

Comparaison de méthodes d'estimation de l'effet d'une exposition médicamenteuse sur le risque d'évènement indésirable

Liliane Manitchoko, Jacques Bénichou, Anne Thiébaud

UMR 1181: Biostatistique, Biomathématique, Pharmacopépidémiologie et Maladies Infectieuses

11 octobre 2019



Plan

- 1 Contexte
- 2 Objectifs
- 3 Méthodes
- 4 Simulations
- 5 Résultats
- 6 Conclusion

Plan

- 1 Contexte
- 2 Objectifs
- 3 Méthodes
- 4 Simulations
- 5 Résultats
- 6 Conclusion

Contexte I

- Pharmaco-épidémiologie : Evaluation de l'utilisation et des effets des produits de santé dans la population
- Nature dynamique de l'exposition médicamenteuse : exposition dépendante du temps et effet variable dans le temps
⇒ Association représentée par une fonction de risque complexe
- Utilisation des données de survie

Contexte II

- Modèle de Cox, adapté aux données de survie et défini en termes de fonction de risque, permettant de mesurer la force de l'association entre l'exposition médicamenteuse et l'évènement de santé considéré (Cox, 1992)
- Plusieurs modèles alternatifs d'évaluation et de quantification du risque
- Nombreuses études comparant ces méthodes pour une exposition fixe, mais peu pour une exposition dynamique

Plan

- 1 Contexte
- 2 Objectifs
- 3 Méthodes
- 4 Simulations
- 5 Résultats
- 6 Conclusion

Objectifs de l'étude

- Simuler les données de survie avec exposition dépendante du temps
- Comparer des approches analytiques : cohorte par modèle de Cox, cas-témoins nichée et cas-croisé

Plan

- 1 Contexte
- 2 Objectifs
- 3 Méthodes**
- 4 Simulations
- 5 Résultats
- 6 Conclusion

Modèle de Cox sur cohorte entière I

- Modèle de Cox développé pour les cohortes prospectives
- Fonction de risque pour le modèle de Cox à risques proportionnels (Cox, 1992) avec covariables dépendantes du temps :

$$\lambda(t|x(t)) = \lambda_0(t)\exp(\beta^T x(t))$$

Modèle de Cox sur cohorte entière II

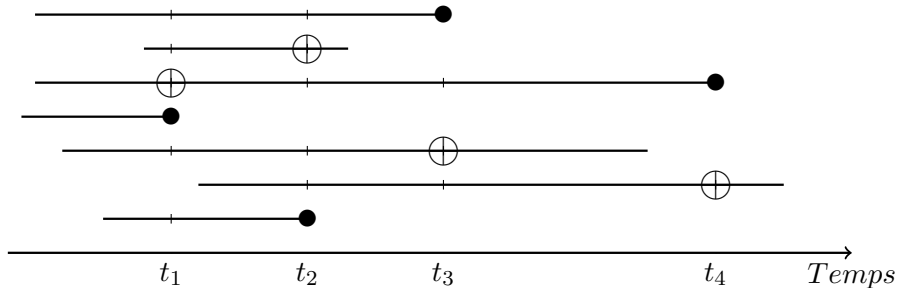
- Fonction de vraisemblance partielle :

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^k \left[\frac{\exp(\beta^T x_i(t_i))}{\sum_{j \in R_i} \exp(\beta^T x_j(t_i))} \right]$$

k : nombre d'évènements observés ; $x_j(t_i)$: vecteur de covariables ;
 t_i : temps d'évènement pour l'individu i ; R_i : ensemble des individus dont le temps d'évènement ou de censure observé est supérieur ou égal à t_i (ensemble à risque)

Méthode cas-témoins nichée I

Figure 1 – Echantillonnage cas-témoins niché, avec un témoin par cas d'une cohorte hypothétique de 7 individus



Méthode cas-témoins nichée II

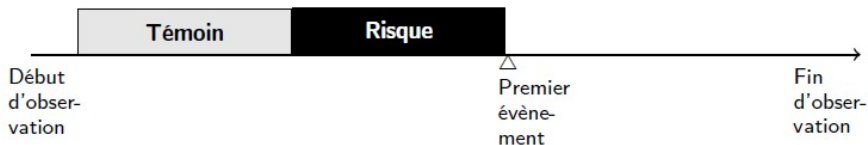
- Fonction de vraisemblance semblable à la vraisemblance partielle du modèle de Cox, avec l'ensemble à risque modifié :

$$L_{ncc}(\beta) = \prod_{i=1}^k \left[\frac{\exp(\beta^T x_i(t_i))}{\sum_{j \in \tilde{R}_i} \exp(\beta^T x_j(t_i))} \right]$$

\tilde{R}_i : ensemble comprenant le cas ayant connu l'évènement à l'instant t_i et uniquement les individus appariés qui n'ont pas encore connu l'évènement à cet instant, sélectionnés aléatoirement dans R_i (Klein et al., 2014)

Méthode cas-croisé

Figure 2 – Schéma cas-croisé



- Permet d'évaluer les effets transitoires d'une brève exposition sur le risque de survenue d'un évènement aigu (Maclure, 1991)
- Compare des expositions dans la "période à risque" (période précédant immédiatement l'évènement) à celles d'une ou plusieurs périodes "témoins"
- Cas utilisé comme son propre témoin → élimination de l'effet des facteurs de confusion fixes

Plan

- 1 Contexte
- 2 Objectifs
- 3 Méthodes
- 4 Simulations**
- 5 Résultats
- 6 Conclusion

Simulations des données I

- Utilisation de l'algorithme de permutation adapté et validé, pour générer des données de survie contenant des covariables dépendantes du temps (Sylvestre et Abrahamowicz, 2008)
- **Génération des covariables fixes** (Sylvestre et Abrahamowicz, 2008)
 - $age \sim \mathcal{N}[75; 10]$ en années
 - $sexe \sim \text{Bernoulli}[0.4]$ (40 % d'hommes)
 - Indice de comorbidité : $com \sim \log\mathcal{N}[1.6; 0.8]$

Simulations des données II

- **Génération de la covariable (exposition) dépendante du temps**

- $\text{logit}(p(\text{expo} = 1)) = \gamma_0 + \log(1.01)\text{age} + \log(1.1)\text{sexe} + \log(1.05)\text{com}$

- Si un individu est exposé,

- $\text{debut}(\text{exposition}) \sim \mathcal{U}[1; 30]$ en jours

- $\text{duree}(\text{exposition}) = 1$ jour : exposition brève

- $\text{duree}(\text{interruption}) = 28$ jours minimum

- **Génération des temps d'évènement et de censure**

- $T \sim \mathcal{U}[1; 730]$ et $C \sim \mathcal{U}(1, 730/2)$ pour avoir 20 % d'évènements

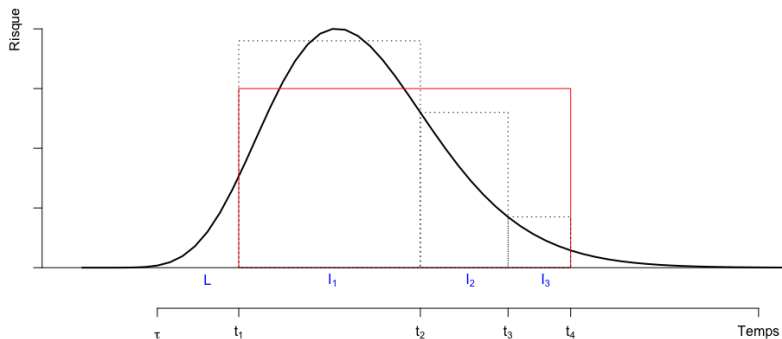
Simulations des données III

- Appariement des temps d'événement et de censure avec les vecteurs de covariables individuels

⇒ Algorithme de permutation (package R "PermAlgo") (Mackenzie et al., 2002 ; Sylvestre et Abrahamowicz, 2008)
- 300 jeux de données, chacun ayant 5000 sujets observés sur deux années
- **Scénarios de simulation**

Schéma illustrant les scénarios

Figure 3 – Forme d'une fonction de risque (trait noir) au temps de changement d'exposition ; fonction par morceaux (trait interrompu) sur les intervalles I_1 , I_2 , I_3 pour approcher cette forme ; approximation naïve de cette forme avec la ligne rouge, L étant un temps de latence



Scénario 1 : Effet immédiat, constant et qui dure 1 jour

- Changement d'exposition à un temps τ et son effet définis par une variable dépendante du temps :

$$Z(t) = \begin{cases} 1 & t \in [\tau, \tau + 1] \\ 0 & t \notin [\tau, \tau + 1] \end{cases}$$

- Fonction de risque correspondante :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\gamma_1 age + \gamma_2 sexe + \gamma_3 com + \beta Z(t))$$

Avec $\gamma_1 = \log(1.002)$, $\gamma_2 = \log(0.95)$, $\gamma_3 = \log(1.02)$, $\beta = \log(2)$

Scénario 2 : Effet retardé d'un jour, constant et qui dure 1 jour

- Changement d'exposition à un temps τ et son effet définis par une variable dépendante du temps :

$$Z(t) = \begin{cases} 1 & t \in [\tau + 1, \tau + 2] \\ 0 & t \notin [\tau + 1, \tau + 2] \end{cases}$$

- Fonction de risque correspondante :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\gamma_1 age + \gamma_2 sexe + \gamma_3 com + \beta Z(t))$$

Avec $\gamma_1 = \log(1.002)$, $\gamma_2 = \log(0.95)$, $\gamma_3 = \log(1.02)$, $\beta = \log(2)$

Scénario 3 : Effet prolongé (3 jours) décroissant dans le temps

- Changement d'exposition à un temps τ et son effet décrits par trois variables dépendantes du temps et définies sur 3 intervalles dont l'ensemble représente la durée de l'effet (Brickner, 2015) :

$$Z_1(t) = \begin{cases} 1 & t \in [\tau, \tau + 1] \\ 0 & t \notin [\tau, \tau + 1] \end{cases}$$

$$Z_2(t) = \begin{cases} 1 & t \in [\tau + 1, \tau + 2] \\ 0 & t \notin [\tau + 1, \tau + 2] \end{cases}$$

$$Z_3(t) = \begin{cases} 1 & t \in [\tau + 2, \tau + 3] \\ 0 & t \notin [\tau + 2, \tau + 3] \end{cases}$$

- Fonction de risque correspondante :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\gamma_1 \text{age} + \gamma_2 \text{sexe} + \gamma_3 \text{com} + \beta_1 Z_1(t) + \beta_2 Z_2(t) + \beta_3 Z_3(t))$$

Avec $\gamma_1 = \log(1.002)$, $\gamma_2 = \log(0.95)$, $\gamma_3 = \log(1.02)$, $\beta_1 = \log(2)$,
 $\beta_2 = \log(1.6)$, $\beta_3 = \log(1.2)$

Plan

- 1 Contexte
- 2 Objectifs
- 3 Méthodes
- 4 Simulations
- 5 Résultats**
- 6 Conclusion

Scénario 1 : effet immédiat

Tableau 1 – Résultats des simulations (300 jeux de données de 5000 sujets chacun) pour l'estimation d'un effet supposé immédiat d'une exposition par 3 méthodes d'analyse avec $\beta = 0,69$

Méthodes	β moyen estimé	Biais	Biais relatif	ETM	ETE	Couverture (%)	Puissance (%)
Cohorte	0.68	0.02	-0.02	0.21	0.23	94.33	100.00
CTN (1 :1)	0.45	0.24	-0.35	0.23	0.20	88.67	92.67
CTN (2 :1)	0.53	0.17	-0.24	0.23	0.22	91.67	99.00
CTN (4 :1)	0.59	0.10	-0.15	0.22	0.23	94.00	100.00
CCO (1 :1)*	0.77	0.07	0.11	0.54	0.55	96.00	27.42
CCO (2 :1)	0.82	0.12	0.18	0.39	0.43	93.33	55.33
CCO (4 :1)	0.78	0.08	0.12	0.31	0.35	92.33	70.67

ETM : écart-type moyen ; ETE : écart-type empirique ; CTN : cas-témoins niché ; CCO : cas-croisé ; * résultats sur 299 jeux de données

Scénario 2 : effet retardé d'un jour

Tableau 2 – Résultats des simulations (300 jeux de données de 5000 sujets chacun) pour l'estimation d'un effet supposé retardé d'une exposition par 3 méthodes d'analyse avec $\beta = 0,69$

Méthodes	β moyen estimé	Biais	Biais relatif	ETM	ETE	Couverture (%)	Puissance (%)
Cohorte	0.67	0.03	-0.04	0.22	0.23	93.33	100.00
CTN (1 :1)	0.43	0.26	-0.38	0.24	0.22	85.67	90.33
CTN (2 :1)	0.54	0.16	-0.23	0.23	0.21	94.67	99.00
CTN (4 :1)	0.59	0.11	-0.15	0.22	0.22	96.00	99.33
CCO (1 :1)	0.78	0.09	0.13	0.55	0.60	97.33	28.00
CCO (2 :1)	0.80	0.11	0.15	0.39	0.45	91.00	54.33
CCO (4 :1)	0.78	0.08	0.12	0.31	0.36	90.33	71.00

ETM : écart-type moyen ; ETE : écart-type empirique ; CTN : cas-témoins niché ; CCO : cas-croisé

Scénario 3 : effet prolongé I

Tableau 3 – Résultats des simulations (300 jeux de données de 5000 sujets chacun) pour l'estimation d'un effet supposé prolongé d'une exposition par analyse de cohorte entière avec $\beta_1 = 0,69$; $\beta_2 = 0,47$; $\beta_3 = 0,18$

Méthodes	β moyen estimé	Biais	Biais relatif	ETM	ETE	Couverture (%)	Puissance (%)
Cohorte- Z_1	0.66	0.03	-0.05	0.27	0.30	92.67	67.00
Cohorte- Z_2	0.49	0.02	0.03	0.31	0.32	95.67	38.33
Cohorte- Z_3	0.12	0.06	-0.33	0.31	0.32	96.00	9.33

ETM : écart-type moyen ; ETE : écart-type empirique

Scénario 3 : effet prolongé II

Tableau 4 – Résultats des simulations (300 jeux de données de 5000 sujets chacun) pour l'estimation d'un effet supposé prolongé d'une exposition par analyse cas-témoins nichée (CTN) avec $\beta_1 = 0,69$; $\beta_2 = 0,47$; $\beta_3 = 0,18$

Méthodes	β moyen estimé	Biais	Biais relatif	ETM	ETE	Couverture (%)	Puissance (%)
CTN(1 :1)- Z_1	0.42	0.27	-0.39	0.30	0.28	89.33	29.33
CTN(1 :1)- Z_2	0.26	0.21	-0.44	0.33	0.29	95.00	7.33
CTN(1 :1)- Z_3	0.14	0.05	-0.25	0.34	0.31	97.00	6.00
CTN(2 :1)- Z_1	0.51	0.19	-0.27	0.29	0.29	93.00	45.00
CTN(2 :1)- Z_2	0.34	0.13	-0.28	0.33	0.30	95.00	15.00
CTN(2 :1)- Z_3	0.13	0.05	-0.27	0.33	0.32	95.33	9.33
CTN(4 :1)- Z_1	0.59	0.10	-0.14	0.28	0.29	95.67	57.33
CTN(4 :1)- Z_2	0.39	0.08	-0.17	0.32	0.32	95.00	19.33
CTN(4 :1)- Z_3	0.13	0.05	-0.27	0.32	0.32	96.67	9.67

ETM : écart-type moyen ; ETE : écart-type empirique

Scénario 3 : effet prolongé III

Tableau 5 – Résultats des simulations (300 jeux de données de 5000 sujets chacun) pour l'estimation d'un effet supposé prolongé d'une exposition par analyse cas-croisé (CCO) avec $\beta_1 = 0,69$; $\beta_2 = 0,47$; $\beta_3 = 0,18$

Méthodes	β moyen estimé	Biais	Biais relatif	ETM	ETE	Couverture (%)	Puissance (%)
CCO(1 :1)*- Z_1	0.66	0.03	-0.05	0.59	0.61	95.64	16.78
CCO(1 :1)*- Z_2	1.08	0.61	1.29	0.48	0.51	83.56	64.77
CCO(1 :1)*- Z_3	1.21	1.03	5.65	0.71	0.97	73.15	35.23
CCO(2 :1)- Z_1	0.73	0.04	0.05	0.43	0.43	94.67	40.00
CCO(2 :1)- Z_2	0.89	0.42	0.89	0.38	0.41	83.00	68.67
CCO(2 :1)- Z_3	0.96	0.78	4.29	0.52	0.72	64.33	45.67
CCO(4 :1)- Z_1	0.76	0.07	0.10	0.35	0.37	92.00	61.33
CCO(4 :1)- Z_2	0.69	0.22	0.46	0.33	0.31	91.33	57.00
CCO(4 :1)- Z_3	0.73	0.54	2.99	0.42	0.52	72.67	41.33

ETM : écart-type moyen ; ETE : écart-type empirique ; * résultats sur 298 jeux de données

Plan

- 1 Contexte
- 2 Objectifs
- 3 Méthodes
- 4 Simulations
- 5 Résultats
- 6 Conclusion**

- Peu de travaux évaluant l'intérêt de schémas alternatifs à l'analyse de cohorte par modèle de Cox pour rendre compte de l'aspect dynamique d'une exposition et de son effet sur le risque de survenue d'événement de santé (Austin, 2012 ; Brickner, 2015)
- Meilleurs résultats avec l'analyse de la cohorte entière par modèle de Cox
- Résultats approchés de façon satisfaisante par une analyse cas-témoins nichée ou cas-croisé avec plusieurs sujets ou périodes témoins par cas sous certains scénarios
- **Perspective** : utilisation des fonctions splines (plus flexibles) pour éventuellement mieux approximer n'importe quelle forme de fonction de risque

*MERCI POUR
VOTRE ATTENTION*

Références I

Austin P et al. (2012). Comparing the cohort design and nested case-control design in the presence of both time-invariant and time-dependent treatment and competing risks : bias and precision. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 21 : 714-724.

Brickner C P (2015). Estimating the relationship between a transient effect and the onset of an acute event : A comparison of the case-crossover design and cohort design. Public Health Thesis. School of Public Health : Rutgers, The State University of New Jersey.

Cox D R (1992). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34 : 187-220.

Références II

Klein J P et al. (2014). Handbook of survival analysis. New York : Chapman & Hall/CRC.

Mackenzie T, Abrahamowicz M (2002). Marginal and hazard ratio specific random data generation : Applications to semi-parametric bootstrapping. Statistics and Computing, 12 : 245-252.

Maclure M (1991). The case-crossover design : a method for studying transient effects on the risk of acute events. American Journal of Epidemiology, 133(2) : 144-153.

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