

Construction d'un score pronostique dynamique et évaluation de ses performances : application en transplantation rénale

Marie-Cécile Fournier^{1,2}, Paul Blanche³, Yohann Foucher^{1,2},
Magali Giral², Etienne Dantan¹

¹EA4275 SPHERE - methodS in Patient-centered outcomes & HEalth ResEarch

²Institut de Transplantation, Urologie Néphrologie (ITUN) INSERM UMR1064

³Laboratoire de Mathématiques de Bretagne Atlantique LMBA

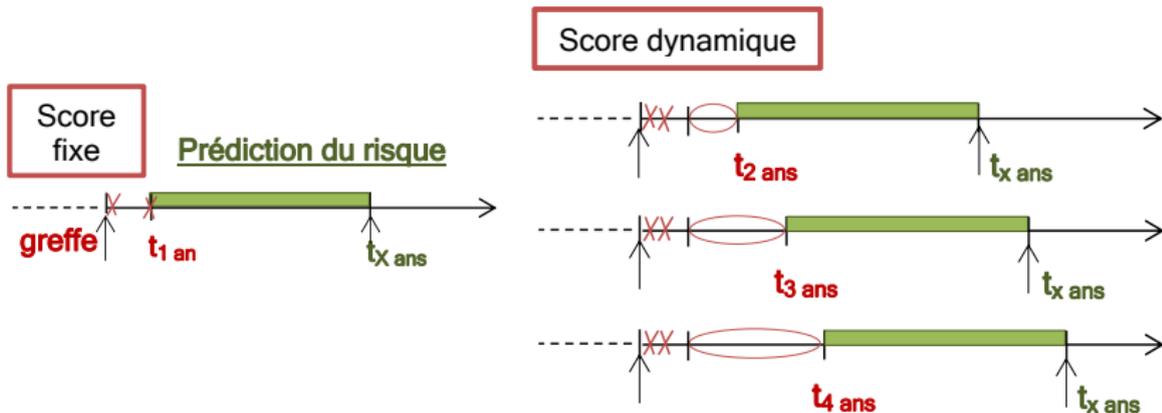
25 mai 2016

La transplantation rénale : traitement privilégié de l'insuffisance rénale terminale

Le pronostic des patients transplantés rénaux

- Risque de **retourner en dialyse** avant 8 ans : *Kidney Transplant Failure Score (KTFS)*, **estimé à 1 an** Foucher et al. *Kidney International* 2010
- Risque de **décéder avant 10 ans** : *Recipient Risk Score (RRS)*, **estimé à 1 an** Lorent et al. *Plos One* 2016

⇒ **Mise en place d'une médecine stratifiée** :
Adaptation du suivi selon le risque estimé
Foucher et al. BMC nephrol 2015



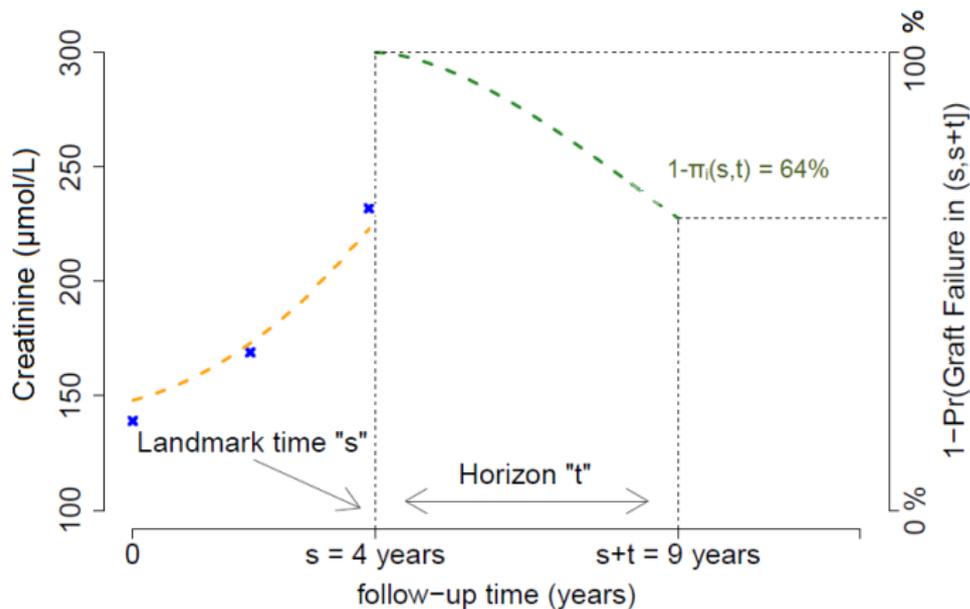
⇒ Passer d'un pronostic figé à un pronostic **dynamique** de l'échec de greffe rénale

Retombées cliniques

Permettre une mise à jour de l'adaptation du suivi
Réagir et adapter la prise en charge selon l'évolution

Nécessité d'évaluer correctement les capacités pronostiques de telles prédictions

- s : temps de landmark
- t : fenêtre d'horizon
- $\pi_i(s, t)$: probabilité d'avoir l'évènement entre s et $s+t$ pour l'individu i



👉 Issu de la cohorte de patients transplantés rénaux **DIVAT**
(www.divat.fr)

Cohorte observationnelle et prospective, composée de 8 centres (30% des greffes en France)

CRITÈRES D'INCLUSION :

- Receveurs majeurs
- Greffés d'un rein seul
- à Nantes, Paris-Necker, Lyon, Nancy, Toulouse ou Montpellier
- Entre 2000 et 2013
- Pour la 1^{ère} ou 2^{nde} fois
- D'un donneur vivant ou décédé
- Et vivants avec leur greffon fonctionnel à un an post-transplantation

- Caractéristiques du receveur
- Caractéristiques du donneur
- Informations sur la greffe
- Evolution du patient : mesures annuelles de créatininémie, survenue d'évènements

Échec de greffe

Premier évènement entre le **retour en dialyse** et le **décès** du patient avec son greffon fonctionnel

- 1 Base d'apprentissage (2749 patients)
 - Modélisation simultanée de l'évolution de la créatininémie et du risque d'échec de greffe
⇒ *Fournier et al. European Journal of Epidemiology 2016*
- 2 Base de validation interne (1298 patients)
 - Estimation des probabilités de faire un échec de greffe entre s et $s+5$
 - Evaluation des capacités pronostiques.

- Prédictions dynamiques (échantillon de validation) :

$$\pi_i(s, t) = \hat{\mathbb{P}}_{\hat{\epsilon}} \left(D_i(s, t) = 1 \mid \tilde{T}_i > s, Y_i(s), X_i \right)$$

avec :

$\hat{\epsilon}$ les paramètres estimés issus du modèle conjoint ❶,

\tilde{T} le temps de suivi,

$Y_i(s)$ les mesures longitudinales observées jusqu'en s ,

X_i les covariables connues à la baseline.

$D_i(s, t) = \mathbb{1} \{s < T_i \leq s + t\}$ l'indicatrice de l'évènement ,
où T_i est le temps d'évènement

- *Package JM version 1.3-0 développé par D. Rizopoulos*

- AUC dynamique : (*package timeROC*)

$$\text{AUC}(s, t) = \mathbb{P}\left(\pi_i(s, t) > \pi_j(s, t) \mid D_i(s, t) = 1, D_j(s, t) = 0, \tilde{T}_i > s, \tilde{T}_j > s\right)$$

+ la valeur ↗, + la **discrimination** ↗

Ne dépend pas de la proportion d'évènements sur $[s; s+t]$

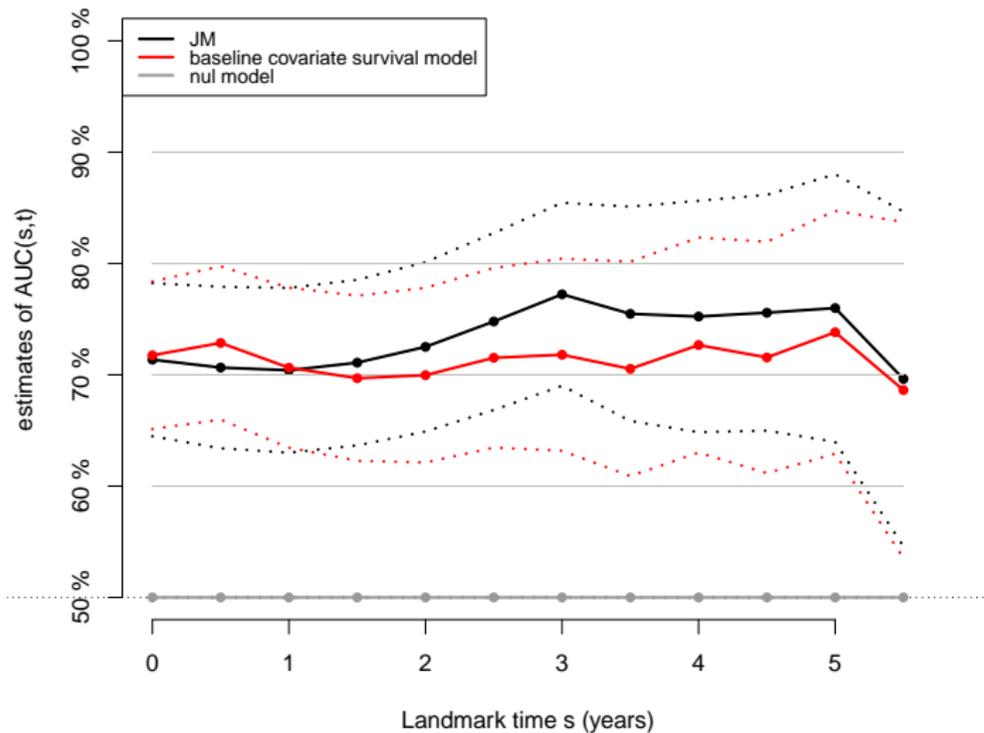
- Brier Score - BS (Erreur quadratique) :

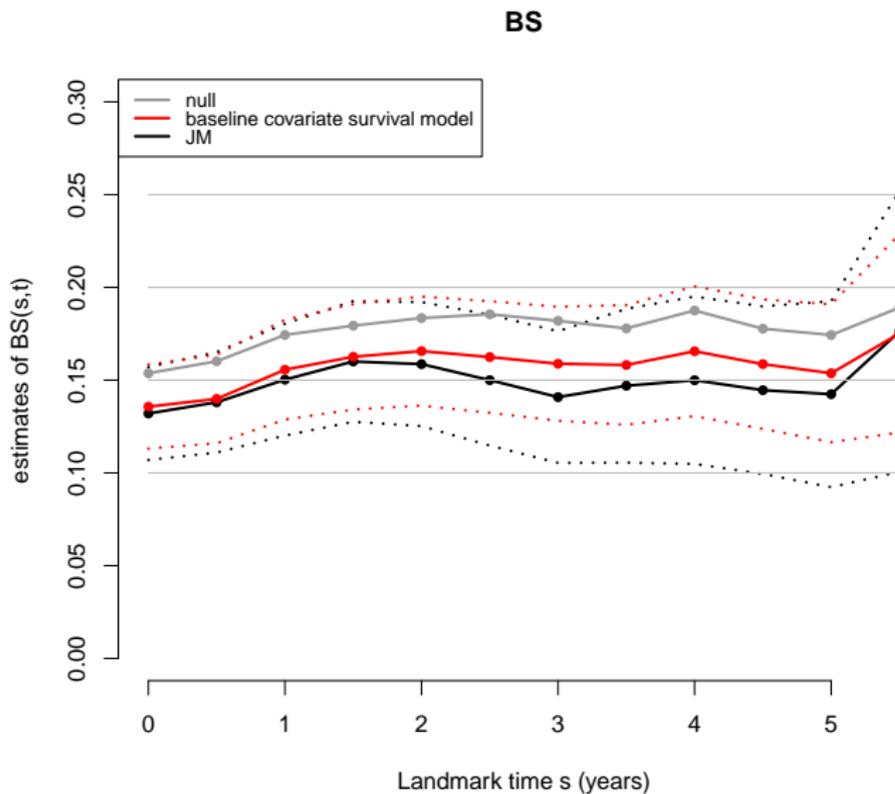
$$\text{BS}(s, t) = \mathbb{E}\left[\left(D(s, t) - \pi(s, t)\right)^2 \mid \tilde{T} > s\right]$$

+ la valeur ↘, + la **calibration** & la **discrimination** ↗

⚠ *Dépend de la proportion d'évènements sur $[s; s+t]$*

AUC curve





Conclusion épidémiologique

- Capacités pronostiques correctes (AUC > 0.7)
- Les mesures longitudinales permettent d'améliorer les capacités pronostiques du modèle (après un peu de recul)

Une prise en charge en partie guidée sur le risque estimé pourrait être envisagée.

Outil objectif d'aide à la prise de décision clinique

Conclusion épidémiologique

- Capacités pronostiques correctes (AUC > 0.7)
- Les mesures longitudinales permettent d'améliorer les capacités pronostiques du modèle (après un peu de recul)

Une prise en charge en partie guidée sur le risque estimé pourrait être envisagée.

Outil objectif d'aide à la prise de décision clinique

Conclusion méthodologique

- Important d'évaluer correctement les aptitudes pronostiques
- Médecine personnalisée \Rightarrow notion de calibration aussi importante que la discrimination

Perspective

- AUC populaire mais BS \subseteq discrimination ET calibration
 - Courbes de tendances interprétables pour AUC mais pas pour BS
 - ⇒ Proposition d'introduire une valeur de référence
- $$R^2 = 1 - \frac{BS_{risk(X)}}{BS_0}$$
- où BS_0 est le BS du modèle nul
- ⇒ Etudes de simulations en cours

Perspective

- AUC populaire mais BS \subseteq discrimination ET calibration
 - Courbes de tendances interprétables pour AUC mais pas pour BS
 - ⇒ Proposition d'introduire une valeur de référence
- $$R^2 = 1 - \frac{BS_{risk(X)}}{BS_0}$$
- où BS_0 est le BS du modèle nul
- ⇒ Etudes de simulations en cours

Limites

Bandes de confiance larges

⇒ Nécessité d'avoir des bases de validation de tailles conséquentes. (réseaux nationaux ou européens : EKITE)

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 International.* 2010 ;78(12) :1288–94

Lorent M, Giral M, Pascual M, Koller MT, Steiger J, Trébern-Launay K, et al. **Mortality Prediction after the First Year of Kidney Transplantation : An Observational Study on Two European Cohorts.** *PLOS ONE.* 2016 May ;11(5)

Foucher Y, Meurette A, Daguin P, Bonnaud-Antignac A, Hardouin JB, Chailan S, et al. **A personalized follow-up of kidney transplant recipients using video conferencing based on a 1-year scoring system predictive of long term graft failure (TELEGRAFT study) : protocol for a randomized controlled trial.** *BMC nephrology.* 2015 Jan ;16(1) :6

Fournier MC, Foucher Y, Blanche P, Buron F, Giral M, Dantan E. **A joint model for longitudinal and time-to-event data to better assess the specific role of donor and recipient factors on long-term kidney transplantation outcomes.** *European Journal of Epidemiology.* 2016 ;

Rizopoulos D. **Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data : With Applications in R.** CRC Press ; 2012

Blanche P, Proust-Lima C, Loubère L, Berr C, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. **Quantifying and comparing dynamic predictive accuracy of joint models for longitudinal marker and time-to-event in presence of censoring and competing risks.** *Biometrics.* 2014 Oct ;

Merci pour votre attention