



**HAL**  
open science

# Modèles statistiques pour l'étude de la progression de la maladie rénale chronique

Julie Boucquemont

► **To cite this version:**

Julie Boucquemont. Modèles statistiques pour l'étude de la progression de la maladie rénale chronique. Ingénierie biomédicale. Université de Bordeaux, 2014. Français. NNT : 2014BORD0411 . tel-01176206

**HAL Id: tel-01176206**

**<https://theses.hal.science/tel-01176206>**

Submitted on 15 Jul 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Ecole Doctorale Sociétés, Politique et Santé Publique (ED SP2)

Mention : Sociétés, Politique, Santé Publique

Spécialité : Santé Publique - Option : Biostatistique

# Modèles statistiques pour l'étude de la progression de la maladie rénale chronique

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 décembre 2014

par

Julie BOUCQUEMONT

### Membres du jury :

Mme. Hélène JACQMIN-GADDA	Directrice de Recherche	Bordeaux	Présidente
M. Yohann FOUCHER	Maître de Conférences	Nantes	Rapporteur
M. Paul LANDAIS	Professeur - Praticien hospitalier	Nîmes	Rapporteur
M. Christian COMBE	Professeur - Praticien hospitalier	Bordeaux	Examineur
M. Emmanuel VILLAR	Praticien hospitalier	Lyon	Examineur
Mme Karen LEFFONDRÉ	Maître de conférences	Bordeaux	Directrice de thèse

## Résumé

Cette thèse avait pour but d'illustrer l'intérêt de méthodes statistiques avancées lorsqu'on s'intéresse aux associations entre différents facteurs et la progression de la maladie rénale chronique (MRC). Dans un premier temps, une revue de la littérature a été effectuée afin d'identifier les méthodes classiquement utilisées pour étudier les facteurs de progression de la MRC ; leurs limites et des méthodes permettant de mieux prendre en compte ces limites ont été discutées. Notre second travail s'est concentré sur les analyses de données de survie et la prise en compte de la censure par intervalle, qui survient lorsque l'évènement d'intérêt est la progression vers un stade spécifique de la MRC, et le risque compétitif avec le décès. Une comparaison entre des modèles de survie standards et le modèle illness-death pour données censurées par intervalle nous a permis d'illustrer l'impact de la modélisation choisie sur les estimations à la fois des effets des facteurs de risque et des probabilités d'évènements, à partir des données de la cohorte NephroTest. Les autres travaux ont porté sur les analyses de données longitudinales de la fonction rénale. Nous avons illustré l'intérêt du modèle linéaire mixte dans ce contexte et présenté son extension pour la prise en compte de sous-populations de trajectoires de la fonction rénale différentes. Nous avons ainsi identifié cinq classes, dont une avec un déclin très rapide et une autre avec une amélioration de la fonction rénale au cours du temps. Des perspectives de travaux liés à la prédiction permettent enfin de lier les deux types d'analyses présentées dans la thèse.

**Mots-clés :** maladie rénale chronique, débit de filtration glomérulaire, censure par intervalle, risques compétitifs, modèle linéaire mixte à classes latentes

---

## Abstract

The objective of this thesis was to illustrate the benefit of using advanced statistical methods to study associations between risk factors and chronic kidney disease (CKD) progression. In a first time, we conducted a literature review of statistical methods used to investigate risk factors of CKD progression, identified important methodological issues, and discussed solutions. In our second work, we focused on survival analyses and issues with interval-censoring, which occurs when the event of interest is the progression to a specific CKD stage, and competing risk with death. A comparison between standard survival models and the illness-death model for interval-censored data allowed us to illustrate the impact of modeling on the estimates of both the effects of risk factors and the probabilities of events, using data from the NephroTest cohort. Other works focused on analysis of longitudinal data on renal function. We illustrated the interest of linear mixed model in this context and presented its extension to account for sub-populations with different trajectories of renal function. We identified five classes, including one with a strong decline and one with an improvement of renal function over time. Several perspectives on predictions bind the two types of analyses presented in this thesis.

**Key-words:** chronic kidney disease, glomerular filtration rate, interval censoring, competing risks, latent class linear mixed model

**Unité de recherche :**

Epidémiologie et Biostatistique - U 897



« *Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles.* »  
George Box, *Empirical Model-Building and Response Surfaces* (1987)

---

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Karen Leffondré. Merci de m'avoir accordé ta confiance quand tu m'as prise en thèse. Merci pour tout ce que tu m'as appris, aussi bien sur le plan professionnel que personnel. Je te remercie également pour ta disponibilité, notamment pour certaines grandes discussions qui nous ont permis d'avancer tout au long de cette thèse. Un très grand merci pour l'ensemble de tes conseils qui m'ont tant apporté, j'espère ne pas être à la fin du chemin qu'on pourra parcourir ensemble.

Je remercie Yohann Foucher et Paul Landais pour avoir accepté de juger ce travail de thèse, travail que vos commentaires vont permettre d'améliorer. Je remercie également Emmanuel Villar pour sa participation à mon jury de thèse. Vos remarques permettront aussi de prendre du recul sur ce travail.

Merci à Christian Combe et Bénédicte Stengel pour notre collaboration durant cette thèse. Merci à Bénédicte pour l'accès aux données de la cohorte NéphroTest. Merci pour vos expériences à la fois cliniques et épidémiologiques qui m'ont énormément aidé à appréhender tous les challenges que représente l'étude de la maladie rénale. Et enfin merci pour toutes vos contributions à ce travail à travers les articles écrits ensemble.

Merci à Hélène Jacqmin-Gadda de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour vos discussions autour des différents travaux issus de cette thèse, dans les couloirs ou durant les comités de thèse. Merci pour vos qualités en tant que chef d'équipe, et enfin merci pour ce "petit coup de pouce" qui a été très utile pour ma dernière année de thèse.

**Merci à tous, à mes collègues, à mes amis, à mes proches**

Merci à l'équipe biostat, pour LE livre.

Merci à Pierre, pour ton aide dans l'utilisation du modèle illness-death mais aussi pour tes visites au bureau 45. Rodolphe, merci pour ton soutien lors de mon premier stage de recherche et merci pour ce cours d'une semaine sur les données longitudinales qui m'a donné très envie d'approfondir le sujet. Merci à Marthe-Aline, pour m'avoir fait confiance et m'avoir permis de découvrir l'enseignement, que je ne pensais pas autant apprécier jusqu'au moment où j'ai démarré les cours. Merci à Frédéric-Antoine et Sylvie pour notre collaboration très intéressante.

Merci à Marie Metzger, pour ton aide dans l'utilisation des données de la cohorte NephroTest et ta rapidité pour répondre à mes questions. Merci pour tes retours sur les différentes analyses et pour tes commentaires très pertinents sur l'ensemble des papiers issus de cette thèse.

Je remercie tous ceux qui ont facilité la réalisation de cette thèse. Je remercie Lucie, pour toute l'aide apportée durant cette thèse. Merci pour ton travail, toujours mené de façon efficace. Merci aussi à Ghyslaine pour son énergie et sa bonne humeur, à Réjane, Nadine et Sandrine pour les côtés administratifs, et enfin à Christian Weller et Coralie Thore qui pouvaient m'envoyer les articles demandés dans la journée.

Merci à Cécile. Pour m'avoir autant appris sur les modèles linéaires mixtes, et sur les modèles à classes latentes. Malgré un emploi du temps surchargé, tu as toujours pris le temps de répondre à mes questions. Merci pour tous tes conseils (directs ou indirects) qui m'ont aidé à gérer les aléas de la thèse. Ils m'ont permis de prendre beaucoup de recul, venant d'une "ancienne" pourtant toujours connectée avec les doctorants. Evidemment un grand merci pour toutes nos soirées jeux. Une habitude qu'il aurait fallu prendre bien plus tôt, un bon moyen de décompresser un peu! Merci à Bruno. Même si je ne retiendrais jamais tous les noms des jeux auxquels tu nous as initié, j'ai énormément apprécié les soirées passées chez toi et Cécile.

Un grand merci à Paul. Pour m'avoir accompagné dans un moment difficile. Merci pour tes conseils, pour nos discussions, et pour les quelques soirées passées à l'Isped avec de la bonne musique! En parlant du bureau 45, Audrey!!!! Pour cette dernière année, on était les anciennes du bureau. Merci pour ton aide, pour tes réponses à des questions parfois pourtant simples, pour ces supers soirées d'anniversaire pour lesquelles j'ai énormément apprécié ta présence (♪ ... *Timber*), pour ta contribution à ma connaissance des actualités, et pour ta participation à la verdure du bureau (GG étant toujours là)! Ravie d'avoir pu partager avec toi toutes les étapes de fin de thèse. Merci ensuite à Mélanie, pour sa bonne humeur constante dans le bureau. Et merci à tous les autres : Mbéry, Célia (merci pour ton aide dans l'utilisation de SmoothHazard), Boris (heureusement que les soirées jeux à 5 ça reste aussi sympa qu'à 4), Anaïs (pour la déco de ton bureau, c'est trop "minion"), Agnieska, Hind, Jérémie, Ana (qui j'espère arrêtera de stresser pour son français), LingLing, Perrine, Loic, Henri, Mathilde, Viviane, Emilie et Robin.

Mathieu, ♪ *Cause you're there for me too*, merci pour tout. Pour toutes nos discussions, pour ta patience lors de ces discussions! Pour m'avoir fait découvrir le hockey et pour les matchs qui ont suivis, pour ces innombrables parties de jeux de société malgré mes "grognements" lors des défaites. Un très grand merci pour ta présence et ton soutien sans faille durant l'avancement de cette thèse.

Mélanie, ♪ *I have a dream*. Parce que sans toi, et bien voilà quoi. A notre amitié qui ne s'est trouvée que renforcée au cours du temps. Merci pour tous ces mails, ces mails à rallonge parce qu'on avait toujours quelque chose à se dire. A ces soirées papotages parce qu'en vrai c'est toujours mieux. Merci pour ton enthousiasme et ton énergie (même si je n'y étais pas toujours réceptive...). A ta disponibilité au quotidien pour parler de rien mais surtout de tout! A tous les moments qu'on a partagé et à tous ceux qu'on partagera encore.

Merci à Sophie. La thèse sans nos innombrables pauses café et discussions qu'elles ont engendrées n'aurait pas été pareille. Merci d'être passée par la case "soutenance" en première pour l'exemple! Depuis le master, on a beaucoup évolué et il est clair que tu m'as beaucoup



aidé durant cette thèse, inspirée et motivée quand tu rencontrais tes propres difficultés. Alors je te dis un très grand merci.

Marion, pour les voyages que tu partages avec nous et qui donnent très envie de partir. Merci pour la motivation que tu m'as donné dans un tout autre domaine que la thèse. Merci pour les discussions qui permettaient de prendre un peu l'air. Et de se rendre compte que dans la vie, il n'y a pas que ça.

Alex, merci tout simplement pour ce que tu es. Aussi bien le gamin fofou qui me fait beaucoup rire que l'ami qui m'a écouté quand j'en ai eu besoin. Avoir choisi de faire un post-doc c'est aussi un peu grâce à toi!

Camille, ♪ *Et leur apprirent le ...*, même si je ne retiens toujours pas les paroles. Merci pour les bonnes soirées passées ensemble, pour ta bonne humeur (étant donné qu'on ne te voit pas quand elle est mauvaise), et merci car je savais que peu importe ta quantité de boulot, tu étais été là si besoin!

Merci à mes deux amies de toujours : Amélie et Marielle.

Merci à ma famille, ♪ *Slipping through my fingers*. Merci à mes parents pour m'avoir permis d'en arriver là, à ma petite soeur Marie, à Vincent et Miya évidemment, à Capsule, et un grand merci à ma grand-mère. Vous m'avez toujours soutenue et aidée à gérer la distance, en me faisant comprendre que l'essentiel était de vivre ma vie. Un très grand merci pour ça.

---

## Valorisations scientifiques

### Publications

- [1] Leffondré K, Jager KJ, Bouquemont J, Stel V, Heinze G. Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients : basic concepts and pitfalls. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014 ;29(10) :1806-1814.
- [2] Bouquemont J, Heinze G, Jager KJ, Oberbauer R, Leffondré K. Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes : the state of the art. *BMC Nephrology*. 2014 ;15(1) :45.
- [3] Leffondré K, Bouquemont J, Tripepi G, Stel VS, Heinze G, Dunker D. Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time : A comparison of different statistical approaches. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014. doi : 10.1093/ndt/gfu320
- [4] Bouquemont J, Metzger M, Combe C, Stengel B, Leffondré K. Should we use standard survival models or the illness-death model for interval-censored data to investigate risk factors of chronic kidney disease progression? *Plos One (Sous presse)*. 2014. doi : 10.1371/journal.pone.0114839
- [5] Bouquemont J, Loubère L, Metzger M, Combe C, Stengel B, Leffondré K. A latent class linear mixed model to describe trajectories of renal function in patients with chronic kidney disease. (en préparation)
- [6] Bouquemont J, Lawson-Ayayi, Rigotherier C, Leffondre K, Proust-Lima C, Dauchy FA (*liste des auteurs provisoire*). Evolution of renal function in HIV patients. (en préparation)

## Communications scientifiques

### Résumés publiés dans des revues à comité de lecture

- Bouquemont J, Stengel B, Metzger M, Heinze G, Leffondré K. The illness-death model to study progression of chronic kidney disease. 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Epidemiological Research, Boston, US, 18-21 juin, 2013. *American Journal of Epidemiology* 2013;177(suppl 11) :S168.
- Leffondré K, Bouquemont J, Loubère L, Metzger M, Stengel B. A latent class mixed model to investigate trajectories of kidney function decline. 46<sup>th</sup> Annual Meeting Society of Epidemiological Research, Boston, US, 18-21 juin, 2013. *American Journal of Epidemiology* 2013;177(suppl 11) :S169.
- Bouquemont J, Loubère L, Metzger M, Stengel B, Leffondré K. Trajectoires du déclin de la fonction rénale et facteurs de risque associés. Congrès international ADELFF - SFSP "Santé Publique et Prévention", Bordeaux, France, 17-19 octobre, 2013. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2013;61(suppl 4) :S319
- Bouquemont J, Metzger M, Combe C, Stengel B, Leffondré K. Quels modèles statistiques utiliser pour étudier les facteurs de risque de progression de la maladie rénale chronique ? 16<sup>ème</sup> réunion commune de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse, Saint-Etienne, France, 30 septembre - 3 octobre, 2014. *Néphrologie et Thérapeutique* 2014;10(5) :267.

### Autres présentations dans des congrès internationaux

- Bouquemont J, Metzger M, Heinze G, Leffondré K. The illness-death model to study progression of chronic kidney disease. The 33<sup>rd</sup> Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Bergen, Norvège, 19-23 août, 2012.
- Bouquemont J, Loubère L, Metzger M, Stengel B, Leffondré K. A latent class linear mixed model to investigate trajectories of kidney function decline. The 34<sup>rd</sup> Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Munich, Allemagne, 25-29 août, 2013.

### Présentations à la réunion annuelle du projet SysKid

- Bouquemont J, Metzger M, Heinze G, Leffondré K. The illness-death model to study progression of chronic kidney disease. Vienne, Autriche, 1-2 février, 2013.
- Bouquemont J, Leffondré K. Competing risks models - Introduction and example in nephrology. Bergamo, Italie, 12-14 février, 2012.

**Présentations en séminaires doctorants**

- L'utilisation du modèle illness-death pour l'étude des facteurs de risque de progression de la maladie rénale chronique. Journées de l'école doctorale SP2, Bordeaux, 14 mai 2013.
- Evolution de la fonction rénale chez des patients atteints du VIH. Séminaire des doctorants de l'ISPED, Bordeaux, 12 juin 2013.

---

# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>x</b>
<b>Table des figures</b>	<b>xiii</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>xiv</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 La maladie rénale chronique . . . . .	1
1.1.1 Mesure de la fonction rénale . . . . .	1
1.1.2 Définition . . . . .	3
1.1.3 Épidémiologie . . . . .	4
1.2 Problématiques et objectifs de la thèse . . . . .	6
1.3 Plan du mémoire . . . . .	7
<b>2 Revue des méthodes utilisées pour étudier les facteurs de risque de progression de la MRC</b>	<b>9</b>
2.1 Article publié dans BMC Nephrology . . . . .	11
<b>3 Données utilisées</b>	<b>25</b>
3.1 La cohorte NephroTest . . . . .	25
3.2 Les données simulées . . . . .	26
3.3 L'étude TAHIVA . . . . .	27

<b>4</b>	<b>Analyses de la survie</b>	<b>29</b>
4.1	Analyses de données de survie classiques . . . . .	30
4.1.1	Fonctions usuelles . . . . .	30
4.1.2	Censure et troncature . . . . .	31
4.1.3	Modèles de régression standards . . . . .	32
4.1.3.1	Modèle de Cox . . . . .	33
4.1.3.2	Modèle de Weibull . . . . .	34
4.2	Prise en compte des risques compétitifs . . . . .	34
4.3	Risques compétitifs et censure par intervalle : le modèle illness-death pour données censurées par intervalle . . . . .	35
4.4	Comparaison des résultats du modèle illness-death pour données censurées par intervalle et des modèles classiques . . . . .	41
4.4.1	Article publié dans PLOS ONE . . . . .	43
4.4.2	Discussion . . . . .	67
<b>5</b>	<b>Analyses longitudinales de la fonction rénale</b>	<b>71</b>
5.1	Le modèle linéaire mixte . . . . .	72
5.2	Comparaison du modèle linéaire mixte et des autres méthodes couramment utilisées pour étudier les facteurs associés à l'évolution du DFG . . . . .	74
5.2.1	Article publié dans Nephrology Dialysis Transplantation . . . . .	75
5.3	Utilisation du modèle linéaire mixte pour étudier l'évolution du DFG chez les patients atteints par le VIH . . . . .	85
5.3.1	Introduction . . . . .	85
5.3.2	Méthodes . . . . .	86
5.3.3	Résultats . . . . .	91
5.3.4	Discussion . . . . .	94
5.4	Identification de sous-populations de trajectoires de la fonction rénale . . . . .	96
5.4.1	Le modèle linéaire mixte à classes latentes . . . . .	96
5.4.2	Stratégie de modélisation . . . . .	98
5.4.3	Qualité de discrimination du modèle . . . . .	99
5.4.4	Article en préparation . . . . .	100
5.4.5	Discussion . . . . .	129
<b>6</b>	<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>133</b>

---

6.1	Résumé des travaux . . . . .	133
6.2	Perspectives - Prédiction de la progression de la MRC . . . . .	135
6.2.1	Prédiction du temps de passage sous un seuil . . . . .	135
6.2.2	Prédiction des évènements cliniques de la MRC . . . . .	135
6.2.2.1	Modèles conjoints . . . . .	136
6.2.2.2	Modèle conjoint à classes latentes . . . . .	136
	<b>Bibliographie</b>	<b>139</b>
	<b>Annexes</b>	<b>151</b>
	Appendice de l'article publié dans BMC Nephrology . . . . .	152
	Représentation des expositions dans les modèles de régression - Article publié dans Nephrology Dialysis Transplantation . . . . .	163
	Liste des enseignements effectués pendant la thèse . . . . .	173
	Curriculum vitae . . . . .	174

---

# Table des figures

1.1	Schéma représentant les différentes parties d'un néphron . . . . .	2
4.1	Illustration de la censure par intervalle . . . . .	32
4.2	Illustration de la censure par intervalle dans le cas des risques compétitifs . . .	36
4.3	Modèle illness-death pour données censurées par intervalle . . . . .	36
5.1	Illustration de la prise en compte des différentes périodes de traitement et de l'actualisation des variables d'exposition au cours du temps, pour un patient ayant déjà cumulé 2,8 ans d'exposition au ténofovir à l'inclusion . . . . .	89
5.2	Critères de définition des différents types de protéinurie . . . . .	90
5.3	Illustration de l'interprétation des effets aléatoires . . . . .	91



---

# Liste des tableaux

1.1	Classification de la maladie rénale chronique selon les recommandations de la National Kidney Foundation . . . . .	3
5.1	Caractéristiques des patients inclus dans TAHIVA . . . . .	92
5.2	Effets ajustés estimés des variables sur le niveau moyen de DFG au début d'une période de traitement et sur la pente de DFG durant la période de traitement .	95
5.3	Table de classification du modèle mixte à classes latentes . . . . .	99



---

# Introduction

## 1.1 La maladie rénale chronique

### 1.1.1 Mesure de la fonction rénale

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron (Housset *et al.*, 2010). Chaque rein humain est constitué d'environ un million de néphrons. Chaque néphron est constitué de 6 parties (figure 1.1). Le sang circulant va être filtré par le glomérule, formant ainsi l'urine primitive. Les tubes contournés et l'anse de Henlé vont y réabsorber et y excréter certaines substances et de l'eau. Le rein, notamment par l'action de filtration du glomérule, assure ainsi l'épuration de l'organisme. L'importance du débit de sang filtré est donc liée à la capacité du rein à éliminer les toxines. Ainsi, la fonction rénale se mesure grâce au débit de filtration glomérulaire (DFG), qui est le volume de sang filtré par le rein par unité de temps, et qui permet donc de quantifier l'activité du rein.

Le DFG peut être estimé par la mesure de la concentration sanguine d'une molécule dont la sécrétion dans le sang est connue et stable. C'est le cas de la créatinine. Naturellement présente dans l'organisme car issue de la dégradation des protéines musculaires, sa concentration sanguine dépend uniquement de la capacité du rein à l'éliminer. En cas d'atteinte rénale, la créatinine va donc s'accumuler dans le sang. Plusieurs formules d'estimation du DFG à partir de la valeur de la créatininémie ont été proposées (Levey *et al.*, 2014). Une des formules est la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) qui prend en

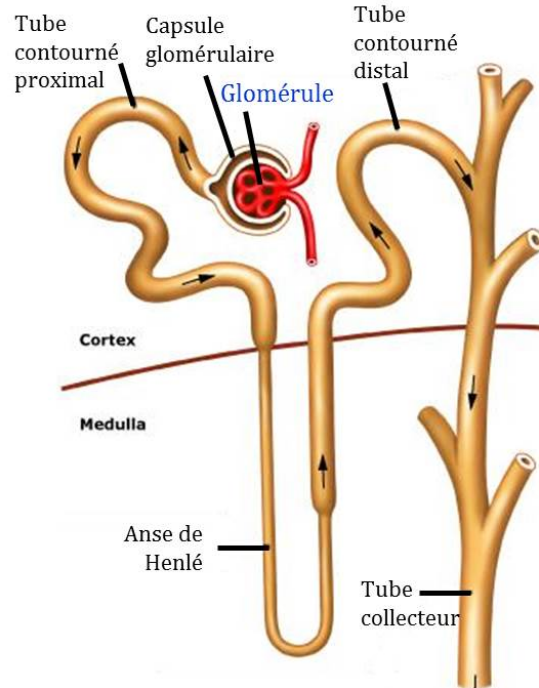


FIGURE 1.1 – Schéma représentant les différentes parties d'un néphron

compte l'âge de l'individu, son sexe et le fait qu'il soit d'origine africaine ou pas (Stevens *et al.*, 2006). Cela permet de prendre en compte la différence de masse musculaire selon ces caractéristiques. Très utilisée et étant un bon reflet du DFG, cette équation a néanmoins tendance à le sous-estimer quand il est supérieur à  $60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$ . Une seconde formule utilisée est la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration) qui prend en compte les mêmes facteurs que la formule MDRD mais qui fournit de meilleures estimations du DFG lorsque celui-ci est élevé (Levey *et al.*, 2009b; Stevens *et al.*, 2010).

Une méthode mesurant de façon directe le DFG repose sur l'utilisation de l'éthylène-diamine-tétra-acétique acide marqué au chrome 51 ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ) (Moranne *et al.*, 2009; Froissart *et al.*, 2005). Le produit radiomarqué est injecté au patient en une ou plusieurs fois. L'EDTA étant une molécule simplement filtrée au niveau du glomérule, des mesures sanguines répétées, combinées ou non à des prélèvements urinaires, permettent d'en estimer la clairance, qui est une mesure fiable du DFG.

Les valeurs normales du DFG se situent entre 100 et 130 mL/min/1,73m<sup>2</sup> avec des valeurs respectivement d'environ 130 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et 120 mL/min/1,73m<sup>2</sup> chez les hommes et les femmes à 30 ans. Sans processus pathologique, la fonction rénale décline néanmoins au cours du temps quand un individu vieillit, de façon un peu plus rapide chez les hommes comparés aux femmes (Stevens *et al.*, 2006).

### 1.1.2 Définition

La maladie rénale chronique (MRC) se définit comme une altération plus ou moins grave de la fonction rénale, quelle qu'en soit l'origine. Elle est caractérisée par la présence d'anomalies rénales (telle que l'albuminurie) ou par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pendant 3 mois ou plus (Levey *et al.*, 2011; Levey et Coresh, 2012). Le concept de MRC a été défini en 2002 par la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) et a permis la reconnaissance de la MRC comme un véritable problème de santé publique (Levey *et al.*, 2009a; Levey et Coresh, 2012).

La MRC évolue lentement au cours du temps. Afin de mesurer sa progression, elle est définie en cinq stades basés sur le DFG et la présence d'anomalies fonctionnelles et décrits dans le tableau 1.1.

TABLE 1.1 – Classification de la maladie rénale chronique selon les recommandations de la National Kidney Foundation

Stades	Description	DFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	Anomalies rénales avec DFG normal ou augmenté	≥90
2	Anomalies rénales avec diminution légère du DFG	[60 – 90[
3a*	Diminution modérée du DFG	[45 – 60[
3b*	Diminution modérée du DFG	[30 – 45[
4	Diminution sévère du DFG	[15 – 30[
5	Insuffisance rénale terminale	<15 (ou dialyse)

\*Levey, AS et Coresh, J (2012). Chronic kidney disease. Lancet, 379 :165-180

Au stade 5 de la MRC, les patients nécessitent un traitement de suppléance car les reins ne peuvent plus assurer leurs fonctions. Ce traitement peut être soit la dialyse, soit la transplantation. Les reins n'étant plus capables d'assurer l'épuration du sang, la dialyse permet le "nettoyage" du sang par échange entre le sang et une solution de dialyse. Deux types de dialyse existent : l'hémodialyse, qui a lieu en centre de dialyse, et la dialyse péritonéale, où la solution de dialyse est introduite dans la cavité péritonéale et qui a lieu à domicile. La transplantation rénale représente quant à elle la meilleure des possibilités de traitement de suppléance, à la fois d'un point de vue économique mais aussi pour la qualité de vie du patient et pour sa survie. En effet, il a été estimé que le coût de la dialyse (quelle que soit la modalité de dialyse) est plus élevé que celui associé à un greffon fonctionnel (Manns *et al.*, 2007; Laupacis *et al.*, 1996). Au niveau clinique, les patients transplantés présentent également des risques de décès et d'évènements cardiovasculaires plus faibles comparés aux patients dialysés (Tonelli *et al.*, 2011). La qualité de vie des patients transplantés est également meilleure (Laupacis *et al.*, 1996; Tonelli *et al.*, 2011; Cameron *et al.*, 2000), malgré un traitement immunosuppresseur à vie. La transplantation peut être réalisée de façon pré-emptive, c'est-à-dire avant dialyse, ou après une période de dialyse plus ou moins longue. Malheureusement, la transplantation n'est pas toujours possible due au manque de donneurs. En France, on compte en effet un donneur pour quatre receveurs (Hourmant *et al.*, 2012).

### 1.1.3 Épidémiologie

La prévalence et l'incidence de la MRC sont difficiles à estimer car elle reste longtemps asymptomatique. Quelques études ont néanmoins cherché à en fournir des estimations. Aux Etats-Unis, on estime à 12% la prévalence de la MRC (Levey *et al.*, 2011). En Europe, les mesures de prévalence varient de 5.1 à 7% pour les stades 1 et 2, de 4.5 à 5.3% pour le stade 3, et de 0.1 à 0.4% pour le stade 4 (de Jong *et al.*, 2008; Zhang et Rothenbacher, 2008). En France, on estime à environ 1,7 millions le nombre de personnes étant au stade 3 de la MRC (Simon, 2007). Etant donné les difficultés à mesurer ces indicateurs, on mesure plutôt la prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale terminale (IRT). Les patients étant alors sous traitement, il devient plus facile de mesurer le nombre de cas. En France, le réseau REIN recueille l'ensemble des informations concernant les patients dialysés et/ou transplantés. Il incluait en 2012 toutes les régions françaises. Au 31 décembre 2012, 40 983 patients étaient dialysés et 32 508 patients étaient greffés, soit une prévalence totale de

l'IRT de 1 127 individus par million d'habitants. L'incidence quant à elle était de 10 048 patients, soit 154 par million d'habitants (Hannedouche *et al.*, 2012).

Le coût de l'IRT était d'environ quatre milliards d'euros en France en 2007 (Blotiere *et al.*, 2010). Du point de vue du patient, la progression au stade de l'IRT a un impact important sur sa qualité de vie. Comme indiqué précédemment, quelle que soit la modalité de traitement, cela va entraîner pour le patient un changement dans ses habitudes de vie (séances de dialyse plusieurs fois par semaine, traitement immunosuppresseur à vie chez les patients transplantés). Il apparait donc important de ralentir la progression de la MRC pour limiter au maximum les coûts qu'elle entraîne et ses conséquences sur la vie du patient. Il est donc nécessaire d'identifier les groupes de patients les plus à risque de progression rapide, afin de maîtriser au mieux les facteurs potentiellement responsables de l'aggravation de leur maladie. Certains facteurs sont désormais bien reconnus comme favorisant la progression de la MRC (McClellan et Flanders, 2003; Johnson *et al.*, 2004; McClellan, 2005) :

- Une protéinurie (Keane, 2000). La protéinurie est à la fois un marqueur de l'atteinte rénale et un facteur de progression de la maladie. En effet, dans des conditions normales, très peu de protéines sont filtrées par le rein, la quantité excrétée dans les urines étant de 100 à 150 mg par jour. Une trop grande quantité de protéines dans les urines reflète donc un problème rénal. La présence d'une protéinurie a aussi un impact sur la progression de la MRC, en entraînant une accélération de la dégradation de la fonction rénale (Remuzzi *et al.*, 1997) ;
- Un haut niveau de pression artérielle. L'hypertension artérielle, si elle n'est pas contrôlée va en effet entraîner une sclérose progressive des vaisseaux du rein (Bidani et Griffin, 2004). Les reins, par la mauvaise épuration de l'organisme et via la modification des hormones rénales, vont quant à eux entraîner une augmentation de la pression artérielle. L'hypertension artérielle peut donc être vue à la fois comme cause et conséquence de la progression de la MRC. Elle interagit également avec la protéinurie (Jafar *et al.*, 2003) ;
- La présence d'un diabète non contrôlé. En effet, il va augmenter le risque de protéinurie et donc d'atteinte rénale. Egalement, le niveau élevé de sucre dans le sang peut entraîner une sclérose des glomérules et donc une perte de la fonction rénale ;
- Le tabagisme (Orth et Hallan, 2008). Plusieurs études ont mis en évidence une association entre le tabagisme et la présence de lésions rénales, en population générale ou dans des populations particulières tels que les diabétiques ou hypertendus ; d'autres

études ont également montré le bénéfice de l'arrêt du tabac sur la progression de la MRC.

## 1.2 Problématiques et objectifs de la thèse

Que l'on s'intéresse à des facteurs de risque connus ou non, meilleure est l'estimation de leurs effets sur la progression de la MRC, meilleure sera la prise en charge des patients. Il est donc important de chercher à modéliser au mieux la relation entre facteurs d'intérêt et progression de la MRC. Différents types de variables à expliquer peuvent être utilisés pour caractériser la progression de la MRC. C'est la nature de ces variables à expliquer (variable quantitative mesurée une fois ou de façon répétée, temps d'évènement, ...) qui va orienter le choix du modèle de régression à utiliser pour étudier les facteurs qui leur sont associés. Par exemple, si on cherche à expliquer la survenue d'un évènement particulier (comme la progression vers un stade de la MRC) alors des modèles de survie seront utilisés. Si on s'intéresse plutôt à l'évolution globale de la fonction rénale dans le temps alors des modèles d'analyse de données longitudinales seront utilisés. Quel que soit le type de modèle de régression utilisé, les mêmes règles s'imposent concernant la représentation des variables d'exposition ou d'ajustement dans ces modèles. J'ai participé à la rédaction d'un article illustrant ces règles (Leffondre *et al.*, 2013a). Il est présenté dans l'annexe 7.2 car ce travail ne répond pas directement aux objectifs spécifiques de la thèse décrits ci-dessous.

Chaque type de modèle de régression pose un certain nombre de défis méthodologiques spécifiques, telles que la prise en compte des risques compétitifs, de la censure par intervalle, et de l'hétérogénéité de la population de patients atteints de MRC. A notre connaissance, aucun article ne discutait de l'ensemble de ces défis méthodologiques à prendre en compte dans les analyses de données sur la progression de la MRC. Le premier objectif de la thèse a donc été de réaliser une revue des différents types de variables à expliquer utilisées pour caractériser la progression de la MRC, et des méthodes couramment utilisées pour étudier les facteurs de risque associés à ces variables à expliquer, afin de discuter leurs limites et les solutions potentielles (**Objectif 1, chapitre 2**).

Dans cette revue, nous avons en particulier identifié le problème peu reconnu en néphrologie de la prise en compte simultanée de la censure par intervalle et du risque compétitif



avec le décès, lorsqu'on s'intéresse aux facteurs de risque de progression vers un stade particulier de la MRC. Le second objectif de la thèse était donc de comparer les résultats d'un modèle prenant en compte ces deux aspects aux résultats obtenus par des modèles standards couramment utilisés en néphrologie (**Objectif 2, chapitre 4**).

La revue de la littérature a aussi permis d'identifier plusieurs limites dans les analyses longitudinales de la fonction rénale. Ainsi, les auteurs utilisent encore très souvent une mesure résumée de l'évolution comme la pente, au lieu d'utiliser toute l'information disponible avec des modèles mixtes par exemple. Un des objectifs de la thèse était donc d'illustrer l'intérêt du modèle linéaire mixte dans les analyses longitudinales de la fonction rénale (**Objectif 3, chapitre 5**). Aussi, plusieurs études ont suggéré qu'il existe différents profils d'évolution du DFG et qu'il y a un intérêt clinique à identifier ces profils. Cependant, nous avons identifié là encore un certain nombre de limites des méthodes d'analyse utilisées pour identifier des profils. Un des objectifs de la thèse a alors été d'illustrer l'utilisation du modèle linéaire mixte à classes latentes qui n'a pas ces limites mais qui n'a encore jamais été utilisé dans le contexte de la MRC, afin d'identifier différents profils de trajectoires d'évolution du DFG dans une population de patients atteints de MRC (**Objectif 4, chapitre 5**).

### 1.3 Plan du mémoire

Pour chaque objectif, un ou deux articles (publié ou en préparation) présentant nos résultats ont été introduits dans les différents chapitres de la thèse. Le **chapitre 2** présente la revue de la littérature sur les méthodes utilisées pour étudier les facteurs de risque de progression de la MRC (objectif 1). Le **chapitre 3** présente les données utilisées pour répondre aux objectifs suivants de la thèse. Le **chapitre 4** est consacré aux analyses de survie et en particulier à la comparaison entre les résultats des modèles standards et ceux du modèle illness-death pour données censurées par intervalle (objectif 2). Le **chapitre 5** est consacré aux analyses de données longitudinales, en particulier à l'illustration de l'intérêt et de l'utilisation du modèle linéaire mixte (objectif 3) et du modèle linéaire mixte à classes latentes (objectif 4). Le **chapitre 6** de cette thèse présente une conclusion résumant l'ensemble des résultats et les perspectives de recherche portant sur la prédiction de la progression de la MRC.



---

# Revue des méthodes utilisées pour étudier les facteurs de risque de progression de la MRC

L'étude de la progression de la MRC et des facteurs associés posent de nombreux défis méthodologiques. A notre connaissance, aucun article n'a discuté jusqu'ici l'ensemble de ces défis méthodologiques. Cette revue de la littérature avait donc pour objectif d'identifier les variables à expliquer couramment utilisées pour caractériser la progression de la MRC et les méthodes statistiques habituellement utilisées pour étudier leurs facteurs de risque, afin de discuter des limites de ces méthodes et des nouvelles méthodes qui pourraient permettre de pallier à ces limites (objectif 1 de la thèse).

Les variables à expliquer les plus fréquentes étaient les variables de type événement tels que le décès, l'initiation d'un traitement de suppléance ou le passage du DFG sous un certain seuil. Dans ces analyses, les risques compétitifs (définis à la section 4.2) sont relativement bien pris en compte grâce à l'utilisation de modèles cause-spécifiques ou de Fine et Gray, notamment pour tenir compte du décès quand les auteurs s'intéressaient aux facteurs associés à l'initiation d'un traitement de suppléance. Ces méthodes nécessitent de connaître le temps exact de survenue de l'évènement, ce qui est le cas quand on s'intéresse à la mise sous dialyse ou au décès par exemple. Mais dans le cas où on étudie la progression

de la MRC vers un stade spécifique, basé sur la mesure du DFG, le temps exact de l'évènement n'est pas connu, on sait seulement qu'il a eu lieu entre deux mesures consécutives du DFG : c'est le phénomène de la censure par intervalle (définie plus précisément à la section 4.1). Bien qu'un certain nombre d'études se soient retrouvées dans ce cas, aucune ne l'a considérée. Certains modèles multi-états, déjà utilisés dans le contexte de la MRC ou de la transplantation, permettent de tenir compte des deux phénomènes.

La mesure quantitative du déclin du DFG au cours du temps est également un type de variable à expliquer que l'on retrouve fréquemment dans la littérature. Une mesure résumée de la fonction rénale, tels que la pente du déclin du DFG au cours du temps ou le changement (relatif ou absolu) entre la première et la dernière mesure d'un patient, est souvent utilisée. Dans un premier temps, les auteurs calculent la mesure résumée puis ils l'utilisent dans un modèle linéaire standard pour identifier les facteurs qui y sont associés. Afin d'exploiter toute l'information dont ils disposent, les auteurs utilisent aussi des modèles linéaires mixtes (introduits à la section 5.1) et des équations d'estimations généralisées qui prennent en compte l'ensemble des mesures répétées de la fonction rénale des patients et la corrélation entre ces mesures chez un même patient. Quelle que soit la méthode utilisée, une des hypothèses du modèle est la distribution normale des erreurs. Afin de respecter cette hypothèse, certains auteurs ont utilisé une transformation log de leur variable d'intérêt (DFG, créatinine ou protéinurie). Cependant, cela complique l'interprétation des coefficients de régression associés aux facteurs de risque. Une autre hypothèse dans ces modèles est la supposition d'une population homogène, c'est-à-dire l'existence d'une seule trajectoire moyenne du marqueur dans la population. Cette hypothèse peut être relâchée, notamment grâce à l'utilisation d'un modèle à classes latentes (introduits à la section 5.4.1), qui suppose que la population est divisée en plusieurs sous-groupes ayant chacun une trajectoire spécifique de l'évolution du marqueur. La dernière limite identifiée était la censure informative, qui peut survenir et biaiser les résultats si la censure est liée aux valeurs non observées du marqueur étudié. Afin de tenir compte de l'éventuelle censure informative, différentes approches ont été proposées ou utilisées pour modéliser conjointement l'évolution d'un marqueur et des événements cliniques, l'approche la plus populaire consistant à utiliser des effets aléatoires partagés entre le modèle linéaire mixte et le modèle de survie. Une seconde approche est le modèle conjoint à classes latentes qui suppose que la population est divisée en plusieurs sous-populations ayant une évolution du marqueur et un risque d'évènement spécifiques. Il faut noter que la modélisation conjointe peut également être utilisée dans le cadre des

prédictions des évènements cliniques (ce point est discuté dans les perspectives de cette thèse, à la section 6.2.2.2).

Tous ces points sont discutés plus en détail dans l'article publié dans BMC Nephrology et présenté dans la section suivante.

## **2.1 Article publié dans BMC Nephrology**

Ma contribution à cet article a été de réaliser entièrement et de façon autonome la revue de la littérature. J'ai rédigé la première version du manuscrit que j'ai ensuite retravaillé en collaboration avec Karen et les co-auteurs Georg Heinze, Kitty Jager et Rainer Oberbauer qui sont des partenaires du projet européen SysKid qui a financé ma thèse.



RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes: the state of the art

Julie Boucquemont<sup>1</sup>, Georg Heinze<sup>2</sup>, Kitty J Jager<sup>3</sup>, Rainer Oberbauer<sup>4</sup> and Karen Leffondré<sup>1\*</sup>

## Abstract

**Background:** Chronic kidney disease (CKD) is a progressive and usually irreversible disease. Different types of outcomes are of interest in the course of CKD such as time-to-dialysis, transplantation or decline of the glomerular filtration rate (GFR). Statistical analyses aiming at investigating the association between these outcomes and risk factors raise a number of methodological issues. The objective of this study was to give an overview of these issues and to highlight some statistical methods that can address these topics.

**Methods:** A literature review of statistical methods published between 2002 and 2012 to investigate risk factors of CKD outcomes was conducted within the Scopus database. The results of the review were used to identify important methodological issues as well as to discuss solutions for each type of CKD outcome.

**Results:** Three hundred and four papers were selected. Time-to-event outcomes were more often investigated than quantitative outcome variables measuring kidney function over time. The most frequently investigated events in survival analyses were all-cause death, initiation of kidney replacement therapy, and progression to a specific value of GFR. While competing risks were commonly accounted for, interval censoring was rarely acknowledged when appropriate despite existing methods. When the outcome of interest was the quantitative decline of kidney function over time, standard linear models focussing on the slope of GFR over time were almost as often used as linear mixed models which allow various numbers of repeated measurements of kidney function per patient. Informative dropout was accounted for in some of these longitudinal analyses.

**Conclusions:** This study provides a broad overview of the statistical methods used in the last ten years for investigating risk factors of CKD progression, as well as a discussion of their limitations. Some existing potential alternatives that have been proposed in the context of CKD or in other contexts are also highlighted.

**Keywords:** Kidney disease, Progression, ESRD, Survival analysis, Competing risks, Interval censoring, Multistate model, Longitudinal analysis, Mixed models

## Background

Chronic kidney disease (CKD) is a general term for heterogeneous disorders affecting the structure and function of the kidney [1,2]. It usually follows a progressive course and is hardly reversible (Figure 1). There is a need for identification of risk factors of progression of CKD to allow for potential therapeutic interventions. In particular, progression to kidney failure, i.e. a glomerular filtration rate (GFR) of less than 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or the need

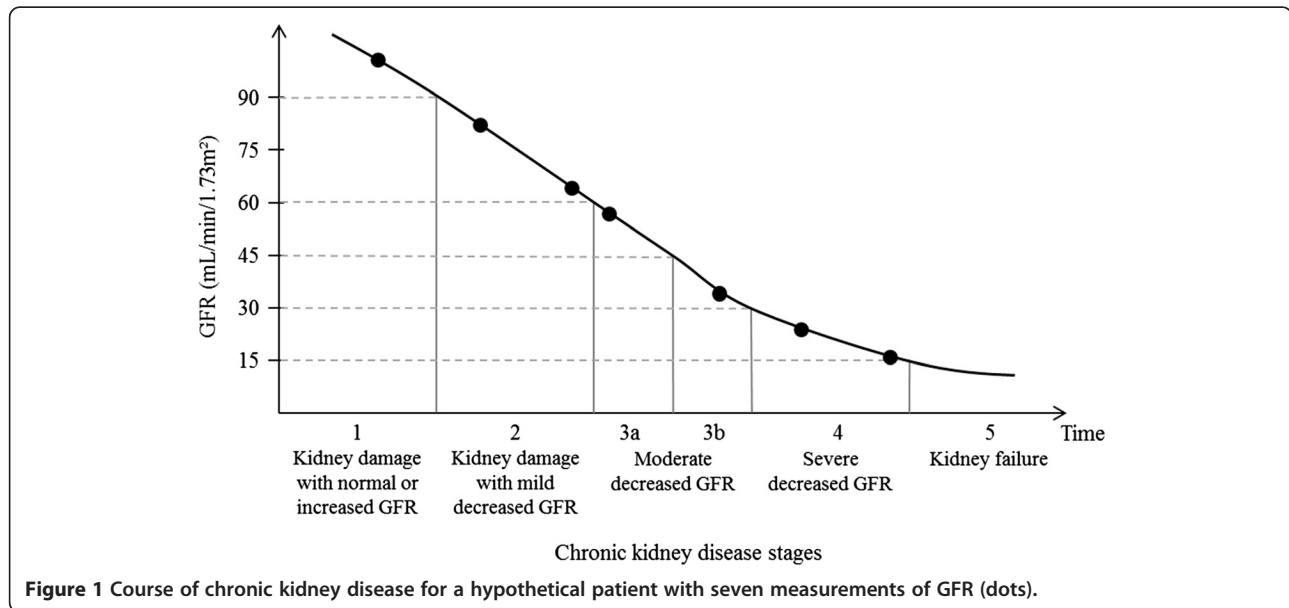
for treatment with dialysis or transplantation, needs to be prevented because of increased mortality and treatment costs [1].

Various types of outcome variables can be used in the statistical analysis when investigating risk factors associated with CKD progression. For example, the outcome variable can be the time to progression to a specific value of GFR, to initiation of dialysis or transplantation, to cardiovascular events, or to all-cause death. The outcome variable can also be the slope of decline in GFR, or its overall trajectory over time.

\* Correspondence: karen.leffondre@isped.u-bordeaux2.fr

<sup>1</sup>University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiology-Biostatistics, Bordeaux F33000, France

Full list of author information is available at the end of the article



If the outcome variable is the time to a particular event of interest, then a survival regression model such as the Cox model may seem obvious to investigate risk factors associated with this event [3]. Standard survival analysis requires the time-to-event to be known exactly for all patients who experience the event. This is the case, e.g. for events such as death or initiation of kidney replacement therapy, where the exact dates can usually be retrieved. However, the time-to-event may not be exactly known for many other events of interest of kidney disease progression. For example, the progression to a specific value of GFR is known only to have occurred between two consecutive measurements of GFR. In such a situation, the time to progression to this value is said to be 'interval censored' between the times of these two measurements. Interval censoring should ideally be accounted for in the analysis, especially if the time interval between consecutive measurements is long [4,5]. In addition, survival analysis may have to account for competing risks. A competing event is by definition an event which hinders the observation of the event of interest [6,7]. For example, death is a competing event for any event of progression since patients who die during follow-up can no longer progress after death [8].

If the outcome of interest is the quantitative decline of GFR over time, a linear regression model can be used to investigate the association between risk factors and summary statistics (such as slopes) of the individual evolution of GFR over time. However, such approaches often do not account for all the information available on the repeated measurements of kidney function, and impose

some assumptions that may not be valid. A linear mixed model which uses all the repeated quantitative measurements of kidney function may be preferable if there is a sufficient number of patients with at least three measurements [9]. This regression model accounts for correlation between repeated measurements of the same patient, and handles different numbers of measurements per patient that may be measured at unequally spaced intervals, as well as non-linear trajectories over time [10].

Each type of CKD outcome variable thus raises a number of methodological issues in the statistical analysis investigating risk factors. Some of these statistical issues have been acknowledged in the nephrology literature but to our knowledge, no paper gives an overview of these statistical issues. Thus, this paper attempts to provide this overview and to highlight some methods that could address these issues and that have been proposed in the context of CKD or in some other contexts. To this end, we first conducted a literature review of the statistical methods that have been used in the last ten years to investigate risk factors of CKD outcomes. Second, we used the results of this literature review to identify important methodological issues and to highlight some methods that address these issues. The methods used to perform the literature review are described in the next section. In the subsequent results section, we first describe the major CKD outcomes that have been investigated in selected papers, and then describe and discuss the regression methods used for each type of outcomes. Where appropriate, we present some potential alternative analytical approaches that have been never or rarely used in the context of CKD but could yet be of interest.



## Methods

To identify the outcome variables and statistical methods commonly used to investigate the effects of risk factors on progression of CKD, we conducted a literature review restricted to papers written in English language and published from January 2002 to October 1<sup>st</sup>, 2012. We used the Scopus database because it covers a wider range of peer-reviewed journals than most other databases [11]. We performed two searches. Search 1 focused on epidemiological studies (experimental or not) of CKD progression, while Search 2 focused on developments of new statistical methods with application in the field of nephrology. We searched for the same terms in Searches 1 and 2 but we specified different positions of these terms in the papers. Specifically, one of the selected CKD terms (see Table 1) had to appear in the title for Search 1; and in the

title, key words, or abstract for Search 2. Selected terms on statistical methods (Table 1) had to appear in either the title, keywords, or abstract for Search 1, while they had to appear in the title for Search 2. To decrease the number of papers in Search 1 and to focus on papers investigating risk factors of CKD outcomes, epidemiological terms on the study design were also required to appear in addition to the keywords of Search 1 (Table 1). To avoid duplication of papers, Search 2 was restricted to papers not identified in Search 1.

We screened the titles and abstracts of all articles resulting from Searches 1 and 2 to include papers only if they investigated risk factors for progression of CKD. Papers were excluded if they investigated only (i) non CKD outcomes in patients with kidney disease or outcomes occurring after kidney replacement therapy only, (ii) non CKD patients (such as patients with acute kidney injury), (iii) kidney disease or renal function as a risk factor for another disease, (iv) performance of equations used to estimate GFR, or (v) risk factors for incidence or prevalence of kidney disease without notion of progression thereafter, or (vi) for other specific reasons (case analysis, economy, chemistry, study/program design, sociology, fundamental sciences, risk prediction, description of population).

For each of the selected articles, we retrieved the outcome variables and the statistical method used to investigate risk factors associated with these outcomes.

**Table 1 Terms used in our review to identify statistical methods used to investigate risk factors of CKD outcomes**

General topic	Specific terms used	Position in the paper	
CKD	• Chronic kidney disease, CKD	Title in Search 1	
	• Kidney function, renal function		
	• Glomerular filtration rate, GFR	Title, key words or abstract in Search 2	
	• Albuminuria, proteinuria		
	• Kidney disease, renal disease		
	• Dialysis, end-stage renal disease, ESRD, kidney transplant		
	Statistical method	• Proportional hazard(s), Cox, time-to-event analysis(es), accelerated failure time	Title, key words or abstract in Search 1
		• Frailty, shared	Title in Search 2
		• Competing	
		• Joint	
• Linear regression(s), linear model(s)			
• Logistic regression(s), logistic model(s)			
• Generalized, GEE			
• Mixed model(s), mixed effect(s)			
• Poisson			
• Multi(-)state(s), illness-death, Markov			
Study design	• Trajectory(ies)		
	• Latent		
	• Longitudinal		
	• Mixture, GMM		
	• Case-control, cohort, clinical trial, prospective, retrospective	Key words in Search 1	
		Not specified in Search 2	

*Abbreviations:* CKD chronic kidney disease, GFR glomerular filtration rate, ESRD end-stage renal disease, GEE generalized estimating equations, GMM growth mixture model.

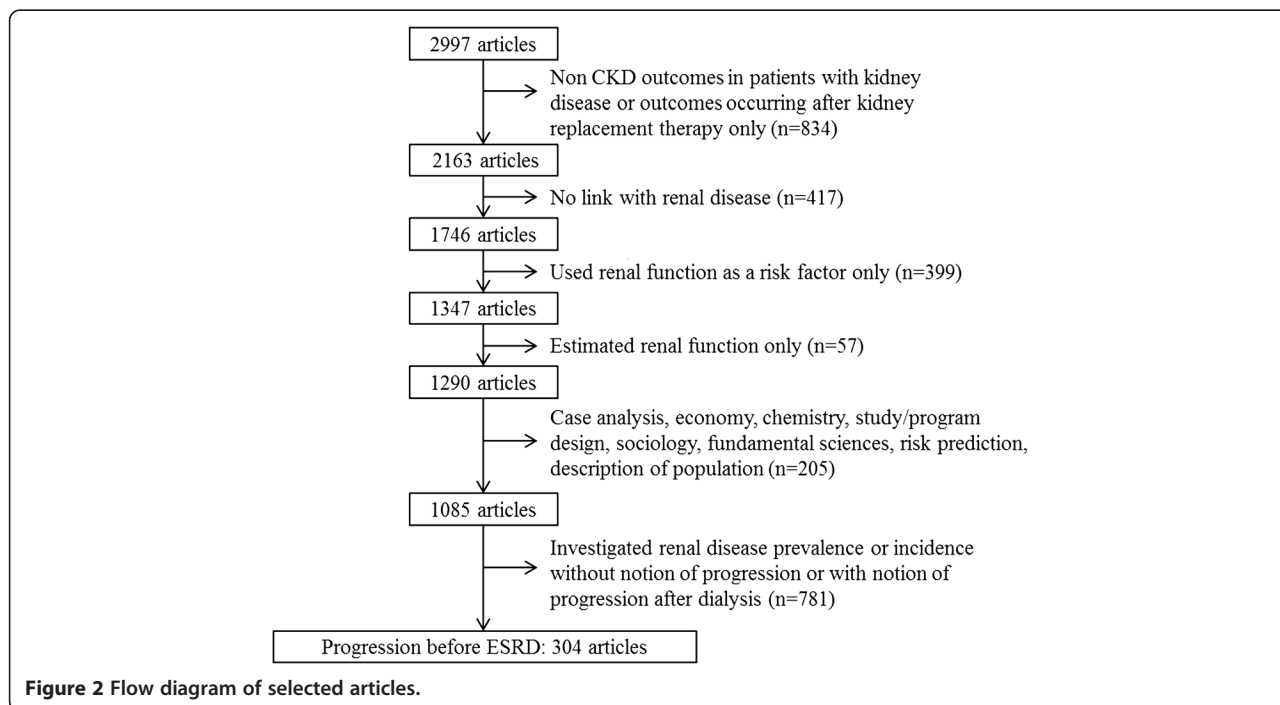
## Results and discussion

Search 1 resulted in 2384 papers, and Search 2 identified 613 additional papers. The title and abstract of all 2997 papers were further screened for inclusion and exclusion criteria mentioned in the method section. This resulted in 304 articles that were finally selected for review (Figure 2). See the Additional file 1 for the complete reference list of the 304 selected papers.

Most papers were published in nephrology journals (69%): Nephrology Dialysis Transplantation (20%), the American Journal of Kidney Disease (18%), the Clinical Journal of the American Society of Nephrology (13%), Kidney International (12%) and the Journal of the American Society of Nephrology (11%). Other papers were published in general medical journals (8.5%), journals devoted to cardiology (5.6%), diabetes (3.3%), statistical methods (3%), HIV-AIDS (1.3%), and transplantation (0.3%). The few remaining were selected from journals devoted to other specific subjects (e.g. gerontology, nutrition, pharmacology-epidemiology).

### Major outcomes used in the selected papers

The major outcomes investigated in the 304 selected papers are described in first column of Table 2 for time-to-event outcomes and of Table 3 for quantitative repeated measurements of kidney function. The second column of



each table provides the occurrence of the specific outcome among the 304 papers. The sum of occurrences exceeds 304 because many papers investigated several outcomes.

Time-to-event outcomes were separated into three subgroups. A first subgroup was comprised of outcomes for which the time-to-event was known exactly ( $n = 307$  occurrences, Table 2). A second subgroup was comprised of outcomes for which the time-to-event was interval censored between two consecutive measurements of kidney function ( $n = 45$ ). A third subgroup comprised time-to-event outcomes combining at least one event for which time-to-event was exactly known and one event for which time-to-event was interval censored ( $n = 43$ ). Many papers mentioned incidence of end-stage renal disease (ESRD) as the event of interest. However, the definition of ESRD varied across the papers. While in some papers incidence of ESRD was defined as the initiation of kidney replacement therapy (either dialysis or transplantation, whichever came first), others defined it as the initiation of dialysis only, transplantation only, death due to kidney failure only, or any of these events whichever came first. Overall, all of the events for which dates were known exactly were investigated on 83 occasions (Table 2). Initiation of kidney replacement therapy or all-cause death, whichever came first, was investigated on 38 occasions (Table 2). When ESRD was defined as a  $\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , time-to-event was interval-censored between two consecutive measurements of GFR, and was then classified into the second or third subgroup of events, depending on whether it was combined or not with another event for which the date was known exactly such as initiation of

kidney replacement therapy (Table 2). The most frequent event in the second subgroup was an absolute or a relative decrease in GFR superior to a specific value, compared with the baseline GFR value ( $n = 19$ , Table 2).

In the 304 selected papers, the quantitative measurement of kidney function over time was the outcome of interest on 93 occasions (Table 3). The most frequently investigated measurement was GFR ( $n = 78$  occurrences) but authors also investigated creatinine ( $n = 8$ ) or proteinuria ( $n = 7$ ). While all individual repeated measurements of the kidney function over time were used on 48 occasions, a summary statistic such as the individual slope of the marker over time was used as the outcome variable on 45 occasions (Table 3).

#### Regression methods used in the selected papers and related statistical issues

The regression methods used for each outcome are reported in the third column of Tables 2 and 3. The last column indicates the occurrence and percentage of the use of the regression method among the papers investigating the specific outcome. The papers that used each of the specific regression models are listed in Table 2 available in the Additional file 1. Below, we describe these methods and discuss potential issues and alternative methods that have been proposed in the context of CKD or in other contexts. Furthermore, Table 4 provides a list of some statistical procedures that are available in SAS, R, or STATA software to perform the most advanced statistical analyses discussed below.

**Table 2 Frequency of survival (Cox, cause-specific, or Fine and Gray) and logistic regression models used to investigate risk factors of time-to-event outcomes**

Outcome investigated	n <sup>a</sup>	Regression model mentioned in the paper	n (%) <sup>b</sup>
<b>Exactly known time-to-event</b>	307		
All-cause death	132	Cox model	108 (81.8)
		Cause-specific model	10 (7.6)
		Fine and Gray model	10 (7.6)
		Logistic model	4 (3.0)
Cardiovascular death	31	Cox model	29 (93.6)
		Cause-specific model	1 (3.2)
		Fine and Gray model	1 (3.2)
Cardiovascular event	23	Cox model	23 (100.0)
Initiation of kidney replacement therapy or death due to kidney failure	83	Cox model	65 (78.3)
		Fine and Gray model	10 (12.1)
		Cause-specific model	7 (8.4)
		Logistic model	1 (1.2)
Initiation of kidney replacement therapy or death (whichever comes first)	38	Cox model	38 (100.0)
<b>Interval-censored time-to-event</b>	45		
Absolute or relative change in renal function higher than a specific value as compared to baseline value, based on	23	Cox model	7 (30.4)
		Fine and Gray model	1 (4.4)
		Logistic model	15 (65.2)
- GFR (n = 19)			
- creatinine clearance (n = 3)			
- proteinuria (n = 1)			
Transition to a specific stage of disease, based on	13	Cox model	9 (69.2)
		Logistic model	4 (30.8)
- GFR (n = 9)			
- proteinuria (n = 4)			
Doubling of creatinine (serum or clearance)	8	Cox model	7 (87.5)
		Logistic model	1 (12.5)
Composite of	1	Cox model	1 (100.0)
- decline in 30% of creatinine clearance			
- increase in proteinuria > 3.5 g/d			
<b>Composite of exact and interval-censored time-to- events</b>	43	Cox model	35 (81.4)
		Fine and Gray model	3 (7.0)
		Cause-specific model	3 (7.0)
		Logistic model	2 (4.6)

*Abbreviations:* GFR glomerular filtration rate, CKD chronic kidney disease.

<sup>a</sup>Number of occurrences the specific outcome was used. The total exceeds 304 because some papers investigated several types of events.

<sup>b</sup>Number and percentage of occurrences the statistical method was used for each specific outcome.

### Time-to-event outcomes

Only few analyses used logistic regression for time-to-event outcomes, except when investigators considered a specific absolute or relative change in renal function over a given period of time as an event of interest (n = 15 occurrences, 65.2%, Table 2). Logistic regression analysis assumes no drop-out due to loss-to-follow-up or death during that period of time. The most popular method to account for individual follow-up times was the standard survival Cox model, as expected. For example, on the 132

occurrences where all-cause death was investigated, the Cox model was mentioned 108 (81.8%) times. Among the 83 occurrences where initiation of kidney replacement therapy or death due to kidney failure was investigated, the Cox model was mentioned 65 (78.3%) times.

**Accounting for competing risks** The cause-specific proportional hazards model and the Fine and Gray model (also called proportional subdistribution hazards model) are two regression methods often used to account for

**Table 3 Frequency of standard linear, linear mixed, and generalized estimating equations regression models to investigate repeated measurements of renal function**

Outcome investigated	n <sup>a</sup>	Regression model mentioned in the paper	n (%) <sup>b</sup>
<b>All repeated measurements of renal function</b>	48		
Repeated measurements of	36	Linear mixed model	22 (61.1)
- GFR (n = 33)		Linear mixed model accounting for informative drop-out	8 (22.2)
- Creatinine clearance (n = 2)		Linear GEE	4 (11.1)
- Proteinuria (n = 1)		Linear GEE accounting for informative drop-out	1 (2.8)
		Latent class growth analysis	1 (2.8)
Repeated measurements of	10	Linear mixed model	7 (70.0)
- log GFR (n = 5)		Linear GEE	2 (20.0)
- log creatinine (serum or clearance) (n = 2)		Latent class growth analysis	1 (10.0)
- log proteinuria (n = 3)			
Absolute GFR change between each visit and baseline	1	Linear mixed model	1 (100.0)
Relative GFR change each year	1	Linear GEE	1 (100.0)
<b>A summary statistic for the change of renal function</b>	45		
Individual slope <sup>c</sup> of	36	Linear model	36 (100.0)
- GFR (n = 30)			
- Creatinine (serum or clearance) (n = 4)			
- UACR (n = 2)			
Absolute GFR change as compared to baseline	7	Linear model	7 (100.0)
Relative GFR change as compared to baseline	1	Linear model	1 (100.0)
Log of absolute proteinuria change as compared to baseline	1	Linear model	1 (100.0)

*Abbreviations:* GFR glomerular filtration rate, GEE generalized estimating equations, UACR urine albumin-to-creatinine ratio.

<sup>a</sup>Number of occurrences the specific outcome was used. The total exceeds 304 because some papers investigated several types of outcomes.

<sup>b</sup>Number and percentage of occurrences the statistical method was used for each specific outcome.

<sup>c</sup>Slope of a marker is a summary statistic derived from measurements of a patient.

competing risks [8,12]. For example, among the 132 studies investigating risk factors of all-cause death, these competing risks models were used 20 times (15.2%) to account for initiation of kidney replacement therapy (see e.g. [8,13,14]). If one wants to investigate risk factors of all-cause death, kidney replacement therapy can indeed be considered a competing event if one is interested in all-cause-death before kidney replacement therapy. The cause-specific proportional hazards model and the Fine and Gray model were also used to account for death in studies exploring factors associated with initiation of kidney replacement therapy (n = 17, 20.5%) because patients who die before initiation of therapy can no longer initiate therapy after death.

In the cause-specific proportional hazards model, the time-to-event of interest for patients who experience the competing event is censored at the time of the competing event occurred, if the latter occurs before the event of interest. Any software that handles the Cox model can be used to estimate a cause-specific proportional hazards model, as indicated in Table 4. The only requirement

is to provide correct time-to-censoring for patients who experience the competing event before the event of interest. Many of the papers which mentioned the use of the Cox model actually used a cause-specific proportional hazards model. For example, on the 108 occurrences where authors mentioned the use of the Cox model to investigate risk factors of all-cause death, censoring at initiation of kidney replacement therapy was reported on 26 occasions (24.1%). On the 65 occurrences where authors mentioned the use of the Cox model to investigate factors associated with initiation of kidney replacement therapy, censoring at death was reported on 32 occasions (49.2%). Similar results were observed for other time-to-event outcomes. Competing risks were thus taken into account more frequently than what Table 2 may suggest at first glance. The major advantage of the cause-specific proportional hazards model is that regression coefficients have a hazard (i.e. rate) ratio interpretation [6,12,15], which is useful to study the aetiology of diseases.

In contrast to the cause-specific proportional hazards model, in the Fine and Gray model, patients who

**Table 4 Examples of available software that handle statistical challenges in progression of CKD**

Statistical issue	Software		
	SAS	R	STATA
<b>Exactly known time-to-event outcome</b>			
Survival regression models	PROC PHREG	survival	stcox
Competing risks models			
<i>Cause-specific model</i>	PROC PHREG	survival	stcox
<i>Fine and Gray model</i>	PSHREG macro	cmprsk	stcrreg
Multistate models	PROC PHREG	mstate	stcox
		msm	
		tdc.msm	
<b>Interval-censored time-to-event outcome</b>			
Survival regression models	PROC LIFEREG	intcox	intcens
	EMICM macro	survival	
	ICSTEST macro	SmoothHazard	
	ICE macro		
Competing risk with death		SmoothHazard	
		msm	
Multistate models		msm	
<b>Quantitative outcomes</b>			
Generalized estimating equations	PROC GENMOD	gee	xtgee
		geepack	
		yags	
Mixed models	PROC GLIMMIX	lme	xtmixed
	PROC MIXED	glmer	GLLAMM
	PROC NLMIXED		
Identification of subpopulation of trajectories			
<i>Latent class growth analysis</i>	PROC TRAJ		
<i>Latent class mixed model</i>	SASRTM macro	lcmm	GLLAMM
Informative drop-out censoring			
<i>Shared random-effects models</i>	PROC NLMIXED	jm	jmre1
	CGEE2 macro		
<i>Joint latent class models</i>		lcmm	

experience the competing event are artificially retain in the risk sets even after the competing event occurred, with decreasing weights over time. Therefore, the regression coefficients do not have a rate ratio interpretation. However, they are useful for prediction since they have a direct relationship with the cumulative incidence functions which measure the risk (*i.e.* probability) of an event within a given time interval [6,12,15]. The Fine and Gray model is implemented in several statistical packages (see *e.g.* the SAS PHSREG macro [16]) as indicated in Table 4.

Some alternatives to the cause-specific proportional hazards model and to the Fine and Gray model have been proposed and used in the context of CKD. For example, Cianciaruso *et al.* [17] used a marginal competing risks model and Scolari *et al.* [18] used a frailty model to account for the correlation between ESRD and death times [19]. However, it should be mentioned that independence of competing risks is not needed for a valid inference of the cause-specific model [15].

All the competing risk analyses mentioned above require both the time-to-event of interest and the time-to-competing event to be known exactly. While this usually holds for the time to initiation of renal replacement therapy and the time to death, this is never the case for the time to a specific stage of CKD based on GFR measurement as discussed in the two following subsections.

**Accounting for interval censoring** As mentioned in the introduction, interval censoring occurs in survival analysis when the event of interest is lacking a precise date and is only known to have occurred between two dates [4,20]. For example, if the event of interest is transition to stage 3a of CKD, *i.e.* a GFR falling below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (see Figure 1), the time to event is interval censored between the last measurement with a GFR above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and the first measurement with a GFR below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. For example, for our hypothetical patient, we only know that progression to stage 3a occurred between his or her third and fourth GFR measurement. Of the 24 occurrences where the Cox model was used to investigate risk factors of a single interval-censored time-to-event (Table 2), the interval censoring issue was never acknowledged. Authors actually imputed the time-to-event by the time to the first measurement where the marker was below the specific level of interest (*e.g.* 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for GFR), or did not specify how they imputed it. Yet such imputation may produce biased estimates of risk factor effects and standard errors if the time intervals between consecutive measurements are long, as they can be for some patients (see *e.g.* [21-23]). The interval censoring issue has already been acknowledged in the context of CKD, as in Bilous *et al.*, for example, who studied incidence of micro-albuminuria [20]. Several estimation methods handling interval censoring are now available in different statistical software (see Table 4), which should encourage investigators to account for this issue in their analyses. However, interval censoring further complicates competing risks analyses as discussed in the next subsection.

**Accounting both for competing risks and interval censoring - multistate approach** If one wants to investigate risk factors of progression to a specific stage of CKD based on GFR measurement, *e.g.* progression to



stage 3a, one may have to account for both interval censoring of the time-to-progression and competition with death. In the cause-specific hazards model, the time to stage 3a should be censored at the time of death for patients who die before being diagnosed with a GFR below 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. However, the GFR level at death is usually unknown. Only the last GFR measurement before death is known to be higher than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Thus, it is uncertain whether the patient had or had not progressed to stage 3a between the last measurement and death. While censoring at death is likely to produce bias because it assumes that the patient did not progress to stage 3a between the last GFR measurement and death, censoring at the last measurement before death might not be a better solution. Indeed, a simulation study has recently shown that censoring either at death or at the last visit produces biased estimates of the effect of factors that are associated with the competing event (death) [24].

An alternative regression method that accounts for the probability to progress to the specific CKD stage of interest between the last measurement of renal function and death or latest follow-up on vital status, is the illness-death model for interval-censored data [5,24]. The illness-death model is a specific multistate model with three states [25]. Consider a hypothetical study where patients would be in CKD stages 1 or 2 at baseline, and the outcome of interest would be transition to stage 3a with death as a competing event. The three states in the illness-death model would be stages 1–2 of CKD (State 0), stage 3a of CKD (State 1), and death (State 2). Using an illness-death model for interval-censored data as the one implemented in the SmoothHazard R package [26] (Table 4) would allow us to account for the fact that patients in the initial state 0 at the last measurement before death may have progressed through the intermediate state 1 of interest before dying. Such a flexibility has been shown to produce accurate estimations of the effects of factors on the state of interest [24]. However, note that this model requires follow-up information on vital status after transition to the specific stage of interest.

When more than one stage is of interest (for example, if one wants to study all stages of CKD) and the follow-up is long enough to ensure a sufficient number of patients observed at different stages of the disease, even more complex multistate models can be used. For example, Begun *et al.* recently considered a six-state model for interval-censored data, where the states were CKD stages 3, 4 and 5, dialysis, transplant, and death [27]. Foucher *et al.* proposed four-state and five-state models for the study of kidney transplant evolution [4,28], considering interval-censored data since intermediate states were defined on creatinine clearance and/or proteinuria levels. Hu *et al.* also proposed a multistate approach to estimate

the probabilities to be in CKD stages 1–2, 3 and 4, dialysis, or death before dialysis at different time points, while accounting for the fact that estimated GFR was measured at some specific time points only [29]. Multistate models are now implemented in several statistical software such as the R package mstate [30] (Table 4). However, when the time to progression to some states is interval censored, which is typically the case for the time to all intermediate CKD stages, the estimation procedure is much more complex. Indeed, the states are observed only at some points in time and thus all possible transitions between these time points need to be considered. To our knowledge, only the msm R package [31] handles general multistate models for interval-censored data (Table 4).

#### **Quantitative outcome variables measuring kidney function over time**

**Using a single summary statistic as the outcome variable** Among the 45 occurrences where the outcome variable was a summary statistic of the renal function decline over time, individual slope of GFR was used on 36 occasions, and individual change in GFR compared to baseline was used on 7 occasions. All these analyses consist of two steps. In step 1 the summary statistic for each patient is derived, and step 2 uses this summary statistic as the outcome variable in a linear regression to investigate the association with patients' characteristics at baseline (Table 3). As mentioned by Rosansky [32], using the slope of renal function for measuring renal trajectory may be considered as "a starting point in application of renal trajectory to clinical management". However, the two-step approach mentioned above is not the best statistical approach to achieve this objective. Indeed, it has numerous disadvantages including an important loss of information [33], especially if individual values of the summary statistic (e.g. slope) are not first estimated using all available measurements per patient or if many patients have only a single measurement of the renal function. Another important issue for statistical inference is that Step 2 does not account for uncertainty of the summary statistic derived in Step 1. Yet, the summary statistic (e.g. slope) is an estimate, and the accuracy of this estimate for a given patient strongly depends on the number of measurements available for that patient, as well as the time points at which these measurements were taken [34]. Ignoring such uncertainty is likely to produce unreliable confidence intervals of the effect of the risk factor on the slope. Finally, using the slope makes the implicit assumption of a linear trajectory of the quantitative marker for each individual, although this may not apply to a large number of CKD patients [35]. Among the 36 occurrences where the slope was used as the summary statistic, 16 (44.4%) had three or more repeated measurements of renal function per patient, which would have made it possible to

use more appropriate statistical methods as described in the next section.

**Using all information and accounting for correlation within individual repeated measurements of the renal function – linear mixed models and GEE** Two types of regression models directly handle outcome variables that have several observed values per subject: mixed models and population average models estimated by generalized estimating equations (GEE; also known as the marginal approach). The effects of the factors on the mean trajectory are estimated in one step only, without the need to first derive a summary statistic for each patient. Of the 48 occurrences where all repeated quantitative measurements of renal function were used as the outcome variable, authors mainly used linear mixed models ( $n = 38$ , 79.2%) (see e.g. [9,17,36,37]) to investigate risk factors associated with the outcome. The term mixed models refers to the use of both fixed and random effects in the model. Random effects are used in mixed models to represent variability between patients' trajectories and to account for correlation between measurements of a same patient. Indeed, this correlation between repeated measurements has to be taken into account for valid inference [10]. The major advantage of linear mixed models is that they require neither equally spaced time intervals between consecutive measurements, nor the same number of measurements per patient. As a result, all available information is used in the estimation process, including patients who have only one available measurement of the outcome. This optimal use of information allows more accurate estimates of the effects of risk factors on the trajectory. Linear mixed models can also handle nonlinear mean trajectories over time of the marker.

On eight occasions (21.1%), authors used GEE (see e.g. [38]). As all regression models, GEE handles any kind of explanatory variables (see [39] for a general discussion of representation of explanatory variables in regression models). As mixed models, GEE account for correlations between repeated measurements of a same patient [33]. When used to model individual repeated values of a quantitative marker of the renal function, both linear mixed models and linear GEE can be used to investigate risk factors associated with the mean trajectory of the marker over time. The estimation method differs, but in the context of linear models, they should yield to very similar estimates of risk factor effects, provided the set of covariates as well as the correlation structure between repeated measurements are equivalent in both approaches. However, as opposed to standard mixed models, standard GEE assumes that any study dropouts are completely random. This assumption does not hold if some patients are early dropouts because of dialysis or

transplantation. Indeed, such a dropout is not completely random since it is highly related to the rate of decline in GFR [40] (see section on informative dropout). In addition, because mixed models allow the modelling of individual trajectories over time (via random effects), they are more appropriate to perform individual prediction than GEE. Indeed, GEE do not model individual departure from the average trajectory over time. Mixed models may thus be more interesting in a clinical setting. Both methods are implemented in most standard statistical software (Table 4). However, mixed models may appear to be more complicated to use than GEE because of the need to understand the concept of random effects, and the need to specify their distribution. Misspecification of the random effect distribution may in some situations bias the results, but some solutions have been proposed and applied to CKD data [41].

**Accounting for non-normality of the measurements of the renal function** When using standard techniques to estimate linear models, linear mixed models or linear GEE, one of the four fundamental assumptions is the normal distribution of errors. This assumption of normality must be checked on the distribution of the residuals from the estimated model [42]. If this assumption does not hold, a suitable transformation of the outcome may be needed. Of the 91 occasions where the outcome of interest was a quantitative measurement of the renal function, a log-transformation of the measurement (GFR, creatinine, proteinuria, or proteinuria change) was used on 11 occasions for this reason. However, the regression coefficients have a different interpretation after such a transformation of the outcome variable since they measure the impact of risk factors on the log of the renal function, and not directly on the renal function. Furthermore, the results of the linear model or the linear mixed model may be robust to some departure from normal distribution, especially for large sample sizes [43]. In some situations, one may therefore have interest in not transforming the measurement of kidney function in order to facilitate interpretation and comparison of results between studies.

**Investigating subpopulations of trajectories of the quantitative marker** The linear mixed model or the population average model estimated by GEE assumes a homogeneous population, i.e. only one mean trajectory within the population. In CKD, several studies have shown that the assumption of only one homogeneous population in terms of renal function trajectory over time could be too strong. For example, Li *et al.* have recently shown that not all patients with CKD have a steady GFR progression over time [35]. Different statistical methods can be used to identify subpopulations with distinct trajectories of renal function and to identify factors discriminating these

subpopulations. For example, Lemley *et al.* compared GFR courses over time between different groups of albuminuric patients using functional data analysis for longitudinal data [44]. O'Hare *et al.* studied trajectories of GFR using a latent class growth analysis, implemented in the SAS PROC TRAJ [45]. De Beaudrap *et al.* also used a latent class growth analysis but with the log of GFR as the outcome to achieve normality [9]. Briefly, the latent class growth analysis allows identification of classes of individuals following similar progressions of the outcome over time [46]. However, this method assumes no individual deviation from the class mean trajectory, and independence of repeated measurements of a same patient within the class [47]. An alternative method which does not have these limitations and has already been used in some contexts other than CKD is the latent class linear mixed model, also called growth mixture modelling [48-50]. Although this model is more complex to estimate than the more simple model in the latent class growth analysis, some statistical software packages such as Mplus [47] or the lcmm R package, are now available to perform such analyses (Table 4). The lcmm package also handles joint latent class models which may be used to account for informative censoring as discussed below [51].

#### Accounting for informative censoring-joint models

An important issue in longitudinal analyses of a quantitative marker of the renal function is early study dropout [52] due to, e.g. initiation of kidney replacement therapy. If the reason for dropout of the study is unrelated to renal function, the data missing after each individual last observed value of the marker are said to be "missing completely random" (MCAR). In this situation, both standard linear mixed models and standard linear GEE can be used to investigate the effect of risk factors on the mean trajectory of the renal function. If the reason for dropout is associated only with previously *observed* values of the marker (and not with *unobserved* values of the renal function after dropout), missing data due to dropout are said to be "missing at random" (MAR). In this situation, standard linear mixed models or a weighted version of GEE [53] can be used. However, if the reason for dropout is related to *non-observed* values of the renal function, missing data are said to be "non-random" or "informative", and the dropout process should be jointly modelled with the marker of the renal function, or the analysis should be performed conditionally on the pattern of dropouts [54]. These approaches handling informative censoring should therefore be used to investigate risk factors of GFR trajectory if some patients dropout of the study because of kidney initiation therapy and one believes that initiation depends not only on previous observed values of GFR, but also on unobserved values of GFR. Out of the 91 occurrences where the outcome of interest was

the quantitative measurement of the renal function over time, death or initiation of kidney replacement therapy (or other medical reasons) has been acknowledged as a source of informative censoring, and accounted for accordingly, on nine occasions (9.9%) (see e.g. [55-58]).

Different statistical approaches have been proposed to jointly model longitudinal quantitative markers and clinical events. They consist of considering a model for the renal function trajectory (usually a linear mixed model) and a model for the time-to-death or kidney replacement therapy (usually a Cox model), and linking both models using a shared latent structure. The most popular joint modelling approach uses a shared random-effects model. In a methodological paper, Vonesh *et al.* proposed such an approach to analyse data from the modification of diet in renal diseases (MDRD) study [58], and provided some SAS code necessary to implement the method (Table 4). Shared random-effects models are also implemented in the JM R package [59] (Table 4). An alternative approach consists in using a joint latent class model. As opposed to the first approach, the joint latent class model assumes that the population is divided into various subpopulations with different longitudinal evolutions of the quantitative marker associated with different risk functions for the event [51]. In the context of CKD, such an approach has been proposed by Garre *et al.* to jointly model the reciprocal of serum creatinine and time to renal graft failure [60]. Joint latent class models are implemented in the R package lcmm.

It should be noted that the joint modelling approach can also be used for other purposes including accounting for the trajectory of the quantitative marker to dynamically predict the clinical event [51].

#### Conclusions

This paper provides an overview of the state of the art of statistical regression methods used to investigate risk factors of CKD outcomes. Although our review is not an exhaustive review of all statistical methods used in this context, we are confident that it highlights important statistical issues in studies of risk factors of CKD progression and discusses how they can be accounted for by using appropriate existing methods. It should be mentioned that because our aim was to provide an overview of regression methods for investigating risk factors, so for aetiological research, we did not focus our attention to studies aiming at establishing risk prediction models. However, some of the issues that we addressed in this paper also apply in the context of prediction of CKD outcomes. For example, competing risks should also be accounted for in this context [61], and new metrics for the evaluation of prognosis performance should be used [62].

As all overviews, our study is just an introduction to issues that would all merit further discussion. On the



other hand, many of these issues are interrelated and only an overview can provide a picture of the connection between them. In particular, interval censoring complicates competing risks analyses of CKD progression, and specific methods accounting for both issues should be used, especially when investigating populations at relatively high risk of dying and when the time interval between consecutive measurements of the renal function may be long for some patients [24]. For longitudinal analyses where the outcome of interest is the whole trajectory of the renal function over time, we discussed the need to use linear mixed models or GEE to account for all the information available on the repeated measurements of the renal function for each patient, as well as to obtain reliable confidence intervals of risk factor effects on the renal trajectory. We also highlighted some methods to identify subpopulations with different trajectories of renal function over time, as well as methods to account for potential informative censoring due to death or kidney replacement therapy. Investigators have to be encouraged to account for these issues in statistical analyses, in order to obtain unbiased estimates of the effects of risk factors on CKD progression.

## Additional file

**Additional file 1: Classification of all 304 papers according to outcomes and statistical methods used.** This additional file 1 contains all references identified in our literature review. All references were classified according to outcomes and statistical methods used. The additional file 1 contains the references of the 304 papers included in our literature review. The reference numbers range from 8 to 350, to keep exactly the same reference numbers as in the body text.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

JB and KL conceived the idea and drafted the outline and paper. JB performed literature search and data abstraction. All authors reviewed several draft versions of the manuscript and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

The work was supported by the European Community's Seventh Framework Program SysKid under grant agreement No. HEALTH-F2-2009-241544. Authors are also very grateful to Cécile Proust-Lima and Hélène Jacqmin-Gadda for helpful discussion, and Sophie Desmonde for her proofreading.

## Author details

<sup>1</sup>University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiology-Biostatistics, Bordeaux F33000, France. <sup>2</sup>Medical University of Vienna, Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Section for Clinical Biometrics, Vienna, Austria. <sup>3</sup>Department of Medical Informatics, ERA-EDTA Registry, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. <sup>4</sup>Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Received: 21 August 2013 Accepted: 20 February 2014  
Published: 14 March 2014

## References

1. Levey AS, Coresh J: Chronic kidney disease. *Lancet* 2012, **379**:165-180.

- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002, **39**:S1-266.
- Stel VS, Dekker FW, Tripepi G, Zoccali C, Jager KJ: Survival analysis II: Cox regression. *Nephron Clin Pract* 2011, **119**:c255-260.
- Foucher Y, Giral M, Souillou JP, Daures JP: A flexible semi-Markov model for interval-censored data and goodness-of-fit testing. *Stat Methods Med Res* 2010, **19**:127-145.
- Joly P, Commenges D, Helmer C, Letenneur L: A penalized likelihood approach for an illness-death model with interval-censored data: application to age-specific incidence of dementia. *Biostatistics* 2002, **3**:433-443.
- Grams ME, Coresh J, Segev DL, Kucirka LM, Tighiouart H, Sarnak MJ: Vascular disease, ESRD, and death: interpreting competing risk analyses. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, **7**:1606-1614.
- Pintilie M: *Competing risks: A Practical Perspective*. Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
- Lim HJ, Zhang X, Dyck R, Osgood N: *Methods of Competing Risks Analysis of End-Stage Renal Disease and Mortality among People with Diabetes*. *BMC Med Res Methodol* 2010, **10**:97.
- De Beudrap P, Diallo MB, Landman R, Gueye NF, Ndiaye I, Diouf A, Kane CT, Etard JF, Girard PM, Sow PS, Delaporte E: Changes in the renal function after tenofovir-containing antiretroviral therapy initiation in a Senegalese cohort (ANRS 1215). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, **26**:1221-1227.
- Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G: *Longitudinal data analysis*. Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, USA; 2009.
- Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G: Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J* 2008, **22**:338-342.
- Noordzij M, Leffondre K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, Jager KJ: When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2013, **28**:2670-2677.
- De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zamboli P, Cianciaruso B, Nappi F, Signoriello S, Conte G, Zoccali C: Group S-TCS: Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics. *Am J Nephrol* 2010, **32**:533-540.
- Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Waden J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Moran JL, Thomas MC, Groop PH: Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2011, **22**:537-544.
- Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H: Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 2012, **41**:861-870.
- Kohl M, Heinze G: PSHREG: A SAS® macro for proportional and nonproportional subdistribution hazards regression with competing risk data. In *Technical report 08/2012, Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems*. Medical University of Vienna; 2012. <http://cemsii.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/statistical-software/pshreg/>.
- Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, Pisani A, Sabbatini M, Ravani P: Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009, **54**:1052-1061.
- Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, Colla L, Viola BF, Maiorca P, Venturelli C, Bonardelli S, Faggiano P, Barrett BJ: The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007, **116**:298-304.
- Wei LJ, Lin DY, Weissfeld L: Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *J Am Stat Assoc* 1989, **84**:1065-1073.
- Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH: Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009, **151**:11-20. W13-14.
- Kim JS: Maximum likelihood estimation for the proportional hazards model with partly interval-censored data. *J R Stat Soc Ser B (Stat Methodol)* 2003, **65**:489-502.
- Law CG, Brookmeyer R: Effects of mid-point imputation on the analysis of doubly censored data. *Stat Med* 1992, **11**:1569-1578.
- Odell PM, Anderson KM, D'Agostino RB: Maximum likelihood estimation for interval-censored data using a Weibull-based accelerated failure time model. *Biometrics* 1992, **48**:951-959.

24. Leffondre K, Touraine C, Helmer C, Joly P: Interval-censored time-to-event and competing risk with death: is the illness-death model more accurate than the Cox model? *Int J Epidemiol* 2013, **42**:1177–1186.
25. Putter H, Fiocco M, Geskus RB: Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 2007, **26**:2389–2430.
26. Touraine C, Gerds TA, Joly P: The SmoothHazard package for R: Fitting regression models to interval-censored observations of illness-death models. In *Research report 13/12*. University of Copenhagen: Department of Biostatistics; 2013.
27. Begun A, Icks A, Waldeyer R, Landwehr S, Koch M, Giani G: Identification of a multistate continuous-time nonhomogeneous markov chain model for patients with decreased renal function. *Med Decis Making* 2013, **33**:298–306.
28. Foucher Y, Giral M, Souillou JP, Daures JP: A semi-Markov model for multistate and interval-censored data with multiple terminal events. Application in renal transplantation. *Stat Med* 2007, **26**:5381–5393.
29. Hu B, Li L, Wang X, Greene T: Nonparametric multistate representations of survival and longitudinal data with measurement error. *Stat Med* 2012, **31**:2303–2317.
30. De Wreede LC, Fiocco M, Putter H: mstate: An R package for the analysis of competing risks and multi-state models. *J Stat Softw* 2011, **38**:1–30.
31. Jackson C: Multi-State Models for Panel Data: The msm Package for R. *J Stat Softw* 2011, **38**:1–29.
32. Rosansky SJ: Renal function trajectory is more important than chronic kidney disease stage for managing patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2012, **36**:1–10.
33. Burton P, Gurrin L, Sly P: Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: an introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modelling. *Stat Med* 1998, **17**:1261–1291.
34. Verbeke G, Molenberghs G: *Linear mixed models for longitudinal data*. New York: Springer; 2009.
35. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, Toto RD, Wang X, Wright JTJ, Greene TH: Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012, **59**:504–512.
36. Alves TP, Hulgan T, Wu P, Sterling TR, Stinnette SE, Rebeiro PF, Vincz AJ, Bruce M, Iklizer TA: Race, kidney disease progression, and mortality risk in HIV-infected persons. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:2269–2275.
37. Evans M, Foreed CM, Bellocchio R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, Nyren O, Elinder CG: Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:1908–1918.
38. Agarwal M, Selvan V, Freedman BI, Liu Y, Wagenknecht LE: The relationship between albuminuria and hormone therapy in postmenopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005, **45**:1019–1025.
39. Leffondre K, Jager KJ, Boucqumont J, Stel VS, Heinze G: Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 2013. first published online December 22, 2013. doi:10.1093/ndt/gft500.
40. Misra M, Vonesh E, Churchill DN, Moore HL, Van Stone JC, Nolph KD: Preservation of glomerular filtration rate on dialysis when adjusted for patient dropout. *Kidney Int* 2000, **57**:691–696.
41. Ishwaran H, Takahara G: Independent and identically distributed Monte Carlo algorithms for semiparametric linear mixed models. *J Am Stat Assoc* 2002, **97**:1154–1166.
42. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C: Linear and logistic regression analysis. *Kidney Int* 2008, **73**:806–810.
43. Jacqmin-Gadda H, Sibillot S, Proust C, Molina JM, Thiebaut R: Robustness of the linear mixed model to misspecified error distribution. *Comput Stat Data Anal* 2007, **51**:5142–5154.
44. Lemley KV, Boothroyd DB, Blouch KL, Nelson RG, Jones JL, Olshen RA, Myers BD: Modeling GFR trajectories in diabetic nephropathy. *Am J Physiol - Renal* 2005, **289**:F863–F870.
45. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, Todd-Stenberg J, Maynard C, Rodriguez RA, Murtagh FE, Larson EB, Williams DE: Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. *Am J Kidney Dis* 2012, **59**:513–522.
46. Jones BL, Nagin DS: Advances in group-based trajectory modeling and an SAS procedure for estimating them. *Sociol Methods Res* 2007, **35**:542–571.
47. Jung T, Wickrama KAS: An introduction to latent class growth analysis and growth mixture modeling. *Soc Personal Psychol Compass* 2008, **2**:302–317.
48. McCulloch CE, Lin H, Slate EH, Turnbull BW: Discovering subpopulation structure with latent class mixed models. *Stat Med* 2002, **21**:417–429.
49. Muthen B, Shedden K: Finite mixture modeling with mixture outcomes using the EM algorithm. *Biometrics* 1999, **55**:463–469.
50. Verbeke G, Lesaffre E: A linear mixed-effects model with heterogeneity in the random-effects population. *J Am Stat Assoc* 1996, **91**:217–221.
51. Proust-Lima C, Sene M, Taylor JM, Jacqmin-Gadda H: Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: A review. *Stat Methods Med Res* 2014, **23**:74–90.
52. Schluchter MD, Greene T, Beck GJ: Analysis of change in the presence of informative censoring: application to a longitudinal clinical trial of progressive renal disease. *Stat Med* 2001, **20**:989–1007.
53. Robins JM, Rotnitzky A, Zhao LP: Analysis of semiparametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data. *J Am Stat Assoc* 1995, **90**:106–121.
54. Michiels B, Molenberghs G, Bijlens L, Vangeneugden T, Thijs H: Selection models and pattern-mixture models to analyse longitudinal quality of life data subject to drop-out. *Stat Med* 2002, **21**:1023–1041.
55. Eriksen BO, Tomtun J, Ingebretsen OC: Predictors of declining glomerular filtration rate in a population-based chronic kidney disease cohort. *Nephron Clin Pract* 2010, **115**:c41–50.
56. Fung MM, Salem RM, Lipkowitz MS, Bhatnagar V, Pandey B, Schork NJ, O'Connor DT: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism A1298C (Glu429Ala) predicts decline in renal function over time in the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial and Veterans Affairs Hypertension Cohort (VAHC). *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:197–205.
57. Li J, Schluchter MD: Conditional mixed models adjusting for non-ignorable drop-out with administrative censoring in longitudinal studies. *Stat Med* 2004, **23**:3489–3503.
58. Vonesh EF, Greene T, Schluchter MD: Shared parameter models for the joint analysis of longitudinal data and event times. *Stat Med* 2006, **25**:143–163.
59. Rizopoulos D: JM: An R package for the joint modelling of longitudinal and time-to-event data. *J Stat Softw* 2010, **35**:1–33.
60. Garre FG, Zwinderman AH, Geskus RB, Sijpkens YW: A joint latent class changepoint model to improve the prediction of time to graft failure. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2008, **171**:299–308.
61. Grams ME, Coresh J: Assessing risk in chronic kidney disease: a methodological review. *Nat Rev Nephrol* 2013, **9**:18–25.
62. Blanche P, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H: Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Stat Med* 2013, **32**:5381–5397.

doi:10.1186/1471-2369-15-45

Cite this article as: Boucqumont et al: Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes: the state of the art. *BMC Nephrology* 2014 **15**:45.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit



---

## Données utilisées

### 3.1 La cohorte NephroTest

La cohorte NephroTest a été initiée en 2000 (Moranne *et al.*, 2009). Il s’agit d’une étude multicentrique hospitalière prospective. Elle inclue des patients des stades 1 à 5 de la MRC, ni dialysés ni greffés, suivis en néphrologie. Les femmes enceintes en sont exclues. Les patients sont inclus dans la cohorte suite à leur visite chez un des néphrologues des trois centres participants (hôpitaux Tenon et Bichat, Hôpital Européen George Pompidou). Tous les patients ont eu une évaluation initiale en service d’exploration fonctionnelle rénale avec un ensemble d’examens biologiques, cliniques et para-cliniques. Le DFG est mesuré par clairance du  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  à chaque visite de suivi (Weis *et al.*, 2013). Cette visite a lieu en principe tous les ans, même si on peut observer des écarts à ce protocole. Les informations concernant la mise sous dialyse ou la transplantation sont retrouvées grâce au registre REIN. Le statut vital est quant à lui connu via le lien avec le répertoire national d’identification des personnes physiques (environ 10% des patients de la cohorte n’ont pas été retrouvés dans ce répertoire). Une collection d’échantillons biologiques (plasma, sérum et urine) a démarré en 2008. Les objectifs généraux de la cohorte sont de :

1. Décrire la progression de la MRC et des complications associées : cardiovasculaires, anémie, désordres du métabolisme phospho-calcique et de l’état acide-base ;
2. Identifier de nouveaux facteurs de risque associés à la vitesse de progression de la MRC ;
3. Tester la valeur prédictive de nouveaux biomarqueurs sur la progression de la MRC ;

4. Evaluer la faisabilité et l'impact à long terme des recommandations en matière de néphroprotection et de prise en charge des complications ;
5. Mesurer la performance des outils d'estimation du DFG pour estimer la progression de la MRC par rapport aux mesures de référence répétées du DFG.

Au 31 décembre 2010, 1793 patients étaient inclus dans la cohorte. Cette base de données a été utilisée pour répondre aux objectifs 2 (chapitre 4) et 4 (chapitre 5). Une description des patients spécifique à chaque objectif a été réalisée dans chacun des articles présentés (Bouquemont *et al.*, (en révision) ; Bouquemont *et al.*, (en préparation)).

## 3.2 Les données simulées

Afin de répondre à l'objectif 3 (chapitre 5), nous avons simulé des données pour représenter l'évolution du DFG chez 200 patients atteints de MRC. L'inclusion dans l'étude correspondait au premier rendez-vous du patient dans un centre participant. Les patients déjà sous dialyse ou les patients transplantés n'étaient pas inclus dans cette hypothétique étude. Pour chaque patient, on a tout d'abord généré les valeurs pour le sexe, l'âge, la présence d'une normo-, d'une micro-, ou d'une macro-albuminurie à l'inclusion, ainsi que huit temps de visites consécutifs (en années), basés sur des visites annuelles du patient. On a ensuite généré les valeurs du DFG à chacune de ces visites. La valeur du DFG à l'inclusion dépendait du sexe, de l'âge et de l'albuminurie à l'inclusion. On a supposé une évolution linéaire du DFG au cours du temps, avec la pente dépendant seulement de la valeur de l'albuminurie à l'inclusion. Dans un premier échantillon, les 200 patients étaient tous suivis durant huit ans. Dans un second échantillon, on a supposé une sortie d'étude systématique après la première mesure observée du DFG inférieure à  $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Les caractéristiques des patients dans chaque échantillon sont présentés dans l'article comparant le modèle linéaire mixte standard aux autres méthodes couramment utilisées ((Leffondre *et al.*, 2014), page 74).

L'article présenté en annexe 7.2 sur la représentation des expositions dans les modèles de régression (Leffondre *et al.*, 2013a) a aussi utilisé des données simulées, différentes de cet article lié à l'objectif 3 de la thèse. Le schéma de simulation utilisé est présenté dans l'article.

### 3.3 L'étude TAHIVA

L'étude TAHIVA (Dauchy *et al.*, 2011), pour Tubulopathies Associées au VIH en Aquitaine, est une sous-étude de la cohorte ANRS C03 Aquitaine (Thiebaut *et al.*, 2000). La cohorte Aquitaine a été initiée en 1987 et est toujours en cours. Treize sites hospitaliers participent à l'étude. Son objectif principal est d'étudier l'histoire naturelle et sous traitements de l'infection par le VIH-1. Les patients inclus sont des patients séropositifs pour le VIH-1, quel que soit le stade clinique et âgés de plus de 13 ans. L'inclusion a lieu lors du premier contact avec un service participant. En 2008-2009, 3080 patients étaient activement suivis dans la cohorte. Une collecte des données cliniques et biologiques a lieu lors de chaque consultation ou hospitalisation environ une fois par trimestre voire tous les mois dans le contexte du suivi initial du traitement anti-rétroviral du patient.

Afin de recruter les patients dans l'étude TAHIVA, l'inclusion a été proposée aux patients de la cohorte Aquitaine de plus de 18 ans se présentant pour une visite de suivi entre avril 2008 et décembre 2009. Le recrutement s'est arrêté après l'inclusion de 400 patients dans l'étude. Les patients de l'étude étaient représentatifs de ceux de la cohorte Aquitaine (Dauchy *et al.*, 2011). Initialement, l'étude TAHIVA était une étude transversale avec pour objectif principal la détermination de la prévalence des tubulopathies proximales chez les patients infectés par le VIH. La spécificité de cette étude par rapport à la cohorte Aquitaine a donc été la réalisation à l'inclusion d'une évaluation complète de la fonction rénale. Le suivi des patients, identique à celui de la cohorte Aquitaine, fait de TAHIVA une étude désormais prospective. Ce suivi permet de recueillir les valeurs de la fonction rénale au cours du temps ainsi que d'actualiser certaines informations, notamment celles qui concernent les traitements anti-retroviraux.

Les données de cette étude ont été utilisées pour répondre à l'objectif 3 de la thèse (chapitre 5). Les caractéristiques des patients sont présentées page 92.



---

## Analyses de la survie

La progression de la MRC peut se mesurer et s'étudier à travers les différents stades de sévérité de la maladie. On se place alors dans le cadre des analyses de survie (Hill *et al.*, 1999), où on s'intéresse à la survenue d'un évènement d'intérêt particulier (progression vers un stade particulier de la MRC, dialyse, transplantation, décès, ...) ainsi qu'au délai de survenue de cet évènement. Comme identifiés dans la revue de la littérature (Bouquemon *et al.*, 2014), deux problèmes méthodologiques importants peuvent se poser dans ce contexte : la censure par intervalle et les risques compétitifs. Le phénomène de censure par intervalle survient lorsque l'évènement d'intérêt n'est pas observé en temps continu mais en temps discret. Si l'évènement d'intérêt est par exemple le passage du DFG sous un certain seuil, il est mesuré en temps discret puisque la mesure du DFG n'a lieu qu'aux temps de visites de suivi du patient. Le temps exact de l'évènement n'est pas connu, on sait seulement qu'il a eu lieu entre deux visites, la dernière visite où le DFG était supérieur au seuil étudié et la première où il est devenu inférieur au seuil. Cette censure par intervalle complique la prise en compte des risques compétitifs comme par exemple le décès. Le décès est en effet un risque compétitif car s'il survient avant l'évènement d'intérêt, il empêche ce dernier de survenir. Le problème est que pour un individu qui décède sans que l'évènement d'intérêt n'ait été observé, on ne peut savoir s'il a subi ou non cet évènement avant son décès car on ne connaît pas l'évolution du DFG après sa dernière visite. Une solution pour prendre en compte cette incertitude est l'utilisation d'un modèle illness-death pour données censurées par intervalle. Cependant ce modèle reste encore très peu utilisé dans la pratique. L'objectif de cette partie de la thèse était donc d'illustrer l'intérêt de ce modèle, prenant à la fois en compte plusieurs évènements d'intérêt et la censure par intervalle, pour estimer l'impact de

facteurs de risque connus sur la progression de la MRC, en comparant ses résultats à ceux obtenus avec des modèles de survie standards, tels que ceux retrouvés dans la littérature.

Dans la suite de ce chapitre, les concepts fondamentaux en survie classique sont tout d'abord présentés. Quelques aspects théoriques du modèle illness-death pour données censurées par intervalle sont ensuite introduits, ces aspects n'ayant pas été abordés (car non nécessaires à la compréhension des analyses) dans l'article publié dans PLOS ONE (actuellement sous presse) qui présente les résultats et qui est inséré à la fin de ce chapitre.

## 4.1 Analyses de données de survie classiques

### 4.1.1 Fonctions usuelles

La durée de survie représente le délai écoulé entre un évènement d'origine et la survenue de l'évènement d'intérêt. L'évènement d'origine peut être la naissance de l'individu si on s'intéresse à l'âge du sujet quand survient l'évènement. Il peut aussi s'agir de l'entrée dans l'étude si le délai écoulé depuis l'inclusion de l'individu a un sens (par exemple si l'inclusion correspond à la date de transplantation rénale).

La durée de survie, notée  $T$ , est une variable aléatoire positive ou nulle, et continue. Différentes fonctions permettent de la caractériser, chacune étant définie pour  $t \geq 0$ .

La densité de probabilité est définie par :

$$f(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + dt)}{dt}$$

où  $f(t)dt$  est la probabilité de décéder entre  $t$  et  $t+dt$  (quand  $dt$  est petit).

La fonction de répartition est la probabilité de subir l'évènement entre 0 et  $t$ .

$$F(t) = \mathbb{P}(T \leq t) \quad \text{avec} \quad F(t) = \int_0^t f(u) du \quad \text{et} \quad \begin{cases} F(0) = 0 \\ \lim_{t \rightarrow \infty} F(t) = 1 \end{cases}$$

La fonction de survie est la probabilité de subir l'évènement au-delà de  $t$  (donc de ne pas le subir entre 0 et  $t$ ).

$$S(t) = \mathbb{P}(T > t) = 1 - F(t)$$



La fonction de risque instantané  $\alpha(t)$  s'écrit :

$$\alpha(t) = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + dt \mid T \geq t)}{dt}$$

où  $\alpha(t)dt$  est la probabilité de subir l'évènement entre  $t$  et  $t+dt$  pour un sujet, conditionnellement au fait que ce sujet est encore à risque à l'instant  $t$ .

Enfin, la fonction de risque instantané cumulé est définie par :

$$A(t) = \int_0^t \alpha(u) du$$

Ces quantités peuvent s'exprimer les unes en fonction des autres. Ainsi, on a :

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t \alpha(u) du\right) = \exp(-A(t))$$

#### 4.1.2 Censure et troncature

Lorsque les patients sont suivis au cours du temps, comme c'est typiquement le cas dans les études de cohortes, il est fréquent d'avoir des données incomplètes concernant leurs suivis. Deux particularités des données doivent être prises en compte : la censure et la troncature.

Deux types de censure sont fréquemment rencontrés :

- la censure à droite. Dans cette situation, l'individu n'a pas encore subi l'évènement à la fin du suivi. Pour cet individu, on sait donc seulement que sa durée de survie  $T_i$  est supérieure à sa durée de suivi  $C_i$ . Pour chaque individu, on peut lui associer un couple de variables aléatoires  $(\tilde{T}_i, \delta_i)$  avec les définitions suivantes :

$$\tilde{T}_i = \min(T_i, C_i) \text{ et } \delta_i = \begin{cases} 0 & \text{si } T_i > C_i \\ 1 & \text{sinon} \end{cases} \quad (\delta_i \text{ l'indicatrice de l'évènement})$$

- la censure par intervalle (Foucher *et al.*, 2010; Bilous *et al.*, 2009). Comme écrit dans l'introduction, il y a censure par intervalle dans le cas où l'évènement d'intérêt est observé en temps discret seulement. Par exemple, la transition vers un stade particulier de la MRC (comme le stade 5, défini par un DFG  $< 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) est observé seulement aux temps où le DFG est mesuré ou estimé. Par conséquent, pour les patients qui sont observés avec le stade d'intérêt à une certaine visite, on

sait seulement que la transition a eu lieu entre deux visites où il a été mesuré (par exemple entre 34,7 et 66,9 mois après l'inclusion dans l'étude dans la figure 4.1).

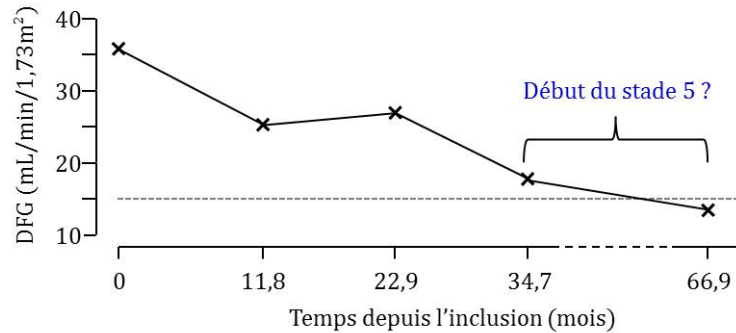


FIGURE 4.1 – Illustration de la censure par intervalle

Une autre particularité des données de survie est qu'elles peuvent être tronquées à gauche. La troncature à gauche doit être considérée lorsqu'un individu n'est observable que si sa durée de survie est supérieure à une certaine valeur. Par exemple, dans une étude de cohorte, on limite souvent les analyses aux individus qui n'ont pas encore subi l'évènement d'intérêt au moment de leur inclusion car on s'intéresse aux cas incidents. Si on prend l'âge comme axe du temps, cela implique que l'on force l'âge au moment de l'évènement d'intérêt à être supérieur à l'âge d'entrée. Si les sujets entrent dans l'étude à des âges différents, on doit alors tronquer l'âge au moment de l'évènement (ou de la censure) à l'âge d'entrée dans l'étude. Techniquement, cela revient à ne considérer les sujets à risque de l'évènement qu'à partir de l'âge où ils sont rentrés dans l'étude. Il faut le faire car ces sujets dont on a forcé la durée de survie à être supérieure à l'âge d'entrée ne sont pas représentatifs de l'ensemble des sujets sur les âges antérieurs à leur entrée dans l'étude. Par contre, il n'y a pas besoin de tronquer à gauche les temps d'évènements si on prend le temps écoulé depuis l'entrée dans l'étude comme axe du temps car tous les sujets commencent à zéro.

### 4.1.3 Modèles de régression standards

Afin d'estimer les associations entre différents facteurs et la durée de survie des individus, on va avoir recours à des modèles de régression qui vont permettre de faire le lien entre

des variables explicatives et la fonction de risque instantané associée à la survenue de l'évènement d'intérêt.

#### 4.1.3.1 Modèle de Cox

Le modèle le plus souvent utilisé dans les analyses de survie est le modèle à risques proportionnels semi-paramétrique de Cox. La relation entre la fonction de risque instantané associée à la survenue de l'évènement d'intérêt et les variables explicatives s'écrit :

$$\alpha(t, \mathbf{X}, \boldsymbol{\beta}) = \alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}),$$

où

- $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)^\top$  est le vecteur des coefficients de régression associés au vecteur des  $p$  variables explicatives  $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_p)^\top$  ;
- $\alpha_0(t)$  est la fonction de risque instantané de base, soit la fonction de risque instantané des sujets pour lesquels toutes les variables explicatives sont nulles.

On a dans ce modèle le rapport des fonctions de risque instantané de deux sujets qui est constant au cours du temps, d'où son nom de modèle à risques instantanés proportionnels. En effet, si on considère deux individus  $i$  et  $j$ , le rapport des fonctions de risque instantané est indépendant du temps :

$$\frac{\alpha_i(t, \mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta})}{\alpha_j(t, \mathbf{X}_j, \boldsymbol{\beta})} = \frac{\alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_i)}{\alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_j)} = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_i)}{\exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_j)}$$

Pour estimer le vecteur  $\boldsymbol{\beta}$ , on maximise la vraisemblance partielle de ce modèle. Soient  $t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_k$  les différents temps d'évènements observés ordonnés et  $(1), \dots, (k)$  les indices des sujets ayant subi l'évènement respectivement en  $t_1, \dots, t_k$ . Dans le cas de données seulement censurées à droite, la probabilité conditionnelle que le sujet  $i$  subisse l'évènement en  $t_i$  sachant qu'il est à risque au temps  $t_i$  et qu'il n'y a qu'un seul évènement en  $t_i$  est égale à :

$$p_i = \frac{\alpha(t_i, \mathbf{X}_i, \boldsymbol{\beta})}{\sum_{l: \tilde{T}_l \geq t_i} \alpha(t_i, \mathbf{X}_l, \boldsymbol{\beta})}$$

Sous le modèle à risques instantanés proportionnels, cette probabilité s'écrit :

$$p_i = \frac{\alpha_0(t_i) \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_i)}{\sum_{l: \tilde{T}_l \geq t_i} \alpha_0(t_i) \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_l)} = \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_i)}{\sum_{l: \tilde{T}_l \geq t_i} \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_l)}$$

La vraisemblance partielle est le produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'évènement, elle ne dépend donc pas de  $\alpha_0(t)$ .

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\beta}, \mathbf{X}) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_i)}{\sum_{l: \tilde{T}_l \geq t_i} \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}_l)}$$

#### 4.1.3.2 Modèle de Weibull

Ce modèle est, comme le modèle de Cox, un modèle à risques proportionnels. A l'inverse du modèle de Cox où on ne fait aucune hypothèse sur la distribution des temps d'évènement, on suppose ici qu'ils suivent une distribution de Weibull (Kleinbaum et Klein, 2011; Bender *et al.*, 2005).

La fonction de risque instantané correspondante s'écrit :

$$\alpha(t, \nu, \rho, \mathbf{X}, \boldsymbol{\beta}) = \alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}) = \nu \rho t^{\rho-1} \exp(\boldsymbol{\beta}^\top \mathbf{X}),$$

où  $\rho$  et  $\nu$  deux paramètres strictement positifs de forme et d'échelle.

L'estimation de tous les paramètres de ce modèle se fait par maximisation de la vraisemblance complète. Dans le cas le plus courant de données uniquement censurées à droite et d'une censure indépendante (Aalen *et al.*, 2008), celle-ci s'écrit :

$$\mathcal{L} = \prod_{i=1}^n \alpha(\tilde{T}_i)^{\delta_i} S(\tilde{T}_i)$$

## 4.2 Prise en compte des risques compétitifs

Lorsqu'on s'intéresse à plusieurs évènements, on se retrouve dans le cadre des modèles multi-états. Si un des évènements empêche la survenue de l'autre évènement d'intérêt, on se retrouve plus particulièrement dans une situation de risques compétitifs (Putter *et al.*, 2007; Andersen *et al.*, 2012). Par exemple, dans l'étude de la progression de la MRC, on peut s'intéresser à la fois à la transition vers un stade particulier, tel que le stade 5 (défini par un DFG  $< 15$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) et au décès, qui représente un évènement majeur dans l'histoire de la maladie. Chaque évènement modifie la probabilité de survenue de l'autre. En effet, le risque de décéder est différent avant et après le stade 5, notamment à cause

de la mise en place des traitements de suppléance. Le décès quant à lui représente un état absorbant, c'est-à-dire qu'un individu décédé ne connaîtra plus aucun autre évènement.

Selon la question de recherche, deux méthodes d'analyse peuvent être utilisées, chacune pouvant être utilisée quel que soit le nombre d'évènements. Dans le cas où on cherche à estimer la probabilité d'un évènement sur un intervalle de temps donné, on peut utiliser un modèle de Fine et Gray (Fine et Gray, 1999). Dans ce modèle, les patients qui ont subi l'évènement compétitif sont maintenus dans les effectifs à risque après la survenue de cet évènement, avec des poids qui diminuent au cours du temps. Les coefficients associés aux facteurs explicatifs n'ont donc pas d'interprétation en termes de risques relatifs (Lau *et al.*, 2009; Andersen *et al.*, 2012). Ils sont cependant utiles pour comparer des fonctions d'incidence cumulée (probabilité d'évènement dans un intervalle de temps donné).

Si on cherche à estimer l'effet des facteurs de risque sur le risque instantané d'un évènement, il est plus approprié d'utiliser un modèle cause-spécifique (Lau *et al.*, 2009; Andersen *et al.*, 2012). Dans ce modèle, le temps de l'évènement d'intérêt pour les patients ayant subi l'évènement compétitif est censuré au temps de l'évènement compétitif, si celui-ci a lieu avant l'évènement d'intérêt. Les coefficients de régression peuvent donc être directement interprétés comme des rapports de risques instantanés, autrement dit des risques relatifs. Ces points ont été discutés dans le contexte de la maladie rénale dans plusieurs articles (Lim *et al.*, 2010; Noordzij *et al.*, 2013) ainsi que dans notre article publié dans BMC Nephrology (Bouquemont *et al.*, 2014).

### 4.3 Risques compétitifs et censure par intervalle : le modèle illness-death pour données censurées par intervalle

La censure par intervalle complique les analyses en présence de risques compétitifs. Par exemple, si on s'intéresse à la progression vers le stade 5 de la MRC, pour un patient qui décède sans avoir été observé avec un DFG  $< 15$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, on ne sait pas s'il a progressé vers le stade 5 entre sa dernière visite et son décès, comme cela est illustré sur la figure 4.2. Le modèle illness-death pour données censurées par intervalle permet de prendre en compte cette incertitude (Joly *et al.*, 2002; Leffondre *et al.*, 2013b). C'est un modèle à trois états comme celui représenté par la figure 4.3. Dans notre exemple, les évènements d'intérêt sont le stade 5 de la MRC et le décès. L'état 0 représente les stades 1 à 4 de la

MRC (pré-stade 5), l'état 1 le stade 5 et l'état 2 le décès. La transition entre l'état 0 et l'état 1 est supposée irréversible. Dans le cas de la MRC, cette hypothèse semble tout à fait raisonnable car un individu arrivé au stade 5 aura peu de chance de voir sa fonction rénale s'améliorer. L'incertitude de passage au stade 5 pour les patients décédés avant d'avoir été observés avec un DFG  $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$  est gérée dans l'écriture de la vraisemblance du modèle décrites dans les pages suivantes.

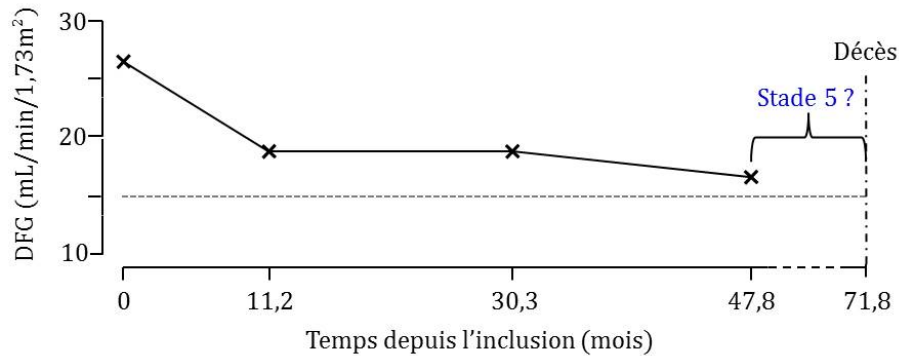


FIGURE 4.2 – Illustration de la censure par intervalle dans le cas des risques compétitifs

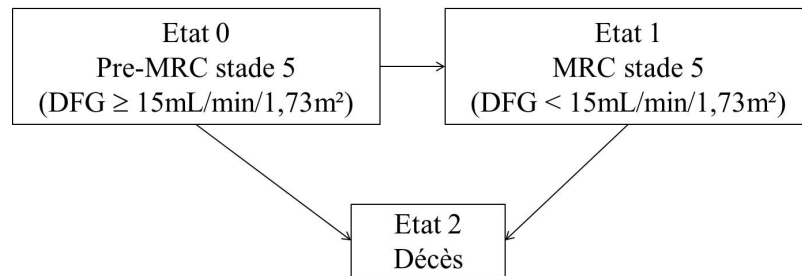


FIGURE 4.3 – Modèle illness-death pour données censurées par intervalle

Dans un modèle multi-état, les intensités de transition permettent de prendre en compte les variables explicatives de façon similaire à la fonction de risque instantané en analyse de survie classique. En supposant des intensités de transition proportionnelles au temps, le

modèle illness-death s'écrit :

$$\begin{aligned}\alpha_{01}(t, \mathbf{X}_{01}, \boldsymbol{\beta}_{01}) &= \alpha_{01,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{01}^\top \mathbf{X}_{01}) \\ \alpha_{02}(t, \mathbf{X}_{02}, \boldsymbol{\beta}_{02}) &= \alpha_{02,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{02}^\top \mathbf{X}_{02}) \\ \alpha_{12}(t, \mathbf{X}_{12}, \boldsymbol{\beta}_{12}) &= \alpha_{12,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_{12}^\top \mathbf{X}_{12})\end{aligned}$$

où

- $\boldsymbol{\beta}_{kl}$  est le vecteur des coefficients associés au vecteur des  $p$  variables explicatives  $\mathbf{X}$  de la transition de l'état  $k$  vers l'état  $l$  ;
- $\alpha_{kl}(t, \mathbf{X}_{kl}, \boldsymbol{\beta}_{kl})$  est l'intensité de transition au temps  $t$  de l'état  $k$  vers l'état  $l$  pour un sujet ayant les caractéristiques  $\mathbf{X}_{01}$  ;
- $\alpha_{kl,0}(t)$  est l'intensité de transition de base au temps  $t$  de l'état  $k$  vers l'état  $l$ .

Plus précisément, l'intensité de transition  $\alpha_{01}(t, \mathbf{X}_{01})$  représente le taux d'incidence du stade 5 au temps  $t$  pour les sujets ayant les caractéristiques  $\mathbf{X}_{01}$ . Les intensités de transition  $\alpha_{02}(t, \mathbf{X}_{02})$  et  $\alpha_{12}(t, \mathbf{X}_{12})$  représentent respectivement le taux de mortalité au temps  $t$  chez les patients avant et après le stade 5, et ayant les caractéristiques  $\mathbf{X}_{02}$  et  $\mathbf{X}_{12}$ . On définit aussi l'intensité de transition cumulée  $A_{kl}(s, t) = \int_s^t \alpha_{kl}(u) du$ .

Dans toutes nos analyses, le temps de base choisit était le temps depuis l'entrée dans la cohorte NephroTest, donc nous n'avons pas eu besoin de considérer de troncature à gauche.

Pour simplifier, les variables explicatives ne seront pas incluses dans les écritures suivantes de ce chapitre.

Notre modèle repose sur plusieurs hypothèses :

1. On a ici un modèle de Markov (Aalen *et al.*, 2008). Autrement dit, les intensités de transition vers un autre état ne dépendent pas du temps passé dans l'état courant ;
2. On a un modèle non-homogène (Aalen *et al.*, 2008), c'est-à-dire que les intensités de transition peuvent varier avec le temps  $t$  (temps depuis l'inclusion ici) ;
3. On a un mélange d'observations observées en temps continu et en temps discret. En effet, les mesures du DFG qui permettent de définir les états 0 et 1 sont observées en

temps discret alors que le statut vital est observée en temps continu (si un patient décède, on connaît précisément son temps de décès).

Grâce aux propriétés de Markov et de Chapman-Kolmogorov (Hougaard, 2000; Aalen *et al.*, 2008), on peut écrire pour ce modèle la matrice des probabilités de transition :

$$\mathbf{P}(s, t) = \begin{pmatrix} P_{00}(s, t) & P_{01}(s, t) & P_{02}(s, t) \\ 0 & P_{11}(s, t) & P_{12}(s, t) \\ 0 & 0 & P_{22}(s, t) \end{pmatrix}$$

où

- $P_{00}(s, t)$  est la probabilité de rester dans l'état 0, au pré-stade 5, entre  $s$  et  $t$  ;
- $P_{11}(s, t)$  est la probabilité de rester dans l'état 1, au stade 5, entre  $s$  et  $t$  ;
- $P_{22}(s, t)$  est la probabilité de rester dans l'état 2 entre  $s$  et  $t$ , le décès étant un état absorbant, cette probabilité est égale à 1 ;
- $P_{01}(s, t)$  est la probabilité de progresser vers le stade 5 entre  $s$  et  $t$  ;
- $P_{02}(s, t)$  est la probabilité de décéder avant le stade 5 entre  $s$  et  $t$ , elle est égale à  $1 - P_{00}(s, t) - P_{01}(s, t)$  ;
- $P_{12}(s, t)$  est la probabilité de décéder après le stade 5 entre  $s$  et  $t$ , elle est égale à  $1 - P_{11}(s, t)$  ;
- Les transitions entre les différents états du modèle étant supposées irréversibles, toutes les autres probabilités de la matrice sont donc égales à 0.

On peut également écrire la matrice des intensités de transition :

$$\boldsymbol{\alpha}(t) = \begin{pmatrix} -(\alpha_{01}(t) + \alpha_{02}(t)) & \alpha_{01}(t) & \alpha_{02}(t) \\ 0 & -\alpha_{12}(t) & \alpha_{12}(t) \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Par un système d'équations différentielles obtenu par l'équation de Kolmogorov, les probabilités de transition vont pouvoir être exprimées en fonction des intensités de transition. On obtient ainsi :

$$\begin{aligned} P_{00}(s, t) &= \exp(-A_{01}(s, t) - A_{02}(s, t)) \\ P_{11}(s, t) &= \exp(-A_{12}(s, t)) \\ P_{01}(s, t) &= \int_s^t P_{00}(s, u) \alpha_{01}(u) P_{11}(u, t) du \end{aligned}$$



On a également :

$$P_{02}(s, t) = 1 - P_{00}(s, t) - P_{01}(s, t)$$

$$P_{12}(s, t) = 1 - P_{11}(s, t)$$

$$P_{22}(s, t) = 1$$

Le calcul de la vraisemblance repose sur les estimations des probabilités de transition pour chaque sujet (Joly *et al.*, 2002). Il s'agit d'un mélange à la fois des probabilités des évènements observés chez l'individu mais aussi des probabilités des évènements non observés entre la dernière visite et le décès de l'individu. Ainsi, les contributions individuelles  $L_i$  à la vraisemblance complète  $\mathcal{L} = \prod_{i=1}^n L_i$  de notre modèle à trois états s'écrivent (on omet ici l'indice  $i$  pour simplifier les écritures) :

1. L'individu démarre dans l'état 0 à l'inclusion (pour rappel, l'échelle de temps est le temps depuis l'inclusion dans la cohorte, il n'y a donc pas de phénomène de troncature à gauche,  $V_0 = 0$ ), il n'est jamais diagnostiqué au stade 5 jusqu'à sa dernière visite  $V_m$  et on sait qu'il est toujours vivant à  $\tilde{T}_K$

$$\begin{aligned} L &= \overbrace{P_{00}(V_0, V_m)}^a \times \left\{ \overbrace{P_{00}(V_m, \tilde{T}_K)}^b + \overbrace{P_{01}(V_m, \tilde{T}_K)}^c \right\} \\ &= e^{-A_{01}(\tilde{T}_K) - A_{02}(\tilde{T}_K)} + \int_{V_m}^{\tilde{T}_K} e^{-A_{01}(u) - A_{02}(u)} \alpha_{01}(u) e^{-A_{12}(\tilde{T}_K) - A_{12}(u)} du \end{aligned}$$

Dans cette équation, on prend en compte :

- $a$  : la probabilité pour l'individu d'être resté au pré-stade 5 depuis l'inclusion jusqu'à sa dernière visite  $V_m$
- $b$  : la probabilité qu'il soit resté au pré-stade 5 entre sa dernière visite  $V_m$  et la date des dernières nouvelles  $\tilde{T}_K$
- $c$  : la probabilité qu'il ait connu le stade 5 (sans avoir été observé avec un DFG  $< 15$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) entre sa dernière visite  $V_m$  et la date des dernières nouvelles  $\tilde{T}_K$

2. L'individu démarre dans l'état 0, il n'est jamais diagnostiqué au stade 5 jusqu'à sa dernière visite  $V_m$  et il décède à  $\tilde{T}_K$

$$\begin{aligned}
 L &= \overbrace{P_{00}(V_0, V_m)}^a \times \left\{ \overbrace{P_{00}(V_m, \tilde{T}_K)}^b \overbrace{\alpha_{02}(\tilde{T}_K)}^d + \overbrace{P_{01}(V_m, \tilde{T}_K)}^c \overbrace{\alpha_{12}(\tilde{T}_K)}^e \right\} \\
 &= \left\{ e^{-A_{01}(\tilde{T}_K) - A_{02}(\tilde{T}_K)} \alpha_{02}(\tilde{T}_K) \right. \\
 &\quad \left. + \int_{V_m}^{\tilde{T}_K} e^{-A_{01}(u) - A_{02}(u)} \alpha_{01}(u) e^{-A_{12}(\tilde{T}_K) - A_{12}(u)} \alpha_{12}(\tilde{T}_K) du \right\}
 \end{aligned}$$

Dans cette équation, on prend en compte (en plus des éléments déjà décrits précédemment) :

- $d$  : le risque instantané que l'individu décède à  $\tilde{T}_K$  sans avoir progressé vers le stade 5 avant
  - $e$  : le risque instantané que l'individu décède à  $\tilde{T}_K$  après avoir progressé vers le stade 5
3. L'individu démarre dans l'état 0, il est toujours dans l'état 0 à sa visite  $k$ , il est diagnostiqué au stade 5 à sa visite  $k + 1$  et on sait qu'il est toujours vivant à  $\tilde{T}_K$

$$\begin{aligned}
 L &= \overbrace{P_{00}(V_0, V_k)}^f \times \overbrace{P_{01}(V_k, V_{k+1})}^g \times \overbrace{P_{11}(V_{k+1}, \tilde{T}_K)}^h \\
 &= \int_{V_k}^{V_{k+1}} e^{-A_{01}(u) - A_{02}(u)} \alpha_{01}(u) e^{-A_{12}(\tilde{T}_K) - A_{12}(u)} du
 \end{aligned}$$

Dans cette équation, on prend en compte (en plus des éléments déjà décrits précédemment) :

- $f$  : la probabilité pour l'individu d'être resté au pré-stade 5 depuis l'inclusion jusqu'à la visite  $k$
  - $g$  : la probabilité qu'il ait progressé vers le stade 5 entre sa visite  $k$  et la visite suivante
  - $h$  : la probabilité qu'il soit resté au stade 5 entre sa dernière visite au temps  $V_{k+1}$  et la date des dernières nouvelles  $\tilde{T}_K$
4. L'individu démarre dans l'état 0, il est toujours dans l'état 0 à sa visite  $k$ , il est diagnostiqué au stade 5 à sa visite  $k + 1$  et il décède en  $\tilde{T}_K$

$$\begin{aligned}
 L &= \overbrace{P_{00}(V_0, V_k)}^f \times \overbrace{P_{01}(V_k, V_{k+1})}^g \times \overbrace{P_{11}(V_{k+1}, \tilde{T}_K)}^h \overbrace{\alpha_{12}(\tilde{T}_K)}^i \\
 &= \int_{V_k}^{V_{k+1}} e^{-A_{01}(u) - A_{02}(u)} \alpha_{01}(u) e^{-A_{12}(\tilde{T}_K) - A_{12}(u)} \alpha_{12}(\tilde{T}_K) du
 \end{aligned}$$

Dans cette équation, on prend en compte (en plus des éléments déjà décrits précédemment) :

- $i$  : le risque instantané que l'individu décède à  $\tilde{T}_K$ .

Dans un modèle paramétrique où on présuppose une certaine distribution pour les temps d'évènements, les paramètres du modèle sont estimés par maximum de vraisemblance complète. Bien qu'on se soit limité à ce type de modèle dans notre travail (en supposant des distributions de Weibull), dû aux trop faibles nombres d'évènements sur chacune des transitions du modèle dans notre population, une approche semi-paramétrique est aussi possible : la log-vraisemblance pénalisée. Cette approche permet d'estimer les intensités de transitions de base sans spécifier de distribution des temps d'évènement mais en prenant en compte la connaissance *a priori* du caractère lisse des intensités de transition. La vraisemblance est ainsi pénalisée par des termes prenant de plus grandes valeurs pour des fonctions non lisses (Joly *et al.*, 2002). La log-vraisemblance pénalisée s'écrit :

$$p\mathcal{L} = \mathcal{L} - \kappa_{01} \int \alpha_{01}''^2(u) du - \kappa_{02} \int \alpha_{02}''^2(u) du - \kappa_{12} \int \alpha_{12}''^2(u) du$$

où les  $\kappa_{kl}$  sont des paramètres de lissage positifs. Il y a autant de paramètres de lissage que de transitions directes possibles. Avec cette approche, les estimateurs des intensités de transition de base peuvent être approximées à l'aide d'une base de M-splines (Joly *et al.*, 2002).

#### 4.4 Comparaison des résultats du modèle illness-death pour données censurées par intervalle et des modèles classiques

En utilisant les données de la cohorte NephroTest (voir chapitre 3), nous avons comparé les résultats du modèle illness-death pour données censurées par intervalle aux résultats des modèles de survie standards habituellement utilisés dans la littérature afin d'illustrer le problème de la censure par intervalle et de la prise en compte du risque compétitif avec le décès dans le contexte de la MRC. D'après nos connaissances, c'est la première fois que le modèle illness-death pour données censurées par intervalle a été utilisé dans ce contexte.

Ce travail a inclus 1519 patients aux stades 1 à 4 de la MRC à l'inclusion. On a observé 282 transitions vers le stade 5, 111 décès chez les patients non observés au stade 5 et 57 décès chez ceux observés au stade 5. A cause de la censure par intervalle, nous ne pouvons parler que de stade 5 observés et non réels. Pour répondre à nos objectifs, quatre modèles ont été utilisés. Trois étaient des modèles standards. Le premier étudiait la survenue du stade 5, le temps d'évènement étant alors le temps de la visite où le DFG était observé comme  $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Dans ce modèle, les patients décédés non observés avec le stade 5 étaient naïvement censurés au décès, bien qu'ils aient pu passer par le stade 5 avant de décéder. Dans le second modèle, on s'intéressait au décès avant le stade 5, censurant au temps de diagnostic du stade 5 pour les patients observés avec un DFG  $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Le troisième modèle s'intéressait au décès après le stade 5, donc seulement chez les patients observés avec un DFG  $< 15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Le quatrième modèle était le modèle illness-death pour données censurées par intervalle prenant en compte l'incertitude de progression vers le stade 5 chez les patients décédés avant le diagnostic de stade 5. Tous les modèles étaient des modèles paramétriques de Weibull et les facteurs explicatifs étudiés étaient le sexe, l'âge à l'inclusion, le DFG à l'inclusion et la protéinurie à l'inclusion.

Peu de différences ont été retrouvées dans l'estimation des effets des facteurs sur la transition vers le stade 5. En effet, selon le modèle illness-death, trois de ces facteurs n'avaient pas d'impact important sur le décès avant ou après le stade 5 (sexe, DFG et protéinurie à l'inclusion). La mauvaise prise en compte de l'incertitude sur le passage au stade 5 avant ou après le décès dans le modèle de survie standard a donc eu peu d'impact sur l'estimation de leurs effets sur la progression vers le stade 5. Cela est cohérent avec l'étude de simulation présentée dans Leffondre *et al.* (2013b), qui suggère peu de biais des modèles standards pour les facteurs non associés au décès. Pour l'âge, qui est lui fortement associé au décès avant, et dans une moindre mesure après le stade 5, on ne retrouve pas d'effet significatif sur la progression vers le stade 5, quel que soit le modèle. Par contre, l'étude des probabilités de transition vers le stade 5 nous montre comme attendu que l'incidence du stade 5 est sous-estimée dans les modèles standards par rapport au modèle illness-death.

Comparé aux modèles de survie standards, l'utilisation du modèle illness-death pour données censurées par intervalle permet donc l'estimation des effets des facteurs sur chaque transition en une seule étape, dans un unique modèle, qui permet également le calcul des probabilités de transition. Il simplifie également l'analyse, en évitant tout choix arbitraire

---

concernant les temps d'évènement et de censure. Ci-après est présenté le manuscrit principal.

#### 4.4.1 Article publié dans PLOS ONE

Pour cet article, j'ai réalisé toutes les analyses des données de la cohorte NephroTest sur le logiciel R. Nous avons discuté des choix des facteurs de risque à considérer avec les co-auteurs de l'article, à savoir Christian Combe, Bénédicte Stengel (responsable de la cohorte NephroTest) et Marie Metzger. J'ai rédigé la première version de l'article, et travaillé la version suivante avec Karen et les co-auteurs. Les résultats obtenus ont également été présentés au congrès de la International Society for Clinical Biostatistics (Bergen) en 2012, au meeting du projet SysKid (Vienne) en 2013, au congrès de la Society of Epidemiological Research (Boston) en 2013 également, et à la réunion commune de la société de néphrologie française (Saint-Etienne) en 2014. Ce travail est désormais accepté dans PLOS ONE et est actuellement sous presse.



**Should we use standard survival models or the illness-death model for interval-censored data to investigate risk factors of chronic kidney disease progression?**

Julie Boucquemont<sup>1</sup>, Marie Metzger<sup>2,3</sup>, Christian Combe<sup>4,5</sup>, Bénédicte Stengel<sup>2,3</sup>, Karen Leffondre<sup>1\*</sup>, on behalf of the NephroTest Study Group<sup>§</sup>

<sup>1</sup> University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897 Epidemiology and Biostatistics, Bordeaux, France

<sup>2</sup> Inserm Unit 1018, CESP, Research Centre in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France

<sup>3</sup> University Paris-Sud 11, UMRS 1018, Villejuif, France

<sup>4</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service de Néphrologie Transplantation Dialyse, Bordeaux, France

<sup>5</sup> Unité INSERM 1026, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>§</sup> The complete membership of the author group can be found in the Acknowledgments

\* Corresponding author

Address: Université de Bordeaux, ISPED, 146 rue Léo Saignat, CS61292, 33076 Bordeaux cedex, France

Email address: [karen.leffondre@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:karen.leffondre@isped.u-bordeaux2.fr)

Phone number: +33 5 57 57 11 58

Word count body text: 3680

# Abstract

## Background

In studies investigating risk factors of chronic kidney disease (CKD) progression, one may be interested in estimating factors effects on both a fall of glomerular filtration rate (GFR) below a specific level (i.e. a CKD stage) and death. Such studies have to account for the fact that GFR is measured at intermittent visit only, which implies that progression to the stage of interest is unknown for patients who die before being observed at that stage. Our objective was to compare the results of an illness-death model which handles this uncertainty, with frequently used survival models.

## Methods

This study included 1519 patients from the NephroTest cohort with CKD stages 1-4 at baseline (69% males,  $59\pm 15$  years, median protein/creatinine ratio (PCR) 27.4 mg/mmol) and subsequent annual measures of GFR (follow-up time  $4.3\pm 2.7$  years). Each model was used to estimate the effects of sex, age, PCR, and GFR at baseline on the hazards of progression to CKD stage 5 ( $GFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ,  $n=282$  observed) and death ( $n=168$ ).

## Results

For progression to stage 5, there were only minor differences between results from the different models. The differences between results were higher for the hazard of death before or after progression. Our results also suggest that previous findings on the effect of age on end-stage renal disease are more likely due to a strong impact of age on death than to an effect



on progression. The probabilities of progression were systematically under-estimated with the survival model as compared with the illness-death model.

## **Conclusions**

This study illustrates the advantages of the illness-death model for accurately estimating the effects of risk factors on the hazard of progression and death, and probabilities of progression. It avoids the need to choose arbitrary time-to-event and time-to-censoring, while accounting for both interval censoring and competition by death, using a single analytical model.

Word count abstract: 300

## **Keywords**

Chronic kidney disease; progression; survival analysis; interval censoring; competing risks; illness-death model

# Introduction

Chronic kidney disease (CKD) frequently follows a progressive path and is hardly reversible. CKD is classified into five stages of severity based on the level of glomerular filtration rate (GFR) and other markers of renal disease such as proteinuria and abnormal renal morphology [1,2]. There are some interests to investigate factors associated with progression to some specific stage [3]. For example, Van Pottelbergh *et al.* [4] estimated the risk of a GFR fall below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> in patients aged more than 50 years. LaMattina *et al.* [5] were interested in CKD progression from one stage to a more advanced stage in liver transplant recipients.

In all studies focusing on progression to a specific value of GFR, the time to progression is not known exactly and is said be “interval censored”. For instance, if the event of interest is a GFR fall below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (CKD stage 5) the time-to-event is interval censored between the last measure when GFR was above 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and the first measure when it was below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Interval-censoring complicates survival analyses, in particular when some patients die before being observed at the stage of interest. Death, which can also be considered as an event of interest when investigating CKD progression, should be considered as a competing event since it precludes the observation of the stage of interest [6]. If the objective is to investigate the association between some risk factors and the hazard of progression to the stage of interest (i.e. estimating hazard ratios (HR)), competing risk by death can be accounted for by “censoring” at death in a cause-specific Cox model. Such an approach was for example used in LaMattina *et al.* [5]. However, censoring at death assumes that patients did not progress to the stage of interest in the time interval between the last

measure of GFR and death. This is a strong assumption, especially if the time interval may be wide and if death is associated with renal function decline. Another option is to perform censoring at the last measure before death, rather than at death. However, censoring at a given time (last measure) because of what occurs at a later time (death) violates one of the major principles in survival analysis which consists in never conditioning on the future [7]. Censoring at the last visit before death has also been shown to produce biased effect estimates of factors that are associated with both the event of interest (e.g. progression to the specific stage of interest) and death [8]. The strength and the direction of bias depended on the strength and the direction of the effects of factors on the event of interest and on death, as well as on mortality rates. If the objective is to estimate the probability to progress to the stage of interest within a given period of time (i.e. the “cumulative incidence function” rather than the HR), then competing risks and interval censoring should also be accounted for.

The illness-death model for interval-censored data (IMID) avoids the need to choose a unique arbitrary censoring time by directly modeling the probability to progress to the stage of interest between the last measure of renal function and death. Such flexibility has been shown to produce much better estimates of both incidence rates of the event of interest (e.g. progression to the stage of interest) [9] and of the effects of risk factors that also affect death [8]. In addition, because the IMID allows the distinction between the hazard of death before and after the stage of interest, it gives a much more precise and complete picture of the course of the disease than a standard competing risks analysis that focuses only on death before the stage of interest. The IMID also allows estimation of the effects of risk factors on the hazards of all events (stage of interest and death) using a single model. Finally, the IMID also allows estimating the probability to experience the event of interest (i.e. progression to the stage of interest) within a given time window for patients with some given characteristics [10].

Despite these advantages, the IMID has never been used in the context of CKD [3]. It is thus unclear if it would conduct to different estimates of the effect of risk factors on the hazards of CKD progression and death, as well as of probabilities of progression, as compared to standard analyses. Yet, such comparison would be important to perform before recommending its use in CKD studies.

The main objective of this paper was thus to compare the results of the IMID with standard analyses for estimating the effects of factors on the hazard of progression to a specific CKD stage of interest and on death. To this aim, we compared the effect estimates of age, sex, proteinuria and GFR at baseline on the hazards of both CKD stage 5 and death, using data from the French NephroTest cohort study. The secondary objective was to illustrate the impact of modeling on the resulting estimates of probabilities of progression to CKD stage 5.

## **Subjects and Methods**

### **Data source**

The NephroTest study [11] is an ongoing prospective hospital-based cohort that began in January 2000. It includes patients with CKD stages 1 to 5 that are referred by nephrologists to any of three physiology departments for extensive work-ups including GFR measure (mGFR) by <sup>51</sup>Cr-EDTA renal clearance and further followed-up [11,12]. Included patients have to neither be on dialysis nor have received a kidney transplant. Pregnant women are excluded. All patients sign informed consent before inclusion in the cohort. The NephroTest study design was approved by the relevant ethics committee (Direction Générale pour la Recherche

et l'Information, Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé MG/CP09.503) and adheres to the Declaration of Helsinki. As of December 31, 2010, a total of 1793 patients have been enrolled.

## **Outcomes**

CKD stage 5, defined by a mGFR fall below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, was the primary event of interest. For patients who initiated renal replacement therapy before having been observed with a mGFR below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, dialysis initiation or preemptive transplantation was considered as a first mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. In the following, CKD stage 5 diagnosis therefore corresponds to the first actual mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, dialysis, or preemptive transplantation, whichever came first. Dates of dialysis initiation and/or kidney transplantation were ascertained on December 31, 2010, either from medical records or through linkage with the national REIN registry of dialysis and transplantation [13].

Death was the secondary event of interest. The date of death or vital status on December 31, 2010, was ascertained by linkage with the National Identification Register of Private Individuals (RNIPP). For the few patients of Nephrotest who could not be retrieved in the REIN and RNIPP registry, administrative censoring was performed at their last follow-up visit before December 31, 2010.

## Statistical models

All models were proportional hazards models and provided regression coefficients estimates that all have hazard ratio (HR) interpretation. For all of them, we assumed Weibull distribution of the time-to-event because it generally fits well chronic disease incidence and mortality rates [8,14]. Such parametric assumption facilitates the estimation of regression coefficients, especially when the number of events is relatively small.

The event of interest was CKD stage 5 in model M1. The time-to-event was the time elapsed from inclusion to CKD stage 5 diagnosis (patient B in Figure 1), which was censored at the time to death or latest news on vital status for patients without CKD stage 5 diagnosis (Patient A in Figure 1). Model M1 thus assumed that censored patients did not progress to CKD stage 5 in the time interval between the last mGFR measure and death or latest news.

-- Figure 1 --

The event of interest was death before CKD stage 5 diagnosis in model M2, and death after CKD stage 5 diagnosis but before kidney transplantation in model M3. In model M2, the time-to-event was the time to death before CKD stage 5 diagnosis (patient A in Figure 1), which was censored at the time at CKD stage 5 diagnosis (patient B in Figure 1). In model M3, the time-to-event was the time elapsed from CKD stage 5 diagnosis to death before kidney transplantation, which was censored at either kidney transplantation for those who received a transplant before death, or at the latest news on vital status for those who survived without kidney transplantation (patient B in Figure 1). The few patients whose CKD stage 5 diagnosis corresponded to preemptive transplantation thus did not contribute to this analysis.

Both CKD stage 5 and death were the events of interest in the Weibull IMID M4. In this three-state model (Figure 2), each patient was in state 0 at inclusion, i.e. in “pre-CKD stage 5” ( $\text{mGFR} \geq 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ), and may then have either: i) stayed in state 0 during all the follow-up (no transition), ii) progressed to state 1 (CKD stage 5) without dying thereafter (transition 01), iii) progressed to state 1 and then to state 2 (death) (transitions 01 and 12), iv) progressed directly to state 2 (transition 02). Model M4 which handled interval censoring of time to CKD stage 5, accounted for all these possibilities, including the possibility to have progressed through CKD stage 5 (state 1) in the time interval between a last mGFR measure above  $15 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (state 0) and death (state 2), as illustrated for patient A in Figure 1. Note that, as in model M3, death was death before kidney transplantation, thus implying censoring at nonpreemptive kidney transplantation.

-- Figure 2 --

All models included sex, baseline age (in years), baseline log of protein/creatinine ratio (PCR in mg/mmol) and baseline mGFR (in  $\text{mL/min/1.73m}^2$ ). Proportional hazard assumption on each transition (01, 02, and 12) was checked graphically for each variable as suggested in Leffondré *et al.* [8]. Log-linearity assumption for the effect of age, log PCR, and mGFR at inclusion was checked by comparing the results of the model using the continuous variable with the model using indicators of the quartiles of the variables [15].

HRs corresponding to each of these factors were derived from all models M1-M4. Because the IMID M4 has already been shown through simulations to systematically provide better HR estimates than standard models [8], we may assume that its HR estimates should be closer to true HRs. Large differences in HR estimates between the models should therefore

indicate major biases of standard methods, and small differences minor biases. Probabilities of progression to CKD stage 5 within the next five years after inclusion were further derived for patients with some given characteristics (sex and values of age, log PCR, and mGFR at baseline) from the standard naïve model M1 and from the IMID M4 using the approach described in Touraine *et al.* [10]. We may expect differences between estimated probabilities from these two approaches since it is well known that in this context of prediction (i.e. when the aim is to estimate probabilities of event within a given period of time, rather than to estimate HR), the probabilities derived from naïve survival models censoring at the competing event may be largely biased, even when there is no interval censoring issue [16].

Estimated HRs from the Weibull survival models (M1 to M3) and the Weibull IMID model (M4) were obtained using the “eha” and “SmoothHazard” [17] R packages, respectively. Corresponding estimated probabilities of progression were also directly obtained from these packages.

## **Results**

### **Patients’ characteristics**

Of the 1519 patients with CKD stages 1 to 4 at inclusion and without missing data on any risk factor, 282 were diagnosed with CKD stage 5 during the follow-up (Table 1). This included 139 patients who had at least one mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 128 patients who initiated dialysis without previous mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, and 15 who received a preemptive transplant also without previous mGFR measure below 15



mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Among the 111 patients who died without CKD stage 5 diagnosis, the time interval between the last mGFR measure and death varied between 0.01 and 8.51 years. For 25% of these 111 patients, the time interval was longer than 3.5 years (Table 1), which may be potentially long enough to have progressed to CKD stage 5 before death.

-- Table 1 --

## **Estimated effects of selected risk factors**

For all selected risk factors, there were only minor differences between estimated effects on the hazard of progression to CKD stage 5 from the standard survival model M1 and the IMID M4. More specifically, sex and age were not statistically associated with progression to CKD stage 5 and the quantitative estimated effect of mGFR and log PCR at inclusion were similar with all the models. For example, an increase of one unit of log PCR at inclusion was associated with an estimated HR of 1.80 (95%CI: 1.62-2.00) in model M1 and 1.83 (95%CI: 1.63-2.06) in model M4-01 (Table 2).

-- Table 2 --

If interval censoring does not affect the results of standard models for death before CKD stage 5, we should expect that model M2 censoring at CKD stage 5 diagnosis gives results similar to model M4-02. This was the case for the effect of age: HR of 2.17 (95%CI: 1.79-2.64) for a 10-year increase in model M2 versus 2.19 (95%CI: 1.67-2.86) in model M4-02 (Table 2). The discrepancies between estimated HR from models M2 and M4-02 were larger for sex, mGFR and proteinuria at baseline. For sex, the HR comparing females to males was

of 0.58 (95%CI: 0.35-0.95) in model M2 and 0.67 (95%CI: 0.36-1.24) in model M4-02. For mGFR at inclusion, the HR for a 10 mL/min/1.73m<sup>2</sup> increase was of 0.85 (95%CI: 0.74-0.97) in model M2 and 0.91 (95%CI: 0.76-1.08) in model M4-02. For proteinuria at inclusion, the HR for one unit increase in log PCR was of 1.16 (95%CI: 0.98-1.36) in model M2 and 1.10 (95%CI: 0.87-1.39) in model M4-02.

Similarly, if interval censoring does not affect the results of standard models for death after CKD stage 5, we should expect that the standard model M3 gives results similar to model M4-12. This was the case for the effect of age where the HR for a 10-year increase was of 1.77 (95%CI: 1.39-2.26) in model M3 and 1.81 (95%CI: 1.43-2.29) in model M4-12 (Table 2). The discrepancies between the HR estimates from models M3 and M4-12 tended to be larger for sex, mGFR, and proteinuria at inclusion but none of these HR was statistically significant.

## **Impact of the modeling on resulting estimated probabilities of progression to stage 5**

The estimated probabilities to progress to CKD stage 5 were at each time higher with the IMID M4 than with the naïve survival Model M1 for the four the selected profiles of patients at inclusion (Figure 3). For example, according to the IMID, a 50-year old man with a mGFR of 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and a proteinuria of 90 mg/mmol at baseline had a probability of 0.56 to progress to stage 5 within the first five years after inclusion, while this probability was of only 0.36 with the naïve survival model M1.

-- Figure 3 --

## Discussion

While standard models and the IMID gave almost identical estimated effects of risk factors on the hazard of progression to CKD stage 5, the results tended to differ for death. In particular, we found a significant effect of mGFR at inclusion on the hazard of death before CKD stage 5 diagnosis in model M2 ( $p = 0.019$ ), but not in the IMID M4-02 ( $p = 0.269$ ). This may be due to a lack of power of the IMID, or to an over-estimation bias of the effect of baseline mGFR in model M2. Indeed, model M2 did not account for interval-censoring, i.e. did not account for the fact that patients who died without CKD stage 5 diagnosis might actually have progressed to stage 5 before dying. Accordingly, the effect of baseline mGFR on death before CKD stage 5 diagnosis in model M2 may partly reflect the strong effect of baseline mGFR on undocumented progression to CKD stage 5. Similar differences of results between M2 and M4-02 were found for the effect of baseline log PCR on the risk of death before progression ( $p = 0.083$  versus  $p = 0.423$ ).

For progression to CKD stage 5, the results were similar between standard model M1 and the IMID M4 likely because none of the investigated factors seemed to be significantly associated with both progression to CKD stage 5 and death, according to the IMID. Note that separating death from CKD stage 5 progression allowed us to clearly distinguish the effects of risk factors on each specific event. In particular, our results suggest that previous findings on the strong effect of age on end-stage renal disease [18] are more likely due to a strong impact of age on death than to an effect of age on progression to CKD stage 5. It would be of interest to replicate our comparison of models for factors that are likely to be strongly associated with both types of events since one might observe larger bias of standard methods for such risk factors, as shown in a previous simulation study [8]. Furthermore, it would also be of interest

to compare the methods for other CKD stages. In this comparison study, we indeed focused on progression to CKD stage 5 only because this was the stage for which we had the largest number of events, and thus the strongest statistical power. Focusing on progression to CKD stage 5 indeed allowed us to increase the number of the primary event of interest by assuming that initiation of dialysis or preemptive transplantation could be considered as a mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. This seems to be a reasonable assumption for most of the 128 patients who initiated dialysis without previous mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, since only 10.5% of patients in France initiated dialysis with a GFR above 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> in 2011 [19]. The 15 patients who received a preemptive transplant without previous mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> also likely had a mGFR below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> at the time at transplant. Indeed, it has been recommended in France to propose enrolment of a patient on kidney transplantation waiting lists when GFR become below 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and is likely to require renal replacement therapy within the next year or 18 months [20].

As expected, we found major differences in the probabilities of progression to CKD stage 5 derived from the naïve survival model M1 and from the IMID M4. In this context of prediction, the naïve survival model was not only biased because of interval censoring, but also because it did not appropriately account for competing risk by death. Indeed, while performing censoring at death in a survival model is sufficient to obtain estimates of HR if there is no interval censoring issue, it does not allow direct unbiased estimation of the probabilities of the event of interest [16]. Instead, these probabilities may be obtained from the Fine and Gray model that accurately accounts for competing risk [21]. However, the Fine and Gray model does not handle interval censoring. Thus, if the objective is to derive adjusted probabilities of progression to some specific CKD stage for some given patients'

characteristics, one should rely on the IMID that accurately accounts for both competing risk and interval censoring.

In this study, we chose time-on-study as the time scale for all analyses. Because inclusion into the cohort did not correspond to any specific event in the patients' life course, apart from being referred to a participating center, we could have used age as the time scale [22]. However, because patients entered into the cohort at different ages, we would have to perform left-truncation at the age at inclusion [22], which would have implied too small risk sets for some ages given the wide range of age at inclusion (16.9-88.7 years). Moreover, while using age as the time axis would have allowed a perfect adjustment for age, it would have precluded the estimation of its effect.

Our paper focuses on the investigation of risk factors associated with progression to a specific stage of interest. If the interest is not on a specific CKD stage but rather on the overall quantitative trajectory of the renal function, then a linear mixed model with repeated measures of GFR as the outcome variable would be more appropriate [23]. The renal function trajectory can also be jointly modeled with hazards of death, dialysis, or transplantation to either account for potential informative dropout, or to perform dynamic prediction of these events.

In conclusion, even if the standard model offered similar estimates of the effect of selected risk factors on the hazard of progression to CKD stage 5, we believe that it is preferable to use *a priori* the IMID which is much more theoretically appropriate. There are several reasons for this preference. Firstly, these results cannot be generalized to all risk factors (especially to those would be associated with both progression and death), as well as to all cohorts (especially to cohorts with higher mortality rates). Secondly, we illustrated that

we may have some differences between the models for the estimated effects on death before and after progression, which highlights the need to account for interval censoring even if one is only specifically interested in death before or after progression. Thirdly, the IMID simplifies greatly the analyses, by simultaneously estimating the effects of risk factors on all transitions (progression to the specific stage of interest, and to death before and after progression), thus providing a complete picture of all effects in a single run, while avoiding the need to choose arbitrary event and censoring times due to interval censoring. Finally, the IMID also allows accurate estimations of individual probabilities of progression for patients with given values of the risk factors. From a more general perspective, it could be of interest to use the IMID for investigating progression to any specific CKD stages, as well as progression to micro or macro-albuminuria, since the time to such events is also interval censored.

## **Acknowledgements**

The NephroTest study group collaborators also include P. Houillier, E. Letavernier, P. Urena, G. Maruani, M. Vallet, J.P.H. Rougier, E. Rondeau, P. Ronco, E. Plaisier, H. Fessi, C. Descamps, R. de La Faille, S. Dautheville, E. Daugas, C. d'Auzac, M. A. Costa and J. Bouet.

## **Author contributions**

JB and KL conceived the idea and drafted the outline and paper. All authors contributed to interpretation of result, reviewed several draft versions of the manuscript and approved the final manuscript.

## References

1. National Kidney Foundation (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: S1-266.
2. Levey AS, Coresh J (2012) Chronic kidney disease. *Lancet* 379: 165-180.
3. Boucquemont J, Heinze G, Jager KJ, Oberbauer R, Leffondre K (2014) Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes: the state of the art. *BMC Nephrol* 15: 45.
4. Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, Degryse J (2012) The evolution of renal function and the incidence of end-stage renal disease in patients aged  $\geq 50$  years. *Nephrol Dial Transplant* 27: 2297-2303.
5. LaMattina JC, Foley DP, Mezrich JD, Fernandez LA, Vidyasagar V, et al. (2011) Chronic kidney disease stage progression in liver transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1851-1857.
6. Noordzij M, Leffondre K, van Stralen KJ, Zoccali C, Dekker FW, et al. (2013) When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 28: 2670-2677.
7. Andersen PK, Keiding N (2012) Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models. *Stat Med* 31: 1074-1088.
8. Leffondre K, Touraine C, Helmer C, Joly P (2013) Interval-censored time-to-event and competing risk with death: is the illness-death model more accurate than the Cox model? *Int J Epidemiol* 42: 1177-1186.
9. Joly P, Commenges D, Helmer C, Letenneur L (2002) A penalized likelihood approach for an illness-death model with interval-censored data: application to age-specific incidence of dementia. *Biostatistics* 3: 433-443.
10. Touraine C, Helmer C, Joly P (2013) Predictions in an illness-death model. *Stat Methods Med Res* [Epub ahead of print] doi: 10.1177/0962280213489234
11. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, et al. (2009) Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 20: 164-171.
12. Weis L, Metzger M, Haymann JP, Thervet E, Flamant M, et al. (2013) Renal function can improve at any stage of chronic kidney disease. *PLoS One* 8: e81835.
13. Couchoud C, Stengel B, Landais P, Aldigier JC, de Cornelissen F, et al. (2006) The renal epidemiology and information network (REIN): a new registry for end-stage renal disease in France. *Nephrol Dial Transplant* 21: 411-418.
14. Juckett DA, Rosenberg B (1993) Comparison of the Gompertz and Weibull functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections. *Mech Ageing Dev* 69: 1-31.
15. Leffondre K, Jager KJ, Boucquemont J, Stel VS, Heinze G (2014) Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 29: 1806-1814.
16. Andersen PK, Geskus RB, de Witte T, Putter H (2012) Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol* 41: 861-870.
17. Touraine C, Gerds TA, Joly P (2013) The SmoothHazard package for R: Fitting regression models to interval-censored observations of illness-death models. Research report 13/12, Department of Biostatistics, University of Copenhagen.
18. Hoefield RA, Kalra PA, Baker P, Lane B, New JP, et al. (2010) Factors associated with kidney disease progression and mortality in a referred CKD population. *Am J Kidney Dis* 56: 1072-1081.

19. Rapport annuel REIN 2011, available on Agence de la Biomédecine website. <http://www.agence-biomedecine.fr/Le-programme-REIN#8>. [consult online 10/13/2014].
20. Kessler M, Buchler M, Durand D, Kolko-Labadens A, Lefrancois G, et al. (2008) [When to place a patient on the kidney transplantation waiting list?]. *Nephrol Ther* 4: 155-159.
21. Fine JP, Gray RJ (1999) A proportional Hazards Model for Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* 94: 496-509.
22. Thiebaut AC, Benichou J (2004) Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med* 23: 3803-3820.
23. Leffondré K, Boucquemont J, Tripepi G, Stel VS, Heinze G, et al. (2014) Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time: a comparison of different statistical approaches. *Nephrol Dial Transplant* [Epub ahead of print] doi: 10.1093/ndt/gfu320.



Table 1. Characteristics of the study population (n=1519, NephroTest cohort, 2000-2010, France)

Characteristics	n (%)	Mean (SD)	Percentiles		
			25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>
Male	1040 (68.5)				
Age at inclusion (in years)	1519 (100.0)	58.9 (15.1)	48.9	60.7	71.2
mGFR at inclusion (in mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	1519 (100.0)	43.1 (18.4)	28.7	39.9	54.4
CKD stage at inclusion					
Stage 1 (mGFR ≥ 90)	28 (1.8)				
Stage 2 (60 ≤ mGFR < 90)	250 (16.5)				
Stage 3a (45 ≤ mGFR < 60)	332 (21.9)				
Stage 3b (30 ≤ mGFR < 45)	479 (31.5)				
Stage 4 (15 ≤ mGFR < 30)	430 (28.3)				
PCR at inclusion (in mg/mmol)	1519 (100.0)	84.4 (146.6)	10.4	27.4	90.0
Follow-up time (in years)	1519 (100.0)	4.3 (2.7)	2.2	3.8	6.4
Number of mGFR measures	1519 (100.0)	2.6 (2.0)	1.0	2.0	3.0
CKD stage 5 diagnosis	282 (18.6)				
mGFR < 15 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	139 (9.2)				
Dialysis	128 (8.4)				
Preemptive transplantation	15 (1.0)				
Death	168 (11.1)				
Without CKD stage 5 diagnosis	111 (7.3)				
With CKD stage 5 diagnosis	57 (3.8)				
Time interval between last mGFR measure and death for patients died without CKD stage 5 diagnosis (years)	111 (7.3)	2.3 (2.0)	0.8	1.4	3.5

Abbreviations: SD, standard deviation; mGFR, measured glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; PCR, protein/creatinine ratio

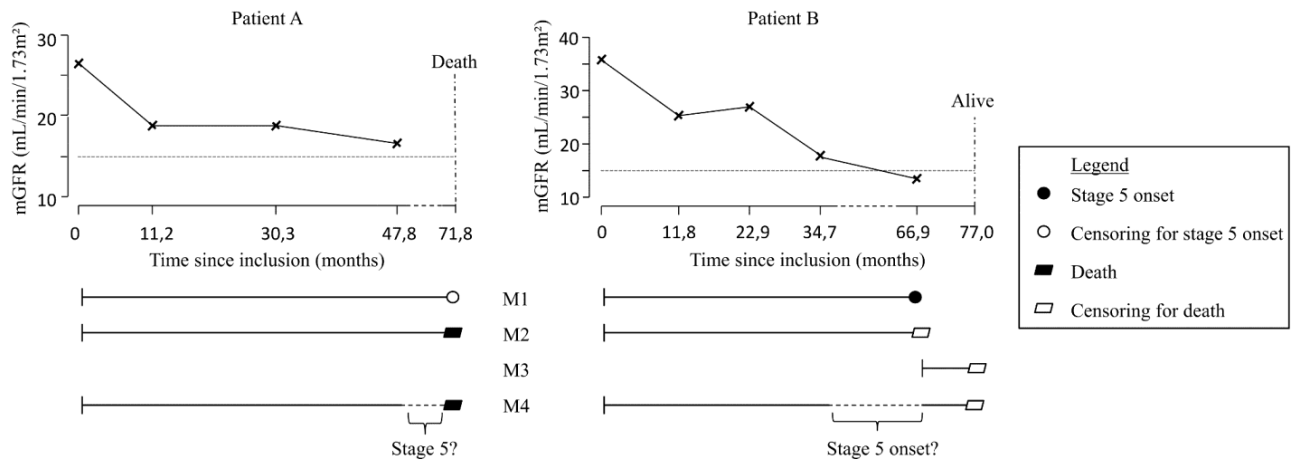
Table 2. Association between sex, age, mGFR, and proteinuria at inclusion and hazard of progression to CKD stage 5 and death

Variable	Model*	CKD stage 5		Death before CKD stage 5		Death after CKD stage 5	
		HR [95% CI]	p-value	HR [95% CI]	p-value	HR [95% CI]	p-value
Sex (female vs. male)	M1	0.98 [0.76-1.26]	0.871				
	M4-01	0.92 [0.71-1.19]	0.530				
	M2			0.58 [0.35-0.95]	0.032		
	M4-02			0.67 [0.36-1.24]	0.199		
	M3					0.94 [0.52-1.69]	0.831
Age (per 10 year increase)	M1	0.96 [0.89-1.04]	0.344				
	M4-01	1.03 [0.94-1.12]	0.535				
	M2			2.17 [1.79-2.64]	<0.001		
	M4-02			2.19 [1.67-2.86]	<0.001		
	M3					1.77 [1.39-2.26]	<0.001
mGFR (per 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> increase)	M1	0.34 [0.30-0.40]	<0.001				
	M4-01	0.34 [0.30-0.40]	<0.001				
	M2			0.85 [0.74-0.97]	0.019		
	M4-02			0.91 [0.76-1.08]	0.269		
	M3					1.23 [0.89-1.71]	0.208
Log of PCR (per one unit increase)	M1	1.80 [1.62-2.00]	<0.001				
	M4-01	1.83 [1.63-2.06]	<0.001				
	M2			1.16 [0.98-1.36]	0.083		
	M4-02			1.10 [0.87-1.39]	0.423		
	M3					1.23 [0.97-1.54]	0.082
	M4-12					1.16 [0.91-1.47]	0.224

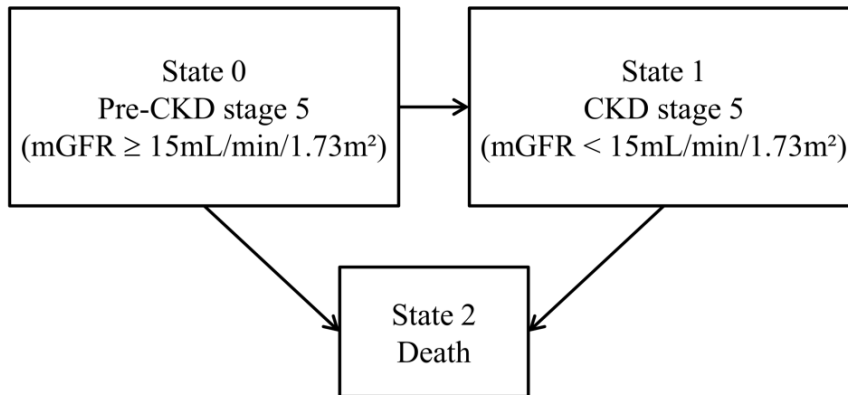
Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; mGFR, measured glomerular filtration rate; PCR, protein/creatinine ratio

\* M1, Weibull model imputing the time to progression to CKD stage 5 at the time at the first mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, or censoring at death or latest news (n=1519 patients contributed to the analysis); M2, Weibull model for death before CKD stage 5 diagnosis, censoring at the time at the first mGFR measure below 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (n=1519); M3, Weibull model for death after CKD stage 5 diagnosis (n=245); M4, Weibull illness-death model accounting for interval censoring (n=1519).

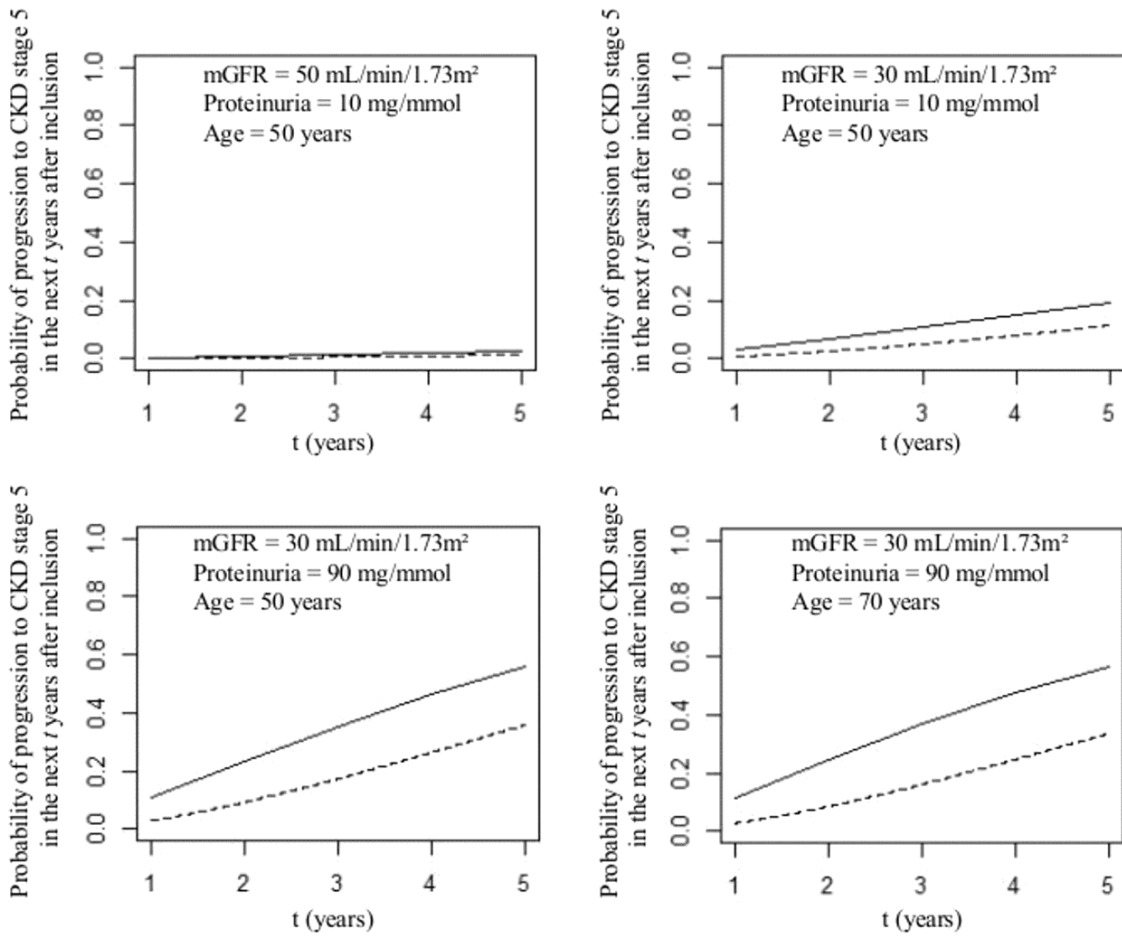
# Figures



**Figure 1. Times to event for chronic kidney disease (CKD) stage 5 and death used in models M1 to M4, for two patients: Patient A who died without prior CKD stage 5 diagnosis and Patient B who has been diagnosed with CKD stage 5.**



**Figure 2. Graphical representation of the illness-death model (Model M4)**



**Figure 3. Probabilities of progression to CKD stage 5 in the next  $t$  years after inclusion into the cohort for a man with different ages, levels of mGFR and proteinuria at inclusion, estimated from the illness-death model for interval-censored data (IMID, model M4, solid line) and the standard survival model (model M1, dotted line)**

### 4.4.2 Discussion

Afin d'appuyer l'intérêt du modèle illness-death pour données censurées par intervalle, il serait intéressant de répéter nos analyses sur d'autres données, notamment dans une population ayant un fort taux de mortalité, par exemple dans des cohortes de personnes plus âgées à l'inclusion. La comparaison des résultats du modèle illness-death et des modèles standards pour des facteurs agissant à la fois sur la progression vers le stade d'intérêt et sur le décès serait également pertinente, puisque c'est dans cette situation qu'une précédente étude de simulation a montré les biais les plus importants sur les effets estimés dans les modèles de survie standards (Leffondre *et al.*, 2013b).

Dans le modèle illness-death utilisé, on a fait l'hypothèse de Markov, considérant que le risque de décès après le stade 5 ne dépendait pas du temps passé dans le stade 5. Il s'agit d'une hypothèse relativement forte. On peut en effet supposer que le risque de décès augmente au fur et à mesure que le temps passé au stade 5 augmente. L'hypothèse de Markov peut être relâchée dans le cas d'un modèle semi-Markovien, où le risque de progression dépend alors du temps passé dans l'état courant. Foucher *et al.* (2007) ont proposé un tel modèle pour étudier l'évolution de la fonction rénale chez les patients greffés du rein. Leur modèle prenait en compte à la fois la censure par intervalle et la présence de risques compétitifs et a permis d'étudier les effets des caractéristiques des receveurs et des donneurs sur chacune des transitions du modèle. Il serait intéressant de comparer les résultats obtenus avec un modèle semi-markovien aux résultats obtenus avec notre modèle quand cela sera possible dans le package SmoothHazard, pour notamment voir l'impact de la prise en compte du temps passé dans l'état courant sur les estimations des effets des facteurs de risque.

Notre étude comporte d'autres limites. Par exemple, une de nos hypothèses est celle d'une distribution de Weibull pour les temps d'évènements. De plus grandes bases de données permettraient d'utiliser l'approche par vraisemblance pénalisée et ainsi d'éviter de supposer *a priori* toute forme de distribution. Une autre des limites du modèle illness-death pour données censurées par intervalle que nous avons utilisé est la non prise en compte des variables dépendantes du temps. Il apparaît pourtant que le changement des valeurs des variables, comme la protéinurie qui peut être par exemple maîtrisée durant le suivi du patient, est important à prendre en compte. Bien que la prise en compte de

variables dépendantes du temps soit théoriquement possible, ce n'est pour le moment pas programmé dans le package `SmoothHazard`. L'utilisation de variables dépendantes du temps dans un modèle multi-états avec censure par intervalle est néanmoins possible, par exemple en utilisant le package `msm` (Jackson, 2011). L'utilisation de ce package nécessite cependant l'hypothèse d'homogénéité des intensités de transition, c'est-à-dire qu'elles sont considérées comme constantes ou constantes par morceaux, et non plus comme variant avec le temps comme c'est le cas dans nos analyses. Lorsqu'on s'intéresse aux variables dépendantes du temps, il faut aussi s'intéresser à la nature exogène ou endogène de celles-ci. Si les variables dépendantes du temps sont endogènes aux patients (comme par exemple la protéinurie), alors il faut modéliser les trajectoires de ces variables conjointement aux processus des événements d'intérêt. Ce serait possible avec les modèles conjoints discutés dans les perspectives à la fin de ce document.

Dans nos analyses, l'échelle de temps était le temps depuis l'inclusion dans la cohorte. Comme indiqué dans la discussion de l'article, ce choix nous a permis d'estimer l'effet de l'âge à l'inclusion sur la progression vers le stade 5 et sur la survenue du décès. Choisir le temps depuis l'inclusion dans la cohorte à la place de l'âge nous a également permis d'éviter la troncature à gauche à l'âge à l'inclusion qui aurait eu pour conséquence de réduire les effectifs à risque étant donnée l'étendue des âges à l'inclusion dans la cohorte. Il faut néanmoins être prudent par rapport à ce choix, notamment parce que les patients sont inclus dans la cohorte à différents stades de la maladie. Pour rappel, un patient est inclus dans la cohorte `NephroTest` quand il est adressé par son néphrologue à un des trois services d'exploration fonctionnelle de l'étude. Les patients sont donc inclus dans la cohorte quand leur néphrologue le décide et donc à des stades différents dans leur maladie. Les patients ne partent donc pas tous du même niveau de dégradation de la fonction rénale et l'utilisation du temps depuis l'inclusion comme échelle de temps peut conduire à des résultats biaisés sur les estimations des effets des facteurs (Liestol et Andersen, 2002; Thiebaut et Benichou, 2004). Afin de tenir compte du niveau initial, nous avons ajusté les analyses sur le DFG mesuré à l'inclusion.

Dans les analyses de survie, une des hypothèses majeures des modèles est le fait que les individus censurés le sont uniquement à cause de raisons non liées à l'étude ou à la survenue de l'évènement (Ranganathan et Pramesh, 2012). Dans un modèle de survie standard, cette hypothèse n'est par exemple pas respectée si les individus qui décèdent (et qui seraient cen-

surés à la visite précédant le décès) sont plus à risque de progresser vers le stade d'intérêt entre cette dernière visite et le décès que ceux qui ne sont pas censurés. La censure informative liée au décès est prise en compte dans le modèle illness-death pour données censurées par intervalle, puisqu'on ne censure pas arbitrairement à la dernière visite avant le décès et qu'on prend en compte toutes les probabilités d'évènement sur chacune des transitions du modèle. Dans ce modèle, on peut cependant avoir une censure informative par rapport aux individus qui sont perdus de vue, si on considère que le fait de ne pas avoir d'information sur le stade d'intérêt est lié à la progression vers ce stade en elle-même. Barrett *et al.* (2011) se sont intéressés à ce phénomène dans le cadre de la démence, en considérant que les individus perdus de vue avaient des probabilités de démence différentes des individus observés déments. Ils ont montré grâce à un modèle multi-état paramétrique et sous différentes hypothèses que la censure informative pouvait avoir un impact sur les résultats et sur les probabilités de transition entre les états. Dans le même ordre d'idée, on peut avoir des temps de censure par intervalle informatifs. Les individus peuvent en effet être vus plus souvent que prévu si leur état de santé s'aggrave par exemple. Cette censure par intervalle informative risque de biaiser les estimations des effets des variables explicatives (Liestol et Andersen, 2002). Dans la cohorte NephroTest, les individus sont normalement ré-adressés par leurs néphrologues pour une nouvelle exploration fonctionnelle chaque année, indépendamment de leur état. Bien qu'on observe des écarts au protocole, les temps de mesure du DFG ne sont *a priori* pas liés à l'état de santé du patient.

Enfin, on pourrait envisager le développement d'un modèle plus complet, modélisant la progression entre plusieurs stades de la MRC, sous réserve que d'importantes sources de données présentant un nombre d'évènements suffisant soient disponibles. Plusieurs auteurs ont déjà proposé des modèles multi-états, plus complexe que le modèle illness-death à trois états, prenant en compte la censure par intervalle. Hu *et al.* (2012) se sont intéressés à l'estimation des probabilités de progression entre les différents stades de la MRC. Foucher *et al.* (2010) ont modélisé l'évolution des receveurs d'un greffon rénal. Enfin, Begun *et al.* (2013) ont proposé un modèle à 6 états prenant en compte la censure par intervalle et modélisant toute la progression de la maladie (stade 3, stade 4, stade 5, dialyse, transplantation et décès) et ont identifié l'effet de facteurs explicatifs sur l'ensemble des transitions. Ces modèles plus complets sont intéressants. Cependant, pour étudier la trajectoire complète de la maladie, nous nous sommes plutôt intéressés aux analyses de données longitudinales qui permettent de prendre en compte la trajectoire globale de l'évolution du DFG au cours

du temps. En effet, ces analyses prennent en compte toutes les mesures répétées de la fonction rénale au moment où elles sont prises, et ne reposent pas sur la définition des stades. Elles ne sont donc pas confrontées au problème de la censure par intervalle. De plus, elles permettent d'étudier les facteurs associés à la pente du DFG au cours du temps, qui est une mesure quantitative de l'évolution à laquelle les cliniciens sont habitués. Ces analyses sont présentées dans le prochain chapitre.



---

# Analyses longitudinales de la fonction rénale

Lorsqu'on étudie la progression de la MRC, on s'intéresse souvent à l'évolution de la valeur du DFG au cours du temps. On se place alors dans le cadre des analyses de données longitudinales où on va étudier les mesures répétées de la fonction rénale. Comme montré dans ma revue de la littérature, différentes approches statistiques sont et peuvent être utilisées pour étudier l'évolution de la fonction rénale et les facteurs associés.

Comme expliqué dans la section 1.2, nous avons identifié dans la littérature plusieurs limites des analyses longitudinales réalisées pour étudier la fonction rénale. En particulier, les investigateurs continuent à utiliser une approche en deux étapes pour estimer l'impact de facteurs de risque sur la pente de DFG, au lieu d'utiliser un modèle linéaire mixte qui permet d'utiliser toute l'information disponible (introduit à la section 5.1). Nous avons donc illustré l'avantage de ce modèle dans deux articles (objectif 3 de la thèse). Le premier article compare les résultats de ces deux approches ainsi que les résultats du modèle à équations d'estimation généralisées (section 5.2) sur des données simulées avec ou sans sortie d'étude. La deuxième illustration de l'intérêt du modèle linéaire mixte est réalisée à travers un exemple d'application à des données répétées de la fonction rénale chez des patients atteints par le VIH (section 5.3).

Notre revue de la littérature a également détecté un certain nombre d'articles ayant pour objectif d'identifier des sous-populations de trajectoires distinctes de la fonction rénale. Les méthodes jusque là employées à cette fin comporte des limites méthodologiques. Un

important travail a donc consisté à utiliser un modèle linéaire mixte à classes latentes pour identifier différents profils de trajectoires du DFG dans la cohorte NephroTest (objectif 4 de la thèse), afin d'introduire et d'illustrer cette approche dans la communauté des chercheurs et cliniciens en néphrologie. Le modèle linéaire mixte à classes latentes est une extension du modèle linéaire mixte classique, qui suppose non plus une population homogène mais une population hétérogène constituée de sous-groupes de patients ayant chacun une trajectoire propre du DFG.

## 5.1 Le modèle linéaire mixte

Le modèle linéaire mixte permet de prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées d'un même patient et la variabilité des mesures des patients autour de la trajectoire moyenne de DFG dans la population (Galecki et Burzykowski, 2013; Verbeke et Molenberghs, 2009). Ces deux éléments sont pris en compte via l'utilisation d'effets aléatoires. Il est à noter que le nombre de mesures et les temps des mesures des patients peuvent ici être différents, et que les patients n'ayant qu'une seule mesure du DFG contribuent aussi au modèle.

Le modèle mixte le plus courant est le modèle à intercept et pente aléatoires. L'intercept aléatoire permet de prendre en compte le fait que le niveau initial de DFG varie d'un patient à un autre. La pente aléatoire permet elle de considérer la pente mesurant l'évolution du DFG au cours du temps comme spécifique à chaque patient. Un modèle où le temps serait la seule covariable s'écrit ainsi :

$$\text{mDFG}_{ij} = (\beta_0 + b_{0i}) + (\beta_1 + b_{1i})t_{ij} + \epsilon_{ij} \text{ avec } \begin{cases} \epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2) \\ \mathbf{b}_i = (b_{0i}, b_{1i})^\top \sim N\left(0, \mathbf{B} = \begin{bmatrix} \sigma_0^2 & \sigma_{01} \\ \sigma_{01} & \sigma_1^2 \end{bmatrix}\right) \end{cases}$$

où

- $\text{mDFG}_{ij}$  est la valeur du DFG mesuré chez l'individu  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) au temps  $t_{ij}$  ( $j = 1, \dots, n_i$ );
- $b_{0i}$  est la déviation du patient  $i$  par rapport à la valeur moyenne du DFG à l'inclusion  $\beta_0$ ;
- $b_{1i}$  est la déviation du patient  $i$  par rapport à la pente d'évolution moyenne du DFG dans la population  $\beta_1$  (cette déviation étant la pente pour une unité de temps);

- $b_{0i}$  et  $b_{1i}$  sont distribués identiquement et indépendamment suivant une loi normale de moyenne 0 et de matrice de covariance  $\mathbf{B}$  ;
- $\mathbf{B}$  est ici non structurée, supposant une corrélation entre la variabilité des mesures autour de la valeur initiale moyenne de DFG et la variabilité du déclin ensuite ;
- Les erreurs de mesures  $\epsilon_{ij}$  suivent une loi normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma_\epsilon^2$ . Elles sont indépendantes entre elles et sont indépendantes des  $\mathbf{b}_i$ , quel que soit  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ).

L'article publié dans NDT (Leffondre *et al.*, 2014) présente et interprète les résultats d'un autre exemple de modèle linéaire mixte incluant les caractéristiques des patients à l'inclusion (voir section suivante).

De façon plus générale, le modèle linéaire mixte peut s'écrire :

$$\text{mDFG}_{ij} = \mathbf{X}_{ij}^\top \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_{ij}^\top \mathbf{b}_i + \epsilon_{ij},$$

où

- $\text{mDFG}_{ij}$  est la valeur du DFG mesuré chez l'individu  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) au temps  $t_{ij}$  ( $j = 1, \dots, n_i$ ) ;
- $\boldsymbol{\beta}$  est le vecteur des effets fixes associés au vecteur des  $p$  variables explicatives  $\mathbf{X}_{ij}$ . Les variables explicatives peuvent ou non dépendre du temps ;
- $\mathbf{Z}_{ij}$  est un sous-vecteur de  $\mathbf{X}_{ij}$  de dimension  $q$  ( $q \leq p$ ) ;
- Les  $\mathbf{b}_i$  sont des vecteurs de dimensions  $q$  d'effets aléatoires. Ces effets sont distribués identiquement et indépendamment suivant une loi normale de moyenne 0 et de matrice de covariance  $\mathbf{B}$  ;
- $\mathbf{B}$  peut être diagonale si on ne suppose aucune corrélation entre les effets aléatoires ou non structurée lorsque les effets aléatoires sont corrélés entre eux ;
- Les erreurs  $\epsilon_{ij}$  suivent une loi normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma_\epsilon^2$ . Elles peuvent être indépendantes ou non entre elles (dans le cas d'un processus auto-régressif par exemple). Elles sont indépendantes des  $\mathbf{b}_i$ , quel que soit  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ).

## 5.2 Comparaison du modèle linéaire mixte et des autres méthodes couramment utilisées pour étudier les facteurs associés à l'évolution du DFG

Dans ma revue de la littérature, nous avons vu que différentes approches statistiques sont utilisées dans la pratique pour étudier les facteurs associés à l'évolution du DFG au cours du temps. Il se distingue principalement trois approches :

1. L'analyse en deux étapes consistant à estimer dans un premier temps la pente de DFG individuelle (à partir d'une régression linéaire sur chaque patient par exemple) puis dans un second temps à estimer l'impact de facteurs sur ces pentes individuelles ;
2. Le modèle linéaire mixte qui consiste à réaliser ces deux étapes en une seule et à inclure dans l'analyse l'ensemble des patients, y compris ceux n'ayant qu'une seule mesure ;
3. Le modèle à équations d'estimation généralisées.

Dans un article qui vient d'être publié dans NDT (Leffondre *et al.*, 2014), nous avons décrit ces modèles et comparé leurs résultats sur des données simulées (introduites au chapitre 3). L'objectif était d'expliquer leurs principes et de comparer leurs avantages et leurs inconvénients, en particulier lorsque les patients sortent de l'étude suite à des valeurs observées basses de leur fonction rénale comme c'est le cas lorsqu'ils sont mis sous dialyse ou qu'ils bénéficient d'une transplantation (données manquantes aléatoirement, MAR).

Les résultats illustrent que le modèle linéaire mixte est à privilégier car :

- Il permet de prendre toute l'information en compte, incluant les patients avec une seule mesure (contrairement à l'analyse en deux étapes) ;
- Il permet d'étudier l'impact des facteurs non seulement sur la pente mais aussi sur le niveau initial de DFG (contrairement à l'analyse en deux étapes qui nécessite des analyses séparées) ;
- Il est robuste aux données manquantes aléatoirement (contrairement aux équations d'estimation généralisées standards)

### 5.2.1 Article publié dans *Nephrology Dialysis Transplantation*

Dans ce travail, j'ai réalisé une partie des programmes de simulations, et écrit une partie de la première version de l'article qui est présenté ci-après.



## Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time: a comparison of different statistical approaches

Karen Leffondre<sup>1</sup>, Julie Boucquemont<sup>1</sup>, Giovanni Tripepi<sup>2</sup>, Vianda S. Stel<sup>3</sup>,  
Georg Heinze<sup>4</sup> and Daniela Dunkler<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiology-Biostatistics, Bordeaux, France, <sup>2</sup>CNR-IBIM/IFC, Clinical Epidemiology and Physiopathology of Renal Diseases and Hypertension of Reggio Calabria, Calabria, Italy, <sup>3</sup>Department of Medical Informatics, Academic Medical Center, ERA-EDTA Registry, Amsterdam, Netherlands and <sup>4</sup>Medical University of Vienna, Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Vienna, Austria

Correspondence and offprint requests to: Karen Leffondre; E-mail: Karen.leffondre@u-bordeaux.fr

### ABSTRACT

**Background.** The most commonly used methods to investigate risk factors associated with renal function trajectory over time include linear regression on individual glomerular filtration rate (GFR) slopes, linear mixed models and generalized estimating equations (GEEs). The objective of this study was to explain the principles of these three methods and to discuss their advantages and limitations in particular when renal function trajectories are not completely observable due to dropout.

**Methods.** We generated data from a hypothetical cohort of 200 patients with chronic kidney disease at inclusion and seven subsequent annual measurements of GFR. The data were generated such that both baseline level and slope of GFR over time were associated with baseline albuminuria status. In a second version of the dataset, we assumed that patients systematically dropped out after a GFR measurement of  $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . Each dataset was analysed with the three methods.

**Results.** The estimated effects of baseline albuminuria status on GFR slope were similar among the three methods when no patient dropped out. When 32.7% dropped out, standard GEE provided biased estimates of the mean GFR slope in normo-, micro- and macroalbuminuric patients. Linear regression on individual slopes and linear mixed models provided slope estimates of the same magnitude, likely because most patients had at least three GFR measurements. However, the linear mixed model was the only method to provide effect estimates on both slope and baseline level of GFR unaffected by dropout.

**Conclusion.** This study illustrates that the linear mixed model is the preferred method to investigate risk factors associated with renal function trajectories in studies, where patients may dropout during the study period because of initiation of renal replacement therapy.

**Keywords:** chronic kidney disease, dropout, generalized estimating equations, glomerular filtration rate, linear mixed model

### INTRODUCTION

In studies investigating trajectories of renal function, patients are typically followed over time and their renal function is measured at several time points. Often, these time points differ between patients, and some patients may dropout during the study, i.e. their follow-up is terminated earlier than intended. This can result in substantial between-patient variation in the length of follow-up as well as in the number of renal function measurements. Statistical regression models that investigate risk factors associated with renal function decline should be robust to this heterogeneity of available data.

As described in our recent literature review [1], the most commonly used approaches to investigate changes of renal function over time are (i) linear regression with individual slopes of decline as the outcome variable (see ref. [2, 3]); (ii) linear mixed models (see ref. [4, 5]) and (iii) generalized estimating equations (GEEs) (see ref. [6, 7]). In the statistical literature, it is well

known that linear mixed models have generally a superior performance than linear regression on individual slopes, especially if many patients dropout early [8, 9]. It is also recognized that when the reason of dropout depends on the past observed values of the outcome, e.g. when patients dropout after having reached a low observed value of the glomerular filtration rate (GFR), standard linear mixed models provide more accurate results than standard GEEs. However, to our knowledge, the differences between these methods have mostly been explained and illustrated in statistical text books (see ref. [8]), but never in the nephrology literature.

The objectives of this study were to explain the principles of linear regression on individual slopes, linear mixed models and GEE; to contrast and highlight their advantages and limitations; and to interpret and compare their results when investigating factors associated with renal function trajectory over time. We illustrate this by making use of two hypothetical datasets in which patients' renal function is followed over time, and where patients may or may not dropout during follow-up. Use of hypothetical, instead of real data, gives us full control of the reason for dropout, and allows us to investigate sensitivity of the results to dropout.

### A HYPOTHETICAL CLINICAL COHORT

Data from a hypothetical observational cohort of 200 patients with chronic kidney disease (CKD) were simulated. We assumed that inclusion into the cohort corresponds to the time the patients were referred to the participating renal centre, and that inclusion criteria are any cause and stage of CKD. Patients already on renal replacement therapy (dialysis or transplantation) at the time of referral were not included in our hypothetical study.

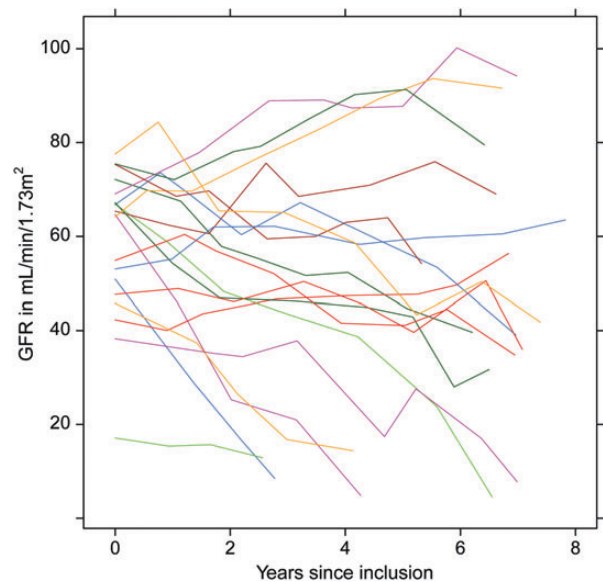
For each patient, we first randomly generated values of gender (0 for males and 1 for females), age (in years), indicators of normo-, micro- and macroalbuminuria at baseline, as well as eight consecutive random annual follow-up visit times (in years). For each patient, we further generated observed values of GFR (in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) at baseline and at each subsequent visit. Note that these generated observed values of GFR may virtually be either estimated GFR (eGFR) or measured GFR (mGFR). We assumed that baseline GFR values depended on gender, age and albuminuria status at baseline. For simplicity, we further assumed that the mean trajectory of GFR over time was linear, and that the mean slope of GFR over time depended only on albuminuria status at baseline.

Our first dataset consisted of the full data on the 200 patients without any dropouts. A second dataset consisted of the same 200 patients, but we assumed that replacement therapy was systematically initiated after an observed GFR value of <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and that GFR values were no longer available. In other words, the second dataset includes data 'missing at random' (MAR) since the reason for dropout is associated only with previously *observed* values of GFR. This scenario resembles many longitudinal studies on CKD. Note that if the reason for dropout was unrelated to GFR, the data missing after the last observed value of GFR would be 'missing completely at random' (MCAR). In contrast, if the reason of

**Table 1. Selected rows of the dataset with dropout<sup>a</sup>**

Patient	Visit	Time	GFR	Age	Gender	Normo	Micro	Macro
3	1	0.00	59.63	54.34	0	1	0	0
3	2	1.11	59.93	54.34	0	1	0	0
3	3	2.36	41.97	54.34	0	1	0	0
3	4	3.48	39.01	54.34	0	1	0	0
3	5	4.57	40.65	54.34	0	1	0	0
3	6	6.00	25.82	54.34	0	1	0	0
3	7	6.74	27.73	54.34	0	1	0	0
3	8	8.07	23.71	54.34	0	1	0	0
14	1	0.00	50.89	27.10	1	0	0	1
14	2	1.36	29.04	27.10	1	0	0	1
14	3	2.19	16.68	27.10	1	0	0	1
14	4	2.77	8.48	27.10	1	0	0	1
15	1	0.00	42.85	35.82	1	0	1	0
15	2	1.21	28.76	35.82	1	0	1	0
15	3	2.19	21.52	35.82	1	0	1	0
15	4	3.15	20.41	35.82	1	0	1	0
15	5	4.04	9.57	35.82	1	0	1	0

<sup>a</sup>Patient is the identification number of the patient; visit is the visit number; GFR is the value of the measured glomerular filtration rate in mL/min/1.73 m<sup>2</sup> observed at that visit; age is the age at baseline in years; gender equals 1 for females, 0 for males; normo equals 1 if the patient was normoalbuminuric at baseline, 0 otherwise; micro equals 1 if the patient was microalbuminuric at baseline, 0 otherwise; macro equals 1 if the patient was macroalbuminuric at baseline, 0 otherwise.



**FIGURE 1:** Example of observed trajectories of GFR (in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) of 20 randomly selected hypothetical patients (dataset with dropout).

dropout was related to 'unobserved' values of renal function, the data would be 'missing not at random' (MNAR). An extract of the second dataset is summarized in Table 1 and observed GFR trajectories of 20 randomly selected patients from this dataset are shown in Figure 1.

### STATISTICAL METHODS

Linear regression on individual slopes, GEEs and linear mixed models were applied to the two datasets in order to illustrate



their differences in terms of methods and results. The mathematical representation of each model is provided in Appendix, which may be useful for some readers, but is not required to understand the study. Accompanying software code to fit the models presented in this study can be found at <http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/renal-function-trajectory>.

### Method 1: Linear regression on individual slopes

Let us suppose that the objective was to investigate the association between baseline albuminuria status (normo-, micro- or macroalbuminuria) and the slope of GFR over time, i.e. the 'speed' of GFR decline. This could be achieved by using a linear regression on individual slopes, which is a two-stage approach.

In the first stage, the slope of GFR over time was estimated for each patient, using a simple linear regression model where the outcome variable was GFR (the GFR values in mL/min/1.73 m<sup>2</sup> observed at the different time points) and the independent variable was time (the time points in years at which GFRs were measured; see equation in Appendix). This first-stage model is based on the assumption that, for each patient, there is an underlying linear GFR trajectory, and the observed GFR values vary randomly in this patient-specific linear trajectory. The resulting estimated slope, expressed in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/year, gives a patient's annual GFR decline. In the second stage, a linear regression model was used where the estimated slopes were used as an outcome variable, and the independent variables were the indicators of micro- and macroalbuminuria at baseline with normoalbuminuria as reference (see equation in Appendix and ref. [10] for a discussion on how to represent qualitative variables in regression models).

The advantage of this two-stage approach is that it is conceptually easy to understand. However, it has several disadvantages. First, it does not allow the investigation of risk factors associated with baseline level of renal function. Such analysis has to be performed separately. Secondly, patients with only one renal function assessment are excluded from the analysis since their slope cannot be estimated, which may decrease the sample size and may induce selection bias [11]. Finally, patient-specific slope estimates may be precise for patients with many repeated measurements, but may be inaccurate when derived from only few measurements. Barbour *et al.* [2] accounted for this type of heterogeneity by weighting each patient in the second stage by the inverse of the standard error of his/her GFR slope estimate derived in the first stage. However, this weighted version is even more prone to selection bias than the unweighted standard version since it also excludes patients with only two visits. Indeed, the derivation of standard error of the slope requires at least three GFR measures. For this reason, and also because the weighted version is less frequently used, we used the unweighted version only.

### Method 2: Generalized estimating equations

Let us suppose that the objective was not only to investigate the association between baseline albuminuria status and the slope of GFR over time, but also to investigate the association between baseline albuminuria status and baseline level of GFR adjusted for gender and age. Indeed, in longitudinal

observational studies, when the exposure variable is associated with the slope, it is also often associated with baseline value of the outcome. These objectives can be investigated using a single GEE model or a single linear mixed model (Method 3).

In the linear GEE model, the outcome variable was the GFR observed values measured at the different time points, and the independent variables were micro- and macroalbuminuria indicators at baseline, the time points (in years) at which the respective GFR measurement was obtained, interaction terms between time and micro- and macroalbuminuria indicators, as well as gender and age (in years) as potential confounders (see equation in Appendix). Note that this specific GEE model assumed that baseline albuminuria status is potentially associated with both baseline level and slope of renal function, and that age and gender are potentially associated with the baseline level of GFR only. If gender and age are likely to be associated also with the slope of renal function, then one should add in the model their interaction terms with time (same for Method 3). Moreover, as Method 1, this GEE model also assumes linear trajectories over time. If trajectories are likely not linear, then one should use a more appropriate non-linear function of time in the model (same for Method 3).

To use the GEE approach, one has to *a priori* specify the structure of the 'working correlation matrix'. This matrix expresses the correlation between any two of all possible GFR measures in the same patient. Different choices are possible. Choosing an 'independent' structure assumes that all repeated measures of the same patient are independent. Choosing an 'exchangeable' structure is equivalent to using a linear mixed model with a random intercept only without random slope (see Method 3). Choosing an 'unstructured' working correlation matrix allows the estimation of specific correlations between each pair of repeated measures, and is thus more complex to estimate; see e.g. Table 3 in Ravani *et al.* [12] for an illustration of these different types of working correlation matrix. We used both exchangeable and unstructured working correlation matrices, but since an unstructured correlation matrix may sometimes lead to numerical issues when computing the estimates, we only present the results with the simpler exchangeable structure. However, it is important to note that we used standard error estimates that are robust to wrong choice of the working correlation matrix [13] and can be obtained from most software.

The advantage of GEE is that it remains conceptually simple. The major disadvantage of its standard version is that it is not robust to patients dropping out because of their earlier 'observed' GFR values (MAR data). Some methods have been proposed to account for such dropouts in GEE (see ref. [14]), but they are not used commonly and therefore, they were not included here.

### Method 3: Linear mixed model

We used a linear mixed model that included exactly the same variables as the GEE model (Method 2), except that it additionally included a random intercept and a random slope (see equation in Appendix). The term mixed model refers to the use of both fixed effects and random effects in the model. The fixed effects (i.e. regression coefficients  $\beta$  in Appendix)

have exactly the same population-averaged interpretation as the regression coefficients in GEE. In contrast, the additional random effects are subject-specific. More specifically, for a given patient, the random intercept quantifies the difference between his/her specific observed baseline value of GFR and the mean GFR baseline value of all patients with the same gender, age and albuminuria status at baseline. The random slope quantifies the difference between the slope of his/her own specific GFR trajectory over time and the mean GFR slope of all patients with the same baseline albuminuria status (same albuminuria status because albuminuria may potentially modify GFR slope in this model).

The correlation between repeated measures of the same patient is accounted for via random effects. Note that standard outputs from the software do not return individual values of random intercept and random slope, but only the estimates of their variance. Larger estimated variances indicate higher variability in baseline GFR and in GFR slopes between patients, respectively. To estimate the parameters of the linear mixed model, one has to assume a specific distribution of random effects. For a continuous outcome like GFR, it is common to assume a normal distribution, which is implemented in most statistical software programs. If one uses both a random intercept and a random slope, as we did, one should further specify whether the random slope may be correlated with the random intercept. A zero correlation implies that individual departures from the mean slope are not associated with individual departures from the intercept. In the present analysis, we allowed for a possible correlation and thus used an ‘unstructured’ covariance matrix of the random effects. Since the correlation was not statistically significant, we present the results of the model with a ‘diagonal’ covariance structure, imposing the restriction that random slope and random intercept are uncorrelated. Note that specifying a ‘diagonal’ structure may also help to solve numerical problems when computing the estimates.

Random effects in mixed models thus allow the characterization of all individual trajectories. This is the reason why mixed models are often called a ‘subject-specific approach’, as opposed to GEE, which is a ‘population-averaged approach’. However, for a continuous outcome like GFR, linear GEE and linear mixed model will lead to the same estimates if (i) one uses a random intercept only in the linear mixed model and an exchangeable working correlation matrix in linear GEE and (ii) if no patients dropout of the study or if the reason for dropout is unrelated to renal function (MCAR data). However, if some patients dropout of the study early because of initiation of renal replacement therapy due to low previously ‘observed’ values of GFR (MAR data), then the linear mixed model will provide much more reliable estimates than standard GEEs [1].

## RESULTS

Baseline characteristics are presented in Table 2, and the mean follow-up times and the distribution of the number of visits per patient are reported in Table 3 for the two datasets. In the dropout scenario, 65 (32.5%) patients dropped out of the

**Table 2. Baseline characteristics of the 200 patients from the hypothetical cohort**

Characteristics	Categories	n (%)	Mean (SD)
GFR (in mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		200 (100.0)	51.3 (17.1)
CKD stage	1	3 (1.5)	
	2	64 (32.0)	
	3	110 (55.0)	
	4	20 (10.0)	
	5	3 (1.5)	
Status of albuminuria	Normoalbuminuria	79 (39.5)	
	Microalbuminuria	61 (30.5)	
	Macroalbuminuria	60 (30.0)	
Gender	Males	136 (68.0)	
	Females	64 (32.0)	
Age (in years)		200 (100.0)	59.7 (15.2)

SD, standard deviation.

**Table 3. Mean follow-up time and number of visits per patient**

	Dataset with no dropout (n = 200)	Dataset with dropout (n = 200)
Mean (SD) follow-up time in years	7.0 (0.6)	5.9 (1.7)
Number (%) of patients with		
1 visit only	0	3 (1.5)
2 visits only	0	2 (1.0)
3 visits only	0	9 (4.5)
4 visits only	0	15 (7.5)
5 visits only	0	19 (9.5)
6 visits only	0	10 (5.0)
7 visits only	0	7 (3.5)
8 visits	200 (100.0)	135 (67.5)

SD, standard deviation.

study after having reached an observed GFR measure below 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

When no patient dropped out of the study, all statistical methods gave similar results (Table 4). For example, according to the linear mixed model, GFR decreased on average by 1.76 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> each year in normoalbuminuric patients at baseline. The average GFR decline was 1.76 + 2.84 = 4.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/year in microalbuminuric patients, and was 1.76 + 3.09 = 4.85 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/year in macroalbuminuric patients. Similar eGFR slopes over time were obtained with linear regression on individual slopes and GEE. After adjustment for age and gender, micro- and macroalbuminuric patients at baseline had a mean baseline GFR lower by 18.5 and 26.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> when compared with normoalbuminuric patients at baseline, with the linear mixed model, respectively. Very similar estimated differences were obtained with GEE.

Differences of estimates between the three methods appeared in the dropout scenario (Table 4). In particular, GEE underestimated the mean slope of GFR in the three groups of albuminuria, when compared with the true mean slopes that we simulated in the data (data not shown). The results of GEE even wrongly suggest that the mean slope in macroalbuminuric patients is not significantly different from that in normoalbuminuric patients (mean slope difference of -1.05,

**Table 4. Estimated effects of baseline albuminuria status on baseline level and slope of GFR (in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)**

Albuminuria status	Method 1 Linear regression on individual slopes	Method 2 Linear GEE	Method 3 Linear mixed model
	Estimated value (95% CI)	Estimated value (95% CI)	Estimated value (95% CI)
<b>Adjusted<sup>a</sup> mean GFR differences at baseline</b>			
<b>In micro versus normo</b>			
No dropout		-18.4 (-21.8; -15.0)	-18.5 (-22.2; -14.8)
Dropout		-20.2 (-23.7; -16.7)	-18.4 (-22.1; -14.7)
<b>In macro versus normo</b>			
No dropout		-26.6 (-30.7; -22.5)	-26.6 (-30.3; -22.9)
Dropout		-28.8 (-32.8; -24.6)	-26.6 (-30.3; -22.8)
<b>Mean GFR slope per year</b>			
<b>In normo</b>			
No dropout	-1.76 (-2.61; -0.91)	-1.78 (-2.55; -1.01)	-1.76 (-2.61; -0.92)
Dropout	-1.75 (-2.69; -0.81)	-1.63 (-2.36; -0.90)	-1.74 (-2.55; -0.93)
<b>In micro versus normo</b>			
No dropout	-2.84 (-4.13; -1.55)	-2.85 (-4.05; -1.65)	-2.84 (-4.12; -1.56)
Dropout	-3.14 (-4.56; -1.71)	-1.56 (-2.58; -0.54)	-2.92 (-4.17; -1.67)
<b>In macro versus normo</b>			
No dropout	-3.67 (-4.97; -2.37)	-3.66 (-5.02; -2.30)	-3.67 (-4.96; -2.38)
Dropout	-3.84 (-5.29; -2.38)	-1.05 (-2.42; 0.32)	-3.09 (-4.41; -1.78)

CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Adjusted for age and gender.

95% confidence interval: -2.42, 0.32 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/year). Linear regression on individual slopes and linear mixed models provided estimates of the same magnitude likely because most patients (98.5%) had at least two visits (Table 3). In other words, excluding the three patients who had only one measure in the linear regression on individual slopes did not affect its results (Table 4).

## CONCLUSION

Our study illustrates differences and similarities among the results obtained from three different statistical methods commonly used to investigate risk factors of renal function trajectories. More specifically, we compared linear regression on individual slopes, linear mixed models and GEE, all of which can be used for investigating the impact of some baseline characteristics (albuminuria status in our example) on the slope of renal function over time. Our comparison indicates that when no patients dropout of the study, the three methods yield similar results. However, in practice most studies will be prone to dropout of patients for various reasons. Renal replacement therapy initiation and death are the most common causes of dropout when studying renal decline. Because the decision on renal replacement therapy initiation is usually based on the previously observed values of renal function, and thus dropping out of the study for that reason is not completely random, the linear mixed model is the method of choice. Indeed, as illustrated in our study, the results of standard GEE are not robust to such dropout. If GEE is preferred for any reason, the analyst should consider one of its extensions to account for such dropout, such as a weighted version [14]. Linear regression on individual renal function slopes may provide satisfactory estimates, if most patients have at least

three visits. However, the analyst should prefer the linear mixed model, because it accounts for all information including patients with only one renal function assessment, can provide all estimates in a single-stage calculation, can deal with unequal number of measurements per patient and also allows investigating factors associated with baseline values of renal function.

In this illustrative study, we made several simplistic assumptions. For instance, we simulated a small cohort of patients with only limited baseline characteristics to adjust for and without any interactions between them. However, all the points that we raised apply to larger cohorts as well, and GEE or linear mixed models may include several other potential baseline confounders or effect modifiers. We also simulated only annual observed GFR values, even for patients with severely reduced kidney function, which may diverge from clinical practice. However, all analytical models accounted for all individual-specific times of GFR measurements/estimations, so that these GFR assessments do not need to be taken at equally spaced times. Moreover, we simplified all models by assuming linear mean trajectories of GFR over time. Although linearity is usually assumed, some studies have shown that many patients may actually have a non-linear GFR trajectory [15]. Such non-linear trends of the renal function over time can be accommodated both in the linear mixed model and in GEE. For example, Alves *et al.* [5] used a spline function of time in a linear mixed model to describe individual non-linear trends of eGFR over time. The linear mixed model may be extended to account for other particularities of the data at hand. For example, if the distribution of the random effects deviates from normality, as it may be the case when the outcome is GFR, it is possible to transform the outcome variable or to use more appropriate distributions of random effects (see e.g. [16]). Finally, we assumed that dropout was only related to

previous low ‘observed’ GFR values (MAR data). If dropout of the study is not predictable from the observed GFR values, but may depend on ‘unobserved’ ones (MNAR data), then neither standard GEE nor standard mixed models should be used. Instead, a joint modelling approach combining a linear mixed model and a time-to-event model can be used to account for this informative dropout [17]. If the objective is to further identify different subpopulations of trajectories over time, a joint latent class linear mixed model may be used [18].

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are very grateful to Paul Blanche for his contribution to the data simulation program and to Hélène Jacquemin-Gadda and Cécile Proust-Lima for helpful discussions. This work was funded by a grant from the European Community’s Seventh Framework Programme (HEALTH-F2-2009-241544 - SysKid).

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

## REFERENCES

1. Boucquemont J, Heinze G, Jager KJ *et al.* Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes: the state of the art. *BMC Nephrol* 2014; 15: 45
2. Barbour SJ, Er L, Djurdjev O *et al.* Difference in progression of CKD and mortality amongst Caucasian, Oriental Asian and South Asian CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3663–3672
3. Menon V, Katz R, Mukamal K *et al.* Alcohol consumption and kidney function decline in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3301–3307
4. Evans M, Fored CM, Bellocco R *et al.* Acetaminophen, aspirin and progression of advance chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1908–1918
5. Alves TP, Hulgian T, Wu P *et al.* Race, kidney disease progression, and mortality risk in HIV-Infected persons. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2269–2275
6. Agarwal M, Selvan V, Freedman BI *et al.* The relationship between albuminuria and hormone therapy in postmenopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1019–1025
7. Sule AA, Tai DY, Chan SP *et al.* Outcome of blood pressure and renal function in patients with renal artery stenosis after stenting. *Int J Angiol* 2007; 16: 131–134
8. Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY *et al.* Analysis of Longitudinal Data. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 2002
9. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G *et al.* (eds). Longitudinal Data Analysis. New York: Chapman & Hall/CRC, 2008
10. Leffondre K, Jager KJ, Boucquemont J *et al.* Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1806–1814
11. Thi ebaut R, Walker S. When it is better to estimate a slope with only one point. *Q J Med* 2008; 101: 821–824
12. Ravani P, Parfrey P, Gadag V *et al.* Clinical research of kidney diseases V: extended analytic models. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1484–1492
13. Liang KY, Zeger SH. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13–22

14. Robins JM, Rotnitzky A, Zhao LP. Analysis of semiparametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data. *J Am Stat Assoc* 1995; 90: 106–121
15. Li L, Astor BC, Lewis J *et al.* Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 504–512
16. Zhang P, Song PXX, Qu A *et al.* Efficient estimation for patient-specific rates of disease progression using nonnormal linear mixed models. *Biometrics* 2008; 64: 29–38
17. Vonesh EF, Greene TH, Schluchter MD. Shared parameter models for the joint analysis of longitudinal data and event times. *Stat Med* 2006; 25: 143–163
18. Proust-Lima C, S ene M, Taylor JM *et al.* Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: a review. *Stat Methods Med Res* 2014; 23: 74–90

## APPENDIX

### METHOD 1: LINEAR REGRESSION ON INDIVIDUAL SLOPES

In the first stage, the following linear regression model was estimated for each patient  $i$

$$\text{GFR}_{ij} = A_i + B_i t_{ij} + \varepsilon_{ij},$$

where  $t_{ij}$  is the time (in years) of visit  $j$  for patient  $i$ ;  $\text{GFR}_{ij}$  is the GFR value of patient  $i$  at time  $t_{ij}$ ;  $A_i$  is the expected value of GFR at baseline (intercept) for patient  $i$ ;  $B_i$  is the slope of GFR for patient  $i$ , i.e. his/her average change in GFR per year;  $A_i + B_i t_{ij}$  gives the expected value of GFR for patient  $i$  at time  $t_{ij}$ ;  $\varepsilon_{ij}$  is a random deviation about the expected value of GFR at time  $t_{ij}$ . All  $\varepsilon_{ij}$  are assumed to be independent and normally distributed with mean zero and the same variance.

In the second stage, all individual estimated slopes ( $\hat{B}_i$ ) derived from the first stage were used to estimate the following linear regression model:

$$\hat{B}_i = \gamma_0 + \gamma_1 \text{micro}_i + \gamma_2 \text{macro}_i + u_i,$$

where  $\gamma_0$  (intercept) is the mean (population-averaged) slope of GFR in normoalbuminuric patients at baseline;  $\gamma_1$  is the mean (population-averaged) difference in GFR slopes between micro- and normoalbuminuric patients at baseline;  $\gamma_2$  is the mean (population-averaged) difference in GFR slopes between macro- and normoalbuminuric patients at baseline;  $u_i$  is a random deviation of patient  $i$  about the mean (population-averaged) GFR slope. All  $u_i$  are assumed to be independent and normally distributed with mean zero and identical variance.

### METHOD 2: GENERALIZED ESTIMATING EQUATIONS

In the GEE model, the general equation expressing the expected (i.e. mean or predicted) value of GFR at visit  $j$  for a patient  $i$  with a given baseline albuminuria status, age and gender is given by

$$E(\text{GFR}_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 \text{micro}_i + \beta_2 \text{macro}_i + \beta_3 t_{ij} + \beta_4 \text{micro}_i \times t_{ij} + \beta_5 \text{macro}_i \times t_{ij} + \beta_6 \text{age}_i + \beta_7 \text{gender}_i.$$



From this equation, it is possible to write the expected GFR value at time  $t_{ij}$  for a patient with a given gender, age and albuminuria status at baseline. For example,

For a normoalbuminuric male aged 65 years at baseline:

$$E(\text{GFR}_{ij} \mid \text{micro} = 0, \text{macro} = 0, \text{gender} = 0, \text{age} = 65, t_{ij}) \\ = \beta_0 + \beta_3 t_{ij} + 65\beta_6.$$

For a microalbuminuric male aged 65 years at baseline:

$$E(\text{GFR}_{ij} \mid \text{micro} = 1, \text{macro} = 0, \text{gender} = 0, \text{age} = 65, t_{ij}) \\ = \beta_0 + \beta_1 + (\beta_3 + \beta_4)t_{ij} + 65\beta_6.$$

For a macroalbuminuric male aged 65 years at baseline:

$$E(\text{GFR}_{ij} \mid \text{micro} = 0, \text{macro} = 1, \text{gender} = 0, \text{age} = 65, t_{ij}) \\ = \beta_0 + \beta_2 + (\beta_3 + \beta_5)t_{ij} + 65\beta_6.$$

From these examples, one can deduce the following interpretation of regression coefficients of interest:

$\beta_1$  is the mean (population-averaged) difference in GFR at baseline ( $t_{ij} = 0$ ) between micro- and normoalbuminuric patients of the same gender and age at baseline.

$\beta_2$  is the mean (population-averaged) difference in GFR at baseline ( $t_{ij} = 0$ ) between macro- and normoalbuminuric patients of the same gender and age at baseline.

$\beta_3$  is the mean (population-averaged) slope of GFR in normoalbuminuric patients at baseline.

$\beta_4$  is the mean (population-averaged) difference in GFR slopes between micro- and normoalbuminuric patients at baseline.

$\beta_5$  is the mean (population-averaged) difference in GFR slopes between macro- and normoalbuminuric patients at baseline.

### METHOD 3: LINEAR MIXED MODEL

In the linear mixed model, the general equation expressing the observed value of GFR at visit  $j$  for a patient  $i$  with a given baseline albuminuria status, age and gender is given by:

$$\text{GFR}_{ij} = (\beta_0 + u_{0i}) + \beta_1 \text{micro}_i + \beta_2 \text{macro}_i + (\beta_3 + u_{1i})t_{ij} \\ + \beta_4 \text{micro}_i \times t_{ij} + \beta_5 \text{macro}_i \times t_{ij} + \beta_6 \text{age}_i \\ + \beta_7 \text{gender}_i + e_{ij},$$

where all the fixed effects  $\beta$  have the same population-averaged interpretation as in linear GEE (Method 2).  $u_{0i}$  is a random deviation of patient  $i$  about the population-averaged baseline GFR in patients with identical baseline characteristics. All  $u_{0i}$  are assumed to be independent and normally distributed with mean zero and the same variance.  $u_{1i}$  is a random deviation of patient  $i$  about the population-averaged slope of GFR, i.e. about  $\beta_3$  for normoalbuminuric;  $\beta_3 + \beta_4$  for microalbuminuric and  $\beta_3 + \beta_5$  for macroalbuminuric patients at baseline. All  $u_{1i}$  are assumed to be independent and normally distributed with mean zero and with the same variance. They are further assumed to be either independent or dependent of  $u_{0i}$  (i.e. using either a diagonal or an unstructured covariance matrix for the random effects).  $e_{ij}$  is a random error at time  $t_{ij}$ . All  $e_{ij}$  are assumed to be independent and normally distributed with mean zero and identical variance.

Received for publication: 7.7.2014; Accepted in revised form: 30.8.2014



## 5.3 Utilisation du modèle linéaire mixte pour étudier

### l'évolution du DFG chez les patients atteints par le VIH

Dans ce travail, j'ai collaboré avec Frédéric-Antoine Dauchy, clinicien au CHU de Pellegrin, et Sylvie Lawson-Ayayi, du Groupe d'Epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine, afin d'analyser l'évolution de la fonction rénale chez les patients atteints par le VIH, et étudier plus particulièrement son association avec un traitement anti-rétroviral, le ténofovir, ainsi qu'avec la protéinurie. Pour ce travail, j'ai également consulté Cécile Proust-Lima, chercheuse dans l'équipe biostatistique spécialisée dans les analyses longitudinales, pour définir le modèle à utiliser car il fallait prendre en compte les changements de traitement des patients au cours du temps, et donc utiliser un modèle linéaire mixte assez complexe. J'ai réalisé ce travail en autonomie par rapport à Karen qui m'avait mise en contact avec Frédéric-Antoine Dauchy puis qui n'est intervenue que sur la discussion des résultats et leurs interprétations. Il est encore en cours et fera l'objet d'un article.

#### 5.3.1 Introduction

L'amélioration des traitements anti-rétroviraux a considérablement augmenté le pronostic vital des patients atteints par le VIH. Vivants plus longtemps, ils sont néanmoins plus susceptibles de subir les effets secondaires des traitements ou certaines complications. Parmi elles, les dysfonctions rénales sont une part importante de morbi-mortalité (Scarpino *et al.*, 2013). Il apparait donc essentiel de bien caractériser les facteurs favorisant le déclin rénal, et notamment d'évaluer l'impact du traitement anti-rétroviral sur ce déclin (Maggi *et al.*, 2014; Tourret *et al.*, 2013; Morlat *et al.*, 2013). Le premier objectif de ce travail consistait donc à évaluer l'effet de la prise de ténofovir (TDF) sur l'évolution du DFG au cours du temps.

Plusieurs études se sont aussi intéressées à identifier les facteurs, liés au VIH ou non, associés à la présence d'une protéinurie et à son type, glomérulaire ou tubulaire (Gravemann *et al.*, 2014; Reynes *et al.*, 2013). Cependant, bien que la protéinurie soit elle-même associée à la fonction rénale, peu d'études se sont intéressées à l'impact du type de protéinurie sur la trajectoire de la fonction rénale chez les patients VIH. Il s'agissait du second objectif de ce travail. Nous nous sommes aussi intéressés à l'impact du niveau de la protéinurie sur l'évolution future du DFG.

### 5.3.2 Méthodes

#### Variable dépendante

Le DFG (en mL/min/1,73m<sup>2</sup>) a été estimé à l'inclusion dans la cohorte TAHIVA puis à chaque nouvelle visite du patient grâce à l'équation du MDRD (introduite dans le chapitre 1).

#### Variables d'exposition

Nos variables d'exposition concernant le traitement anti-rétroviral étaient la prise ou non de TDF et la durée cumulée d'exposition au TDF (en années). Le changement de traitement nous a permis de définir pour chaque patient des périodes de traitement. Cela est illustré sur la figure 5.1. Prenons l'exemple d'un patient qui a son DFG estimé à chaque visite de suivi. A chacune de ses visites, le patient est dans une période de traitement spécifique, définie par la prise ou non de TDF. Le début de chaque période est défini par l'arrêt ou par la (re)prise du TDF. Notons que si on trouve une association entre la prise de TDF sur une période donnée et le niveau de DFG au début de cette période, alors cela pourrait s'expliquer par le fait que c'est le niveau de DFG qui participerait au choix de mise sous TDF, et non par un effet de la prise de TDF à un moment donné sur le niveau de DFG au même moment. Au début de chaque période de traitement, on calcule la durée cumulée d'exposition au TDF qui est actualisée à chaque début de période suivante, et reste donc constante entre le début et la fin d'une période de traitement.

Le type et le niveau de protéinurie ont été identifiés à l'inclusion. Afin de définir le type de protéinurie, glomérulaire ou tubulaire, nous avons utilisé le schéma de la figure 5.2. Une protéinurie était considérée comme importante si le rapport protéinurie/créatininurie était supérieur à 0,1 g/mmol ou si le rapport albuminurie/créatininurie était supérieur à 70 mg/mmol. Cette mesure n'a été réalisée qu'à l'inclusion dans la cohorte, elle a donc été considérée constante tout au long de la période de suivi des patients.

#### Variables d'ajustement

Les caractéristiques des patients prises en compte dans l'analyse étaient liées ou non au VIH. Les variables qui étaient actualisées à chaque changement de traitement, et donc



à chaque début de nouvelle période de traitement, étaient : l'âge (en années), le temps depuis le diagnostic du VIH (en années), le stade de la maladie (SIDA ou non SIDA), la charge virale (en copies/mL), le taux de CD4 (en cellules/mm<sup>3</sup>), le taux d'hémoglobine (en g/dL), la présence d'une pathologie cardio-vasculaire (définie par la présence d'une hypertension ou des antécédents de maladie cardiaque), associée ou non à la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), la présence d'une dyslipidémie et le tabagisme. Les autres caractéristiques étaient soit des caractéristiques non dépendantes du temps tel que le sexe ou le groupe de contamination pour le VIH, soit des caractéristiques recueillies seulement à l'inclusion dans l'étude : l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'une hépatite B, la présence d'une hépatite C et la présence d'un diabète sucré.

### Modélisation

Comme indiqué précédemment, le suivi de chaque patient a été décomposé en autant de périodes qu'il a eu de changements de traitement (voir figure 5.1). Le modèle avec seulement le temps comme covariable s'écrit :

$$\text{mDFG}_{ipj} = (\beta_0 + b_{0i} + \gamma_{0ip}) + (\beta_1 + \gamma_{1ip})t_{ipj} + \epsilon_{ipj} \quad \text{où} \quad \begin{cases} \epsilon_{ipj} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2) \\ b_{0i} \sim N(0, \sigma_b^2) \\ (\gamma_{0ip}, \gamma_{1ip})^\top \sim N\left(0, \begin{bmatrix} \sigma_{\gamma_0}^2 & \sigma_{\gamma_{01}} \\ \sigma_{\gamma_{01}} & \sigma_{\gamma_1}^2 \end{bmatrix}\right) \end{cases}$$

où

- $\text{mDFG}_{ipj}$  est la  $j^{\text{ème}}$  ( $j = 1, \dots, n_{ip}$ ) valeur du DFG mesuré chez le  $i^{\text{ème}}$  individu ( $i = 1, \dots, n$ ) durant sa  $p^{\text{ème}}$  période de traitement ( $p = 1, \dots, n_i$ ) au temps  $t_{ipj}$  (en années);
- $\beta_0 + b_{0i} + \gamma_{0ip}$  est la valeur du DFG du patient  $i$  au début de sa  $p^{\text{ème}}$  période de traitement (voir figure 5.3);
- $\beta_1 + \gamma_{1ip}$  est la pente annuelle du DFG (en mL/min/1,73m<sup>2</sup>/an) du patient  $i$  durant sa  $p^{\text{ème}}$  période de traitement;
- $\beta_0$  représente la valeur moyenne du DFG mesuré au début d'une période de traitement, toutes périodes de traitement confondues;
- $\beta_1$  est la pente d'évolution moyenne du DFG dans la population (en mL/min/1,73m<sup>2</sup>/an), toutes périodes de traitement confondues;

- $b_{0i} + \gamma_{0ip}$  est l'écart de l'intercept du patient  $i$  par rapport à l'intercept moyen  $\beta_0$ , avec  $b_{0i}$  l'écart toutes périodes confondues, et  $\gamma_{0ip}$  l'écart spécifique à la  $p^{\text{ème}}$  période de traitement (voir figure 5.3) ;
- $\gamma_{1ip}$  est l'écart entre la pente spécifique du patient  $i$  à sa  $p^{\text{ème}}$  période de traitement et la pente globale de tous les patients toutes périodes confondues  $\beta_1$  ;
- Les erreurs de mesures  $\epsilon_{ij}$  suivent une loi normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma_\epsilon^2$ . Elles sont indépendantes entre elles et sont indépendantes des effets aléatoires, quel que soit  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ).

La figure 5.3 représente une illustration graphique des effets fixes et des effets aléatoires pour le patient de la figure 5.1. Les trajectoires moyennes du DFG sont supposées être linéaires à l'intérieur de chaque période de traitement. Notons que l'utilisation d'une fonction quadratique du temps n'a pas donné un meilleur ajustement aux données.

Afin d'étudier l'impact des différents facteurs (prise de TDF, durée cumulée de TDF, type et niveau de protéinurie à l'inclusion) sur la pente du DFG, nous avons introduit dans des modèles spécifiques à chaque facteur des termes d'interaction entre le facteur étudié et le temps. L'hypothèse de linéarité a été vérifiée pour l'ensemble des variables quantitatives. Toutes les variables et interactions avec une p-value associée inférieure à 0,20 ont été incluses dans un modèle complet initial. Une procédure pas-à-pas descendante a été utilisée pour obtenir le modèle final.

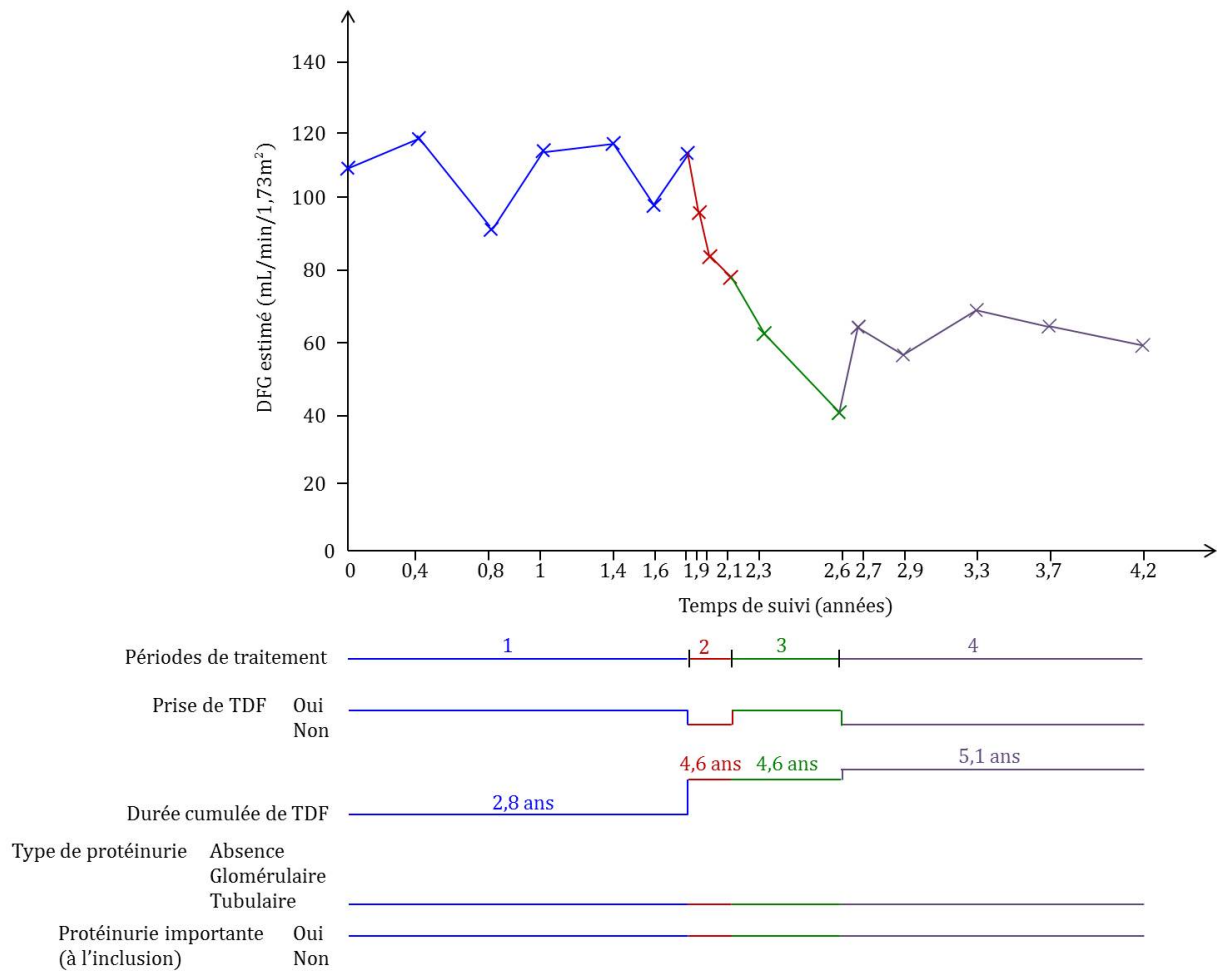


FIGURE 5.1 – Illustration de la prise en compte des différentes périodes de traitement et de l’actualisation des variables d’exposition au cours du temps, pour un patient ayant déjà cumulé 2,8 ans d’exposition au ténofovir à l’inclusion

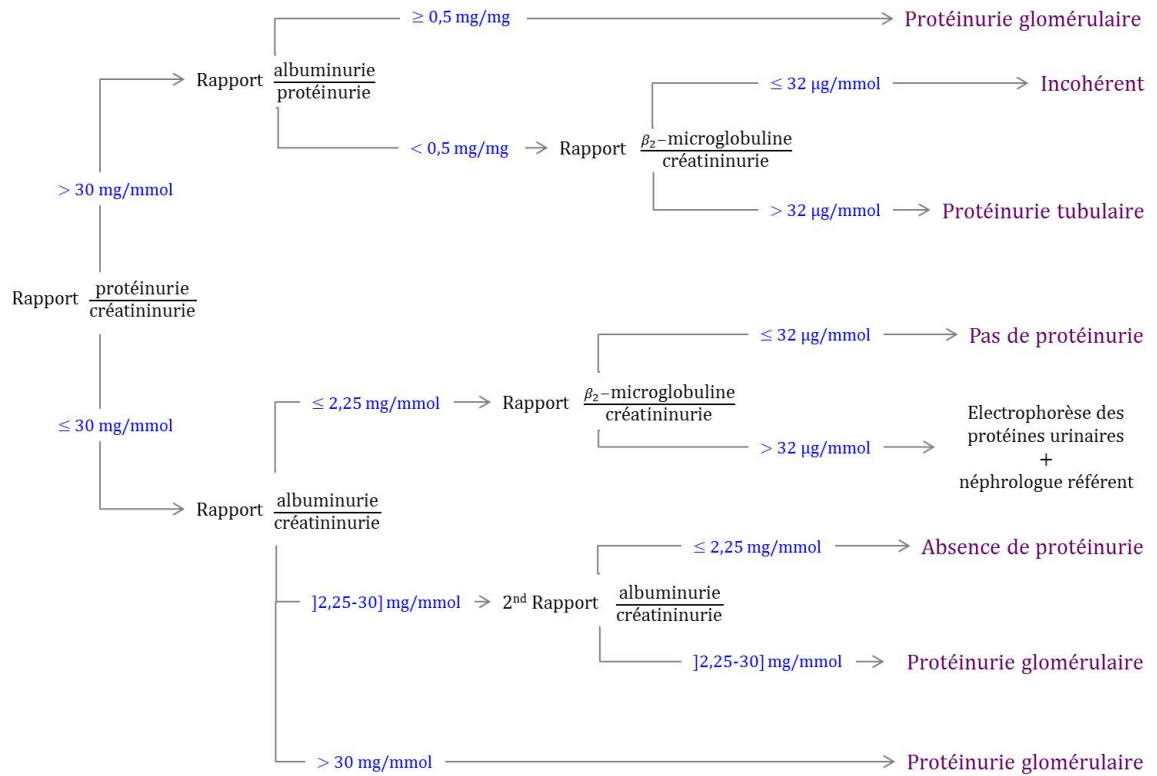


FIGURE 5.2 — Critères de définition des différents types de protéinurie

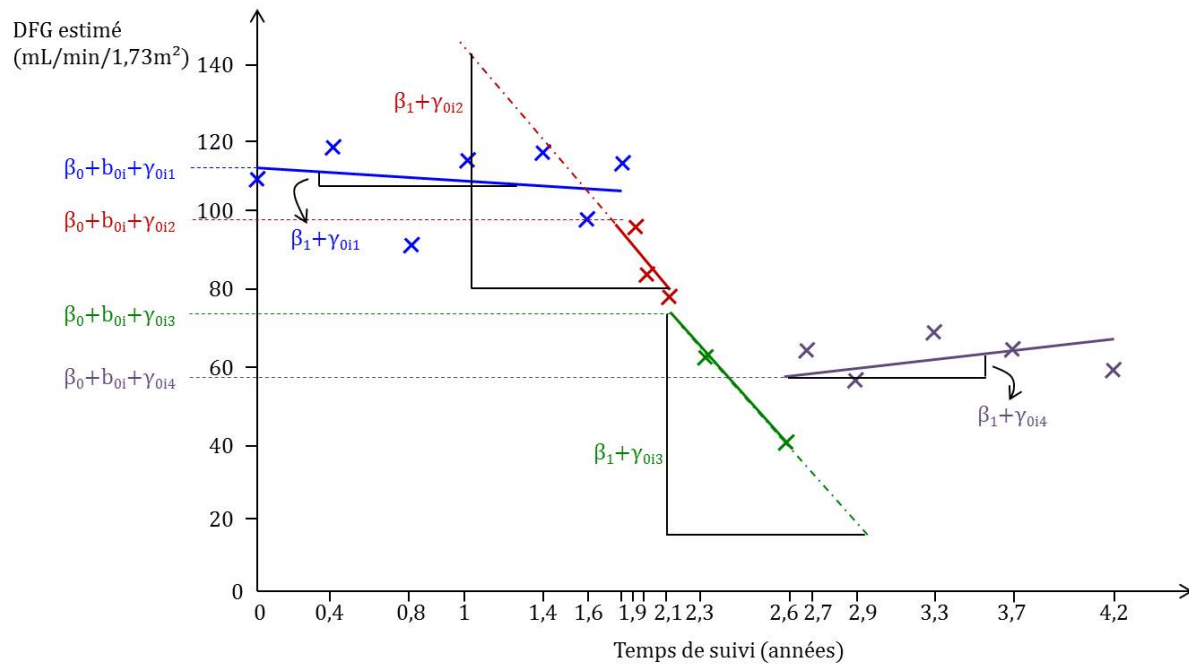


FIGURE 5.3 – Illustration de l'interprétation des effets aléatoires

### 5.3.3 Résultats

#### Descriptif de la population

Les caractéristiques des 395 patients de TAHIVA sont présentées dans le tableau 5.1. En moyenne, les sujets ont eu 1,56 périodes de traitement au cours de leur suivi, avec en moyenne 5,96 mesures sur chaque période. 30 sujets (7,9%) étaient atteints d'un type de protéinurie glomérulaire et 41 (10,8%) avaient une protéinurie tubulaire. Une protéinurie importante a été retrouvée chez 12 (3,2%) sujets. A l'inclusion dans l'étude, 224 (56,7%) patients prenaient du TDF. Chez l'ensemble des sujets, la durée cumulée moyenne d'exposition au TDF était de 2 ans.

TABLE 5.1 – Caractéristiques des patients inclus dans TAHIVA

Variables	n (%)	Moyenne (Std)	Percentiles		
			25 <sup>ème</sup>	50 <sup>ème</sup>	75 <sup>ème</sup>
<b>Variables de suivi</b>					
Nombre de visites	395 (100,0)	11,0 (4,7)	8,0	10,0	13,0
Nombre de périodes de traitement	395 (100,0)	1,6 (0,8)	1,0	1,0	2,0
Nombre de mesures par périodes	618 (-)	6,0 (4,0)	3,0	6,0	8,0
Temps de suivi (années) <sup>a</sup>	392 (99,2)	3,2 (0,7)	2,7	3,2	3,6
<b>Variables mesurées à l'inclusion</b>					
Valeur du DFG estimé (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	395 (100,0)	99,6 (23,7)	84,3	99,4	115,1
Prise de TDF	Non	171 (43,3)			
	Oui	224 (56,7)			
Durée cumulée d'exposition au TDF (années)	395 (100,0)	2,0 (2,0)	0,0	1,4	3,5
Type de protéinurie	Glomérulaire	30 (7,9)			
	Tubulaire	41 (10,8)			
Protéinurie importante	Non	369 (96,8)			
	Oui	12 (3,2)			
Age (années)	395 (100,0)	48,6 (9,8)	42,8	47,6	54,4
Sexe	Hommes	298 (75,4)			
	Femmes	97 (24,6)			
Indice de masse corporelle	Normal/Surpoids	331 (87,8)			
	Maigre	34 (9,0)			
	Obèse	12 (3,2)			
Hépatite B	Non	371 (94,4)			
	Oui	22 (5,6)			
Hépatite C	Non	309 (80,5)			
	Oui	75 (19,5)			
Temps depuis le diagnostic du VIH	395 (100,0)	13,3 (6,3)	8,4	14,3	18,6
Groupe de contamination	Autre	346 (87,6)			
	Toxicomane	49 (12,4)			
Stade de la maladie	Non SIDA	308 (78,0)			
	SIDA	87 (22,0)			
Charge virale (copies/mL)	[0-40]	298 (79,7)			
	>40	76 (20,3)			
Taux de CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> )	≥500	174 (46,8)			
	[350-500[	110 (29,6)			
	<350	88 (23,6)			
Taux d'hémoglobine (g/dL)	360 (91,1)	14,2 (1,4)	13,4	14,2	15,1
Pathologie cardio-vasculaire <sup>b</sup>	Non	349 (88,4)			
	Oui sans IEC	25 (6,3)			
	Oui avec IEC	21 (5,3)			
Diabète sucré	Non	349 (88,4)			
	Oui	46 (11,6)			
Dyslipidémie	Non	259 (65,6)			
	Oui	136 (34,4)			
Tabagisme	Non	182 (49,9)			
	Oui	183 (50,1)			

<sup>a</sup>Pour les sujets ayant eu au moins deux visites<sup>b</sup>Définie par la présence d'une hypertension ou des antécédents de maladie cardiaque

### Évolution de la fonction rénale

Aucune interaction avec le temps n'est retrouvé par rapport à la prise de TDF ou à la durée cumulée d'exposition au TDF. Il n'y a pas non plus d'interaction avec le temps par rapport au type de protéinurie. On retrouve une interaction avec le temps seulement pour le fait d'avoir ou non une protéinurie importante. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.2. Le modèle final était donc le suivant :

$$\begin{aligned} \text{mDFG}_{ipj} = & (\beta_0 + b_{0i} + \gamma_{0ip}) + (\beta_1 + \gamma_{1ip})t_{ipj} \\ & + \beta_2 \text{glomérulaire}_i + \beta_3 \text{tubulaire}_i \\ & + \beta_4 \text{prot. importante}_i + \beta_5 (\text{prot. importante}_i) \times t_{ipj} \\ & + \beta_6 \text{TDF}_{ip} + \beta_7 \text{durée TDF}_{ip} \\ & + \beta_8 \text{âge}_{ip} + \epsilon_{ipj} \end{aligned} \quad \text{où} \quad \begin{cases} \epsilon_{ipj} \sim N(0, \sigma_\epsilon^2) \\ b_{0i} \sim N(0, \sigma_b^2) \\ \begin{pmatrix} \gamma_{0ip} \\ \gamma_{1ip} \end{pmatrix} \sim N\left(0, \begin{bmatrix} \sigma_{\gamma_0}^2 & \sigma_{\gamma_{01}} \\ \sigma_{\gamma_{01}} & \sigma_{\gamma_1}^2 \end{bmatrix}\right) \end{cases}$$

où

- $\beta_0$  n'a aucune interprétation clinique pertinente ;
- $\beta_1$  est la pente moyenne sur toutes les périodes de traitement confondues des patients n'ayant pas de protéinurie ou ayant une protéinurie non importante ;
- $\beta_1 + \beta_5$  est la pente moyenne sur toutes les périodes de traitement confondues des patients ayant une protéinurie importante (glomérulaire ou tubulaire) ;
- $\beta_2$  est la différence moyenne de DFG au début d'une période de traitement entre les patients ayant une protéinurie glomérulaire faible et ceux n'ayant pas de protéinurie ;
- $\beta_3$  est la différence moyenne de DFG au début d'une période de traitement entre les patients ayant une protéinurie tubulaire faible et ceux n'ayant pas de protéinurie ;
- $\beta_4$  est la différence moyenne de DFG au début d'une période de traitement entre les patients ayant une protéinurie importante et ceux ayant une protéinurie non importante (quel que soit le type de protéinurie) ou absente ;
- $\beta_6$  est la différence moyenne de DFG au début d'une période de traitement entre les patients démarrant du TDF et ceux arrêtant le TDF au début de la période ;
- $\beta_7$  est la différence moyenne de DFG au début d'une période de traitement pour une augmentation de une année de la durée cumulée d'exposition au TDF au début de la période ;
- $\beta_8$  est la différence moyenne de DFG au début d'une période de traitement pour une augmentation de une année de l'âge du patient au début de la période.

La présence d'une protéinurie importante est associée à une augmentation du DFG au cours du temps, avec une pente moyenne de  $6,18 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{an}$  (IC95% $[2,71 ; 9,65]$ ) (toutes périodes confondues), comparée à une pente de  $0,94 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{an}$  (IC95% $[0,33 ; 1,53]$ ) chez les patients avec une protéinurie non importante ou sans protéinurie.

Comparée à une absence de protéinurie, la présence d'une protéinurie glomérulaire à l'inclusion, que la protéinurie soit importante ou non, est associée à un niveau moyen de DFG significativement plus bas au début de la période de traitement. Plus précisément, les patients ayant une protéinurie glomérulaire non importante ont un DFG en début de période de traitement en moyenne plus bas de  $7,7 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC95% $[-15,3 ; -0,2]$ ) sur toutes les périodes de traitement confondues, par rapport à ceux qui n'avaient pas de protéinurie à l'inclusion. La différence est plus importante pour ceux qui ont une protéinurie importante, avec un DFG moyen plus bas de  $32,7 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC95% $[-46,2 ; -19,2]$ ). De même, pour ceux qui ont une protéinurie tubulaire importante à l'inclusion, le DFG moyen au début d'une nouvelle période de traitement est plus bas de  $30,7$ , (IC95% $[-42,6 ; -18,8]$ ) par rapport aux patients sans protéinurie, toutes périodes de traitement confondues.

La prise de TDF au début de la période de traitement, comparée à la non prise du TDF, n'était pas significativement associée au niveau moyen de DFG au début de la période. L'augmentation d'une année de la durée cumulée d'exposition au TDF en début de période de traitement était significativement associée à un DFG moyen plus bas de  $1,27 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC95% $[-2,14 ; -0,41]$ ) au même moment.

Hormis l'âge, aucune des variables d'ajustement ou de confusion potentielles n'a montré une association significative avec le niveau moyen du DFG au début de la période de traitement ou avec la pente de DFG durant la période. Pour une augmentation d'une année de l'âge au début de la période de traitement, le DFG moyen au même moment est significativement plus bas de  $0,81 \text{ mL/min/1,73m}^2$  (IC95% $[-1,02 ; -0,60]$ ).

#### 5.3.4 Discussion

Seule la présence d'une protéinurie importante à l'inclusion était significativement associée à la pente du DFG, toutes périodes de traitement confondues. Les patients ayant une



TABLE 5.2 – Effets ajustés estimés des variables sur le niveau moyen de DFG au début d’une période de traitement et sur la pente de DFG durant la période de traitement

Variable	Valeur estimée	(IC95%)
<b>Différence moyenne de DFG mesuré en début de période de traitement</b>		
Age au début de la période de traitement (pour une augmentation d’une année)	-0,81	(-1,02 ; -0,60)
Type de protéinurie		
Absence	Réf.	
Glomérulaire		
Protéinurie non importante à l’inclusion	-7,74	(-15,29 ; -0,20)
Protéinurie importante à l’inclusion	-32,69	(-46,23 ; -19,15)
Tubulaire		
Protéinurie non importante à l’inclusion	-5,72	(-12,96 ; 1,52)
Protéinurie importante à l’inclusion	-30,67	(-42,59 ; -18,75)
Prise de TDF au début de la période de traitement		
Non	Réf.	
Oui	-1,87	(-4,33 ; 0,60)
Durée cumulée d’exposition au TDF au début de la période de traitement (pour une augmentation d’une année)	-1,27	(-2,14 ; -0,41)
<b>Pente moyenne de DFG mesuré durant une année de traitement</b>		
Protéinurie non importante à l’inclusion	0,94	(0,33 ; 1,53)
Protéinurie importante à l’inclusion	6,18	(2,71 ; 9,65)

protéinurie importante avaient un DFG qui s’améliorait au cours du temps comparés aux autres patients, qui ont tendance à rester stables. Cela pourrait s’expliquer par la prise en charge des patients protéinuriques. Dans cette étude, on disposait seulement de la mesure de la protéinurie à l’inclusion. On peut supposer que la prise en charge des patients leur a permis de maîtriser cette protéinurie, permettant ainsi une amélioration de leur fonction rénale.

On ne retrouve pas d’association entre la prise de TDF sur une période de traitement donnée et la pente du DFG sur cette période. Cependant, une augmentation de la durée cumulée d’exposition au TDF au début de cette période était associée à un DFG moyen plus bas sur cette période. Il pourrait s’agir d’un effet néphrotoxique du TDF, déjà suggéré dans la littérature (Flandre *et al.*, 2011; Horberg *et al.*, 2010; Mocroft *et al.*, 2010; Fafin *et al.*, 2012). La toxicité ne serait pas immédiate, expliquant qu’on ne retrouve pas d’effet

de la prise de TDF mais un effet de l'exposition différé, sur le long terme.

L'ensemble de ce travail fera l'objet d'un article.

## 5.4 Identification de sous-populations de trajectoires de la fonction rénale

Dans le contexte de la MRC, plusieurs auteurs ont déjà suggéré ou montré que différents profils de trajectoires du DFG existent (O'Hare *et al.*, 2012; Weis *et al.*, 2013; Lemley *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2012; De Beaudrap *et al.*, 2010; Garre *et al.*, 2008). Différentes méthodes statistiques peuvent être utilisées pour identifier ces sous-populations. En particulier, O'Hare *et al.* (2012) ont utilisé une méthode appelée "latent class growth analysis". Néanmoins, cette méthode ne prend pas en compte la corrélation entre les mesures d'un même patient, contrairement au modèle mixte à classes latentes. L'utilisation de ce modèle peut donc être appropriée pour tenter d'identifier différents profils d'évolution de la fonction rénale. L'objectif de cette partie de la thèse était donc d'illustrer l'utilisation du modèle linéaire mixte à classes latentes (objectif 5) afin d'identifier différents profils de trajectoires d'évolution du DFG, à partir d'une illustration chez les patients de la cohorte NephroTest.

### 5.4.1 Le modèle linéaire mixte à classes latentes

Le modèle linéaire mixte suppose que la population est homogène, c'est-à-dire qu'il existe une seule trajectoire moyenne parmi les individus, avec des déviations individuelles modélisées par les effets aléatoires. Le modèle linéaire mixte à classes latentes permet de relâcher cette hypothèse en considérant que la population est hétérogène et constituée de plusieurs sous-groupes : les classes latentes (McCulloch *et al.*, 2002; Muthen et Shedden, 1999; Bauer et Curran, 2003; Verbeke et Lesaffre, 1996). Ces sous-groupes ne sont pas *a priori* caractérisables par une variable explicative, d'où l'utilisation du terme "latent". Autrement dit, on suppose dans ce modèle que la population est divisée en plusieurs classes, chacune ayant un profil de trajectoire du DFG spécifique ; mais ces classes ne peuvent pas être identifiées *a priori* selon les caractéristiques connues des patients. L'utilisation du modèle à classes latentes peut donc être appropriée pour tenter d'identifier ces profils.

Les aspects théoriques du modèle sont présentés ci-après.

Soit une population de  $N$  patients qui peut être divisée en un nombre fini  $G$  de sous-groupes homogènes. L'appartenance à une classe latente pour chaque patient  $i$  est définie par une variable latente catégorielle  $c_i$  qui vaut  $g$  si le patient appartient à la classe latente  $g$  ( $g = 1, \dots, G$ ). Chaque probabilité individuelle  $\pi_{ig}$  d'appartenir à la classe  $g$  est modélisée par un modèle de regression logistique multinomial. Il s'agit de la première partie du modèle.

$$\pi_{ig} = P(c_i = g | X_{1i}) = \frac{e^{\xi_{0g} + \mathbf{X}_{1i}^\top \boldsymbol{\xi}_{1g}}}{\sum_{l=1}^G e^{\xi_{0l} + \mathbf{X}_{1i}^\top \boldsymbol{\xi}_{1l}}},$$

où  $\xi_{0g}$  est l'intercept de la classe  $g$  et  $\boldsymbol{\xi}_{1g}$  le vecteur des paramètres spécifiques à la classe  $g$  associés au vecteur  $\mathbf{X}_{1i}$  des variables explicatives (non-dépendantes du temps). Pour l'identifiabilité du modèle (c'est-à-dire pour permettre l'estimation des paramètres),  $\xi_{0G} = 0$  et  $\boldsymbol{\xi}_{1G} = \mathbf{0}$ .

La seconde partie du modèle est la trajectoire du DFG au sein de chaque classe. Etant donné la classe  $g$ , la trajectoire du DFG est décrite par un modèle linéaire mixte standard, comme décrit dans la section 5.1. Sachant  $c_i = g$ ,  $\text{mDFG}_{ij}$  est défini par :

$$\text{mDFG}_{ij|c_i=g} = \mathbf{X}_{2ij}^\top \boldsymbol{\beta} + \mathbf{X}_{3ij}^\top \boldsymbol{\zeta}_g + \mathbf{Z}_{ij}^\top \mathbf{b}_i + \epsilon_{ij},$$

où

- $\boldsymbol{\beta}$  est le vecteur des effets fixes communs aux classes associés au vecteur des variables explicatives  $\mathbf{X}_{2ij}$ . Chaque variable du vecteur  $\mathbf{X}_{2ij}$  aura un effet commun à toutes les classes sur la trajectoire du DFG ;
- $\boldsymbol{\zeta}_g$  est le vecteur des effets fixes spécifiques aux classes associés au vecteur des variables explicatives  $\mathbf{X}_{3ij}$ . Chaque variable du vecteur  $\mathbf{X}_{3ij}$  aura un effet spécifique à chaque classe sur la trajectoire du DFG. Il ne doit pas y avoir de variables communes entre les vecteurs  $\mathbf{X}_{2ij}$  et  $\mathbf{X}_{3ij}$  ;
- Le vecteur  $\mathbf{Z}_{ij}$  est associé aux vecteurs d'effets aléatoires  $\mathbf{b}_i$ . Ces effets sont distribués identiquement et indépendamment suivant une loi normale de moyenne  $\mu_g$  et de matrice de covariance  $\mathbf{B}_g$ . Comme dans le modèle mixte standard décrit précédemment, cette matrice peut être diagonale ou non structurée. On peut également faire l'hypothèse d'une variance égale entre les classes latentes (la variabilité est supposée être la

même dans toutes les classes) ou proportionnelle d’une classe à l’autre (la variabilité est alors différente dans chacune des classes) ;

- Les erreurs  $\epsilon_{ij}$  suivent une loi normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma_\epsilon^2$ . Elles peuvent être ou non indépendantes entre elles et sont indépendantes des  $\mathbf{b}_i$ , quel que soit  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ).

La version simplifiée de ce modèle dans le cas où il n’y a pas de covariable autre que le temps, qui est modélisé par une fonction linéaire, est présentée en appendice de l’article inclut à la fin de ce chapitre. L’estimation des paramètres du modèle se fait par maximum de vraisemblance. A cause des maxima locaux, différents vecteurs des valeurs initiales des paramètres du modèle doivent être testés afin de permettre la convergence du modèle vers le maximum optimal de la vraisemblance.

#### 5.4.2 Stratégie de modélisation

Comme on l’a vu dans la définition du modèle, beaucoup de choix sont à faire quand on veut mener ce type d’analyse :

- Le nombre de classes maximum  $G$  que l’on souhaite investiguer doit être fixé *a priori*. Comme ce nombre est inconnu, plusieurs modèles doivent être estimés, chacun avec un nombre de classes différent. Le nombre de classes permettant le meilleur ajustement aux données et offrant les résultats les plus pertinents cliniquement sera choisi. Afin de comparer la qualité de l’ajustement aux données des différents modèles, on peut utiliser le Bayesian Information Criterion (BIC) (Bauer et Curran, 2003). Plus il est petit, meilleur est le modèle ;
- Dans la partie longitudinale du modèle, il est nécessaire de spécifier la structure des effets aléatoires : matrice de covariance diagonale ou non structurée et variance des effets aléatoires spécifique ou non aux classes. En choisissant une variance des effets aléatoires spécifique aux classes, alors on autorise une variabilité différente entre les classes. On peut faire cette hypothèse si on considère par exemple que la variabilité est différente dans les classes avec un haut niveau de DFG, comparées aux classes avec un bas niveau de DFG. L’Akaike information criterion (AIC) est un exemple de critère pour choisir la structure de covariance des effets aléatoires ;
- Concernant les variables explicatives dans le modèle, il faut choisir si on en inclut dans le modèle, et si oui dans quelle(s) partie(s). Si des variables sont incluses dans

la partie longitudinale, il faut également décider si on spécifie des effets communs ou spécifiques aux classes. Le choix de l'inclusion des variables dans le modèle dépend de l'objectif de l'analyse. Dans notre travail, aucune variable n'a été incluse dans le modèle puisque notre objectif était purement descriptif, on souhaitait donc que le modèle identifie les trajectoires sans fournir d'*a priori* par rapport à l'effet des variables sur l'appartenance aux classes ou sur les profils d'évolution du DFG.

### 5.4.3 Qualité de discrimination du modèle

Une façon d'évaluer les résultats du modèle à classes latentes est d'évaluer sa capacité à discriminer les sujets. A partir des estimations du modèle, on va pouvoir calculer *a posteriori* pour chaque sujet sa probabilité d'appartenir à une classe latente, sachant les observations de ce sujet. Le patient peut ensuite être affecté à la classe latente à laquelle il a la plus grande probabilité d'appartenir. Cette classification *a posteriori* va permettre d'évaluer la qualité de la discrimination du modèle. Une des options possibles pour faire cela est d'utiliser la table de classification. Pour chaque classe latente  $g$ , on calcule la moyenne sur tous les sujets affectés à cette classe de leur probabilité *a posteriori* d'appartenir à cette classe (diagonale du tableau 5.3). On calcule également la moyenne des probabilités d'appartenir aux autres classes que celle dans laquelle ils ont été affectés (hors diagonale). La capacité discriminante du modèle est bonne si les moyennes dans la diagonale du tableau sont proches de 1, tandis que celles hors diagonale sont proches de 0.

TABLE 5.3 – Table de classification du modèle mixte à classes latentes

Classification finale	Nombre de sujets	Moyennes des probabilités d'appartenance aux classes				
		1	...	$g$	...	$G$
1	$N_1$	$\frac{1}{N_1} \sum_{i=1}^{N_1} \hat{\pi}_{i1}$	...	$\frac{1}{N_1} \sum_{i=1}^{N_1} \hat{\pi}_{ig}$	...	$\frac{1}{N_1} \sum_{i=1}^{N_1} \hat{\pi}_{iG}$
⋮		⋮		⋮		⋮
$g$	$N_g$	$\frac{1}{N_g} \sum_{i=1}^{N_g} \hat{\pi}_{i1}$	...	$\frac{1}{N_g} \sum_{i=1}^{N_g} \hat{\pi}_{ig}$	...	$\frac{1}{N_g} \sum_{i=1}^{N_g} \hat{\pi}_{iG}$
⋮		⋮		⋮		⋮
$G$	$N_G$	$\frac{1}{N_G} \sum_{i=1}^{N_G} \hat{\pi}_{i1}$	...	$\frac{1}{N_G} \sum_{i=1}^{N_G} \hat{\pi}_{ig}$	...	$\frac{1}{N_G} \sum_{i=1}^{N_G} \hat{\pi}_{iG}$

Une fois le modèle final choisi, la classification *a posteriori* va permettre de décrire les

caractéristiques des individus dans chacune des classes obtenues (voir article inséré ci-après).

#### 5.4.4 Article en préparation

Ce travail a été initié dans le cadre du stage de M2 biostatistique de Lucie Loubère que j'ai co-supervisé avec Karen. Nous avons ensuite recruté Lucie comme ingénieure afin qu'elle poursuive les analyses de cette étude. Mon rôle a consisté à la superviser, en lui demandant des analyses spécifiques qu'elle programmait elle-même. Après son départ, j'ai repris ses programmes afin de poursuivre les analyses.

Les résultats de ce travail ont été présentés en 2013 au congrès de la Society of Epidemiological Research (Boston), à celui de la International Society for Clinical Biostatistics (Munich) et à l'ADELFF (Bordeaux). L'article relatif à ce travail est en préparation. Une première version a été envoyée aux co-auteurs (Bénédicte Stengel, Christian Combe et Marie Metzger) ainsi qu'aux cliniciens de la cohorte NephroTest, et des analyses supplémentaires suite à leurs retours sont en cours. Elles sont discutées après l'article, à la fin de ce chapitre. Il est prévu de soumettre ce papier à *Kidney International*.

#### Résumé :

Comme dit dans l'introduction, l'objectif de cet article était de faire connaître le modèle linéaire mixte à classes latentes dans la communauté des néphrologues et d'illustrer son utilisation pour identifier différents profils de trajectoires du DFG chez des patients atteints de MRC. Cet article se voulant à visée illustrative, les explications concernant le modèle et le code utilisé ont été présentées en appendice de l'article.

Le but du papier étant purement descriptif, aucun *a priori* n'a été fait concernant l'influence des variables explicatives sur l'appartenance aux classes ou sur la trajectoire du DFG. Aucune variable n'a été introduite dans le modèle. Seul le temps a été pris en compte dans la partie longitudinale du modèle, avec un déclin du DFG linéaire au cours du temps (l'utilisation de B-splines n'ayant pas contredit cette hypothèse). Le modèle ajustant le mieux les données est un modèle à cinq classes latentes. Parmi ces cinq classes, trois présentaient un déclin lent du DFG au cours du temps à différents niveaux de DFG. Dans les deux autres classes, le DFG à l'inclusion dans la cohorte était haut et les patients présentaient soit un déclin fort et rapide du DFG, soit une amélioration de leur DFG au cours du

temps.

A partir de ce modèle, chaque patient a été affecté à la classe à laquelle il avait la plus haute probabilité d'appartenir. Chaque patient appartenait donc à une classe et une seule. Cela nous a permis d'obtenir une estimation de la fréquence de chaque classe. Les caractéristiques des patients dans chacune des classes peuvent également être comparées par de simples tests d'hypothèses (ANOVA ou Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et tests du Chi-2 ou de Fisher exact pour les variables qualitatives). Dans la classe avec un déclin fort du DFG, on a par exemple montré qu'il y avait la plus haute proportion de patients atteints d'une néphropathie glomérulaire.

La discussion générale de cet article est présentée après l'article.





Identification of subpopulations of renal function trajectories in patients with chronic kidney disease: an illustration of the use of the latent class linear mixed model.

Julie Boucquemont<sup>1</sup>, Lucie Loubère<sup>1</sup>, Marie Metzger<sup>2,3</sup>, Christian Combe<sup>4,5</sup>, Bénédicte Stengel<sup>2,3</sup>, Karen Leffondre<sup>1\*</sup>, on behalf of the NephroTest Study Group

<sup>1</sup> University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897 Epidemiology and Biostatistics, Bordeaux, France

<sup>2</sup> Inserm Unit 1018, CESP, Research Centre in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France

<sup>3</sup> University Paris-Sud 11, UMRS 1018, Villejuif, France

<sup>4</sup> Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service de Néphrologie Transplantation Dialyse, Bordeaux, France

<sup>5</sup> Unité INSERM 1026, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France

## **ABSTRACT**

Abstract word count: 341 words.

**Background.** Several studies have shown that renal function in patients with chronic kidney disease (CKD) could follow different trajectory profiles. However, only few studies have attempted to identify subpopulations of patients with distinct trajectories over time. Yet, such identification may be useful for providing a more nuanced picture of CKD progression. The reason may be that investigators in nephrology are not aware of recent statistical methods that can be used to perform such analysis. The aim of this paper was thus to introduce the latent class linear mixed model (LCMM) and to illustrate its use to identify subpopulations of patients with distinct profiles of renal function trajectories over time.

**Method.** A total of 1793 patients from the French NephroTest cohort study with baseline CKD stages from 1 to 5 were included. The mean number of glomerular filtration rate measures (mGFR) per patient was 2.4 and the mean follow-up time was 23.2 months. We used the LCMM to identify distinct classes of mGFR trajectories over time before end-stage renal disease. Characteristics of patients in each class of trajectories were then compared.

**Results.** We identified five classes of trajectories of mGFR over time. Three classes had a slow decline of mGFR over time with either a persistent severe (n=295), moderate (n=581), or high (n=828) level of mGFR. In the two other classes, patients had a high level of mGFR at baseline with either a strong decline over time (n=55) or an improvement (n=34) of mGFR. The three classes with a slow decline had the highest proportions of patients with a diabetic or a vascular nephropathy, or a tubular interstitial nephritis. The class with a strong decline of mGFR had the highest proportion of patients with a glomerular nephropathy or a polycystic renal disease.

**Conclusion.** In conclusion, the LCMM allowed us to identify distinct trajectories of renal function over time. It would be of interest to use it on different populations of CKD patients, in order to better characterize the overall population of CKD patients and identify modifiable risk factors of renal function decline.

## INTRODUCTION

Renal function in patients with chronic kidney disease (CKD) usually progressively decreases over time. However, the rate of decline may be highly variable among patients. For example, O'Hare *et al.* (1) identified four distinct trajectory profiles of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in the two years before long-term dialysis initiation in Veterans Affairs patients. They found that 62.8% of patients had a persistently low level of eGFR, and 24.6%, 9.5%, and 3.1% had a progressive, an accelerated, or a catastrophic loss of eGFR, respectively. A substantial number of patients may also have an improvement of their renal function (2). A variety of mechanisms may be involved with the different patterns of progression, with modifiable or non-modifiable factors associated with evolution of the disease (3). Identification of trajectories of renal function before ESRD in CKD patients might be useful to provide a more nuanced picture of the disease progression, and may ultimately contribute to guiding the care of CKD patients (4). Yet, only few studies attempted to identify subpopulations of patients with distinct profiles of renal function trajectories over time. The reason may be that only few investigators in nephrology are aware of appropriate statistical methods and software that can be used to achieve this objective.

Several statistical methods and software have been developed to identify subpopulations with distinct trajectories over time of a quantitative marker. One of them is the latent class linear mixed model (LCMM), also called growth mixture modeling (5-7), which is for example implemented the free "lcm" R package. The LCMM has been used for example in psychology to identify distinct profiles of depressive symptoms trajectories (8), but, to our knowledge, never in nephrology. The LCMM is an extension of the standard linear mixed model (9, 10) for

handling various subpopulations of longitudinal patterns. It is also an extension of the latent class growth analysis (11, 12) used by O'Hare et al. (1) to account for correlation between repeated measures of the same patient. Indeed, not accounting for such correlation leads, in general, to unreliable confidence intervals. In the specific context of identification of subpopulations with distinct trajectories over time, it may in addition induce an overestimation of the number of subpopulations (13). For all these reasons, the LCMM seems to be the method of choice. However, despite the LCMM looks very attractive to identify subpopulations of renal function trajectories in patients with CKD, it is nevertheless a complex statistical method. It is thus important to explain how it can be used as well as to illustrate the types of results that can be obtained from it, in the context of renal function.

The objective of this paper is to illustrate how the LCMM can be used to identify subpopulations of CKD patients with distinct renal function trajectories over time, as well as to illustrate its results on the French NephroTest cohort study.

## **DATA SOURCE AND STATISTICAL METHODS**

### **Data source**

The NephroTest study (14) is an ongoing prospective hospital-based cohort that began in January 2000. It includes patients with CKD stages 1 to 5 that are referred by nephrologists to any of three physiology departments for extensive work-ups including GFR measure (mGFR) by <sup>51</sup>Cr-EDTA renal clearance and further followed-up (2, 14). Included patients have to neither be on dialysis nor have received a kidney transplant. Pregnant women are excluded. All patients sign

informed consent before inclusion in the cohort. As of December 31, 2010, a total of 1793 patients have been enrolled. Annual measures of mGFR were performed until the occurrence of death, dialysis initiation, pre-emptive transplantation, loss of follow-up, or December 31, 2010, whichever comes first.

### **Identification of subpopulations of distinct mGFR trajectories over time**

We used the LCMM implemented in the free “lcmm” R package to identify the subpopulations of mGFR trajectories over time. The LCMM requires neither the same number of renal function measures per patient, nor that these measures are taken regularly or at the same time points for all patients. Therefore, we used all the 1793 patients of the cohort to estimate the LCMM, thus including patients with only one measure of the renal function as suggested in Thiébaud and Walker (15). The LCMM is made of two sub-models that need to be specified by the user, and are estimated simultaneously by the software. One of the sub-models is a multinomial logistic regression model and the other is a linear mixed model. They are explained below. The mathematical representation of these submodels is provided in an Appendix, which may be useful for some readers but is not required to understand the paper. The Appendix also provides the R code that we used to estimate the LCMM that we finally selected.

*The multinomial logistic regression model.* The multinomial logistic regression model expresses for each patient the probability that he/she belongs to a specific subpopulation of trajectories, i.e. the “latent class”. The classes are said to be “latent” because a patient’s class membership is not directly observed. The probability to belong to a specific latent class may depend or not on patient’s characteristics. We did not introduce any patient’s characteristics because our objective

was to identify “crude” latent classes without adjusting for any patient’s characteristics (see equation and R code in Appendix). We investigated patients characteristics associated with class membership in a second separate stage only, as explained below.

*The linear mixed model.* The linear mixed model in the LCMM is specific to each latent class. For an introduction to standard linear mixed models in the context of renal function, see e.g. Leffondré *et al.* (16). For each latent class, the linear mixed model specific to that latent class expresses the observed mGFR value of each patient at a specific time point as the sum of 1) the expected value of mGFR at that time in the latent class (according to the mean trajectory over time of that class), and 2) the individual patient’s departure from that expected value of mGFR. Each mean trajectory within each class was first modelled using flexible (B-splines) functions of time to allow nonlinear mean trajectories over time. Because the results suggested linear mean trajectories, we finally used standard linear functions of time in the linear mixed model. Individual departures from the mean linear trajectory of each class were represented by random effects (random intercept and random slope) and random errors. Again, because we wanted to identify subpopulations of trajectories without adjusting for individual characteristics, we did not introduce any patient’s characteristics in the specific linear mixed models (see Equation in Appendix A). However, we allowed the variability of individual departures from the mean mGFR trajectories within each class to vary across the classes. This means that we used “class-specific” rather than “common” random effects (see R code in Appendix).

*Number of classes of trajectories.* The number of latent classes in the LCMM has to be fixed *a priori*, and therefore should be provided by the user. Yet, this number is by definition unknown. We thus estimated several LCMMs with different number of classes (from 1 to 5). Among the

LCCMs which fitted the data the best according to the Bayesian Information Criterion (BIC), we selected the one which provided the most interesting results from a clinical point of view.

*A posteriori classification of patients in each class of trajectories.* Based on the selected LCMM, we calculated for each patient the posterior probability that he/she belongs to each class, and *a posteriori* classified him/her in the class for which he/she had the highest probability to belong.

*Indicators of discrimination ability of the selected LCMM model.* We investigated the discrimination ability of the selected LCMM using the posterior classification table provided in the “lcmm” R package. This table provides for each class of trajectories, the mean of posterior probabilities for subjects classified in each class (this will be explained in more details in the results section). A very discriminant LCMM should have a classification table with diagonal terms close to 1 and non-diagonal terms close to 0.

### **Patient’s characteristics in each class of trajectories**

The means of baseline age (in years), baseline protein-creatinine ratio (PCR) (in mg/mmol), number of mGFR assessments, length of follow-up (in months) in each class were compared using analysis of variance (ANOVA). The proportions of males, black patients, and the different types of nephropathy (diabetic nephropathy, glomerular nephropathy, vascular nephropathy, polycystic renal disease, tubular interstitial nephritis, other) in each class were compared using chi-squared tests.



## RESULTS

The characteristics of the 1793 patients are shown in Table 1. A total of 970 (54.1%) patients had more than one visit with mGFR assessment, and the length of follow-up ranged from 5.7 to 121.9 months between them.

-- Insert Table1 --

### Identification of subpopulations with distinct mGFR trajectories (i.e. latent classes)

The LCMM with four and five latent classes had the lowest BIC (BIC = 33550 and 33556, respectively, versus more than 33570 for less than 4 latent classes). Because the LCMM with 5 latent classes allowed us to identify an additional small but clinically interesting class of patients with increasing mGFR, we selected this model for further analyses. Figure 1 represents the estimated mean mGFR trajectories over time within each of the five latent classes identified. Three classes of trajectories of mGFR had the same slow mean rate decline over time. In class 1 (“slow decline at severe level”,  $n = 295$ , 16.4%), patients had a severe level of mGFR with a mean baseline mGFR of 18.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and a mean decline of mGFR of 0.10 mL/min/1.73m<sup>2</sup> per month. In class 2 (“slow decline at moderate level”,  $n = 581$ , 32.4%), patients had a moderate level of mGFR with a mean baseline mGFR of 31.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and a mean decline of mGFR of 0.13 mL/min/1.73m<sup>2</sup> per month. In class 3 (“slow decline at high level”,  $n = 828$ , 46.2%), patients had a high level of mGFR with a mean baseline mGFR of 50.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and a mean decline of mGFR of 0.09 mL/min/1.73m<sup>2</sup> per month. For the two other classes of trajectories, patients had a high mGFR value at inclusion (mean of 82.2 and 77.9

mL/min/1.73m<sup>2</sup> for classes 4 and 5, respectively) with a strong decline of mGFR over time (mean decline of 0.73 mL/min/1.73m<sup>2</sup> per month) in class 4 ('strong decline', n = 55, 3.1%), and an improvement of mGFR (mean improvement of 0.35 mL/min/1.73m<sup>2</sup> per month) in class 5 ('improvement', n= 34, 1.9%).

-- Insert Figure 1 --

Figure 2 further represents some randomly selected individual trajectories within each class. This figure suggests that the variability between trajectories is more important in the classes with the highest mGFR level (Classes 4 and 5) than in the class with the lowest mGFR level (Class 1), which is consistent with the parameter estimates that were obtained for the class-specific variance of random effects of the linear mixed model (data not shown).

-- Insert Figure 2 --

Table 2 shows the discrimination ability of the model. For example, the patients who were *a posteriori* classified in class 1 had a mean probability of 0.7073 to belong to class 1, 0.2401 to belong to class 2, 0.0522 to belong to class 3, and almost a null mean probability to belong to class 4 and 5. Similarly, patients *a posteriori* classified in class 2 had a mean probability of 0.672 to belong to class 2, those *a posteriori* classified in class 3 had a mean probability of 0.8278 to belong to class 3, those *a posteriori* classified in class 4 had a mean probability of 0.7789 to belong to class 4, and those *a posteriori* classified in class 5 had a mean probability of 0.5875 to belong to class 5. The finally selected LCMM model had thus a less good discrimination ability for classes 2 ('slow decline at moderate level') and 5 ('improvement').

-- Insert Table 2 --

### **Patient's characteristics associated with latent class membership**

Characteristics of patients *a posteriori* classified in each class are presented in Table 3. There was a significant mean difference of age at baseline between classes, with a younger mean age in classes with a high baseline mGFR value followed by either a strong decline (Class 4) or an improvement of mGFR (Class 5). Proportion of females was the highest (39.3%) in the class with a slow decline of mGFR at severe level (Class 1) and the lowest (29.3%) in the class with a slow decline of mGFR at a high level (Class 3). The proportion of black patients was the highest (23.5%) in classes with a high baseline mGFR value followed by either a strong decline (Class 4) or an improvement of mGFR (Class 5). The proportion of patients with a diabetic or a vascular nephropathy, or a tubular interstitial nephritis, was highest in the classes with a slow decline of mGFR (Classes 1, 2, and 3). The proportion of patients with a glomerular nephropathy, or a polycystic renal disease, was the highest in the classes with high baseline mGFR values followed by either a strong decline (Class 4) or an improvement of mGFR (Class 5). There was a significant mean difference of protein/creatinine ratio at baseline between classes, with the highest mean (262.7 mg/mmol) in the class with a slow decline of mGFR at low level (Class 1) and the lowest mean (49.9 mg/mmol) in the class with improvement of mGFR at high level (Class 5).

-- Insert Table 3 --

## DISCUSSION

Our study illustrates how distinct profiles of trajectories of renal function can be identified using the LCMM. In our population, we identified five classes of distinct trajectories of mGFR over time. Three classes of trajectories (Classes 1, 2, and 3) were made of patients with significantly different mean baseline mGFR values but with a similar slow progressive decline of mGFR over time. These three classes represent 95% of our population, which suggests that the NephroTest cohort is mostly made of stable CKD patients. The subdivision of these patients into three classes just reflects CKD stages at inclusion. Comparing patients' characteristics between these classes may thus just give some indication on patients' characteristics at inclusion. For example, the higher proportion of females (39.3%) in the class with low mGFR level (Class 1) than in the class with higher level (class 2 and 3) may just indicate that females tend to be included in the NephroTest cohort at a later CKD stage than males.

The LCMM allowed us to further identify two small classes of patients with high baseline mGFR values followed by either a strong decline over time (Class 4, 3%) or, at contrary, an improvement of mGFR over time (Class 5, 2%). Few other studies also described patients with an improvement of renal function (17, 18). In a previous analysis of a subsample of the NephroTest cohort which included 406 patients of two physiology departments who had more than three measures and at least two years of follow-up, patients were classified as improvers or non-improvers by four nephrologists who examined individual mGFR trajectories (2). Using this approach on this subsample of patients, it was estimated that 15.3% patients had an improvement of their renal function over time. The results obtained with the LCMM found a lower proportion of improvers among all patients of the cohort. The discrepancy of results may be due to the fact

that we used all patients rather than a selected sample of them, and that we used a completely different method to classify the patients. As opposed to the approach used in Weis et al. (2), the LCMM makes no prior assumption on the number of classes and on the expected trajectories within these classes. The LCMM also allows using all information on all patients, even including those with only one mGFR assessment, which is generally recommended to avoid potential selection bias (15). In a sensitive analysis excluding these patients with only one mGFR assessment, we yet found similar classes of trajectories as those identified when including them. In particular, we found a class of improvers, and 1.5% patients were a posteriori classified in this class.

In our analysis, we found that the mean age at baseline was lower (less than 50 years old) in the classes with a high baseline level of mGFR followed by either a strong decline (Class 4) or an improvement of mGFR (Class 5). While it is not surprising that younger people at baseline are those with the highest baseline mGFR values, it may be interesting to note that the renal function of these young patients may either strongly decrease or increase. Age thus does not explain the difference in further evolution of mGFR. This confirms previous studies which compared characteristics between improvers and non-improvers and found no association with age (2, 17, 18).

We observed the highest proportion of patients with a glomerular nephropathy or a polycystic renal disease in the class with the strongest decline of mGFR (Class 4), probably because of the bad prognosis of these nephropathies. In a study conducted in 91 nephrology units of the Ile-de-France area (19) including 1040 adult first-dialysis patients who started dialysis in 1998, authors showed that the mean age at dialysis initiation in patients with glomerular

nephropathy or polycystic renal disease tended to be lower than in patients with other types of nephropathies. This result might indicate a rapid progression of glomerular nephropathy and polycystic renal disease, consistent with our results.

Our study has some limitations. For example, we compared patients' characteristics between the identified classes without adjusting for potential confounders. Despite it would be feasible using a multivariable multinomial logistic regression, we did not perform such analyses because this was beyond the scope of this paper which focusses mainly on the use of the LCMM. Another limitation is that the LCMM assumes that patients who early dropped out from the cohort did it for some reasons which are either unrelated to renal function (which means that data which are missing after dropout are "missing completely at random"), or only related to previous *observed* values of the renal function (which means that the data which are missing after dropout are "missing at random"). Linear mixed models, and by extension the LCMM, are indeed robust to such missing data. However, if the reason of dropout might be related to *unobserved* values of the renal function (which means that the data missing after dropout are "missing not at random"), then the analysis should account for such informative dropout. Death, dialysis, or transplantation might be potential source of informative dropout. In some sensitivity analyses, we thus accounted for potential informative dropout due to dialysis, transplantation and death, using the joint LCMM (20) implemented in the "lcmm" R package. The joint LCMM consisted in simultaneously modelling the trajectories within each latent class and the time to dialysis, transplantation, or death, whichever came first. This model assumed that the population was divided into various subpopulations with different longitudinal evolutions of the renal function as in the LCMM, but associated with different risk functions for the composite event (20). Despite a total of 461 patients developed this composite event during the follow-up (290 had dialysis first,

30 had transplantation first, and 141 died before dialysis or transplantation), we obtained similar latent classes as those obtained with the standard LCMM. This result suggests that this composite event is unlikely a source of informative censoring and thus not accounting for it in the standard LCMM did not affect its results.

In conclusion, we believe that the LCMM is an interesting advanced statistical tool to identify distinct trajectories of renal function over time. It would be of particular interest to use it on different populations of CKD patients, in order to provide a more nuanced picture of the disease progression. Although we investigated only factors that are known to be associated with progression of renal function, this approach might also be used to investigate new risk factors associated with different profiles of trajectories over time.

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

This work was funded by a grant from the European Community's Seventh Framework Program (HEALTH-F2-2009-241544-SysKid).

#### **REFERENCES**

1. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, et al. Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):513-22.
2. Weis L, Metzger M, Haymann JP, Thervet E, Flamant M, Vrtovsnik F, et al. Renal function can improve at any stage of chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(12):e81835.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.

4. Schell JO, O'Hare AM. Illness trajectories and their relevance to the care of adults with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013 May;22(3):316-24.
5. Bauer DJ, Curran PJ. Distributional assumptions of growth mixture models: implications for overextraction of latent trajectory classes. *Psychol Methods*. 2003 Sep;8(3):338-63.
6. Muthen B, Shedden K. Finite mixture modeling with mixture outcomes using the EM algorithm. *Biometrics*. 1999 Jun;55(2):463-9.
7. Verbeke G, Lesaffre E. A linear mixed-effects model with heterogeneity in the random-effects population. *J Am Stat Assoc*. 1996;91(433):217-21.
8. Dunn LB, Cooper BA, Neuhaus J, West C, Paul S, Aouizerat B, et al. Identification of distinct depressive symptom trajectories in women following surgery for breast cancer. *Health Psychol*. 2011 Nov;30(6):683-92.
9. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. Longitudinal data analysis. Boca Raton, USA: Chapman & Hall/CRC; 2009.
10. Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*. 1982 Dec;38(4):963-74.
11. Jones BL, Nagin DS. Advances in group-based trajectory modeling and an SAS procedure for estimating them. *Sociol Methods Res*. 2007;35(4):542-71.
12. Nagin DS. Analyzing developmental trajectories: a semiparametric, group-based approach. *Psychol Methods*. 1999;4:139-77.
13. Muthen B, Asparouhov T. Growth mixture modeling: analysis with non-Gaussian random effects. In: Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G Longitudinal data analysis. Boca Raton, USA: Chapman & Hall/CRC; 2009.
14. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan;20(1):164-71.
15. Thiebaut R, Walker S. When it is better to estimate a slope with only one point. *QJM*. 2008 Oct;101(10):821-4.
16. Leffondré K, Bouquemont J, Tripepi G, Stel VS, Heinze G, Dunkler D. Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time: A comparison of different statistical approaches. *Nephrol Dial Transplant*. 2014.



17. Hu B, Gadegbeku C, Lipkowitz MS, Rostand S, Lewis J, Wright JT, et al. Kidney function can improve in patients with hypertensive CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr;23(4):706-13.
18. Taskapan H, Tam P, Au V, Chow S, Fung J, Nagai G, et al. Improvement in eGFR in patients with chronic kidney disease attending a nephrology clinic. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):841-8.
19. Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M, et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Dec;15(12):2000-6.
20. Proust-Lima C, Sene M, Taylor JM, Jacqmin-Gadda H. Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: A review. *Stat Methods Med Res.* 2014 Apr 19;23(1):74-90.

## Technical Appendix

In this appendix, we provide the equation of the LCMM that we finally selected (with 5 latent classes, without any patient's characteristics) as well as the R code that we used to estimate this final model.

The final model is made of the two following sub-models:

- The multinomial logistic regression model (without any patient's characteristics) expresses for each patient his/her probability to belong to class  $g$  ( $g = 1, \dots, 5$ ) as follows:

$$\pi_{ig} = \frac{\exp(\gamma_{0g})}{\exp(\gamma_{01}) + \exp(\gamma_{02}) + \exp(\gamma_{03}) + \exp(\gamma_{04}) + \exp(\gamma_{05})}, \quad (\text{A})$$

where  $\gamma_{01}, \gamma_{02}, \gamma_{03}, \gamma_{04}$ , and  $\gamma_{05}$  are class-specific fixed parameters to be estimated

- The linear mixed model (without any patient's characteristics and assuming linear trajectories over time) expresses the  $j^{\text{th}}$  measure of mGFR of patient  $i$  ( $i = 1, \dots, 1793$ ) in class  $g$  ( $g = 1, \dots, 5$ ) as follows:

$$mGFR_{ij,g} = (u_{0ig} + \beta_{0g}) + (u_{1ig} + \beta_{1g})t_{ij} + \varepsilon_{ij}, \quad (\text{B})$$

where

- $\beta_{0g}$  is the mean baseline mGFR in class  $g$ ;
- $u_{0ig}$  is the random deviation of patients  $i$  about the mean baseline mGFR in class  $g$ . The random deviations  $u_{0ig}$  of all patients  $i$  were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and the same variance  $\sigma_{0g}^2$  "specific" to class  $g$ ;
- $t_{ij}$  is the time since inclusion (in months) at the  $j^{\text{th}}$  measure of mGFR of patient  $i$ ;
- $\beta_{1g}$  is the mean slope of mGFR per month in class  $g$ ;

- $u_{1ig}$  is the random deviation of patient  $i$  about the mean slope of mGFR in class  $g$ . The random deviations  $u_{1ig}$  of all patients  $i$  were assumed to be independent and normally distributed with mean zero and the same variance  $\sigma_{1g}^2$  “specific” to class  $g$ . The random deviations  $u_{1ig}$  about the mean slope of class  $g$  were further assumed to be independent of the random deviations  $u_{0ig}$  about the mean baseline value of mGFR of class  $g$  (i.e. we used a diagonal covariance matrix for the random effects in this final model, see R code below);
- $\varepsilon_{ij}$  is the random error of patient  $i$  at time  $t_{ij}$ . All  $\varepsilon_{ij}$  are assumed to be independent and normally distributed with mean zero and identical variance.

The R code that we used to estimate this model was made of the single line:

```
fit <- hlme(mGFR~time, mixture=~time, random=~time, subject='id', ng=5, iddiag=TRUE,
nwg=TRUE,B=c(1.70, 2.49, 2.92, 0.51, 18.16, 31.06, 50.06, 82.17, 77.86, -0.10, -0.13, -
0.09, -0.73, 0.35, 47.10, 0.01, 0.17, 0.93, 1.85, 2.75, 5.57), data=nephro)
```

- *ng=5* means that we investigate a model with five latent classes;
- *mGFR~time* specifies the linear mixed model of the LCMM, with only time as covariate (see equation (B) above);
- *mixture~time* means that we specify a class-specific fixed effect of time on eGFR trajectory;
- *random~time* means that we included a random intercept and a random slope in the model;
- *idiag=TRUE* means that we considered a diagonal variance-covariance matrix of the random effects for this final model. As explained in the equation of the linear mixed

model above, this means that this model assumed independence between random deviations about the mean slope and random deviations about the mean mGFR baseline value in each class;

- *nwg=TRUE* means that the variance-covariance of the random-effects was class-specific, i.e. assuming that the variability between patients' trajectories may vary from one class to the other;
- *B* represents the initial values of all parameters of the model. It is possible to not specify any values in *B*, and thus use the default initial parameter values of the program. However, as recommended, we tried several sets of initial values to avoid obtaining non optimal estimates of the parameters (and thus non optimal latent classes identification). The values indicated in *B* above are the initial values of the model that we finally selected;
- *data=nephro* means that we wanted to estimate this model for the dataset called "nephro".

This dataset looks like:

<i>id</i>	<i>mGFR</i>	<i>time</i>
1	28.91	0.00
1	27.12	11.90
1	20.48	24.03
1	15.46	36.70
1	8.83	49.47
⋮	⋮	⋮
1793	24.77	0.00
1793	22.19	12.90
1793	17.20	25.27

In the R code above, we did not need to specify anything for the multinomial logistic regression (equation (A) above) because we did not want to include any patient's characteristics in this model. We obtained posterior individual class-membership probabilities by the R command *fit\$pprob*.

Table 1. Characteristics of the study population (n=1793), NephroTest cohort, 2000-2010, France

Characteristics	n (%)	Mean (SD)	Percentiles		
			25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>
<b>Number of mGFR assessments</b>	1793 (100.0)	2.4 (2.0)	1.0	2.0	3.0
1	823 (45.9)				
2	390 (21.8)				
3	187(10.4)				
4 to 11	393 (21.9)				
<b>Follow-up time (months) among patients with more than one measure mGFR at baseline (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	970 (54.1)	42.8 (27.0)	23.3	36.2	58.5
<b>CKD stages at baseline</b>	1793 (100.0)	41.8 (19.6)	27.1	38.9	53.5
1-2	322 (18.0)				
3a	372 (20.7)				
3b	532 (29.7)				
4	474 (26.4)				
5	93 (5.2)				
<b>Age at baseline (years)</b>	1793 (100.0)	58.9 (15.2)	49.2	60.4	71.1
<b>Sex</b>					
Male	1207 (67.3)				
Female	586 (32.7)				
<b>Race</b>					
Other	1492 (86.4)				
Black	235 (13.6)				
<b>Type of nephropathy</b>					
Diabetic nephropathy	187 (10.4)				
Glomerular nephropathy	267 (14.9)				
Vascular nephropathy	609 (34.0)				
Polycystic renal disease	105 (5.9)				
Tubular interstitial nephritis	161 (9.0)				
Other	464 (25.9)				
<b>Proteinuria at baseline (in mg/mmol)</b>	1686 (94,0)	89.4 (157.7)	10.7	30.0	100.0

Abbreviations: SD, standard deviation; mGFR, measured glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; PCR, protein/creatinine ratio

Table 2. Posterior classification table of the LCMM with five latent classes with class-specific random effects and a diagonal matrix for the variance-covariance matrix of these random effects

Classes	Mean of posterior probabilities in each class				
	<b>In class 1</b> Slow decline at severe level	<b>In class 2</b> Slow decline at moderate level	<b>In class 3</b> Slow decline at high level	<b>In class 4</b> Strong decline	<b>In class 5</b> Improvement
Class 1	0.7073	0.2401	0.0522	0.0003	0.0000
Class 2	0.0776	0.6720	0.2482	0.0022	0.0000
Class 3	0.0000	0.1148	0.8278	0.0333	0.0240
Class 4	0.0000	0.0009	0.1028	0.7789	0.1174
Class 5	0.0000	0.0000	0.2474	0.1651	0.5875

Example of interpretation: the patients who were a posteriori classified in class 1 had a mean probability of 0.7073 to belong to class 1, 0.2401 to belong to class 2, 0.0522 to belong to class 3, and a null mean probability to belong to classes 4 and 5.

Table 3. Characteristics of the study population in each class (n = 1793), NephroTest cohort, 2000-2010, France.

Variable	Class 1		Class 2		Class 3		Class 4		Class 5		p-values
	Slow decline at severe level (n = 295)		Slow decline at moderate level (n = 581)		Slow decline at high level (n = 828)		Strong decline (n = 55)		Improvement (n = 34)		
<b>Number of mGFR assessments</b>	2.1	(1.5)	3.0	(2.4)	2.7	(2.2)	2.0	(1.5)	1.9	(1.0)	0.587
<b>Follow-up time (in months)</b>	15.0	(20.3)	27.0	(30.7)	24.2	(30.6)	14.1	(22.9)	18.6	(22.8)	0.096
<b>Age at baseline (in years)</b>	60.5	(15.4)	60.7	(14.5)	58.3	(14.9)	45.2	(15.7)	48.6	(11.2)	<0.001
<b>Sex</b>											0.030
Male	179	(60.7)	386	(66.4)	585	(70.7)	35	(63.6)	22	(64.7)	
Female	116	(39.3)	195	(33.6)	243	(29.3)	20	(36.4)	12	(35.3)	
<b>Race</b>											0.002
Black	28	(10.3)	61	(10.8)	126	(15.7)	12	(23.5)	8	(23.5)	
Other	244	(89.7)	505	(89.2)	678	(84.3)	39	(76.5)	26	(76.5)	
<b>Type of nephropathy</b>											<0.001
Diabetic nephropathy	34	(11.5)	80	(13.8)	68	(8.2)	4	(7.3)	1	(2.9)	
Glomerular nephropathy	50	(16.9)	78	(13.4)	110	(13.3)	20	(36.4)	9	(26.5)	
Vascular nephropathy	105	(35.6)	208	(35.8)	278	(33.6)	10	(18.2)	8	(23.5)	
Polycystic renal disease	12	(4.1)	36	(6.2)	49	(5.9)	5	(9.1)	3	(8.8)	
Tubular interstitial nephritis	28	(9.5)	59	(10.2)	70	(8.5)	3	(5.5)	1	(2.9)	
Other	66	(22.4)	120	(20.7)	253	(30.6)	13	(23.6)	12	(35.3)	
<b>PCR at baseline (in mg/mmol)</b>	199.9	(262.7)	100.0	(139.4)	47.7	(93.3)	66.4	(130.5)	32.1	(49.9)	<0.001

Abbreviations: mGFR, measured glomerular filtration rate; PCR, protein/creatinine ratio. In columns, data given as mean (standard deviation) for mGFR, number of visits, follow-up time, age and proteinuria; or the number (%) for sex, race and type of nephropathy.

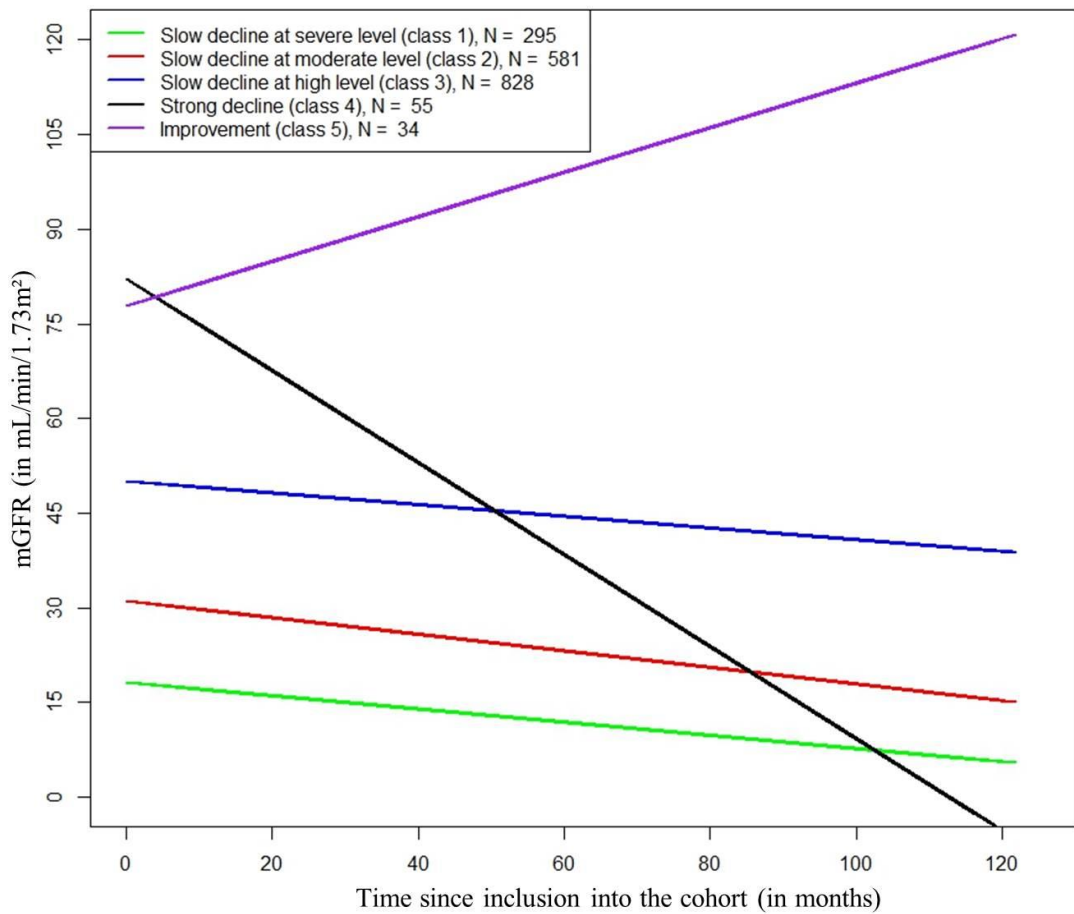


Figure 1. Mean estimated trajectory of mGFR within each of the 5 classes estimated by the latent classes linear mixed model (in legend, number of patients in each class after *a posteriori* classification).



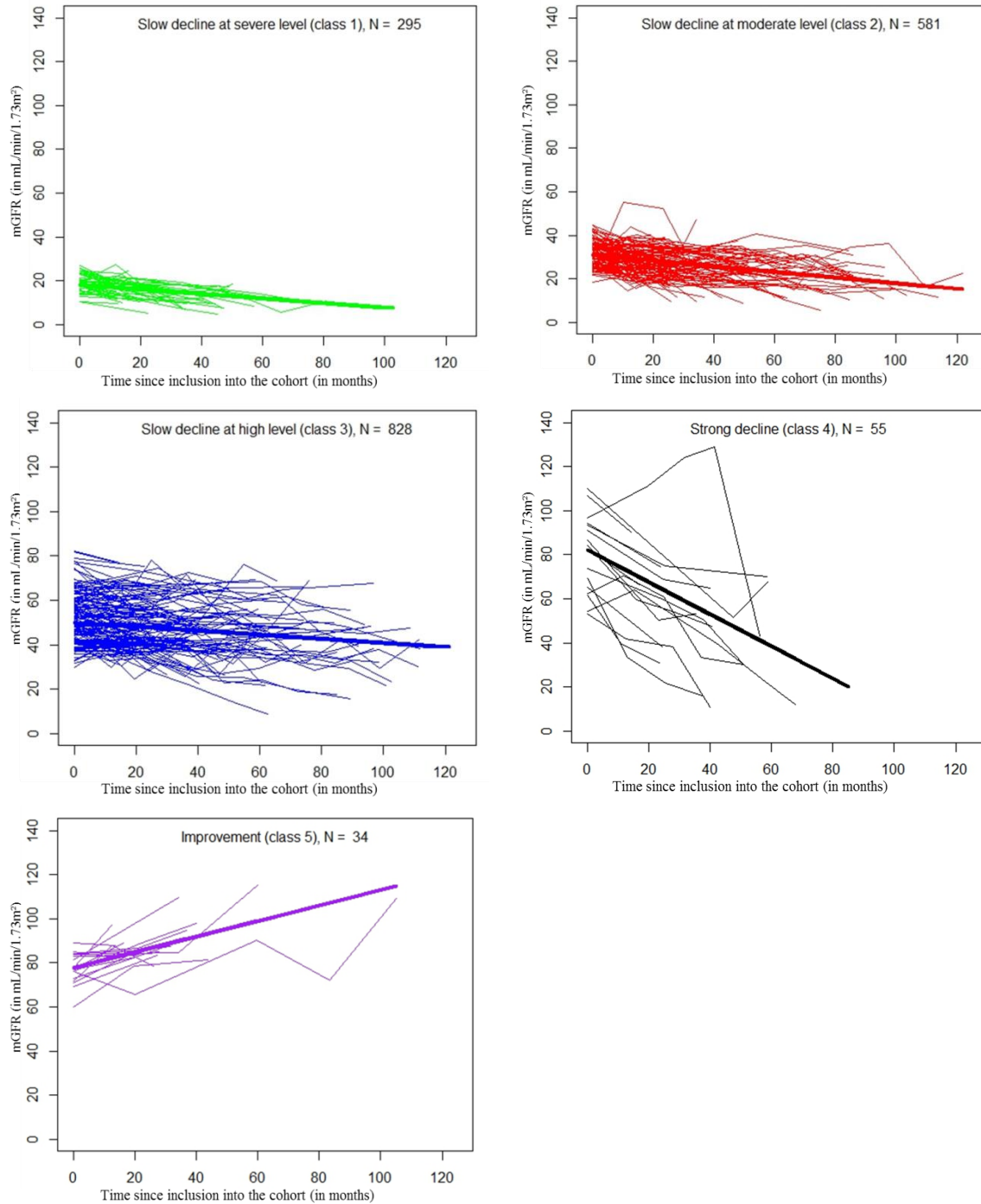


Figure 2. Observed trajectories of mGFR of patients *a posteriori* classified within each of the 5 classes estimated by the latent classes linear mixed model (randomly selected patients in classes 1, 2 and 3 and all patients in classes 4 and 5). Bold lines represent the mean estimated trajectory in each class.



### 5.4.5 Discussion

Le modèle linéaire mixte à classes latentes nous a permis d'identifier différentes trajectoires de la fonction rénale au cours du temps. Il serait intéressant de l'utiliser sur d'autres populations de patients atteints de MRC pour mieux caractériser l'évolution de cette maladie. Ce modèle pourrait être particulièrement utile pour identifier des facteurs liés à la progression rapide de la maladie ou au contraire liés à son amélioration. On peut également envisager son utilisation pour la recherche de nouveaux biomarqueurs prédictifs de la progression de la fonction rénale (autre que la protéinurie ou le DFG).

Suite aux différents retours des co-auteurs, plusieurs analyses sont en cours. Ces analyses vont être réalisées sur une base de données plus récente de la cohorte NephroTest, incluant plus de patients que dans la base initiale ( $n=1982$  au lieu de 1793) et avec un suivi plus long (médiane= $38,7$  mois au lieu de  $36,2$  mois).

Une de ces analyses supplémentaires par rapport à celles présentées dans l'article consistera à comparer les trajectoires obtenues à partir du DFG mesuré à celles qu'on obtient avec le DFG estimé par l'équation CKD-EPI. En effet, dans la pratique, les néphrologues ne disposent le plus souvent que du DFG estimé. Il est donc important de montrer l'intérêt du modèle à classes latentes lorsqu'on utilise cette mesure et de vérifier la concordance entre les trajectoires identifiées par le DFG mesuré et celles retrouvées quand on utilise le DFG estimé.

Une autre analyse consistera à inclure dans la partie logistique du modèle, c'est-à-dire dans la probabilité d'appartenance aux classes, la valeur du DFG à l'inclusion. En effet, cela pourrait avoir un impact majeur sur les résultats. Le modèle à classes latentes identifie les trajectoires en se basant à la fois sur la valeur du DFG à l'inclusion et sur la pente de celui-ci au cours du temps. Cela explique le fait qu'on retrouve dans nos résultats trois trajectoires semblables, où le déclin de la fonction rénale est lent, mais à différents niveaux de DFG. La prise en compte du DFG à l'inclusion dans le modèle permettrait de "gommer" son effet et peut-être ainsi d'obtenir des trajectoires différentes de celles que nous avons obtenues sans tenir compte du DFG initial dans la probabilité d'appartenir aux classes. Comme abordé dans la discussion de l'article, nos résultats sont différents par rapport à ceux de Weis *et al.* (2013) puisqu'on retrouve dans notre étude beaucoup moins de patients

avec une fonction rénale qui s'améliore au cours du temps, et plus particulièrement on ne retrouve pas de sous-groupes de patients qui s'améliorent en partant d'un DFG à l'inclusion inférieur à  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Une hypothèse est que le DFG à l'inclusion a dans nos résultats un poids trop important sur les trajectoires du DFG. On peut également supposer que les patients s'améliorant au cours du temps le font à des niveaux trop différents, ce qui ne permet pas d'identifier un véritable sous-groupe de patients ayant une amélioration de leur fonction rénale quand on ne prend pas en compte le DFG à l'inclusion dans la probabilité d'appartenance aux classes. Les nouvelles analyses permettront de confirmer ou non cette hypothèse.

Aussi, les analyses seront répétées chez les patients ayant eu au moins deux visites. Les patients avec une seule mesure du DFG contribuent à l'estimation du modèle car ils apportent de l'information en particulier pour l'estimation des intercepts. De manière générale, il vaut mieux les inclure pour réduire les biais de sélection potentiels (Thiebaut et Walker, 2008). Cependant, nous réaliserons une analyse se limitant aux patients ayant eu au moins deux mesures du DFG car cela permettra une meilleure compréhension de la différence entre les résultats du modèle linéaire mixte à classes latentes et ceux de Weis *et al.* (2013) qui avaient limité leur analyse aux patients ayant au moins trois mesures du DFG et deux ans de suivi.

Afin de comparer les caractéristiques des patients dans chacune des classes ajustées les unes sur les autres, nous envisageons d'utiliser une régression logistique multinomiale. Il n'a pas été possible de réaliser cette analyse multivariée à cause des petits effectifs dans les classes présentant un déclin rapide ou au contraire une amélioration du DFG au cours du temps. Nous verrons si c'est possible à partir des résultats du modèle obtenu sur la nouvelle base de données.

Enfin, il est important de revoir les causes de censure informative. Grâce à l'utilisation du modèle conjoint à classes latentes (voir discussion de l'article), nous n'avons pas identifié de problème de censure informative dû à la mise sous dialyse, la transplantation ou au décès. Néanmoins, ces événements ne sont potentiellement pas la seule cause potentielle de censure informative. En effet, dans la cohorte NephroTest, des écarts au protocole par rapport à la fréquence annuelle des visites est observé. Certains patients sont revus seulement quand leur néphrologue décide qu'ils doivent refaire une exploration fonctionnelle et non

---

une fois par an comme prévu. La raison de censure est donc liée à la fois au patient, mais aussi à son néphrologue référent. Bien que les temps de mesure du DFG ne semblent pas liés à l'état de santé du patient, il est important de discuter des pratiques des néphrologues, afin d'identifier si les conditions de renvoi des patients pour une exploration fonctionnelle ne sont bien pas liées à la fonction rénale observée de ce patient.



---

## Conclusion et perspectives

### 6.1 Résumé des travaux

La revue de la littérature publiée dans BMC Nephrology nous a permis d'identifier les méthodes classiquement utilisées pour estimer les effets de facteurs sur la progression de la MRC. Deux grands types d'analyse de données ont été retrouvées : les analyses de données de survie et les analyses de données longitudinales. La revue de la littérature nous a ainsi permis d'identifier quelques limites importantes des approches actuellement utilisées dans ces deux grands types d'analyses.

Dans les analyses de survie, nous avons en particulier identifié le problème de la censure par intervalle, qui est peu pris en compte dans les analyses et qui complique la prise en compte du risque compétitif avec le décès. La censure par intervalle survient dès lors que l'évènement n'est pas observé de manière continu, comme c'est le cas lorsqu'il est défini par exemple par la valeur du DFG, mesuré seulement lors des visites d'un patient. Nous avons illustré, dans un article en révision dans PLoS One, l'intérêt du modèle illness-death pour données censurées par intervalle. Pour cela, nous avons comparé les résultats du modèle illness-death pour données censurées par intervalle aux modèles standards classiquement utilisés, en termes d'estimations des effets de facteurs sur la progression vers un stade particulier de la MRC (le stade 5) ou vers le décès. On a également comparé les estimations des probabilités de transition vers le stade 5 obtenues d'après le modèle illness-death et d'après le modèle standard ne traitant pas la censure par intervalle et la compétition avec le décès

de manière adéquate.

Bien que nos résultats concernant les estimations des effets des facteurs sur la progression vers le stade 5 et sur le décès soient semblables entre les modèles, l'utilisation du modèle illness-death pour données censurées par intervalle reste à privilégier puisqu'il s'agit du modèle théoriquement le plus adapté. C'est d'autant plus important que nos résultats ne sont pas généralisables à tous les facteurs de risque, notamment à ceux ayant un impact à la fois sur la progression vers le stade d'intérêt et sur le décès. Ils ne sont pas non plus généralisables à d'autres populations que celle de la cohorte NephroTest, en particulier celles où les taux de mortalité sont plus élevés. De plus, les résultats concernant les estimations des probabilités de transition vers le stade 5 montrent, comme attendu, une sous-estimation systématique de la probabilité de progression vers le stade 5 dans le modèle standard comparé au modèle illness-death. Enfin, le modèle illness-death ne nécessitant aucun choix arbitraire sur les temps d'évènement et de censure, il simplifie l'analyse en estimant dans un seul modèle les effets des facteurs sur la survenue des différents évènements. Il permet aussi de déduire des estimations des probabilités des évènements plus justes que celles obtenues naïvement dans les modèles de survie standards.

Dans les analyses longitudinales de la fonction rénale où l'on ne s'intéresse pas au passage du DFG sous un certain seuil mais à l'évolution globale du DFG au cours du temps, nous avons également identifié certaines limites des analyses courantes. En particulier, il y en a encore beaucoup d'études qui utilisent une approche en deux étapes pour estimer l'impact de facteurs sur la pente. Nous avons rédigé un article (Leffondre *et al.*, 2014) montrant les avantages du modèle linéaire mixte par rapport à cette approche ou celles des équations d'estimation généralisées. J'ai également proposé un modèle linéaire mixte permettant de prendre en compte les différentes périodes de traitements anti-rétroviraux pour étudier l'impact de ces traitements sur la fonction rénale des patients (article en préparation).

On s'est intéressé dans cette partie consacrée aux analyses longitudinales à un des points soulignés dans la revue de la littérature : l'identification de sous-groupes de patients avec des profils d'évolution du DFG différents. Cette question peut être traitée à l'aide de différents modèles statistiques. Une des méthodes la plus adaptée, car elle ne fait aucun *a priori* sur ces sous-groupes et tient compte de toute l'information et de la corrélation entre les mesures répétées d'un même patient, est le modèle à classes latentes qui n'avait encore



jamais été utilisé dans le contexte de la MRC. Nous l'avons utilisé chez les patients de la cohorte NephroTest afin de déterminer s'il permettait l'identification de sous-populations ayant chacune une trajectoire et un niveau de DFG spécifique. Nous avons ainsi identifié cinq classes de progression différentes : trois groupes de patients avaient une progression similaire avec un déclin lent du DFG au cours du temps. Deux groupes de patients avaient un haut niveau de DFG à l'inclusion mais avec deux évolutions opposées : un groupe de patients montrait une amélioration de leur fonction rénale alors que l'autre avait un déclin très fort et rapide du DFG. La comparaison des caractéristiques entre les classes nous a notamment permis de voir que ces patients étaient surtout atteints de néphropathie glomérulaire. Ces résultats doivent être confirmés sur la nouvelle base de données de NephroTest. Certaines analyses de sensibilité sont aussi à considérer suite aux retours des co-auteurs avant la soumission de l'article.

L'ensemble des résultats de cette thèse a permis d'illustrer l'intérêt de l'utilisation de certaines méthodes statistiques avancées pour étudier la progression de la MRC. La section suivante va présenter quelques perspectives de recherche faisant suite à ces différents travaux.

## 6.2 Perspectives - Prédiction de la progression de la MRC

### 6.2.1 Prédiction du temps de passage sous un seuil

Une piste possible de recherche si on s'intéresse à la prédiction de la progression de la MRC est de chercher à prédire le temps de passage sous un certain seuil du DFG. Cela est possible à partir d'un simple modèle linéaire mixte. Grâce aux différentes propriétés de ce modèle, on pourrait calculer en tout temps la probabilité que le DFG soit inférieur à une certaine valeur et en dériver le temps de passage sous le seuil qui nous intéresse.

### 6.2.2 Prédiction des évènements cliniques de la MRC

Dans le contexte de la MRC, la prédiction des évènements cliniques est importante pour la prise en charge des patients. En effet, l'information à long terme sur le devenir du patient est importante pour préparer les patients à leur futur traitement, telle que la mise sous dialyse. Plusieurs auteurs se sont intéressés à développer des modèles de prédictions

pour la progression de la MRC (Tangri *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2013; Berthoux *et al.*, 2011; Tangri *et al.*, 2011). Leur objectif était principalement de prédire l’initiation d’un traitement de suppléance, le décès ou un composite de ces événements. Leurs modèles ne prenaient cependant pas en compte le fait que le déclin du DFG au cours du temps peut être très variable entre les patients (Schell et O’Hare, 2013). Il semble pourtant important de prendre en compte les différents profils de trajectoires pour prédire les événements cliniques de la MRC. Dans la suite de ces travaux de thèse, nous allons étudier l’intérêt du modèle conjoint à classes latentes pour prédire les événements cliniques dialyse, transplantation et décès.

### 6.2.2.1 Modèles conjoints

De manière générale, la modélisation conjointe repose sur la combinaison d’un modèle pour la trajectoire du marqueur, généralement un modèle mixte, et d’un modèle pour l’évènement clinique, généralement un modèle de survie. Elle peut servir plusieurs objectifs (Jacqmin-Gadda *et al.*, 2004). On peut être intéressé par la prise en compte d’un marqueur dépendant du temps dans un modèle de survie. La modélisation conjointe peut aussi être utilisée pour corriger le biais dû à la censure informative dans un modèle mixte. Enfin, elle peut être utilisée dans le cadre des prédictions, quand on souhaite utiliser la trajectoire du marqueur (par exemple, le DFG) pour prédire la survenue d’évènements cliniques (tels que la dialyse, la transplantation ou le décès). On peut ainsi grâce aux modèles conjoints réaliser des prédictions dynamiques qui intègrent l’information sur le marqueur au fur et à mesure qu’il est mesuré.

Parmi les modèles conjoints, on distingue deux grands types de modèles : le modèle à effets aléatoires partagés et le modèle conjoint à classes latentes (Proust-Lima *et al.*, 2014) qui est décrit ci-dessous.

### 6.2.2.2 Modèle conjoint à classes latentes

Le modèle conjoint à classes latentes est une extension du modèle linéaire mixte à classes latentes présenté dans le chapitre précédent. En plus d’une trajectoire du marqueur spécifique, chaque classe partage également un même risque d’évènement. Ce modèle peut donc

être particulièrement intéressant dans le cadre des prédictions. Les parties du modèle semblables au modèle linéaire mixte à classes latentes ont déjà été présentées à la section 5.4.1. La nouvelle partie dans le modèle conjoint à classes latentes est le modèle de survie. On a ici un risque d'évènement spécifique à chaque classe latente, qui peut être pris en compte par un modèle à risques proportionnels. Ce modèle peut être paramétrique ou non.

Dans les premières analyses que nous allons réaliser, l'évènement d'intérêt que nous étudierons sera un composite de la mise sous dialyse, de la transplantation et du décès, selon celui qui survient en premier. En effet, le package `lcmm` que nous utilisons ne permet pas encore de séparer les évènements compétitifs. Mais dès qu'il le permettra, nous distinguerons chaque type d'évènement, en particulier le décès et la dialyse ou la transplantation.

Dans le cadre des prédictions, des variables vont être introduites dans les différentes parties du modèle dans le but de prédire au mieux la survenue de l'évènement d'intérêt sachant la trajectoire du DFG et les caractéristiques du patient. Ces caractéristiques peuvent évoluer dans le temps et être considérées comme des variables dépendantes du temps dans la partie longitudinale (modèle mixte) et dans la partie survie du modèle. Le choix des covariables à inclure dans le modèle dépend de notre objectif. Si on veut fournir un outil de prédiction pour les cliniciens, il est nécessaire d'utiliser des variables collectées en routine lors des visites des patients. Ce ne sera pas le cas si l'objectif est de rechercher un nouveau biomarqueur prédictif de la progression de la maladie. Dans le cadre des prédictions, il est également important d'être flexible par rapport à l'évolution du DFG au cours du temps en ne spécifiant pas une trajectoire forcément linéaire. On peut faire cela en spécifiant une fonction du temps à l'aide de splines par exemple.

Une des hypothèses majeure de ce modèle est l'indépendance entre la trajectoire du DFG et le risque d'évènement conditionnellement à la classe latente (Proust-Lima *et al.*, 2014). Cette hypothèse simplifie en effet l'estimation du modèle. Elle suppose que la classe latente doit capturer toute la relation entre la trajectoire du DFG et le risque d'évènement. Il existe un test pour vérifier cette hypothèse (Jacqmin-Gadda *et al.*, 2010).

La stratégie de modélisation repose sur des critères déjà décrits à la section 5.4.1. Le choix du meilleur modèle repose sur les valeurs du BIC et de l'AIC, et sur la qualité discriminante. En plus de ces critères, il est nécessaire d'évaluer la capacité prédictive du modèle

afin de choisir celui répondant le mieux à notre objectif (Blanche *et al.*, 2014). Dans le cadre des prédictions, il est d’usage de disposer d’un échantillon d’apprentissage sur lequel on va développer notre modèle et d’un échantillon de validation sur lequel on va tester sa capacité prédictive. Ne disposant que d’une seule base de données, nous utiliserons un critère qui ne nécessite pas d’échantillon de validation, l’entropie croisée pronostique (EPOCE), proposée par Commenges *et al.* (2012). La comparaison des différents EPOCE entre les modèles nous permettra d’identifier le modèle (c’est-à-dire la combinaison de facteurs prédictifs) conduisant à la meilleure capacité prédictive.

Une perspective ultérieure de ce travail est non seulement de faire des prédictions dynamiques à partir des mesures actualisées du DFG, mais aussi des mesures actualisées de la protéinurie. En effet, ce marqueur d’atteinte rénale est aussi collecté en routine, et il est théoriquement possible de l’intégrer dans le modèle. Le package `lcmm` est actuellement en cours de développement pour pouvoir distinguer un deuxième marqueur et nous l’utiliserons pour la protéinurie quand il sera finalisé. Nous pourrons comparer les capacités prédictives avec ou sans les mesures répétées de la protéinurie.

---

# Bibliographie

- AALEN, O. O., BORGAN, O. et GJESSING, H. K. (2008). *Survival and event history analysis - A process point of view*. Springer, New York, USA.
- ANDERSEN, P. K., GESKUS, R. B., de WITTE, T. et PUTTER, H. (2012). Competing risks in epidemiology : possibilities and pitfalls. *International Journal of Epidemiology*, 41(3):861–870.
- BARRETT, J. K., SIANNIS, F. et FAREWELL, V. T. (2011). A semi-competing risks model for data with interval-censoring and informative observation : an application to the MRC cognitive function and ageing study. *Statistics in Medicine*, 30(1):1–10.
- BAUER, D. J. et CURRAN, P. J. (2003). Distributional assumptions of growth mixture models : Implications for overextraction of latent trajectory classes. *Psychological Methods*, 8(3):338–363.
- BEGUN, A., ICKS, A., WALDEYER, R., LANDWEHR, S., KOCH, M. et GIANI, G. (2013). Identification of a multistate continuous-time nonhomogeneous markov chain model for patients with decreased renal function. *Medical Decision Making*, 33:298–306.
- BENDER, R., AUGUSTIN, T. et BLETTNER, M. (2005). Generating survival times to simulate cox proportional hazards models. *Statistics in Medicine*, 24(11):1713–1723.
- BERTHOUX, F., MOHEY, H., LAURENT, B., MARIAT, C., AFIANI, A. et THIBAUDIN, L. (2011). Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22:752–761.

- BIDANI, A. K. et GRIFFIN, K. A. (2004). Pathophysiology of hypertensive renal damage implications for therapy. *Hypertension*, 44(5):595–601.
- BILOUS, R., CHATURVEDI, N., SJOLIE, A. K., FULLER, J., KLEIN, R., ORCHARD, T., PORTA, M. et PARVING, H. H. (2009). Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes : three randomized trials. *Annals of Internal Medicine*, 151:11–20, W3–4.
- BLANCHE, P., PROUST-LIMA, C., LOUBÈRE, L., BERR, C., DARTIGUES, J.-F. et JACQMIN-GADDA, H. (2014). Quantifying and comparing dynamic predictive accuracy of joint models for longitudinal marker and time-to-event in presence of censoring and competing risks. *Biometrics*, doi : 10.1111/biom.12232.
- BLOTIERE, P.-O., TUPPIN, P., WEILL, A., RICORDEAU, P. et ALLEMAND, H. (2010). The cost of dialysis and kidney transplantation in france in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation. *Néphrologie & Thérapeutique*, 6(4):240–247.
- BOUCQUEMONT, J., HEINZE, G., JAGER, K. J., OBERBAUER, R. et LEFFONDRÉ, K. (2014). Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes : the state of the art. *BMC Nephrology*, 15:45.
- BOUCQUEMONT, J., LOUBÈRE, L., METZGER, M., COMBE, C., STENGEL, B. et LEFFONDRÉ, K. Identification of subpopulations of renal function trajectories in patients with chronic kidney disease : an illustration of the use of the latent class linear mixed model. (en préparation).
- BOUCQUEMONT, J., METZGER, M., COMBE, C., STENGEL, B. et LEFFONDRÉ, K. Should we use standard survival models or the illness–death model for interval–censored data to investigate risk factors of chronic kidney disease progression? *PLoS One* (en révision).
- CAMERON, J. I., WHITESIDE, C., KATZ, J. et DEVINS, G. M. (2000). Differences in quality of life across renal replacement therapies : a meta-analytic comparison. *American Journal of Kidney Disease*, 35:629–637.
- COMMENGES, D., LIQUET, B. et PROUST-LIMA, C. (2012). Choice of prognostic estimators in joint models by estimating differences of expected conditional kullback-leibler risks. *Biometrics*, 68(2):380–387.

- DAUCHY, F.-A., LAWSON-AYAYI, S., de LA FAILLE, R., BONNET, F., RIGOTHIER, C., MEHSEN, N., MIREMONT-SALAMÉ, G., CAZANAVE, C., GREIB, C., DABIS, F. et DUPON, M. (2011). Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney International*, 80(3):302–309.
- DE BEAUDRAP, P., DIALLO, M. B., LANDMAN, R., GUEYE, N. F., NDIAYE, I., DIOUF, A., KANE, C. T., ETARD, J. F., GIRARD, P. M., SOW, P. S. et DELAPORTE, E. (2010). Changes in the renal function after tenofovir-containing antiretroviral therapy initiation in a senegalese cohort (ANRS 1215). *AIDS Research and Human Retroviruses*, 26:1221–1227.
- de JONG, P. E., van der VELDE, M., GANSEVOORT, R. T. et ZOCCALI, C. (2008). Screening for chronic kidney disease : Where does europe go? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(2):616–623.
- FAFIN, C., PUGLIESE, P., DURANT, J., MONDAIN, V., RAHELINIRINA, V., DE SALVADOR, F., CEPPI, C., PERBOST, I., ROSENTHAL, E., ROGER, P. M., CUA, E., DELLAMONICA, P., ESNULT, V., PRADIER, C. et MORANNE, O. (2012). Increased time exposure to tenofovir is associated with a greater decrease in estimated glomerular filtration rate in HIV patients with kidney function of less than 60 ml/min/1.73 m. *Nephron Clinical Practice*, 120(4):c205–c214.
- FINE, J. P. et GRAY, R. J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*, 94(446):496–509.
- FLANDRE, P., PUGLIESE, P., CUZIN, L., BAGNIS, C. I., TACK, I., CABIÉ, A., POIZOT-MARTIN, I., KATLAMA, C., BRUNET-FRANÇOIS, C., YAZDANPANAH, Y., DELLAMONICA, P. et NEW AIDS DATA GROUP (2011). Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(7):1700–1707.
- FOUCHER, Y., GIRAL, M., SOULILLOU, J. P. et DAURES, J. P. (2007). A semi-markov model for multistate and interval-censored data with multiple terminal events. application in renal transplantation. *Statistics in Medicine*, 26:5381–5393.
- FOUCHER, Y., GIRAL, M., SOULILLOU, J. P. et DAURES, J. P. (2010). A flexible semi-markov model for interval-censored data and goodness-of-fit testing. *Statistical Methods in Medical Research*, 19:127–145.

- FROISSART, M., ROSSERT, J., JACQUOT, C., PAILLARD, M. et HOUILLIER, P. (2005). Predictive performance of the modification of diet in renal disease and cockcroft-gault equations for estimating renal function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(3):763–773.
- GALECKI, A. et BURZYKOWSKI, T. (2013). *Linear Mixed-Effects Models Using R*. Springer, New York, USA.
- GARRE, F. G., ZWINDERMAN, A. H., GESKUS, R. B. et SIJPKENS, Y. W. (2008). A joint latent class changepoint model to improve the prediction of time to graft failure. *Journal of the Royal Statistical Society : Series A (Statistics in Society)*, 171:299–308.
- GRAVEMANN, S., BRINKKOETTER, P. T., VEHRSCCHILD, J. J., FRANKE, B., EHREN, K., BÜNE-MANN, E., ORBACH, H., WEISS, V., HELLMICH, M., BENZING, T. et FÄTKENHEUER, G. (2014). Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment. *AIDS*, 28(12):1783–1789.
- HANNEDOUCHE, T., BRIANÇON, S., LASSALLE, M. et STENGEL, B., au nom du registre REIN. (2012). Chapitre 2, incidence 2012 de l'IRCT. *Rapport annuel REIN 2012*, pages 37–84.
- HILL, C., COM-NOUGUÉ, C., KRAMAR, A., MOREAU, T., O'QUIGLEY, J., SENOUSI, R. et CHASTANG, C. (1999). *Analyse statistique des données de survie*. Médecine Sciences Publications, Paris, 2<sup>de</sup> édition.
- HORBERG, M., TANG, B., TOWNER, W., SILVERBERG, M., BERSOFF-MATCHA, S., HURLEY, L., CHANG, J., BLANK, J., QUESENBERRY, C. et KLEIN, D. (2010). Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 53(1):62–69.
- HOUGAARD, P. (2000). *Analysis of Multivariate Survival Data*. Springer Science & Business Media, New York, USA.
- HOORMANT, M., CHANTREL, F., PAVADAY, K., COUCHOUD, C. et JACQUELINET, C., au nom du registre REIN. (2012). Chapitre 7, accès à la liste d'attente et à la greffe rénale. *Rapport annuel REIN 2012*, pages 227–260.



- HOUSSET, P., LEVY, A. et ESTOURNET, C. (2010). *Néphrologie*. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
- HU, B., LI, L., WANG, X. et GREENE, T. (2012). Nonparametric multistate representations of survival and longitudinal data with measurement error. *Statistics in Medicine*, 31:2303–2317.
- JACKSON, C. (2011). Multi-state models for panel data : The msm package for r. *Journal of Statistical Software*, 38.
- JACQMIN-GADDA, H., PROUST-LIMA, C., TAYLOR, J. M. G. et COMMENGES, D. (2010). Score test for conditional independence between longitudinal outcome and time to event given the classes in the joint latent class model. *Biometrics*, 66(1):11–19.
- JACQMIN-GADDA, H., THIEBAUT, R. et DARTIGUES, J. F. (2004). Modélisation conjointe de données longitudinales quantitatives et de délais censurés : Joint modeling of quantitative longitudinal data and censored survival time. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 52(6):502–510.
- JAFAR, T. H., STARK, P. C., SCHMID, C. H., LANDA, M., MASCHIO, G., de JONG, P. E., de ZEEUW, D., SHAHINFAR, S., TOTO, R., LEVEY, A. S. et AIPRD STUDY GROUP (2003). Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : a patient-level meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 139(4):244–252.
- JOHNSON, C. A., LEVEY, A. S., CORESH, J., LEVIN, A., LAU, J. et EKNOYAN, G. (2004). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults : Part I : Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *American Family Physician*, 70(5):869–876.
- JOLY, P., COMMENGES, D., HELMER, C. et LETENNEUR, L. (2002). A penalized likelihood approach for an illness-death model with interval-censored data : application to age-specific incidence of dementia. *Biostatistics*, 3(3):433–443.
- KEANE, W. F. (2000). Proteinuria : its clinical importance and role in progressive renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(4 Suppl 1):S97–105.
- KLEINBAUM, D. G. et KLEIN, M. (2011). *Survival Analysis : A Self-Learning Text*. Springer-Verlag, New York, USA, 3<sup>rd</sup> édition.

- LAU, B., COLE, S. R. et GANGE, S. J. (2009). Competing risk regression models for epidemiologic data. *American Journal of Epidemiology*, 170:244–256.
- LAUPACIS, A., KEOWN, P., PUS, N., KRUEGER, H., FERGUSON, B., WONG, C. et MUIRHEAD, N. (1996). A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney International*, 50:235–242.
- LEFFONDRE, K., BOUCQUEMONT, J., TRIPEPI, G., STEL, V. S., HEINZE, G. et DUNKLER, D. (2014). Analysis of risk factors associated with renal function trajectory over time : a comparison of different statistical approaches. *Nephrology Dialysis Transplantation*, doi : 10.1093/ndt/gfu320.
- LEFFONDRE, K., JAGER, K. J., BOUCQUEMONT, J., STEL, V. S. et HEINZE, G. (2013a). Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients : basic concepts and pitfalls. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(10):1806–1814.
- LEFFONDRE, K., TOURAINE, C., HELMER, C. et JOLY, P. (2013b). Interval-censored time-to-event and competing risk with death : is the illness-death model more accurate than the cox model? *International Journal of Epidemiology*, 42:1177–1186.
- LEMLEY, K. V., BOOTHROYD, D. B., BLOUCH, K. L., NELSON, R. G., JONES, L. I., OLSHEN, R. A. et MYERS, B. D. (2005). Modeling GFR trajectories in diabetic nephropathy. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 289:F863–F870.
- LEVEY, A. S. et CORESH, J. (2012). Chronic kidney disease. *Lancet*, 379:165–180.
- LEVEY, A. S., de JONG, P. E., CORESH, J., NAHAS, M. E., ASTOR, B. C., MATSUSHITA, K., GANSEVOORT, R. T., KASISKE, B. L. et ECKARDT, K.-U. (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO controversies conference report. *Kidney International*, 80(1):17–28.
- LEVEY, A. S., INKER, L. A. et CORESH, J. (2014). GFR estimation : from physiology to public health. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(5):820–834.
- LEVEY, A. S., STEVENS, L. A. et CORESH, J. (2009a). Conceptual model of CKD : applications and implications. *American Journal of Kidney Diseases*, 53(3 Suppl 3):S4–16.

- LEVEY, A. S., STEVENS, L. A., SCHMID, C. H., ZHANG, Y. L., CASTRO, A. F., FELDMAN, H. I., KUSEK, J. W., EGGERS, P., VAN LENTE, F., GREENE, T., CORESH, J. et COLLABORATION CKD-EPI (2009b). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9):604–612.
- LI, L., ASTOR, B. C., LEWIS, J., HU, B., APPEL, L. J., LIPKOWITZ, M. S., TOTO, R. D., WANG, X., WRIGHT, J. T. J. et GREENE, T. H. (2012). Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 59:504–512.
- LIESTOL, K. et ANDERSEN, P. K. (2002). Updating of covariates and choice of time origin in survival analysis : problems with vaguely defined disease states. *Statistics in Medicine*, 21(23):3701–3714.
- LIM, H. J., ZHANG, X., DYCK, R. et OSGOOD, N. (2010). Methods of competing risks analysis of end-stage renal disease and mortality among people with diabetes. *BMC Medical Research Methodology*, 10:97.
- MAGGI, P., MONTINARO, V., MUSSINI, C., DI BIAGIO, A., BELLAGAMBA, R., BONFANTI, P., CALZA, L., CHERUBINI, C., CORSI, P., GARGIULO, M., MONTELLA, F. et RUSCONI, S. (2014). Novel antiretroviral drugs and renal function monitoring of HIV patients. *AIDS reviews*, 16(3):144–151.
- MANNS, B. J., MENDELSSOHN, D. C. et TAUB, K. J. (2007). The economics of end-stage renal disease care in canada : incentives and impact on delivery of care. *International Journal of Health Care Finance and Economics*, 7:149–169.
- MCCLELLAN, W. M. (2005). Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease. *Medical Clinics of North America*, 89(3):419–445.
- MCCLELLAN, W. M. et FLANDERS, W. D. (2003). Risk factors for progressive chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(suppl 2):S65–S70.
- MCCULLOCH, C. E., LIN, H., SLATE, E. H. et TURNBULL, B. W. (2002). Discovering subpopulation structure with latent class mixed models. *Statistics in Medicine*, 21:417–429.
- MOCROFT, A., KIRK, O., REISS, P., de WIT, S., SEDLACEK, D., BENIOWSKI, M., GATELL, J., PHILLIPS, A. N., LEDERGERBER, B., LUNDGREN, J. D. et GROUPE D'ÉTUDE EUROSIDA (2010).

- Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*, 24(11):1667–1678.
- MORANNE, O., FROISSART, M., ROSSERT, J., GAUCI, C., BOFFA, J. J., HAYMANN, J. P., M'RAD, M. B., JACQUOT, C., HOULLIER, P., STENGEL, B. et FOUQUERAY, B. (2009). Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20:164–171.
- MORLAT, P., VIVOT, A., VANDENHENDE, M.-A., DAUCHY, F.-A., ASSELINEAU, J., DÉTI, E., GERARD, Y., LAZARO, E., DUFFAU, P., NEAU, D., BONNET, F., CHÈNE, G. et GROUPE D'ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE DU SIDA EN AQUITAINE (GECSA) (2013). Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 aquitaine cohort, france, 2004–2012. *PloS One*, 8(6):e66223.
- MUTHEN, B. et SHEDDEN, K. (1999). Finite mixture modeling with mixture outcomes using the EM algorithm. *Biometrics*, 55:463–469.
- NOORDZIJ, M., LEFFONDRE, K., van STRALEN, K. J., ZOCCALI, C., DEKKER, F. W. et JAGER, K. J. (2013). When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28:2670–2677.
- O'HARE, A. M., BATTEN, A., BURROWS, N. R., PAVKOV, M. E., TAYLOR, L., GUPTA, I., TODD-STENBERG, J., MAYNARD, C., RODRIGUEZ, R. A., MURTAGH, F. E., LARSON, E. B. et WILLIAMS, D. E. (2012). Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 59:513–522.
- ORTH, S. R. et HALLAN, S. I. (2008). Smoking : a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients—absence of evidence or evidence of absence? *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 3(1):226–236.
- PROUST-LIMA, C., SENE, M., TAYLOR, J. M. et JACQMIN-GADDA, H. (2014). Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data : A review. *Statistical Methods in Medical Research*, 23:74–90.
- PUTTER, H., FIOCCO, M. et GESKUS, R. B. (2007). Tutorial in biostatistics : competing risks and multi-state models. *Statistics in Medicine*, 26:2389–2430.

- RANGANATHAN, P. et PRAMESH, C. S. (2012). Censoring in survival analysis : Potential for bias. *Perspectives in Clinical Research*, 3(1):40.
- REMUZZI, G., RUGGENENTI, P. et BENIGNI, A. (1997). Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney International*, 51(1):2–15.
- REYNES, J., COUNIL, A., PEYRIERE, H., PSOMAS, C., GUILLER, E., CHATRON, M., CRISTOL, J.-P. et BADIOU, S. (2013). Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate  $\geq 60$  ml/min per  $1.73\text{m}^2$ . *AIDS*, 27(8):1295–1302.
- SCARPINO, M., PINZONE, M. R., DI ROSA, M., MAEDDU, G., FOCÀ, E., MARTELLOTTA, F., SCHIOPPA, O., CECCARELLI, G., CELESIA, B. M., D'ETTORRE, G., VULLO, V., BERRETTA, S., CACOPARDO, B. et NUNNARI, G. (2013). Kidney disease in HIV-infected patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(19):2660–2667.
- SHELL, J. O. et O'HARE, A. M. (2013). Illness trajectories and their relevance to the care of adults with kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 22:316–324.
- SIMON, P. (2007). *L'insuffisance rénale : Prévention et traitements*. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
- SMITH, E. R., LEE, D., CAI, M. M., TOMLINSON, L. A., FORD, M. L., MCMAHON, L. P. et HOLT, S. G. (2013). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non-proteinuric stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28:1569–1579.
- STEVENS, L. A., CORESH, J., GREENE, T. et LEVEY, A. S. (2006). Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *New England Journal of Medicine*, 354(23):2473–2483.
- STEVENS, L. A., SCHMID, C. H., GREENE, T., ZHANG, Y. L., BECK, G. J., FROISSART, M., HAMM, L. L., LEWIS, J. B., MAUER, M., NAVIS, G. J., STEFFES, M. W., EGGERS, P. W., CORESH, J. et LEVEY, A. S. (2010). Comparative performance of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and the modification of diet in renal disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above  $60\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ . *American Journal of Kidney Diseases*, 56(3):486–495.

- TANGRI, N., KITSIOS, G. D., INKER, L. A., GRIFFITH, J., NAIMARK, D. M., WALKER, S., RIGATTO, C., UHLIG, K., KENT, D. M. et LEVEY, A. S. (2013). Risk prediction models for patients with chronic kidney disease : a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 158(8):596–603.
- TANGRI, N., STEVENS, L. A., GRIFFITH, J., TIGHIOUART, H., DJURDJEV, O., NAIMARK, D., LEVIN, A. et LEVEY, A. S. (2011). A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*, 305:1553–1559.
- THIEBAUT, A. C. et BENICHO, J. (2004). Choice of time-scale in cox’s model analysis of epidemiologic cohort data : a simulation study. *Statistics in Medicine*, 23:3803–3820.
- THIEBAUT, R., MORLAT, P., JACQMIN-GADDA, H., NEAU, D., MERCIÉ, P., DABIS, F. et CHÊNE, G. (2000). Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d’Epidémiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS*, 14(8):971–978.
- THIEBAUT, R. et WALKER, S. (2008). When it is better to estimate a slope with only one point. *QJM : An International Journal of Medicine*, 101(10):821–824.
- TONELLI, M., WIEBE, N., KNOLL, G., BELLO, A., BROWNE, S., JADHAV, D., KLARENBACH, S. et GILL, J. (2011). Systematic review : kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American Journal of Transplantation*, 11:2093–2109.
- TOURRET, J., DERAY, G. et ISNARD-BAGNIS, C. (2013). Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients : A double-edged sword? *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(10):1519–1527.
- VERBEKE, G. et LESAFFRE, E. (1996). A linear mixed-effects model with heterogeneity in the random-effects population. *Journal of the American Statistical Association*, 91:217–221.
- VERBEKE, G. et MOLENBERGHS, G. (2009). *Linear mixed models for longitudinal data*. Springer, New York, USA.
- WEIS, L., METZGER, M., HAYMANN, J. P., THERVET, E., FLAMANT, M., VRTOVNIK, F., GAUCI, C., HOULLIER, P., FROISSART, M., LETAVERNIER, E., STENGEL, B. et BOFFA, J. J. (2013). Renal function can improve at any stage of chronic kidney disease. *PLoS One*, 8:e81835.

- 
- ZHANG, Q.-L. et ROTHENBACHER, D. (2008). Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies : Systematic review. *BMC Public Health*, 8:117.





---

# Annexes

Appendice de l'article publié  
dans BMC Nephrology

Table 1: Classification of papers according to regression models (Cox, cause-specific, or Fine and Gray and logistic) used to investigate risk factors of time-to-event outcomes.

<b>Outcome investigated</b>	<b>Regression model mentioned</b>	<b>References</b>
<b>Exactly known time-to-event</b>		
All-cause death	Cox model	[13, 17, 36, 63-167]
	Cause-specific model	[8, 13, 79, 168-174]
	Fine and Gray model	[8, 14, 36, 69, 80, 152, 169, 171, 175, 176]
	Logistic model	[177-180]
Cardiovascular death	Cox model	[70, 72, 74, 77, 91, 93, 95-97, 115, 122, 124-129, 132, 135, 147, 151, 156, 164, 167, 181-185]
	Cause-specific model	[186]
	Fine and Gray model	[175]
Cardiovascular event	Cox model	[71, 78, 83, 95, 115, 135, 139, 148, 164, 165, 187-199]
Initiation of kidney replacement therapy or death due to kidney failure	Cox model	[64, 65, 68, 74, 76, 78, 81, 87-89, 91, 95-97, 102, 112, 114, 116, 118, 120, 130, 131, 140, 142, 143, 145, 152, 155, 161, 162, 188, 189, 200-232]
	Fine and Gray model	[8, 14, 69, 80, 136, 152, 169, 175, 176, 210]
	Cause-specific model	[8, 13, 79, 169, 172, 173, 228]
	Logistic model	[233]
Initiation of kidney replacement therapy or death (whichever comes first)	Cox model	[17, 37, 69, 74, 88, 90, 96, 97, 102, 103, 105, 106, 108, 112-114, 124, 129, 143, 167, 215, 217, 220, 225-227, 232, 234-244]
<b>Interval-censored time-to-event</b>		
Absolute or relative change in renal function higher than a specific value as compared to baseline value, based on - GFR - creatinine clearance - proteinuria	Cox model Fine and Gray model Logistic model	[36, 163, 245-249] [36] [89, 169, 213, 250-257]
Transition to a specific stage of disease (based on CKD or proteinuria)	Cox model Logistic model	[9, 92, 146, 235, 245, 258-261] [262-265]
Doubling of creatinine (serum or clearance)	Cox model Logistic model	[130, 131, 211, 266-269] [270]
<b>Composite of exact and interval-censored time-to-events</b>	Cox model	[36, 63, 78, 83, 141, 148, 153, 190, 192, 194, 201, 209, 211, 238, 271-291]
	Fine and Gray model	[36, 171, 292]
	Cause-specific model	[168, 170, 171]
	Logistic model	[179, 293]

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease

Table 2: Classification of papers according to regression models (standard linear or linear mixed model, and generalized estimating equations) used to investigate repeated measurements of renal function.

Outcome investigated	Regression model mentioned	References
<b>All repeated measurements of renal function</b>		
Repeated measurements of - GFR - Creatinine clearance - Proteinuria	Linear mixed model	[17, 36, 37, 41, 55, 56, 236, 292, 294-307]
	Linear mixed model accounting for informative drop-out	[55-58, 107, 170, 297, 308, 309]
	Linear GEE	[216, 291, 295, 310]
	Linear GEE accounting for informative drop-out	[311]
	Latent class growth analysis	[45]
<b>Repeated measurements of</b>		
- log GFR	Linear mixed model	[9, 140, 260, 312-314]
- log creatinine (serum or clearance)	Linear GEE	[38, 84]
- log proteinuria	Latent class growth analysis	[9]
Absolute GFR change between each visit and baseline	Linear mixed model	[299]
Relative GFR change each year	Linear GEE	[163]
<b>A summary statistic for the change of renal function</b>		
Individual slope of - GFR - Creatinine (serum or clearance) - UACR	Linear model	[37, 69, 96, 97, 118, 204, 224, 240, 246, 251, 252, 254, 267, 273, 278, 315-331]
Absolute GFR change as compared to baseline	Linear model	[81, 245, 255, 262, 332-334]
Relative GFR change as compared to baseline	Linear model	[81]
Log of absolute proteinuria change as compared to baseline	Linear model	[245]

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; GEE, generalized estimating equations; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

<sup>a</sup> Slope of a marker is a summary statistic derived from measurements of a patient

Papers that investigated outcomes that are not mentioned in Table 1 and 2: [18, 29, 335-350].

8. Lim HJ, Zhang X, Dyck R, Osgood N: **Methods of Competing Risks Analysis of End-Stage Renal Disease and Mortality among People with Diabetes.** *BMC Med Res Methodol* 2010, **10**:97.
9. De Beaudrap P, Diallo MB, Landman R, Gueye NF, Ndiaye I, Diouf A, Kane CT, Etard JF, Girard PM, Sow PS, Delaporte E: **Changes in the renal function after tenofovir-containing antiretroviral therapy initiation in a Senegalese cohort (ANRS 1215).** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010, **26**:1221-1227.
13. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zamboli P, Cianciaruso B, Nappi F, Signoriello S, Conte G, Zoccali C, Group S-TCS: **Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics.** *Am J Nephrol* 2010, **32**:533-540.
14. Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Waden J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Moran JL, Thomas MC, Groop PH: **Competing-risk analysis of ESRD and death among patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria.** *J Am Soc Nephrol* 2011, **22**:537-544.
17. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Di Giuseppe D, Di Micco L, Minutolo R, Pisani A, Sabbatini M, Ravani P: **Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial.** *Am J Kidney Dis* 2009, **54**:1052-1061.
18. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, Colla L, Viola BF, Maiorca P, Venturilli C, et al: **The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors.** *Circulation* 2007, **116**:298-304.
29. Hu B, Li L, Wang X, Greene T: **Nonparametric multistate representations of survival and longitudinal data with measurement error.** *Stat Med* 2012, **31**:2303-2317.
36. Alves TP, Hulgan T, Wu P, Sterling TR, Stinnette SE, Rebeiro PF, Vincz AJ, Bruce M, Ikizler TA: **Race, kidney disease progression, and mortality risk in HIV-infected persons.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:2269-2275.
37. Evans M, Ford CM, Belloc R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, Nyren O, Elinder CG: **Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:1908-1918.
38. Agarwal M, Selvan V, Freedman BI, Liu Y, Wagenknecht LE: **The relationship between albuminuria and hormone therapy in postmenopausal women.** *Am J Kidney Dis* 2005, **45**:1019-1025.
41. Ishwaran H, Takahara G: **Independent and identically distributed Monte Carlo algorithms for semiparametric linear mixed models.** *J Am Stat Assoc* 2002, **97**:1154-1166.
45. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, Todd-Stenberg J, Maynard C, Rodriguez RA, Murtagh FE, et al: **Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis.** *Am J Kidney Dis* 2012, **59**:513-522.
55. Eriksen BO, Tomtun J, Ingebretsen OC: **Predictors of declining glomerular filtration rate in a population-based chronic kidney disease cohort.** *Nephron Clin Pract* 2010, **115**:c41-50.
56. Fung MM, Salem RM, Lipkowitz MS, Bhatnagar V, Pandey B, Schork NJ, O'Connor DT: **Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism A1298C (Glu429Ala) predicts decline in renal function over time in the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial and Veterans Affairs Hypertension Cohort (VAHC).** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:197-205.
57. Li J, Schluchter MD: **Conditional mixed models adjusting for non-ignorable drop-out with administrative censoring in longitudinal studies.** *Stat Med* 2004, **23**:3489-3503.
58. Vonesh EF, Greene T, Schluchter MD: **Shared parameter models for the joint analysis of longitudinal data and event times.** *Stat Med* 2006, **25**:143-163.
63. Agarwal R: **Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, **4**:830-837.
64. Agarwal R, Debella YT, Giduma HD, Light RP: **Long-term retinal, renal and cardiovascular outcomes in diabetic chronic kidney disease without proteinuria.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:310-317.
65. Agarwal R, Kariyanna SS, Light RP: **Prognostic value of circadian blood pressure variation in chronic kidney disease.** *Am J Nephrol* 2009, **30**:547-553.
66. Ahmed A, Love TE, Sui X, Rich MW: **Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Systolic Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease: A Propensity Score Analysis.** *J Card Fail* 2006, **12**:499-506.
67. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, Balasubramanian S, Nurutdinova D, Xian H, Stroupe K, et al: **Rate of kidney function decline associates with mortality.** *J Am Soc Nephrol* 2010, **21**:1961-1969.
68. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Van Der Velde M, Woodward M, Levey AS, Jong PED, Coresh J, El-Nahas M, Eckardt KU, et al: **Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts.** *Kidney Int* 2011, **79**:1331-1340.
69. Barbour SJ, Er L, Djurdjev O, Karim MM, Levin A: **Differences in progression of CKD and mortality amongst Caucasian, Oriental Asian and South Asian CKD patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:3663-3672.
70. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA: **Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, **4**:1551-1558.
71. Beddhu S, Nigwekar SU, Ma X, Greene T: **Associations of resting heart rate with insulin resistance, cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:2482-2488.
72. Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, Aban IB, Sanders PW, Mujib M, Campbell RC, Love TE, Aronow WS, Allman RM, et al: **Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease findings from propensity-matched studies.** *Circ Heart Fail* 2010, **3**:253-260.
73. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, Helmer C, Stengel B: **Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function—the Three-City population-based study.** *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**:2852-2859.
74. Chawla V, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Sarnak MJ, Menon V: **Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:1582-1587.
75. Chen JLT, Lerner D, Ruthazer R, Castaneda-Sceppa C, Levey AS: **Association of physical activity with mortality in chronic kidney disease.** *J Nephrol* 2008, **21**:243-252.
76. Chiu YL, Chien KL, Lin SL, Chen YM, Tsai TJ, Wu KD: **Outcomes of stage 3-5 chronic kidney disease before end-stage renal disease at a single center in Taiwan.** *Nephron Clin Pract* 2008, **109**:c109-c118.
77. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT: **Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.** *Lancet* 2010, **375**:2073-2081.
78. Clase CM, Gao P, Tobe SW, McQueen MJ, Grosshennig A, Teo KK, Yusuf S, Mann JFE: **Estimated glomerular filtration rate and albuminuria as predictors of outcomes in patients with high cardiovascular risk: A cohort study.** *Ann Intern Med* 2011, **154**:310-318.
79. De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C, Borrelli S, Cianciaruso B, Lorio BD, Santoro D, Giancaspro V, Abaterusso C, Gallo C, et al: **Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:2421-2428.
80. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Borrelli S, Zoccali C, Postorino M, Iodice C, Nappi F, Fuiano G, Gallo C, Conte G: **The effect of increasing age on the prognosis of non-dialysis patients with chronic kidney disease receiving stable nephrology care.** *Kidney Int* 2012, **82**:482-488.
81. Dichtel LE, Gurevich DF, Rifkin B, Varma P, Concato J, Peixoto AJ: **Renal artery revascularization in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: Conservative management versus renal artery stenting.** *Clin Nephrol* 2010, **74**:113-122.
82. Eddington H, Hoefield R, Sinha S, Chrysochou C, Lane B, Foley RN, Hegarty J, New J, O'Donoghue DJ, Middleton RJ, Kalra PA: **Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:2251-2257.
83. Fischer MJ, Kimmel PL, Greene T, Gassman JJ, Wang X, Brooks DH, Charleston J, Dowie D, Thornley-Brown D, Cooper LA, et al: **Elevated depressive affect is associated with adverse cardiovascular outcomes among African Americans with chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2011, **80**:670-678.
84. Gardner LJ, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CCJ, Rimpalo AM, Schuman P, Klein RS: **Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, **32**:203-209.
85. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Aragoncillo I, Verdalles U, Mosse A, Luño J: **Serum fibrinogen levels are an independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4.** *Kidney Int Suppl* 2008:S67-70.
86. Hartle JE, Tang X, Kirchner HL, Bucaloiu ID, Sartorius JA, Pogrebnaya ZV, Akers GA, Camero GE, Perkins RM: **Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: A retrospective cohort study.** *Am J Kidney Dis* 2012, **59**:636-644.

87. Haynes R, Hutchison CA, Emberson J, Dasgupta T, Wheeler DC, Townend JN, Landray MJ, Cockwell P: **Serum free light chains and the risk of ESRD and death in CKD.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:2829-2837.
88. Hoefield RA, Kalra PA, Baker P, Lane B, New JP, O'Donoghue DJ, Foley RN, Middleton RJ: **Factors associated with kidney disease progression and mortality in a referred CKD population.** *Am J Kidney Dis* 2010, **56**:1072-1081.
89. Hossain MP, Palmer D, Goyder E, El Nahas AM: **Association of deprivation with worse outcomes in chronic kidney disease: Findings from a Hospital-Based Cohort in the United Kingdom.** *Nephron Clin Pract* 2012, **120**:e59-e70.
90. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Carstensen B, Parving HH: **Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy.** *Kidney Int* 2004, **66**:1180-1186.
91. Hwang SJ, Lin MY, Chen HC, Hwang SC, Yang WC, Hsu CC, Chiu HC, Mau LW: **Increased risk of mortality in the elderly population with late-stage chronic kidney disease: A cohort study in Taiwan.** *Nephrol Dial Transplant* 2008, **23**:3192-3198.
92. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, Slinin Y, Ensrud KE: **The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death.** *Arch Intern Med* 2011, **171**:226-233.
93. Ix JH, Shlipak MG, Sarnak MJ, Beck GJ, Greene T, Wang X, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V: **Fetuin-A is not associated with mortality in chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2007, **72**:1394-1399.
94. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM: **Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: A randomized controlled trial.** *JAMA* 2007, **298**:1163-1170.
95. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, Zoungas S, Lambers Heerspink HJ, Chalmers J, Zanchetti A: **Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: A post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial.** *J Am Coll Cardiol* 2010, **56**:956-965.
96. Jorsal A, Tarnow L, Frystyk J, Lajer M, Flyvbjerg A, Parving HH, Vionnet N, Rossing P: **Serum adiponectin predicts all-cause mortality and end stage renal disease in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy.** *Kidney Int* 2008, **74**:649-654.
97. Jorsal A, Tarnow L, Lajer M, Ek J, Hansen T, Pedersen O, Parving HH: **The PPARγ2 Pro12Ala variant predicts ESRD and mortality in patients with type I diabetes and diabetic nephropathy.** *Mol Genet Metab* 2008, **94**:347-351.
98. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, Cheung CM, Khavandi K, Sixt S, Rastan A, Zeller T: **The benefit of renal artery stenting in patients with atherosclerotic renovascular disease and advanced chronic kidney disease.** *Catheter Cardiovasc Interv* 2010, **75**:1-10.
99. Kellerman QD, Christensen AJ, Baldwin AS, Lawton WJ: **Association between depressive symptoms and mortality risk in chronic kidney disease.** *Health Psychol* 2010, **29**:594-600.
100. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL: **Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease.** *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**:520-528.
101. Khan F, Adelstein E, Saba S: **Implantable cardioverter defibrillators confer survival benefit in patients with renal insufficiency but not in dialysis-dependent patients.** *J Interv Card Electrophysiol* 2010, **28**:117-123.
102. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, Kotanko P, Pitt B, Saran R: **Serum potassium and outcomes in CKD: Insights from the RRI-CKD cohort study.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:762-769.
103. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: **Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2008, **73**:1296-1302.
104. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: **Paradoxical Association Between Body Mass Index and Mortality in Men With CKD Not Yet on Dialysis.** *Am J Kidney Dis* 2007, **49**:581-591.
105. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: **Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:1232-1237.
106. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K: **Outcomes associated with serum phosphorus level in males with non-dialysis dependent chronic kidney disease.** *Clin Nephrol* 2010, **73**:268-275.
107. Kovesdy CP, Kuchmak O, Lu JL, Kalantar-Zadeh K: **Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD.** *Am J Kidney Dis* 2010, **56**:842-851.
108. Kovesdy CP, Kuchmak O, Lu JL, Kalantar-Zadeh K: **Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:468-476.
109. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K: **Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure.** *Circulation* 2012, **125**:677-684.
110. Kovesdy CP, Trivedi BK, Anderson JE: **Association of kidney function with mortality in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: A historical prospective cohort study.** *Adv Chronic Kidney Dis* 2006, **13**:183-188.
111. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE: **Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2006, **21**:1257-1262.
112. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE: **Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2006, **69**:560-564.
113. Kovesdy CP, Ureche V, Lu JL, Kalantar-Zadeh K: **Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:3003-3011.
114. Kumar B, Tilea A, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, Kotanko P, Levin N, Rajagopalan S, Saran R: **Significance of self-reported sleep quality (SQ) in chronic kidney disease (CKD): The Renal Research Institute (RRI)-CKD study.** *Clin Nephrol* 2010, **73**:104-114.
115. Lambers Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, Woodward M, Zoungas S, Cass A, Cooper M, Grobbee DE, Mancia G, Mogensen CE, et al: **Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease.** *Eur Heart J* 2010, **31**:2888-2896.
116. Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, Dasgupta T, Zakeri R, Morgan MD, Ferro CJ, Vickery S, Ayrton P, Nair D, et al: **Prediction of ESRD and death among people with CKD: The chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study.** *Am J Kidney Dis* 2010, **56**:1082-1094.
117. Lee PH, Wu VC, Hu FC, Lai CF, Chen YM, Tsai TJ, Wu KD: **Outcomes following dialysis for acute kidney injury among different stages of chronic kidney disease.** *Am J Nephrol* 2011, **34**:95-103.
118. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L: **Variability and Risk Factors for Kidney Disease Progression and Death Following Attainment of Stage 4 CKD in a Referred Cohort.** *Am J Kidney Dis* 2008, **52**:661-671.
119. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, Rosenbaum D, Werb R: **Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: An association of haemoglobin with long-term outcomes.** *Nephrol Dial Transplant* 2006, **21**:370-377.
120. Li S, Foley RN, Collins AJ: **Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease.** *Int Urol Nephrol* 2005, **37**:395-402.
121. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Chasseraud M, Brazier M, Choukroun G, Kamel S, Massy ZA: **The circulating soluble TRAIL is a negative marker for inflammation inversely associated with the mortality risk in chronic kidney disease patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:2596-2602.
122. Liabeuf S, Barreto DV, Kretschmer A, Barreto FC, Renard C, Andrejak M, Choukroun G, Massy Z: **High circulating levels of large splice variants of tenascin-C is associated with mortality and cardiovascular disease in chronic kidney disease patients.** *Atherosclerosis* 2011, **215**:116-124.
123. Lu TM, Chung MY, Lin CC, Hsu CP, Lin SJ: **Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:1566-1572.
124. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Scepta CC, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V: **Body Mass Index and Mortality in CKD.** *Am J Kidney Dis* 2007, **50**:404-411.
125. Meisinger C, Döring A, Löwel H: **Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population.** *Eur Heart J* 2006, **27**:1245-1250.
126. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ: **Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease.** *J Am Soc Nephrol* 2005, **16**:3411-3417.

127. Menon V, Greene T, Pereira AA, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ: **Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD.** *Am J Kidney Dis* 2005, **46**:455-463.
  128. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Sarnak MJ: **C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2005, **68**:766-772.
  129. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, Pereira AA, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, et al: **Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**:2599-2606.
  130. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, Hair M, O'Reilly DSJ, Deighan CJ: **Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD.** *Am J Kidney Dis* 2011, **57**:21-28.
  131. Methven S, Traynor JP, Hair MD, St J O'Reilly D, Deighan CJ, MacGregor MS: **Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria.** *QJM* 2011, **104**:663-670.
  132. Miyamoto T, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B, Stenvinkel P: **Circulating follistatin in patients with chronic kidney disease: Implications for muscle strength, bone mineral density, inflammation, and survival.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:1001-1008.
  133. Murussi M, Campagnolo N, Beck MO, Gross JL, Silveiro SP: **High-normal levels of albuminuria predict the development of micro- and macroalbuminuria and increased mortality in Brazilian Type 2 diabetic patients: An 8-year follow-up study.** *Diabet Med* 2007, **24**:1136-1142.
  134. Neves PL, Malho A, Cabrita A, Pinho A, Baptista A, Morgado E, Faisca M, Carrasqueira H, Silva AP: **Statins and vitamin D: A friendly association in pre-dialysis patients.** *Int Urol Nephrol* 2010, **42**:173-179.
  135. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Toto RD, et al: **Cardiovascular Outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial.** *Am J Kidney Dis* 2006, **48**:739-751.
  136. Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, Yamamoto R, Yasuda K, Sasaki K, Kitamura H, Imai E, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T: **Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:1558-1565.
  137. Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yahya T: **GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:1879-1886.
  138. Ramachandran J, Juneja R, John L, Dutta AK, Chen JW, Woodman RJ, Wigg AJ: **Chronic kidney disease following liver transplantation: A south australian experience.** *Transplant Proc* 2010, **42**:3644-3646.
  139. Ramkumar N, Murtaugh MA, Cheung AK, Beddhu S: **Lack of Synergistic Effects of Metabolic Syndrome and Plasma Fibrinogen on Coronary Events and Mortality in Moderate CKD.** *Am J Kidney Dis* 2007, **49**:356-364.
  140. Reed B, Helal I, McFann K, Wang W, Yan XD, Schrier RW: **The impact of type II diabetes mellitus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:2862-2865.
  141. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Parving HH: **Remission of nephrotic-range albuminuria reduces risk of end-stage renal disease and improves survival in type 2 diabetic patients.** *Diabetologia* 2005, **48**:2241-2247.
  142. Sandvik MK, Iversen BM, Irgens LM, Skjaerven R, Leivestad T, Søfteland E, Vikse BE: **Are adverse pregnancy outcomes risk factors for development of end-stage renal disease in women with diabetes?** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:3600-3607.
  143. Schumock GT, Andress D, Marx SE, Sterz R, Joyce AT, Kalantar-Zadeh K: **Impact of secondary hyperparathyroidism on disease progression, healthcare resource utilization and costs in pre-dialysis CKD patients.** *Curr Med Res Opin* 2008, **24**:3037-3048.
  144. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Choukroun G, Massy ZA: **The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: A preliminary report.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:568-575.
  145. Scolari F, Ravani P, Pola A, Guerini S, Zubani R, Movilli E, Savoldi S, Malberti F, Maiorca R: **Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: A prospective study.** *J Am Soc Nephrol* 2003, **14**:1584-1590.
- 
146. Senevirathna L, Abeysekera T, Nanayakkara S, Chandrajith R, Ratnatunga N, Harada KH, Hitomi T, Komiya T, Muso E, Koizumi A: **Risk factors associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease of uncertain etiology: A cohort study in Medawachchiya, Sri Lanka.** *Environ Health Prev Med* 2012, **17**:191-198.
  147. Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, Wei L: **Effectiveness of statins in chronic kidney disease.** *QJM* 2012, **105**:641-648.
  148. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M: **Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: A population-based cohort study.** *Arch Intern Med* 2011, **171**:1920-1927.
  149. Smith ER, Tomlinson LA, Ford ML, McMahon LP, Rajkumar C, Holt SG: **Elastin degradation is associated with progressive aortic stiffening and all-cause mortality in predialysis chronic kidney disease.** *Hypertension* 2012, **59**:973-978.
  150. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, De Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, et al: **Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2010, **363**:1146-1155.
  151. Sugiura S, Inaguma D, Kitagawa A, Murata M, Kamimura Y, Sendo S, Hamaguchi K, Nagaya H, Tatematsu M, Kurata K, et al: **Administration of alfacalcidol for patients with predialysis chronic kidney disease may reduce cardiovascular disease events.** *Clin Exp Nephrol* 2010, **14**:43-50.
  152. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, Wadén J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Groop PH: **The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes.** *Diabetes Care* 2011, **34**:861-866.
  153. Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH: **Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease.** *Nephrology (Carlton)* 2009, **14**:240-246.
  154. Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, De Jong PE, Farmer CKT, Matsushita K, Hemmelgarn BR: **One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk.** *Am J Nephrol* 2012, **36**:41-49.
  155. Uchigata Y, Asao K, Matsushima M, Sato A, Yokoyama H, Otani T, Kasahara T, Takaie H, Okudaira M, Miura J, et al: **Impact on mortality and incidence of end-stage renal disease of education and treatment at a diabetes center among patients with type 1 diabetes: Comparison of two subgroups in the Japanese DERI cohort.** *J Diabetes Complications* 2004, **18**:155-159.
  156. Wang Y, Guo X, Li J, Hu D, Zhao D, Ma H, Mou Q, Liu J, Xu Y: **Predictive value of ankle-brachial index to all-cause mortality and cardiovascular mortality in Chinese patients with chronic kidney disease.** *Vasa* 2012, **41**:205-213.
  157. Warnock DG, Muntner P, McCullough PA, Zhang X, McClure LA, Zakai N, Cushman M, Newsome BB, Kewalramani R, Steffes MW, et al: **Kidney function, albuminuria, and all-cause mortality in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study.** *Am J Kidney Dis* 2010, **56**:861-871.
  158. Weber C, Sigrist M, Romann A, Chiarelli G, Levin A: **Novel biomarkers do not correlate with severity of vascular stiffness in ckd patients with severe co-morbid disease.** *Nephron Clin Pract* 2011, **119**:c261-c268.
  159. Weiss JW, Johnson ES, Petrik A, Smith DH, Yang X, Thorp ML: **Systolic blood pressure and mortality among older community-dwelling adults with CKD.** *Am J Kidney Dis* 2010, **56**:1062-1071.
  160. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, Tzen CY, Wang YC, Lin CY, Wu MS: **P-cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**:938-947.
  161. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Tsai CJ, Wu MS: **Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality-a controlled cohort study based on the NKFDOQI guidelines.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:3426-3433.
  162. Xue JL, Eggers PW, Agodoa LY, Foley RN, Collins AJ: **Longitudinal study of racial and ethnic differences in developing end-stage renal disease among aged medicare beneficiaries.** *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**:1299-1306.
  163. Yamashita T, Yoshida T, Ogawa T, Tsuchiya K, Nitta K: **Clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: A 5-year retrospective cohort study at a University Hospital in Japan.** *Clin Exp Nephrol* 2011, **15**:831-840.
  164. Yang JW, Han ST, Song SH, Kim MK, Kim JS, Choi SO, Han BG: **Serum T3 level can predict cardiovascular events and all-cause mortality rates in CKD patients with proteinuria.** *Ren Fail* 2012, **34**:364-372.

165. Yilmaz MI, Stenvinkel P, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Eyileten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, et al: **Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; Clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes.** *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**:3537-3543.
166. Young BA, Von Korff M, Heckbert SR, Ludman EJ, Rutter C, Lin EHB, Ciechanowski PS, Oliver M, Williams L, Himmelfarb J, Katon WJ: **Association of major depression and mortality in Stage 5 diabetic chronic kidney disease.** *Gen Hosp Psychiatry* 2010, **32**:119-124.
167. Young JM, Terrin N, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Sarnak MJ, Menon V: **Asymmetric dimethylarginine and mortality in stages 3 to 4 chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, **4**:1115-1120.
168. Agarwal R, Bunaye Z, Bekele DM, Light RP: **Competing risk factor analysis of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease.** *Am J Nephrol* 2008, **28**:569-575.
169. El-Ghoul B, Elie C, Sqalli T, Jungers P, Daudon M, Grünfeld JP, Lesavre P, Joly D: **Nonprogressive kidney dysfunction and outcomes in older adults with chronic kidney disease.** *J Am Geriatr Soc* 2009, **57**:2217-2223.
170. Eriksen BO, Ingebreitsen OC: **The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age.** *Kidney Int* 2006, **69**:375-382.
171. Inrig JK, Barnhart HX, Reddan D, Patel UD, Sapp S, Califf RM, Singh AK, Szczech LA: **Effect of hemoglobin target on progression of kidney disease: A secondary analysis of the CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) trial.** *Am J Kidney Dis* 2012, **60**:390-401.
172. Newsome BB, McClellan WM, Allison JJ, Eggers PW, Chen SC, Collins AJ, Kiefe CI, Coffey CS, Warnock DG: **Racial Differences in the Competing Risks of Mortality and ESRD After Acute Myocardial Infarction.** *Am J Kidney Dis* 2008, **52**:251-261.
173. Niewczasz MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, Cullere X, Eckfeldt JH, Doria A, Mayadas TN, et al: **Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes.** *J Am Soc Nephrol* 2012, **23**:507-515.
174. 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**:2449-2455.
175. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Seliger S, Siscovick D, Newman AB, Fried L: **Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death.** *J Gen Intern Med* 2011, **26**:379-385.
176. Derose SF, Rutkowski MP, Levin NW, Liu ILA, Shi JM, Jacobsen SJ, Crooks PW: **Incidence of end-stage renal disease and death among insured African Americans with chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2009, **76**:629-637.
177. Gullion CM, Keith DS, Nichols GA, Smith DH: **Impact of Comorbidities on Mortality in Managed Care Patients With CKD.** *Am J Kidney Dis* 2006, **48**:212-220.
178. Nakayama M, Sato T, Sato H, Yamaguchi Y, Obara K, Kurihara I, Sato K, Hotta O, Seino J, Miyata M, et al: **Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease: The Gonryo study.** *Clin Exp Nephrol* 2010, **14**:333-339.
179. Rucker D, Hemmelgarn BR, Lin M, Manns BJ, Klarenbach SW, Ayyalasomayajula B, James MT, Bello A, Gordon D, Jindal KK, Tonelli M: **Quality of care and mortality are worse in chronic kidney disease patients living in remote areas.** *Kidney Int* 2011, **79**:210-217.
180. Wang F, Zhang L, Zuo L, Liu L, Wang H: **Mortality and renal function decline among a community-based Chinese population with normal or mildly impaired renal function.** *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**:2847-2852.
181. Busch M, Fleck C, Wolf G, Stein G: **Asymmetrical (ADMA) and symmetrical dimethylarginine (SDMA) as potential risk factors for cardiovascular and renal outcome in chronic kidney disease - Possible candidates for paradoxical epidemiology?** *Amino Acids* 2006, **30**:225-232.
182. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, Sarnak MJ: **Waist-to-Hip Ratio and Body Mass Index as Risk Factors for Cardiovascular Events in CKD.** *Am J Kidney Dis* 2008, **52**:49-57.
183. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, Obermayer-Pietsch B, Wirnsberger G, Holzer H, Dobnig H, Malluche HH: **Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease.** *J Bone Miner Res* 2008, **23**:1850-1858.
184. Obermayer RP, Temml C, Gutjahr G, Kainz A, Klausner-Braun R, Függer R, Oberbauer R: **Body mass index modifies the risk of cardiovascular death in proteinuric chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:2421-2428.
185. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B: **Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: Comparison of traditional and novel risk factors.** *JAMA* 2005, **293**:1737-1745.
186. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, Martins D, Adler SG, Norris KC: **Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States.** *Kidney Int* 2009, **76**:977-983.
187. Anavekar NS, Gans DJ, Berl T, Rohde RD, Cooper W, Bhaumik A, Hunsicker LG, Rouleau JL, Lewis JB, Rosendorff C, et al: **Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: A case for albuminuria.** *Kidney Int Suppl* 2004, **66**:S50-S55.
188. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA, Coresh J: **Novel markers of kidney function as predictors of ESRD, cardiovascular disease, and mortality in the general population.** *Am J Kidney Dis* 2012, **59**:653-662.
189. Baek SD, Baek CH, Kim JS, Kim SM, Kim JH, Kim SB: **Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study.** *Scand J Urol Nephrol* 2012, **46**:232-238.
190. Busch M, Franke S, Wolf G, Brandstädt A, Ott U, Gerth J, Hunsicker LG, Stein G: **The Advanced Glycation End Product N $\epsilon$ -Carboxymethyllysine Is Not a Predictor of Cardiovascular Events and Renal Outcomes in Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease and Hypertension.** *Am J Kidney Dis* 2006, **48**:571-579.
191. Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel P, Saglam M, Stylianou K, Yaman H, Taslipinar A, et al: **Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, **7**:207-215.
192. Chen FA, Yang CY, Yang WC, Chen JY, Ng YY, Li SY, Liu WS, Cheng ST, Wang YJ, Lin CC: **Ankle-brachial index is a powerful predictor of renal outcome and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease.** *ScientificWorldJournal* 2012, **2012**.
193. Meijers BKL, Claes K, Bammens B, De Loo H, Viaene L, Verbeke K, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Evenepoel P: **p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:1182-1189.
194. Peralta CA, Shlipak MG, Fan D, Ordoñez J, Lash JP, Chertow GM, Go AS: **Risks for end-stage renal disease, cardiovascular events, and death in hispanic versus non-hispanic white adults with chronic kidney disease.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**:2892-2899.
195. Sakuma M, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, Ohsawa M, Sakata K, Yoshida Y, Kawamura K, et al: **Plasma B-type natriuretic peptide level and cardiovascular events in chronic kidney disease in a community-based population.** *Circ J* 2010, **74**:792-797.
196. Sasso FC, Chiodini P, Carbonara O, De Nicola L, Conte G, Salvatore T, Nasti R, Marfella R, Gallo C, Signoriello S, et al: **High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: The predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. The NID-2 Prospective Cohort Study.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:2269-2274.
197. Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner VA, Carmena R, Deedwania PC, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman AL, Wenger NK: **Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease.** *Mayo Clin Proc* 2008, **83**:870-879.
198. Weiner DE, Krassilnikova M, Tighiouart H, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ: **CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: A cohort study.** *BMC Nephrol* 2009, **10**.
199. Zoungas S, Cameron JD, Kerr PG, Wolfe R, Muske C, McNeil JJ, McGrath BP: **Association of Carotid Intima-Medial Thickness and Indices of Arterial Stiffness With Cardiovascular Disease Outcomes in CKD.** *Am J Kidney Dis* 2007, **50**:622-630.
200. Alarcón GS, McGwin Jr G, Petri M, Ramsey-Goldman R, Fessler BJ, Vilá LM, Edberg JC, Reveille JD, Kimberly RP: **Time to renal disease and end-stage renal disease in PROFILE: A multiethnic lupus cohort.** *PLoS Med* 2006, **3**:1949-1956.
201. Chan JCN, Wat N, So WY, Lam KSL, Chua CT, Wong KS, Morad Z, Dickson TZ, Hille D, Zhang Z, et al: **Renin Angiotensin Aldosterone System Blockade and Renal Disease in Patients with Type 2 Diabetes: An Asian perspective from the RENAAL study.** *Diabetes Care* 2004, **27**:874-879.
202. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, Levin NW, Kotanko P, Kiser M, Finkelstein F, Hinderliter A, Pop-Busui R, Rajagopalan S, Saran R: **Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:700-709.
203. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM: **Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes.** *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**:2968-2974.
204. Conley J, Olafsson A, Djamali A: **Do statins delay the incidence of ESRD in diabetic patients with moderate CKD?** *J Nephrol* 2010, **23**:321-327.



205. Eijkelkamp WBA, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, Shahinfar S, Gleim GW, Weir MR, Brenner BM, De Zeeuw D: **Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: Post hoc analysis from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) trial.** *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**:1540-1546.
206. Gansevoort RT, Matsushita K, Van Der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, Jong PED, Coresh J: **Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts.** *Kidney Int* 2011, **80**:93-104.
207. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S: **Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort.** *Am J Kidney Dis* 2004, **44**:642-650.
208. Iseki K, Tozawa M, Ikemiya Y, Kinjo K, Iseki C, Takishita S: **Relationship between dyslipidemia and the risk of developing end-stage renal disease in a screened cohort.** *Clin Exp Nephrol* 2005, **9**:46-52.
209. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, Toto R, Remuzzi G, Ruggenenti P, Marcantoni C, Becker G, Shahinfar S, de Jong PE, et al: **The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: A patient-level meta-analysis.** *Nephrol Dial Transplant* 2003, **18**:2047-2053.
210. Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG: **Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: Traditional and HIV-related factors.** *Am J Kidney Dis* 2012, **59**:628-635.
211. Kollerits B, Fliser D, Heid IM, Ritz E, Kronenberg F: **Gender-specific association of adiponectin as a predictor of progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease Study.** *Kidney Int* 2007, **71**:1279-1286.
212. Komatsu H, Fujimoto S, Sato Y, Hara S, Yamada K, Morita S, Eto T: **"Point of no return (PNR)" in progressive IgA nephropathy: Significance of blood pressure and proteinuria management up to PNR.** *J Nephrol* 2005, **18**:690-695.
213. Kop WJ, Seliger SL, Fink JC, Katz R, Odden MC, Fried LF, Rifkin DE, Sarnak MJ, Gottdiener JS: **Longitudinal association of depressive symptoms with rapid kidney function decline and adverse clinical renal disease outcomes.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:834-844.
214. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Liu YC, Lee IM, Yang CY: **Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010, **19**:745-751.
215. Levey AS, Greene T, Sarnak MJ, Wang X, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Kopple JD: **Effect of Dietary Protein Restriction on the Progression of Kidney Disease: Long-Term Follow-Up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study.** *Am J Kidney Dis* 2006, **48**:879-888.
216. Liu M, Shi S, Senthilnathan S, Yu J, Wu E, Bergmann C, Zerres K, Bogdanova N, Coto E, Deltas C, et al: **Genetic variation of DKK3 may modify renal disease severity in ADPKD.** *J Am Soc Nephrol* 2010, **21**:1510-1520.
217. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD: **Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy.** *Kidney Int* 2004, **66**:1131-1138.
218. Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, Matsushima M, Sato H, Taguma Y, Ito S: **Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: The Gonyro study.** *Hypertens Res* 2011, **34**:1106-1110.
219. Omae K, Ogawa T, Nitta K: **Therapeutic advantage of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with proteinuric chronic kidney disease.** *Heart Vessels* 2010, **25**:203-208.
220. Paoletti E, Bellino D, Gallina AM, Amidone M, Cassottana P, Cannella G: **Is left ventricular hypertrophy a powerful predictor of progression to dialysis in chronic kidney disease?** *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**:670-677.
221. Radican L, Wartenberg D, Rhoads GG, Schneider D, Wedeen R, Stewart P, Blair A: **A retrospective occupational cohort study of end-stage renal disease in aircraft workers exposed to trichloroethylene and other hydrocarbons.** *J Occup Environ Med* 2006, **48**:1-12.
222. Reed BY, McFann K, Reza Bekheirnia M, Nobkhtaghghi N, Masoumi A, Johnson AM, Abdollah Shamshiraz A, Kelleher CL, Schrier RW: **Variation in Age at ESRD in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.** *Am J Kidney Dis* 2008, **51**:173-183.
223. Roblin DW, Khoury A, Pisanelli W, Dahar W, Roth M: **Risk for Incident Renal Dialysis in a Managed Care Population.** *Am J Kidney Dis* 2006, **48**:205-211.
224. Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P, Gambaro V, Costantini M, Sharma SK, Perna A, Remuzzi G: **Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD.** *J Am Soc Nephrol* 2008, **19**:1213-1224.
225. Sakaguchi Y, Shoji T, Hayashi T, Suzuki A, Shimizu M, Mitsumoto K, Kawabata H, Niihata K, Okada N, Isaka Y, et al: **Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: A novel predictor of end-stage renal disease.** *Diabetes Care* 2012, **35**:1591-1597.
226. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS: **The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: Long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study.** *Ann Intern Med* 2005, **142**:342-351.
227. Shahinfar S, Dickson TZ, Ahmed T, Zhang Z, Ramjit D, Smith RD, Brenner BM: **Losartan in patients with type 2 diabetes and proteinuria: Observations from the RENAAL Study.** *Kidney Int Suppl* 2002, **62**:S64-S67.
228. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS: **A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure.** *JAMA* 2011, **305**:1553-1559.
229. Tazón-Vega B, Vilardell M, Pérez-Oller L, Ars E, Ruiz P, Devuyt O, Lens X, Fernández-Llama P, Ballarín J, Torra R: **Study of candidate genes affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease type 1.** *Nephrol Dial Transplant* 2007, **22**:1567-1577.
230. Tsui JJ, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA, O'Hare AM: **Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease.** *Arch Intern Med* 2007, **167**:1271-1276.
231. Welander A, Prütz KG, Fored M, Ludvigsson JF: **Increased risk of end-stage renal disease in individuals with coeliac disease.** *Gut* 2012, **61**:64-68.
232. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, et al: **Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial.** *JAMA* 2002, **288**:2421-2431.
233. Okonogi H, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Koike K, Hirano K, Tsuboi N, Suzuki T, Hara Y, Ogura M, Hosoya T, Kawamura T: **A predictive clinical grading system for immunoglobulin a nephropathy by combining proteinuria and estimated glomerular filtration rate.** *Nephron Clin Pract* 2011, **118**:c292-c300.
234. Banerjee D, Brincat S, Gregson H, Contreras G, Streater C, Oliveira D, Nelson S: **Pulse pressure and inhibition of renin-angiotensin system in chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2006, **21**:975-978.
235. Berthoux FC, Berthoux P, Mariat C, Thibaudin L, Afiani A, Linossier MT: **CC-chemokine receptor five gene polymorphism in primary IgA nephropathy: The 32 bp deletion allele is associated with late progression to end-stage renal failure with dialysis.** *Kidney Int* 2006, **69**:565-572.
236. Evans M, Fored CM, Nise G, Bellocco R, Nyrén O, Elinder CG: **Occupational Lead Exposure and Severe CKD: A Population-Based Case-Control and Prospective Observational Cohort Study in Sweden.** *Am J Kidney Dis* 2010, **55**:497-506.
237. Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M: **An evaluation of a shared primary and secondary care nephrology service for managing patients with moderate to advanced CKD.** *Am J Kidney Dis* 2006, **47**:103-114.
238. Magistroni R, He N, Wang K, Andrew R, Johnson A, Gabow P, Dicks E, Parfrey P, Torra R, San-Millan JL, et al: **Genotype-renal function correlation in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease.** *J Am Soc Nephrol* 2003, **14**:1164-1174.
239. Minutolo R, Chiodini P, Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Avino D, Mascia S, Laurino S, Bertino V, Conte G, De Nicola L: **Epoetin therapy and hemoglobin level variability in nondialysis patients with chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, **4**:552-559.
240. Noureddine LA, Usman SA, Yu Z, Moorthi RN, Moe SM: **Hepatitis C increases the risk of progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis.** *Am J Nephrol* 2010, **32**:311-316.
241. Rabbani MA, Ali SS, Murtaza G, Ahmad B, Maria Q, Siddiqui BK, Shah SMA, Ahmad A: **Clinical presentation and outcome of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease in Pakistan: A single center experience.** *J Pak Med Assoc* 2008, **58**:305-309.
242. Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, Levin G, Patel KV, de Boer IH, Seliger S, Ruzinski J, Himmelfarb J, Kestenbaum B: **A Prospective Study of Frailty in Nephrology-Referred Patients With CKD.** *Am J Kidney Dis* 2012.
243. Smith DH, Johnson ES, Thorp ML, Yang X, Neil N: **Hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A retrospective cohort study of costs and outcomes.** *J Bone Miner Metab* 2009, **27**:287-294.

244. Tsai YC, Hung CC, Hwang SJ, Wang SL, Hsiao SM, Lin MY, Kung LF, Hsiao PN, Chen HC: **Quality of life predicts risks of end-stage renal disease and mortality in patients with chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:1621-1626.
245. Athobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, Visser ST, Asselbergs FW, van Gilst WH, de Jong PE, de Jong-van den Berg LTW: **The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: Results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study.** *Nephrol Dial Transplant* 2006, **21**:3106-3114.
246. Cheng HT, Huang JW, Chiang CK, Yen CJ, Hung KY, Wu KD: **Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly.** *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97**:1268-1276.
247. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, Kirschstein M, Linné T: **IgACE: A placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria.** *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**:1880-1888.
248. Goicoechea M, De Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J: **Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:1388-1393.
249. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, He J: **Effect of Blood Pressure on Early Decline in Kidney Function among Hypertensive Men.** *Hypertension* 2003, **42**:1144-1149.
250. Asrani SK, Buchanan P, Pinsky B, Rey LR, Schnitzler M, Kanwal F: **Lack of Association Between Hepatitis C Infection and Chronic Kidney Disease.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010, **8**:79-84.
251. Bombback AS, Katz R, He K, Shoham DA, Burke GL, Klemmer PJ: **Sugar-sweetened beverage consumption and the progression of chronic kidney disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).** *Am J Clin Nutr* 2009, **90**:1172-1178.
252. Fried L, Solomon C, Shlipak M, Seliger S, Stehman-Breen C, Bleyer AJ, Chaves P, Furberg C, Kuller L, Newman A: **Inflammatory and prothrombotic markers and the progression of renal disease in elderly individuals.** *J Am Soc Nephrol* 2004, **15**:3184-3191.
253. Fried LF, Katz R, Cushman M, Sarnak M, Shlipak MG, Kuller L, Newman AB: **Change in cardiovascular risk factors with progression of kidney disease.** *Am J Nephrol* 2009, **29**:334-341.
254. Idasiak-Piechocka I, Oko A, Pawliczak E, Kaczmarek E, Czekalski S: **Urinary excretion of soluble tumour necrosis factor receptor 1 as a marker of increased risk of progressive kidney function deterioration in patients with primary chronic glomerulonephritis.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:3948-3956.
255. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC: **The Impact of Protein Intake on Renal Function Decline in Women with Normal Renal Function or Mild Renal Insufficiency.** *Ann Intern Med* 2003, **138**:460-467+I451.
256. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P: **Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.** *Nephrol Dial Transplant* 2005, **20**:2414-2419.
257. White SL, Polkinghorne KR, Cass A, Shaw JE, Atkins RC, Chadban SJ: **Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: The AusDiab study.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:2464-2472.
258. Hanai K, Babazono T, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, Hayashi T, Bouchi R, Tanaka N, Ishii A, Iwamoto Y: **Gender differences in the association between HDL cholesterol and the progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:1070-1075.
259. LaMattina JC, Foley DP, Mezrich JD, Fernandez LA, Vidyasagar V, D'Alessandro AM, Musat AI, Samaniego-Picota MD, Pascual J, Alejandro MDR, et al: **Chronic kidney disease stage progression in liver transplant recipients.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:1851-1857.
260. Palmas W, Pickering T, Eimicke JP, Moran A, Teresi J, Schwartz JE, Field L, Weinstock RS, Shea S: **Value of Ambulatory Arterial Stiffness Index and 24-h Pulse Pressure to Predict Progression of Albuminuria in Elderly People With Diabetes Mellitus.** *Am J Hypertens* 2007, **20**:493-500.
261. Van Pottelbergh G, Bartholomeeusens S, Buntinx F, Degryse J: **The evolution of renal function and the incidence of end-stage renal disease in patients aged ≥50 years.** *Nephrol Dial Transplant* 2012, **27**:2297-2303.
262. Cummings DM, Larsen LC, Doherty L, Lea CS, Holbert D: **Glycemic control patterns and kidney disease progression among primary care patients with diabetes mellitus.** *J Am Board Fam Med* 2011, **24**:391-398.
263. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H: **Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly.** *Am J Kidney Dis* 2012, **59**:202-209.
264. Meguro S, Shigihara T, Kabeya Y, Tomita M, Atsumi Y: **Increased risk of renal deterioration associated with low e-GFR in type 2 diabetes mellitus only in albuminuric subjects.** *Intern Med* 2009, **48**:657-663.
265. Nishiyama K, Tanaka Y, Nakajima K, Mokubo A, Atsumi Y, Matsuoka K, Watada H, Hirose T, Nomiya T, Maeda S, Kawamori R: **Polymorphism of the solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters) member 3, SLC12A3, gene at exon 23 (+78G/A: Arg913Gln) is associated with elevation of urinary albumin excretion in Japanese patients with type 2 diabetes: A 10-year longitudinal study.** *Diabetologia* 2005, **48**:1335-1338.
266. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, Cardoso C, Noël LH, Guérin AP, London GM, Jungers P: **Early prediction of IgA nephropathy progression: Proteinuria and AOPP are strong prognostic markers.** *Kidney Int* 2004, **66**:1606-1612.
267. Okada T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Nakao T: **Association of home blood pressure variability with progression of chronic kidney disease.** *Blood Press Monit* 2012, **17**:1-7.
268. Szczech LA, Gange SJ, Van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, Anastos K, Klassen PS, Svetkey LP: **Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection.** *Kidney Int* 2002, **61**:195-202.
269. Yamada H, Suga N, Maeda K, Kimura Y, Miura N, Futemma A, Imai H: **Effects of combination therapy with angiotensin II type I receptor blockers and calcium channel blockers on renal function in hypertensive patients: A retrospective, "real-world" comparative study.** *Arzneimittelforschung* 2010, **60**:64-70.
270. Song KH, Ko SH, Kim HW, Ahn YB, Lee JM, Son HS, Yoon KH, Cha BY, Lee KW, Son HY: **Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for deteriorating renal function in type 2 diabetic patients with overt proteinuria.** *Diabetes Care* 2005, **28**:1718-1723.
271. Agarwal R, Light RP: **Patterns and prognostic value of total and differential leukocyte count in chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:1393-1399.
272. Boes E, Fliser D, Ritz E, König P, Lhotta K, Mann JFE, Müller GA, Neyer U, Riegel W, Riegler P, Kronenberg F: **Apolipoprotein A-IV predicts progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**:528-536.
273. Chen Y, Salem RM, Rao F, Fung MM, Bhatnagar V, Pandey B, Mahata M, Waalen J, Nievergelt CM, Lipkowitz MS, et al: **Common charge-shift mutation Glu65Lys in K<sup>+</sup> channel  $\beta$  1-subunit KCNMB1: Pleiotropic consequences for glomerular filtration rate and progressive renal disease.** *Am J Nephrol* 2010, **32**:414-424.
274. Dieplinger B, Mueller T, Kollerits B, Struck J, Ritz E, Von Eckardstein A, Haltmayer M, Kronenberg F: **Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: The MMKD Study.** *Kidney Int* 2009, **75**:408-414.
275. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F: **Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study.** *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**:2601-2608.
276. Goyal A, Crook ED: **Thiazolidinediones and progression of renal disease in patients with diabetes.** *J Investig Med* 2006, **54**:56-61.
277. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, Champion De Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ: **Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial.** *Kidney Int Suppl* 2004, **66**:S99-S101.
278. Hwang HS, Kim BS, Shin YS, Yoon HE, Song JC, Choi BS, Park CW, Yang CW, Kim YS, Bang BK: **Predictors for progression in immunoglobulin A nephropathy with significant proteinuria.** *Nephrology (Carlton)* 2010, **15**:236-241.
279. Jacob S, Héry M, Protois JC, Rossert J, Stengel B: **Effect of organic solvent exposure on chronic kidney disease progression: The GN-PROGRESS cohort study.** *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**:274-281.
280. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, De Jong PE, De Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS: **Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. A Patient-Level Meta-Analysis.** *Ann Intern Med* 2003, **139**:244-252+I236.
281. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Strandgaard S, Kamper AL, Maschio G, Beccer G, Perrone RD, Levey AS: **The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease.** *Kidney Int* 2005, **67**:265-271.

282. Moon SJ, Bae KS, Park HC, Kim JK, Park JT, Lee JE, Rim SJ, Ha SK: **The effect of anemia and left ventricular geometric patterns on renal disease progression in type 2 diabetic nephropathy.** *J Nephrol* 2011, **24**:50-59.
283. Nakao N, Seno H, Kasuga H, Toriyama T, Kawahara H, Fukagawa M: **Effects of combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease: A COOPERATE-ABP substudy (Retraction in: American Journal of Nephrology (2009) 30:6 (563)).** *Am J Nephrol* 2004, **24**:543-548.
284. Okada T, Nagao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Wada T, Nakao T: **Histological predictors for renal prognosis in diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients with overt proteinuria.** *Nephrology (Carlton)* 2012, **17**:68-75.
285. Peters HPE, Waanders F, Meijer E, Van Den Brand J, Steenbergen EJ, Van Goor H, Wetzels JFM: **High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy.** *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**:3581-3588.
286. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP: **Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, **1**:825-831.
287. Soares CM, Diniz JSS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, E Silva ACS, Oliveira EA: **Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:848-855.
288. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS: **Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:2172-2179.
289. Sturm G, Kollerits B, Neyer U, Ritz E, Kronenberg F: **Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study.** *Exp Gerontol* 2008, **43**:347-352.
290. Yang XL, So WY, Kong APS, Clarke P, Ho CS, Lam CWK, Ng MHL, Lyu RR, Yin DD, Chow CC, et al: **End-stage renal disease risk equations for Hong Kong Chinese patients with type 2 diabetes: Hong Kong Diabetes Registry.** *Diabetologia* 2006, **49**:2299-2308.
291. Yu CC, Lin JL, Lin-Tan DT: **Environmental Exposure to Lead and Progression of Chronic Renal Diseases: A Four-Year Prospective Longitudinal Study.** *J Am Soc Nephrol* 2004, **15**:1016-1022.
292. Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, Miller Iii ER, Beddhu S, Woodward M, Parekh RS, Anderson CAM: **Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans.** *Kidney Int* 2012, **82**:106-112.
293. Kim SB, Kwon S, Lee SK, Park JS: **Association of Atherosclerotic Coronary Artery Disease and Pulse Pressure with Renal Disease Progression.** *Ren Fail* 2003, **25**:1019-1027.
294. Caplin B, Nitsch D, Gill H, Hoefield R, Blackwell S, MacKenzie D, Cooper JA, Middleton RJ, Talmud PJ, Veitch P, et al: **Circulating methylarginine levels and the decline in renal function in patients with chronic kidney disease are modulated by DDAH1 polymorphisms.** *Kidney Int* 2010, **77**:459-467.
295. Caron M, Hudson M, Baron M, Nessim S, Steele R, Pope J, Markland J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, et al: **Longitudinal study of renal function in systemic sclerosis.** *J Rheumatol* 2012, **39**:1829-1834.
296. Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper AL: **Longitudinal observations on circadian blood pressure variation in chronic kidney disease stages 3-5.** *Nephrol Dial Transplant* 2008, **23**:2873-2878.
297. Fung MM, Chen Y, Lipkowitz MS, Salem RM, Bhatnagar V, Mahata M, Nievergelt CM, Rao F, Mahata SK, Schork NJ, et al: **Adrenergic beta-1 receptor genetic variation predicts longitudinal rate of GFR decline in hypertensive nephrosclerosis.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:3677-3686.
298. Gupta SK, Smurzynski M, Franceschini N, Bosch RJ, Szczech LA, Kalayjian RC: **The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era.** *Antivir Ther* 2009, **14**:543-549.
299. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS: **Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: Three years' experience.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:2499-2507.
300. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, Szczech LA, Mupere E, Bosch RJ, Smurzynski M, Albert JM: **Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease.** *AIDS* 2008, **22**:481-487.
301. Kobayashi M, Hirawa N, Morita S, Yatsu K, Kobayashi Y, Yamamoto Y, Saka S, Toya Y, Yasuda G, Umemura S: **Silent brain infarction and rapid decline of kidney function in patients with CKD: A prospective cohort study.** *Am J Kidney Dis* 2010, **56**:468-476.
302. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR, Rajab MH, Wesson DE: **Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy.** *Kidney Int* 2010, **78**:303-309.
303. Mauss S, Berger F, Filmann N, Hueppe D, Henke J, Hegener P, Athmann C, Schmutz G, Herrmann E: **Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B.** *J Hepatol* 2011, **55**:1235-1240.
304. Rasch MG, Engsig FN, Feldt-Rasmussen B, Kirk O, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N: **Renal function and incidence of chronic kidney disease in HIV patients: A Danish cohort study.** *Scand J Infect Dis* 2012, **44**:689-696.
305. Von Känel R, Mausbach BT, Dimsdale JE, Mills PJ, Patterson TL, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, Roepke SK, Chattillion EA, Allison M, Grant I: **Effect of chronic dementia caregiving and major transitions in the caregiving situation on kidney function: A longitudinal study.** *Psychosom Med* 2012, **74**:214-220.
306. Wang X, Lewis J, Appel L, Cheek D, Contreras G, Faulkner M, Feldman H, Gassman J, Lea J, Kopple J, et al: **Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease.** *J Am Soc Nephrol* 2006, **17**:2900-2909.
307. Zhang P, Song PXX, Qu A, Greene T: **Efficient estimation for patient-specific rates of disease progression using nonnormal linear mixed models.** *Biometrics* 2008, **64**:29-38.
308. Liu M, Ying Z: **Joint analysis of longitudinal data with informative right censoring.** *Biometrics* 2007, **63**:363-371+633.
309. Xu L, Shao J: **Estimation in longitudinal or panel data models with random-effect-based missing responses.** *Biometrics* 2009, **65**:1175-1183.
310. Nanayakkara PWB, Van Guldener C, Ter Wee PM, Scheffer PG, Van Ittersum FJ, Twisk JW, Teerlink T, Van Dorp W, Stehouwer CDA: **Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: Results from the anti-oxidant therapy in chronic renal insufficiency (ATIC) study.** *Arch Intern Med* 2007, **167**:1262-1270.
311. Liu M, Lu W: **A semiparametric marginalized model for longitudinal data with informative dropout.** *J Probab Stat* 2012.
312. Schrier R, McFann K, Johnson A, Chapman A, Edelstein C, Brosnahan G, Eceder T, Tison L: **Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: Results of a seven-year prospective randomized study.** *J Am Soc Nephrol* 2002, **13**:1733-1739.
313. Szeto CC, Chow KM, Kwan BCH, Chung KY, Leung CB, Li PKT: **Oral Calcitriol for the Treatment of Persistent Proteinuria in Immunoglobulin A Nephropathy: An Uncontrolled Trial.** *Am J Kidney Dis* 2008, **51**:724-731.
314. Tsui J, Vittinghoff E, Anastos K, Augenbraun M, Young M, Nowicki M, Cohen MH, Peters MG, Golub ET, Szczech L: **Hepatitis C Seropositivity and Kidney Function Decline Among Women With HIV: Data From the Women's Interagency HIV Study.** *Am J Kidney Dis* 2009, **54**:43-50.
315. Camilla R, Brachemi S, Pichette V, Cartier P, Laforest-Renald A, MacRae T, Madore F, Troyanov S: **Urinary monocyte chemoattractant protein 1: Marker of renal function decline in diabetic and nondiabetic proteinuric renal disease.** *J Nephrol* 2011, **24**:60-67.
316. De Boer IH, Katz R, Fried LF, Ix JH, Luchsinger J, Sarnak MJ, Shlipak MG, Siscovick DS, Kestenbaum B: **Obesity and Change in Estimated GFR Among Older Adults.** *Am J Kidney Dis* 2009, **54**:1043-1051.
317. Fick-Brosnahan GM, Belz MM, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW: **Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: A longitudinal study.** *Am J Kidney Dis* 2002, **39**:1127-1134.
318. Keller C, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Kestenbaum B, Cushman M, Shlipak MG: **Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: The Cardiovascular Health Study.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:119-124.
319. Khedr A, Khedr E, House AA: **Body Mass Index and the Risk of Progression of Chronic Kidney Disease.** *J Ren Nutr* 2011, **21**:455-461.
320. Lane C, Ashcroft A, Bothamley G, Yaqoob MM, Fan SLS: **Accelerated decline of GFR in diabetic nephropathy predicted by interferon release assay to tuberculosis antigens.** *Nephron Clin Pract* 2011, **117**:c266-c269.
321. Longenecker CT, Scherzer R, Bacchetti P, Lewis CE, Grunfeld C, Shlipak MG: **HIV viremia and changes in kidney function.** *AIDS* 2009, **23**:1089-1096.
322. Menon V, Katz R, Mukamal K, Kestenbaum B, De Boer IH, Siscovick DS, Sarnak MJ, Shlipak MG: **Alcohol consumption and kidney function decline in the elderly.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:3301-3307.

323. Othman M, Kawar B, El Nahas AM: **Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: A retrospective cohort study.** *Nephron Clin Pract* 2009, **113**:c16-c23.
324. Suzuki H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y: **Self-measured systolic blood pressure in the morning is a strong indicator of decline of renal function in hypertensive patients with non-diabetic chronic renal insufficiency.** *Clin Exp Hypertens* 2002, **24**:249-260.
325. Tokiwa S, Muto S, China T, Horie S: **The relationship between renal volume and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease.** *Clin Exp Nephrol* 2011, **15**:539-545.
326. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC: **Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease.** *Am J Kidney Dis* 2004, **44**:832-839.
327. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC: **Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease.** *J Am Soc Nephrol* 2003, **14**:1605-1613.
328. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G: **Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2005, **68**:237-245.
329. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Honjo J, Saito K, Sone H, Haneda M: **Risks for glomerular filtration rate decline in association with progression of albuminuria in type 2 diabetes.** *Nephrol Dial Transplant* 2011, **26**:2924-2930.
330. Yokoyama H, Kanno S, Takahashi S, Yamada D, Itoh H, Saito K, Sone H, Haneda M: **Determinants of decline in glomerular filtration rate in nonproteinuric subjects with or without diabetes and hypertension.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, **4**:1432-1440.
331. Yoshida T, Takei T, Shirota S, Tsukada M, Sugiura H, Itabashi M, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K: **Risk factors for progression in patients with early-stage chronic kidney disease in the Japanese population.** *Intern Med* 2008, **47**:1859-1864.
332. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, Frank C, Klarenbach S, Hemmelgarn BR: **NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease.** *Am J Med* 2007, **120**:280.e281-280.e287.
333. Lee YT, Chiu HC, Huang CT, Su HM, Wang CL, Lin TH, Voon WC, Chen HC, Lai WT, Sheu SH: **The A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor as a predictor of renal function decline over 4 years follow-up in an apparently healthy Chinese population.** *Clin Nephrol* 2009, **72**:457-467.
334. Lee YT, Chiu HC, Su HM, Voon WC, Lin TH, Lai WT, Sheu SH: **The D allele of angiotensin-converting enzyme polymorphism as a predictor of renal function decline over 4 years in an apparently healthy Chinese population aged 60 and older.** *J Am Geriatr Soc* 2008, **56**:718-723.
335. Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z, Mohamed M, Kaski JC, Banerjee D: **Pulse pressure and progression of chronic kidney disease.** *J Nephrol* 2010, **23**:189-193.
336. Bastian HM, Alarcón GS, Roseman JM, McGwin Jr G, Vilá LM, Fessler BJ, Reveille JD, Fernández M, Andrade R, Sanchez ML, et al: **Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: Factors predictive of new or worsening proteinuria.** *Rheumatology (Oxford)* 2007, **46**:683-689.
337. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, Nicocia G, Buemi M: **Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, **4**:337-344.
338. Bruno G, Biggeri A, Merletti F, Bargerò G, Ferrero S, Pagano G, Perin PC: **Low incidence of end-stage renal disease and chronic renal failure in type 2 diabetes: A 10-year prospective study.** *Diabetes Care* 2003, **26**:2353-2358.
339. Buck J, Baker R, Cannaby AM, Nicholson S, Peters J, Warwick G: **Why do patients known to renal services still undergo urgent dialysis initiation? A cross-sectional survey.** *Nephrol Dial Transplant* 2007, **22**:3240-3245.
340. Daratha KB, Short RA, Corbett CF, Ring ME, Alicie R, Choka R, Tuttle KR: **Risks of subsequent hospitalization and death in patients with kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, **7**:409-416.
341. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BPC, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, Livneh A, Lesnyak O, Puéchal X, Lachmann HJ, et al: **Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis.** *N Engl J Med* 2007, **356**:2349-2360.
342. Komatsu H, Fujimoto S, Kikuchi M, Sato Y, Kitamura K: **Tonsillectomy delays progression of advanced IgA nephropathy to end-stage kidney disease.** *Ren Fail* 2012, **34**:448-453.
  
343. Lee CC, Sun CY, Wu IW, Wang SY, Wu MS: **Metabolic syndrome loses its predictive power in late-stage chronic kidney disease progression - A paradoxical phenomenon.** *Clin Nephrol* 2011, **75**:141-149.
344. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordóñez JD, Hsu CY: **Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2009, **76**:893-899.
345. Morita S, Fukuhara S, Akizawa T, Asano Y, Koshikawa S, Koide K, Kurokawa K: **Prognostic factors for a composite end-point of renal outcomes in patients with chronic kidney disease.** *Ther Apher Dial* 2006, **10**:72-77.
346. Panizo N, Goicoechea M, de Vinuesa SG, Arroyo D, Yuste C, Rincón A, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Quiroga B, Luño J: **Chronic kidney disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease.** *Nefrologia* 2012, **32**:197-205.
347. Sezer S, Karakan S, Acar NO: **Association of conicity index and renal progression in pre-dialysis chronic kidney disease.** *Ren Fail* 2012, **34**:165-170.
348. Sugiura T, Wada A: **Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2009, **24**:2780-2785.
349. Taskapan H, Tam P, Au V, Chow S, Fung J, Nagai G, Roscoe J, Ng P, Sikaneta T, Ting R, Oreopoulos DG: **Improvement in eGFR in patients with chronic kidney disease attending a nephrology clinic.** *Int Urol Nephrol* 2008, **40**:841-848.
350. Zhang AH, Tam P, Leblanc D, Zhong H, Chan CT, Bargman JM, Oreopoulos DG: **Natural history of CKD stage 4 and 5 patients following referral to renal management clinic.** *Int Urol Nephrol* 2009, **41**:977-982.

# Représentation des expositions dans les modèles de régression

Article publié dans *Nephrology Dialysis Transplantation*

## NDT Perspectives

# Representation of exposures in regression analysis and interpretation of regression coefficients: basic concepts and pitfalls

Karen Leffondré<sup>1</sup>, Kitty J. Jager<sup>2</sup>, Julie Boucquemont<sup>1</sup>, Vianda S. Stel<sup>2</sup> and Georg Heinze<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University of Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiology-Biostatistics, Bordeaux, France, <sup>2</sup>ERA-EDTA Registry, Department of Medical Informatics, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands and <sup>3</sup>Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Correspondence and offprint requests to: Karen Leffondré; E-mail: Karen.Leffondre@isped.u-bordeaux2.fr

### ABSTRACT

Regression models are being used to quantify the effect of an exposure on an outcome, while adjusting for potential confounders. While the type of regression model to be used is determined by the nature of the outcome variable, e.g. linear regression has to be applied for continuous outcome variables, all regression models can handle any kind of exposure variables. However, some fundamentals of representation of the exposure in a regression model and also some potential pitfalls have to be kept in mind in order to obtain meaningful interpretation of results. The objective of this educational paper was to illustrate these fundamentals and pitfalls, using various multiple regression models applied to data from a hypothetical cohort of 3000 patients with chronic kidney disease. In particular, we illustrate how to represent different types of exposure variables (binary, categorical with two or more categories and continuous), and how to interpret the regression coefficients in linear, logistic and Cox models. We also discuss the linearity assumption in these models, and show how wrongly assuming linearity may produce biased results and how flexible modelling using spline functions may provide better estimates.

**Keywords:** categorical variable, continuous variable, exposure modelling, linearity, regression

### INTRODUCTION

Frequently, epidemiological studies aim to quantify the association between a particular exposure and an outcome of interest. Potential confounders can be controlled by including them, in

addition to the exposure variable, in a regression model. The choice of a regression model for data analysis depends on the nature of the outcome variable (synonyms: dependent variable, response). If the outcome is a continuous variable, like estimated or measured glomerular filtration rate (eGFR or mGFR), the use of a linear regression model is generally justified, provided particular assumptions are being met [1]. A binary outcome variable, such as the presence or absence of severe renal impairment, usually calls for a logistic regression model [1]. Finally, if the outcome is an event of interest for which the time to event (e.g. death) or censoring is known for all patients, then a survival regression model such as the Cox model is often used [2].

While the type of regression model is determined by the nature of the outcome variable, all regression models can include categorical and continuous exposure variables. However, some fundamental rules have to be kept in mind when including the exposure variables in the model and interpreting the results.

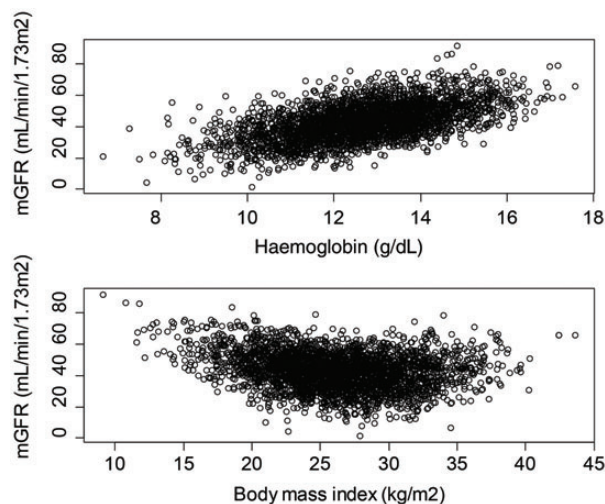
The objective of this educational paper was to illustrate these fundamental rules. More specifically, we (i) explain the representation of different types of exposures variables (binary, categorical with more than two categories and continuous) and the interpretation of regression coefficients in linear, logistic and Cox models, and (ii) discuss the linearity assumption in linear, logistic and Cox models. All our points are illustrated through the results of different regression models applied to data from a hypothetical clinical cohort. An appendix provides mathematical equations of these regression models which may be useful for some readers, but are not needed to understand the paper.

## A HYPOTHETICAL CLINICAL COHORT

We generated data for a hypothetical hospital-based cohort of 3000 patients with a diagnosis of chronic kidney disease (CKD). For this purpose, we assume that inclusion into the cohort corresponds to the time the patients were referred to the participating renal centres, and that inclusion criteria are any cause and stage of CKD. Patients already on renal replacement therapy (dialysis or transplant) at the time of referral were not included in our hypothetical study.

For each patient, we first randomly generated independent values for sex (1 for females and 0 for males) and age (in years) at inclusion. We then generated other patient characteristics at inclusion that depended on age and/or sex only: albuminuria status (*albu* = 0 for normo-, 1 for micro- and 2 for macroalbuminuria), haemoglobin (in g/dL) and body mass index (BMI, in kg/m<sup>2</sup>). We further generated for each patient a value of mGFR (in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) at inclusion that depended on albuminuria status, haemoglobin, BMI, age and sex. The true effects of haemoglobin and age on mGFR were generated to be linear, while the true effect of BMI was generated to be quadratic, as suggested in Mathisen *et al.* [3]. Figure 1 shows the resulting linear relationship between haemoglobin and mGFR, and the U-shaped relationship between BMI and mGFR. Finally, we generated time to death depending on albuminuria status, haemoglobin, age and sex. We assumed that our study had a limited follow-up time, such that death could only be observed in ~20% of patients. For each patient, we thus had a time to death or censoring (*time* in years), and an indicator of vital status at that time (*death* = 1 if the patient died, 0 if his/her survival time was censored).

From albuminuria status, BMI and mGFR, we created additional variables for statistical analyses. More specifically, from albuminuria status, we created so-called dummy variables for normoalbuminuria (*normo* = 1 if the patient had



**FIGURE 1:** Observed data from the hypothetical cohort ( $n = 3000$ ). The top panel shows the linear relationship between mGFR and haemoglobin, while the bottom panel shows the U-shaped relationship between mGFR and BMI. All variables are measured at inclusion.

normoalbuminuria, 0 otherwise), microalbuminuria (*micro* = 1 if the patient had microalbuminuria, 0 otherwise) and macroalbuminuria (*macro* = 1 if the patient had macroalbuminuria, 0 otherwise). From BMI, we created dummy variables for underweight (*under* = 1 if BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>, 0 otherwise), normal weight (*normal* = 1 if 18.5 ≤ BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, 0 otherwise), overweight (*over* = 1 if 25 ≤ BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>, 0 otherwise) and obese (*obese* = 1 if BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, 0 otherwise). From mGFR, we created a binary indicator of severe renal impairment at inclusion (*severe* = 1 if mGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 0 otherwise). Table 1 summarizes an extract of the resulting database. Characteristics of the 3000 patients and their outcomes are described in Table 2.

## REPRESENTATION OF A BINARY EXPOSURE VARIABLE

### Binary exposure variables in linear regression (Model M1)

Let us suppose that the objective of the study was to investigate the association between macroalbuminuria (yes/no) and mGFR at inclusion, adjusted for sex and age. This can be achieved by estimating a linear model with *mGFR* as the outcome variable, *macro* as the exposure variable, and *sex* and *age* as potential confounding variables (Model M1). The interpretation of the regression coefficient associated with the variable *macro* fully depends on the numerical values that have been assigned to the two categories of the variable. With the coding (1 = yes and 0 = no) as in our database, the estimated regression coefficient of -10.62 for *macro* indicates that mGFR is on average 10.62 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> lower in patients with macroalbuminuria compared with patients of the same sex and age without macroalbuminuria (Table 3 and Appendix). One would obtain exactly the same estimate with the coding (2 = yes and 1 = no). However, with the coding (1 = no and 0 = yes), the regression coefficient estimate would be exactly the opposite, i.e. +10.62. Still, the final interpretation would be the same, with a mean difference in mGFR higher of 10.62 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in patients without macroalbuminuria when compared with patients of the same sex and age with macroalbuminuria. The final result is obviously the same, but this highlights the need to interpret results only in relation to the coding of variables in the database. Note that linear regression relies on a number of assumptions that should be carefully checked once the model has been estimated (see [1] for more details).

### Binary exposure variables in logistic regression (Model M2)

Let us suppose that the objective was to investigate the association between macroalbuminuria (yes/no) and severe renal impairment at inclusion (yes/no), adjusted for sex and age. This can be achieved by estimating a logistic model with *severe* as the outcome variable, *macro* as the exposure variable, and *sex* and *age* as potential confounding variables (Model M2). If *macro* is coded (1 = yes and 0 = no), the exponential of the regression coefficient of *macro* gives the adjusted odds



**Table 1. First rows of the database from the hypothetical clinical cohort of 3000 patients**

ID	Sex	Age	Albu	Normo	Micro	Macro	Hb	BMI	Under	Normal	Over	Obese	mGFR	Severe	Time	Death
1	1	77.24	0	1	0	0	14.32	24.23	0	1	0	0	57.48	0	12.06	0
2	1	57.73	0	1	0	0	10.05	15.09	1	0	0	0	44.79	0	7.23	0
3	0	53.9	0	1	0	0	13.62	18.09	1	0	0	0	62.37	0	0.92	0
4	0	66.15	0	1	0	0	13.97	32.66	0	0	0	1	56.36	0	9.67	1
5	1	26.47	0	1	0	0	11.54	23.66	0	1	0	0	52.41	0	4.08	0
6	1	69.04	0	1	0	0	12.4	30.32	0	0	0	1	33.99	0	1.73	0
7	0	28.59	0	1	0	0	16.99	33.98	0	0	0	1	78.08	0	3.02	0
8	0	83.21	0	1	0	0	11.14	35.57	0	0	0	1	39.03	0	7.91	0
9	0	50.04	1	0	1	0	14.79	21.79	0	1	0	0	58.85	0	6.69	0
10	0	47.99	1	0	1	0	13.80	22.38	0	1	0	0	45.80	0	12.52	0
11	1	69.76	1	0	1	0	10.79	29.19	0	0	1	0	23.96	1	8.25	0
12	1	80.73	0	1	0	0	10.35	25.38	0	0	1	0	33.52	0	3.55	0
13	0	40.22	1	0	1	0	9.81	21.78	0	1	0	0	33.42	0	9.66	0
14	1	66.56	1	0	1	0	13.03	26.39	0	0	1	0	38.79	0	8.82	0
15	0	69.73	1	0	1	0	12.86	24.65	0	1	0	0	43.83	0	7.35	0
16	0	59.12	2	0	0	1	13.98	20.56	0	1	0	0	36.14	0	3.94	0
17	0	44.60	1	0	1	0	12.81	21.84	0	1	0	0	43.71	0	2.94	0
18	0	51.10	2	0	0	1	13.94	27.88	0	0	1	0	35.69	0	8.68	0
19	0	61.13	1	0	1	0	12.07	33.34	0	0	0	1	29.00	1	8.68	0
20	1	83.97	1	0	1	0	10.68	27.43	0	0	1	0	21.40	1	6.56	1
21	0	62.04	1	0	1	0	12.52	28.58	0	0	1	0	36.08	0	7.63	0

**Table 2. Characteristics of the 3000 patients of the hypothetical cohort**

Characteristics	Categories	n (%)	Mean (SD)	
Sex	Males	2120 (70.7)	64.3 (15.8)	
	Females	880 (29.3)		
Age at inclusion (in years)		3000 (100)		
Albuminuria status at inclusion	Normo	1521 (50.7)	12.7 (1.6)	
	Micro	1258 (41.9)		
	Macro	221 (7.4)		
Haemoglobin at inclusion (in g/dL)		3000 (100)	12.7 (1.6)	
BMI at inclusion (in kg/m <sup>2</sup> )	<18.5	Underweight	146 (4.9)	26.2 (4.8)
	18.5–25	Normal range	1061 (35.4)	
	25–30	Overweight	1134 (37.8)	
	≥30	Obese	659 (22.0)	
			3000 (100)	
mGFR at inclusion (in mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	≥90	Stage 1	1 (0.0)	6.1 (3.4)
	60–90	Stage 2	213 (7.1)	
	45–60	Stage 3A	1074 (35.8)	
	30–45	Stage 3B	1288 (42.9)	
	15–30	Stage 4	399 (13.3)	
	<15	Stage 5	25 (0.8)	
Follow-up time (in years)		3000 (100)	6.1 (3.4)	
Vital status at the end of follow-up	Alive	2436 (81.2)	6.1 (3.4)	
	Dead	564 (18.8)		

SD, standard deviation.

ratio (OR) of severe renal impairment comparing patients with macroalbuminuria with those without macroalbuminuria (Appendix). In our hypothetical study, the estimated regression coefficient of *macro* equals 1.73, which corresponds to an estimated OR of  $\exp(1.73) = 5.63$  (Table 4). This indicates that the odds of severe renal impairment (i.e. the ratio of the probability of having severe renal impairment to that of not having severe renal impairment) are 5.63 times higher in patients with macroalbuminuria than in those of the same age and sex without macroalbuminuria. One would obtain exactly the same OR if *macro* would be coded (2 = yes and 1 = no). However, with a coding (1 = no and 0 = yes), the regression

coefficient estimate would be exactly the opposite ( $-1.73$ ), which would result in an inverted estimated OR equals to  $\exp(-1.73) = 1/\exp(1.73) = 1/5.63 = 0.18$ . Still, the final interpretation would be the same, with much lower odds of severe renal impairment in patients without macroalbuminuria than in those with macroalbuminuria, after adjustment for sex and age.

### Binary exposure variables in Cox regression (Model M3)

Let us suppose that the objective was to investigate the association between macroalbuminuria (yes/no) and mortality



**Table 3. Association between albuminuria, haemoglobin and BMI (all at inclusion) as exposure variables and mGFR at inclusion as the outcome variable, estimated from separate linear regression models adjusted for sex and age, among the 3000 patients of the hypothetical cohort**

Model	Exposure variable	Estimate <sup>a</sup> (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	95% CI	P-value
M1	Macroalbuminuria (yes versus no)	-10.62	-11.99 to -9.25	<0.0001
M4	Albuminuria status (represented by dummies)			<0.0001
	Micro versus normoalbuminuria	-10.20	-10.86 to -9.55	
	Macro versus normoalbuminuria	-15.28	-16.51 to -14.05	
M5	Albuminuria status (coded 0, 1, 2)			<0.0001
	Micro versus normoalbuminuria	-8.82	-9.32 to -8.32	
	Macro versus normoalbuminuria	-17.64	-18.65 to -16.64	
M6	Haemoglobin (per 1 g/dL increase)	4.09	3.89 to 4.29	<0.0001
M6	Haemoglobin (per SD = 1.6 g/dL increase)	6.54	6.22 to 6.87	<0.0001
M9	BMI (per 1 kg/m <sup>2</sup> increase)	-0.37	-0.45 to -0.29	<0.0001
M9	BMI (per SD = 4.8 kg/m <sup>2</sup> increase)	-1.77	-2.14 to -1.39	<0.0001
M10	BMI			<0.0001
	Underweight versus normal range	10.91	9.19 to 12.62	
	Overweight versus normal range	-3.29	-4.13 to -2.45	
	Obese versus normal range	-0.92	-1.91 to 0.07	
M11	BMI (spline function)	Dotted curve in Figure 2		<0.0001

BMI, body mass index; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Mean estimated difference in mGFR (in mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) at inclusion adjusted for age at inclusion and sex.

**Table 4. Association between macroalbuminuria and haemoglobin (both at inclusion) as exposure variables and severe renal impairment (mGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) at inclusion as the outcome variable, estimated from separate logistic regression models adjusted for sex and age, among the 3000 patients of the hypothetical cohort**

Model	Exposure variable	OR	95% CI	P-value
M2	Macroalbuminuria (yes versus no)	5.63	4.01–7.88	<0.0001
M7	Haemoglobin (per 1 g/dL increase)	0.37	0.33–0.41	<0.0001
M7	Haemoglobin (per SD = 1.6 g/dL increase)	0.20	0.17–0.24	<0.0001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; SD standard deviation.

rate, adjusted for sex and age. This can be achieved by estimating a Cox model with *time* and *death* as the outcome variables, *macro* as the exposure variable, and *sex* and *age* as potential confounding variables (Model M3). If *macro* is coded (1 = yes and 0 = no), the exponential of the regression coefficient of *macro* gives the hazard ratio (HR) of death comparing patients with macroalbuminuria with those of the same sex and age without macroalbuminuria (Appendix). In our hypothetical study, the estimated regression coefficient of *macro* equals 0.80, which corresponds to an estimated HR equal to  $\exp(0.80) = 2.22$  (Table 5). This means that, at each time after inclusion, the hazard of death (i.e. the mortality rate) was 2.22 times higher in patients who were macroalbuminuric at inclusion than in those of the same sex and age who were not macroalbuminuric at inclusion. One would obtain exactly the same HR if *macro* would be coded (2 = yes and 1 = no). However, with a coding (1 = no and 0 = yes), the regression coefficient estimate would be exactly the opposite (-0.80), which would result in an inverted estimated HR equal to  $\exp(-0.80) = 1/\exp(0.80) = 1/2.22 = 0.45$ . Still, the final interpretation would be the same, a much lower mortality rate at each time in patients without macroalbuminuria than in those with macroalbuminuria at inclusion after adjustment for sex and age.

**Table 5. Association between macroalbuminuria and haemoglobin (both at inclusion) as exposure variables and hazard of death during follow-up, estimated from separate Cox models adjusted for sex and age, among the 3000 patients of the hypothetical cohort**

Model	Exposure variable	HR	95% CI	P-value
M3	Macroalbuminuria (yes versus no)	2.22	1.71–2.89	<0.0001
M8	Haemoglobin (per 1 g/dL increase)	0.79	0.75–0.83	<0.0001
M8	Haemoglobin (per SD = 1.6 g/dL increase)	0.69	0.63–0.75	<0.0001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

## REPRESENTATION OF A CATEGORICAL EXPOSURE VARIABLE WITH MORE THAN TWO CATEGORIES

### Using dummy variables (Model M4)

For the representation of categorical variables with more than two categories, one needs to use dummy variables. Let us take an example where we investigate the association between albuminuria status (normo-, micro- or macroalbuminuria) at inclusion and mGFR, adjusted for sex and age. Let us suppose that albuminuria status is the exposure of interest and mGFR is the outcome. Because albuminuria status has three categories, it should be represented in the model by the two dummies *micro* and *macro*, if one wants to use *normo* as the reference category. In general, if a categorical variable has *k* categories, one should include *k*-1 dummy variables in the regression model. The category which is not represented by a dummy variable in the model is the reference category. The analysis can thus be performed by estimating a linear model with *mGFR* as the outcome variable and *micro* and *macro* as the exposure variables, and *age* and *sex* as potential confounding variables (Model M4). In our hypothetical study, the estimated regression coefficients for *micro* and *macro* equal

−10.20 and −15.28, respectively. This indicates that mGFR is on average −10.20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> lower in micro- than in normoalbuminuric patients of the same sex and age, and 15.28 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> lower in macro- than in normoalbuminuric patients of the same sex and age (Table 3 and Appendix).

#### Using numeric codes of the categories (Model M5)

Here, there is an important pitfall to note. Suppose that instead of using dummy variables in Model M4, the variable *albu* (coded 0, 1, 2 in our database) would be directly included in a linear Model M5. In our hypothetical data, the estimated regression coefficient associated with *albu* equals −8.82. This suggests that microalbuminuric patients had, on average, an mGFR 8.82 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> lower than normoalbuminuric patients of the same sex and age, and that the same mean difference is estimated between macro- and microalbuminuric patients (Table 3 and Appendix). However, there is absolutely no reason to presume that the mean difference in mGFR between micro- and normoalbuminuric patients is exactly the same as the mean difference between macro- and microalbuminuric patients. Therefore, these estimates are likely to be incorrect. In fact, results from the correct Model M4 using dummy variables suggest that the mean difference in mGFR is almost twice as large between micro- and normoalbuminuric patients than it is between macro- and microalbuminuric patients. Moreover, results from Model M5 also suggest that macroalbuminuric patients have, on average, an mGFR that is  $2 \times 8.82 = 17.64$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> lower when compared with normoalbuminuric patients (Table 3 and Appendix). However, there is also no reason to presume that the mean difference in mGFR between macro- and normoalbuminuric patients exactly equals twice the mean difference between micro- and normoalbuminuria.

All the points above apply similarly to the modelling of confounding categorical variables. They also apply in all other types of regression models (e.g. logistic or Cox models): the effect of the categories cannot be assumed to be similar and for that reason, the use of dummy variables is warranted.

## REPRESENTATION OF A CONTINUOUS EXPOSURE VARIABLE

#### Linearity assumption in the linear model (Model M6)

Let us suppose that the objective was to investigate the association between haemoglobin and mGFR at inclusion, adjusted for sex and age. This can be achieved by estimating a linear model with *mGFR* as the outcome variable, *hb* as the exposure variable, and *sex* and *age* as potential confounding variables (Model M6). While such modelling of the continuous variable *hb* has the advantage of using all the information available on haemoglobin, and thus allows the distinction between patients with different haemoglobin levels, at the same time it assumes that the effect of haemoglobin on mGFR is linear. This implies that the regression coefficient of *hb* is the adjusted mean difference in mGFR between two patients with 1 g/dL difference in haemoglobin, *over the whole range of haemoglobin* (Appendix). This implies, for example, that the adjusted mean difference in mGFR is the same between a

patient with a haemoglobin of 9 g/dL and a patient with 10 g/dL as between a patient with 14 g/dL and a patient with 15 g/dL. The regression coefficient of *hb* can also be similarly interpreted as the adjusted mean change in mGFR associated with every 1 g/dL increase in haemoglobin. In our study, the regression coefficient estimate of 4.09 of *hb* in Model M6 suggests that, for each 1 g/dL increase in haemoglobin, mGFR increased on average by 4.09 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, after adjustment for age and sex (Table 3).

#### Comparison of effect sizes (Models M6 and M9)

It is important to note that the interpretation of the estimated effect of a continuous exposure variable fully depends on the measurement unit of that variable. For example, while the estimated effect of a ‘one-unit increase’ in haemoglobin is essentially the estimated effect of a 1-g/dL increase, the estimated effect of ‘one-unit increase’ in BMI is the estimated effect of a 1-kg/m<sup>2</sup> increase. The size of the estimated effects of haemoglobin and BMI corresponding to a one-unit increase in each of these variables can therefore not be compared without standardizing them. To facilitate the comparison of the effect sizes of several continuous variables with fundamentally different and thus non-comparable units of measurement, one can present the estimated effect for a 1 standard deviation (SD) increase of each continuous exposure variable, rather than for a one measurement unit increase. Indeed, the SD is generally a good measure of the dispersion of the specific distribution of the continuous variable, and an increase of that amount reflects an increase that may be more relevant and comparable across different distributions, than an increase of one measurement unit. For example, given the respective distribution of haemoglobin (SD = 1.6 g/dL) and BMI (SD = 4.8 kg/m<sup>2</sup>), an increase of 1.6 g/dL in haemoglobin may be more comparable with that of 4.8 kg/m<sup>2</sup> in BMI than increases of 1 g/dL and 1 kg/m<sup>2</sup>. Because of the linearity assumption, the estimated effect corresponding to a 1 SD increase can simply be obtained by multiplying the regression coefficient of the continuous exposure variable by the SD of that variable. For example, the regression coefficient estimate of 4.09 of *hb* in Model M6 can be standardized by multiplying it by 1.6 to obtain the estimated adjusted effect of a 1 SD increase in haemoglobin. This gives  $4.09 \times 1.6 = 6.54$ , suggesting that mGFR increased on average by 6.54 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for each SD increase in haemoglobin, after adjustment for age and sex (Table 3). As the estimated effect of each SD increase in BMI is only  $-0.37 \times 4.8 = -1.77$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Model M9 in Table 3), one may conclude that the estimated linear effect of haemoglobin on mGFR is stronger than that of BMI. While confidence intervals should be adjusted accordingly to also correspond to a 1 SD increase, it is important to note that P-values resulting from hypothesis testing remain unaffected. Indeed, P-values are probabilities which are independent of measurement units.

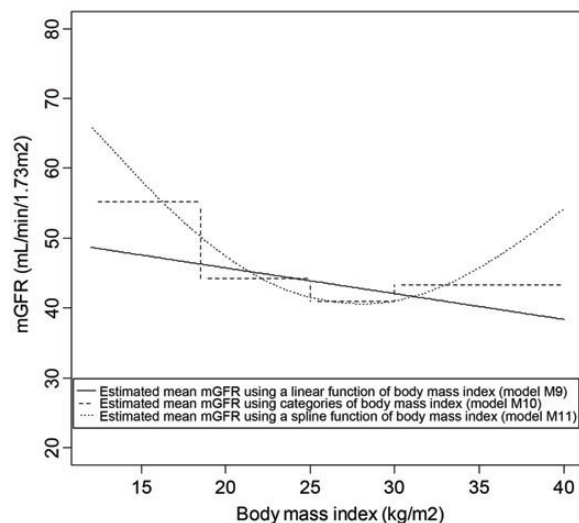
#### Linearity assumption in the logistic and Cox models (Models M7 and M8)

The linearity assumption also applies in the logistic and Cox models. For example, in the logistic model investigating the association between severe renal impairment at inclusion

and haemoglobin, adjusted for sex and age, the regression coefficient of *hb* is  $-1.007$  (Model M7). This means that a 1-g/dL increase in haemoglobin is associated with an estimated adjusted OR of  $\exp(-1.007) = 0.37$ . One can multiply  $-1.007$  by 1.6 to obtain the adjusted OR associated with a 1 SD increase in haemoglobin:  $\exp(-1.007 \times 1.6) = 0.20$  (Table 4). Note that the OR for a 1.6-g/dL increase is not equal to 1.6 times the OR for a 1-g/dL increase. Indeed, the linearity assumption applies on the logarithm of OR and not directly on OR. This is similar in the Cox model where the linearity assumption applies on the logarithm of HR and not directly on HR. For example, in the Cox model investigating the association between mortality and haemoglobin, adjusted for sex and age (Model M8), the regression coefficient of *hb* is  $-0.23$ . This results in an estimated adjusted HR of  $\exp(-0.23) = 0.79$  for a 1-g/dL increase, and of  $\exp(-0.23 \times 1.6) = 0.69$  for a 1 SD increase (Table 5).

### Violation of the linearity assumption (Model M9)

In our hypothetical data, the relationship between mGFR and haemoglobin was linear (Figure 1, top panel), implying that the regression coefficient estimate of haemoglobin in Model M6 was close to the true effect of haemoglobin on mGFR. However, if the true relationship is not linear, as for BMI and mGFR (Figure 1, bottom panel), then a regression coefficient estimate assuming a linear relationship is likely to be biased. The adjusted regression coefficient estimate of  $-0.37$  for BMI in Model M9 which included BMI as a continuous variable without any transformation ignores the non-linear relationship. Indeed, it wrongly suggests that mGFR decreased on average by  $-0.37$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for each 1 kg/m<sup>2</sup> increase in BMI *over the whole range* of BMI, after adjustment for sex



**FIGURE 2:** Comparison of estimated relationships between mGFR and BMI using different representations of BMI in the regression model, based on data from the hypothetical cohort of 3000 patients. The predicted values of mGFR for male patients aged 65 years at inclusion are indicated by (i) the straight solid line obtained from Model M9 (using a standard linear function of BMI); (ii) the step dashed line from Model M10 (using standard categories of BMI) and (iii) the U-shaped dotted curve obtained from Model M11 (using a spline function of BMI).

and age (Table 3). As illustrated in Figure 2, this estimated slope (as reflected in the straight solid line) underestimates the negative association between mGFR and BMI in the lower ranges of BMI and cannot capture the positive association in the upper ranges of BMI.

### Methods for checking the linearity assumption (Model M10)

Different methods are available to check the linearity assumption. A simple approach consists in categorizing the continuous exposure variable, e.g., according to its quartiles or even deciles (if the sample size is large enough), and to include dummy variables for each category, as explained in the section on categorical variables. If the relationship is linear, the regression coefficients should regularly increase or decrease with the categories. A plot of the regression coefficients against the category midpoints (or medians) should approximately give a straight line. If this turns out not to be the case, the linearity assumption may not hold and categories should be used in the model. For example, we included in Model M10 the dummy variables *under*, *over* and *obese* to represent standard categories of BMI, using normal weight as the reference category. The resulting estimates in Table 3 and corresponding step dashed line in Figure 2 suggest a reverse-J-shaped relationship between BMI and mGFR, with higher mGFR for underweighted patients than for patients with normal weight, overweight, or obese. However, the results of such an approach are largely sensitive to the choice of the categories. In addition, it implies a loss of information because it concentrates patients with different values into the same group.

### Methods to overcome violation of the linearity assumption (Model M11)

To overcome these limitations, more sophisticated approaches consist of keeping the variable as a continuous one, but replacing the simple linear function of the continuous variable in the model by a more general flexible function. To this end, there exist two important families of *flexible functions*, spline functions and fractional polynomials, which can both be incorporated into any type of regression models. For example, we replaced the simple linear function of BMI in Model M9 by a spline function of BMI in Model M11. The resulting estimated spline function is represented by the U-shaped dotted curve in Figure 2, which is very close to the true relationship that we generated in our data. Such a flexible approach has the advantage of using all the information available on the continuous variable and at the same time avoids the need to choose arbitrary categories or assuming a priori some form of the relationship. Note that the results of such procedure are essentially graphical. However, it is possible to derive from the estimated function the mean estimated difference in the outcome between patients with different values of the continuous exposure variable. There is extensive literature on the advantages of using such functions in statistical analysis of epidemiological studies (see, e.g. [4–6]), and specific statistical procedures in SAS or STATA can now easily be used to perform such analyses (see, e.g. [7, 8]).

## CONCLUSION

This article illustrates fundamentals for the representation of exposure variables in regression models and discusses some typical pitfalls. By way of conclusion, for binary exposure variables, one should always interpret the regression coefficient estimate with respect to the coding of the variable in the database. Categorical exposure variables with more than two categories should be systematically represented in the regression model by dummy variables. For continuous exposure variables, the linearity assumption should always be checked when including the variable directly in the model. In case of doubts about the linearity assumption, one may either categorize the continuous exposure variable or use flexible modelling (like, e.g. spline functions), which avoids arbitrary categorization and accounts for all the information on the exposure. All these rules apply not only for exposure variables, but also for all adjustment variables included in the regression model (see, e.g. [9]).

## FUNDING

This work was funded by a grant from the European Community's Seventh Framework Program (HEALTH-F2-2009-241544—SysKid).

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

## REFERENCES

1. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW *et al.* Linear and logistic regression analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 806–810
2. van Dijk PC, Jager KJ, Zwingerman AH *et al.* The analysis of survival data in nephrology: basic concepts and methods of Cox regression. *Kidney Int* 2008; 74: 705–709
3. Mathisen UD, Melsom T, Ingebretsen OC *et al.* Estimated GFR associates with cardiovascular risk factors independently of measured GFR. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 927–937
4. Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Am J Epidemiol* 1995; 6: 356–365
5. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 964–974
6. Moore L, Hanley JA, Turgeon AF *et al.* A comparison of generalized additive models to other common modeling strategies for continuous covariates: implication for risk adjustment. *J Biomet Biostat* 2011; 2: 109
7. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010; 29: 1037–1057
8. Sauerbrei W, Meier-Hirmer C, Benner A *et al.* Multivariable regression model building by using fractional polynomials: description of SAS, STATA and R programs. *Comput Stat Data Analysis* 2006; 50: 3464–3485
9. Benedetti A, Abrahamowicz M. Using generalized additive models to reduce residual confounding. *Stat Med* 2004; 23: 3781–3801

Received for publication: 16.7.2013; Accepted in revised form: 13.11.2013



Model Mathematical equations, estimates of interest (estimated regression coefficients and standard errors for confidence interval calculations) and interpretation of regression coefficients

- M1 General equation expressing the expected (i.e. mean or predicted) value of mGFR for a patient with a given macroalbuminuria status, sex and age  
 $E(\text{mGFR}|\text{macro,sex,age}) = \beta_0 + \beta_1\text{macro} + \beta_2\text{sex} + \beta_3\text{age}$ ,  
 Resulting estimates of interest:  $\hat{\beta}_1 = -10.62$ ,  $s(\hat{\beta}_1) = 0.70$

Interpretation of the regression coefficient  $\beta_1$

– Mean mGFR for females aged 65 with macroalbuminuria

$$E(\text{mGFR}|\text{macro} = 1, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + 65\beta_3$$

– Mean mGFR for females aged 65 without macroalbuminuria

$$E(\text{mGFR}|\text{macro} = 0, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + \beta_2 + 65\beta_3$$

– Mean difference in mGFR between patients of the same sex and age with and without macroalbuminuria

$$E(\text{mGFR}|\text{macro} = 1, \text{sex,age}) - E(\text{mGFR}|\text{macro} = 0, \text{sex,age}) = \beta_1$$

- M2 General equation expressing the odds of severe renal impairment at inclusion for a patient with a given macroalbuminuria status, sex and age

$$\frac{P(\text{severe} = 1|\text{macro,sex,age})}{P(\text{severe} = 0|\text{macro,sex,age})} = \exp(\beta_0 + \beta_1\text{macro} + \beta_2\text{sex} + \beta_3\text{age})$$

Resulting estimates of interest:  $\hat{\beta}_1 = 1.73$ ,  $s(\hat{\beta}_1) = 0.17$ ,

Interpretation of the regression coefficient  $\beta_1$

– Odds of severe renal impairment for females aged 65 with macroalbuminuria

$$\frac{P(\text{severe} = 1|\text{macro} = 1, \text{sex} = 1, \text{age} = 65)}{P(\text{severe} = 0|\text{macro} = 1, \text{sex} = 1, \text{age} = 65)} = \exp(\beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + 65\beta_3)$$

– Odds of severe renal impairment for females aged 65 without macroalbuminuria

$$\frac{P(\text{severe} = 1|\text{macro} = 0, \text{sex} = 1, \text{age} = 65)}{P(\text{severe} = 0|\text{macro} = 0, \text{sex} = 1, \text{age} = 65)} = \exp(\beta_0 + \beta_2 + 65\beta_3)$$

– Odds ratio of severe renal impairment comparing patients with macroalbuminuria with those of the same sex and age without macroalbuminuria

$$\frac{P(\text{severe} = 1|\text{macro} = 1, \text{sex,age}) / P(\text{severe} = 1|\text{macro} = 0, \text{sex,age})}{P(\text{severe} = 0|\text{macro} = 1, \text{sex,age}) / P(\text{severe} = 0|\text{macro} = 0, \text{sex,age})} = \exp(\beta_1)$$

- M3 General equation expressing the hazard of death at time  $t$  for a patient with a given macroalbuminuria status, sex and age

$$\lambda(t|\text{macro,sex,age}) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1\text{macro} + \beta_2\text{sex} + \beta_3\text{age})$$

Resulting estimates of interest:  $\hat{\beta}_1 = 0.80$ ,  $s(\hat{\beta}_1) = 0.13$ ,

Interpretation of the regression coefficient  $\beta_1$

– Hazard of death at time  $t$  for females aged 65 with macroalbuminuria

$$\lambda(t|\text{macro} = 1, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 + \beta_2 + 65\beta_3)$$

– Hazard of death at time  $t$  for females aged 65 without macroalbuminuria

$$\lambda(t|\text{macro} = 0, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \lambda_0(t) \exp(\beta_2 + 65\beta_3)$$

– Hazard ratio of death comparing patients with macroalbuminuria with those of the same sex and age without macroalbuminuria

$$\frac{\lambda(t|\text{macro} = 1, \text{sex,age})}{\lambda(t|\text{macro} = 0, \text{sex,age})} = \exp(\beta_1)$$

- M4 General equation expressing the expected value of mGFR for a patient with a given albuminuria status (represented by dummies for micro and macro), sex and age

$$E(\text{mGFR}|\text{micro,macro,sex,age}) = \beta_0 + \beta_1\text{micro} + \beta_2\text{macro} + \beta_3\text{sex} + \beta_4\text{age}$$

Resulting estimates of interest:  $\hat{\beta}_1 = -10.20$ ,  $s(\hat{\beta}_1) = 0.33$

$$\hat{\beta}_2 = -15.28, \quad s(\hat{\beta}_2) = 0.63$$

Interpretation of the regression coefficients  $\beta_1$  and  $\beta_2$

– Mean mGFR for a female aged 65 with normoalbuminuria

$$E(\text{mGFR}|\text{micro} = 0, \text{macro} = 0, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + \beta_3 + 65\beta_4$$

– Mean mGFR for a female aged 65 with microalbuminuria

$$E(\text{mGFR}|\text{micro} = 1, \text{macro} = 0, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + \beta_1 + \beta_3 + 65\beta_4$$

– Mean mGFR for a female aged 65 with macroalbuminuria

$$E(\text{mGFR}|\text{micro} = 0, \text{macro} = 1, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + \beta_2 + \beta_3 + 65\beta_4$$

– Mean difference in mGFR between micro- and normoalbuminuric patients of the same sex and age

$$E(\text{mGFR}|\text{micro} = 1, \text{macro} = 0, \text{sex,age}) - E(\text{mGFR}|\text{micro} = 0, \text{macro} = 0, \text{sex,age}) = \beta_1$$

– Mean difference in mGFR between macro- and normoalbuminuric patients of the same sex and age

$$E(\text{mGFR}|\text{micro} = 0, \text{macro} = 1, \text{sex,age}) - E(\text{mGFR}|\text{micro} = 0, \text{macro} = 0, \text{sex,age}) = \beta_2$$

Continued

Model	Mathematical equations, estimates of interest (estimated regression coefficients and standard errors for confidence interval calculations) and interpretation of regression coefficients
M5	<p>General equation expressing the expected value of mGFR for a patient with a given albuminuria status (represented by numerical values 0, 1, 2), sex and age</p> $E(\text{mGFR} \text{albu}, \text{sex}, \text{age}) = \beta_0 + \beta_1 \text{albu} + \beta_2 \text{sex} + \beta_3 \text{age}$ <p>Resulting estimates of interest: <math>\hat{\beta}_1 = -8.82</math>, <math>s(\hat{\beta}_1) = 0.26</math>,</p> <p>Interpretation of the regression coefficient <math>\beta_1</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mean mGFR for a female aged 65 with normoalbuminuria  <math>E(\text{mGFR} \text{albu} = 0, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + \beta_2 + 65\beta_3</math></li> <li>– Mean mGFR for a female aged 65 with microalbuminuria  <math>E(\text{mGFR} \text{albu} = 1, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + 65\beta_3</math></li> <li>– Mean mGFR for a female aged 65 with macroalbuminuria  <math>E(\text{mGFR} \text{albu} = 2, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + 2\beta_1 + \beta_2 + 65\beta_3</math></li> <li>– Mean difference in mGFR between micro- and normoalbuminuric patients of the same sex and age  <math>E(\text{mGFR} \text{albu} = 1, \text{sex}, \text{age}) - E(\text{mGFR} \text{albu} = 0, \text{sex}, \text{age}) = \beta_1</math></li> <li>– Mean difference in mGFR between macro- and microalbuminuric patients of the same sex and age  <math>E(\text{mGFR} \text{albu} = 2, \text{sex}, \text{age}) - E(\text{mGFR} \text{albu} = 1, \text{sex}, \text{age}) = \beta_1</math></li> <li>– Mean difference in mGFR between macro- and normoalbuminuric patients of the same sex and age  <math>E(\text{mGFR} \text{albu} = 2, \text{sex}, \text{age}) - E(\text{mGFR} \text{albu} = 0, \text{sex}, \text{age}) = 2\beta_1</math></li> </ul>
M6	<p>General equation expressing the expected value of mGFR for a patient with given haemoglobin (<i>hb</i>), sex and age</p> $E(\text{mGFR} \text{hb}, \text{sex}, \text{age}) = \beta_0 + \beta_1 \text{hb} + \beta_2 \text{sex} + \beta_3 \text{age}$ <p>Resulting estimates of interest: <math>\hat{\beta}_1 = 4.09</math>, <math>s(\hat{\beta}_1) = 0.10</math>.</p> <p>Interpretation of the regression coefficient <math>\beta_1</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mean mGFR for a female aged 65 with haemoglobin of 10 g/dL  <math>E(\text{mGFR} \text{hb} = 10, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + 10\beta_1 + \beta_2 + 65\beta_3</math></li> <li>– Mean mGFR for a female aged 65 with haemoglobin of 9 g/dL  <math>E(\text{mGFR} \text{hb} = 9, \text{sex} = 1, \text{age} = 65) = \beta_0 + 9\beta_1 + \beta_2 + 65\beta_3</math></li> <li>– Mean difference in mGFR between patients with haemoglobin of 10 g/dL and patients of the same sex and age with haemoglobin of 9 g/dL  <math>E(\text{mGFR} \text{hb} = 10, \text{sex}, \text{age}) - E(\text{mGFR} \text{hb} = 9, \text{sex}, \text{age}) = \beta_1</math></li> </ul> <p><math>\Rightarrow \beta_1</math> is the mean difference in mGFR associated with a 1-g/dL increase in haemoglobin, adjusted for sex and age</p>
M7	<p>General equation expressing the odds of severe renal impairment at inclusion for a patient with a given haemoglobin, sex and age</p> $\frac{P(\text{severe} = 1 \text{hb}, \text{sex}, \text{age})}{P(\text{severe} = 0 \text{hb}, \text{sex}, \text{age})} = \exp(\beta_0 + \beta_1 \text{hb} + \beta_2 \text{sex} + \beta_3 \text{age})$ <p>Resulting estimates of interest: <math>\hat{\beta}_1 = -1.007</math>, <math>s(\hat{\beta}_1) = 0.055</math>,</p>
M8	<p>General equation expressing the hazard of death at time <i>t</i> for a patient with a given haemoglobin, sex and age</p> $\lambda(t \text{hb}, \text{sex}, \text{age}) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 \text{hb} + \beta_2 \text{sex} + \beta_3 \text{age})$ <p>Resulting estimates of interest: <math>\hat{\beta}_1 = -0.23</math>, <math>s(\hat{\beta}_1) = 0.027</math>,</p>
M9	<p>General equation expressing the expected value of mGFR for a patient with a given BMI, sex and age</p> $E(\text{mGFR} \text{BMI}, \text{sex}, \text{age}) = \beta_0 + \beta_1 \text{BMI} + \beta_2 \text{sex} + \beta_3 \text{age}$ <p>Resulting estimates of interest: <math>\hat{\beta}_1 = -0.368</math>, <math>s(\hat{\beta}_1) = 0.04</math>,</p>
M10	<p>General equation expressing the expected value of mGFR for a patient with a given BMI category, sex and age</p> $E(\text{mGFR} \text{under}, \text{over}, \text{obese}, \text{sex}, \text{age}) = \beta_0 + \beta_1 \text{under} + \beta_2 \text{over} + \beta_3 \text{obese} + \beta_4 \text{sex} + \beta_5 \text{age}$ <p>Resulting estimates of interest: <math>\hat{\beta}_1 = 10.91</math>, <math>s(\hat{\beta}_1) = 0.87</math></p> $\hat{\beta}_2 = -3.29, s(\hat{\beta}_2) = 0.43$ $\hat{\beta}_3 = -0.92, s(\hat{\beta}_2) = 0.50$
M11	<p>General equation expressing the expected value of mGFR for a patient with a given BMI, sex and age</p> $E(\text{mGFR} \text{BMI}, \text{sex}, \text{age}) = \beta_0 + f(\text{BMI}) + \beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age}$ <p>where <i>f</i> is a spline function to estimate from the data (more precisely, we used a penalized cubic regression spline function with five knots placed evenly throughout the BMI values).</p> <p>Resulting estimates of interest: estimated spline function <i>f</i> represented by the dotted curve in Figure 2.</p>

# Liste des enseignements effectués durant la thèse

---

2014-2015	Cours et TD d'épidémiologie (+ gestion de l'examen)	20h	Etudiants infirmiers anesthésistes	IFSI, CHU Pellegrin Bordeaux
2013-2014	TD en régression logistique	10h	Ecole d'été	ISPED, Bordeaux
	Cours et TD d'épidémiologie	10h	Licence MASS 2 <sup>ème</sup> année	Université de Bordeaux
	Cours et TD d'épidémiologie (+ gestion de l'examen)	20h	Etudiants infirmiers anesthésistes	IFSI, CHU Pellegrin Bordeaux
	Tutorat + corrections de copies	35h	DU à distance en épidémiologie	ISPED, Bordeaux
	Tutorat pour une étudiante brésilienne	10h	M1 Santé Publique	ISPED, Bordeaux
2012-2013	TD d'épidémiologie	15h	Licence MASS 2 <sup>ème</sup> année	Université de Bordeaux
	Tutorat + corrections de copies	60h	DU à distance en épidémiologie	ISPED, Bordeaux
2011-2012	Tutorat + corrections de copies	60h	DU à distance en épidémiologie	ISPED, Bordeaux
	Relecture de mémoire		M1 Santé Publique	ISPED, Bordeaux
	Co-supervision du stage de Lucie Loubère		M2 Biostatistique	ISPED, Bordeaux

---

# Curriculum Vitae

Julie Boucquemont

ISPED - Inserm, U897

Bureau 45

146, rue Léo Saignat

33 076 Bordeaux Cedex

Email : julie.boucquemont@isped.u-bordeaux2.fr

Date de naissance : 25 janvier 1988

Nationalité : Française

## FORMATION

---

- 2010 - 2014    Doctorante en Biostatistique/Epidémiologie  
ISPED - INSERM, U897 (Epidémiologie et Biostatistique), Bordeaux
- 2008 - 2010    Master de Santé Publique, spécialité Epidémiologie  
Université Bordeaux Segalen - ISPED, Bordeaux
- 2005 - 2008    Licence en Sciences de la Vie, Biologie Cellulaire et Physiologie  
Université de Reims Champagne-Ardenne, Reims
- 2005            Baccalauréat scientifique, spécialité Mathématiques  
Lycée Léon Bourgeois, Epernay

## EXPÉRIENCES DE RECHERCHE

---

Dates	Position	Institution	Sujet	Directeur
2010 - 2014	Doctorante	ISPED INSERM, U897 France	Modèles statistiques pour l'étude de la progression de la maladie rénale chronique	Karen Leffondré
2010 (6 mois)	Stagiaire	ONIRIS-INRA 1300 France	Effets de la paratuberculose sur la production de lait et la reproduction chez les vaches laitières	Christine Fourichon
2009 (2 mois)	Stagiaire	CNR pour la toxoplasmose France	Analyse des données de surveillance des cas de toxoplasmose en 2008	Isabelle Villena
2008 (2 mois)	Stagiaire	INSERM, UMR-S 903 France	Informatisation du système de capture des résultats de frottis cervicaux	Véronique Dalstein



## LANGUES

---

Anglais : bon niveau à l'écrit, niveau moyen à l'oral

Allemand : bases

## COMPÉTENCES INFORMATIQUES

---

Statistiques : SAS, R et Epi-Info, STATA (notions)

Bureautique : L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X et Microsoft Office (Word, Excel, Powerpoint, Access)

## AUTRES

---

Représentante des doctorants au conseil de l'école doctorale SP2 pendant 3 ans

Représentante des doctorants au conseil scientifique de l'université Bordeaux Segalen durant 2 ans.