



Sciences Economiques et Sociales de la Santé
& Traitement de l'Information Médicale

sesstim.univ-amu.fr

Abdoulaye GUINDO

Doctorant au sein de l'équipe QuantIM - UMR 1252 - SESSTIM

**Modélisation de l'hétérogénéité spatiale de l'exposition :
Essais cliniques dans le contexte du paludisme**

mars 2018



Cliquez ici pour voir l'intégralité des ressources associées à ce document

Modélisation de l'hétérogénéité spatiale de l'exposition : essais cliniques dans le contexte du paludisme.

Abdoulaye GUINDO

Doctorant, SESSTIM, IRD, INSERM, AMU
Equipe QuantIM, Axe DynaEST

Séminaire Interne, 09 Mars 2018

Sommaire

- 1 Introduction
- 2 Objectifs
- 3 Méthodologie
 - Design de simulation
 - Modélisation de l'hétérogénéité
 - Évaluation des modèles
- 4 Résultats
- 5 Conclusion
- 6 Discussions

Dans le contexte des maladies transmissibles comme le paludisme :

- La proximité avec des environnements favorables à la transmission (les gîtes pour le cas du paludisme) influe sur l'exposition (hétérogénéité)
- Lors d'essais cliniques, cette hétérogénéité spatiale pourrait modifier les résultats si elle n'est pas prise en compte

On fait l'hypothèse que, pour un individu i donné, la fonction de risque instantané se décompose en 2 parties :

$$\underbrace{\lambda_i(t, X)}_{\text{risque total}} = \underbrace{\lambda_i(t, X^{(i)})}_{\text{Effet fixe : depend de } i} + \underbrace{\lambda_i(t, X^{(-i)})}_{\text{Effet spatial : depend du voisinage}}$$

- Quantifier l'impact de cet effet spatial dans les essais cliniques (dans le contexte du paludisme)
- Comparer les méthodes statistiques permettant de le modéliser

Huit scénarios ont été simulés (50 échantillons, 1000 individus) suivant un modèle de Cox en y ajoutant le facteur gîte (paramètres issus de la littérature) :

- **localisation GPS** : Processus Ponctuels de Poisson Inhomogène, 3 points de concentration
- **Risque de Base** : Constant, $\mathcal{W}(1, 0.37)$
- **Censure** : Constant, $\mathcal{W}(1, 1/T_{0.75})$

$T_{0.75}$: 3^{ieme} quartile du temps de survie sans censure

■ Sur-risque : Covariables

■ Facteur age :

- * Uniforme par intervalle $\mathcal{U}(0, 65)$
- * $RR_{age} = 0.8$

■ Facteur sexe :

- * Binomiale $\mathcal{B}(n, 0.5)$
- * $RR_{sexe} = 1$

■ Facteur traitement (randomisation) :

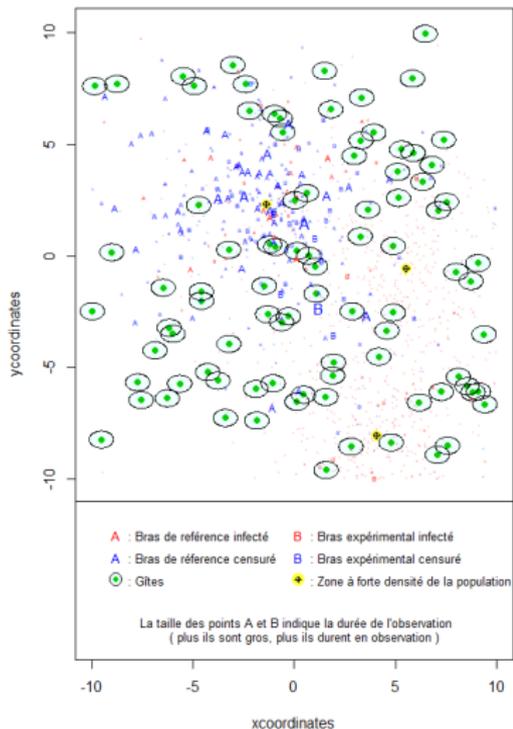
- * Bernoulli $\mathcal{B}(0.5)$
- * $RR_{Trt} = (0.80, 0.25)$

■ Facteur gîtes ($R_{gite} = 600m$)

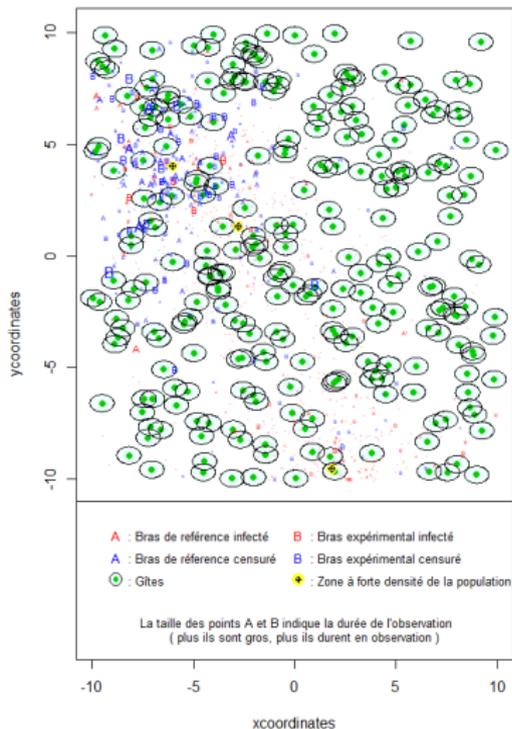
- * $\tau_{gite} = (0.25, 0.75)$
- * $RR_{gite} = (1.20, 3)$

Structure des données simulées

Structure de données simulées: faible densité de gîtes avec effet faible



Structure de données simulées: forte densité de gîtes avec effet fort



Modélisation de l'hétérogénéité spatiale

L'effet spatial a été modélisé suivant 3 méthodes :

- Modèle additif généralisé (GAM) avec des splines bivariées
- Modèle d'équations aux dérivées partielles stochastiques (SPDE)
- Modèle de Poisson de survie (MPS)

Les modèles SPDE et MPS modélisent l'effet spatial à l'aide d'une fonction de covariance spatiale (fonction de Matérn) estimée par le INLA (Integrated Nested Laplace Approximation)

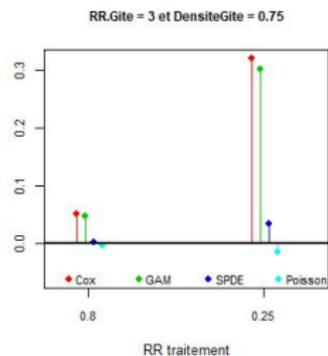
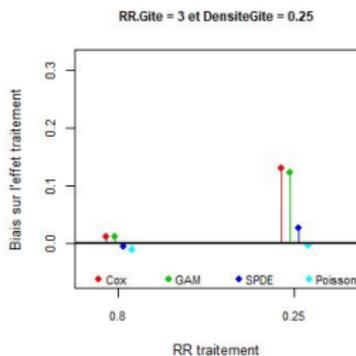
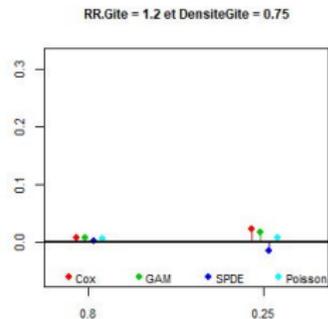
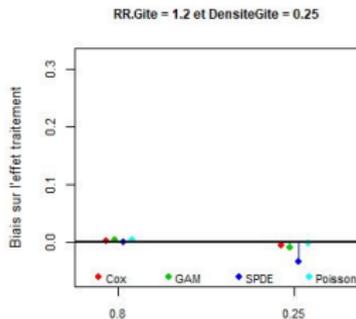
Évaluation des modèles

Indicateurs de performance (50 échantillons)

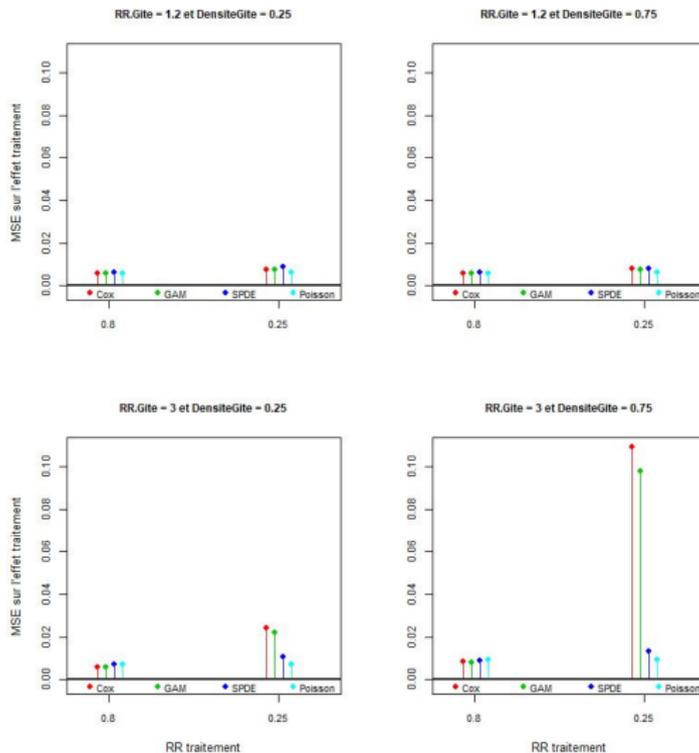
- **Biais** : $\mathcal{B}(\beta) = \overline{\hat{\beta}} - \beta$
- **Erreur quadratique moyenne** : $MSE = \left(\mathcal{B}(\beta)\right)^2 + \left(\overline{SE}(\beta)\right)^2$
- **Taux couverture** : $\tau_c = \frac{1}{50} \sum_{i=1}^{50} \mathbb{1}_{\beta_i \in IC}$
- **Taux significativité** : $\tau_s = \frac{1}{50} \sum_{i=1}^{50} \mathbb{1}_{0 \notin IC}$

où $\hat{\beta}$ est la valeur estimée de β , $\overline{\hat{\beta}} = \frac{1}{50} \sum_{i=1}^{50} \hat{\beta}_i$ la moyenne des $\hat{\beta}_i$ et $\overline{SE}(\beta)$ est l'écart type moyen de $\hat{\beta}$.

Résultats : Biais sur l'effet du traitement :



Résultats : MSE sur l'effet du traitement :



De l'analyse de l'effet traitement, il ressort 2 groupes de scénarios :

- faible densité de gîtes (0.25) avec effet faible (1.2) :
 - Le biais et MSE étaient faibles pour le Cox non spatial
 - Le MPS et le GAM ne corrigeaient pas ce petit biais
 - Le SPDE tendait à sous estimer l'effet du traitement
- forte densité de gîtes (0.75) avec effet fort (3) :
 - Le biais et MSE sont élevés pour le Cox non spatial
 - Ce biais était plus fort lorsque l'effet traitement est fort
 - Le GAM, bien que spatial, était similaire au Cox
 - Le SPDE et le MPS ont permis de corriger ce biais
 - Mais le MPS est plus stable que le SPDE.

Contrairement à la littérature, ces résultats montrent que :

- La randomisation seule n'élimine pas complètement l'impact de l'hétérogénéité spatiale de l'exposition dans un essai clinique
- Il est donc nécessaire de prendre compte de cette hétérogénéité spatiale dans l'analyse pour une meilleure évaluation des essais cliniques (maladies liées à l'environnement)

Il pourrait être intéressant d'étendre cette démarche pour prendre en compte :

- La saisonnalité (risque de base dépendant du temps)
- Les évènements récurrents (données répétées)
- L'effet du traitement dépendant du temps

Merci !

Tableau1 : Biais et MSE pour effet gîte faible

Gites			Densité Gite (0.25)				Densité Gite (0.75)			
			RR trait (0.8)		RR traite (0.25)		RR trait (0.8)		RR traite (0.25)	
			Biais	MSE	Biais	MSE	Biais	MSE	Biais	MSE
RR Gite (1.20)	Age	Cox	-0.00095	0.00005	0.00037	0.00004	0.00182	0.00005	0.00218	0.00005
		Gam	-0.00181	0.00006	-0.00059	0.00005	0.00061	0.00005	0.00143	0.00005
		SPDE	-0.00515	0.00007	-0.00408	0.00006	-0.00395	0.00006	-0.00247	0.00005
		MPS	-0.00102	0.00002	-0.00015	0.00002	-0.00013	0.00002	0.00016	0.00002
	Sexe	Cox	-0.01024	0.00589	0.01528	0.00601	-0.00629	0.00581	0.00443	0.00583
		Gam	-0.00982	0.00594	0.01468	0.00603	-0.00688	0.00588	0.00527	0.00589
		SPDE	-0.00885	0.00613	0.01494	0.00629	-0.00905	0.00628	0.00402	0.00616
		MPS	-0.00819	0.00597	0.01562	0.00617	-0.00828	0.00607	0.00411	0.00603
	Trait	Cox	0.00148	0.00582	-0.00573	0.00744	0.00721	0.00586	0.02147	0.00786
		Gam	0.00304	0.00588	-0.01119	0.0076	0.00676	0.0059	0.01675	0.00774
		SPDE	-0.00142	0.00608	-0.0342	0.0088	0.00153	0.00623	-0.0166	0.0081
		MPS	0.00327	0.0059	-0.00269	0.00607	0.0054	0.00602	0.00691	0.00618

Tableau2 : Biais et MSE pour effet gîtes fort

Gites			Densité Gite (0.25)				Densité Gite (0.75)			
			RR trait (0.8)		RR traite (0.25)		RR trait (0.8)		RR traite (0.25)	
			Biais	MSE	Biais	MSE	Biais	MSE	Biais	MSE
RR Gite (3)	Age	Cox	0.01698	0.00033	0.01674	0.00032	0.04299	0.00188	0.04194	0.00179
		Gam	0.01605	0.0003	0.01607	0.0003	0.04067	0.00169	0.03924	0.00158
		SPDE	0.00449	0.00008	0.00406	0.00008	0.00511	0.00011	0.00584	0.00011
		MPS	0.0006	0.00003	0.00018	0.00003	0.00014	0.00003	-0.00018	0.00003
	Sexe	Cox	-0.00815	0.00585	-0.01836	0.00613	-0.00501	0.00579	0.00564	0.00581
		Gam	-0.00654	0.00589	-0.01666	0.00613	-0.00614	0.00594	0.0045	0.00594
		SPDE	-0.00562	0.0069	-0.01585	0.00719	-0.00646	0.00893	0.00199	0.00871
		MPS	-0.00593	0.0071	-0.01604	0.00737	-0.00581	0.00923	0.00191	0.0091
	Trait	Cox	0.01049	0.00593	0.13083	0.02423	0.05151	0.00843	0.32029	0.1093
		Gam	0.01046	0.00599	0.12239	0.02218	0.04749	0.00816	0.3018	0.09797
		SPDE	-0.00635	0.00699	0.02627	0.01053	0.00203	0.00898	0.03442	0.01334
		MPS	-0.01086	0.00719	-0.00454	0.0073	-0.00406	0.00921	-0.01512	0.00951