

Quel seuil de discrimination pour un test pronostique à des fins de médecine stratifiée ?

Extension du principe de maximisation de l'utilité espérée au contexte pronostique avec données censurées

E. Dantan¹, Y. Foucher¹, M. Giral² & P. Tessier¹

(*Etienne.Dantan@univ-nantes.fr*)

¹EA 4275 SPHERE, Université de Nantes,

²Inserm UMR1064, ITUN, CHU Nantes

22 mai 2015

Receveurs d'un rein retournent en dialyse après la survenue d'un échec de greffe

Comment prédire un échec de greffe ?

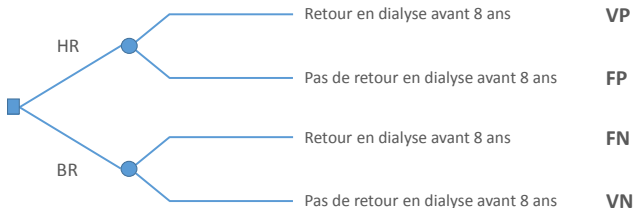
- **Par identification d'un marqueur pronostique**

Kidney Transplant Failure Score (KTFS) (Foucher et al.,2010)

- Pronostic du retour en dialyse à **8 ans** post-transplantation
- Calculé à partir de patients de la cohorte observationnelle DIVAT (www.divat.fr)
- AUC de la courbe ROC dépendante du temps = **0.77**
(CI95%=[0.73-0.80])

Pourquoi prédire un échec de greffe ?

- Mise en place d'**actions thérapeutiques ciblées** en fonction du risque individuel : haut risque (HR), bas risque (BR)
- Processus décrit à l'aide d'un arbre de décision



- Patients BR : prise en charge de référence
- Patients HR : **prise en charge alternative**
 - Gain en survie greffon
 - Détérioration de la qualité de vie

Test pronostique pour la pratique médicale

- Quels patients peuvent être considérés HR ou BR de connaître l'événement d'intérêt ?
- ⇒ Identifier un **seuil** κ sur le marqueur pronostique continu KTFS
 - Patients HR : $KTFS > \kappa$
 - Patients BR : $KTFS \leq \kappa$
- Réponse dépend du scénario de prise en charge envisagée
 - Nature des conséquences des choix médicaux
 - Poids relatif des **coûts** et des **bénéfices** associés à la décision

Introduction

Objectifs

Méthodes

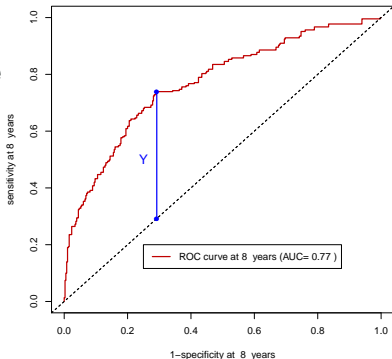
Application

Conclusion

Références

Index de Youden (Youden, 1950)

- Seuil maximisant la somme de la sensibilité et de la spécificité
- Approche purement statistique ignorant :
 - conséquences des choix
 - perceptions des patients



⇒ **Comment intégrer les conséquences et leurs valeurs ?**

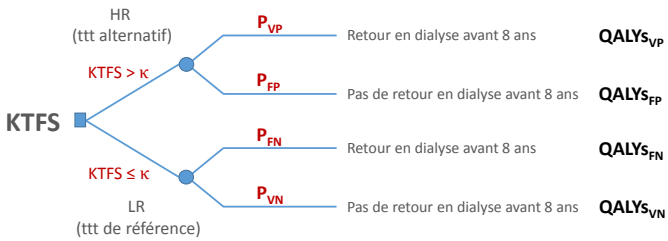
- Déterminer un **seuil de discrimination optimal** pour un marqueur pronostique
- En tenant compte de la **perception subjective des patients** pour les résultats des choix médicaux

Démarches

- S'appuyer sur des outils des théories de la décision (**UE**) et de l'évaluation économique (**QALYs**)
- **Illustration** à partir du KTFS et du risque de retour en dialyse

UE : théorie dominante pour la décision médicale

- sélectionne l'action qui maximise l'espérance d'utilité
- pondération des résultats de décision médicale par leur "utilité" (i.e. mesure de l'intensité des préférences)
- en diagnostic : $UE \Rightarrow$ en pronostic : UE_{τ}



$$UE_{\tau}(\kappa) = \sum_{k \in \{VP, FP, FN, VN\}} P_k \times QALYS_k$$

Seuil optimal $\kappa \Rightarrow$ Maximisation de l'UE

Notations :

- n : nombre de patients
 - T : temps de survenue de l'échec de greffe
 - C : temps de censure
- $\Rightarrow Y = \min(T, C)$
- τ : temps de pronostic

Exemple des VP

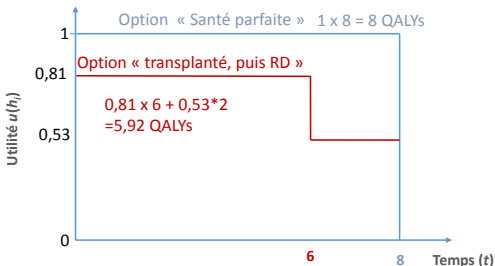
$$\begin{aligned} P_{VP} &= P(KTFS > \kappa, T \leq \tau) \\ &= n^{-1} \sum_{i=1}^n \frac{\mathbb{1}\{ktfs_i > \kappa, y_i \leq \tau, t_i \leq c_i\}}{\hat{S}_c(y_i)} \end{aligned}$$

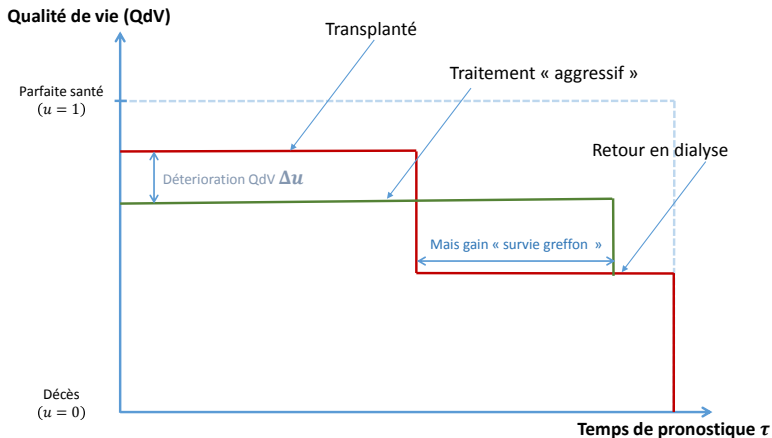
Utilité d'un état de santé

- Méthode d'estimation : 'Standard gamble'
- Utilisation de mesures d'utilité publiées
 - Santé parfaite : $u = 1$; Décès : $u = 0$
 - Patient transplanté $u = 0.81$ (*Liem et al., 2008*)
 - Retour en dialyse $u = 0.53$ (*Girardi et al., 2004*)

Quality-Adjusted Life-Years (QALYs)

- Mesure d'utilité sur une durée de vie et une qualité de vie





Exemple : Transplantation rénale

- Introduction
- Objectifs
- Méthodes
- Application
- Conclusion
- Références

Effet qualité de vie	Effet survie du greffon	Seuil c	Proportion de patients HR	Capacités pronostiques			
				$Se(8)$	$Sp(8)$	$VPP(8)$	$VPN(8)$
$u_{HR} = 0.95 u_{BR}$ ($\Delta u = 5\%$)	50% gain	15.33	0%	0%	100%	100%	85%
	20% gain	15.33	0%	0%	100%	100%	85%
	10% gain	15.33	0%	0%	100%	100%	85%
$u_{HR} = 0.99 u_{BR}$ ($\Delta u = 1\%$)	50% gain	5.76	8%	26%	98%	59%	88%
	20% gain	4.63	22%	52%	84%	36%	91%
	10% gain	15.33	0%	0%	100%	100%	85%
$u_{HR} = u_{BR}$ ($\Delta u = 0$)	50% gain	1.23	100%	100%	0%	15%	100%
	20% gain	1.23	100%	100%	0%	15%	100%
	10% gain	1.23	100%	100%	0%	15%	100%
Index de Youden		4.07	38%	67%	76%	33%	93%

- Approche par analyse de décision pertinente dans un contexte pronostique
 - Bâtie sur
 - 1) des probabilités jointes adaptées aux données censurées
 - 2) des mesures d'utilité liées au temps dépendante du temps (QALYs)
 - Utile pour
 - 1) déterminer un seuil optimal
 - 2) étudier l'utilité clinique d'un marqueur (bénéfice net)
 - Approche ne conduit pas systématiquement à un seuil
- Seuil optimal κ peut-être \neq de celui obtenu par Youden
- Implémentation dans le package ROct (www.divat.fr)

- **Seuil optimal dépend des préférences et de l'incertitude thérapeutique**
 - Requiert des hypothèses sur les conséquences des choix médicaux
 - **Inhérent à la médecine personnalisée / Youden insensible à cet aspect**
- Perspectives : Prendre en compte d'autres points de vue (point de vue collectif intégrant les coûts de santé)

Foucher Y, Daguin P, Akl A, Kessler M, Ladriere M, Legendre C, et al. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival. *Kidney Int.* 2010 ;78(12) :1288-94.

Girardi V, Schaedeli F, Marti HP, Frey FJ, Uehlinger DE. The willingness of patients to accept an additional mortality risk in order to improve renal graft survival. *Kidney Int.* 2004 ;66(1) :375-82.

Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics.* 2001 ;56(2) :337-44.

Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy : a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2008 ;11(4) :733-41.

Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 1950 ;3(1) :32 ?5.

Merci pour votre attention