

Modèle semi-Markovien avec double censure par intervalle et test d'adéquation

Y. Foucher¹, M. Giral², JP. Soullillou², JP. Daurès¹

yohann.foucher@iurc.montp.inserm.fr

¹IURC - Montpellier

²ITERT - Nantes

Journées de la SFDS 2007, Angers

Outline

Introduction

Définition des états de gravité

Modélisation multi-états

Test d'adéquation de stationnarité

Discussions et perspectives

**Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation**

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Outline

Introduction

Définition des états de gravité

Modélisation multi-états

Test d'adéquation de stationnarité

Discussions et perspectives

**Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation**

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Objectifs

- ▶ Définir l'évolution des patients transplantés rénaux en plusieurs états de santé.
 - ▶ Structure d'alerte de type aggravation/échecs.
 - ▶ Identifier les facteurs associés aux transitions entre ces états.
- ▶ Trois difficultés méthodologiques :
 - ▶ Processus d'aggravation défini à partir de marqueurs biologiques mesurés à certaines visites
 - ▶ Fluctuation à court terme
 - ▶ Censure par intervalle
 - ▶ Influence des covariables : vitesses ou trajectoires des transitions ?
 - ▶ Test d'adéquation de la stationnarité du modèle

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Souillou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Principe général du modèle

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullillou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

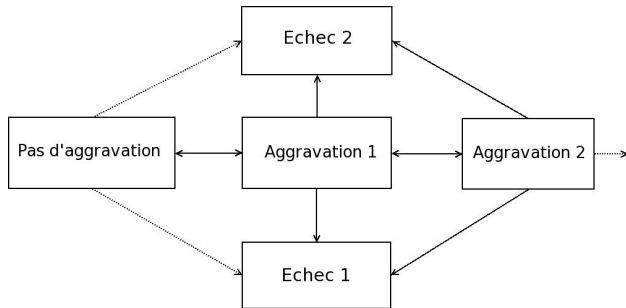


FIG.: Structure "aggravation/échecs".

- ▶ Etats de gravité définis à partir de la clairance à la créatinine (CL).
- ▶ Etats absorbants ou terminaux : décès avec un rein fonctionnel et retour en dialyse.

Données utilisées

- ▶ Base de données DIVAT Nantes.
- ▶ 819 patients majeurs, greffés à partir de 1996 (biais période) d'un rein uniquement (pas de pancréas).
- ▶ Covariables :
 - ▶ Age receveur (1 si ≥ 55 ans)
 - ▶ Sexe receveur (1 si Homme)
 - ▶ DGF (1 si ≥ 6 jours)
 - ▶ Incompatibilités A B DR (1 si ≥ 4)
 - ▶ Ischémie froide (1 si ≥ 24 heures)
 - ▶ Traitement d'induction (1 si simulect)
 - ▶ PRA (1 si > 0 %)
 - ▶ Sexe donneur (1 si Homme)
 - ▶ Age donneur (1 si ≥ 55 ans)
 - ▶ Cause de décès donneur (1 si d'origine cardiovasculaire)

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Souillou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Outline

Introduction

Définition des états de gravité

Modélisation multi-états

Test d'adéquation de stationnarité

Discussions et perspectives

**Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation**

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

**Définition des
états de gravité**

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

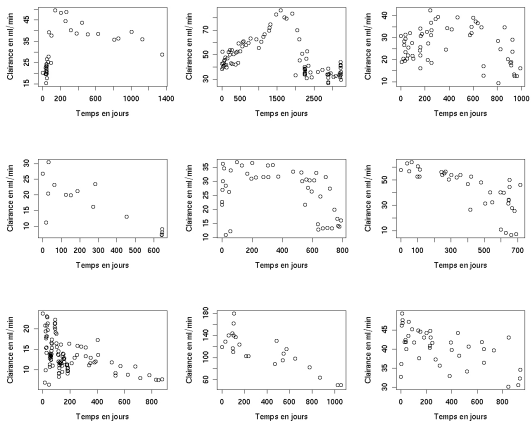


FIG.: Evolution de CL chez les patients retournant en dialyse.

- ▶ Problème de la fluctuation à court terme
- ▶ Détermination des états de gravité

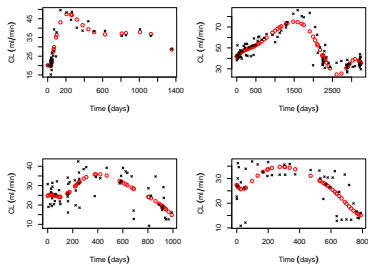


FIG.: Lissage par B-splines de l'évolution de CL.

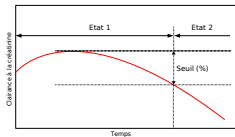


FIG.: Définition des états de gravité selon la dynamique de CL.

- Si spline cubique, nécessité d'estimer le nombre de noeuds (k) et le seuil (s) ?

- Pour le *hième* sujet, soit

$$y_h = (y_{h,0}, y_{h,1}, \dots, y_{h,n_h})$$

les n_h mesures de CL aux temps $\{v_{h,0}, v_{h,1}, \dots, v_{h,n_h}\}$.

- Sachant k , les valeurs de CL sont lissées : \tilde{y}_h
- Sachant s , la variable codant pour l'état est calculée :

$$z_h(v_{h,r}) = \mathbb{1}_{\{((\tilde{y}_{h,k} - \tilde{y}_{h,r}) / \tilde{y}_{h,k}) \geq s \text{ and } v_{h,r} > v_{h,k}\}}$$

- Estimation d'un modèle de Cox avec $z_h(v_{h,r})$ covariable temps-dépendante :

$$\lambda(v_{h,r}, z_h(v_{h,r})) = \lambda_0(v_{h,r}) \exp(\beta z_h(v_{h,r}))$$

$$(\hat{k}, \hat{s}) = \text{Argmax}_{(k,s)} \{\mathcal{VP}\}$$

avec \mathcal{VP} vraisemblance partielle, pour $k = 1, \dots, 15$
et $s = 10\%, \dots, 90\%$.

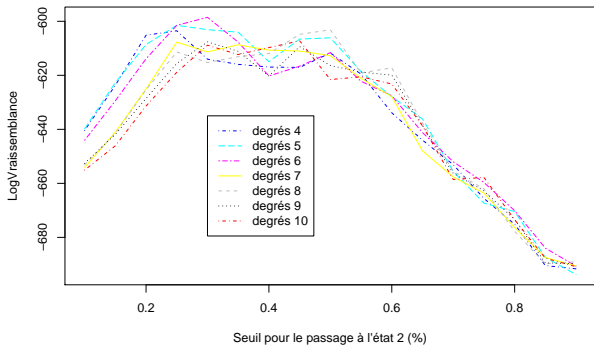


FIG.: Maximisation de \mathcal{VP}

- ▶ Seuil associé au passage à l'état 2 : $\hat{s} = 30\%$ de diminution de CL par rapport à son maximum.
- ▶ Caractéristiques du B-spline de lissage : $\hat{k} = 2$ noeuds internes et base de splines cubiques.

Outline

Introduction

Définition des états de gravité

Modélisation multi-états

Test d'adéquation de stationnarité

Discussions et perspectives

**Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation**

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

**Modélisation
multi-états**

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Définition de la structure

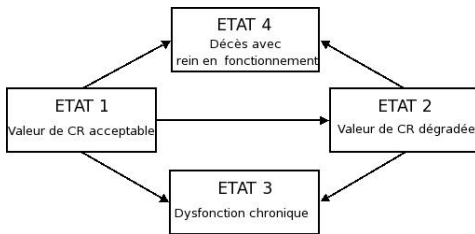


Fig.: Structure "aggravation/échecs" à 4 états

Etats observés	Effectif	Pourcentage	Moyenne	Médiane
1	537	64,0 %	44,9	40,7
1 ; 2	190	22,7 %	48,9	45,3
1 ; 2 ; 3	61	7,3 %	44,6	43,5
1 ; 2 ; 4	18	2,1 %	36,3	31,8
1 ; 3	16	1,9 %	13,5	7,0
1 ; 4	17	2,0 %	31,4	14,3
total	839	100,0 %		

TAB.: Répartition des patients selon leur trajectoire observée.

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullillou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Définition du modèle semi-Markovien

- ▶ $\{X_{h,r}, r = 0, \dots, n_h\}$, séquence des états observés pour le *hième* sujet
- ▶ $\{W_{h,r}, r = 0, \dots, m_h\}$, séquence des états distincts (m_h = nombre de transitions observées)
- ▶ $D_{h,r}$, temps passé dans l'état $W_{h,r}$
- ▶ Définition d'un modèle semi-Markovien divisée en 2 entités, vitesse et trajectoire :
 - ▶ $F_{ij}(d_{h,r}) = P(D_{h,r} < d_{h,r} | W_{h,r+1} = j, W_{h,r} = i) \sim WG$
 - ▶ $P_{ij} = P(W_{h,r+1} = j | W_{h,r} = i)$ (**stationnarité**)
- ▶ Introduction des covariables :
 - ▶ $\lambda_{ij}(d_{h,r}, \eta_{h,ij}(d_{h,r})) = \lambda_{0,ij}(d_{h,r}) \exp(\gamma_{ij}(d_{h,r})^T z_{h,ij})$
 - ▶ $P_{ij}(\psi_{h,ik}, k \neq i) = \exp(\beta_{ij}\psi_{h,ij}) / \sum_{k \neq i} \exp(\beta_{ik}\psi_{h,ik})$

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Construction de la vraisemblance

- ▶ $\{1, 2, k\}$ avec $1 \rightarrow 2 \in [d_{h,0}^0; d_{h,0}^1]$ et $2 \rightarrow k$ en v_{h,n_h} .

$$P_{12}P_{2k} \int_{d_{h,0}^0}^{d_{h,0}^1} f_{12}(u)f_{2k}(v_{h,n_h} - u)du$$

- ▶ $\{1, k\}$ avec état 1 jusqu'en $d_{h,0}^0$ et $? \rightarrow k$ en v_{h,n_h} .

$$C_{h,2} = P_{1k}f_{1k}(v_{h,n_h}) + P_{12}P_{2k} \int_{d_{h,0}^0}^{v_{h,n_h}} f_{12}(u)f_{2k}(v_{h,n_h} - u)du$$

- ▶ Censure dans l'état 1 en v_{h,n_h} .

$$C_{h,3} = \sum_{j \neq 1} P_{1j}S_{1j}(v_{h,n_h})$$

- ▶ $\{1, 2\}$ avec $1 \rightarrow 2 \in [d_{h,0}^0; d_{h,0}^1]$ et censure dans l'état 2 en v_{h,n_h} .

$$C_{h,4} = P_{12} \int_{d_{h,0}^0}^{d_{h,0}^1} f_{12}(u) \left\{ \sum_{j=3}^4 P_{2j}S_{2j}(v_{h,n_h} - u) \right\} du$$

Résultats (1)

Transition	σ_{ij}		ν_{ij}		θ_{ij}	
	Estim.	ET	Estim.	ET	Estim.	ET
1 → 2	68.84	82.00	0.77	0.05	0.25	0.21
1 → 3	42.91	47.44	1	.	1	.
1 → 4	109.80	73.31	1	.	1	.
2 → 3	12.96	3.34	1	.	1	.
2 → 4	6.30	3.93	1	.	1	.

TAB.: Paramètres associés aux lois d'attente dans les états

Transition	Variable	Coef.	ET	p-value
1 → 2	Intercept	1.88	0.68	0.0063
1 → 2	Délai de reprise	0.73	0.34	0.0306
1 → 2	Age du donneur	-2.04	0.70	0.0034
1 → 3	Intercept	-2.81	0.53	0.0001
2 → 3	Intercept	1.14	0.34	0.0007
2 → 3	Incompatibilités A+B+DR	0.93	0.47	0.0483

TAB.: Coefficients de régression associés à la chaîne de Markov

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Résultats (2)

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Transition	Variable	Coef.	ET	p-value
1 → 2	Traitement d'induction	0.36	0.14	0.0063
1 → 2	Sexe du receveur	-0.26	0.13	0.0541
1 → 2	Age du donneur	0.96	0.23	0.0001
1 → 3	Ischémie froide	5.02	1.20	0.0001
2 → 3	Incompatibilité A+B+DR	0.90	0.29	0.0017
2 → 3	PRA	1.10	0.35	0.0016
2 → 3	PRA × d^*	-0.47	0.22	0.0309
2 → 4	Délai de reprise	2.01	0.60	0.0008
2 → 4	Sexe du receveur	1.52	0.64	0.0174
2 → 4	Sexe du receveur × d^*	-4.31	1.19	0.0003
2 → 4	Sexe du receveur × d^2^*	1.30	0.32	0.0001

* Interaction avec la durée dans l'état, d .

TAB.: Coefficients de régression associés aux temps de séjours

Outline

Introduction

Définition des états de gravité

Modélisation multi-états

Test d'adéquation de stationnarité

Discussions et perspectives

**Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation**

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

**Test
d'adéquation de
stationnarité**

Discussions et
perspectives

Définition de la statistique de test

- ▶ K , nb d'états terminaux possibles ($k = 1, \dots, K$)
- ▶ L , nb d'intervalles de temps ($t_0, t_1, \dots, t_l, \dots, t_L$)
- ▶ $e_{l,k}$, nb de transitions attendues dans la cellule (l, k)
- ▶ $o_{l,k}$, nb de transitions observées dans la cellule (l, k)
- ▶ H_0 : Le modèle est stationnaire
 H_1 : Le modèle n'est pas stationnaire

$$G = \sum_{l=1}^L \sum_{k=1}^K (o_{l,k} - e_{l,k})^2 / e_{l,k}$$

avec

$$e_{l,k} = \sum_{R(t_{l-1})} P_{1k} \int_{t_{l-1}}^{c_h \wedge t_l} f_{1k}(t) dt \\ + P_{12} P_{2k} \int_{t_{l-1}}^{c_h \wedge t_l} \int_0^t f_{12}(u) f_{2k}(t-u) du dt$$

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullillou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Distribution de la statistique

- ▶ Approximation par une loi du χ^2 non-adéquate.
- ▶ Estimation de la distribution par Bootstrap semi-paramétrique :
 1. Génération de B échantillons de bootstrap chacun de taille n .
 2. Simulation de la trajectoire de chaque individu sous l'hypothèse nulle.
 3. Simulation des temps d'attente dans les états sous l'hypothèse nulle.
 4. Reconstruction des contributions individuelles en fonction des temps de visites.
 5. Estimation du modèle à partir de l'échantillon de bootstrap.
 6. Calcul de la statistique de test.

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Resultats

Temps (en années)		Transition		Pourcentage	
		$e \rightarrow 3$	$e \rightarrow 4$	$e \rightarrow 3$	$e \rightarrow 4$
]0, 011; 0, 689]	Obs.	12	8	5,19%	10,12%
	Att.	9,38	5,25		
]0, 689; 2, 168]	Obs.	13	8	21,21%	2,89%
	Att.	20,91	10,02		
]2, 168; 3, 826]	Obs.	16	5	15,73%	11,73%
	Att.	23,17	8,81		
]3, 826; 5, 213]	Obs.	17	4	2,14%	4,45%
	Att.	14,87	6,18		
]5, 213; 9, 158]	Obs.	14	7	25,31%	0,24%
	Att.	23,08	7,51		

TAB.: Tableau de contingence des transitions attendues et observées

- ▶ 400 échantillons de bootstrap, $G = 14, 12$ et $p = 0.3975$

Probabilités	0,75	0,50	0,25	0,10	0,05	0,01
Quantiles	9,79	12,77	15,26	18,27	20,95	27,37

TAB.: Quantiles de la distribution de G

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soulillou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives

Outline

Introduction

Définition des états de gravité

Modélisation multi-états

Test d'adéquation de stationnarité

Discussions et perspectives

**Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation**

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

**Discussions et
perspectives**

Discussions

- ▶ Intérêt Clinique
 - ▶ Proposition d'un système de dégradation basé sur la dynamique de CL (plus informatif que la valeur de CL à un an).
 - ▶ Identification des covariables associées à la dégradation et aux différentes causes d'échec de la greffe.
- ▶ Intérêt Statistique
 - ▶ Gestion de la double censure par intervalle
 - ▶ Test d'adéquation de l'hypothèse de stationnarité
- ▶ Limites et perspectives
 - ▶ Une troisième échelle de temps : l'année du calendrier (effets aléatoires)
 - ▶ Meilleure définition des états de gravité (méthode des courbes ROC temps-dépendantes)
 - ▶ Statistique de test basée sur états terminaux

Modèle
semi-Markovien
avec double
censure par
intervalle et test
d'adéquation

Y. Foucher¹, M.
Giral², JP.
Soullou², JP.
Daurès¹

Introduction

Définition des
états de gravité

Modélisation
multi-états

Test
d'adéquation de
stationnarité

Discussions et
perspectives