

Courbes ROC nettes dépendantes du temps : méthode d'évaluation de la capacité d'un marqueur à prédire la mortalité liée à l'insuffisance rénale terminale chez des patients transplantés rénaux.

Marine Lorent, Yohann Foucher, Magali Giral

EA 4275 Biostatistique, Pharmacopépidémiologie et Mesures Subjectives en Santé,
Université de Nantes, Nantes, France
Institut de Transplantation, Urologie et Néphrologie (ITUN), CHU de Nantes,
Inserm U1064, Centaure, Nantes, France

13 Décembre 2012

Intérêt d'un score pronostique de mortalité en transplantation rénale :

- Identification des patients greffés à haut risque de décès
 - Amélioration de la prise en charge thérapeutique
- ⇒ Évaluation de la capacité pronostique d'un score de mortalité : **Méthode des courbes ROC dépendantes du temps**¹
- ⇒ Aire sous la courbe : AUC

1. Heagerty et al., Biometrics, 2000.

Objectif

- ⇒ Score pronostique de mortalité (toutes causes confondues) au-delà de la première année post-transplantation chez des patients greffés du rein

Méthode

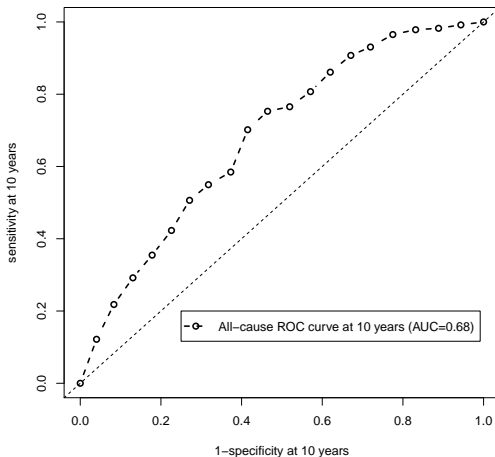
- Score obtenu à partir d'un modèle de Cox multivarié
- Score basé sur 8 variables
 - Baseline : âge du patient, diabète et anticorps HCV
 - Dans la 1^{re} année : diabète de novo, créatininémie, protéinurie et traitement par tacrolimus ou MMF

Résultats du modèle de Cox

Variabiles	Coefficients
Age (classe de référence : < 40 ans)	
40 - 50 ans	0,80
50 - 60 ans	1,32
> 60 ans	1,91
Diabète pré-greffe	0,58
Anticorps HCV	0,44
Diabète de novo dans la 1ère année de greffe	0,45
Créatinine sérique à 1 an de greffe (mg.dl ⁻¹)	0,56
Protéinurie > à 1g à 1 an de greffe	0,99
Utilisation de tacrolimus	-0,48
Utilisation de MMF	-0,78

- **Score** = $0,80 \times (\text{Age } 40\text{-}50 \text{ ans}) + 1,32 \times (\text{Age } 50\text{-}60 \text{ ans}) + 1,91 \times (\text{Age } > 60 \text{ ans}) + 0,58 \times (\text{Diabète pré-greffe}) + \dots$
- Rôle important de l'âge du receveur et de la protéinurie à 1 an de greffe pour la prédiction de la mortalité globale

⇒ Construction de la courbe ROC dépendante du temps



Résultats

- Pronostique à 10 ans : $AUC = 0.68$, $IC_{95\%} = [0.62, 0.74]$
- ⇒ Capacité pronostique de la mortalité acceptable

Score de Hernandez

Les receveurs les plus âgés sont plus à risque de décès que les patients plus jeunes \Rightarrow Peu d'intérêt pour les transplantateurs

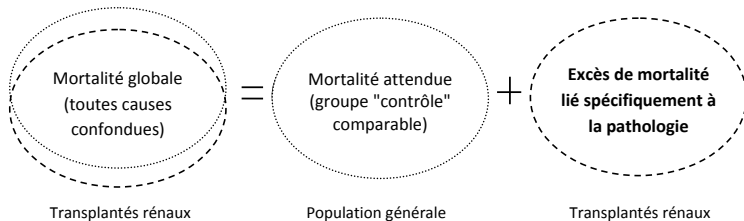
De plus

En transplantation rénale :

- Une part importante de la mortalité n'est pas liée directement à l'insuffisance rénale terminale
 - Impossible de déterminer individuellement la causalité des décès (Exemple : Cancer qui provoque le décès)
- \Rightarrow Solution : distinguer la mortalité attendue et la mortalité en excès, à partir d'un modèle de survie relative à risque additif

Mortalité en excès, application à la transplantation rénale

(Estève et al., Stat in Med, 1990)



⇒ Objectif : Estimer la "survie nette"

Introduction

Score de
Hernandez

Mortalité en
excès

Application

Conclusion

Prédiction de la mortalité liée à l'insuffisance rénale terminale

- ⇒ Création d'un score de mortalité en excès à partir d'un modèle à risque additif

Évaluation de la capacité d'un score à prédire l'excès de mortalité

- ⇒ Aucune méthode dans la littérature
- ⇒ Nouvelle méthode : Courbes ROC nettes dépendantes du temps

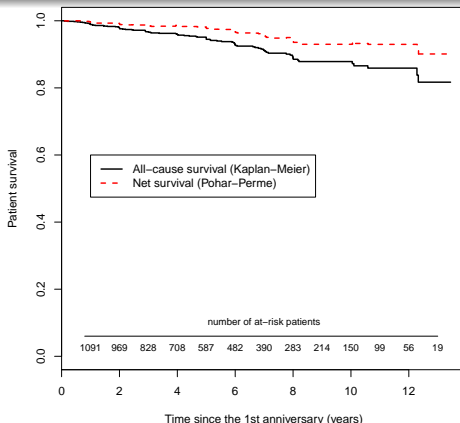
Prédiction de la mortalité liée à l'insuffisance rénale terminale

- Utilisation de la cohorte DIVAT Nantes
- Conservation des 8 variables prises en compte dans le score de Hernandez
- Estimation de nouveaux poids pour chacune des variables à partir d'un modèle de survie à risque additif (pop. de référence = pop. générale)

Description de l'échantillon (n=1230)

- Age moyen : 49,0 ans ($\pm 13,8$)
- 62,4% d'hommes
- Temps de suivi médian : 4,9 ans
- 83 décès observés (toutes causes confondues)

Estimations des fonctions de survie nette et globale



A 10 ans post-greffe

- Survie globale = 87,8%, IC95%=[85,1 - 90,7]
Survie nette = 93,0%, IC95%=[90,0 - 96,1]
- Parmi les décès observés \Rightarrow 40% ne sont pas liés à la maladie

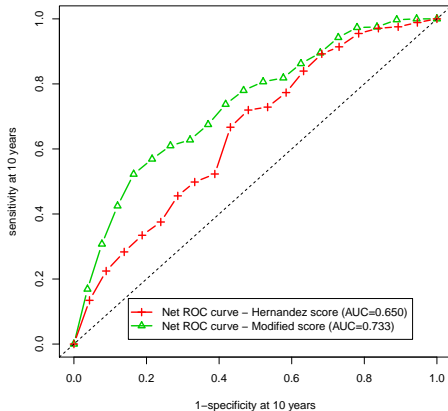
Résultats du modèle à risque additif

Variables	Coef. Hern.	Coef. modifiés
Age (classe de référence : < 40 ans)		
40 - 50 ans	0,80	1,00
50 - 60 ans	1,32	0,54
> 60 ans	1,91	0,99
Diabète pré-greffe	0,58	1,51
Anticorps HCV	0,44	1,35
Diabète de novo dans la 1ère année de greffe	0,45	1,53
Créatinine sérique à 1 an de greffe (mg.dl ⁻¹)	0,56	0,65
Protéinurie > à 1g à 1 an de greffe	0,99	0,66
Utilisation de tacrolimus	-0,48	0,14
Utilisation de MMF	-0,78	0,18

- Diabète pré-greffe, Anticorps HCV et Diabète de novo ⇒ rôle important pour la prédiction de la mortalité en excès
- Age ⇒ rôle moins important pour la prédiction de la mortalité en excès que pour la prédiction de la mortalité globale

Résultats

- Pronostique à 10 ans,
 - Score modifié : $AUC_{nette} = 0,73$, $IC95\%=[0,64 - 0,80]$
 - Score de Hernandez : $AUC_{nette} = 0,65$, $IC95\%=[0,56 - 0,72]$



Intérêt de la méthode

- Utile dans le cas où l'identification de la cause de décès est impossible
- AUC_{nette} au temps t interprétable :
Pour 2 patients sélectionnés de manière aléatoire, probabilité que le patient qui décède de sa maladie le premier ait un score plus élevé que l'autre patient
- Application possible pour d'autres domaines de la médecine et de la biologie

Perspective

- ⇒ Prise en compte des patients dialysés comme population de référence

Remerciements

- Equipe EA 4275
- plus particulièrement la cellule DIVAT Biostatistique :
 - Magali Giral, Professeur Néphrologie
 - Pascal Daguin, Informaticien
 - Sandra Lefloch, ARC
 - Philippe Tessier, Economiste de la santé
 - Yohann Foucher, Maître de conférences en Biostatistique
 - Etienne Dantan, Maître de conférences en Biostatistique
 - Katy Trébern-Launay, Doctorante en Biostatistique
 - Florence Gillaizeau, Doctorante en Biostatistique