

Identification des facteurs influençant les troubles du rythme cardiaque et de la conduction chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés : modèles à fragilités partagée et emboîtées

– Etude RYTHMODIAL –

M. Franconnet¹ F. Sacher⁴ C. Combe⁵ A. Bénard³ V. Rondeau² H. Savel³

¹AGROCAMPUS OUEST Rennes

²Université de Bordeaux, ISPED, Inserm U1219

³CHU de Bordeaux, Pôle Santé Publique,
Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique

⁴CHU de Bordeaux, IHU LIRYC, Inserm U1045

⁵CHU de Bordeaux, Service de néphrologie-transplantation-dialyse

Journée annuelle du Groupe Biopharmacie et Santé 2016
28 novembre 2016

Introduction

Insuffisance Rénale Chronique (IRC) :

Pathologie des reins caractérisée par une **détérioration progressive et irréversible** de leur capacité à filtrer le sang

→ Accumulation de l'eau et des déchets du métabolisme dans l'organisme

- **2 à 3 millions** de personnes atteintes d'IRC en France en 2014¹
- Traitement par dialyse en attendant une greffe de rein
- Patients hémodialysés = **population à risque** :
 - ❑ **1ère cause de mortalité** : mort subite
 - ❑ décès souvent précédé par un trouble de la conduction ou du rythme cardiaque

1. Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (2016). Rapport sur la dialyse chronique en France en 2016. p. 49.

Objectifs

- **Identifier les facteurs** associés à la survenue d'un trouble de la conduction (TDC)
- **Prédire** la survenue d'un TDC en tenant compte des événements cardiaques précédemment observés

Etude RYTHMODIAL

RYTHMODIAL : Etude d'observation de type cohorte prospective multicentrique

- 71 patients hémodialysés avec une surveillance cardiaque continue

Covariables	Moyenne \pm écart-type ou % (n)
Démographiques :	
Hommes	73 (52)
Age (années)	65 \pm 8.6
Comorbidités :	
Diabétiques	59 (42)
Antécédents cardiaques	44 (31)
Traitement par dialyse :	
Ancienneté de dialyse à l'inclusion (années)	4.3 \pm 7.7
Suivi :	
Temps de suivi (mois)	18.3 (2.25 - 148)
Nombre de dialyse par individu pendant le suivi	258 \pm 98
Incidence des troubles de la conduction pour 100 personnes-années	0.56 \pm 0.14
Décès	14 (10)

Etude RYTHMODIAL : Covariables

- *Démographiques* : âge à l'inclusion, sexe
- *Cliniques* : antécédents de coronaropathie ou de myocardiopathie, suivi d'un traitement*, diabète, ancienneté de dialyse

. * Variables dépendantes du temps

Etude RYTHMODIAL : Covariables

- *Démographiques* : âge à l'inclusion, sexe
- *Cliniques* : antécédents de coronaropathie ou de myocardiopathie, suivi d'un traitement*, diabète, ancienneté de dialyse
- *Biologiques* : kaliémie*, réserve alcaline*, hémoglobine*, phosphorémie*

. * Variables dépendantes du temps

Etude RYTHMODIAL : Covariables

- *Démographiques* : âge à l'inclusion, sexe
- *Cliniques* : antécédents de coronaropathie ou de myocardiopathie, suivi d'un traitement*, diabète, ancienneté de dialyse
- *Biologiques* : kaliémie*, réserve alcaline*, hémoglobine*, phosphorémie*
- *De dialyse* : séance de dialyse raccourcie*, concentration du dialysat en potassium et calcium*, pression systolique avant et après la séance*, variation de poids entre le début et la fin de la séance* séance dans la période à risque*

. * Variables dépendantes du temps

Etude RYTHMODIAL : Covariables

- *Démographiques* : âge à l'inclusion, sexe
- *Cliniques* : antécédents de coronaropathie ou de myocardiopathie, suivi d'un traitement*, diabète, ancienneté de dialyse
- *Biologiques* : kaliémie*, réserve alcaline*, hémoglobine*, phosphorémie*
- *De dialyse* : séance de dialyse raccourcie*, concentration du dialysat en potassium et calcium*, pression systolique avant et après la séance*, variation de poids entre le début et la fin de la séance* séance dans la période à risque*
- *3 types de troubles du rythme cardiaques enregistrés** :
Tachycardies ventriculaires, Fibrillations atriales et Bradycardies

. * Variables dépendantes du temps

Enjeux statistiques

Particularités des données recueillies dans l'étude RYTHMODIAL :

- Enregistrement en continu (24h/24) des troubles de la conduction
 - Récurrence des événements cardiaques pour chaque sujet
 - Corrélation intra-sujet existante
- Variables dépendantes du temps
- Etude multicentrique → Variabilité entre les centres de dialyse ?
- Si oui, hiérarchisation des données : le patient appartient à un seul centre de dialyse
- Données censurées à droite

~~Modèle de Cox~~

⇒

Modèles à fragilités

Enjeux statistiques

Particularités des données recueillies dans l'étude RYTHMODIAL :

- Enregistrement en continu (24h/24) des troubles de la conduction
→ Récurrence des événements cardiaques pour chaque sujet
→ Corrélation intra-sujet existante
- Variables dépendantes du temps
- Etude multicentrique → Variabilité entre les centres de dialyse ?
- Si oui, hiérarchisation des données : le patient appartient à un seul centre de dialyse
- Données censurées à droite

~~Modèle de Cox~~

⇒

Modèles à fragilités

Deux modèles à fragilités sont ajustés :

- Modèle à fragilité **partagée** → Corrélation intra-sujet
- Modèle à fragilités **emboîtées** → Corrélation intra-sujet + Variabilité inter-centre

Modèles à fragilité partagée : Formulation

► Notations :

- j^{eme} trouble de la conduction ($j = 1, \dots, n_i$) du patient i ($i = 1, \dots, G$)
- T_{ij} le temps de survie et C_{ij} le temps de censure
- $Y_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ le temps d'observation
- δ_{ij} l'indicateur de censure

► Formulation :

$$\lambda_{ij}(t) = u_i \lambda_0(t) \exp(\beta_1^T X_{1i} + \beta_2^T X_{2ij}(t))$$

avec X_{1i} , les covariables non dépendantes du temps; $X_{2ij}(t)$, les covariables dépendantes du temps;
 $\lambda_0(t)$, la fonction de risque de base

► Corrélation intra-sujet prise en compte par le terme de **fragilité** u_i

$$u_i \sim \Gamma\left(\frac{1}{\theta}, \frac{1}{\theta}\right) \text{ avec } E(u_i) = 1 \text{ et } \text{Var}(u_i) = \theta$$

Modèle à fragilité partagée : Estimation des paramètres

$$\epsilon = (\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \hat{\theta}, \hat{\lambda}(t))$$

- Estimation des paramètres par une **approche semi-paramétrique par maximisation d'une vraisemblance pénalisée**

- Vraisemblance conditionnelle aux effets aléatoires

$$L_i(Y_{ij}|u_i) = \prod_{j=1}^{n_i} \lambda_{ij}(Y_{ij}|u_i)^{\delta_{ij}} \exp(-\Lambda_{ij}(Y_{ij}|u_i))$$

- Vraisemblance marginale :

$$L(Y_{ij}) = \prod_{i=1}^G \int_0^{\infty} \prod_{j=1}^{n_i} \lambda_{ij}(Y_{ij}|u_i)^{\delta_{ij}} \times S_{ij}(Y_{ij}|u_i) g(u_i) du_i$$

- Log-vraisemblance pénalisée :

$$pl(\lambda_0(\cdot), \beta, \theta) = \log(L(Y_{ij}, \lambda_0(\cdot), \beta_1, \beta_2, \theta)) - \kappa \int_0^{\infty} \lambda''^2(t) dt$$

➡ Maximisation de la log-vraisemblance pénalisée via un algorithme de Marquardt

➡ Estimation de la fonction de risque de base via des fonctions de splines

2. Rondeau V., Commenges D., Joly P. (2003). Maximum penalized likelihood estimation in a gamma-frailty model. Lifetime data analysis, 9, 2, pp. 139–153.

Modèle à fragilités emboîtées : Formulation

► Notations :

- k^{eme} trouble de la conduction ($k = 1, \dots, K_{ij}$) du patient j ($j = 1, \dots, J_i$) appartenant au centre de dialyse i ($i = 1, \dots, G$)
- T_{ij} le temps de survie et C_{ij} le temps de censure
- $Y_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$ le temps d'observation
- δ_{ij} l'indicateur de censure

► Formulation :

$$\lambda_{ijk}(t) = v_i w_{ij} \lambda_0(t) \exp(\beta_1^T X_{1ij} + \beta_2^T X_{2ijk}(t))$$

avec X_{1ij} , les covariables non dépendantes du temps ; $X_{2ijk}(t)$, les covariables dépendantes du temps ;
 $\lambda_0(t)$, la fonction de risque de base

- Fragilités : $v_i \sim \Gamma(\frac{1}{\eta}, \frac{1}{\eta})$ avec $E(v_i) = 1$ et $Var(v_i) = \eta$ (variabilité inter-centre)
 et $w_{ij} \sim \Gamma(\frac{1}{\theta}, \frac{1}{\theta})$ avec $E(w_{ij}) = 1$ et $Var(w_{ij}) = \theta$ (corrélation intra-sujet)

Modèle à fragilités emboîtées : Estimation des paramètres

$$\epsilon = (\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \hat{\eta}, \hat{\theta}, \hat{\lambda}(t))$$

- Estimation des paramètres par une **approche semi-paramétrique par maximisation d'une vraisemblance pénalisée**

► Vraisemblance marginale :

$$\begin{aligned} l(\lambda_0(\cdot), \beta, \alpha, \eta) &= \sum_{i=1}^G \left\{ \sum_{j=1}^{J_i} \sum_{k=1}^{K_{ij}} \delta_{ijk} \{ \beta^T X_{ijk} + \ln(\lambda_0(Y_{ijk})) \} \right. \\ &+ \sum_{j=1}^{J_i} \left[I_{m_i > 1} \sum_{k=1}^{m_{ij}} \ln(1 + \eta(m_{ij} - k)) \right] \\ &+ \ln \int_0^{+\infty} \frac{v_i^{(1/\alpha - 1 + m_i)} \exp(-v_i / \alpha)}{\prod_j^{(\eta v_i} \sum_k \Lambda_{ijk}(Y_{ijk}) + 1)^{(1/\eta + m_{ij})}} \partial v_i \\ &\left. - \ln \int_0^{+\infty} \frac{v_i^{(1/\alpha - 1)} \exp(-v_i / \alpha)}{\prod_j^{(\eta v_i} \sum_k \Lambda_{ijk}(\mathcal{L}_{ijk}) + 1)^{(1/\eta)}} \partial v_i \right\} \end{aligned}$$

➡ Pas de solution analytique → Approximation par quadrature gaussienne³

3. Rondeau V., Filleul L., Joly P. (2006). Nested frailty models using maximum penalized likelihood estimation. Statistics in medicine, 25, 23, pp. 4036–4052.

Résultats

Facteurs	Modèles à fragilité partagée RR* (IC _{95%} **)	Modèle à fragilités emboîtées RR* (IC _{95%} **)
Sexe (Masculin vs Féminin)	0.55 (0.07 - 4.54)	0.62 (0.08 - 4.78)
Age (ans)		
[58 :73] vs <58	17.3 (1.94 - 155)	22.7 (2.55 - 202)
>73 vs <58	4.94 (0.45 - 54.0)	6.18 (0.64 - 59.9)
Antécédents cardiovasculaires	16.8 (2.24 - 126)	18.3 (2.16 - 154)
Période à risque	6.43 (3.61- 11.4)	6.51 (3.65 - 11.6)
Pression systolique post-séance ≥ 140 vs <140 mmHg	0.33 (0.17 - 0.64)	0.33 (0.17 - 0.65)
Kaliémie (mmol/L)		
<4.0 vs [4.0 :5.0]	1.51 (0.30 - 7.65)	1.54 (0.30 - 7.85)
>5.0 vs [4.0 :5.0]	3.77 (1.83 - 7.77)	3.82 (1.84 - 7.90)
Réserve alcaline (mmol/L)		
<22.0 vs [22.0 :24.0]	3.55 (1.65 - 7.65)	3.66 (1.71 - 7.84)
>24.0 vs [22.0 :24.0]	0.69 (0.28 - 1.73)	0.70 (0.28 - 1.75)
Hémoglobine (g/dL)		
<10.5 vs [10.5 :11.5]	0.87 (0.43 - 1.77)	0.87 (0.43 - 1.79)
>11.5 vs [10.5 :11.5]	3.90 (1.69 - 8.96)	3.94 (1.71 - 9.06)
Trouble du rythme ventriculaire	52.4 (8.11 - 339)	52.5 (7.96 - 346)
Bradycardie	15.0 (6.20 - 36.3)	15.2 (6.27 - 36.9)
Variance(v_i) = α (Centre)	-	0.007
Variance(w_{ij}) = η (Patient)	7.75	7.81
LCVa	0.0134	0.0131

*RR : Risque Relatif / **IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%

Résultats du modèle à fragilités emboîtées

Facteurs	Modèle à fragilités emboîtées RR* (IC _{95%} **)
Sexe (Masculin vs Féminin)	0.62 (0.08 - 4.78)
Age (ans)	
[58 :73] vs <58	22.7 (2.55 - 202)
>73 vs <58	6.18 (0.64 - 9.9)
Antécédents cardiovasculaires (coronaropathie ou myocardiopathie)	18.3 (2.16 - 154)
Période à risque (±24h par rapport à la 1ère dialyse de la semaine)	6.51 (3.65 - 11.6)
Pression systolique à la fin d'une séance de dialyse ≥ 140 vs <140 mmHg	0.33 (0.17 - 0.65)
Kaliémie (mmol/L)	
<4.0 vs [4.0 :5.0]	1.54 (0.30 - 7.85)
>5.0 vs [4.0 :5.0]	3.82 (1.84 - 7.90)
Réserve alcaline (mmol/L)	
<22.0 vs [22.0 :24.0]	3.66 (1.71 - 7.84)
>24.0 vs [22.0 :24.0]	0.70 (0.28 - 1.75)
Hémoglobine (g/dL)	
<10.5 vs [10.5 :11.5]	0.87 (0.43 - 1.79)
>11.5 vs [10.5 :11.5]	3.94 (1.71 - 9.06)
Trouble du rythme ventriculaire	52.5 (7.96 - 346)
Bradycardie	15.2 (6.27 - 36.9)

*RR : Risque Relatif / **IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%

Facteurs favorisant la survenue d'un trouble de la conduction

Facteur protecteur

Prédiction

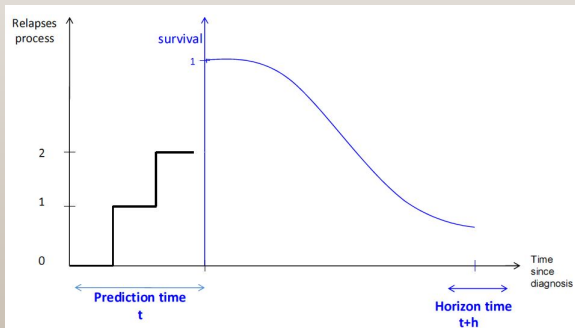
Objectif : Prédire le risque de survenue d'un trouble de la conduction entre t et $t + w$ sachant l'histoire cardiaque du patient avant t

- Considérons un patient i qui a subi J troubles de la conduction avant t
- L'histoire cardiaque du patient i jusqu'au temps t s'écrit :

$$\mathcal{H}_i^J(t) = \{N_i(t) = J, Z_{i1} < \dots < Z_{ij} \leq t\}$$

avec N_i , le nombre d'événements récurrents avant t

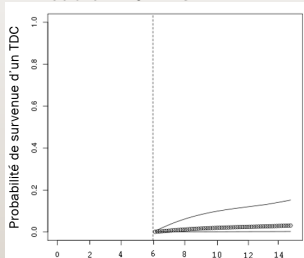
- $\mathbb{P}(t, t + w, \xi) = \mathbb{P}(Z_{i(J+1)} \leq t + w | Z_{i(J+1)} > t, \mathcal{H}_i^J(t), X_{ij}, \xi)$



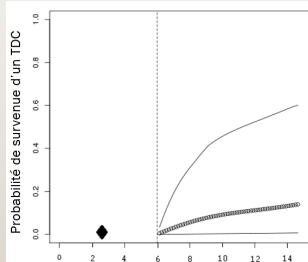
Prédiction du risque de survenue d'un TDC (1)

Pour 4 patients ayant les mêmes caractéristiques cliniques et un nombre de TDC antérieurs différent :

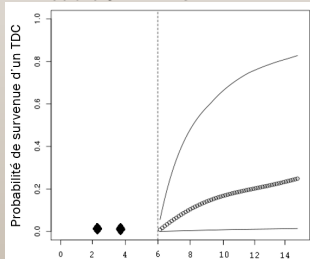
Patient 1 : 0 TDC



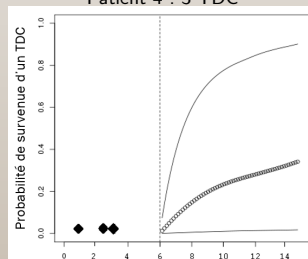
Patient 2 : 1 TDC



Patient 3 : 2 TDC



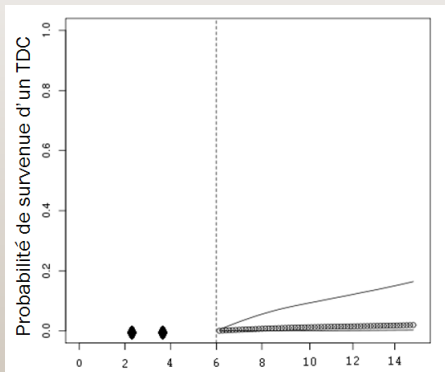
Patient 4 : 3 TDC



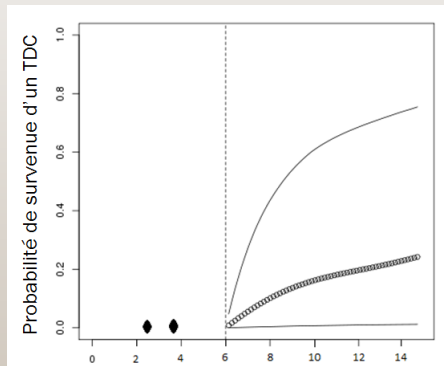
◆ Troubles de la conduction (TDC)

Prédiction du risque de survenue d'un TDC (2)

Patient **sans** antécédent cardiaque de coronaropathie ou de myocardiopathie



Patient **avec** des antécédents cardiaques de coronaropathie ou de myocardiopathie



◆ Troubles de la conduction (TDC)

Discussion (1)

- Résultats **en accord** avec la littérature :
 - *Facteurs cliniques liés au TDC* : présence d'antécédents cardiaques
 - *Facteurs biologiques liés au TDC* : Hyperkaliémie, acidose
 - *Paramètres de dialyse liés au TDC* : temps entre deux dialyses supérieur à 48h
- Le modèle à fragilités emboîtées a permis de prendre en compte plusieurs niveaux de regroupement des données → **meilleure estimation des effets des variables et de leur précision**
- Faible nombre de patients et d'événements récurrents → Conséquence sur les intervalles de confiance des RR (→ sur les conclusions)

Discussion (2)

- Hypothèse de proportionnalité des risques **non vérifiée pour au moins deux variables explicatives**.

→ *Solution* : Modèle à fragilités avec une fonction dépendante du temps (fonctions splines) pour les effets des variables qui ne vérifient pas l'hypothèse.

✗ Problème de convergence car peu d'information disponible

→ On conserve la variable telle quelle : ajustement imparfait mais plus pertinent que de ne pas ajuster sur ces variables

- Compte tenu du faible nombre de patients et de récurrences, le **risque compétitif** par le décès sur la survenue d'un trouble de la conduction n'a pas été étudié par une **modélisation conjointe**.

Conclusion & Perspectives

- Originalité de l'étude RYTHMODIAL :

Combinaison entre recueil en continu des événements cardiovasculaires par Holter avec validation par un cardiologue **et recueil systématique** des données de dialyse au cours du suivi

- Impact direct de l'étude Rythmodial sur la prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique et hémodialisés :
 - ✓ Contrôler la kaliémie
 - ✓ Limiter les grandes variations volémiques et électrolytiques entre le début et la fin de la séance de dialyse
 - ✓ Dépendance entre les événements cardiovasculaires

Références :

- . Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (2016). **Rapport sur la dialyse chronique en France en 2016**. p. 49.
- . Rondeau V., Commenges D., Joly P. (2003). **Maximum penalized likelihood estimation in a gamma-frailty model**. *Lifetime data analysis*, 9, 2, pp. 139–153.
- . Rondeau V., Filleul L., Joly P. (2006). **Nested frailty models using maximum penalized likelihood estimation**. *Statistics in medicine*, 25, 23, pp. 4036–4052.
- . Choi Y., Jacqmin-Gadda H., Krol A., Briollais L., Parfrey P., and Rondeau V. (2016). **Frailty Model for the Joint Modeling of Screening Visit and Disease Processes in Lynch Syndrome Families**. *In preparation*
- . Mazroui Y., Mathoulin-Pélissier S., MacGrogan G., Brouste V., Rondeau V. (2013). **Multivariate frailty models for two types of recurrent events with a dependent terminal event : application to breast cancer data**. *Biometrical Journal*, 55, 6, pp. 866–884.
- . Mauguén A., Rachet B., Mathoulin-Pélissier S., MacGrogan G., Laurent A., Rondeau V. (2013). **Dynamic prediction of risk of death using history of cancer recurrences in joint frailty models**. *Statistics in medicine*, 32, 30, pp. 5366–5380.

Merci pour votre attention



Présentation du jeu de données

[illegible]

Critère de sélection : LCVa

- LCVa : approximate likelihood cross-validation criterion⁴
- mesure l'ajustement d'un modèle
- Plus le LCVa est faible, meilleur est l'ajustement

$$LCVa = \frac{1}{n}(\text{trace}(H_{pl}^{-1}H_l) - l(.))$$

- H_{pl} : Hessienne de la log-vraisemblance pénalisée
- H_l : Hessienne de la log-vraisemblance
- $l(.)$: log-vraisemblance

4. Commenges D., Joly P., Gégout-Petit A., Liqueur B. (2007). Choice between semi-parametric estimators of markov and non-markov multi-state models from coarsened observations. Scandinavian Journal of Statistics, 34, 1, pp. 33–52.

Modélisation avec un effet dépendant du temps

$$\beta(t) = \sum_{j=-q+1}^m \xi_j B_{j,q}(t)$$

→ Estimation du coefficient de régression par combinaison linéaire de B-splines d'ordre q et m nœuds intérieurs.

Nombre de paramètres à estimer pour l'étude des troubles de la conduction

	Modèle avec coefficients constants	Modèle avec coefficients dépendant du temps
Fonction de risque de base (8 noeuds)	8 + 2	8 + 2
Covariables à effet fixe à deux modalités	6	5
Covariables à effet fixe à trois modalités	8	8
Covariables à effet dépendant du temps B-splines ; m=3 ; q=3	0	6
Variance de l'effet aléatoire (Patient)	1	1
Total :	25	30

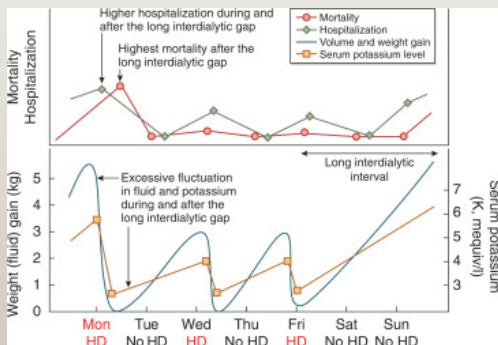
Modélisation avec un effet dépendant du temps : Application

Facteurs	Modèle 1	Modèle 2
	Coefficients de régression constants RR* (IC _{95%} **)	Coefficients de régression dépendant du temps RR* (IC _{95%} **)
Sexe (Masculin vs Féminin)	0.55 (0.07 - 4.54)	0.83 (0.10 - 7.10)
Age (ans)		
[58 :73] vs <58	17.3 (1.94 - 155)	17.0 (1.57 - 185)
>73 vs <58	4.94 (0.45 - 54.0)	5.91 (0.49 - 344)
Antécédents cardiovasculaires	16.8 (2.24 - 126)	Effet dépendant du temps
Pression systolique après la séance de dialyse		
≥ 140 mmHg vs <140 mmHg	0.33 (0.17 - 0.64)	0.34 (0.18 - 0.66)
Kaliémie (mmol/L)		
<4.0 vs [4.0 :5.0]	1.51 (0.30 - 7.65)	1.09 (0.22 - 5.47)
>5.0 vs [4.0 :5.0]	3.77 (1.83 - 7.77)	2.97 (1.42 - 6.23)
Réserve alcaline (mmol/L)		
<22.0 vs [22.0 :24.0]	3.55 (1.65 - 7.65)	3.34 (1.54 - 7.21)
>24.0 vs [22.0 :24.0]	0.69 (0.28 - 1.73)	0.66 (0.26 - 1.70)
Hémoglobine (g/dL)		
<10.5 vs [10.5 :11.5]	0.87 (0.43 - 1.77)	0.82 (0.40 - 1.71)
>11.5 vs [10.5 :11.5]	3.90 (1.69 - 8.96)	4.01 (1.68 - 9.59)
Trouble du rythme ventriculaire	52.4 (8.11 - 339)	53.5 (8.31 - 344)
Bradycardie	15.0 (6.20 - 36.3)	16.3 (6.16 - 42.9)
<hr/>		
Variance(u_i) = θ (Patient)	7.81	7.70
Log-vraisemblance pénalisée	-204.9	-200.8
LCV	0.0131121	0.013014

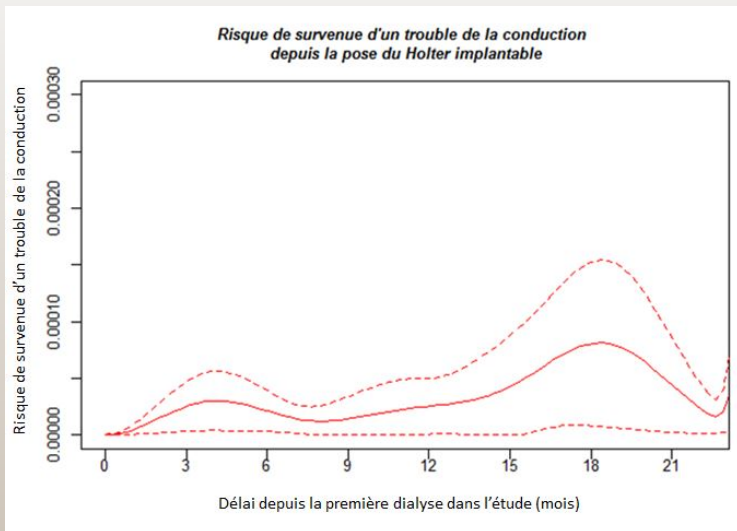
*RR : Risque Relatif

**IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%

Fluctuations du fluide, de l'électrolyte potassium et de la mortalité lors d'une semaine pour un patient réalisant ses trois dialyses les lundis, mercredis et vendredis



Fonction de risque associée à la survenue d'un trouble de la conduction



- **Modélisation conjointe**⁵ pour un événement récurrent et un événement terminal (décès) :

$$\begin{cases} \lambda_{ij}^R(t|u_i) = u_i \lambda_0^R(t) \exp(\beta_1^T X_{1i} + \beta_2^T X_{2ij}(t)) = u_i \lambda_{ij}^R(t) & (\text{Événement récurrent}) \\ \lambda_i^D(t|u_i) = u_i^\gamma \lambda_0^D(t) \exp(\beta_3^T X_{3i} + \beta_4^T X_{4i}(t)) = u_i^\gamma \lambda_i^D(t) & (\text{Décès}) \end{cases}$$

avec X_{1i} , X_{3i} , $X_{2ij}(t)$ et $X_{4i}(t)$ sont les covariables dépendantes du temps ou non ;

β_1 , β_2 , β_3 et β_4 les vecteurs des coefficients de régression ; u_i , la fragilité partagée ;

γ décrit l'association entre la probabilité de décéder et l'intensité du risque de survenue d'un événement cardiaque

⇒ Analyse statistique limitée par le nombre d'événements et de patients suivis

5. Rondeau V., Mathoulin-Pelissier S., Jacqmin-Gadda H., Brouste V., Soubeyran P. (2007). **Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation : application on cancer events**. Biostatistics, 8, 4, pp. 708–721.

Modélisation conjointe à fragilités emboîtées

Pour le k^{ieme} événement récurrent de l'individu j appartenant au centre de dialyse i , le **modèle conjoint à fragilités emboîtées**⁶ s'écrit :

$$\begin{cases} \lambda_{ijk}^R(t_{ijk}|u_{ij}, w_i) = u_{ij} w_i^\xi \lambda_0^R(t_{ijk}) \exp(\beta_1^T X_{1ij} + \beta_2^T X_{2ijk}(t_{ijk})) = u_{ij} w_i^\xi \lambda_{ijk}^R(t_{ijk}) \\ \lambda_{ij}^D(t_{ij}|w_i) = u_{ij}^\alpha w_i \lambda_0^D(t_{ij}) \exp(\beta_3^T X_{3i} + \beta_4^T X_{4i}(t_{ij})) = u_{ij}^\alpha w_i \lambda_{ij}^D(t_{ij}) \end{cases}$$

avec X_{1ij} , X_{3i} , $X_{2ijk}(t)$ et $X_{4i}(t)$ sont les covariables dépendantes du temps ou non ;

β_1 , β_2 , β_3 et β_4 les vecteurs des coefficients de régression ;

u_{ij} , la fragilité partagée associée au patient ;

w_i , la fragilité partagée associée au centre de dialyse ;

α et ξ , les coefficients associés respectivement aux termes de fragilité u_{ij} et w_i . Ce sont des termes de flexibilité qui permettent à u_i et w_i d'agir différemment sur le risque d'un événement récurrent et le décès

6. Choi Y., Jacqmin-Gadda H., Krol A., Briollais L., Parfrey P., and Rondeau V. (2016). **Frailty Model for the Joint Modeling of Screening Visit and Disease Processes in Lynch Syndrome Families.** *In preparation*

Pour deux événements récurrents et corrélés et un risque compétitif avec le décès, on a :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \lambda_{ij}^{R1}(t|u_i) = u_i \lambda_0^{R1}(t) \exp(\beta_1^T X_{1i} + \beta_2^T X_{2ij}(t)) = u_i \lambda_{ij}^{R1}(t) & (\text{Evénement récurrent 1}) \\ \lambda_{ij}^{R2}(t|v_i) = v_i \lambda_0^{R2}(t) \exp(\beta_3^T X_{3i} + \beta_4^T X_{4ij}(t)) = v_i \lambda_{ij}^{R2}(t) & (\text{Evénement récurrent 2}) \\ \lambda_i^D(t|u_i, v_i) = u_i^{\gamma_1} v_i^{\gamma_2} \lambda_0^D(t) \exp(\beta_5^T X_{5i} + \beta_6^T X_{6i}(t)) = u_i^{\gamma_1} v_i^{\gamma_2} \lambda_i^D(t) & (\text{Décès}) \end{array} \right.$$

avec X_{1i} , X_{3i} , $X_{2ij}(t)$ et $X_{4i}(t)$ sont les covariables dépendantes du temps ou non ;

β_1 , β_2 , β_3 , β_4 , β_5 et β_6 les vecteurs des coefficients de régression ;

u_i et v_i , les fragilités partagées ;

γ_1 et γ_2 décrivent l'association entre la probabilité de décéder et l'intensité du risque de survenue de l'événement récurrent 1 ou 2

7. Mazroui Y., Mathoulin-Pélissier S., MacGrogan G., Brouste V., Rondeau V. (2013). **Multivariate frailty models for two types of recurrent events with a dependent terminal event : application to breast cancer data.** Biometrical Journal, 55, 6, pp. 866–884.

Modèle conjoint pour données longitudinales, événements récurrents et décès

Pour l'observation k de l'individu i , le modèle conjoint trivarié à fragilité partagée⁸ s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{ll} Y_i(t_{ik}) = X_{Li}(t_{ik})^T \beta_L + Z_i(t_{ik})^T b_i + \epsilon_i(t_{ik}) & (\text{Biomarqueur longitudinal}) \\ \lambda_{ij}^R(t|b_i) = \lambda_0^R(t) \exp(v_i + X_{Rij}(t) \beta_R + g(b_i, \beta_L, Z_i(t), X_{Li}(t))^T \eta_R) & (\text{Evt récurrent}) \\ \lambda_i^D(t|b_i) = \lambda_0^D(t) \exp(\alpha v_i + X_{Ti}(t) \beta_T + h(b_i, \beta_L, Z_i(t), X_{Li}(t))^T \eta_T) & (\text{Décès}) \end{array} \right.$$

avec $X_{Li}(t)$, $X_{Rij}(t)$ et X_{Ti} les vecteurs des covariables ; β_L , β_R et β_T les coefficients de régression ; ϵ_i les résidus ; b_i l'effet aléatoire associé aux covariables $Z_i(t)$.

L'association entre :

le biomarqueur et l'événement récurrent est mesurée par $g(b_i, \beta_L, Z_i(t), X_{Li}(t))$ avec le coefficient η_R

le biomarqueur et le décès est mesurée par $h(b_i, \beta_L, Z_i(t), X_{Li}(t))$ avec le coefficients η_T

8. Król A., Ferrer L., Pignon J.P., Proust-Lima C., Ducreux M., Bouché O., Michiels S., Rondeau V. (2016). **Joint model for left-censored longitudinal data, recurrent events and terminal event : Predictive abilities of tumor burden for cancer evolution with application to the ffcd 2000-05 trial.** *Biometrics*.

Formule de prédiction pour un événement récurrent à partir d'un modèle à fragilité partagé

$$\mathbb{P}(t, t + w, \xi) = \int_0^\infty \mathbb{P}(Z_{i(J+1)} \leq t + w | Z_{i(J+1)} > t, \mathcal{H}_i^J(t), X_{ij}, u_i, \xi) \times g(u_i | Z_{i(J+1)} > t, X_{ij}, \xi) du_i$$

avec :

- $$\mathbb{P}(Z_{i(J+1)} \leq t + w | Z_{i(J+1)} > t, \mathcal{H}_i^J(t), X_{ij}, u_i, \xi) = \frac{S_{i(J+1)}^R(t | X_{ij}, u_i, \xi) - S_{i(J+1)}(t + w | X_{ij}, u_i, \xi)}{S_{i(J+1)}(t | X_{ij}, u_i, \xi)}$$
- $$g(u_i | Z_{i(J+1)} > t, \mathcal{H}_i^J(t), X_{ij}, \xi) = \frac{S_{i(J+1)}(t | X_{ij}, u_i, \xi) (u_i)^J g(u_i)}{\int_0^\infty S_{i(J+1)}(t | X_{ij}, u_i, \xi) (u_i)^J g(u_i) du_i}$$

On a donc :

$$\mathbb{P}(t, t + w, \xi) = \frac{\int_0^\infty [S_{i(J+1)}(t | X_{ij}, u_i, \xi) - S_{i(J+1)}(t + w | X_{ij}, u_i, \xi)] (u_i)^J S_{i(J+1)}(Z_{iJ} | X_{ij}^R, u_i, \xi) g(u_i) du_i}{\int_0^\infty S_{i(J+1)}(t | X_{ij}, u_i, \xi) (u_i)^J S_{i(J+1)}(Z_{iJ} | X_{ij}, u_i, \xi) g(u_i) du_i}$$