Pour mener à bien notre étude, nous avons bénéficié de l'aide du registre REIN dans le cadre d'un appel à projets scientifiques. Le registre a ainsi mis à notre disposition une base de données idéale pour ce type d'analyse. Cette base de données comprend tous les patients incidents consécutifs ayant débuté la dialyse dans 12 régions françaises entre le 01/01/2002 et le 31/12/2006. La particularité de ces régions vient du fait que l'enregistrement des patients dans le registre s'est fait par un logiciel appelé DIADEM. Ce logiciel est directement relié au logiciel CRISTAL, qui est le logiciel qui gère quotidiennement la liste d'attente de greffe et l'allocation des greffons rénaux au niveau national. Les informations sur l'inscription sur liste et la date d'inscription sont donc très fiables.

L'objectif de ce travail est de déterminer si l'inscription sur liste d'attente de greffe a un effet sur la probabilité de décès en dialyse indépendant de l'âge et des comorbidités, tout en prenant en compte les difficultés méthodologiques suivantes :

- L'inscription sur liste d'attente est une variable dépendante du temps car beaucoup d'inscriptions sur liste ont lieu après l'initiation de la dialyse
- L'inscription sur liste est fortement liée à la greffe rénale
- La greffe rénale est un risque concurrent du décès en dialyse

Registration on the renal transplantation waiting list is an important confounding factor in the survival analysis of dialysis patients: evidence from the French REIN registry

AUTHORS

Jean-Baptiste Beuscart, MD,^{1,2,3§} Dominique Pagniez, MD,³ Luc Frimat, MD, PhD,⁴ Eric Boulanger, MD, PhD,¹ and Alain Duhamel, PhD^{1,2}

¹University of Lille, Lille, France;

²Department of Biostatistics, EA2694, UDSL, Lille, France;

³Nephrology Department, CHU Lille, France;

⁴Nephrology Department, EA 4003, INSERM CIC-EC CIE6, Nancy University, Nancy, France

§CORRESPONDING AUTHOR'S ADDRESS:

Jean-Baptiste Beuscart, CERIM, EA 2694, Faculté de Médecine – Pôle Recherche, 1, place Verdun, F – 59045 Lille Cedex, France.

Tel: +33 3 2062 6969

Fax: +33 3 2062 6881

E mail: jean-baptiste.beuscart@univ-lille2.fr

ABBREVIATIONS

RT: renal transplantation; HD: hemodialysis; HR: hazard ratio

RUNNING HEADLINE

Waiting-list registration and survival on dialysis

ABSTRACT

Patients on dialysis must be registered on a renal transplantation (RT) waiting list before they are eligible for a renal transplant. Access to such registration depends on factors related to better survival rates. The aim of the present study was to determine if registration *vs* non-registration should be taken into account in the survival analysis of patients on dialysis.

Data from the French REIN registry on 7138 incident hemodialysis (HD) patients were analysed. A multi-state model was used to estimate the 4-year probability of death according to registration status, and the effect on the probability of death of being registered on the waiting list.

During the study, 1392 (19.5%) patients were registered on the waiting list. The 4-year probability of remaining non-registered and dying on HD amounted to 46.0%, whereas the 4-year probability of being registered and then dying on HD amounted to only 0.6%. In the multivariable analysis, the adjusted hazard ratio (HR) for death associated with non-registration on the waiting list was 3.52 (95% confidence interval: 1.70, 7.30). In the multi-state analysis, the risk factors for death identified for non-registered patients were not found to be significant risk factors for patients on the waiting list, except for age.

Registration on the waiting list can therefore be considered as an important confounding factor, which should be included in the survival analysis of patients on dialysis to more clearly determine whether a given characteristic really constitutes a risk factor for death for both categories of patients.

medical subject headings (MeSH)

survival analysis / proportional hazards model / renal dialysis / waiting list / kidney transplantation

INTRODUCTION

To be eligible for renal transplantation (RT), patients treated by dialysis must first be registered on an official RT waiting list. Access to such registration depends on the results of an extensive workup, aimed at evaluating the surgical feasibility of RT and excluding contraindications to RT, such as infectious disease or malignancy [1,2]. Registration on the RT waiting list becomes effective once the pre-transplant workup has been validated by the nephrologist and the surgeon in charge of RT.

Registration on the RT waiting list has been investigated in a number of epidemiological studies. It has been described as the end-result of a complex selection process depending on numerous factors, both medical and non-medical. Patients registered on the RT waiting list are invariably younger and healthier than other patients [3–11]. In the US, gender, race, dialysis facility, and socio-economic status appear to influence access to registration on the RT waiting list [3–7]. In France and Scotland, it has been found that young and healthy patients followed up in a hospital with a transplant centre are more likely to be accepted for registration than the others [9,10]. Significant disparities have also been observed between countries, as availability of and access to RT depends on the degree of economic development of the country in question, national health policies towards RT, and cultural factors associated with organ donation and transplantation [11,12].

Studies which analyze death on dialysis do not currently take into account registration on the waiting list, although the waiting-list patients and the non-registered patients present very different characteristics. Only a few studies have reported improved survival on dialysis for patients on the waiting list compared to non-registered patients [13–15]. However, in these studies the comparison between the two populations was not adjusted for the comorbidities associated with death on dialysis.

The purpose of the present study was therefore to determine whether registration on the RT waiting list had an independent effect on the probability of death. After RT, patients are by definition no longer on dialysis and they are exposed to new specific risk factors for death, such as immunosuppressive drugs [16–18]. In the survival analysis of patients on dialysis, follow-up is thus interrupted at the time of renal transplantation [19,20]. To take into account

the three states – registration on the waiting-list, death, and renal transplantation – a multi-state model was used. Data were obtained from the French national REIN registry, which is particularly well adapted for this kind of study. Hemodialysis (HD) patients were exclusively included in this study, because they represent 93% of all dialysis patients in France.

METHODS

1. The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN)

The REIN registry includes all new patients treated for end-stage renal disease either by dialysis or RT in France. It was set up in 2002 to provide a tool for public health decision-making, evaluation and research related to renal replacement therapies for end-stage renal disease. It relies on a patient databank based on input from a regionally and nationally coordinated network of nephrologists, epidemiologists and public health representatives. An ongoing registration process ensures that all dialysis and transplant patients have been listed. Each patient has to give his/her written informed consent at the time of inclusion in the registry. Details about this registry have been published elsewhere [21]. In the present study, 12 French regions equipped with software connected to the software currently used for the national RT waiting list were selected. Information regarding the date of patient registration on the waiting list was therefore highly reliable. Data was extracted on all adult patients (aged 18 years or more at initiation of dialysis), who started HD between January 1 2002 and December 31 2006. The cut-off date was December 31 2008; thus all of the patients studied had at least 2 years follow-up.

Data regarding registration on the waiting list including date of registration and information regarding the following baseline characteristics were analyzed: age, sex, height, weight, and albumin levels at initiation of dialysis; modality of first dialysis (planned/unplanned; on catheter/functioning fistula); tobacco use, the presence or not of diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, myocardial infarction, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease, cirrhosis, amputation, inability to ambulate, severe behavioural disorder. The primary renal disease was classified according to the REIN classification (see Table 1) [21].

2. Statistical methods

Baseline characteristics were presented in terms of mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and expressed as frequency and percentage for categorical variables. Patient follow-up was investigated until the occurrence of death while on dialysis, RT, recovery of renal function, loss to follow-up, or until the end of the study.

Multi-state model

After inclusion in the present study, each patient on HD could experience different treatment modalities or states, including registration on the waiting-list, RT, or death. This complexity can be analyzed through multi-state models. A multi-state model is a stochastic process that at any time occupies one of a set of discrete states, which can be health conditions or disease stages. Usually, a multi-state process is assumed to be a time-inhomogeneous Markov process [22]. This means that the future state of the process only depends on the current state, and on the time elapsed since the time of origin. The stochastic behaviour of such a model is fully described through transition hazards.

A multi-state model including the four following states was analyzed: 1) ‘non-registered’, i.e., patients on HD and who were not registered on the waiting list; 2) ‘waiting-list’, i.e., patients on HD and who were registered on the waiting list; 3) ‘death; 4) ‘kidney transplantation’. A multi-state model requires the presence of a unique initial state, so for the purposes of this study all patients were considered as ‘non-registered’ at the onset. For patients who were already registered on the waiting list at HD initiation, for the purposes of this study registration was set at one day. Death and RT were considered as absorbent states because follow-up stopped after these events, while the ‘waiting-list’ item was a transient state. Consequently, four transitions were possible. This model, including its four states and four transitions, has been shown in Figure 1.

The probabilities of being in each state at each point in time of follow-up were estimated by the Aalen-Johansen estimator [23], and stacked for graphic presentation. As recommended, the duration shown on the curves was 4 years because at that time only 10% of the patients were still under follow-up [24].

To investigate the influence of comorbidities on the transition from one state to another (for example, from ‘non-registered’ to ‘death’), the Cox proportional hazards model was used. For each transition, this model provided the hazard ratio (HR) for each comorbidity, assessed via bi- and multivariable analysis [23]. In the context of the multi-state model, the main objective of the present study was to estimate the influence of being registered on the risk of death during dialysis. This corresponds to estimating the HR for transition 1 → 4 versus that for 2 → 4. To do this, a transition-specific model was used, which was equivalent to considering the

state 'registered' as a time-dependent covariate [23,25].

Management of missing data

In the extracted data, 17 covariates had missing values, as shown in Table 1. The proportion of missing values varied from 0.6% (unplanned first dialysis) to 54.3% (albumin levels). Values for these covariates were obtained by multiple imputation using the MICE package [26], as recommended for Cox proportional hazards model analysis. This was performed through regression-switching imputation using linear or logistic regression models depending on the nature of the incomplete covariate fitted [26,27]. This procedure was repeated five times to obtain five draws for each missing value in five distinct datasets.

In the multivariable analysis, covariates were selected using a stepwise procedure adapted to multiple imputation methodology [28]. The covariates selected could vary for each transition. For an easier interpretation of the results, when a covariate was selected for a transition from a given initial state, this covariate was included in the two transitions relating to this initial state. Rubin's approach was adopted, whereby the coefficients and variances obtained with the final model on each imputed dataset were averaged by taking into account the intra-variance of the model and the inter-variance between the imputed datasets [29].

Log-linearity assumption

The Cox model implicitly assumes a log-linear model for the continuous variables. For example, this means that the risk ratio for the ages of 20 to 30 years is the same as that for the ages of 70 to 80 years. The log-linearity assumption was assessed using Martingale residuals [30]. Since the log-linearity assumption was violated for age and body mass index (BMI), these were transformed into categorical variables. The cut-off values were identified first by graphic investigations using Martingale residual plots, then by maximization of the Gray test, then on the basis of medical expertise and consensus.

Software

All statistical calculations were carried out by means of R using the Survival, Mstate, and Mice packages [25,26,31].

RESULTS

Patients

Between January 1 2002 and December 31 2006, 7138 patients started HD as first renal replacement therapy. The baseline characteristics of the patients have been presented in Table 1. At the time of HD initiation, 176 (2.5%) patients had already been registered on the waiting list. At the cut-off date, 1392 (19.5%) had been registered on the RT waiting list.

Probabilities regarding events

In the multi-state model, the initial state of all the patients corresponded to the 'non-registered' state. The probabilities of being in a given state at each follow-up time, as estimated by the Aalen-Johansen estimator, are shown in Figure 2. Four years after the initiation of HD, the probability of remaining non-registered and alive on HD amounted to only 33.2%. The probability of remaining non-registered and dying was then examined, and estimated at 46.0%. Thus patients who remained non-registered had a very high probability of death on HD.

The probability of being in the 'waiting-list' state evolved in two stages, with an increase in the first year followed by a constant and regular decline. The registration rate was therefore higher at the onset, then subsequently lower than the rate of RT. Most of the waiting-list patients were indeed registered on the waiting list during the first year following HD initiation, with a median time before registration of 0.8 years (inter-quartile range: 0.4 to 1.4 years). The probability of undergoing RT increased rapidly after the first year, and was estimated at 16.4% at 4 years. Conversely, the probability of death while being registered on the waiting list was very low, and estimated at 0.6% at 4 years.

These results show that patients who remained non-registered had a much higher probability of death than waiting-list patients. Of the 2,954 deaths observed during follow-up in the entire cohort, 2,921 (98.9%) were observed in the non-registered group compared with only 33 (1.1%) in the waiting-list group.

An analysis was then made to determine the influence of age and comorbidities on registration on the waiting list and death while on HD, and also whether comorbidities could fully explain

the difference in the probability of death between non-registered patients and waiting-list patients.

Factors associated with registration on the waiting-list

Using bivariate analysis, all comorbidities were found to be significantly associated with registration on the waiting list and death while on HD (data not shown). The results of the multivariable analysis have been presented in Table 2. All selected comorbidities except for gender were significant contraindications for registration on the waiting list (transition ‘non-registered’ → ‘waiting-list’). Notably, patients older than 70 years had an 80-fold (1/0.0126) lower probability of being registered than patients under 50 years of age. Conversely, all selected comorbidities, except for diabetes, myocardial infarction, and stroke were significant risk factors for death on dialysis (transition ‘non-registered’ → ‘death’).

Patients who remained non-registered therefore tended to be significantly older and to have more comorbidities, and these characteristics significantly increased their probability of death.

Hazard ratio for death associated with registration on the waiting-list

The comparison between the risk of death for waiting-list patients and non-registered patients was carried out by means of the transition-specific model. The results have been presented in Table 3. In bivariate analysis, non-registered patients displayed an 8.83-fold (626, 12.44) higher risk of death than waiting-list patients. The adjusted HR for death associated with non-registration on the waiting list amounted to 3.52 (1.70 - 7.30). Remaining non-registered thus significantly increased the risk of death while on HD, regardless of the effect of comorbidities on the probability of being registered on the waiting list.

Factors associated with death and RT after registration

In the multi-state model analysis, the factors associated with RT (transition ‘waiting-list’ → ‘renal transplantation’) and death of the waiting-list patients (transition ‘waiting-list’ → ‘death’) were investigated. The results of the multivariate analysis have been presented in Table 4. It was found that only age over 60 years and inability to ambulate significantly increased the probability of being transplanted, and only age over 60 years and a history of myocardial infarction were significant risk factors for death. These results show that very few comorbidities influenced the outcome of patients following registration on the waiting list.

DISCUSSION

This study shows that registration on the waiting list had an independent effect on the probability of death on dialysis. Patients who remained non-registered had a 8.83-fold higher probability of death while on dialysis than patients who were registered during follow-up. This HR for death was explained in part by the fact that age and comorbidities were both significant factors that constituted contraindications for registration on the waiting list. However, even after adjustment for the above, i.e. age and comorbidities, non-registered patients still had a 3.52-fold higher probability of death while on dialysis than waiting-list patients.

Registration on the waiting list is an administrative event. Neither the health status of the patient nor the dialysis treatment change at the date of registration. Therefore registration cannot in itself modify the probability of death of a patient, as myocardial infarction or the use of chemotherapy might do. However, it should be taken into consideration that registration on the waiting list is the result of a complex decision-making process based on medical expertise [1–3]. The adjusted death-HR associated with non-registration showed that this medical expertise provided additional and important information on the probability of death while on dialysis, independent of comorbidities.

Registration on the waiting list therefore appears to be a confounding factor, which is currently not included in the survival analysis of patients on dialysis. This confounding factor should be taken into consideration, because it affects almost 20% of patients, and its non-inclusion in the analysis could lead to incomplete or erroneous interpretations. Indeed, our multi-state model study showed that most of the risk factors for death identified in the non-registered patients (transition 1 → 4; Table 2) were not risk factors for the waiting-list patients (transition 2 → 4; Table 4). Let us suppose that *A* is a risk factor for death for the non-registered patients, but not for the waiting-list patients. A study that did not take into account registration on the waiting-list in the analysis could wrongly conclude that *A* is a risk factor for death that is applicable to all patients on HD, including waiting-list patients. Given such a hypothesis, if a treatment became available to correct *A*, it could also be administered to waiting-list patients displaying factor *A*, a source of potential error, adverse effects, and unnecessary expense.

Registration on the waiting list is a time-dependent event, which in this study was examined using a multi-state model. Indeed, considering registration as a baseline covariate, regardless of the time spent on HD before registration, would cause a bias known as immortality bias [32,33]. A classical survival analysis with a time-dependent covariate would not take into account the competing risk of RT. The multi-state model corresponds to the general framework of competing risks [22]. The use of this model in the present study showed that it is well suited to provide an answer to the issue regarding the effect of registration on the waiting list, an intermediate and time-dependent state, on the outcome of patients on HD.

The results were obtained on the basis of data extracted from a national registry, which allowed adjustments to be made for a number of covariates on a large number of patients. The information regarding registration on the waiting list was accurate. Given the size of the study cohort analyzed and the statistical model used, the present results therefore appear reliable. Certain limitations should, however, be taken into account. Regulations for listing and organ transplantation vary between countries, so the present results may be specific to France [5,12,34]. However, low death rates for patients on the RT waiting list have also been reported in other western countries [13,15,35]. Although this suggests a similar effect for registration on the waiting-list on the probability of death, this apparent trend should be confirmed by further studies in these countries. Another limitation of the present study is that all factors associated with registration on the waiting list, as reported in the literature, may not have been fully adjusted for. However, as registration is a dynamic process that does not depend only on comorbidities at baseline, it would be extremely difficult to take into account all the factors that could influence waiting-list registration.

Another limitation of this study is that statistical analysis is underpowered for the analysis of risk factors for death among waiting-list patients. Indeed, only 33 deaths were observed in this patient group. However, the majority of patients on list have undergone a renal transplantation and death during HD could not be observed in these patients. To realise a multivariate analysis in survival analysis, it is recommended to have at least 10 events observed for one covariate (36). According to the incidence of registration on the waiting list and death events in the waiting-list patients in our study, it would be necessary to include at least 20,000 HD patients to study 10 covariates in the waiting-list group.

In conclusion, this study has shown that registration on the waiting list is a major confounding factor in the survival analysis of patients on dialysis. Non-registered patients had much higher risk of death independently of the comorbidities associated with registration on the waiting list. Moreover, waiting-list patients did not share the same risk factors for death as the non-registered patients. Extrapolating risk factors for death defined from the whole HD population to the waiting-list patients may not be warranted, as this could lead to unnecessary treatments in the waiting-list patients. Using a multi-state model, and taking registration on the waiting list into consideration may avoid such misinterpretation.

Author affiliations: University of Lille Nord de France, Lille, France (Jean-Baptiste Beuscart, Eric Boulanger, Alain Duhamel); Biostatistics Department, EA2694, UDSL, Lille (JBB, Alain Duhamel); Nephrology Department, University Hospital of Lille, Lille (JBB, Dominique Pagniez); Nephrology Department, EA 4003, INSERM CIC-EC CIE6, University of Nancy, Nancy, France (Luc Frimat).

Acknowledgments: We would like to thank the scientific committee and the persons in charge of the REIN Registry for their invaluable assistance, in particular Dr Cecile Couchoud, Mathilde Delasalle and Dr Christian Jacquelinet. We are also extremely grateful to all the nephrologists and all the centers involved in this study for their kind cooperation, and for providing high quality data.

Conflict of interest: No conflict of interest exists for any of the authors involved.

References

1. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ*. 2005;173(10):S1-25.
2. EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2000;15 Suppl 7:1-85.
3. Alexander GC, Sehgal AR. Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor. *JAMA*. 1998;280(13):1148-52.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Bloembergen WE, Agodoa LY, Held PJ, et al. Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(5):1025-33.
5. Garg PP, Frick KD, Diener-West M, Powe NR. Effect of the ownership of dialysis facilities on patients' survival and referral for transplantation. *N Engl J Med*. 1999;341(22):1653-60.
6. Garg PP, Furth SL, Fivush BA, Powe NR. Impact of gender on access to the renal transplant waiting list for pediatric and adult patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5):958-64.
7. Gaylin DS, Held PJ, Port FK, Hunsicker LG, Wolfe RA, Kahan BD, et al. The impact of comorbid and sociodemographic factors on access to renal transplantation. *JAMA*. 1993;269(5):603-8.
8. Segev DL, Simpkins CE, Thompson RE, Locke JE, Warren DS, Montgomery RA. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(2):349-55.
9. Oniscu GC, Schalkwijk AAH, Johnson RJ, Brown H, Forsythe JLR. Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *BMJ*. 2003;327(7426):1261.
10. Bayat S, Frimat L, Thilly N, Loos C, Briançon S, Kessler M. Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2900-7.
11. Stel VS, van Dijk PCW, van Manen JG, Dekker FW, Ansell D, Conte F, et al. Prevalence of comorbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2803-11.
12. Satayathum S, Pisoni RL, McCullough KP, Merion RM, Wikström B, Levin N, et al. Kidney transplantation and wait-listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*. 2005;68(1):330-7.
13. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5):917-22.
14. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, et al. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA*.

- 2005;294(21):2726-33.
15. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JLR. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1859-65.
 16. Cockfield SM, Moore RB, Todd G, Solez K, Gourishankar S. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(5):559-66.
 17. Gralla J, Wiseman AC. Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate in kidney transplantation: improved 3-year graft and patient survival in recent era. *Transplantation*. 2009;87(11):1712-9.
 18. Fuggle SV, Allen JE, Johnson RJ, Collett D, Mason PD, Dudley C, et al. Factors affecting graft and patient survival after live donor kidney transplantation in the UK. *Transplantation*. 2010;89(6):694-701.
 19. Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, Garg AX, Port F, Austin PC, et al. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):696-705.
 20. Raimann JG, Usvyat LA, Thijssen S, Kotanko P, Rogus J, Lacson E Jr, et al. Blood pressure stability in hemodialysis patients confers a survival advantage: results from a large retrospective cohort study. *Kidney Int*. 2012;81(6):548-58.
 21. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier J-C, de Cornelissen F, Dabot C, et al. The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):411-8.
 22. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26(11):2389-430.
 23. de Wreede LC, Fiocco M, Putter H. The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):261-74.
 24. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet*. 2002;359(9318):1686-9.
 25. de Wreede LC, Fiocco M, Putter H. mstate: an R package for the analysis of competing risks and multi-state models. *J Stat Software*. 2011;38(7):1-30.
 26. Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. MICE: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Software*. 2011;45(3).
 27. Marshall A, Altman D, Holder R. Comparison of imputation methods for handling missing covariate data when fitting a Cox proportional hazards model: a resampling study. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10(1):112.
 28. Wood AM, White IR, Royston P. How should variable selection be performed with multiply imputed data? *Stat Med*. 2008;27(17):3227-46.
 29. Rubin DB. Multiple imputation after 18+ years. *J Am Stat Assoc*. 1996;91(434):473-89.

30. Therneau TM, Grambsch PM, Fleming TR. Martingale-based residuals for survival models. *Biometrika*. 1990;77(1):147-160.
31. R Foundation for Statistical Computing. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria; Available de: <http://www.R-project.org/>
32. Beyersmann J, Gastmeier P, Wolkewitz M, Schumacher M. An easy mathematical proof showed that time-dependent bias inevitably leads to biased effect estimation. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(12):1216-21.
33. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am. J. Epidemiol*. 2008;167(4):492-9.
34. Fritsche L, Vanrenterghem Y, Nordal KP, Grinyo JM, Moreso F, Budde K, et al. Practice variations in the evaluation of adult candidates for cadaveric kidney transplantation: a survey of the European transplant centers. *Transplantation*. 2000;70(10):1492-7.
35. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30.
36. Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals, and general strategy. *J Clin Epidemiol*. 1995 déc;48(12):1495-501.

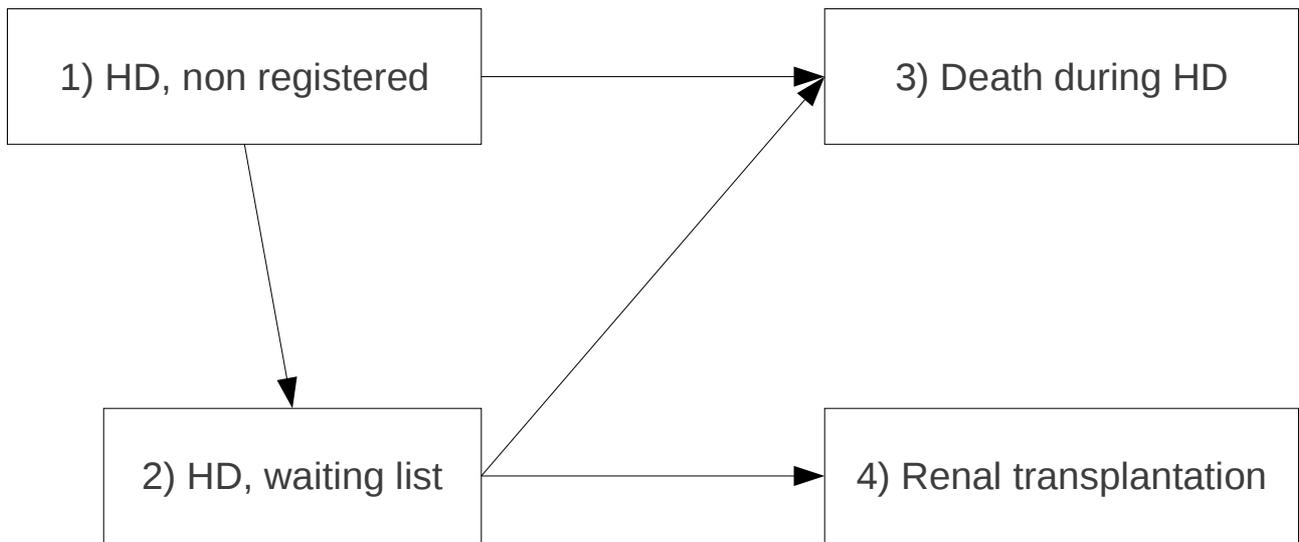


Figure 1. Multi-state model used in the study. All patients start treatment on hemodialysis (HD), and are considered as non-registered on the waiting list. They can then die during HD (transition 1 → 3) or be put on the waiting list (transition 1 → 2). Once on the waiting-list, patients can also die during HD (transition 2 → 3) or undergo a renal transplantation (RT, transition 2 → 4). Follow-up stops after RT because patients are no longer on dialysis, and the risk factors for death are therefore different to those for dialysis patients.

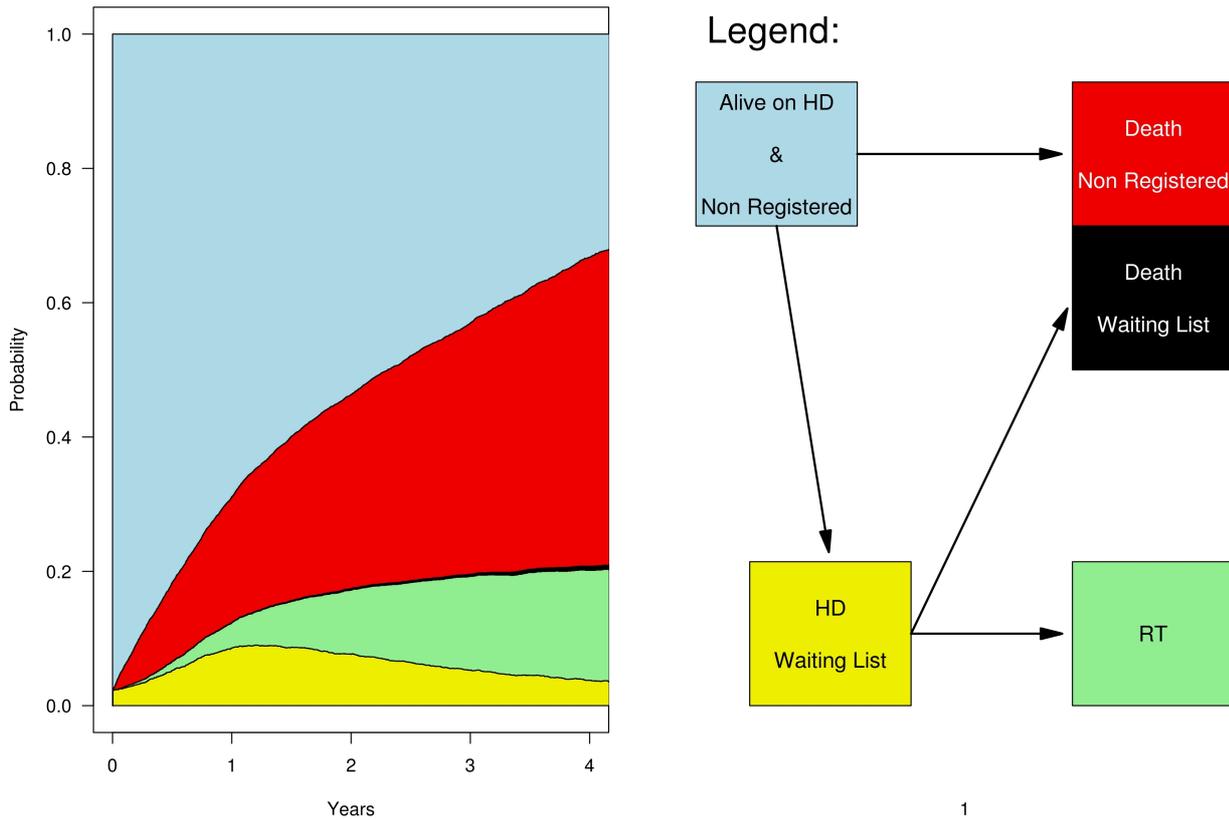


Figure 2: Probabilities of being in a given state at each follow-up time, estimated by the the Aalen-Johansen estimator. Probabilities are stacked. For example, the 2-year probabilities were estimated at 7.7% for the waiting list (yellow), 9.6% for renal transplantation (RT, green), 0.2% for death while on the waiting list (black), 28.9% for death while non-registered (red), and 53.6% for being alive on HD and non-registered (blue). The sum of these probabilities is 1.00 at each time point.

Table 1: Baseline characteristics of the 7138 patients included in the study.

Characteristics	Missing data (%)	Patients (n=7138)
Age, years [mean (SD)]	0	67.5 (14.9)
Women	0	2659 (37.3%)
Body mass index (kg/m ²) [mean (SD)]	26.2	25.2 (5.3)
Albumin (g/l) [mean (SD)]	54.3	33.7 (5.9)
Unplanned first dialysis	0.6	2205 (31%)
Dialysis on catheter	1.8	3119 (43.9%)
Tobacco use		
No	11.7	4005 (63.8%)
Past	11.7	1604 (25.6%)
Active	11.7	666 (10.6%)
Diabetes	8.6	2313 (35.6%)
Chronic obstructive pulmonary disease	8.6	726 (11.2%)
Congestive heart failure	8.6	1760 (27.1%)
Myocardial infarction	8.7	747 (11.5%)
Peripheral arterial disease	9	1494 (23.1%)
Cerebrovascular disease	8.6	639 (9.8%)
Cirrhosis	8.9	142 (2.2%)
Amputation	1.5	155 (2.2%)
Inability to ambulate	12.3	1325 (21.3%)
Severe behavioral disorder	1.3	249 (3.5%)
Primary renal disease		
High blood pressure	0	1645 (23%)
Diabetes	0	1508 (21.1%)
Glomerulonephritis	0	810 (11.3%)
Pyelonephritis	0	311 (4.4%)
Polycystic kidney disease	0	491 (6.9%)
Vascular	0	129 (1.8%)
Other	0	1161 (16.3%)
Unknown	0	1083 (15.2%)

Abbreviation: SD, standard deviation

Table 2: Hazard ratio for transition 1 → 2 (Non-registered → Waiting list) and transition 1 → 4 (Non-registered → Death during dialysis) in the multi-state model.

	Transition 1 → 2 (Non-registered → Waiting-list)		Transition 1 → 4 (Non-registered → Death)	
	HR	95 % CI	HR	95 % CI
Age, years				
< 50	1.00		1.00	
50 – 55	0.64	(0.55, 0.75)	1.41	(1.02, 1.95)
55 – 60	0.54	(0.46, 0.63)	1.92	(1.45, 2.53)
60 – 65	0.31	(0.26, 0.37)	2.04	(1.58, 2.65)
65 – 70	0.14	(0.11, 0.18)	2.26	(1.77, 2.88)
> 70	0.01 ^(a)	(0.01, 0.02)	3.77	(3.03, 4.70)
Sex: female	0.92	(0.82, 1.03)	0.82	(0.76, 0.89)
BMI (kg/m ²)				
22 – 30	1.00		1.00	
< 22	0.84	(0.74, 0.95)	1.25	(1.14, 1.37)
> 30	0.68	(0.57, 0.81)	0.91	(0.80, 1.02)
Albumin (increase of 1 g/l)	1.02	(1.01, 1.04)	0.99	(0.98, 0.99)
Dialysis on catheter	0.71	(0.63, 0.81)	1.37	(1.27, 1.49)
Diabetes	0.69	(0.54, 0.88)	1.10	(0.99, 1.23)
Chronic obstructive pulmonary disease	0.58	(0.43, 0.78)	1.20	(1.08, 1.33)
Congestive heart failure	0.61	(0.49, 0.75)	1.27	(1.17, 1.39)
Myocardial infarction	0.66	(0.48, 0.91)	1.10	(0.98, 1.22)
Peripheral arterial disease	0.60	(0.47, 0.77)	1.14	(1.04, 1.25)
Cerebrovascular disease	0.65	(0.48, 0.87)	1.12	(1.00, 1.26)
Cirrhosis	0.25	(0.11, 0.61)	1.78	(1.43, 2.22)
Inability to ambulate	0.35	(0.23, 0.54)	1.77	(1.62, 1.95)
Severe behavioral disorder	0.27	(0.16, 0.47)	1.52	(1.28, 1.81)
Primary renal disease				
Polycystic kidney disease	1.00		1.00	
High blood pressure	0.57	(0.46, 0.71)	1.35	(1.06, 1.71)
Diabetes	0.55	(0.41, 0.75)	1.49	(1.15, 1.94)
Glomerulonephritis	1.08	(0.92, 1.27)	1.19	(0.91, 1.56)
Pyelonephritis	0.65	(0.50, 0.84)	1.49	(1.11, 2.00)
Vascular	0.57	(0.32, 0.99)	1.62	(1.17, 2.24)
Other	0.56	(0.46, 0.68)	1.98	(1.55, 2.52)
Unknown	0.61	(0.50, 0.75)	1.62	(1.26, 2.07)

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; BMI, body mass index ; ^a Estimated HR amounted to 0.01260021

Table 3: Hazard ratio (HR) for death associated with non-registration on the waiting list, estimated by the transition-specific model.

	HR ^(a)	95 % CI
Unadjusted	8,83	(6.26, 12.44)
Adjusted on age and comorbidities ^(b)	3,52	(1.70, 7.30)

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio

^a The HR describes the ratio for the transition hazard 1 → 4 (Non-registered → Death during dialysis) and the transition hazard 2 → 4 (Waiting-list → Death during dialysis).

^b Adjusted for age, sex, BMI, albumin level, dialysis on catheter, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, myocardial infarction, peripheral arterial disease, cerebrovascular disease, cirrhosis, amputation, inability to ambulate, severe behavioral disorder, primary renal disease.

Table 4: Hazard ratio for transition 2 → 4 (Waiting-list → Death during dialysis) and 2 → 3 (Waiting-list → Renal transplantation [RT]) in the multi-state model.

	Transition 2 → 4 (Waiting-list → Death)		Transition 2 → 3 (Waiting-list → RT)	
	HR	95 % CI	HR	95 % CI
Age (years) < 60	1.00		1.00	
> 60	2.49	(1.20, 5.15)	1.26	(1.08, 1.46)
Sex: female	1.97	(0.98, 3.98)	0.99	(0.87, 1.13)
Myocardial infarction	6.46	(2.24, 18.65)	1.05	(0.65, 1.70)
Inability to ambulate	- ^(a)	-	1.64	(1.06, 2.54)

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio

^a HR could not be estimated because no Death event was observed for waiting-list patients with an inability to ambulate

II. Mise en perspective des résultats

A) L'inscription sur liste d'attente comme facteur de confusion

Nos résultats montrent que l'inscription sur liste d'attente de greffe est un facteur de confusion important dans les analyses de survie en dialyse. Comme nous l'avons détaillé dans le contexte de l'étude, l'inscription sur liste est le reflet d'une expertise médicale complexe (Figure 7). Cette expertise médicale apparaît comme source de différents biais :

- Biais de sélection : les patients inscrits sont plus jeunes, ont moins de comorbidités, et sont donc en meilleure santé.
- Biais d'indication : les patients qui vont recevoir une greffe rénale sont des patients qui ont un risque de décès significativement plus bas que les autres patients.

L'inscription sur liste fournit aux chercheurs une covariable facile d'accès qui permet de prendre en compte ces biais, qui n'est pas totalement expliqué par les autres covariables disponibles. Nous avons donc fortement recommandé d'inclure l'inscription sur liste dans toute analyse de survie en dialyse.

B) Dépendance entre probabilités de décès et de greffe rénale

Selon la définition de Kalbfleisch et Prentice, il existe une dépendance entre deux événements si les individus sont sortis de l'étude parce qu'ils semblent avoir un risque anormalement élevé (ou bas) de présenter l'événement d'intérêt par rapport aux autres patients ayant les mêmes covariables (Kalbfleisch and Prentice, 2002). Notre étude montre que les patients greffés sont des patients ayant un risque anormalement (significativement) bas de décéder par rapport aux autres patients à âge et comorbidités identiques. De plus, Kalbfleish et Prentice suggèrent que la dépendance entre deux événements peut être étudiée si nous disposons d'une variable évoluant au cours du temps et significativement associée aux deux événements (Kalbfleisch and Prentice, 2002). L'inscription sur liste est une variable dépendante du temps qui est significativement associée au décès et détermine l'accès à la greffe rénale.

Les résultats de notre étude prouvent que le décès et la greffe rénale sont des risques concurrents dépendants dans les analyses de survie en dialyse. Les conséquences sur les analyses de survie en dialyse sont importantes :

1. La greffe rénale ne peut pas être traitée comme une simple censure
2. Les estimations de probabilité de décès en dialyse ne peuvent donc pas être réalisées via la méthode de Kaplan-Meier, qui est pourtant la méthode d'estimation couramment utilisée dans ces analyses
3. L'analyse des facteurs de risques de décès ne peut pas se faire par une analyse classique, c'est à dire à l'aide d'un modèle de régression bi- ou multivarié ayant pour seul événement d'intérêt le décès.

Actuellement, les facteurs de risque de décès sont analysés essentiellement par le modèle à risques proportionnels de Cox, la greffe étant traitée comme une censure. Nous tenons à souligner ici que les résultats d'un tel modèle ne devraient pas être interprétés seuls, c'est à dire sans prendre en compte le risque concurrent. Melania Pintilie a défendu l'idée selon laquelle le modèle de Cox permettrait d'estimer les risques relatifs de décès dans un monde virtuel où les risques concurrents n'existent pas, et que les résultats pouvaient être interprétés directement (Pintilie, 2007). Son article a été sévèrement critiqué par deux fois, et l'auteur a dû reconnaître une erreur de taille dans sa démonstration : sa conclusion est vraie *si et seulement si* les risques concurrents sont *indépendants* du décès (Latouche et al., 2007a; Wolbers and Koller, 2007).

L'interprétation des résultats en cas de dépendance entre les risques concurrents n'est pas directe. Il est nécessaire d'avoir recours aux modèles de Cox et de Fine et Gray, présentés en Annexe 1. Pour une covariable donnée, il faut estimer *pour chaque risque concurrent* les risques relatifs liés aux fonctions de risque spécifique (csHR^f) et les risques relatifs lié aux fonctions de sous-distribution (sdHR^g) (Marubini and Valsecchi, 2004; Putter et al., 2007; Szychowski et al., 2010). L'effet de différentes relations entre les csHR et les sdHR sur l'interprétation des résultats a été étudié sur des simulations et des données réelles (Latouche et al., 2007b). Lau et al. ont tenté de résumer de manière synthétique ce problème (Lau et al., 2009). Une prise en compte des résultats du modèle de Cox, du modèle de Fine et Gray, et les incidences cumulées brutes est nécessaire, mais cela permet des interprétations raffinées (Beyersmann et al., 2007, 2009).

Ces difficultés mathématiques nous semblent cependant délicates à présenter à la communauté des néphrologues car elles sont probablement difficiles à saisir par le lecteur non-initié à la problématique des risques concurrents. Dans le cadre des analyses en dialyse, il faudrait en plus

f csHR pour cause specific hazard ratio, voir Annexe 2

g sdHR pour sub-distribution hazard ratio, voir Annexe 2

estimer les csHR et sdHR associés à l'inscription sur liste d'attente de greffe pour le décès et la greffe rénale. Des problèmes de convergence sont à attendre pour les modèles ayant la greffe rénale comme événement d'intérêt, car aucune greffe rénale ne peut être observée dans le groupe de patients non-inscrits.

Si l'objectif est d'étudier la probabilité de décès en dialyse, nous proposons deux solutions à ces problèmes :

- La première solution consiste à utiliser un modèle multi-états. Notre étude a montré qu'ils étaient bien adaptés à la difficulté des analyses de survie en dialyse et qu'ils s'avèrent être des modèles flexibles. Cependant, la communication des résultats reste assez difficile car ils sont complexes et inhabituels pour le lecteur clinicien. De plus, la diffusion de procédures statistiques optimales mais complexes dans la communauté scientifique médicale nécessite des logiciels conviviaux. Or, la plupart des publications présentant les logiciels qui permettent de réaliser ces procédures n'indiquent que le logiciel R (Meira-Machado et al., 2007; Allignol et al., 2011b; de Wreede et al., 2011). L'utilisation de R nécessite des compétences en programmation, d'autant plus que la préparation et l'analyse des données ainsi que la représentation graphique ne sont pas simples (le programme final de l'analyse présentée dans l'article dépasse 1000 lignes de commande).
- La deuxième solution consisterait à n'inclure que les patients qui ne sont pas inscrits sur liste d'attente de greffe rénale. Cette solution aurait l'avantage d'être simple, facilement applicable par tous, et de permettre une analyse de survie classique. Elle n'est cependant pas parfaite sur le plan méthodologique car l'information concernant l'inscription sur liste est obtenue après l'initiation de l'étude. De plus, les patients inscrits ne sont pas inclus et ne sont plus analysés, y compris s'ils décèdent durant la période de dialyse pré-greffe. Mais, dans notre expérience, peu de patients inscrits décèdent avant la greffe.

Au vu de la méthodologie usuelle des analyses de survie en dialyse, il nous semble que la deuxième solution serait la plus à même de pénétrer le milieu scientifique néphrologique.

Chapitre IV -

Analyse de la dépendance entre

le transfert en hémodialyse

et le décès en dialyse péritonéale

I. Contexte et motivation de l'étude

Dans les deux précédents chapitres, nous nous sommes essentiellement intéressés à la dépendance entre les probabilités de décès et de greffe rénale. Le rationnel de ces études reposait sur des arguments indirects mais concordants dans la littérature.

Pour les patients traités par dialyse péritonéale, le transfert en hémodialyse constitue un autre risque concurrent. Nous avons vu dans le premier article que cet événement avait été observé chez 28,4 % des patients inclus dans notre étude. Contrairement à la greffe rénale, les données de la littérature en faveur d'une potentielle dépendance entre transfert en hémodialyse et décès en dialyse péritonéale sont beaucoup plus minces. Tout d'abord, cela tient au fait que le transfert en hémodialyse est étudié le plus souvent sous le terme « survie technique ». Or nous avons vu en introduction, dans la revue de la littérature (pages 27 à 31), que ce terme peut correspondre à la probabilité de transfert en hémodialyse seule ou associée à la probabilité de décès, voire à la survie sans événement. De plus, les pratiques de la dialyse péritonéale peuvent varier d'un pays à l'autre. La France présente la grande particularité de proposer la dialyse péritonéale aux patients âgés et dépendants grâce à un système de remboursement de l'assistance à domicile. Les patients traités par dialyse péritonéale en France sont donc plus âgés que les patients en hémodialyse, à l'inverse de ce qui est observé dans les autres pays.

Les données de la littérature sont donc difficilement exploitables pour répondre à la question de la dépendance entre les probabilités de décès et de transfert en hémodialyse en France. Une étude récente sur des données françaises, réalisée par Castrale et al., suggérait que les patients âgés et dépendants seraient moins transférés en hémodialyse que les autres patients (Castrale et al., 2010). Cependant, il s'agissait d'un résultat secondaire et l'analyse statistique ne comprenait pas d'analyse en risque concurrents (ce que les auteurs soulignaient eux-même dans leur article). L'interprétation de ce résultat restait donc prudente.

Nous avons décidé d'approfondir ce sujet en deux étapes :

1. Nous avons tout d'abord voulu confirmer les résultats de Castrale et al. à l'aide d'une analyse prenant en compte les risques concurrents. Cette analyse s'est effectuée sur des patients issus du Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française (RDPLF).
2. Nous avons ensuite voulu déterminer s'il existait une dépendance entre décès et transfert en hémodialyse. Contrairement au cas de la greffe rénale, où l'inscription sur liste est un marqueur de la probabilité d'être greffé, il n'existe pas de variable dépendante du temps qui soit un marqueur de la probabilité de transfert en hémodialyse. L'analyse directe de la dépendance n'est donc pas possible sur les données observationnelles disponibles (Kalbfleisch and Prentice, 2002). Afin de contourner ce problème, nous avons réalisé une enquête auprès des néphrologues français.

L'article est présenté ici en français car la correction de l'anglais était toujours en cours auprès d'une correctrice professionnelle, qui a assuré la correction des deux autres articles. Afin d'éviter tout contre-sens lié à une erreur de traduction du français vers l'anglais, nous préférons présenter la version française. L'article est cependant destiné à une revue internationale anglophone à comité de lecture.

Facteur médicaux et non-médicaux associés au transfert en hémodialyse des patients âgés traités par dialyse péritonéale

Tiphaine Guyon-Roger,^{1§} Celia Lessore de Sainte Foy, MD,¹ Alain Duhamel, PhD^{2,3}
Dominique Pagniez, MD,¹ and Jean-Baptiste Beuscart, MD,^{2,3,4}

¹ Clinique de Néphrologie, CHU Lille, France;

² Université du Droit et de la Santé de Lille 2, Lille, France;

³ Département de Biostatistiques, EA2694, UDSL, Lille, France;

⁴ Clinique de Gériatrie, CHU Lille, France;

RESUME

Contexte : Lors du traitement par dialyse péritonéale (DP), le transfert en hémodialyse (HD) peut être nécessaire. Il n'y a pas de contre-indication au transfert en HD, mais une étude récente suggère que les patients âgés et porteurs de comorbidités sont moins transférés que les autres patients.

Méthode : Nous avons analysé les facteurs de contre-indication au transfert en HD sur une cohorte de 2790 patients âgés de plus de 65 ans et traités par DP, en prenant en compte le décès comme risque concurrent à l'aide du modèle de Fine et Gray. Nous avons ensuite réalisé une enquête auprès de 55 néphrologues francophones afin de déterminer quels facteurs influençaient leur décision de transfert en HD.

Résultats : Dans l'analyse de cohorte, un âge supérieur à 75 ans et un score de Charlson élevé diminuent significativement la probabilité de transfert en HD. Dans notre enquête, les néphrologues ne considèrent pas le grand âge et les comorbidités, excepté les troubles cognitifs, comme étant des contre-indications au transfert en HD. Les néphrologues peuvent ne pas proposer de transfert en HD de peur d'altérer la qualité de vie du patient (n=40, 73%), ou si l'espérance de vie est jugée trop limitée (n=47, 78%). Ils considèrent cependant que l'absence de transfert est plus souvent liée à un refus du patient (n=31, 57%).

Conclusion : Les patients très âgés et porteurs de comorbidités sont significativement moins transférés en HD car le bénéfice attendu est contrebalancé par une possible perte de qualité de vie, ou une faible espérance de vie.

Mots clés : transfert, dialyse péritonéale, hémodialyse, patients âgés

INTRODUCTION

Les patients âgés de plus de 65 ans représentent aujourd'hui la majorité des patients dialysés en Europe et en Amérique du Nord, et leur population est celle ayant connue la plus forte augmentation en France ces dernières années(1-3). Il n'existe pas de consensus sur la meilleure technique de dialyse à utiliser chez le patient âgé, que ce soit en terme de survie ou de qualité de vie, et la dialyse péritonéale (DP) a fait la preuve de son efficacité pour la prise en charge des patients âgés (4-7).

Le transfert en hémodialyse (HD) peut s'avérer nécessaire au cours du traitement par DP. Des complications aiguës, telles que les péritonites ou les complications mécaniques, peuvent empêcher la poursuite de la DP (8,9). L'efficacité de la DP peut également décroître avec le temps par une altération progressive de la membrane péritonéale. Dans ces situations, le transfert en HD peut améliorer la survie des patients (8). Il n'existe pas de contre-indication formelle au transfert en HD.

Une étude récente réalisée en France, suggère que les patients âgés et porteurs de comorbidités sont moins transférés en HD que les autres patients (4). La question se pose donc de savoir si le grand âge et certaines comorbidités sont significativement liés au transfert en HD et si les néphrologues considèrent qu'il s'agit bien de contre-indications au transfert en HD.

L'analyse du transfert en HD doit prendre en compte deux éléments importants. Tout d'abord, le transfert en HD ne peut pas être observé si les patients décèdent en DP. La population étudiée étant à haut risque de décès, celui-ci doit être pris en compte dans l'analyse par des méthodes adaptées aux risques concurrents, afin d'éviter des erreurs d'estimation et d'interprétation (10,11) Ensuite, le transfert en HD est le résultat d'une décision médicale, prise en accord avec le patient. Les opinions personnelles du médecin et du patient peuvent donc influencer le transfert en HD et doivent être explorées.

Nous avons donc tout d'abord analysé les facteurs associés au transfert en HD sur une cohorte de 2790 patients âgés traités par DP, en utilisant une méthode recommandée pour l'analyse des risques concurrents. Nous avons ensuite réalisé une enquête auprès des néphrologues français afin de déterminer si les facteurs de contre-indication identifiés dans l'analyse de

cohorte influençaient directement leur décision de transfert en HD et si la volonté du patient était un élément important lors de cette décision.

METHODE

Analyse des données du RDPLF

Patients

Le Registre de Dialyse Péritonéale de Langue Française (RDPLF) est une association à but non lucratif fondée en 1986 qui a pour but d'aider les équipes de dialyse à évaluer et améliorer la qualité des soins donnés aux malades insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse péritonéale. Le RDPLF comprend 82% des patients traités par DP en France. Les centres participant actualisent les informations des patients, chaque trimestre (6). Nous avons extrait les patients âgés (65 ans ou plus lors de l'initiation de la DP) qui ont débuté la DP entre le 1er janvier 2003 et le 30 juin 2007. La date de point était le 30 juin 2009, si bien que le suivi minimum était de 2 ans.

Les caractéristiques suivantes ont été extraites : âge, sexe, le mode d'assistance pour la dialyse (patient seul *vs* assistance par les proches ou une infirmière), score de Charlson, statut diabétique, la néphropathie initiale, la région de domicile, le statut du bilan pré transplantation. Le score de comorbidités de Charlson est un score pronostique validé en DP (12–14). L'âge est intégré dans le calcul de ce score, avec un point supplémentaire par décade révolue au-delà de 40 ans. Comme l'objectif de l'étude était d'analyser l'effet de l'âge sur le transfert en HD, nous avons recalculé le score de Charlson en soustrayant le poids de l'âge. Par exemple, si un patient de 75 ans avait un score de Charlson à 8, nous l'avons recalculé à 5 (8 moins 3, pour les 3 décades révolues depuis l'âge de 40 ans). Le résultat est appelé score de Charlson modifié (15).

Les patients âgés de plus de 75 ans ont un taux d'inscription sur liste d'attente de greffe très faible en France, inférieur à celui des patients âgés de 65 à 75 ans (3). Afin que les patients de plus de 75 ans soient comparés à une population de référence (65-75 ans) en termes de devenir, nous avons inclus uniquement les patients ayant une contre indication ou refusant la

greffe. Nous avons exclu les patients ayant des données manquantes sur la contre-indication à la greffe (n=108), le statut diabétique (n=1), le score de Charlson (n=44), le besoin d'assistance (n=2).

Analyse statistiques

Chaque variable numérique était décrite par sa moyenne et sa déviation standard (d.s.) si le test de normalité (Shapiro-Wilk) n'était pas rejeté ou par la médiane et les premier et troisième quartiles (Q1, Q3) dans le cas contraire. Des graphes en boîte à moustache étaient réalisés afin d'identifier les valeurs aberrantes. Les variables en classes étaient décrites par leur fréquence et leur pourcentage. Pour les analyses de survie, l'âge a été transformé en classes.

Les patients ont été suivis jusqu'au décès en DP, transfert en HD, sevrage en dialyse, perdu de vue ou fin de l'étude. Le décès et le transfert en HD étaient considérés comme des risques concurrents et les autres événements ont été censurés. Nous avons estimé les incidences cumulées pour les événements transfert en HD et décès à l'aide de la méthode de Kalbfleisch et Prentice, recommandée dans les analyses avec risques concurrents (10). La durée représentée sur les courbes était limitée à quatre ans car seuls 10% des patients étaient encore dans l'étude à ce temps de suivi. Nous avons analysé l'association entre les covariables et le décès, puis entre les covariables et le transfert en HD à l'aide du modèle de Fine et Gray. Ce modèle réalise une régression sur une fonction de l'incidence cumulée, en définissant une fonction de risque de sous-distribution spécifique, qui peut être modélisée par les covariables (16). Après l'analyse bivariée, une variable était retenue pour l'analyse multivariée en cas de lien significatif avec les deux risques concurrents (décès et transfert en HD) au seuil de 15% ou avec un seul risque concurrent au seuil de 5%. Le statut diabétique n'a pas été retenu dans l'analyse multivariée car il était présent dans le score de Charlson et la néphropathie initiale.

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (*R Development Core Team (2009), R: A language and environment for statistical computing*) et les paquets (*packages* en anglais) « Survival » et « Cmprsk ».

Enquête auprès des néphrologues

Notre enquête s'adressait aux néphrologues français pratiquant la dialyse péritonéale. Nous avons développé un questionnaire sur support électronique à l'aide des langages de programmation PHP et Java script. L'anonymisation des réponses était assurée de la manière suivante : aucune date n'était enregistrée lors de l'insertion en base de données, l'adresse IP du visiteur n'était pas enregistrée et les logs des requêtes vers les bases de données étaient désactivés. Ainsi, seules les réponses au questionnaire étaient enregistrées dans la base de données.

Ce questionnaire électronique a été diffusé sur RENALIST, qui est une liste de diffusion de courriels. Il s'agit de la plus importante liste de diffusion francophone avec 420 médecins néphrologues de langue française abonnés pour 1326 médecins néphrologues pratiquant en France en 2002. Elle comprend des néphrologues ayant une activité en secteur public ou privé. Cette liste est indépendante de toute activité commerciale, administrative ou associative. Un premier courriel comprenant un lien vers le questionnaire a été envoyé en janvier 2012, avec un courriel de rappel 6 semaines plus tard. La DP est utilisée chez 10,3% des patients incidents en dialyse en France (3). RENALIST n'est pas spécifiquement dédiée à la DP, si bien que seule une partie des néphrologues contactés étaient concernés par le sujet du questionnaire et nous attendions un taux de réponses faible. Les néphrologues pouvaient cliquer sur un lien si le sujet du questionnaire ne les concernait pas.

Le questionnaire comprenait 13 questions. Les 5 premières s'intéressaient au profil des néphrologues interrogés, les questions 6 et 7 à leur perception subjective de la survie et de la qualité de vie des sujets âgés en DP et HD, les dernières questions au transfert du sujet âgé de la DP vers l'HD. Le questionnaire est présenté en annexe 1.

RESULTATS

RDPLF

Entre 2003 et 2007, 3122 patients incidents âgés de plus de 65 ans ont été enregistrés dans le RDPLF. Parmi eux, 177 (5,7%) n'avaient pas de contre-indication à la greffe et 155 (5,0%) patients ont été exclus du fait de données manquantes. Au total, 2790 patients ont été inclus dans l'étude. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 1. L'âge moyen des patients était de 78,6 (d.s. 6,5) ans. La plupart des patients étaient porteurs de comorbidités avec 1774 (63.6%) patients ayant un score de Charlson modifié supérieur ou égal à 5. La plupart des patients avaient besoin d'assistance pour la réalisation de la DP car seuls 594 (21,3%) patients étaient autonomes pour la DP.

Les probabilités de décès en DP et de transfert en HD au cours du temps et en fonction de l'âge sont représentées en Figure 1. La probabilité de décès à 4 ans augmentait avec l'âge, passant de 48.6% pour les patients de moins de 75 ans à 76.7% pour les patients de plus de 85 ans. A l'inverse, la probabilité de transfert en HD diminuait avec l'âge, passant de 25.8% pour les patients de moins de 75 ans à 12.6% pour les patients de plus de 85 ans.

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés en tableau 2. L'âge, le score de Charlson et le besoin d'assistance diminuaient significativement la probabilité de transfert en HD, après ajustement sur la néphropathie, la taille du centre et la région de domicile. A l'inverse, l'âge, le score de Charlson et le besoin d'assistance étaient de manière simultanée des facteurs de risque significatifs de décès. Par exemple, les patients âgés de plus de 85 ans avaient presque 2 fois moins de chance d'être transférés en HD (HR : 0,55 [0,38 – 0,71]) mais également presque 2 fois plus de risque de décéder en DP (HR : 1,89 [1,62 – 2,22]) que les patients âgés de 65 à 75 ans.

Pour explorer la nature de l'association entre l'âge et la probabilité de transfert en HD, nous avons effectué une enquête auprès des néphrologues à l'aide du questionnaire présenté en annexe.

Enquête par questionnaire électronique

Sur les 420 néphrologues adhérant à RENALIST, 217 (51%) ont répondu au courriel : 55 (13%) néphrologues ont complété le questionnaire et 163 (39%) ont répondu ne pas être intéressés par la DP. Les caractéristiques des néphrologues ayant complété le questionnaire sont détaillées dans le tableau 3. Leur activité se faisait principalement en CHU ou CHG (n=39, 71%), puis en structure privée à but non-lucratif (n=11, 20%), ou en structure privée à but lucratif (n=5, 9%). Les néphrologues avaient majoritairement une activité de dialyse mixte entre DP et HD (n=46, 84%). Quatre (7%) néphrologues ne pratiquant que l'HD ont répondu au questionnaire. Concernant la taille des centres de DP, seuls 9 (16%) néphrologues travaillaient dans un centre comprenant plus de 40 patients prévalents et 11 (20%) dans un centre de moins de 10 patients.

La majorité des néphrologues (n=45 ; 81%) estimaient que la survie est identique en DP et en HD chez le sujet âgé. Seuls 2 (4%) néphrologues, qui travaillaient exclusivement en HD, estimaient que la survie était inférieure en DP. La qualité de vie des personnes âgées était considérée supérieure en DP par 36 (65%) néphrologues.

Pour 52 (96%) néphrologues, la décision de transfert en HD fait systématiquement l'objet d'une discussion avec leur patient. Selon eux, l'absence de transfert est liée à un refus du patient (n=31, 57%) plutôt qu'à une absence de proposition par l'équipe médicale (n=24, 43%). Les patients, d'après l'avis de leur néphrologue, refusent le transfert en HD principalement pour éviter un traitement hors domicile (n=33, 60%) ou par crainte du changement (n=17, 31%). Les raisons pouvant amener l'équipe médicale à ne pas proposer le transfert en HD alors que la situation le nécessite étaient : la présence d'une espérance de vie estimée limitée par le néphrologue (n=43, 78%), la peur d'altérer la qualité de vie des sujets âgés (n=40, 73%) et la présence de troubles cognitifs (n=39, 71%).

L'âge n'était pas une limite au transfert pour 73% des néphrologues interrogés. Cet avis variait en fonction du mode d'activité. Il était partagé par 9 (82%) néphrologues des centres de moins de 10 patients contre 4 (44%) néphrologues des centres de plus de 40 patients, par 3 (60%) ne pratiquant que la DP contre 4 (100%) ne pratiquant que l'HD. La présence d'une maladie athéromateuse avancée, d'une dénutrition sévère, d'une dépendance pour les actes de la vie quotidienne, d'un syndrome dépressif, d'une insuffisance cardiaque sévère n'étaient pas une

contre-indication au transfert pour respectivement 80%, 91%, 96% et 56% d'entre eux. Les facteurs influençant le transfert en HD sont résumés dans le tableau 4.

DISCUSSION

Notre étude sur les données du RDPLF montre qu'un âge supérieur à 75 ans et l'existence de comorbidités diminuent significativement la probabilité d'être transféré en HD chez les patients traités par DP. Notre analyse en risques concurrents montre également que ces mêmes caractéristiques augmentent de manière significative le risque de décès en DP et que les patients très âgés ont un risque de décès très supérieur à leur probabilité de transfert en HD. Ces résultats peuvent être interprétés de deux manières. Dans une première interprétation, l'âge et les comorbidités sont des facteurs de contre-indication au transfert en HD. Les patients très âgés restent en DP même si le transfert en HD est nécessaire, et ont un taux de décès très élevé. Dans une deuxième interprétation, le faible taux de transfert en HD pour les patients très âgés et porteurs de comorbidités est la conséquence indirecte du taux de décès très élevé, les patients décédant avant que le transfert en HD ne soit nécessaire.

Les données du RDPLF sont observationnelles et ne permettent pas d'expliquer quel mécanisme est en jeu. Notre enquête, menée auprès des néphrologues, nous apporte à ce sujet des renseignements importants.

Les néphrologues interrogés considèrent pour la plupart que l'âge et les comorbidités ne sont pas en eux-mêmes des contre-indications au transfert en HD, sauf pour l'existence de troubles cognitifs. Ceci semble en faveur de la deuxième interprétation. Cependant, les néphrologues disent également qu'ils peuvent renoncer au transfert des sujets ayant une espérance de vie limitée ou de peur d'altérer la qualité de vie des patients. Or l'espérance de vie des sujets âgés en dialyse dépend justement de l'âge et de la présence de comorbidités (12,15,17), et la plupart de néphrologues interrogés considèrent que la qualité de vie est meilleure en DP qu'en HD. Ces réponses semblent donc être en faveur de la première interprétation.

Enfin, le choix du patient apparaît comme un paramètre essentiel dans notre étude. Les néphrologues soulignent que l'absence de transfert en HD est plus souvent la conséquence d'un refus du patient que de l'équipe médicale. La réticence des patients au transfert d'une

technique de dialyse à une autre est un problème connu (18). Il est licite de supposer que le refus du patient peut être plus fréquent si le patient est très âgé ou porteur de nombreuses comorbidités.

Notre enquête auprès des néphrologues montre donc que les résultats issus de données observationnelles, comme celles du RDPLF, doivent être interprétés avec prudence. Le très grand âge et les comorbidités ne sont pas directement des facteurs de contre-indication au transfert en HD, mais semblent plutôt favoriser des situations où la nécessité du transfert en HD est relativisée par une potentielle altération de la qualité de vie des patients en regard d'un faible gain de vie attendu. La décision de transfert est ainsi systématiquement discutée avec les patients âgés, d'après les néphrologues ayant répondu à notre enquête. Le transfert en HD apparaît comme le fruit d'un processus de décision complexe, influencé par le profil clinique du patient, ses attentes, l'expérience et le mode d'exercice du néphrologue.

Chez le patient très âgé et porteur de comorbidités, la décision de ne pas réaliser le transfert en HD ressemble donc par de nombreux aspects à la décision d'arrêter la dialyse. Tout d'abord, la conséquence est identique : l'absence de transfert en HD, comme l'arrêt de dialyse, augmente inévitablement le risque de décès du patient (8,19). Cependant, l'arrêt de la dialyse est une option thérapeutique possible si les désagréments de la dialyse l'emportent sur ses bénéfices (20). Les paramètres pris en compte lors d'une telle décision sont la qualité de vie, une faible espérance de vie, le vécu et les symptômes des patients, les attentes du patient et de sa famille recueillis lors d'une discussion systématique (21). Dans certaines régions françaises, l'arrêt de la dialyse est la première cause de décès en dialyse et les paramètres alors pris en compte sont l'existence de troubles cognitifs, un état général altéré et le choix du patient (19). Ces paramètres sont retrouvés dans notre étude et suggèrent que la décision de ne pas réaliser le transfert en HD est vécue de manière similaire à un arrêt de traitement.

Notre étude a été réalisée sur une large cohorte de 2790 patients traités par DP et âgés de plus de 65 ans. Les comorbidités ont été évaluées par le score de Charlson, validé en DP (22). Nous avons utilisé une analyse en risques concurrents afin de prendre en compte les deux événements concurrents que sont le transfert en HD et le décès en DP. Nous avons ensuite réalisé une enquête auprès des néphrologues afin de dépasser les limites d'interprétation liées à l'analyse de données observationnelles. Le format informatique de l'enquête nous a permis

de solliciter un grand nombre de néphrologues via une liste de diffusion professionnelle, tout en garantissant le caractère anonyme des réponses. Nos résultats nous semblent donc fiables. Certaines limites doivent cependant être soulignées. Le RDPLF est un registre basé sur le bénévolat et il n'y a pas d'audit externe sur la validité des données. Par ailleurs, seuls 217 (51%) des néphrologues ont répondu au mail de sollicitation pour l'enquête. Notre enquête n'est donc pas exhaustive, mais il nous semble plus probable que les néphrologues n'ayant pas répondu soient ceux qui ne pratiquent pas la DP, qui n'est pratiquée que chez 3,9% des patients prévalents en dialyse en France (3). Enfin, le registre du RDPLF ne comprend pas de données sur la qualité de vie des patients alors que les néphrologues en ont souligné l'importance dans notre questionnaire. Notre analyse n'a donc pas inclus cette donnée, qui peut constituer un facteur d'ajustement important, à explorer dans des études ultérieures.

CONCLUSION

Les patients très âgés et porteurs de comorbidités sont significativement moins transférés en HD. D'après les néphrologues ayant répondu au questionnaire, ceci pourrait s'expliquer par le fait que le bénéfice attendu est contrebalancé par une possible perte de qualité de vie ou une espérance de vie faible. La décision de ne pas transférer un patient en HD prend donc en compte de multiples paramètres, dont l'avis du patient, et s'apparente par de nombreux aspects à la décision d'arrêt de dialyse. Ce point nous semble important à prendre en compte lors de l'analyse de la probabilité de survie en DP chez les patients très âgés.

Références

1. USRDS. 2011. data report. Available at: http://www.usrds.org/2011/pdf/v2_ch01_11.pdf.
2. UK Renal Registry. Data report 2010. Available at: http://www.renalreg.com/Report-Area/Report%202010/Chap02_Renal10_web.pdf.
3. REIN registry 2009. Available at: <http://www.soc-nephrologie.org/REIN/documents.htm>.
4. Castrale C, Evans D, Verger C et al. Peritoneal dialysis in elderly patients: report from the French Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF).
5. Li PK, Law MC, Chow KM. Good patient and technique survival in elderly patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007 Jun;27 Suppl 2:S196-201.
6. Verger C, Ryckelynck JP, Duman M et al. French peritoneal dialysis registry (RDPLF): outline and main results. *Kidney Int Suppl.* 2006 Nov;(103):S12-20.
7. Dimkovic N, Oreopoulos DG. Assisted peritoneal dialysis as a method of choice for elderly with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(4):1143-50.
8. Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Jan;11(1):116-25.
9. Jaar BG, Plantinga LC, Crews DC, et al. Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: a prospective study. *BMC Nephrol.* 2009 Feb 6;10:3.
10. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med.* 2007 May 20;26(11):2389-430.
11. Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The statistical analysis of failure time data* (2nd ed.). New York: Wiley Interscience.
12. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001 Feb;37(2):337-42.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
14. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med.* 2000 Jun 1;108(8):609-13.
15. Beddhu S, Zeidel ML, Saul M, et al. The effects of comorbid conditions on the outcomes of patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med.* 2002 Jun 15;112(9):696-701.
16. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509.
17. Davies SJ, Russell L, Bryan J. Comorbidity, urea kinetics, and appetite in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: their interrelationship and prediction of survival. *Am J Kidney Dis.* 1995 Aug;26(2):353-61.

18. Bass EB, Wills S, Fink NE. How strong are patients' preferences in choices between dialysis modalities and doses? *Am J Kidney Dis.* 2004 Oct;44(4):695-705.
19. Birmelé B, François M, Pengloan J. Death after withdrawal from dialysis: the most common cause of death in a French dialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Mar;19(3):686-91.
20. Van Biesen W, Lameire N, Veys N. From curing to caring: one character change makes a world of difference. Issues related to withholding/withdrawing renal replacement therapy (RRT) from patients with important co-morbidities. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Mar;19(3):536-40.
21. Clement R, Chevalet P, Rodat O. Withholding or withdrawing dialysis in the elderly: the perspective of a western region of France. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Nov;20(11):2446-52.
22. Fried L, Bernardini J, Piraino B, et al. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients.

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques des 2790 patients inclus à partir des données du RDPLF

Caractéristiques	Patients (n=2790)
Age, années [moyenne (d.s.)]	78.6 (6.5%)
Femmes	963 (34.5%)
Diabète	1248 (44.7%)
Assistance	2196 (78.7%)
Score de Charlson modifié	
2 à 4	1016 (36.4%)
5 à 6	1101 (39.5%)
> à 6	673 (24.1%)
Néphropathie initiale	
Diabète	645 (23.1%)
HTA	630 (22.6%)
Vasculaire	514 (18.4%)
GNC	219 (7.8%)
Polykystose rénale	61 (2.2%)
Pyélonéphrite chronique	10 (0.4%)
Inconnue	458 (16.4%)
Autres	253 (9.1%)
Taille du centre	
< 10 patients	233 (8.4%)
10 – 20 patients	845 (30.3%)
20- 30 patients	862 (30.9%)
> 30 patients	850 (30.5%)

Figure 1: A. Incidences cumulées de transfert en hémodialyse (HD) en fonction de l'âge des patients. B. Incidences cumulées de décès en dialyse péritonéale (DP) en fonction de l'âge des patients.

Les incidences cumulées sont estimées par la méthode de Kalbfleisch et Prentice. Dans cette méthode, les patients décédés en DP ne sont plus à risque de transfert en HD, et vice-versa. Les incidences cumulées ne tendent donc pas vers 1. C'est la somme des incidences cumulées (décès + transfert en HD) qui tend vers 1 pour chaque sous-groupe de patient.

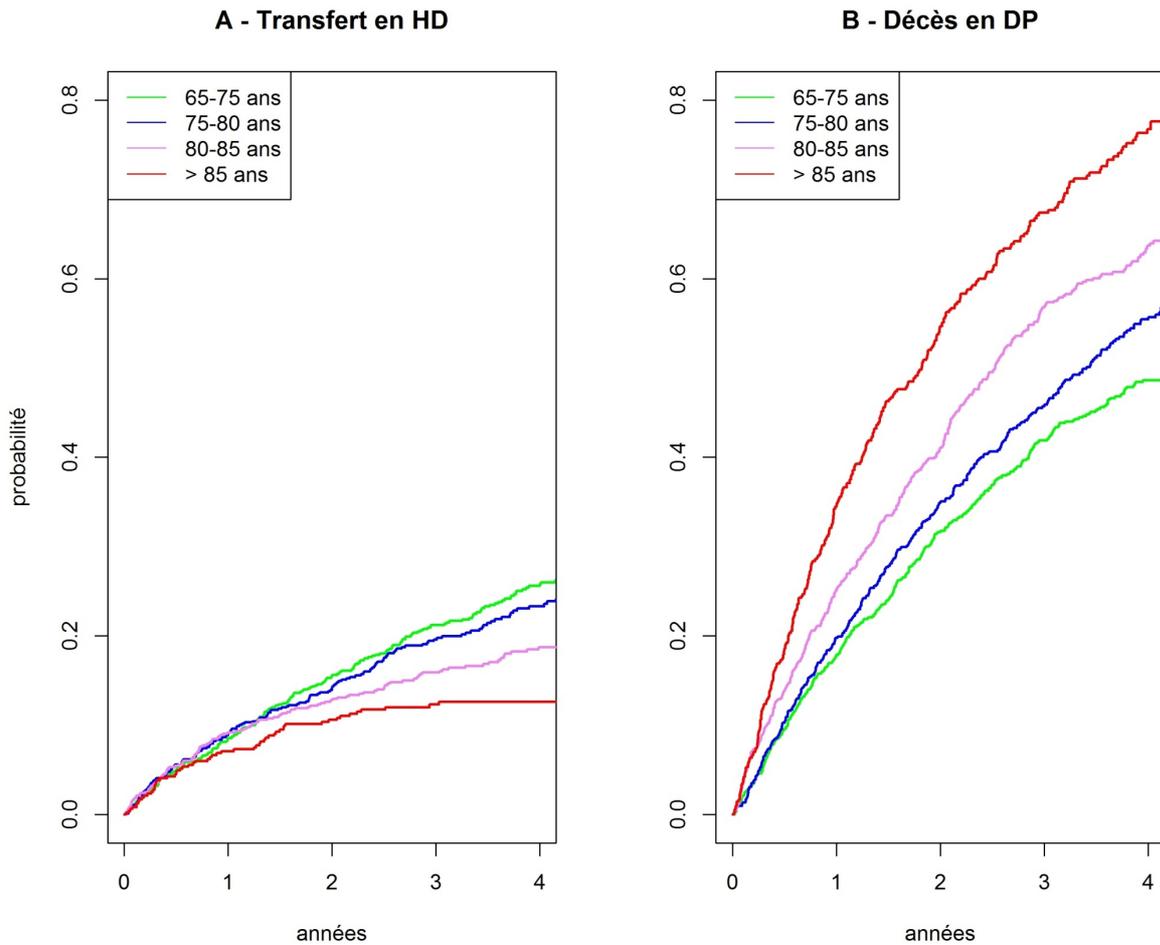


Tableau 2 : Risques relatifs de transfert en hémodialyse (HD) et de décès en dialyse péritonéale (DP) obtenus par analyse multivariée sur les 2790 patients du RDPLF, à l'aide du modèle de Fine et Gray. HR : Hazard Ratio ; IC à 95% : Intervalle de Confiance à 95%.

	Transfert en HD*		Décès en DP*	
	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Age < 65 ans	1		1	
75 – 80 ans	0,96	[0.78 ; 1.17]	1,08	[0.94 ; 1.25]
80 – 85 ans	0,76	[0.6 ; 0.95]	1,36	[1.18 ; 1.57]
> 85 ans	0,52	[0.38 ; 0.71]	1,89	[1.62 ; 2.22]
Besoin d'assistance	0,66	[0.55 ; 0.80]	1,89	[1.63 ; 2.19]
Score de Charlson modifié				
< 4	1		1	
[4 – 5]	0,83	[0.69 ; 1.00]	1,40	[1.24 ; 1.58]
> 6	0,66	[0.51 ; 0.85]	1,88	[1.63 ; 2.18]

* Les modèles sont ajustés sur la néphropathie, la taille du centre et la région de domicile.

Tableau 3 : caractéristiques des néphrologues interrogés.

		n (total=55)	%
Age	<30ans	3	5,5
	30-50 ans	25	45,5
	>50ans	27	49
Structure	CHU ou CHG	39	71
	Privé à but lucratif	11	20
	Privé à but non lucratif	5	9
Mode d'exercice	DP seule	5	9
	Mixte DP et HD	46	84
	HD seule	4	7
Nombre de patients prévalents dans le centre	<10 patients	11	20
	10-20 patients	23	42
	20-40 patients	12	22
	>40 patients	9	16

Tableau 4 : Facteurs influençant le transfert des sujets âgés de la DP vers l'HD à partir des résultats du questionnaire des 55 néphrologues interrogés.

Selon les néphrologues interrogés :	n=55 (%)
L'absence de transfert en hémodialyse du sujet âgé est liée le plus souvent :	
(1 réponse attendue)	
A un refus du patient ou de sa famille	31 (56%)
A l'absence de proposition par l'équipe médicale	24 (44%)
La première raison pouvant expliquer qu'un patient refuse son transfert en hémodialyse est :	
(1 réponse attendue)	
Refus d'un traitement hors domicile / du trajet pour l'hémodialyse	33 (60%)
Crainte du changement, de l'inconnu	17 (31%)
Crainte de la perte d'autonomie	4 (7%)
Perte du forfait alloué à la dialyse péritonéale	1 (2%)
Le transfert en hémodialyse n'est pas proposé si :	
(plusieurs réponses possibles)	
Espérance de vie limitée	43 (78%)
Peur d'altérer la qualité de vie du patient	40 (73%)
Absence d'abord vasculaire	24 (44%)
On tente de se débrouiller avec la DP	12 (22%)
Comorbidités pouvant faire renoncer au transfert en hémodialyse alors que la situation clinique le nécessite:	
(plusieurs réponses possibles)	
Troubles cognitifs :	39 (71%)
Insuffisance cardiaque sévère :	24 (44%)
Maladie athéromateuse avancée :	11 (20%)
Dépendance :	9 (16%)
Dénutrition sévère :	5 (9%)
Syndrome dépressif :	3 (5%)
Age : supérieur à 80ans :	0 (0%)
supérieur à 85 ans :	4 (7%)
supérieur à 90 ans :	11 (20%)
l'âge n'est pas une limite :	40 (72%)

ANNEXE : QUESTIONNAIRE

1. A quelle tranche d'âge appartenez vous?

- moins de 35 ans
- entre 35 et 50 ans
- plus de 50 ans

2. Dans quelle région travaillez vous ?

3. Quel est le nombre de patients prévalents en moyenne dans l'année dans votre centre ?

- moins de 10 patients
- entre 10 et 20 patients
- entre 20 et 30 patients
- plus de 40 patients

4. Quel est votre mode d'exercice de la dialyse ?

- uniquement en DP
- mixte, en DP et en HD
- uniquement en HD

5. Dans quelle structure travaillez vous ?

- CHU ou CHG
- privé à but lucratif
- privé à but non lucratif

6. Pensez vous que le sujet âgé (>75ans) dialysé péritonéal a une survie :

- meilleure qu'en HD
- équivalente à l'HD
- inférieure qu'en HD

7. Pensez vous que le sujet âgé (>75ans) dialysé péritonéal a une qualité de vie :

- meilleure qu'en HD
- équivalente à l'HD
- inférieure qu'en HD

8. La décision de transfert ou non transfert en hémodialyse de vos patients âgés fait- elle systématiquement l'objet d'une discussion avec ces patients ?

9. Pensez-vous que l'absence de transfert en hémodialyse du sujet âgé est liée le plus souvent :

- à un refus du patient ou de sa famille
- à l'absence de proposition par l'équipe médicale

10. Pourquoi pourriez-vous ne pas proposer le transfert en hémodialyse ?

- espérance de vie limitée : oui/non
- pour ne pas altérer la qualité de vie du patient : oui/non
- absence d'abord vasculaire : oui/non
- on tente de se débrouiller avec la DP : oui/non

11. Quelle est, selon vous, la première raison pouvant expliquer qu'un patient refuse son transfert en hémodialyse ?

- Crainte du changement, de l'inconnu
- Crainte de la perte d'autonomie
- Refus d'un traitement hors domicile / du trajet pour l'hémodialyse
- Perte du forfait alloué à la dialyse péritonéale

12. Selon vous, quelles comorbidités vous feraient renoncer au transfert en hémodialyse alors que la situation clinique le nécessite ?

- insuffisance cardiaque sévère : oui/non
- maladie athéromateuse avancée : oui/non
- dénutrition sévère : oui/non
- dépendance : oui/non
- troubles cognitifs : oui/non
- syndrome dépressif : oui/non
- âge : supérieur à 80ans : oui/non
 - supérieur à 85 ans :oui/non
 - supérieur à 90 ans :oui/non
 - l'âge n'est pas une limite :oui/non

II. Mise en perspective

A) Dépendance entre décès et transfert en hémodialyse

Notre étude montre qu'il existe très probablement une dépendance entre les probabilités de décès et de transfert en hémodialyse sur la base de plusieurs arguments :

1. Les facteurs de risque de décès sont significativement associés à la probabilité de *non-transfert* en hémodialyse. Ce résultat suggère que les patients ayant une probabilité de décès élevée ont en regard une faible probabilité de transfert en hémodialyse. Cependant, il ne s'agit pas de variables dépendantes du temps, donc l'interprétation de ce résultat reste limitée, comme nous l'avons souligné dans l'article.
2. Une espérance de vie limitée est un facteur de contre-indication au transfert en hémodialyse pour la plupart des médecins interrogés. Même s'il s'agit d'un résultat basé sur une estimation subjective de la probabilité de décès du patient par le médecin, ce résultat évoque bien la dépendance entre décès et transfert en hémodialyse.

Comme dans le chapitre précédent, ce résultat a un impact essentiel dans les analyses de survie en dialyse péritonéale : le transfert en hémodialyse ne devrait pas être considéré comme une censure. Les conséquences sur la méthodologie à appliquer sont les mêmes, avec la nécessité d'analyses complexes, soit par modèles de régression de type modèle de Cox *et* modèle de Fine et Gray, soit par modèles multi-états.

B) Difficultés de la prise en charge des patients gériatriques en dialyse

Notre étude soulève également la difficulté à gérer le traitement par dialyse chez les patients âgés fragiles. Les paramètres pris en compte pour le non-transfert d'un patient en hémodialyse sont similaires à ceux pris en compte lors de l'arrêt de la dialyse. Comme ce choix est lourd de conséquences, avec une augmentation de la probabilité de décès des patients, l'avis des patients est recherché et pris en compte.

Il faut souligner ici que le transfert en hémodialyse n'est pas un simple changement de traitement médicamenteux oral. Il est nécessaire de subir deux opérations chirurgicales, pour

créer un abord vasculaire puis enlever le cathéter de dialyse péritonéale. De plus, le transfert en hémodialyse provoque des changements importants dans les habitudes de vie des patients. Si la dialyse péritonéale est réalisée à domicile, le traitement par hémodialyse des patients fragiles se fait le plus souvent en centre de dialyse médicalisé, c'est à dire loin du domicile. Des trajets en ambulance seront donc nécessaires, avec la dépendance organisationnelle qui les accompagne. Si ces changements peuvent être facilement assimilés par des patients jeunes ayant une bonne flexibilité psychique, il en va autrement pour les patients âgés en perte d'autonomie.

Ainsi, les patients âgés et dépendants sont les patients qui ont la probabilité de décès la plus importante, mais pour qui les choix thérapeutiques seront plus discutés. La balance entre bénéfices attendus et risques encourus, notamment une perte importante de la qualité de vie et une augmentation de la dépendance des patients, doit être bien évaluée et discutée avec le patient et son entourage.

Chapitre V - Synthèse

I. Points forts et apports de ce travail

Les principaux points-clés apportés par ce travail peuvent être résumés en trois messages, correspondant à chacun des trois articles :

1. La méthode de Kaplan Meier n'apparaît pas valide dans les analyses de survie en dialyse car elle surestime systématiquement la probabilité de décès du fait de la violation de l'hypothèse d'indépendance entre le décès et les risques concurrents. La méthode de Kalbfleisch et Prentice est valide mais l'interprétation des incidences cumulées doit prendre en compte tous les risques concurrents.
2. La greffe rénale est un risque concurrent dépendant de la probabilité de décès des patients. En effet, les patients inscrits sur liste d'attente de greffe ont un risque de décès significativement plus bas que les autres patients, après ajustement sur l'âge et la présence de comorbidités.
3. Le transfert en hémodialyse est un risque concurrent qui semble dépendre de la probabilité de décès des patients. En effet, l'âge et la présence de comorbidités sont à la fois des facteurs de risque de décès et des facteurs de contre-indication au transfert en hémodialyse. De plus, la plupart des néphrologues ayant répondu à notre enquête ont déclaré qu'une espérance de vie limitée pouvait constituer une contre-indication au transfert.

Chacun de ces points nous semble apporter une connaissance scientifique nouvelle susceptible d'améliorer la qualité de la recherche dans le domaine de la clinique et de l'épidémiologie néphrologique :

1. La méthode de Kaplan Meier est actuellement la méthode de référence pour estimer la probabilité de décès dans les analyses de survie en dialyse. Nous recommandons de ne plus utiliser cette méthode dans ce domaine car ses estimations ne sont pas valides.
2. La greffe rénale est quasiment systématiquement traitée comme une censure dans les analyses de survie en dialyse. Comme l'hypothèse d'indépendance liée à la censure est violée, cette approche ne nous semble pas correcte car elle peut aboutir à des erreurs d'estimation et d'interprétation. Nous proposons deux approches :

- Réaliser une analyse par un modèle multi-états prenant en compte l'inscription sur liste d'attente de greffe comme un état transitoire. Cette approche a l'avantage d'être précise et valide, mais a le désavantage d'être complexe ;
 - Inclure uniquement les patients qui ne sont pas inscrits sur liste d'attente de greffe. Cette solution a l'avantage d'être simple et de s'affranchir du risque concurrent qu'est la greffe rénale. Elle a le désavantage d'être imparfaite sur le plan méthodologique.
3. Dans les analyses de survie en dialyse péritonéale, le transfert en hémodialyse est soit traité comme une censure, soit ignoré, le suivi étant poursuivi après le transfert. Ces approches nous semblent incorrectes car elles supposent que le transfert en hémodialyse n'apporte pas d'information sur la probabilité de décès en dialyse. Comme il n'existe pas de marqueur de la probabilité de transfert en hémodialyse, nous proposons d'utiliser une méthode adaptée aux risques concurrents lors de l'analyse :
- Modèle multi-états si l'étude s'intéresse à la fois aux événements durant la dialyse péritonéale et au devenir des patients après le transfert en hémodialyse ;
 - Estimation et régression sur les incidences cumulées brutes si l'étude s'intéresse à la fois au décès en dialyse péritonéale et au transfert en hémodialyse ;
 - Estimation et régression sur les probabilités conditionnelles si l'étude s'intéresse essentiellement à la probabilité de décès des patients restant en dialyse péritonéale (c'est à dire à la probabilité de décéder *conditionnellement* au fait de ne pas être transféré en hémodialyse).

Nous tenons enfin à souligner quelques originalités méthodologiques de notre travail :

1. Nous avons utilisé une simulation pour démontrer que la méthode de Kaplan-Meier n'est pas valide en présence de risques concurrents dépendants. La dépendance entre les risques concurrents est rarement simulée et, à notre connaissance, cette démonstration n'avait jamais été réalisée.
2. Nous avons appliqué un modèle multi-états pour démontrer le biais de confusion lié à l'inscription sur liste d'attente de greffe et pour étudier la dépendance entre la probabilité de décès et la probabilité de greffe. Ce type de modèle est rarement utilisé

dans le domaine de l'épidémiologie en néphrologie. Nous avons montré qu'ils sont particulièrement bien adaptés pour répondre aux difficultés méthodologiques auxquelles sont confrontées les études de registre et de cohorte dans ce domaine.

3. Nous avons associé une enquête et une analyse de registre pour rechercher indirectement la dépendance entre décès et transfert en hémodialyse. Nous avons présenté en introduction la difficulté à étudier la dépendance entre les risques concurrents. Notre approche, qui consiste à rechercher des informations indirectes complémentaires sur l'indication des traitements en fonction de la probabilité de décès estimée par les médecins, nous semble en ce sens innovante.

II. Limites

La première et principale limite de ce travail vient du fait que les résultats sont issus de registres et de cohortes françaises. Or nous avons souligné en introduction que les indications des traitements par hémodialyse, dialyse péritonéale ou greffe varient d'un pays à un autre :

- Pour la greffe rénale, le taux d'inscription sur liste, pour les patients âgés de 18 à 65 ans, peut varier de 24 % (USA) à 55 % (Royaume-Uni) dans les pays occidentaux (Satayathum et al., 2005). De plus, le temps médian d'attente avant la greffe rénale varie entre les pays. Il est par exemple de 17 mois en France et de 40 mois en Allemagne (QuaSi-Niere, 2007; Agence de la Biomédecine, 2012) ;
- Pour la dialyse péritonéale, la prise en charge des patients âgés et dépendants grâce à l'assistance à domicile est une spécificité française.

Les propositions méthodologiques de notre travail restent inchangées. Mais les conclusions médicales peuvent varier en fonction du contexte médico-économique et culturel du pays. L'inscription sur liste fait presque toujours suite à une expertise médicale lors du bilan pré-greffe. Nous pouvons donc supposer que le biais de sélection des patients inscrits sur liste d'attente de greffe est présent dans toutes les études de cohortes occidentales, mais que son intensité et sa signification clinique varient en fonction du pays considéré. Le transfert en hémodialyse est presque toujours motivé par un problème avec la dialyse péritonéale. Les médecins proposent le transfert en hémodialyse pour diminuer le sur-risque de décès lié à ce

problème. Il est donc possible que la relation entre la probabilité de décès et la probabilité de transfert en hémodialyse varie en fonction du type de patients traités par dialyse péritonéale et les modes de pratique de la dialyse péritonéale propres au pays considéré.

La deuxième limite de ce travail vient du fait que nous nous n'avons utilisé que de deux méthodes d'analyses statistiques des risques concurrents, à savoir les modèles multi-états et l'estimation des incidences cumulées brutes et la régression sur les fonctions de sous-distribution de ces incidences cumulées par le modèle de Fine et Gray. En effet, l'objectif de ce travail n'était pas d'étudier et de comparer toutes les méthodologies disponibles pour l'analyse de données avec risques concurrents. Nous avons choisi ces deux méthodes car leur utilisation est recommandée de longue date dans la littérature scientifique, leurs avantages et leurs limites sont bien identifiés, et elles ont été utilisées à de nombreuses reprises dans les études de recherche clinique (Gooley et al., 1999; Klein et al., 2001a, 2001b; Putter et al., 2007).

Cependant, d'autres méthodes ont été développées pour l'analyse de données avec risques concurrents dépendants, notamment :

1. Des auteurs ont récemment proposé de calculer l'estimation de la probabilité marginale du décès, qui correspond à celle qui aurait été observée si les risques concurrents n'existaient pas. Ce type d'estimation fait appel à des poids de probabilité inverse de censure (*Inverse Censoring Probability Weighting – ICPW*) (Robins and Finkelstein, 2000; Danieli et al., 2012). Cependant, ces modèles font une hypothèse qui nous semble très forte : le modèle admet que la probabilité du risque concurrent est totalement expliquée par les covariables disponibles. De plus, il n'y a pas à notre connaissance de modèle de régression multivarié validé pour ce type d'estimation.
2. D'autres auteurs ont très récemment (2010) suggéré de calculer l'estimation de la probabilité conditionnelle du décès et de réaliser une régression multivariée sur une fonction de cette probabilité conditionnelle (Allignol et al., 2011a). Ils existe un programme développé sur R permettant de réaliser ces analyses (package Cprob). Cette approche nous semble prometteuse mais tellement récente que nous n'avons pas connaissance d'études publiées l'ayant utilisée.

Ces résultats récents mériteront d'être mis en perspective dans des travaux ultérieurs.

III. Perspectives

Ce travail n'a évidemment pas répondu à l'ensemble de la problématique exposée en introduction, et il n'en avait d'ailleurs pas la prétention.

Cependant, la démonstration de la dépendance entre les probabilité de décès et les probabilités de transition d'un traitement à un autre suggèrent de nouvelles piste de recherche et d'analyse des données. Dans la Figure 8, nous pouvons voir que d'autres transitions peuvent faire l'objet d'une étude plus approfondie :

- Traitement conservateur et mise en dialyse : les patients à qui le traitement conservateur est proposé ont probablement un état général plus précaire que les autres patients, et donc une probabilité de décès plus élevée.
- Retour en dialyse après greffe et décès durant la greffe : ces deux événements partagent des facteurs de risque identiques, notamment la dysfonction chronique du greffon. De plus, le retour en dialyse est proposé parce qu'il existe un problème avec la greffe, quel qu'il soit. Actuellement, le retour en dialyse et le décès en greffe sont le plus souvent traités séparément (on parle de « survie du greffon »), comme si ces deux événements était indépendants.

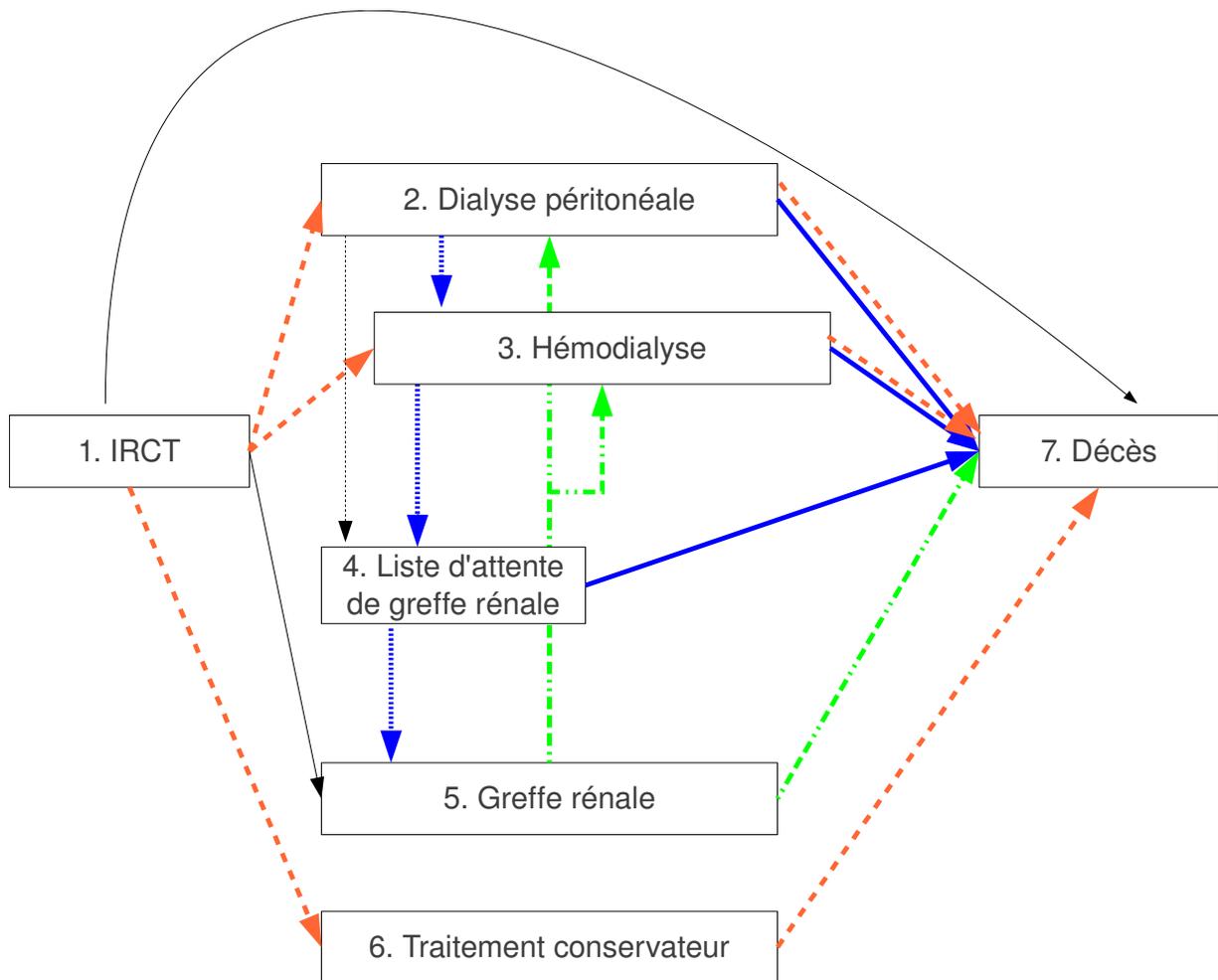


Figure 8 : Modèle multi-état prenant en compte l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale. Les transitions analysées dans ce travail sont en bleu. Les perspectives d'analyses d'autres transitions sont en orange pour l'analyse du traitement conservateur et en vert pour l'analyse du devenir après greffe rénale.

De manière plus générale, l'approche par modèle multi-états, les résultats de notre travail et la Figure 8 montrent que les différents traitements de suppléance de l'IRCT constituent des étapes successives, qui s'intègrent dans le cadre d'une stratégie de soins de l'IRCT. Les moyens mis à disposition de cette stratégie de soins dépendent du contexte socio-économique et culturel du pays où il prend place. Le néphrologue tente de proposer à chaque patient une stratégie personnalisée de sa prise en charge, qui prend en compte son âge, ses comorbidités et ses désirs.

Cette vision a déjà été décrite et appelée « *integrative care approach* » (Van Biesen et al., 2000a). Cependant, elle a assez peu pénétré le milieu néphrologique car elle est restée un concept abstrait. En effet, les néphrologues et les études publiées analysent le plus souvent une seule transition à la fois : probabilité d'inscription sur liste de greffe, survie des patients en greffe, survie du greffon rénal (en censurant le décès), survie des patients en dialyse péritonéale, etc. Nous pensons que l'utilisation de modèles mutli-états permettrait de mieux représenter l'interdépendance entre les différentes modalités de traitement et que la recherche clinique en IRCT gagnerait à utiliser ces modèles plus souvent.

Notre travail marque une étape dans cette problématique. L'accès simultané à des registre ou à des bases de données exhaustives et l'utilisation de méthodes statistiques adaptées permettent de faire progresser la connaissance dans ce domaine. Dans les prochaines années, nous allons assister à la poursuite du vieillissement de la population qui, comme l'indiquent la plupart des études épidémiologiques, favorise l'apparition de l'insuffisance rénale chronique. La généralisation des bases de données hospitalières, de l'informatisation de la prescription et du dossier médical personnel mettra à la disposition des épidémiologistes des gisements de données détaillées. Le rapprochement de ces deux événements nous permettra de poursuivre ces travaux inaugurés dans ce travail de thèse à savoir l'exploitation des données médicales informatisées disponibles sur la thématique de l'insuffisance rénale et la mise au point d'outils méthodologiques capables de réaliser de véritables fouilles de données. La problématique de l'insuffisance rénale de la personne âgée, et de sa surveillance épidémiologique grâce à de grandes séries de patients est un thème de recherche qui continuera dans la suite de ce travail.

Chapitre VI - Conclusion

Notre travail s'est appuyé sur l'exploitation de plusieurs sources de données nationales : le registre REIN, le RDPLF, et la base de données lilloise, soit au total plus de 10000 patients analysés. La qualité de ces gisements de données a permis de réaliser un travail statistique performant sur des données validées. Notre travail, aujourd'hui limité à des registres d'origine française, mériterait d'être repris et validé par des collaborations internationales permettant des comparaisons selon les modalités de traitement et de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique.

Nous avons montré dans ce travail la nécessité de reconsidérer les modalités d'analyse statistique des événements survenant au cours de la prise en charge des patients traités pour IRCT. Nous avons pu montrer que la méthode classique de Kaplan-Meier négligeait des éléments essentiels à la compréhension du devenir de ces patients, et en particulier surestimait systématiquement la probabilité de décès des patients. Ce travail mérite d'être poursuivi et raffiné pour prendre en compte la multiplicité des épisodes de soins alternant dialyse péritonéale, hémodialyse, greffe, dans la vie d'un insuffisant rénal dont la maladie peut s'étendre sur plusieurs dizaines d'années. La méthode multi-états que nous avons utilisée marque une étape dans cette compréhension. D'autres méthodes statistiques ou des méthodes de fouille de données intégrant la gestion des phénomènes temporels mériteront d'être considérées dans les années à venir.

Ce modèle développé pour l'insuffisance rénale terminale pourra sans doute être repris dans des études intéressant d'autres problématiques bio-médicales faisant intervenir la thématique d'états de santé intermédiaires.

La période qui s'ouvre verra la généralisation des dossiers patients informatisés. On peut espérer, grâce à ces avancées technologiques, disposer à moyen terme de données médicales de qualité pour lesquelles des méthodes d'analyse statistiques valides s'avéreront toujours plus indispensables afin de disposer d'indicateurs fiables à des fins de santé publique.

Chapitre VII - Références

Abdel-Kader, K., Myaskovsky, L., Karpov, I., Shah, J., Hess, R., Dew, M.A., and Unruh, M. (2009). Individual Quality of Life in Chronic Kidney Disease: Influence of Age and Dialysis Modality. *CJASN* **4**, 711–718 doi:10.2215/CJN.05191008.

Agence de la Biomédecine (2012). Registre REIN - Rapport Annuel 2010. <http://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN>

Alberti, C., Métivier, F., Landais, P., Thervet, E., Legendre, C., and Chevret, S. (2003). Improving estimates of event incidence over time in populations exposed to other events: application to three large databases. *J Clin Epidemiol* **56**, 536–545.

Allignol, A., Latouche, A., Yan, J., and Fine, J.P. (2011a). A regression model for the conditional probability of a competing event: application to monoclonal gammopathy of unknown significance. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* **60**, 135–142 doi:10.1111/j.1467-9876.2010.00729.x.

Allignol, A., Schumacher, M., and Beyersmann, J. (2011b). Empirical Transition Matrix of Multi-State Models: The etm Package. *Journal of Statistical Software* **38**.

Allignol, A., Schumacher, M., Wanner, C., Drechsler, C., and Beyersmann, J. (2011c). Understanding competing risks: a simulation point of view. *BMC Med Res Methodol* **11**, 86 doi:10.1186/1471-2288-11-86.

Bayat, S., Frimat, L., Thilly, N., Loos, C., Briançon, S., and Kessler, M. (2006). Medical and non-medical determinants of access to renal transplant waiting list in a French community-based network of care. *Nephrol Dial Transplant* **21**, 2900–2907.

Bayat, S., Kessler, M., Briançon, S., and Frimat, L. (2010). Survival of transplanted and dialysed patients in a French region with focus on outcomes in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* **25**, 292–300.

Benain, J.-P., Faller, B., Briat, C., Jacquelinet, C., Brami, M., Aoustin, M., Dubois, J.-P., Rieu, P., Behaghel, C., and Duru, G. (2007). [Cost of dialysis in France]. *Nephrol. Ther.* **3**, 96–106 doi:10.1016/j.nephro.2007.03.001.

Beyersmann, J., Dettenkofer, M., Bertz, H., and Schumacher, M. (2007). A competing risks analysis of bloodstream infection after stem-cell transplantation using subdistribution hazards and cause-specific hazards. *Stat Med* **26**, 5360–5369 doi:10.1002/sim.3006.

Beyersmann, J., Latouche, A., Buchholz, A., and Schumacher, M. (2009). Simulating competing risks data in survival analysis. *Stat Med* **28**, 956–971 doi:10.1002/sim.3516.

Van Biesen, W., Vanholder, R.C., Veys, N., Dhondt, A., and Lameire, N.H. (2000a). An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 116–125.

Van Biesen, W., Vanholder, R., Debaquer, D., De Backer, G., and Lameire, N. (2000b). Comparison of survival on CAPD and haemodialysis: statistical pitfalls. *Nephrol. Dial. Transplant.* **15**, 307–311.

- Blotière, P.-O., Tuppin, P., Weill, A., Ricordeau, P., and Allemand, H. (2010). [The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation]. *Nephrol. Ther.* **6**, 240–247 doi:10.1016/j.nephro.2010.04.005.
- Bouvier, N., Durand, P.-Y., Testa, A., Albert, C., Planquois, V., Ryckelynck, J.-P., and Lobbedez, T. (2009). Regional discrepancies in peritoneal dialysis utilization in France: the role of the nephrologist's opinion about peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 1293–1297 doi:10.1093/ndt/gfn648.
- Carson, R.C., Juszczak, M., Davenport, A., and Burns, A. (2009). Is Maximum Conservative Management an Equivalent Treatment Option to Dialysis for Elderly Patients with Significant Comorbid Disease? *CJASN* **4**, 1611–1619 doi:10.2215/CJN.00510109.
- Castrale, C., Evans, D., Verger, C., Fabre, E., Aguilera, D., Ryckelynck, J.-P., and Lobbedez, T. (2010). Peritoneal dialysis in elderly patients: report from the French Peritoneal Dialysis Registry (RDPLF). *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 255–262 doi:10.1093/ndt/gfp375.
- ClinicalTrials.gov (2012). Survival on Peritoneal Dialysis (PD) Versus Hemodialysis (HD) in China.
- Couchoud, C., Savoye, E., Frimat, L., Ryckelynck, J.-P., Chalem, Y., and Verger, C. (2008). Variability in case mix and peritoneal dialysis selection in fifty-nine French districts. *Perit Dial Int* **28**, 509–517.
- Danieli, C., Remontet, L., Bossard, N., Roche, L., and Belot, A. (2012). Estimating net survival: the importance of allowing for informative censoring. *Statistics in Medicine* **31**, 775–786 doi:10.1002/sim.4464.
- EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation) (2000). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol. Dial. Transplant.* **15 Suppl 7**, 1–85.
- ERA (2008). ERA-EDTA Registry : home. <http://www.era-edta-reg.org/index.jsp>
- Evans, D.W., Ryckelynck, J.-P., Fabre, E., and Verger, C. (2010). Peritonitis-free survival in peritoneal dialysis: an update taking competing risks into account. *Nephrol Dial Transplant* **25**, 2315–2322.
- Farley, T.M., Ali, M.M., and Slaymaker, E. (2001). Competing approaches to analysis of failure times with competing risks. *Stat Med* **20**, 3601–3610.
- Fine, J.P., and Gray, R.J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* **94**, 496–509.
- Frimat, L., Durand, P.-Y., Loos-Ayav, C., Villar, E., Panescu, V., Briançon, S., and Kessler, M. (2006). Impact of first dialysis modality on outcome of patients contraindicated for kidney transplant. *Perit Dial Int* **26**, 231–239.
- Fritsche, L., Vanrenterghem, Y., Nordal, K.P., Grinyo, J.M., Moreso, F., Budde, K., Kunz, R., Meyerrose, B., and Neumayer, H.H. (2000). Practice variations in the evaluation of adult candidates for cadaveric kidney transplantation: a survey of the European transplant centers. *Transplantation* **70**, 1492–1497.
- Gaylin, D.S., Held, P.J., Port, F.K., Hunsicker, L.G., Wolfe, R.A., Kahan, B.D., Jones, C.A., and Agodoa, L.Y. (1993). The impact of comorbid and sociodemographic factors on access to renal transplantation. *JAMA* **269**, 603–608.

- Gilg, J., Castledine, C., Fogarty, D., and Feest, T. (2011). UK Renal Registry 13th Annual Report (December 2010): Chapter 1: UK RRT incidence in 2009: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract* **119 Suppl 2**, c1–25 doi:10.1159/000331741.
- Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C.E., and Hsu, C. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1296–1305 doi:10.1056/NEJMoa041031.
- Gooley, T.A., Leisenring, W., Crowley, J., and Storer, B.E. (1999). Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* **18**, 695–706.
- Goovaerts, T., Jadoul, M., and Goffin, E. (2005). Influence of a pre-dialysis education programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **20**, 1842–1847 doi:10.1093/ndt/gfh905.
- HAS (2007). Haute Autorité de Santé - Indications et non-indications de la dialyse péritonéale chronique chez l'adulte. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_702927/indications-et-non-indications-de-la-dialyse-peritoneale-chronique-chez-ladulte?
- Jaar, B.G. (2011). The Achilles heel of mortality risk by dialysis modality is selection bias. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1398–1400 doi:10.1681/ASN.2011060597.
- Jaar, B.G., Plantinga, L.C., Crews, D.C., Fink, N.E., Hebah, N., Coresh, J., Klinger, A.S., and Powe, N.R. (2009). Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: a prospective study. *BMC Nephrol* **10**, 3 doi:10.1186/1471-2369-10-3.
- Jager, K.J., Korevaar, J.C., Dekker, F.W., Krediet, R.T., and Boeschoten, E.W. (2004). The effect of contraindications and patient preference on dialysis modality selection in ESRD patients in The Netherlands. *Am. J. Kidney Dis.* **43**, 891–899.
- Kalbfleisch, J.D., and Prentice, R.L. (2002). *The statistical analysis of failure time data* (2nd ed.) (New York: Wiley Interscience).
- Kasiske, B.L., Ravenscraft, M., Ramos, E.L., Gaston, R.S., Bia, M.J., and Danovitch, G.M. (1996). The evaluation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. Ad Hoc Clinical Practice Guidelines Subcommittee of the Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* **7**, 2288–2313.
- Kim, H.T. (2007). Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin Cancer Res* **13**, 559–565.
- Klein, J.P., Rizzo, J.D., Zhang, M.J., and Keiding, N. (2001a). Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling. *Bone Marrow Transplant.* **28**, 1001–1011 doi:10.1038/sj.bmt.1703271.
- Klein, J.P., Rizzo, J.D., Zhang, M.J., and Keiding, N. (2001b). Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: unadjusted analysis. *Bone Marrow Transplant.* **28**, 909–915 doi:10.1038/sj.bmt.1703260.

- Knoll, G., Cockfield, S., Blydt-Hansen, T., Baran, D., Kiberd, B., Landsberg, D., Rush, D., and Cole, E. (2005). Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. *CMAJ* **173**, S1–25 doi:10.1503/cmaj.1041588.
- Korevaar, J.C., Feith, G.W., Dekker, F.W., van Manen, J.G., Boeschoten, E.W., Bossuyt, P.M.M., and Krediet, R.T. (2003). Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* **64**, 2222–2228 doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00321.x.
- Kurella Tamura, M., Covinsky, K.E., Chertow, G.M., Yaffe, K., Landefeld, C.S., and McCulloch, C.E. (2009). Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *New England Journal of Medicine* **361**, 1539–1547.
- Latouche, A., Beyersmann, J., and Fine, J.P. (2007a). Comments on “Analysing and interpreting competing risk data.” *Stat Med* **26**, 3676–3679; author reply 3679–3680 doi:10.1002/sim.2823.
- Latouche, A., Boisson, V., Chevret, S., and Porcher, R. (2007b). Misspecified regression model for the subdistribution hazard of a competing risk. *Stat Med* **26**, 965–974 doi:10.1002/sim.2600.
- Lau, B., Cole, S.R., and Gange, S.J. (2009). Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol* **170**, 244–256.
- Laville, M., Hannedouche, T., Deschênes, G., Glotz, D., and Grünfeld, J.-P. (2012). Les États généraux du rein : une occasion unique pour la néphrologie française. *Néphrologie & Thérapeutique* **8**, 197–198 doi:10.1016/j.nephro.2012.05.003.
- Liem, Y.S., Wong, J.B., Hunink, M.G.M., de Charro, F.T., and Winkelmayr, W.C. (2007). Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands. *Kidney Int* **71**, 153–158.
- Lunn, M., and McNeil, D. (1995). Applying Cox regression to competing risks. *Biometrics* **51**, 524–532.
- Marubini, E., and Valsecchi, M.G. (2004). *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies* (John Wiley & Sons).
- McDonald, S.P., Marshall, M.R., Johnson, D.W., and Polkinghorne, K.R. (2009). Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am Soc Nephrol* **20**, 155–163.
- Mehrotra, R., Marsh, D., Vonesh, E., Peters, V., and Nissenson, A. (2005). Patient education and access of ESRD patients to renal replacement therapies beyond in-center hemodialysis. *Kidney Int.* **68**, 378–390 doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00453.x.
- Meira-Machado, L., Cadarso-Suárez, C., and de Uña-Alvarez, J. (2007). tdc.msm: an R library for the analysis of multi-state survival data. *Comput Methods Programs Biomed* **86**, 131–140.
- Mendelssohn, D.C., Mujais, S.K., Soroka, S.D., Brouillette, J., Takano, T., Barre, P.E., Mittal, B.V., Singh, A., Firanek, C., Story, K., and Finkelstein, F.O. (2009). A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 555–561 doi:10.1093/ndt/gfn484.

- Merion, R.M., Ashby, V.B., Wolfe, R.A., Distant, D.A., Hulbert-Shearon, T.E., Metzger, R.A., Ojo, A.O., and Port, F.K. (2005). Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* **294**, 2726–2733 doi:10.1001/jama.294.21.2726.
- Murtagh, F.E.M., Marsh, J.E., Donohoe, P., Ekbal, N.J., Sheerin, N.S., and Harris, F.E. (2007). Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol. Dial. Transplant* **22**, 1955–1962 doi:10.1093/ndt/gfm153.
- Nolph, K.D. (1996). Why are reported relative mortality risks for CAPD and HD so variable? (inadequacies of the Cox proportional hazards model). *Perit Dial Int* **16**, 15–18.
- Ojo, A.O., Port, F.K., Wolfe, R.A., Mauger, E.A., Williams, L., and Berling, D.P. (1994). Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am. J. Kidney Dis* **24**, 59–64.
- Oniscu, G.C., Brown, H., and Forsythe, J.L.R. (2005). Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* **16**, 1859–1865.
- Oniscu, G.C., Schalkwijk, A.A.H., Johnson, R.J., Brown, H., and Forsythe, J.L.R. (2003). Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in Scotland: cohort study. *BMJ* **327**, 1261.
- Pepe, M.S., and Mori, M. (1993). Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data? *Stat Med* **12**, 737–751.
- Peraldi, M.-N., and Rieu, P. (2009). [What tests are necessary before registration on the kidney transplant waiting list?]. *Nephrol. Ther.* **5 Suppl 4**, S301–308 doi:10.1016/S1769-7255(09)74564-X.
- Pintilie, M. (2007). Analysing and interpreting competing risk data. *Stat Med* **26**, 1360–1367.
- Putter, H., Fiocco, M., and Geskus, R.B. (2007). Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* **26**, 2389–2430.
- QuaSi-Niere (2007). Jahresberichte QuaSi Niere - Bundesverband Niere e.V. <http://www.bundesverband-niere.de/1906/jahresberichte-quasi-niere>
- Quinn, R.R., Hux, J.E., Oliver, M.J., Austin, P.C., Tonelli, M., and Laupacis, A. (2011). Selection bias explains apparent differential mortality between dialysis modalities. *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 1534–1542 doi:10.1681/ASN.2010121232.
- Rabbat, C.G., Thorpe, K.E., Russell, J.D., and Churchill, D.N. (2000). Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* **11**, 917–922.
- Robins, J.M., and Finkelstein, D.M. (2000). Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics* **56**, 779–788.
- Satagopan, J.M., Ben-Porat, L., Berwick, M., Robson, M., Kutler, D., and Auerbach, A.D. (2004). A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer* **91**, 1229–1235.

- Satayathum, S., Pisoni, R.L., McCullough, K.P., Merion, R.M., Wikström, B., Levin, N., Chen, K., Wolfe, R.A., Goodkin, D.A., Piera, L., Asano, Y., Kurokawa, K., Fukuhara, S., Held, P.J., and Port, F.K. (2005). Kidney transplantation and wait-listing rates from the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* **68**, 330–337.
- Smits, J.M., van Houwelingen, H.C., De Meester, J., Persijn, G.G., and Claas, F.H. (1998). Analysis of the renal transplant waiting list: application of a parametric competing risk method. *Transplantation* **66**, 1146–1153.
- Southern, D.A., Faris, P.D., Brant, R., Galbraith, P.D., Norris, C.M., Knudtson, M.L., and Ghali, W.A. (2006). Kaplan-Meier methods yielded misleading results in competing risk scenarios. *J Clin Epidemiol* **59**, 1110–1114 doi:10.1016/j.jclinepi.2006.07.002.
- SROS (2003). Enquête nationale – Schéma régional d'organisation sanitaire de l'insuffisance rénale chronique terminal (SROS/IRCT) – Juin 2003 – Volet dépense. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/collections-anterieures-a-2005/etudes-medico-economiques/hopital-chirurgie/enquete-sros-irct.php>
- Szychowski, J.M., Roth, D.L., Clay, O.J., and Mittelman, M.S. (2010). Patient death as a censoring event or competing risk event in models of nursing home placement. *Stat Med* **29**, 371–381 doi:10.1002/sim.3797.
- Therneau, T., and Grambsch, P. (2001). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model* (Springer-Verlag New York Inc.).
- USRDS (2009). 2011 Atlas of CKD & ESRD. <http://www.usrds.org/atlas.aspx>
- Villar, E., and Ecochard, R. (2007). Apport des méthodes récentes de modélisation de survie dans le contexte spécifique des patients dialysés ([s.l.]: [s.n.]).
- Vonesh, E.F., Snyder, J.J., Foley, R.N., and Collins, A.J. (2004). The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int.* **66**, 2389–2401 doi:10.1111/j.1523-1755.2004.66028.x.
- Vonesh, E.F., Snyder, J.J., Foley, R.N., and Collins, A.J. (2006). Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int. Suppl.* S3–11 doi:10.1038/sj.ki.5001910.
- Weinhandl, E.D., Foley, R.N., Gilbertson, D.T., Arneson, T.J., Snyder, J.J., and Collins, A.J. (2010). Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **21**, 499–506 doi:10.1681/ASN.2009060635.
- Wolbers, M., and Koller, M. (2007). Comments on “Analysing and interpreting competing risk data” (original article and author’s reply). *Stat Med* **26**, 3521–3523; author reply 3523 doi:10.1002/sim.2904.
- Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Milford, E.L., Bloembergen, W.E., Agodoa, L.Y., Held, P.J., and Port, F.K. (2000). Differences in access to cadaveric renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* **36**, 1025–1033.

Wolfe, R.A., Ashby, V.B., Milford, E.L., Ojo, A.O., Ettenger, R.E., Agodoa, L.Y., Held, P.J., and Port, F.K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* **341**, 1725–1730.

Wong, G., Howard, K., Chapman, J.R., Chadban, S., Cross, N., Tong, A., Webster, A.C., and Craig, J.C. (2012). Comparative Survival and Economic Benefits of Deceased Donor Kidney Transplantation and Dialysis in People with Varying Ages and Co-Morbidities. *PLoS ONE* **7**, e29591 doi:10.1371/journal.pone.0029591.

de Wreede, L.C., Fiocco, M., and Putter, H. (2011). mstate: an R package for the analysis of competing risks and multi-state models. *J Stat Software* **38**, 1–30.

Wu, A.W., Fink, N.E., Marsh-Manzi, J.V.R., Meyer, K.B., Finkelstein, F.O., Chapman, M.M., and Powe, N.R. (2004). Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J. Am. Soc. Nephrol.* **15**, 743–753.

Yeates, K., Zhu, N., Vonesh, E., Trpeski, L., Blake, P., and Fenton, S. (2012). Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* doi:10.1093/ndt/gfr674.

Chapitre VIII - ANNEXE

I. Modèle de Cox et modèle de Fine et Gray

Dans les analyses de survie avec risques concurrents, les données observables sont représentées par le temps de suivi T , la cause d'arrêt D , et possiblement un vecteur de covariables Z . Pour m événements, nous supposons qu'il existe pour chaque patient m temps de suivi T_k associés à chaque événement k . Dans une étude, nous observons seulement $T = \min\{T_k\}$ et D . D est ici un index variable, qui spécifie quel événement est survenu en premier. Si un sujet n'a présenté aucun événement étudié, alors $D = 0$ et l'observation est censurée, cette censure étant considérée comme indépendante de tous les autres événements.

A) Modèle de Cox

Le concept fondamental dans cette approche est la fonction de risque spécifique de l'événement k , qui correspond au risque de présenter l'événement k en présence des risques concurrents. Elle est notée $h_k(t)$:

$$h_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(t \leq T < t + \Delta t, D=k | T \geq t)}{\Delta t}$$

Dans le modèle de Cox, la fonction de risque spécifique de l'événement k $h_k(t)$ est modélisée en fonction des covariables selon la relation :

$$h_k(t/Z) = h_{0,k}(t) \exp(\beta_k^\tau Z)$$

Les sujets sont censurés pour les autres événements et leurs observations ne sont pas prises en compte dans le calcul de la vraisemblance partielle, appelée vraisemblance de Cox. La log-vraisemblance de l'ensemble de la population est donc égale à la somme des vraisemblances partielles de chaque événement analysé (Kalbfleisch and Prentice, 2002).

B) Modèle de Fine et Gray

Le modèle de Fine et Gray réalise une régression sur une fonction de l'incidence cumulée. Ce modèle définit une fonction de risque de sous-distribution spécifique $\lambda_k(t)$ liée à l'incidence cumulée de l'événement k (IC_k)

$$\lambda_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(t \leq T < t + \Delta t, D = k | T \geq t \cup (T \leq t \cap D \neq k))}{\Delta t}$$

Dans le modèle de Fine et Gray, la fonction de risque de sous-distribution spécifique de l'événement k $\lambda_k(t)$ est modélisée par les covariables selon la relation :

$$\lambda_k(t) = - \frac{d \log(1 - IC_k(t))}{dt}$$

$$\lambda_k(t/Z) = \lambda_{0,k}(t) \exp(\gamma_k^T Z)$$

Dans le calcul de la vraisemblance, les sujets présentant un risque concurrent à l'événement d'intérêt sont pris en compte quelque soit le temps mais leurs observations sont pondérées à l'aide d'une méthode de poids inverses de probabilité de censure (*inverse probability of censoring weighting techniques*).

C) Principes de notation

Les modèles étant différents, ils n'estiment pas les mêmes quantités. Nous avons donc noté les coefficients estimé par les deux modèles de manière différente dans les équations ci-dessus : béta pour le modèle de Cox et gamma pour le modèle de Fine et Gray. Cependant, les résultats sont souvent rapportés en terme de risque relatif. Il convient de leur assigner des notations différentes :

- csHR : risque relatif lié à la fonction de risque spécifique de l'événement (pour *cause-specific hazard ratio*) ;
- sdHR : risque relatif lié à la fonction de sous-distribution spécifique de l'événement (pour *sub-distribution hazard ratio*).