

Identification des déterminants de la mauvaise observance et de son impact sur l'échec de greffe

Rinder Pierre¹, Sinel-Boucher Paul¹, Hornus Pierre¹, Snanoudj Renaud², Brodin Sartorius Albane², Janssoone Thomas¹, Bic Clémence¹

1 : Sêmeia, Paris France, 2 : Hôpital Bicêtre AP-HP, Paris France



Introduction

Plusieurs études indiquent qu'une bonne observance des patients transplantés rénaux limite le risque d'échec de la greffe, mais les données d'observance sont difficilement accessibles. Nous avons mobilisé les données du Système National des Données de Santé (SNDS) pour estimer la bonne observance et la corrélation entre observance et échec de greffe sur 16 000 patients. L'étude est divisée en deux, une partie vise à identifier les déterminants d'une mauvaise observance des patients et l'autre l'impact de cette mauvaise observance sur l'échec de la greffe.

Matériel et Méthodes

Pour cette étude, nous avons eu accès aux données de remboursements des 16 000 patients français entre janvier 2013 et décembre 2017. Ces données comprennent notamment l'âge, le sexe, le détail des séjours hospitaliers des patients (avant, pendant et après la greffe) ainsi que l'ensemble des visites en pharmacie et les traitements délivrés lors de ces visites.

Les patients ont été suivis pendant les périodes durant laquelle ils conservent leur greffon. Nous avons étudié les consommations des patients depuis la greffe de rein jusqu'à la perte du greffon, le décès, le passage en soin palliatif, ou la fin de l'extraction des données. Avec les médecins référant, nous avons établi qu'une perte du greffon est caractérisée par un nouvel acte de transplantation rénale, une reprise de séances de dialyse pendant au moins 3 mois, ou un diagnostic principal de maladie rénale de stade 5. Nous nous sommes intéressé à la perte de greffon après le premier trimestre.

Pour estimer l'observance, nous avons construit un indicateur "proxy" de l'observance des patients à partir de la fréquence des visites en pharmacie pour les traitements chroniques, cette fréquence est attendue à une fois par mois au minimum. **À chaque achat, nous regardons l'observance sur les 3 prochains mois. Puis, un patient est considéré comme non-observant s'il a une observance inférieure à 0,77 dans les 3 mois suivant. Pour la perte de greffe, nous considérons que le patient est en phase de perte de greffon 3 mois avant sa détection.**

Avant chaque période d'analyse, nous avons construit des données statiques décrivant le patient "a priori", c'est-à-dire ses caractéristiques avant ou au moment de la greffe. Nous y trouverons des données comme l'âge, le sexe, la durée de l'hospitalisation lors de la greffe, la sévérité de l'opération, l'index de Charlson calculé sur l'année précédant la greffe, etc. **Pendant la période où nous étudions le patient, nous avons également construit des données dynamiques. Ces données calculées mensuellement représentent le parcours du patient au court de sa phase.** Elles concernent les remboursements d'achats en pharmacie, les diagnostics en hôpitaux, etc. durant le mois précédent. Ces dates seront des dates dites d'évaluation nous permettant de faire la modélisation en continu de l'observance et de la perte de greffon. Nous avons créé des données dynamiques avec 10 mois de mémoire. C'est-à-dire qu'à chaque date d'évaluation, le modèle dispose du parcours du patient des 10 derniers mois afin d'utiliser avec plus de finesse les impacts du parcours du patient sur l'observance ou la perte de greffon.

Nous avons utilisé des modèles classiques (modèles de Cox et régression logistique) ainsi que des modèles de Deep Learning, notamment pour mieux estimer les interactions entre les variables explicatives. **Le modèle de Deep Learning utilisé ici est un modèle joignant un Multi Layer Perceptron (MLP) qui utilise les données statiques et un Gated Recurrent Unit (GRU) qui utilise les données dynamiques.** Chaque modèle après apprentissage nous donnera un score de risque (probabilité) selon l'étude (non-observance ou perte de greffon). Nous présentons ici les résultats des modèles de Deep Learning car ils sont plus performants. Avec cette méthode, nous ne pouvons pas expliquer les impacts des variables sur la prédiction. Mais nous avons étudié plusieurs approches récentes afin de mieux comprendre la raison d'un score donné. Nous présentons ici l'évaluation de SHAP (SHaply Additive exPlanation), solution la plus avancée et la plus efficace actuellement.

Étude de l'observance

AUC* : 0,81 prédiction : bonne

Variables dynamiques influentes

- **Observance passée** : les 10 derniers mois sont tous influents, même si l'observance à court terme a plus d'impact. On peut en déduire que l'observance des patients décroît progressivement sur le long terme.
- **Consommation d'immunosuppresseurs** : la plus influente parmi les consommations de médicaments. La consommation d'immunosuppresseurs sur les 10 derniers mois avant la date d'évaluation est influente, avec plus d'impact sur la consommation à court terme.

Variables statiques influentes

- **Âge** : de loin la variable statique la plus importante. Plus un patient est jeune, plus il a de risque d'être non-observant.
- **Autres variables influentes** : consultations chez le médecin traitant l'année précédant la greffe, sexe, fait de bénéficier de la CMU (Couverture Maladie Universelle), distance entre l'hôpital et le lieu de résidence.

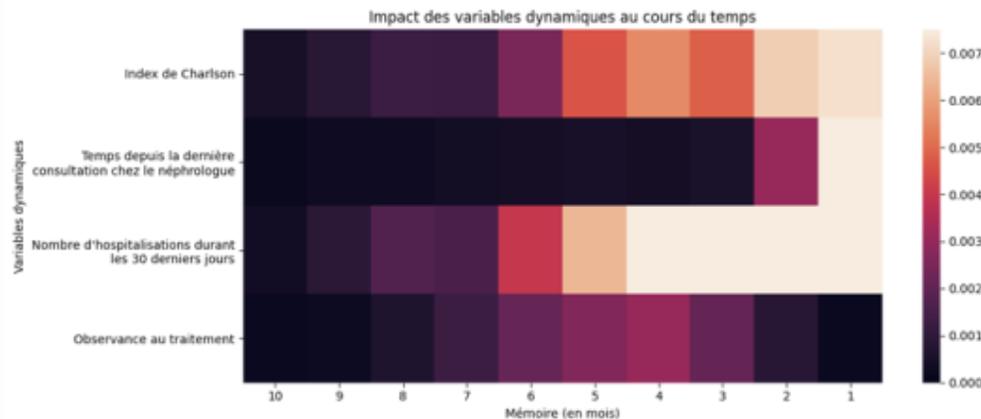
Étude de la perte de greffon

AUC* : 0,68 prédiction : correcte

Les données d'achats en pharmacie sont fortement corrélées à l'observance et ont donc été retirées afin de ne pas réduire l'impact de l'observance.

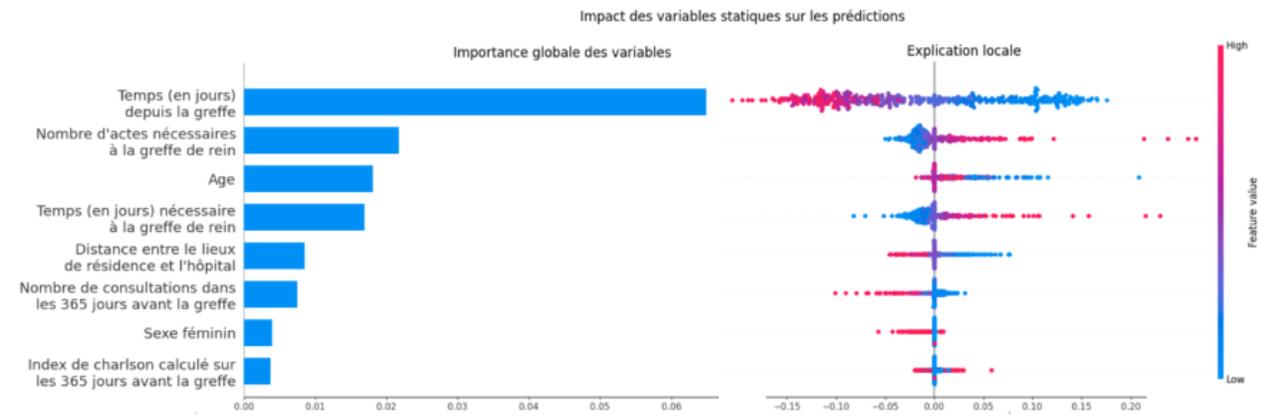
Variables dynamiques influentes *graphique 1*

- **Observance passée** : plus influente aux environs de 4 mois avant la date d'évaluation, soit environ 6 mois avant la perte de greffon.
- **État de santé général du patient** : le nombre d'hospitalisations dans les 30 derniers jours et le score de Charlson sont influents à court et moyen terme.



Variables statiques influentes *graphique 2*

- **temps depuis la greffe de rein** : de loin la variable la plus influente. Durant les cinq premières années, plus un patient conserve son greffon, moins il a de risque de le perdre.
- **Difficulté de la greffe** : les greffes qui ont besoin d'un nombre d'actes ou d'une durée plus important ont un risque plus élevé de perte à 5 ans.
- **Âge** : plus un patient est jeune, plus il a de risque de perdre son greffon.
- **Autres variables influentes** : sexe, distance entre l'hôpital et le lieux de résidence, index de Charlson calculé sur l'année précédant la greffe.



Discussion et Conclusion

Ces modèles permettent de **mettre en lumière les facteurs déterminant d'une bonne observance**. L'âge, l'observance passée et la consommation d'immunosuppresseurs sont les facteurs les plus influents d'une bonne observance. Ils permettent aussi de remarquer que **l'observance a un impact significatif sur le risque de perte de greffon**, même si son impact est inférieur à celui de l'état de santé du patient. Le modèle sur la perte de greffon sera utilisé par Sêmeia afin d'aider les néphrologues à prendre en charge les patients jugés les plus à risques.

Ici, l'observance est estimée grâce aux traitements chroniques : utiliser les prescriptions serait plus efficace. De plus, nous avons les données d'achats mais rien ne nous informe de la bonne consommation des médicaments achetés. C'est pourquoi, **Sêmeia tend à continuer ses recherches en enrichissant les données déjà étudiées avec les données biologiques et de prescription des patients**.

*AUC : Area Under the Curve, aire sous la courbe