

A Semi-Markov model with Generalized Weibull distribution for multistate data in kidney transplant recipients.

Context

This history of states that can experience successively a patient can be viewed as a stochastic process and analyzed using multi-state models. Time homogeneous Markov models make the strong assumption that transition intensities are constant across time that is the remaining time in the state only depend on the current state. More realistically, time non-homogeneous Markov models consider that the transition intensities depend on the chronologic time (time since origin). This assumption may also fail because the time since the entry in the current health state may be more important for determining the future evolution.

We propose in this work such a flexible Semi-Markov model and we developed different indicators for interpreting the effect of a particular risk factor. We illustrated this methodology by analyzing the relationship between a new potential surrogate marker and the evolution of kidney transplant recipients (KTR).

Methods

We used a Semi-Markov model with Generalized Weibull sojourn time distribution and multinomial distribution for transition probabilities where covariates could be included in both parts. We allowed covariates to have time-varying effects on the sojourn time. Outcomes were the transition probabilities between 4 states: graft without any acute episode rejection (ARE), graft with at least one ARE, return to dialysis and patient death.

The study population was the adult kidney transplant recipients with no other transplantation. The surrogate marker was the pre-formed non-HLA immunisation (before the transplantation) against the angiotensin II type 1 receptor (AT₁R-Abs). The sample was constituted by 599 patients who consecutively received kidney transplantations in Nantes University Hospital between the March 13, 1998 and the November 26, 2007 and followed up as a part of the French DIVAT cohort (Données Informatisées et VALidées en Transplantation, www.divat.fr).

Results

The 599 kidney transplant recipients had a mean follow-up time of 6.9 years (± 3.4). There were 403 (67%) patients with a functional graft without acute rejection episode whereas 105 (15%) patients returned to dialysis, 63 (11%) patients had an acute rejection with a functional graft and 50 (8%) patients died with a functional graft.

Taking into account of traditional factors associated to the recipient's evolution, high pre-graft levels of AT₁R-Abs (>10 Units) were associated to less risk to die ($p < 0.05$) than to have an ARE. There was a time-varying effect of AT₁R-Abs: the pre-graft level of AT₁R seemed to not influence the time-to-return to dialysis in the 3 years following the transplantation ($p = 0.27$), whereas a high pre-graft level of AT₁R-Abs ($>10U$) increased this risk of graft failure after three months post-transplantation ($p = 0.08$). The association between the pre-graft level of AT₁R-Abs and the time to death was not significant.

We proposed to represent the time-dependent Hazard Ratios in two ways: using the duration time and the chronologic time.

Conclusion

The Semi-Markov model with Generalized Weibull sojourn time distributions could be a flexible model for analyzing multistate data. The different proposed indicators are easily interpretable by clinicians and cannot be obtained from traditional models. Thus they can convince clinicians or epidemiologists to use this model to investigate the impact of risk factors or surrogate markers on patient evolution.

Biais asymptotique de l'estimateur de l'effet traitement dans un modèle de Cox avec omission de covariables.

Elsa Cécilia-Joseph, Bertran Auvert, Thierry Moreau

INSERM – U 1018 « Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations » (CESP), Equipe Biostatistique

Au cours des études de survie, certains facteurs liés à la survie peuvent être ignorés dans l'analyse du fait qu'ils sont non observés. Dans le cadre d'essais cliniques comparant deux groupes de traitement au moyen d'un modèle de Cox, la non – prise en compte de ces facteurs dans le modèle entraîne une sous – estimation (en valeur absolue) de l'effet traitement. Ce travail porte sur les facteurs pouvant influencer ces biais, qui existe malgré la randomisation, et qui a été identifié dans de nombreux travaux. Entre autres, Schumacher et al (1987) ont montré la sous-estimation de l'effet traitement dans le cas d'une covariable oubliée binaire. Chastang et al (1988) ont donné l'expression du biais lorsque le « vrai » modèle et le modèle « de travail » sont exponentiels. Bretagnolle et Huber-Carol (1988) ont généralisé cette sous-estimation dans le cas où plusieurs covariables sont oubliées. Ces travaux ont considéré l'effet de l'oubli de covariables particulières sans prendre en compte l'hétérogénéité qui résulterait de l'oubli d'un ensemble de covariables. De plus, l'effet de la durée de l'essai n'a jamais été considéré.

Le but de cette présentation est de mettre en évidence les facteurs de variation du biais, en précisant les résultats antérieurs et en montrant le rôle de la durée maximale de suivi. L'approche utilisée repose sur l'inclusion dans le risque instantané de chaque sujet i , exprimé sous le modèle de Cox, d'un terme aléatoire individuel non observé w_i , ou « fragilité », qui représente l'ensemble des facteurs ignorés, non pris en compte dans le modèle (Hougaard 2000, Aalen et al. 2008). Il s'ensuit que le risque instantané du sujet i , conditionnel à la fragilité w_i , s'écrit :

$$\lambda(t|w_i, x_i) = \lambda_0(t) \cdot w_i \cdot e^{\beta x_i}$$

où $\lambda_0(\cdot)$ est le risque de base non spécifié, x_i la variable indicatrice du groupe, et w_i la fragilité suivant une distribution \mathcal{D} . Nous considérons trois distributions de fragilité, indépendante du temps et du groupe de traitement : gamma, log-normale et binaire.

Le biais asymptotique de l'estimateur de β obtenu en « oubliant » w_i a été calculé. Les résultats montrent que le biais augmente avec la vraie valeur de l'effet traitement ainsi qu'avec la variance de la fragilité (Schumacher et al. 1997, Abrahamovizc et al. 2004). En ce qui concerne la durée maximale de suivi, nous montrons que celle-ci est associée positivement au biais asymptotique de l'estimateur de l'effet traitement. Il apparaît que cet estimateur s'interprète comme une moyenne pondérée des rapports des risques calculés aux différents temps de décès jusqu'à la durée maximale de suivi, de façon similaire à un résultat obtenu par Xu et O'Quigley (2000) dans un autre cadre.

Références :

Aalen OO., Borgan O., Gjessing HK. Survival and event history analysis: a process point of view. New York, NY; Springer-Verlag 2008.

Abrahamovizc et al. Bias due to aggregation of individual covariates in the Cox regression model. *American Journal of Epidemiology* 2004; 696-706.

Bretagnolle, Huber-Carol. Effects of omitting covariates in Cox's model for survival data, *Scand J Stat* 1988, 125-138.

Chastang C., Byar D. & Piantadosi S. A quantitative study of the bias in estimating the treatment effect caused by omitting a balanced covariate in survival models. *Statistics in Med* 1988; 1243-1.

Hougaard P. Analysis of multivariate survival data. New – York, NY; Springer-Verlag 2000.

Schumacher M., Olschewski M. & Shmoor C. Effects of covariate omission and categorization when analysing randomized trials with the Cox model, *Statistics in Med* 1997; 225-237

Schumacher M., Olschewski M. & Shmoor C. The impact of heterogeneity on the comparison of survival times. *Statistics in Med* 1987; 773-784.

Xu et O'Quigley. Estimating average regression effect under non-proportional hazards. *Biostatistics* 2000; 423-439.

"Estimation de l'incidence de l'infection à VIH et du temps entre l'infection et le diagnostic à partir des données de surveillance du VIH: une approche par rétrocalcul"

Jacques Ndawinz, Dominique Costagliola & **Virginie Supervie**
U943 Inserm et Université Pierre et Marie Curie, Paris, France
virginie.supervie@inserm.fr

Dans beaucoup de maladies infectieuses, les données des cas cliniques sont les seules données qui permettent d'évaluer la dynamique d'infection de la maladie. Cependant ces données ne reflètent que partiellement la dynamique de l'infection car les temps d'incubation peuvent être longs et variables, et une certaine proportion de cas peut ne jamais être détectée. Brookmeyer et Gail (1988) ont proposé une méthodologie, appelée la méthode du rétrocalcul, pour estimer l'incidence de l'infection à partir des données d'incidence de la maladie avérée. Cette méthode repose sur l'idée que la date d'apparition des signes cliniques d'une maladie correspond à la date de l'infection à laquelle on ajoute la durée d'incubation. Ainsi, si on apporte de l'information sur la distribution de la durée d'incubation il est possible de reconstruire l'incidence de l'infection à partir de l'incidence des cas cliniques.

Nous avons récemment généralisé ce modèle de rétrocalcul, afin d'estimer l'incidence de l'infection à VIH et la distribution des délais entre l'infection et le diagnostic VIH à partir des données sur les nouveaux diagnostics VIH issues de la déclaration obligatoire du VIH. Ce nouveau modèle nécessite d'apporter de l'information sur la distribution des délais entre l'infection et le diagnostic VIH, ce qui peut être fait en utilisant les données sur le stade clinique au diagnostic VIH. Les paramètres inconnus du modèle ont été estimés en utilisant l'algorithme EMS et la méthode de Newton-Raphson.

Nous avons récemment appliqué ce nouveau modèle de rétrocalcul aux données de surveillance du VIH en France. Nos estimations suggèrent qu'environ 7900 nouvelles infections par le VIH (intervalles de confiance (IC) à 95% : 5400-9900) sont survenues en 2007. L'incidence est assez stable chez tous les groupes de transmission et ne diminue pas depuis 2004. Nous estimons que les comportements vis-à-vis des tests de dépistage n'ont pas beaucoup évolué sur la période 2004-2007 et que le délai médian entre l'infection et le diagnostic du VIH variait entre 37 mois chez les HSH et 53 mois chez les hommes hétérosexuels nés à l'étranger. Notre étude montre donc qu'en France l'incidence ne diminue pas et que le délai entre l'infection et le diagnostic reste excessivement long. Par conséquent, des efforts sont nécessaires afin de renforcer les stratégies de dépistage, les campagnes de prévention et de développer des nouvelles interventions biomédicales.

Brookmeyer, R. & Gail, M.H. (1988) A method for obtaining short-term projections and lower bounds on the size of the AIDS epidemic. *J Am Stat Assoc*, 83, 301-308.

Modelling the association between seasonal series: a simulations study

Marie-Anne Vibet¹²³, Didier Guillemot¹²³, Laurence Watier¹²³

1 Institut Pasteur, Paris, France

2 Inserm, U657, Paris, France

3 Versailles Saint-Quentin University, EA4499, Versailles, France

Upon considering the association between two time series, a fundamental problem arises when both variables have in common some seasonal pattern. This common seasonal feature will act as a confounder and will most likely create a significant association between the two variables. However, such an association may only reflect the seasonal pattern of a common predisposing factor. Thus, to refine the analysis, it becomes necessary to make some seasonal adjustment. Several methods, from simplest to most complex, have been proposed in the literature: trigonometric function, splines, non parametric smoothing (Hastie & Tishirani; 1990, Schwartz, 1996). Although complex methods show better fit, the risk of over-adjustment could mask true associations. Conversely, simple methods produce poorer fit, the risk of under-adjustment could increase or create true associations. So far, there has not been any consensus on the identification of an optimal approach. Hence, in order to identify the optimal methodology, we compared performances of available smoothing approaches and different regression models to estimate a temporal link between two seasonal time series using extensive simulations.

As expected, results showed that when seasonality is not taken into account, the true association between the time series is increased or even a false association is created. Adjusting for seasonal pattern only the outcome series severely decreases the link. On the contrary, when controlling for seasonality only in the input series, bias becomes lower than 5% with both smoothing approaches. Finally removing seasonal pattern only in the input series is adequate to study a temporal link. Although there is no evidence of the best way to deal with seasonality, we would recommend the use of trigonometric functions since splines are more difficult to implement.

To go on, further cases with other simulation parameters are needed. We will also investigate the strength of the association using time-lagged regression variables. And we will consider the temporality of the link using forward time-lagged regressors in contradiction with the true link.

Keywords: Time series; Regression with autocorrelated errors; Seasonal variation; spline functions; trigonometric functions.

References

- Hastie, T.J. and Tibshirani, R.J. (1990). Generalized Additive Models. Chapman and Hall: London.
- Schwartz J. et al. (1996). Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 50, 3-11.

Titre: Evaluation des méthodes d'estimations et tests des covariables pour l'analyse d'événements répétés pour des modèles de fragilité.

Auteur: M. Vigan (1), F. Mentré (1)

Institution: (1) INSERM, UMR 738, Univ. Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

L'analyse de données d'événements répétées nécessite des méthodes d'estimation particulières, les modèles de fragilité. Les objectifs de l'étude sont (1) de tester les performances de l'algorithme SAEM et de la quadrature de Gauss adaptative, qui sont implémentés, respectivement, dans les logiciels MONOLIX et SAS (via la PROC NLMIXED), et (2) d'évaluer les propriétés des tests d'une covariable dichotomique sur l'occurrence des événements.

L'étude de simulation est construite à partir des données réelles d'une étude clinique. Nous avons défini la fonction de hazard, λ , $\lambda = \lambda_0 \exp(\beta X + b)$ avec λ_0 , la fonction de risque de base, X , la covariable discrète définissant deux groupes de même taille, β , le paramètre de régression, et b , l'effet aléatoire, $b \rightarrow N(0, \omega^2)$. Deux simulations ont été réalisées l'une sans covariable, $\beta=0$, et l'autre avec une covariable, $\omega^2=2$. Nous avons défini $\lambda_0=0.002 \text{ mois}^{-1}$, la variance de l'effet aléatoire $\omega=1$ et une durée maximale de suivi de 144 mois. Pour évaluer la performance d'estimation des paramètres, nous avons fait varier le nombre de sujets, la variabilité de l'effet aléatoire et le risque de base. Nous avons simulé 100 jeux de données avec 200 sujets. Pour tester l'impact d'une covariable, nous avons simulé 500 jeux de données avec 200 sujets, 100 dans chacun des deux groupes, $X=0$, groupe A, et $X=1$, groupe B. Nous avons fait varier l'effet de la covariable et l'effet aléatoire. Nous avons évalué la performance de l'estimation à l'aide du biais relatif et de l'erreur relative moyenne et étudié les propriétés du test de Wald et du test du rapport de vraisemblance. L'erreur de type 1 et la puissance ont été calculées en considérant le pourcentage de jeux de données quand $p < 5\%$ sous H_0 et H_1 , respectivement. Les estimations ont été réalisées à l'aide de SAS v.9.3 (avec 5 points de quadrature) et MONOLIX v.4.0 (avec 3 chaînes de Markov).

Les deux algorithmes nous donnent des résultats similaires sur la performance d'estimation des paramètres avec peu de biais et d'erreurs relatives moyennes, qui diminuent quand le nombre de sujet augmente. Les résultats obtenus concernant la puissance à détecter l'impact d'une covariable sont également similaires pour les deux algorithmes et pour les deux tests. L'erreur de type 1 est proche de 5% et la puissance augmente quand le paramètre de régression augmente.

Malgré le peu d'événements répétés, les deux algorithmes donnent une bonne estimation des paramètres et les tests ont les propriétés attendues.

Classification selon le maintien postural

Christophe Denis

Résumé

L'objet de ce travail est de contribuer à l'élaboration d'une notion de style postural à travers la mise en place de procédures de classification de patients selon leur maintien postural. Il faut savoir que les troubles du maintien postural sont susceptibles d'entraîner la chute, qui est l'une des premières causes de mortalité chez les personnes âgées. L'objectif à plus long terme est la mise au point de protocoles d'identification de troubles du maintien postural et l'adaptation au cas par cas des protocoles de rééducation fonctionnelle.

Ce travail s'appuie sur une étude clinique dédiée à l'évaluation du maintien postural. La cohorte étudiée est constituée de 70 patients répartis dans trois groupes distincts : celui des patients hémiplésiques, celui des patients vestibulaires et, enfin, celui des patients qualifiés de sains. Chaque patient a suivi jusqu'à quatre différents protocoles expérimentaux évaluant les caractéristiques du maintien de la posture via l'enregistrement des points de pression maximale exercée par chaque pied tandis que le maintien du patient est artificiellement perturbé.

Nous considérons d'abord le sous-problème consistant à classer des patients hémiplésiques ou sains puis celui, encore plus ambitieux, consistant à classer des patients hémiplésiques, vestibulaires ou sains. Nous établissons un classement des protocoles expérimentaux selon la pertinence des informations qu'ils fournissent dans une approche relevant du paradigme de la statistique semi-paramétrique. Nous exploitons une modélisation par processus stochastiques et leur inférence pour extraire des traits caractéristiques de petite dimension des trajectoires de maintien postural qui sont au contraire de grande dimension. De plus, nous enrichissons cette approche paramétrique d'une procédure de détection de ruptures qui s'avère l'améliorer grandement. Le principe d'agrégation de prédicteurs selon un principe de validation croisée est par ailleurs largement mis en oeuvre afin de mettre au point les classifieurs aux meilleures performances.

Mots Clefs : maintien postural ; classification supervisée ; principe de maximisation de perte ciblée ; processus stochastiques ; détection de rupture ; validation croisée.

Microbial risk assessment for prediction of spoilage in foods: non-stability at 55°C of canned green beans caused by *Geobacillus stearothermophilus*

Clémence Rigaux^{a*}, Stéphane André^b, Christophe Nguyen-the^c, Isabelle Albert^a, Frédéric Carlin^c

^aINRA, UR 1204 Met@risk, Food Risk Analysis Methodologies, F-75005 Paris, France

^bCTCPA, Site Agroparc, ZA de l'aéroport, F-84911 Avignon, France

^cINRA, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, UMR 408 Sécurité et Qualité des Produits d'Origine Végétale, F-84000 Avignon, France

*communicating author; email address: clemence.rigaux@paris.inra.fr

Keywords: Microbial risk assessment, Second order Monte Carlo simulation, Meta-analysis, Sensitivity analysis, *Geobacillus stearothermophilus*, canned vegetable

Microbial spoilage of canned foods by thermophilic and highly heat-resistant spore-forming bacteria, such as *Geobacillus stearothermophilus* is a persistent problem in food industry. Incubation test at 55°C for 7 days, then validation of biological stability, is used as an indicator of compliance with good manufacturing practices and helps manufacturers to maintain high hygiene conditions in plants. We propose a microbial risk assessment model predicting the percentage of non-stability due to *G. stearothermophilus* as a function of microbial concentrations, contamination flows and process parameters all along the processing chain.

Following the recommendations of international agencies, second order Monte-Carlo simulations are used, propagating separately uncertainty and variability on parameters. The risk model accounts for (i) the inactivation of *G. stearothermophilus* during heating processes (blanching and sterilization), depending on times/temperatures/pH, (ii) cross-contaminations at blanching, transferring and brining and (iii) the probability of survival and growth to cause spoilage after the incubation period.

Expert opinion, literature data, information on the food process, and prevalence data on green beans samples, were used to construct the model. Concentrations in *G. stearothermophilus* were derived from aerobic thermophilic spores counts and specific characterization by the molecular tool SporesTraQTM. These were numerated in green beans before blanching and before sterilization, in blanching water, in brine and in green bean with prolonged residence times. Probability distributions based on all these data were assigned to each variable in the model. For instance, a hierarchical Bayesian modeling was used to perform a meta-analysis exploiting 434 D values for spores, from literature and industrial sources to estimate the inactivation parameters $D_{121^{\circ}\text{C},\text{pH}7}$, z_T and z_{pH} . The model beneficially takes into account both variability and uncertainty on these variables. $D_{121^{\circ}\text{C},\text{pH}7}$ was estimated at 3.3min (95% Confidence Interval CI=[0.8; 9.6]), z_T at 9.1°C (CI=[5.4; 13.1]) and z_{pH} at 4.3 (CI=[2.9; 6.3]).

As result of the model, the mean predicted non-stability rate is of 0.6%, with a 95% confidence interval representing uncertainty of [0.1%; 1.9%]. This is in great accordance with data reported in the industry. A sensitivity analysis based on Sobol indices and scenarios tests underlined the importance of the heat process and of cross-contaminations at the blanching step.