



Intérêt de la modélisation conjointe de la mortalité en excès et de la mortalité relative pour la mise en évidence des déterminants de la surmortalité dans les études de cohorte.

Caroline Elie

EA 4067, Université Paris Descartes
Service de biostatistique, Hôpital Necker

Yann De Rycke (Institut Curie)

Paul Landais (Université Paris Descartes, Hôpital Necker)



Problématique : analyse de la survie des patients ayant une maladie chronique

- Cas de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse
- Nombreuses comorbidités
 - Mortalité liée et non liée à la maladie d'intérêt ?
 - Causes de décès mal identifiées (voire non connues)

⇒ **Prise en compte de la mortalité attendue en population générale** pour l'estimation et la modélisation de la « surmortalité » liée à la maladie

Prise en compte de la mortalité attendue

Quel modèle ?

○ Estimation de la mortalité en excès :

● Modèles additifs

$$\lambda_{obs}(t, z) = \lambda^*(t, z_1) + \lambda_{excess}(t, z)$$

- Survie relative

mortalité
attendue

mortalité en excès

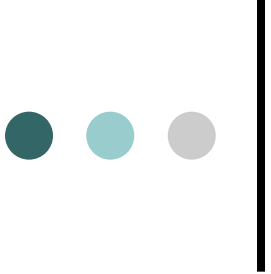
○ Estimation de la mortalité relative :

● Modèles multiplicatifs

$$\lambda_{obs}(t, z) = \lambda^*(t, z_1) \times \lambda_{rel}(t, z)$$

- SMR

mortalité relative



Prise en compte de la mortalité attendue Choix du modèle ?

- Choix du modèle ?
 - Peu abordé dans la littérature : modèles additifs jugés « biologiquement plus plausibles »...
 - Habitudes d'utilisation : modèle additif en cancérologie, multiplicatif dans les autres pathologies ?
 - Parfois confusion dans l'interprétation du modèle
- Résultats différents : cohorte de 9725 patients dialysés entre 2002 et 2006 dans 8 régions (registre REIN)

Analyse multivariée

	Mortalité en excès		Mortalité relative	
	EMR [IdC 95%]	p	RMR [IdC 95%]	p
Sexe				
Homme	1		1	
Femme	1.04 [0.96-1.12]	0.34	1.73 [1.62-1.85]	<0.001
Age (années)				
<50	1		1	
50-70	2.37 [1.93-2.91]	<0.001	0.52 [0.43-0.63]	<0.001
70-80	4.30 [3.52-5.25]	<0.001	0.32 [0.26-0.38]	<0.001
≥ 80	6.55 [5.33-8.03]	<0.001	0.19 [0.16-0.23]	<0.001
Modalité de dialyse				
Hémodialyse	1		1	
Dialyse péritonéale	1.17 [1.04-1.31]	0.008	1.12 [1.02-1.23]	0.019
Néphropathie initiale				
Hypertensive / Vasculaire	1		1	
Diabète	1.37 [1.24-1.52]	<0.001	1.38 [1.27-1.51]	<0.001
PKD / Hérédit / Congénitale	0.36 [0.26-0.48]	<0.001	0.52 [0.42-0.64]	<0.001
Glomérulonéphrite I et II	0.75 [0.63-0.89]	<0.001	0.86 [0.75-0.98]	0.026
Néphrop interst / Pyélonéph	1.02 [0.86-1.20]	0.84	1.09 [0.95-1.25]	0.21
Tumoral / Myélome / Amyloïde	3.05 [2.64-3.52]	<0.001	2.85 [2.50-3.24]	<0.001
Divers / Inconnue	1.25 [1.12-1.40]	<0.001	1.19 [1.09-1.31]	<0.001



Prise en compte des deux composantes Modèle « mixte » d'Andersen

- Modèle « mixte »
$$\lambda_{obs}(t) = \lambda_{excess}(t) + \lambda_{rel}(t) \cdot \lambda^*(t)$$
$$= \alpha_0(t) + \beta_0(t) \cdot \lambda^*(t)$$
 - Réduction au modèle multiplicatif \rightarrow Test de $\alpha_0(t) = 0$
 - Réduction au modèle additif \rightarrow Test de $\beta_0(t) = 1$
- Sur nos données, conservation des deux composantes :
 - α_0 et β_0 ne dépendent pas du temps
 - $\alpha_0 \neq 0 \Rightarrow$ on garde la composante additive
 - $\beta_0 \neq 1 \Rightarrow$ on garde la composante multiplicative



Développement d'un modèle combiné

$$\lambda_{obs}(t|Z) = \bar{\alpha} \cdot \exp\left(\sum a_{Z_i} (Z_i - \bar{Z}_i)\right) + \bar{\beta} \cdot \exp\left(\sum b_{Z_i} (Z_i - \bar{Z}_i)\right) \cdot \lambda^*(t)$$

- Z_i covariables
- $EMR = \exp(a_{Z_i})$ et $RMR = \exp(b_{Z_i})$ (ajustés)
- Estimations des paramètres et de leur variance par maximisation de la log-vraisemblance



Performances du modèle combiné

- Simulations de modèles combinés, add purs, mult purs
 - Démographie similaire aux patients dialysés (âge, sexe, période d'inclusion, mortalité)
 - $\bar{\alpha} = [0 \ 0.04 \ 0.07 \ 0.1]$ $\bar{\beta} = [1 \ 2 \ 4 \ 6]$
 - $P(Z) = [0.20 \ 0.30 \ 0.50]$
 - EMR et RMR = [0.25 0.5 0.67 1 1.5 2 4]
 - 200 jeux de données de 1000 sujets

Résultats

- Etape 1: choix à partir du modèle combiné vide

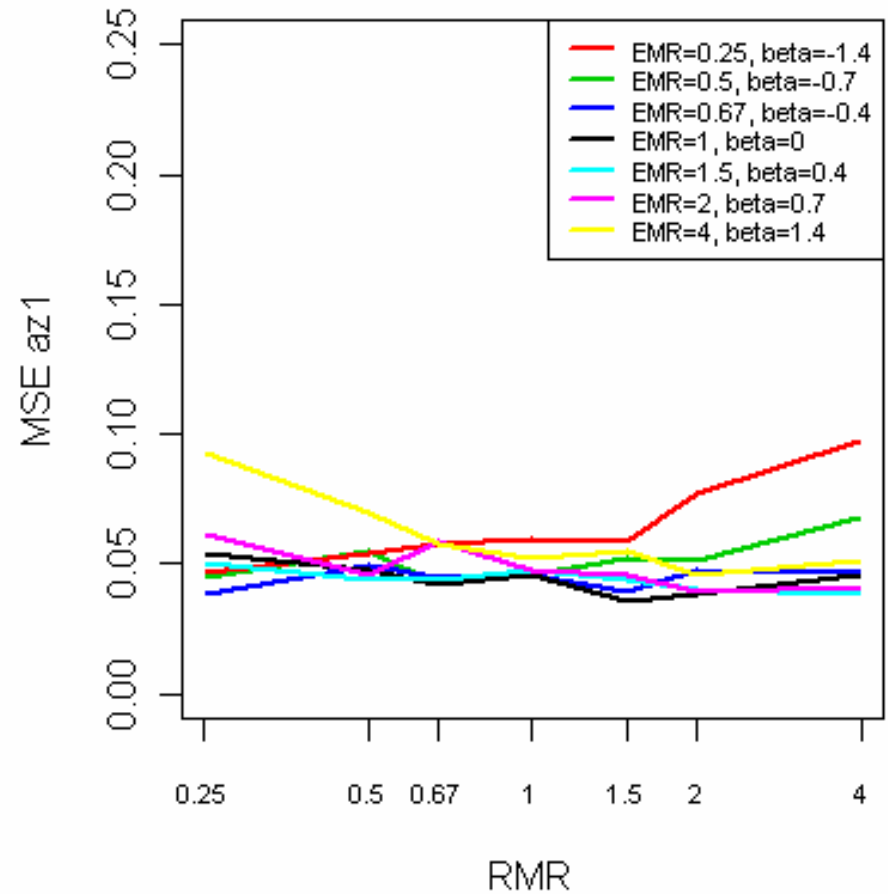
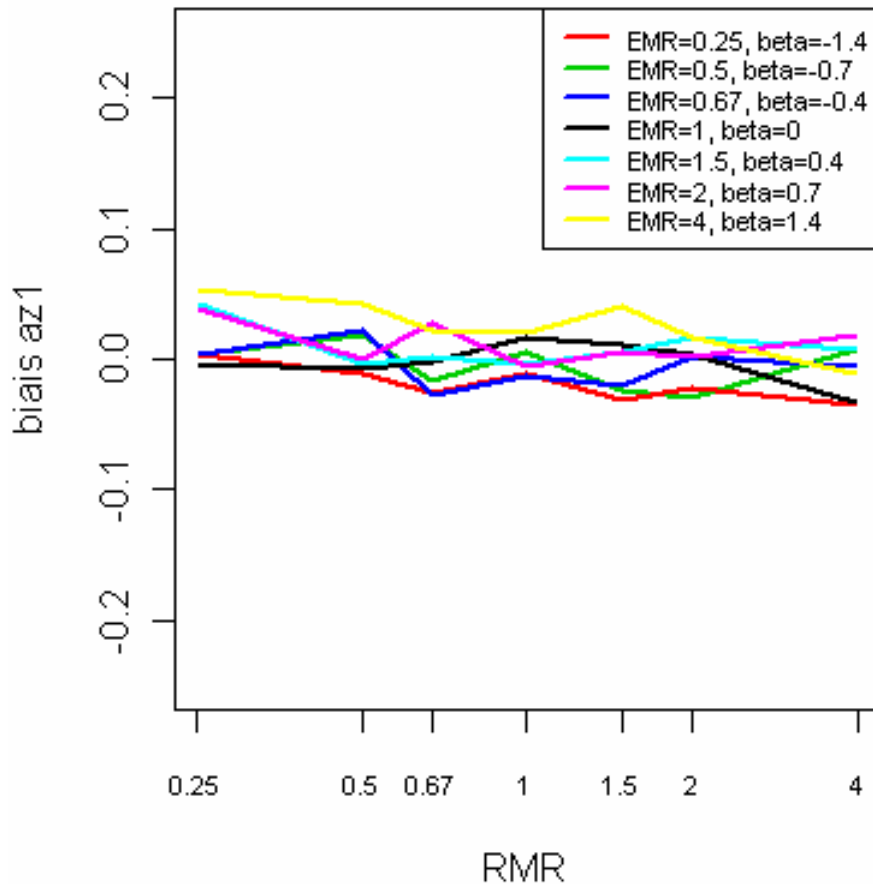
		Modèle combiné vide		
		Add pur	Mult pur	Comb
Simulation	Add pur	95.5%	0	5.5%
	Mult pur	0	82.1%	17.9%*
	Comb	0.1%	0	99.9%

exple : α « petits » mais \neq de 0 et EMR aberrants...

- Etape 2 : bonnes performances du modèle combiné (biais, MSE, couverture)

Simulation d'un modèle combiné

$$\bar{\alpha} = 0.04 \quad \bar{\beta} = 2$$





Conclusion

- Intérêt complémentaire des modèles additifs et multiplicatifs
- Modèle combiné peut être utile pour le choix du modèle et la mise en évidence des déterminants de la surmortalité

Perspectives

- Multivarié
- $\bar{\alpha}$ et $\bar{\beta}$ dépendant du temps
- Covariable dont l'effet dépend du temps