

**Stratification des patients transplantés rénaux
à des fins de médecine personnalisée**
Application des théories de la décision dans un
contexte pronostique

P. Tessier, Y. Foucher, M. Giral, E. Dantan

Maladies chroniques

Événement clinique majeur que les patients/médecins aimeraient retarder ou éviter

- Rechute de cancer chez les patients traités par chimiothérapie,
- Décès de patients souffrant d'une maladie du foie en phase terminale,
- Non réponse à un traitement,...

Situation pronostique

- **Test diagnostique:** détermine si un patient a une maladie au temps auquel le test est réalisé
- **Test pronostique:** prédit la survenue d'événements futurs d'intérêt

En transplantation rénale

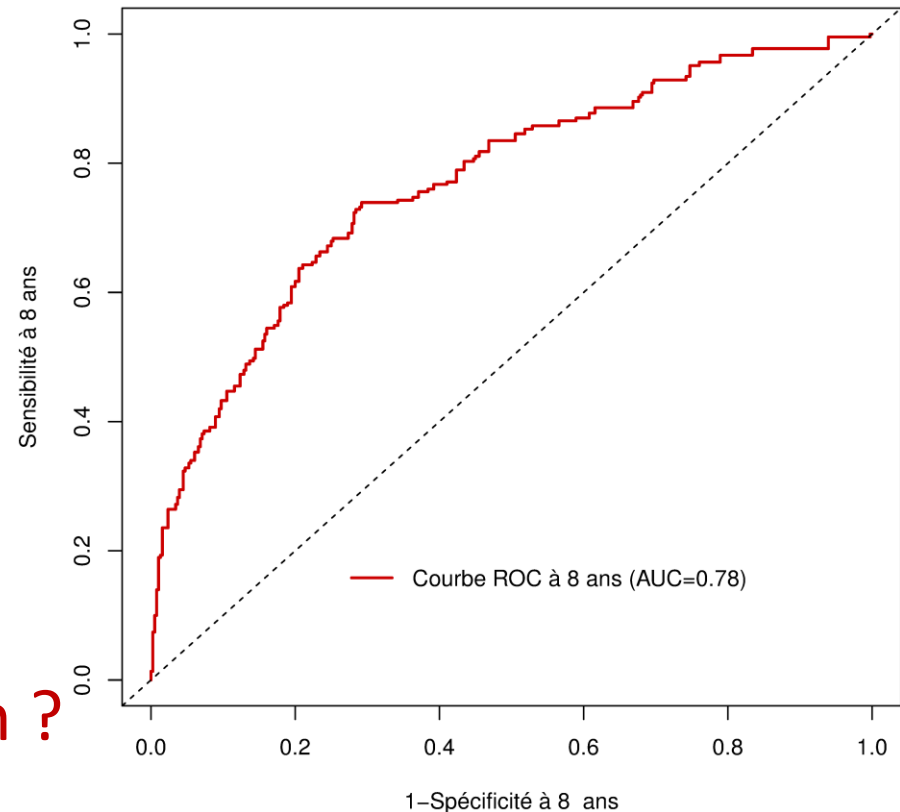
Receveurs d'un rein retournent en dialyse après la survenue d'un échec de greffe

- Comment prédire un échec de greffe?
 - ➔ Par identification d'un test pronostique
- Pourquoi prédire un échec de greffe?
 - ➔ À des fins de médecine stratifiée
 - ➔ Actions pour retarder l'évènement fonction du risque individuel

Kidney Transplant Failure Score (KTFS)

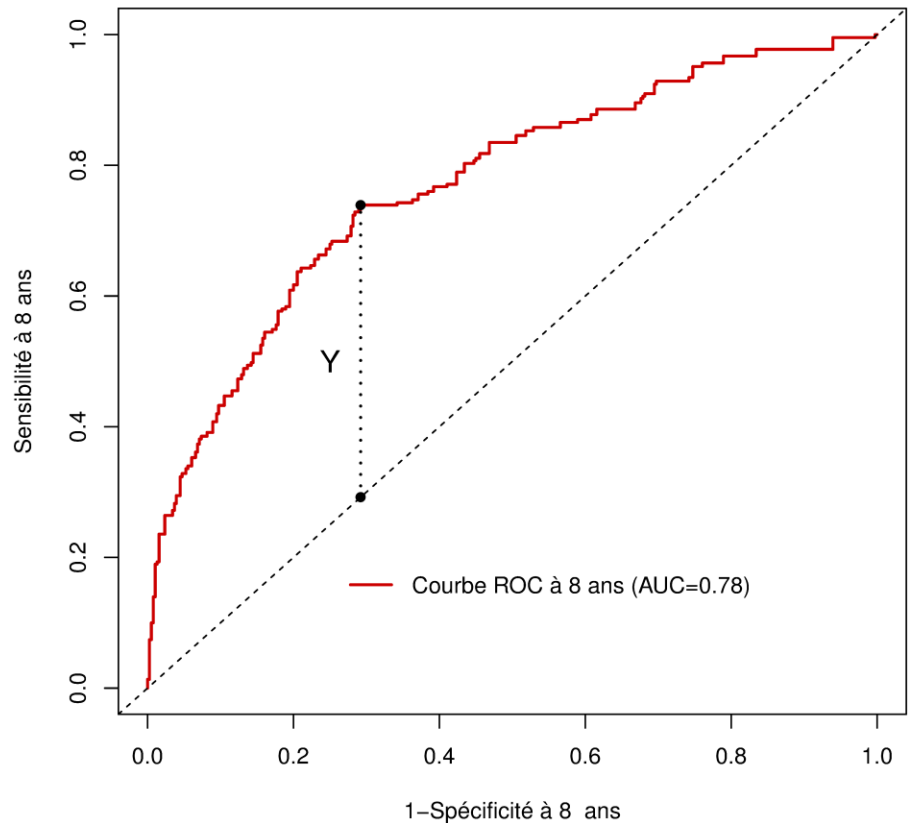
Foucher et al. (2010)

- Pronostic du retour en dialyse à 8 ans post-transplantation
 - Sensibilité et spécificité **dépendantes du temps**
 - Courbes ROC **dépendantes du temps**
- Identifié à partir de 2169 patients DIVAT
- Validé sur échantillon indépendant de patients
- **Quel seuil de stratification ?**



Index de Youden (*Youden, 1950*)

- Seuil qui maximise la somme de la sensibilité et de la spécificité
- Approche purement statistique
 - Ignore les conséquences des choix
 - Ignore la perception des patients
- Comment intégrer les conséquences et leur valeur ?



Objectifs

- Comment déterminer un **seuil de discrimination optimal** pour un marqueur pronostique ?
- En tenant compte de la **perception subjective** des patients

Démarche

- S'appuyer sur des outils validés de l'analyse de décision : **utilité espérée et QALYs**
- **Illustration** à partir du KTFS et du risque de retour en dialyse

Originalité

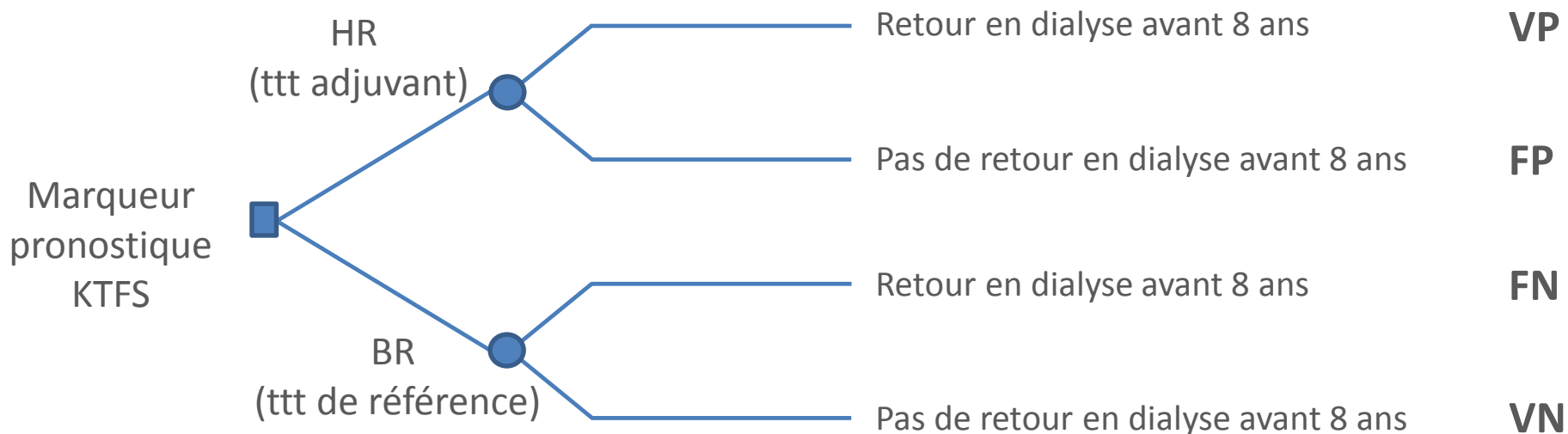
- Théories de la décision et tests pronostiques
- Application concrète

Point de départ

- Prise en charge « de référence »

Médecine stratifiée

- Actions ciblées, selon risque : haut risque (HR), bas risque (BR)
- Processus décrit à l'aide d'un arbre de décision



- Patients BR: prise en charge de référence
- **2 scénarios contrastés envisagés pour les HR**
 - Arbitrage entre une perte de qualité de vie liée au « traitement » pour un gain attendu de survie greffon
- 1. Stratégie thérapeutique « agressive »
 - Pour réduire le risque immunologique,
 - Gain en survie greffon (++)
 - Détérioration de la qualité de vie (++)
- 2. Suivi plus fréquent
 - Afin de monitorer continuellement la thérapie,
 - 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 c** sur le marqueur pronostique continu KTFS
 - Patients HR: $KTFS > c$
 - Patients BR: $KTFS \leq c$
- Réponse dépend du scénario de prise en charge envisagé
 - Nature des conséquences des choix médicaux
 - Poids relatif **des coûts et des bénéfices** associés à la décision

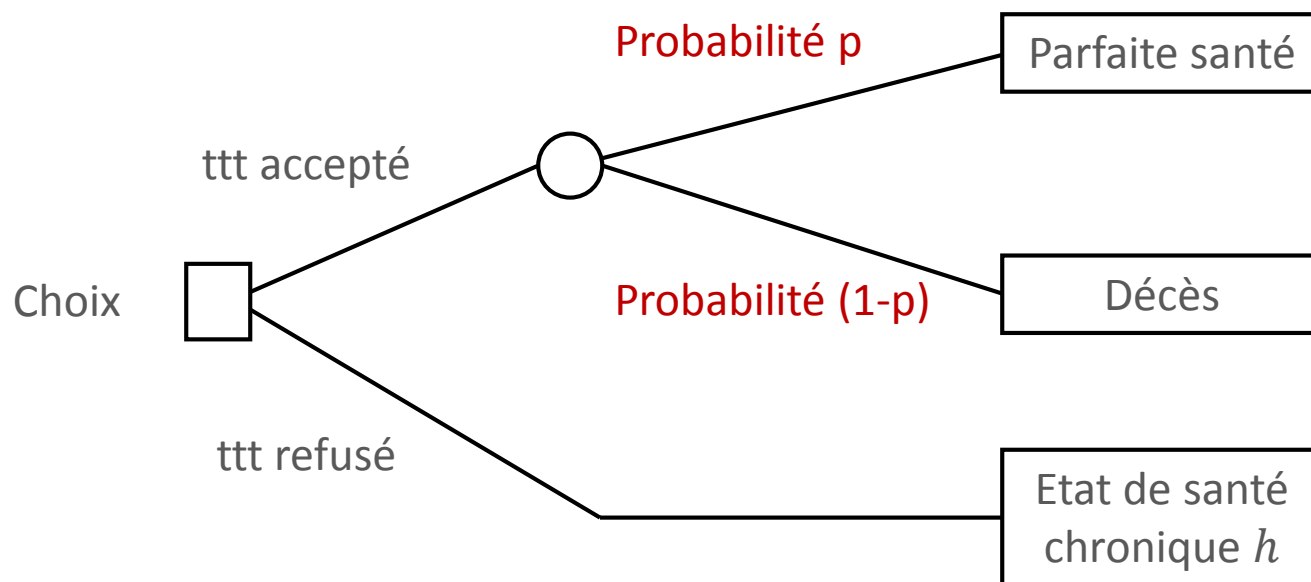
Point de départ

- Règles de décision prescriptives/normatives devraient être basées sur les préférences individuelles
- Pondération des résultats de décision médicale par leur « **utilité** », i.e. mesure de l'intensité de préférences

Utilité espérée (UE) et QALYs

- UE, théorie *normative* dominante pour la décision médicale : sélectionne l'action qui maximise l'espérance d'utilité
- QALYs (Quality-Adjusted Life-Years) : mesures dépendantes du temps de l'utilité liée aux états de santé

Méthode du « standard gamble » : arbre décisionnel

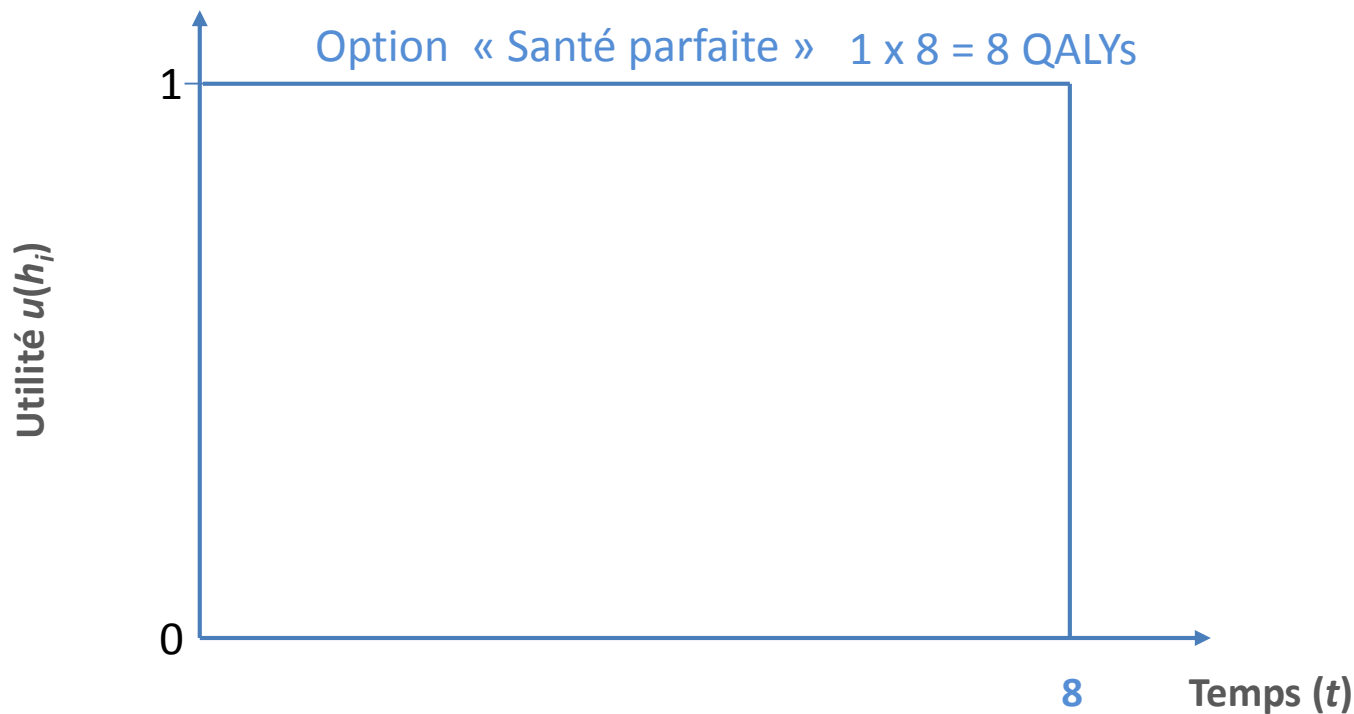


- On fait varier la proba. p jusqu'à avoir indifférence entre les deux options
- Dans ce cas $U(h) = p.U(PS) + (1 - p).U(\text{décès}) = p$ sur échelle 0-1 (mort – PS)

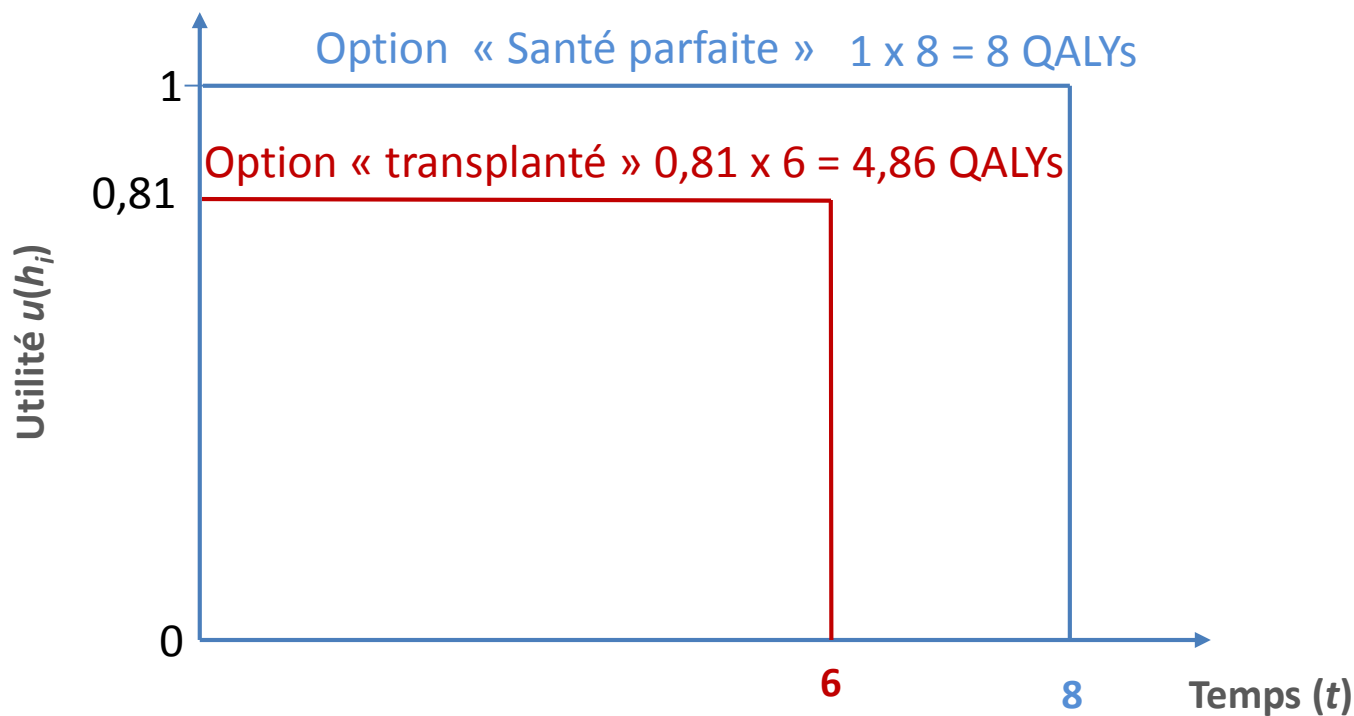
Par ex., Utilité de l'état « être transplanté rénal » = **0,81** (Liem et al., 2008)

Les Quality-Adjusted Life-Years (QALYs)

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



Les Quality-Adjusted Life-Years (QALYs)

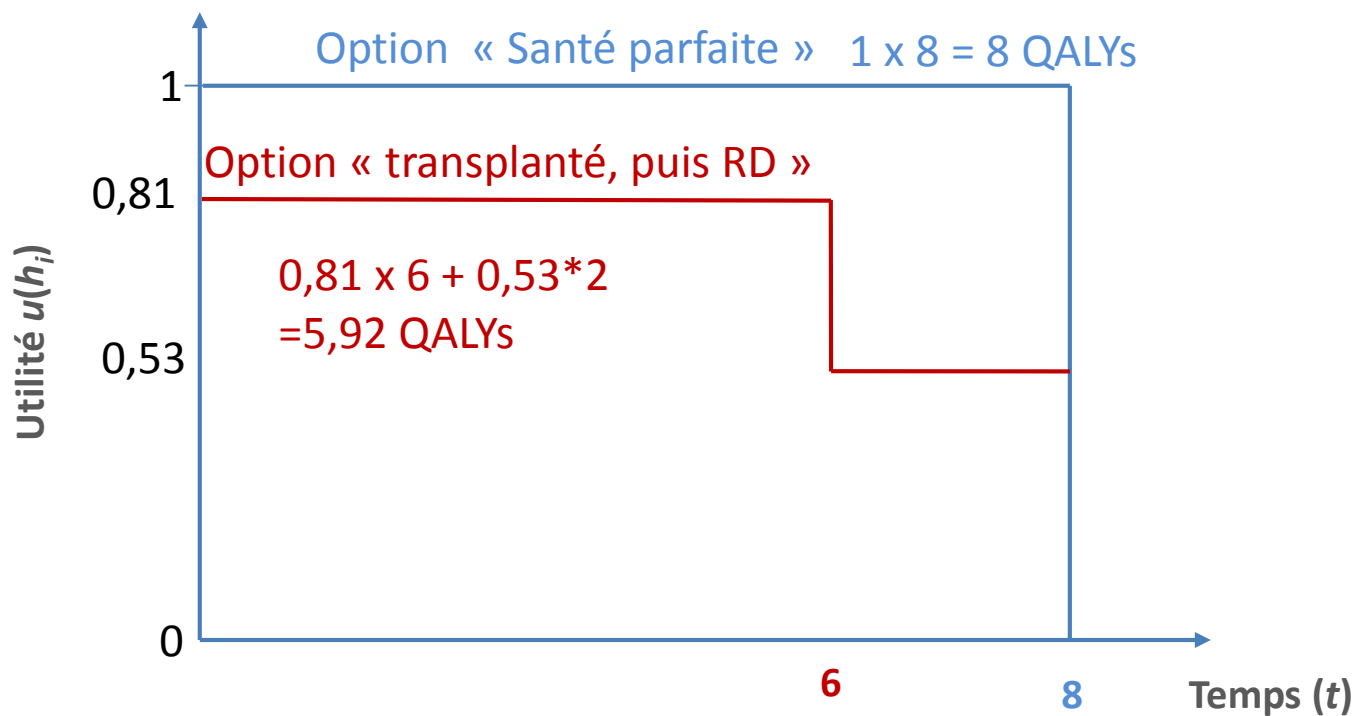


- QALYs peuvent être calculés indirectement à partir de mesures publiées de valeurs d'utilité
- Exemple de l'Hémodialyse: Score d'utilité à partir de l'EQ-5D (*Liem et al., 2008*)

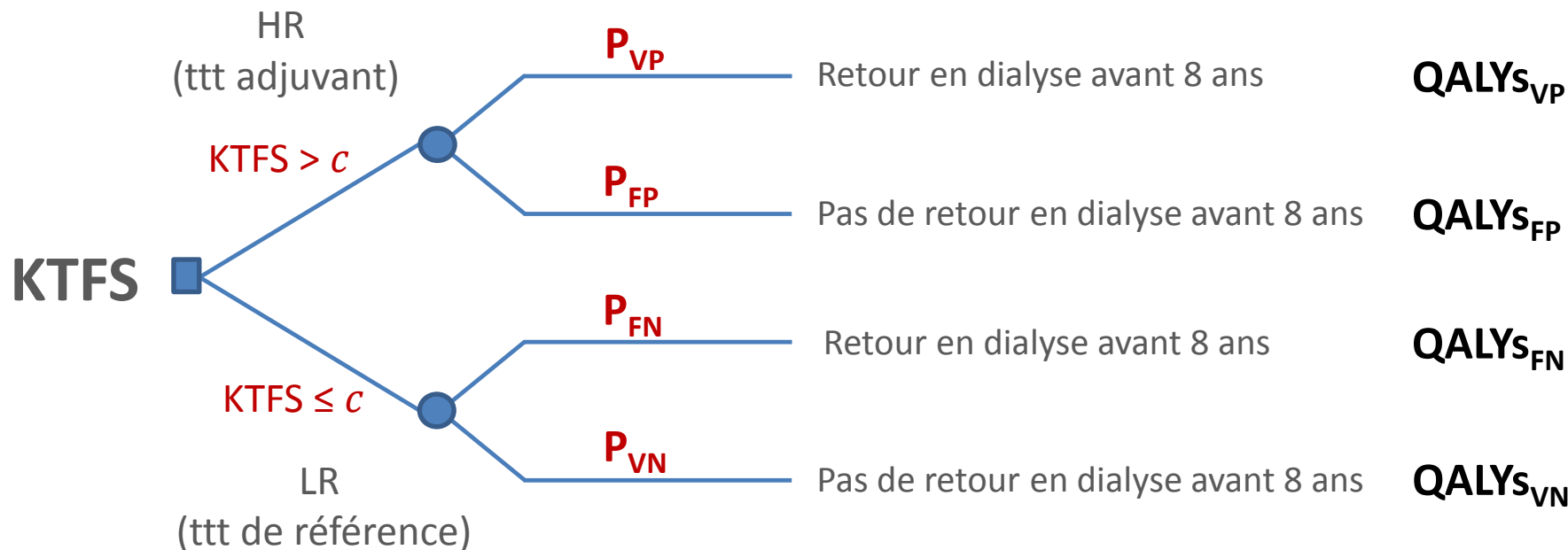
Author	Publication year	n	Age (year)	Proportion of males	EQ-5D index (mean)
HD					
de Wit et al. [12]	2002	69	60	0.52	N/A
Lee et al.* [9]	2005	99	63.0	0.61	0.44
Manns et al. [13]	2003	151	62.2	0.58	0.62
Roderick et al.* [38]	2005	269	56.6	0.61	0.60
Roderick et al.* [38]	2005	314	62.5	0.63	0.60
Sennfalt et al.† [8]	2002	27	62.2	N/A	0.44
Wasserfallen et al. [15]	2004	455	64	0.63	0.62
REM mean (95% CI)			60.4‡ (57.7–63.0)	0.58‡ (0.53–0.63)	0.56 (0.49–0.62)

- Utilité d'un retour en dialyse = **0,53** (*Girardi et al., 2004*)

Les Quality-Adjusted Life-Years (QALYs)

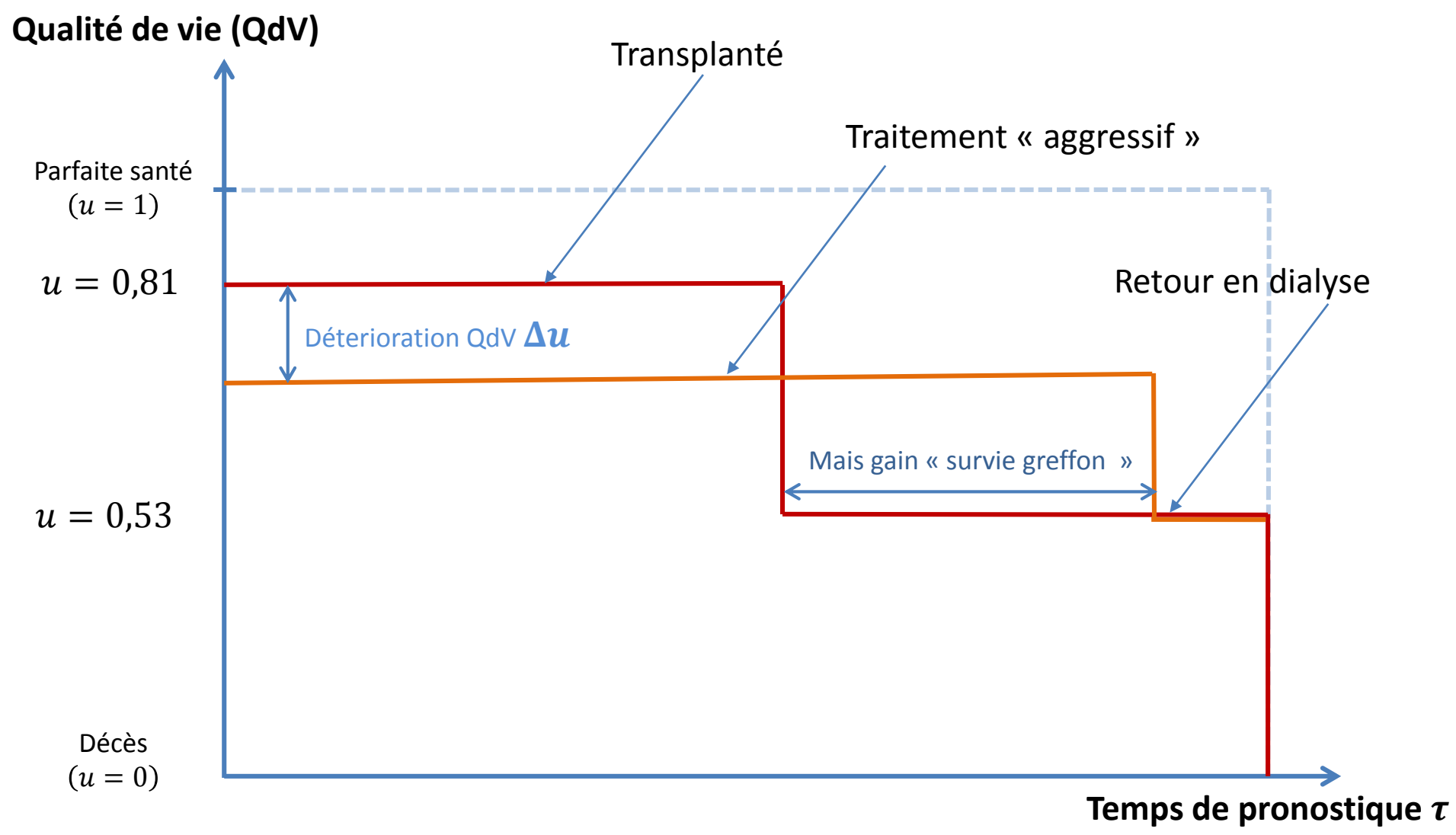


Arbre de décision



- Utilité Espérée = somme des QALYs par leur prob.

Seuil optimal $c \rightarrow$ Maximisation de UE



Exemple simulé : scénarios

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						
	20% gain						
	10% gain						
$u_{HR} = 0.99 u_{BR}$ ($\Delta u = 1\%$)	50% gain						
	20% gain						
	10% gain						
$u_{HR} = u_{BR}$ ($\Delta u = 0$)	50% gain						
	20% gain						
	10% gain						
Index de Youden							

Exemple simulé : résultats

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						
	20% gain						
	10% gain						
$u_{HR} = u_{BR}$ ($\Delta u = 0$)	50% gain						
	20% gain						
	10% gain						
Index de Youden							

Exemple simulé : résultats

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						
	20% gain						
	10% gain						
$u_{HR} = u_{BR}$ ($\Delta u = 0$)	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							

Exemple simulé : résultats

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							

Exemple simulé : résultats

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%	100%	0%	15%
Index de Youden		4.07	38%	67%	76%	33%	93%

- Approche par analyse de décision pertinente dans un contexte pronostique
 - Bâtie sur des mesures d'utilité liées au temps établies, facilement utilisable pour un temps de pronostique (QALYs)
 - Utile pour 1) déterminer un seuil optimal, 2) étudier l'utilité clinique d'un marqueur
 - Reproductible dans différents contexte de prise de décision médicale à des fins de médecine stratifiée
 - Implémentation d'un package R pour une utilisation pratique
- Seuil optimal c peut être différent de celui obtenu par Youden

- 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**
- Approche ne conduit pas systématiquement à un seuil
 - Utilisation du KTFS pour la médecine stratifiée **paraît discutable**
 - soit on traite tous le monde, soit on ne traite personne
 - Patients transplantés vont plutôt bien (proba de survie à 8 ans = 85%)
- Perspectives
 - Améliorer capacités pronostiques : KTFS biologico-clinique
 - Prendre en compte d'autres points de vue : santé publique et coût de la dialyse vs transplantation

Merci de votre attention

1. Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*. 2000;56(2):337–44.
2. 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.
3. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950 Jan;3(1):32–5.
4. 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 Jul-Aug;11(4):733-41.
5. 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 Jul;66(1):375-82.