

Analyse de survie avec expositions qui varient dans le temps: simulation et modèles d'exposition cumulative pondérée

Marie-Pierre Sylvestre

École de santé publique de l'Université de Montréal

Vendredi le 26 mai 2017, Québec

Aperçu de la présentation

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas
Modélisation
Simulations
Résultats
En R

PermAlgo

Algorithmes
En R

- 1 **WCE**
 - Étude de cas
 - Modélisation
 - Simulations
 - Résultats
 - En R

- 2 **PermAlgo**
 - Algorithmes
 - En R

Étude de cas : l'utilisation de flurazepam et les chutes chez les personnes âgées

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

- Antianxiolitique et anticonvulsant avec effet sédatif
- Variation importante dans les patrons de prescriptions
- Cohorte de 78 000 utilisateurs de benzodiazépines suivis sur 5 ans (Bartlett *et al*, 2004) :

Dose quotidienne standardisée 0,57 (0,37)

Durée d'utilisation : 75,5 jours (137,2)

Nb. de périodes d'utilisation : 3,2 (3,3)

Durée d'interruption : 187,1 jours (239,9)

Quel type d'utilisation pose un risque réel de chute ?

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

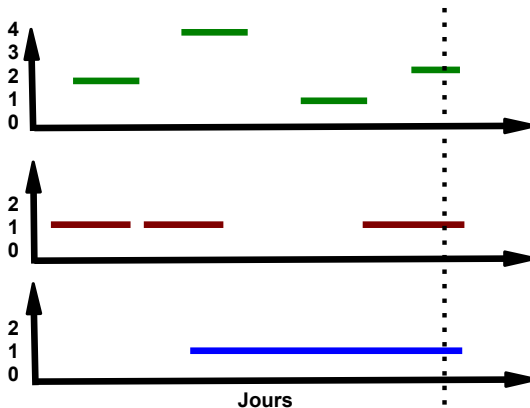
Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

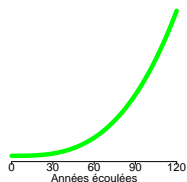
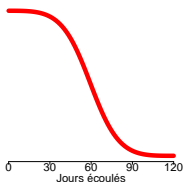
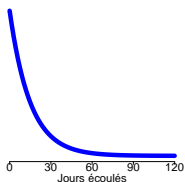


Effet cumulatif des doses utilisées ?

Pertinence étiologique des doses prises lors de différentes périodes de temps pour expliquer le risque de chute ?

Modèle de dose cumulative pondérée (Breslow et al, 1983)

- 1 Pondérer les expositions dans le passé selon une fonction qui évalue leur contribution au risque actuel.



- 2 Accumuler les expositions pondérées pour créer une métrique de dose cumulative pondérée (WCE) :

$$\sum_{t=1}^u w(u-t)X(t).$$

Modèle principal

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

Modèle de risques proportionnels (Cox) :

$$h(u|X(u), Z) = h_0(u) \exp \left[\beta \sum_t^u w(u-t) X(t) + \theta Z \right]$$

La fonction $w(u-t)$ est estimée à l'aide de B-splines cubiques.

- méthode d'estimation non-paramétrique de fonctions
- nombre de noeuds détermine la flexibilité
- différents modèles estimés selon le nombre de noeuds
- problème d'identifiabilité de β et des coefficients de spline de $w(u-t)$ réglé par une reparamétrisation

Simulations

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

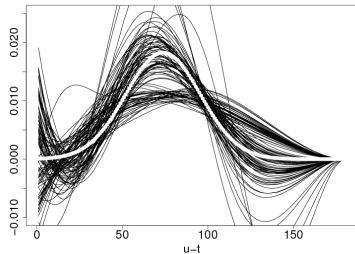
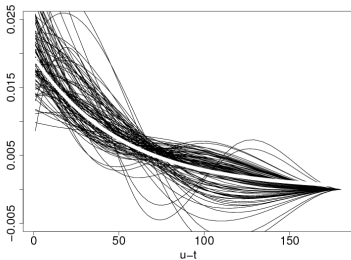
Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R



- $n = 500$ sujets, 33% censure
- Courbe en blanc indique la courbe réelle

Flurazepam et risque de chute

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas
Modélisation
Simulations

Résultats
En R

PermAlgo

Algorithmes
En R

Données de Tamblyn *et al.*

- RAMQ et Medecho, janvier 1990 à Décembre 1994
 - 4 666 nouveaux utilisateurs de flurazepam, âge : 65 ans +
 - Date, dose et durée de chaque prescription
 - 252 fracture de la hanche/membres inférieurs/supérieurs ou blessures des tissus mous
-
- Modèle WCE de durée de traitement pondérée
 - ajustés pour sexe, âge à l'entrée de la cohorte et blessure avant l'entrée dans la cohorte

Fonction de pondération estimée

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

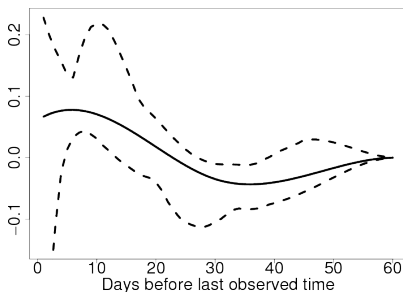
En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

Durée du traitement sur 60 jours



Atteint 0 après trois semaines suggérant que l'effet de l'utilisation de flurazépam cumule sur 10 jours et ne s'étend pas au delà de 3 semaines

Mesures relatives de risque

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

- Comparaison de risque associé avec une utilisation durant les 30 derniers jours par rapport à aucune utilisation sur la même période est de RR 2,83 (IC 95% 1,45–4,34)
- Dose actuelle : RR 1,67 (IC 95% 1,14–2,46)

- Méthode flexible pour modéliser l'effet cumulatif d'une variable qui varie dans le temps, en utilisant une pondération en fonction de l'importance temporelle des expositions.
- La fonction de pondération est estimée et minimise les hypothèses a priori au sujet de la forme de la fonction.
- Les simulations indiquent que la méthode arrive à capturer des formes plausibles de fonction de pondération.
- La fonction de pondération illustre les périodes à risque.
- Le modèle fournit de RR pour évaluer l'association pour tout scénario d'utilisation.

```
data(drugdata)
subset(drugdata, drugdata$Id==23)
```

Id	Event	Start	Stop	sex	age	dose
23	0	0	1	0	39	0
23	0	1	2	0	39	0
23	0	2	3	0	39	2
23	0	3	4	0	39	2
23	0	4	5	0	39	2
23	1	5	6	0	39	2

```
wce.obj <- WCE(data = drugdata, analysis = "Cox", nknots = 1:3, cutoff = 90,
  constrained = "R", int.knots = NULL, aic = FALSE, MatchedSet = NULL,
  id = "Id", event = "Event", start = "Start", stop = "Stop", expos = "dose",
  covariates = c("sex", "age"))
```

WCE - Summary Method

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

```
summary(wce.obj)
```

```
*** Right-constrained estimated WCE function (Proportional hazards model).***
```

```
Estimated coefficients for the covariates:
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
sex	0.6805	1.975	0.1187	5.731	0.000
age	0.0114	1.012	0.0040	2.881	0.004

```
Partial log-likelihood: -1896.542 BIC: 3823.821
```

```
Number of events: 383
```

```
Use plot(wce.obj) to see the estimated weight function corresponding to this mode
```

```
If you report these results, please cite
```

```
Sylvestre MP, Abrahamowicz M. Flexible Modeling of the Effects of Time-Dependent  
on the Hazard. Statistics in Medicine 2009; 28(27):3437-3453.
```

WCE - Plot Method

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

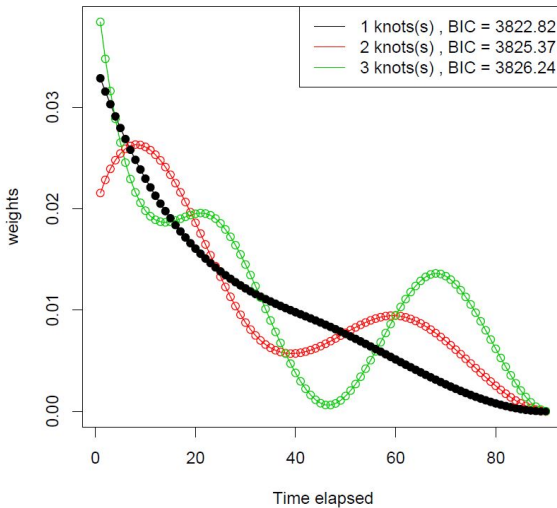
En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

Estimated weight functions
Best fit indicated with solid circles



WCE calculs de ratio de risques

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

```
nonusers <- rep(0, 90)
users <- rep(1, 90)
# for all models
HR.WCE(wce.obj, users, nonusers, allres = TRUE)
```

```
HR
1 knot(s) 2.496
2 knot(s) 2.620
3 knot(s) 2.825
```

```
past <- c(rep(0, 60), rep(1, 30))
current <- c(rep(1, 30), rep(0, 60))
HR.WCE(wce.obj, current, past, allres = TRUE)
```

```
HR
1 knot(s) 1.727
2 knot(s) 1.597
3 knot(s) 1.479
```

Vérification préliminaire

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

```
checkWCE(drugdata, id = "Id", event = "Event", start = "Start",  
         stop = "Stop", expos = "drug")
```

At least one of id, event, start, stop, or expos is missing from the dataset s

Pourquoi ?

- tester des modèles
- faire des calculs de taille d'échantillon

Propriétés ?

- Utilisation de variables s qui varient dans le temps
- Spécification de distribution d'événement et de censure
- Rapidité
- Facilité d'utilisation

Bender, Augustin, Blettner 2005, Sylvestre & Abrahamowicz 2008, Austin 2012, Hendry 2014

Algorithme permutational - étapes

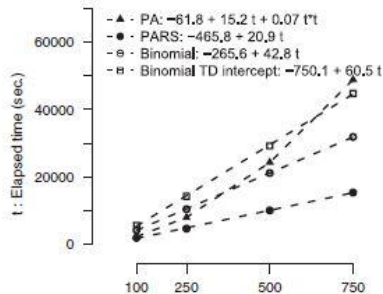
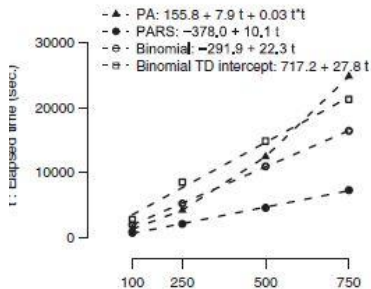
- 1 Générer N temps de survie T_i , $i = 1, \dots, N$
- 2 Générer N temps de censure C_i , $i = 1, \dots, N$
- 3 Ordonner : $t_i^* = \min T_i, C_i$
- 4 Générer N matrices de covariables $X_s(t)$
- 5 Associer
 - $t_i^* = T_i$ (événement) \rightarrow échantillonnage selon les probabilités dérivées de la vraisemblance partielle du modèle de Cox :

$$P_{s, t_i^*} = \frac{\exp [\beta' x_s(t_i^*)]}{\sum_{j \in R_i} \exp [\beta' x_j(t_i^*)]}$$

- R_i est l'ensemble des sujets à risque au temps t_i^*
- $t_i^* = C_i$ (censure) \rightarrow échantillonnage aléatoire simple de R_i

Propriétés

- Performant et stable : $\bar{\beta}_i = 0,4$ ET (0,13) pour $\hat{\beta}=0,4$
- Fiable : couverture de 95%
- Efficace : de $O(n^2)$ à $\sim O(n)$ avec une méthode d'échantillonnage d'acceptation-rejet pour l'étape 5 si $t_i^* = T_i$



PermAlgo - Entrée

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

```
> head(Xmat) # Sexe, Med1, Med2
      [,1] [,2] [,3]
[1,]    0  1.5    0
[2,]    0  1.5    0
[3,]    0  1.5    0
[4,]    0  1.5    0
[5,]    0  1.5    0
[6,]    0  1.5    0
>
> eventRandom <- round(rexp(n, 0.012)+1,0)
> censorRandom <- round(runif(n, 1,2*365),0)
```

```
> data <- permalgorithm(n, m, Xmat,  
+ XmatNames=c("Sexe", "Med1", "Med2"),  
+ eventRandom = eventRandom,  
+ censorRandom=censorRandom,  
+ betas=c(log(1.5), log(1.05), log(0.90)),  
+ groupByD=FALSE)
```

Sortie

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

```
> head(data)
```

	Id	Event	Fup	Start	Stop	Sexe	Med1	Med2
1	1	0	47	0	1	0	1.5	0
2	1	0	47	1	2	0	1.5	0
3	1	0	47	2	3	0	1.5	0
4	1	0	47	3	4	0	1.5	0
5	1	0	47	4	5	0	1.5	0
6	1	0	47	5	6	0	1.5	0

Vérification

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas
Modélisation
Simulations
Résultats
En R

PermAlgo

Algorithmes
En R

```
> library(survival)
> coxph(Surv(Start, Stop, Event) ~ Sexe + Med1
+ Med2, data)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
Sexe	0.3701	1.4479	0.1077	3.44	0.00059
Med1	0.0886	1.0927	0.0231	3.83	0.00013
Med2	-0.1222	0.8850	0.0387	-3.15	0.00161

```
> c(log(1.5), log(1.05), log(0.90))
[1] 0.40546511 0.04879016 -0.10536052
```

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas

Modélisation

Simulations

Résultats

En R

PermAlgo

Algorithmes

En R

**Fonds de recherche
Santé**

Québec



Programme chercheur boursier Junior 1

Questions ?

<https://cran.r-project.org/package=WCE>

<https://cran.r-project.org/package=PermAlgo>

References

Marie-Pierre
Sylvestre

WCE

Étude de cas
Modélisation
Simulations
Résultats
En R

PermAlgo

Algorithmes
En R

Sylvestre MP, Abrahamowicz M (2009). Flexible Modeling of the Effects of Time-Dependent Exposures on the Hazard. *Statistics in Medicine* 2009 28(27) :3437-3453.

Sylvestre MP, Abrahamowicz M (2008). Comparison of algorithms to generate event times conditional on time-dependent covariates. *Statistics in Medicine* 27(14) :2618-34.

Hendry, DJ (2014). Data generation for the Cox proportional hazards model with time-dependent covariates : a method for medical researchers. *Statistics in Medicine* 33 : 436–454.

Austin, PC (2012). Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models with time-varying covariates. *Statistics in Medicine* 31 : 3946–3958.

Bender R, Augustin T, Blettner M (2005). Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Statistics in Medicine* 2005 ; 24(11) :1713–1723.