

Construction d'un marqueur précoce de substitution du retour en dialyse

ITERT & INSERM U643

17 Avril 2008

Plan

- ① Introduction
- ② Méthodes
- ③ Résultats
- ④ Conclusions

Plan

① Introduction

② Méthodes

③ Résultats

④ Conclusions

Contexte clinique (1)

Evolution de la recherche clinique et des critères de jugements

- Il y a 20 ans, survie à un an post greffe.
 - Apparition de médicaments comme la ciclosporine.
- Dans les années 90, occurrence d'un épisode de rejet aigu dans la première année.
 - Tacrolimus, anti IL2 receptor ou mycophenolate mofetyl.
- Aujourd'hui, une référence reste la biopsie précoce du greffon.
 - Problème : acte couteux et invasif.
- En pratique, de nombreuses études se basent sur la créatinine à 6 mois ou à 1 an.

Contexte clinique (2)

La créatinine (Cr.) comme marqueur de substitution ?

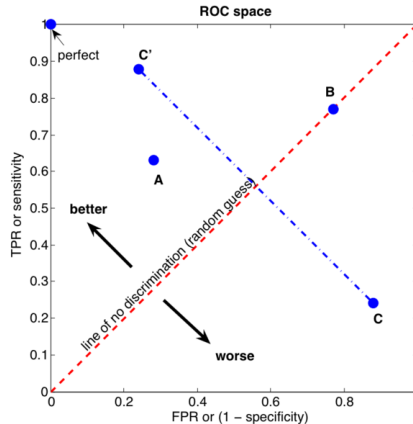
- Valeurs observées à 3 et 6 mois post transplantation très corrélées à la survie à long terme (Giral, Clinical transplant, 1996 ; Nicol transplant int., 1993).
- Cr. à 1 an semble plus informative (Hariharan, Kidney int., 2002).
 - Chaque élévation de 1 mg/dl de la Cr. augmente de 63% le risque d'échec de la transplantation.
 - Une différence de 0,5 mg/dl entre 6 et 12 mois multiplie par 2 le risque d'échec.
- Problème : La Cr. n'est pas pour autant un bon marqueur de substitution (Kaplan, AJT, 2003).
 - Analyse par courbe ROC (Receiver Operating Characteristics).

Rappels relatifs aux courbes ROC (1)

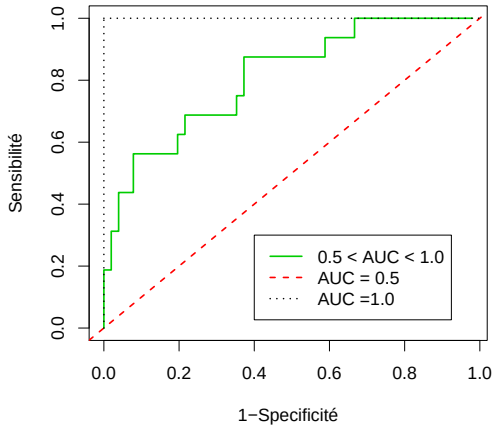
Définitions

- Soit X la valeur du marqueur diagnostique et D l'événement à prédire ($D = 1$ si malade et $D = 0$ sinon).
- Les patients sont à risque si X est supérieur à un seuil c .
 - Sensibilité : $SE = P(X > c | D = 1)$.
 - Proportion de tests positifs chez les patients malades.
- Les patients ne sont pas à risque si X est inférieur à c .
 - Spécificité : $SP = P(X \leq c | D = 0)$.
 - Proportion de tests négatifs chez les patients non-malades.
- Un test diagnostique parfait : $SE = SP = 1$.
- Courbes ROC : pour tous les seuils c possibles, on calcul $1 - SP$ et SP .

Rappels relatifs aux courbes ROC (2)



Rappels relatifs aux courbes ROC (3)



Rappels relatifs aux courbes ROC (4)

Grille d'évaluation

- Si $AUC = 0,5$: Aucune discrimination
- Si $0,7 \leq AUC < 0,8$: Discrimination acceptable
- Si $0,8 \leq AUC < 0,9$: Discrimination excellente
- Si $AUC \geq 0,9$: Discrimination hors du commun

Résultats de Kaplan (1)

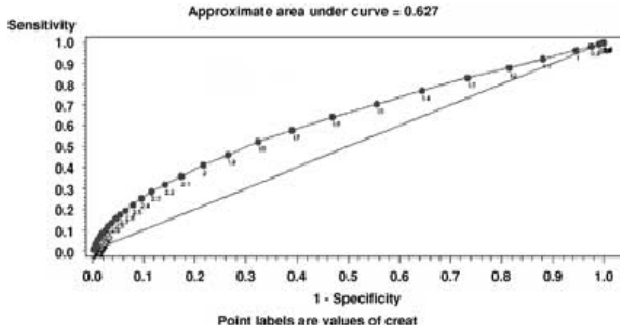


Figure 1: ROC curve of creatinine for overall graft failure (2-year graft survival 1-year creatinine as a predictive quantity).

Résultats de Kaplan (2)

Pourquoi des résultats si pauvres ?

- $SE = P(X > c | D = 1) \iff$ le risque augmente avec X .
 - L'hypothèse fausse pour la Cr. : des valeurs trop faibles ou trop importantes sont associées à une augmentation du risque.
→ Nécessité d'une modélisation plus complexe.
- L'interprétation d'une valeur de Cr est peu informative si elle n'est pas ajustée sur des facteurs de confusion.
 - Ex : Age et sexe → Nécessité d'un marqueur composite.
- La méthode n'est pas adaptée à la prédiction d'événements dépendants du temps.
 - Les patients ont tous un greffon fonctionnel puis subissent l'échec → Nécessité d'adapter la méthode des courbes ROC.

Plan

- 1 Introduction
- 2 Méthodes
- 3 Résultats
- 4 Conclusions

Données (1)

Critères d'inclusions → 3040 patients

- Centres : Nantes (depuis 1996), Nancy (depuis 1998), Paris Necker (depuis 1996), Toulouse (depuis 2003) et Montpellier (depuis 2003).
- Uniquement les patients n'étant pas retournés en dialyse, décédés ou perdus de vue dans la première année de greffe.
- Greffon issu de cadavre.
- Receveur âgé d'au moins 18 ans au moment de la transplantation.
- Aucune greffe de pancréas associée.

Validation externe sur les données de Pise et/ou Bruxelles ?

Données (2)

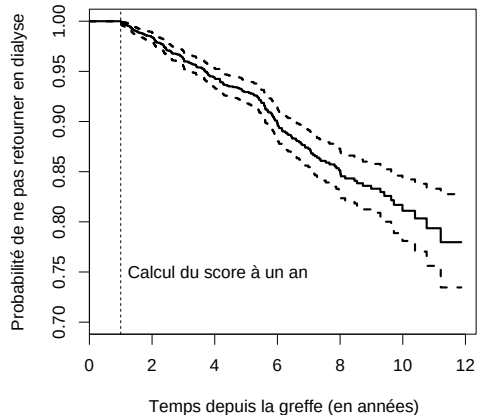
Événement étudié

- Temps entre la greffe et le retour en dialyse.
- Décès = Censures à droite (perdus de vue).
- 230 retours en dialyse.

Données (2)

Événement étudié

- Temps entre la greffe et le retour en dialyse.
- Décès = Censures à droite (perdus de vue).
- 230 retours en dialyse.



Construction du marqueur composite

Utilisation du modèle de Cox multivarié

- Somme des produits entre variables explicatives et logarithme des risques relatifs associés.
 - the Kidney Transplant Failure Test (KTFT)
- Codage des variables pour le respect de l'hypothèse de loglinéarité du modèle de Cox.
 - Ex : Créatinine n'est pas loglinéaire.
- Seuil de significativité de 0,20 en univarié.
- Seuil de significativité de 0,15 en multivarié.
- Validation de l'hypothèse de proportionnalité.

Courbes ROC temps-dépendantes (1)

- Soit T le temps d'apparition de l'événement étudié.
- Soit X le marqueur de substitution composite.

	ROC	ROC(t)
Sensibilité	$SE = P(X > c D = 1)$	$SE(t) = P(X > c T \leq t)$
Spécificité	$SP = P(X \leq c D = 0)$	$SP(t) = P(X \leq c T > t)$
VP* Positive	$VPP = P(D = 1 X > c)$	$VPP(t) = P(T \leq t X > c)$
VP* Négative	$VPN = P(D = 0 X \leq c)$	$VPN(t) = P(T > t X \leq c)$

* Valeur Prédictive

- ROC(t) $\longrightarrow$ AUC(t)
- On a choisi $t = 5$ ou 10 ans.

Courbes ROC temps-dépendantes (2)

Définition des seuils optimaux de décision

- Seuil n° 1
 - Maximisation de la sensibilité et de la spécificité.
- Seuil n° 2
 - Maximisation des valeurs prédictives (positive et négative).

Plan

- 1 Introduction
- 2 Méthodes
- 3 Résultats**
- 4 Conclusions

Définition de KTFT (1)

$$\begin{aligned} \text{KTFT} = & BMI1 \times 1.230138 + BMI2 \times 0.055082 - GENDER \times 0.578901 \\ & - AGE_R \times 1.069273 + NTRANS \times 4.447726 + DGF \times 0.005009 \\ & + HEP \times 0.232353 + HLA \times 0.711159 + PRA_B \times 0.053419 \\ & - PRA_B^2 \times 0.000437 - PRA_T \times 0.775522 + AGE_D \times 0.014912 \\ & + DEATH \times 0.528827 + Cr \times 0.014863 + \Delta Cr \times 0.903635 \\ & + Pr \times 0.406506 - \Delta Pr \times 0.269581 - WAIT \times 0.737732 \\ & + AR \times 1.561040 - BMI1 \times DEATH \times 1.292024 \\ & + BMI2 \times Pr \times 0.475033 - NTRANS \times PRA_B^2 \times 0.000320 \\ & - NTRANS \times AGE_D \times 0.046960 + NTRANS \times Pr \times 0.560146 \\ & - DGF \times AR \times 0.047762 + PRA_T \times WAIT \times 1.526309 \\ & + DEATH \times Pr \times 0.378695 + \Delta Pr \times WAIT \times 1.759922 \end{aligned}$$

(n = 1093 patients)

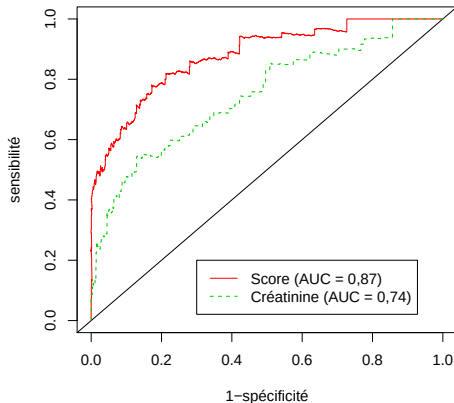
Définition du KTFT (2)

Variables	Values
<i>BMI1</i>	1 if the body mass index is less than 20 kg/m^2 and 0 otherwise
<i>BMI2</i>	1 if the body mass index is higher than 25 kg/m^2 and 0 otherwise
<i>GENDER</i>	1 for men recipients and 0 for women
<i>AGE_R</i>	1 if the recipient age is older than or equal to 25 years and 0 otherwise
<i>NTRANS</i>	1 if the number of previous transplantations is higher than or equal to 2 and 0 otherwise
<i>DGF</i>	Delay graft function which is the number of days between the transplantation and the graft function
<i>HEP</i>	1 for an history of hepatitis of the recipient and 0 otherwise
<i>HLA</i>	1 if the number of HLA-incompatibilities A + B + DR is higher than or equal to 3 and 0 otherwise
<i>PRA_B</i>	Panel reactive antibody on the B-lymphocytes in percentage
<i>PRA_T</i>	1 if the percentage of panel reactive antibody on the T-lymphocytes is not null and 0 otherwise
<i>AGE_D</i>	Donor age in years
<i>DEATH</i>	1 if the origin of the death is ischemic and 0 otherwise
<i>Cr</i>	Creatinine measured 1 year after the transplantation in $\mu\text{mol/L}$
ΔCr	$100 \times (1\text{-year } Cr - 6\text{-months } Cr) / 6\text{-months } Cr$
<i>Pr</i>	Proteinuria measured 1 year after the transplantation in g/jour
ΔPr	$(1\text{-year } Pr) - (6\text{-months } Pr)$
<i>WAIT</i>	1 if the waiting time in dialysis before the transplantation is higher than or equal to 5 years and 0 otherwise
<i>AR</i>	1 if an acute rejection occurs in the first year and 0 otherwise

Définition du KTFT (3)

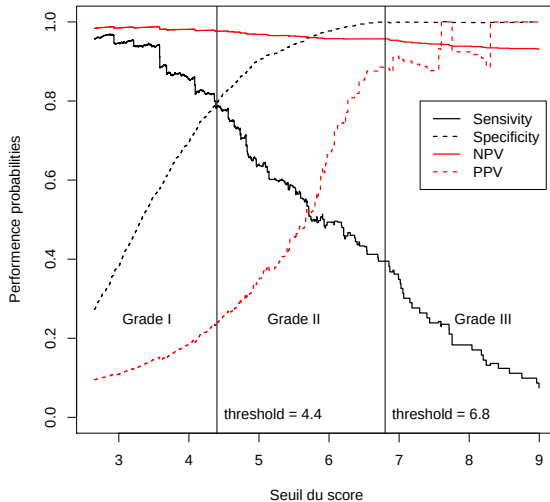
Variables	Original sample	KGFS sample
Recipient age	48.04 years	49.17 years
BMI	23.60 kg/m^2	23.45 kg/m^2
DGF	6.42 days	6.36 days
Cold ischemia time	23.38 hours	23.98 hours
HLA-incompatibilities	2.98	3.02
PRA on lymphocytes B	12.03 %	11.60 %
PRA on lymphocytes T	9.27 %	9.99 %
Donor age	45.61 years	46.73 years
1-year Cr	140.42 $\mu mol/L$	138.51 $\mu mol/L$
ΔCr	2.58 %	3.25 %
1-year Pr	0.38 g/day	0.41 g/day
ΔPr	0.02 g/day	0.04 g/day
Waiting time in dialysis	2.14 years	2.06 years

Propriétés pronostiques du KTFT à 5 ans (1)

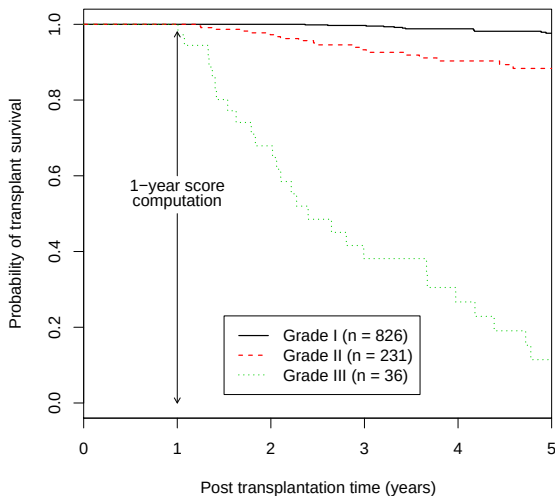


- KTFT : Excellent ; Créatinine : Acceptable

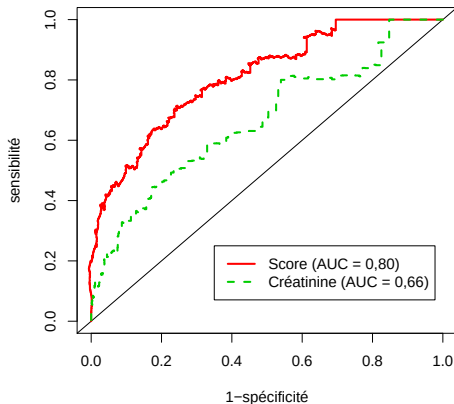
Propriétés pronostiques du KTFT à 5 ans (2)



Propriétés pronostiques du KTFT à 5 ans (3)

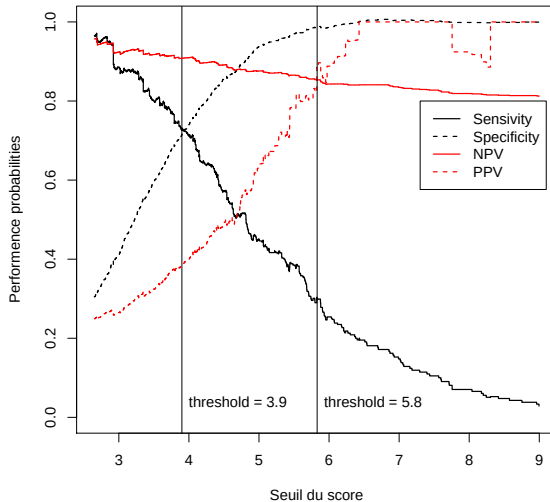


Propriétés pronostiques du KTFT à 10 ans (1)

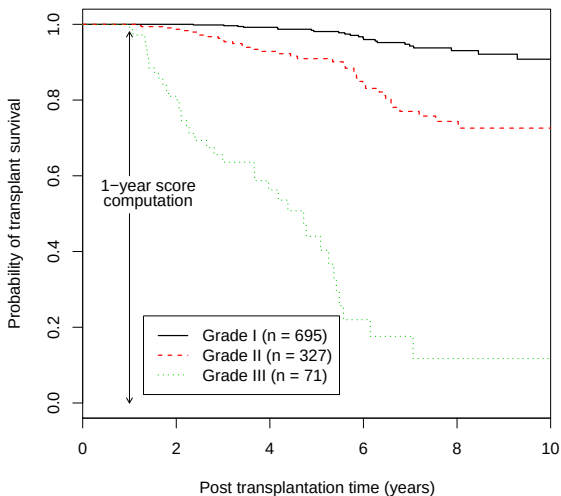


- KTFT : Excellent ; Créatinine : Faible

Propriétés pronostiques du KTFT à 10 ans (2)



Propriétés pronostiques du KTFT à 10 ans (3)



Plan

- 1 Introduction
- 2 Méthodes
- 3 Résultats
- 4 Conclusions**

Conclusions (1)

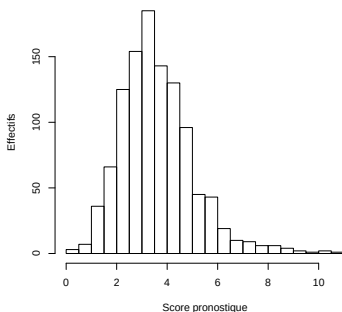
Synthèse des résultats

		Grade I	Grade II	Grade III
5-years prognostic	Values	$KTFT < 4.4$	$4.4 \leq KTFT < 6.8$	$KTFT \geq 4.4$
	Risk	2%	12%	89%
10-years prognostic	Values	$KTFT < 3.9$	$3.9 \leq KTFT < 5.8$	$KTFT \geq 5.8$
	Risk	9%	28%	88%

- Très bon marqueur pronostique, en particulier à moyen terme.
- Reste acceptable à long terme.
- Toujours nettement supérieur à la créatinine à un an.
- Trois grades sont essentiels pour définir une population à très faible risque et une population à très fort risque.

Conclusions (2)

Intérêt comme marqueur précoce dans des études cliniques



Distribution de KTFT (n=1093)

- Moyenne = 0,00 ; écart-type = 1,45
- Pour montrer $\Delta KTFT = 0,50$ entre 2 Groupes A et B
- $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,2$
- $n(A) + n(B) = 208$ patients suivis pendant un an

- Pour montrer $RR_{AB} = 1,25$ entre 2 Groupes A et B
- RR des patients ≥ 4 incomp. HLA vs les autres
- $\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,2$
- $n(A) + n(B) = 3525$ patients suivis pendant 10 ans

Conclusions (3)

Perspectives

- Validation du score sur données externes (Pise et/ou Bruxelles).
- Améliorations possibles du marqueur de substitution :
 - Introduction de marqueurs biologiques.
 - Introduction de plusieurs événements à prédire simultanément : utilisation du semi-Markov.
- Construction d'un marqueur pronostique à 5 ans pour prédire les événements plus tardifs
→ Sélection des patients stables de la cohorte Genhomme pour le protocole weaning

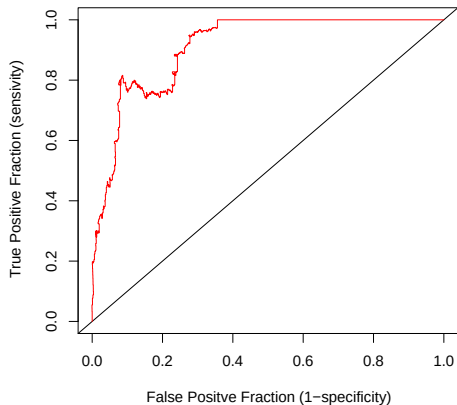
Conclusions (4)

$$\begin{aligned}
 KTFT - 5 = & -GENDER \times 0.836310 + HEP \times 1.154894 + Cr \times 1.680331 \\
 & - Cr^2 \times 0.068780 + Cr^3 \times 0.000968 - \Delta Cr \times 0.015611 \\
 & + (\Delta Cr)^2 \times 0.000097 + Pr \times 1.270578 - Pr^2 \times 0.076803 \\
 & + \Delta Pr \times 0.226598 - (\Delta Pr)^3 \times 0.015964
 \end{aligned}$$

(n = 716 patients)

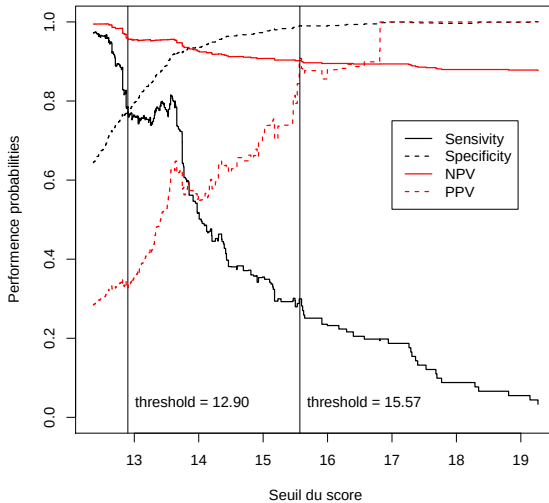
Variabes	Codage
<i>GENDER</i>	1 si le receveur est un homme et 0 si c'est une femme
<i>Cr</i>	valeur de la créatinine à un 5 ans en $\mu\text{mol/L}$
ΔCr	créatinine à 5 ans - créatinine à 4 ans en $\mu\text{mol/L}$
<i>Pr</i>	protéinurie à 5 ans en g/jour
ΔPr	protéinurie à 5 ans - protéinurie à 4 ans en g/jour
<i>HEP</i>	1 si antécédents d'hépatite et 0 sinon

Conclusions (5)



- AUC = 0.89

Conclusions (6)



Conclusions (7)

