Bayesian hierarchical approach to account for radon exposure measurement error when estimating the risk of death by lung cancer in an occupational cohort study

Julie Fendler

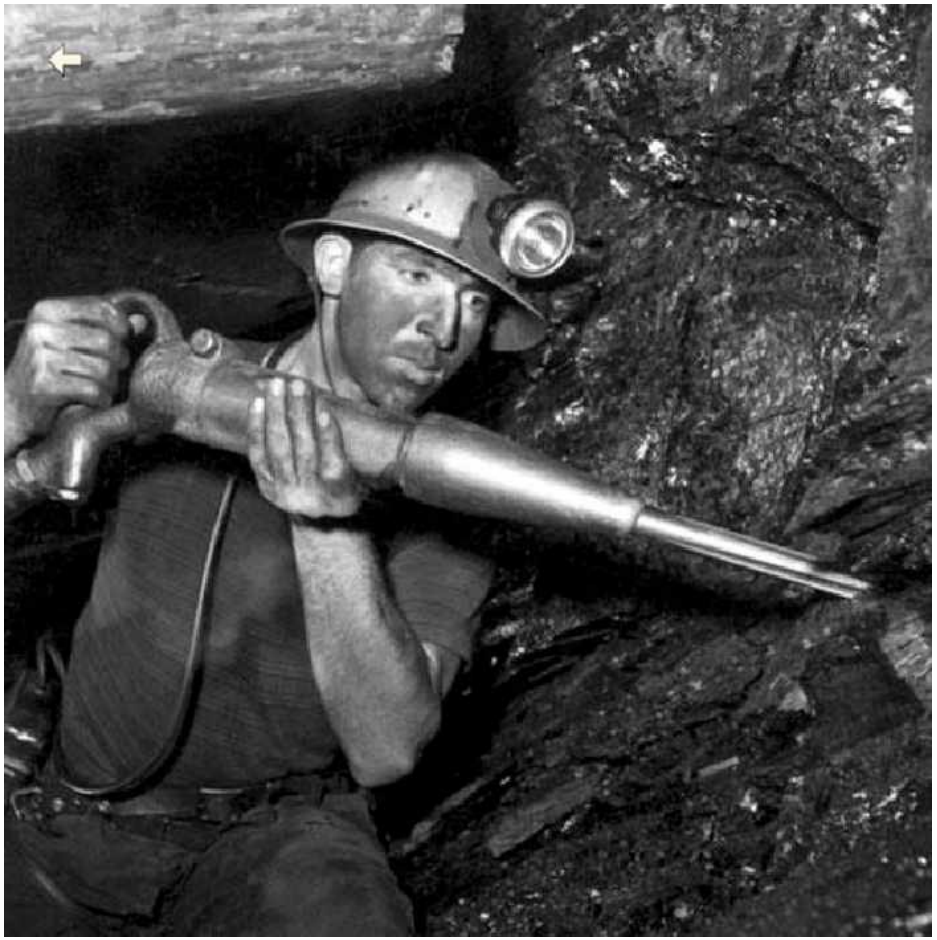
(IRSN PSE-SANTE/SESANE/LEPID)

Encadrante : Sophie ANCELET (IRSN PSE-SANTE/SESANE/LEPID)

Directrice de thèse : Chantal GUIHENNEUC (Université Paris Cité)

18 novembre 2022

Motivations de l'étude



Source : André De Marles, «Surhomme mineur de Guy DUBOIS»

- Le **radon** est un gaz radioactif qui est la première source naturelle de rayonnements ionisants
- Le radon est un facteur de risque certain de **cancer du poumon**
- La population des **mineurs d'uranium** est une population de référence pour étudier les effets sanitaires d'une **exposition chronique au radon à faibles doses**.

Contexte : les erreurs de mesure en épidémiologie

Les **erreurs de mesure** dans les études épidémiologiques sont :

- omniprésentes
- une des sources majeures d'**incertitude**

Lorsque non prises en compte, elles entrainent [Hoffmann et al., 2017, Belloni, 2021] :

- un **biais** dans l'estimation du risque
- une **perte de puissance** statistique
- une déformation de la relation dose-réponse d'intérêt

⇒ **Objectif** : Obtenir une estimation corrigée du risque de décès par cancer du poumon chez les mineurs d'uranium français qui sont chroniquement exposés au radon à faibles doses

Sommaire

LES DONNEES

La cohorte française des mineurs d'uranium

- N = 5086
- Mineurs ayant travaillé minimum 1 an dans **les mines françaises d'uranium** du groupe CEA-Cogema
- Début de la période d'inclusion : 1er janvier 1946
- Date de point : 31 décembre 2014

La cohorte française des mineurs d'uranium (2)

Statut vital	N(%)
Vivant	2580 (50.7)
Décédé (Cancer du poumon)	268 (5.3)
Décédé (Autres causes)	2196 (43.2)
Perdu de vue	42 (0.8)

Table – Statuts vitaux au 31 décembre 2014 dans la cohorte française des mineurs d'uranium

Evolution de l'exposition annuelle au radon dans la cohorte

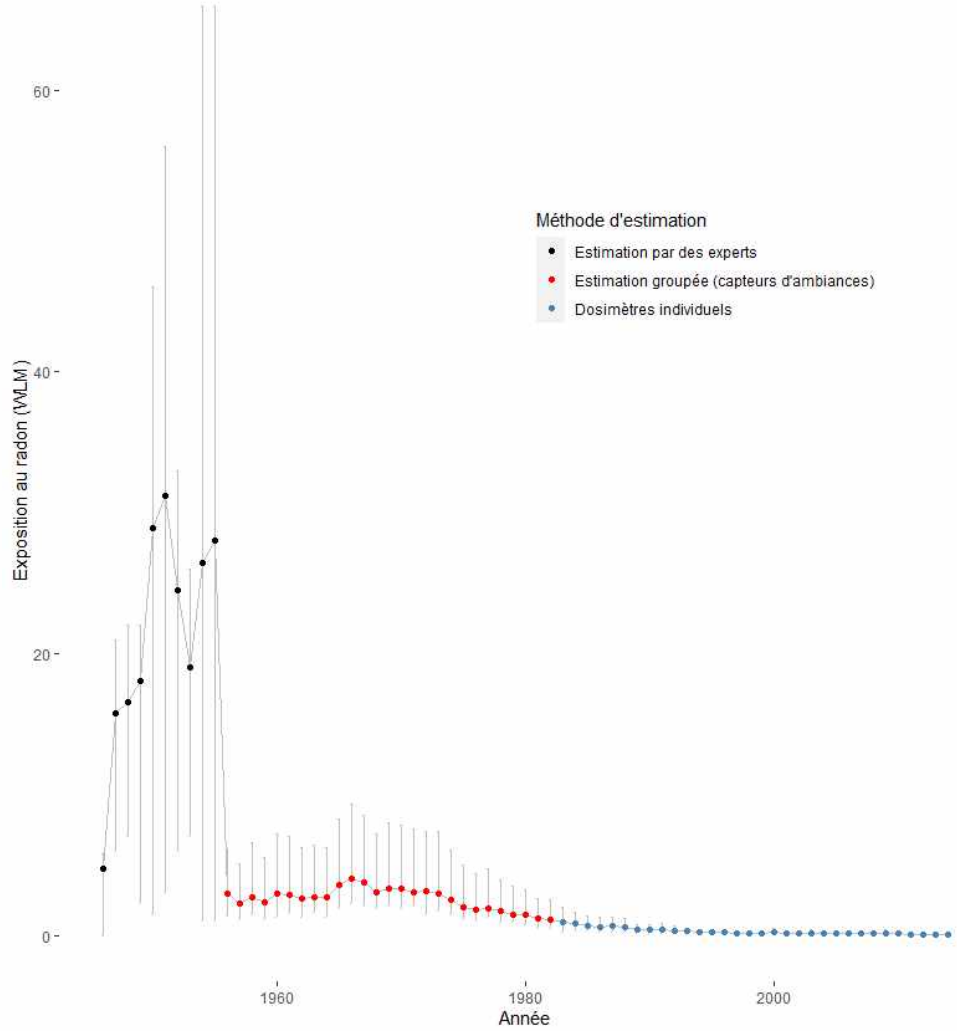


Figure – Exposition annuelle moyenne (et quartiles) au radon chez les mineurs d'uranium exposés en WLM (Working Level Month)

Les méthodes de correction des erreurs de mesure

- Plusieurs méthodes fréquentistes existent pour la correction des erreurs de mesure (régression calibration, simulation extrapolation SIMEX)
  - **Manque de flexibilité** pour la prise en compte d'erreurs de mesure complexes (différents types, hétéroscédastiques)
  - Deux **étapes d'apprentissage disjointes** pour estimer l'exposition corrigée et le coefficient de risque
- Approche alternative considérée : **les modèles hiérarchiques bayésiens**
  - Approche **flexible** pour prendre en compte des erreurs de mesure complexes
  - **Estimations jointes** des expositions corrigées et du coefficient de risque
  - Permet de prendre en compte des **informations supplémentaires** à travers des lois *a priori* informatives.

Prise en compte des erreurs de mesure à travers un modèle hiérarchique bayésien

Les modèles hiérarchiques bayésiens proposés s'écrivent comme la combinaison de deux sous modèles :

- Le **sous-modèle de maladie**
- Le **sous-modèle d'erreurs**
- Le **sous-modèle d'exposition** (dans le cas d'erreurs de type classique)

$\Rightarrow$ Tous les paramètres inconnus sont estimés conjointement

LE SOUS-MODELE DE MALADIE (MODELE DE SURVIE)

Les variables observables

Soient :

- W_i l'âge en jours du mineur i au moment de son décès par cancer du poumon (variable censurée à droite et tronquée à gauche) ;
- C_i l'âge en jours du mineur i au moment de la censure ;

On observe :

- $Y_i = min(W_i, C_i)$
- δ_i indicateur de non-censure du mineur i ($\delta_i = 1$ si $W_i \leqslant C_i$)

On aimerait observer :

- $X_i^{cum}(t)$ l'exposition cumulée laguée à 5 ans au radon du mineur i au temps t (en WLM)

Le sous-modèle de maladie

On modélise le risque instantané de décès par cancer du poumon d'un individu i au temps t.

Le modèle

$$\forall t \in [0, +\infty[, h_i(t;\beta) = h_0(t) \cdot g(\beta; X_i^{cum}(t)) \quad (1)$$

où $h_0(t)$ est la fonction de risque instantané de base.
β est le **coefficient de risque** inconnu d'intérêt associé à l'exposition cumulée.

Modélisation de g

Modélisation du ratio de risque instantané :

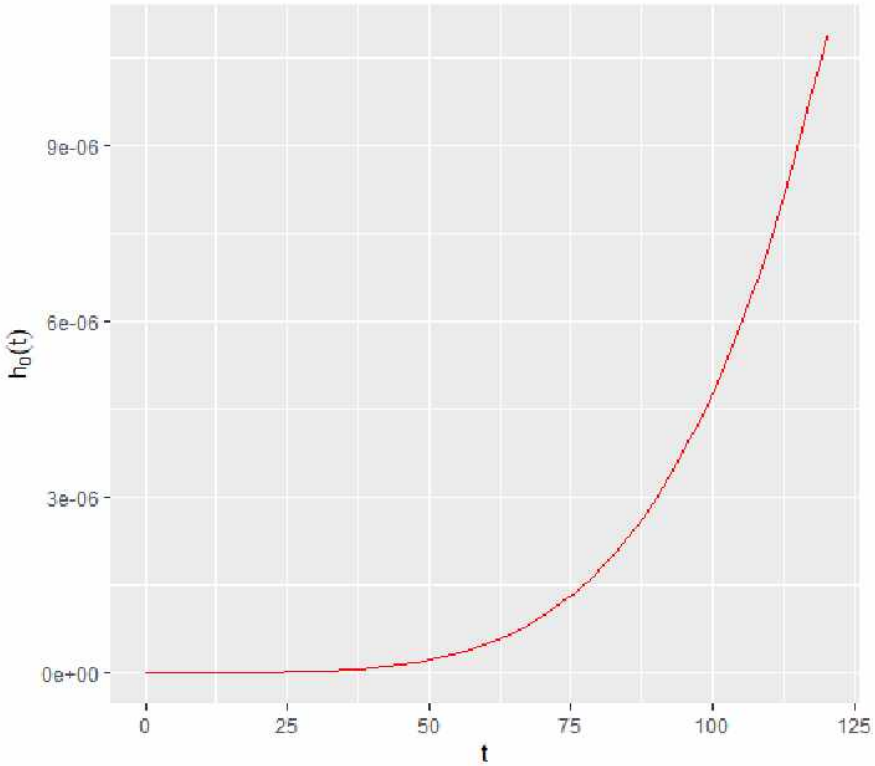
- Le modèle de Cox : $g(\beta, X) \mapsto e^{\beta \cdot X}$
- Le modèle en EHR* : $g(\beta, X) \mapsto 1 + \beta \cdot X$
  - Contrainte : $\beta > -\frac{1}{X}$

*EHR : Excess Hazard Ratio ou Excès de risque instantané

Modélisation de $h_0(t)$

Modélisation de la fonction de risque de base :

- $h_0 : t \mapsto \xi t^{\alpha-1}$ avec $\xi > 0$ (paramètre d'échelle) et $\alpha > 0$ (paramètre de courbure) inconnus



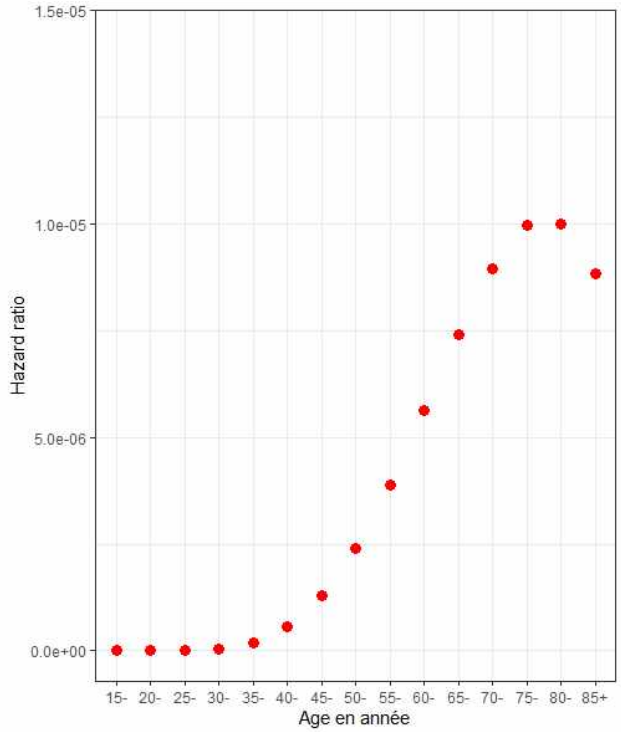
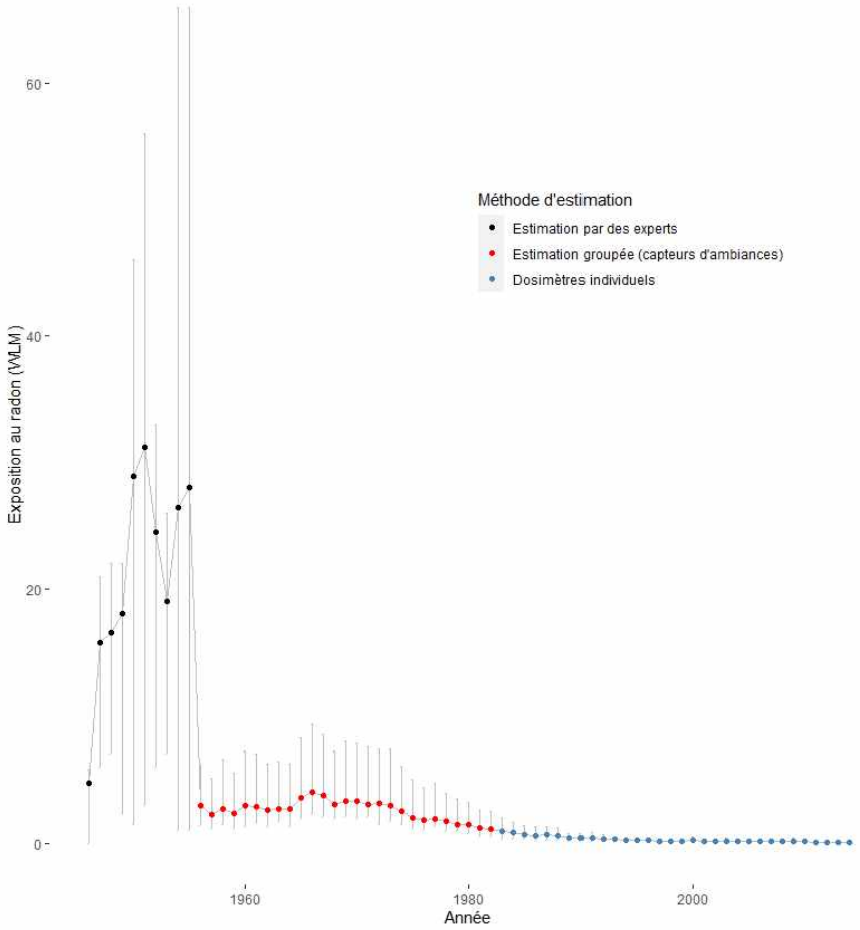


Figure – Risque de décès par cancer du poumon dans la population générale masculine entre 1968 et 2005

LE SOUS-MODELE D'ERREURS

Evaluation des expositions annuelles au radon dans la cohorte française des mineurs d'uranium



- 3 méthodes d'évaluation des expositions différentes
- **Les erreurs de mesure sur la période 1983-2001 sont négligées**

Notations

Soient

- $X_i(t)$, la variable représentant **l'exposition "vraie"** de l'individu i au temps t (inconnue)
- $Z_i(t)$, **l'exposition observée** de l'individu i au temps t (valeur erronée de $X_i(t)$)
- $U_i(t)$, **l'erreur** entachant $Z_i(t)$

Quelques définitions

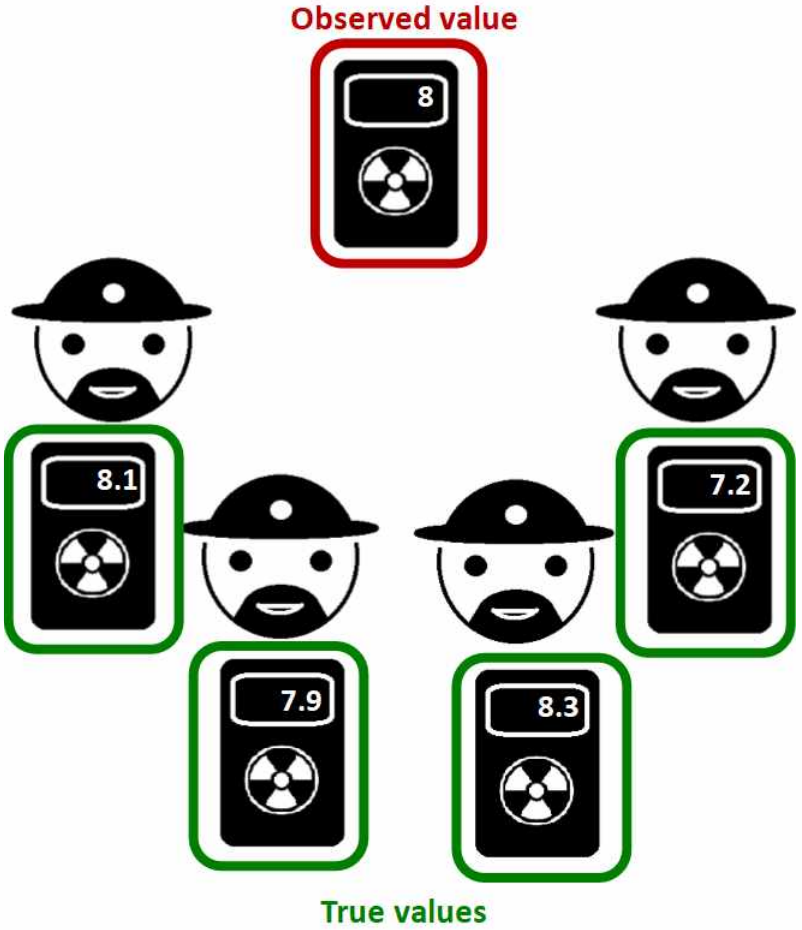


Figure – Erreur Berkson :
$X_i(t) = Z_i(t).U_i(t)$
$Z_i(t) \perp\!\!\!\perp U_i(t)$

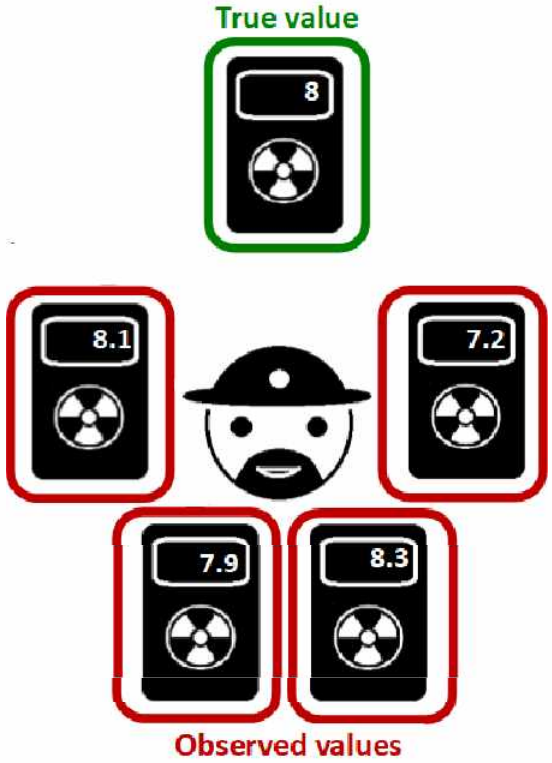


Figure – Erreur classique :
$Z_i(t) = X_i(t).U_i(t)$
$X_i(t) \perp\!\!\!\perp U_i(t)$

Sous-modèle $\mathcal{M}1$: première hypothèse de modélisation des erreurs de mesure

Pour un individu i travaillant dans la mine m le modèle s'écrit :

$$\begin{cases} X_{im}^1(t) = Z_{im}^1(t) \cdot U_i^1(t) & \text{pendant la période 45-55} \\ X_{im}^2(t) = \underbrace{Z_{im}^2(t)}_{\text{valeur estimee}} \cdot \underbrace{U_i^2(t)}_{\text{erreur}} & \text{pendant la période 56-82} \\ X_{im}^3(t) = Z_{im}^3(t) & \text{après 83} \end{cases}$$

$\forall i \in [\![1, N]\!], \forall k \in \{1, 2\}$,

$\mathbf{U}_i^k = \left(U_i^k(t_1), ..., U_i^k(t_{ik})\right)^T \sim \mathcal{LN}(-\frac{\sigma_k^2}{2} 1_{t_{ik}}, \sigma_k^2 \Gamma_{t_{ik}})$, $E[\mathbf{U}_i^k] = 1_{t_{ik}}$

$1_{t_{ik}} = (1, ..., 1)^T \in \mathbb{R}^{t_{ik}}$ et $\Gamma_{t_{ik}} = \begin{bmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \rho \\ \rho & \cdots & \rho & 1 \end{bmatrix}$, $\rho \in [0; 1[$.

$\sigma_1 = 0.93$, $\sigma_2 = 0.39$ [Allodji et al., 2012]

Sous-modèle $\mathcal{M}2$: hypothèse de modélisation plus fine des erreurs de mesure sur la période 45-55

Le deuxième modèle pour un individu i travaillant dans la mine m au temps t s'écrit :

$$\begin{cases} \bullet\ Z_m^1(t) = \zeta_m^1(t) \cdot U_m(t) & & \text{1945-55} \\ \quad X_{im}^1(t) = \zeta_m^1(t) \cdot T_{im}(t) \cdot U_i^1(t) & \text{si } Z_m^1(t) \text{ est connu} & \\ \quad X_{im}^1(t) = Z_{im}^1(t) \cdot U_i^1(t) & \text{sinon} & \\ \bullet X_{im}^2(t) = Z_{im}^2(t) \cdot U_i^2(t) & & \text{1956-82} \\ \bullet X_{im}^3(t) = Z_{im}^3(t) & & \text{après 1983} \end{cases}$$

$\forall t, \log(U_m(t)) \overset{\text{iid}}{\sim} \mathcal{N}(-\frac{\sigma_*^2}{2}, \sigma_*^2)$

Pour certaines mines, $\zeta_m^1(t_k) = \zeta_m^1(t_l),\ k \neq l$

$T_{im}(t)$ est le temps de travail du mineur i dans la mine m au temps t.

Sous-modèle $\mathcal{M}3$: Un modèle plus parcimonieux

Hypothèse : l'erreur de mesure Berkson sur chaque période est constante lorsque le poste et la mine sont inchangés

$$\begin{cases} \bullet\ Z_m^1(t) = \zeta_m^1(t) \cdot U_m(t) & & \text{1946-55} \\ \quad X_{im}^1(t) = \zeta_m^1(t) \cdot T_{im}(t) \cdot U_i^1 & \text{si } Z_m^1(t) \text{ est connu} & \\ \quad X_{im}^1(t) = Z_m^1(t) \cdot T_{im}(t) \cdot U_i^1(t) & \text{sinon} & \\ \bullet\ X_{im}^{21}(t) = Z_{im}^{21}(t) \cdot U_i^{21}(t) & & \text{1956-74} \\ \bullet\ X_{im}^{22}(t) = Z_{im}^{22}(t) \cdot U_i^{22}(t) & & \text{1975-77} \\ \bullet\ X_{im}^{23}(t) = Z_{im}^{23}(t) \cdot U_i^{23}(t) & & \text{1978-82} \\ \bullet X_{im}^3(t) = Z_{im}^3(t) & & \text{après 1983} \end{cases}$$

$\forall i \in [\![1, N]\!], \forall k \in \{1, 21, 22, 23\}$,
$U_i^k(t) = U_i^{mkp} \sim \mathcal{LN}(-\frac{\sigma_k^2}{2}, \sigma_k^2)$, $\forall t \in I_{imp}$
avec $\sigma_{21} = 0.47,\ \sigma_{22} = 0.42,\ \sigma_{23} = 0.33$ [Allodji et al., 2012].
I_{imp} est la période pendant laquelle le mineur i occupe le même poste p dans la mine m.

LE SOUS-MODELE D'EXPOSITION

Le sous-modèle d'exposition

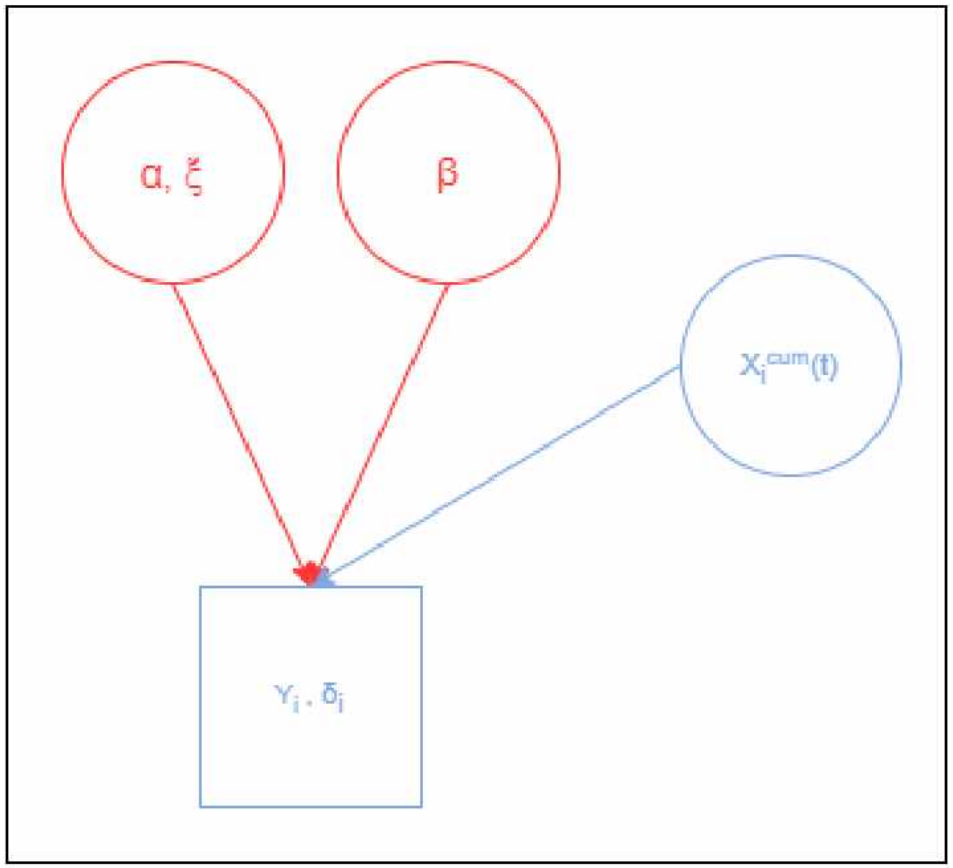
Le sous-modèle d'exposition est à définir uniquement pour une erreur classique.
Dans notre cas, cela correspond à $\zeta_m^1(t)$, la valeur corrigée de la concentration ambiante annuelle estimée $(Z_m^1(t))$ dans la mine m au temps t

$$\zeta_m^1(t) \sim \mathcal{LN}(\mu_\zeta, \sigma_\zeta)$$

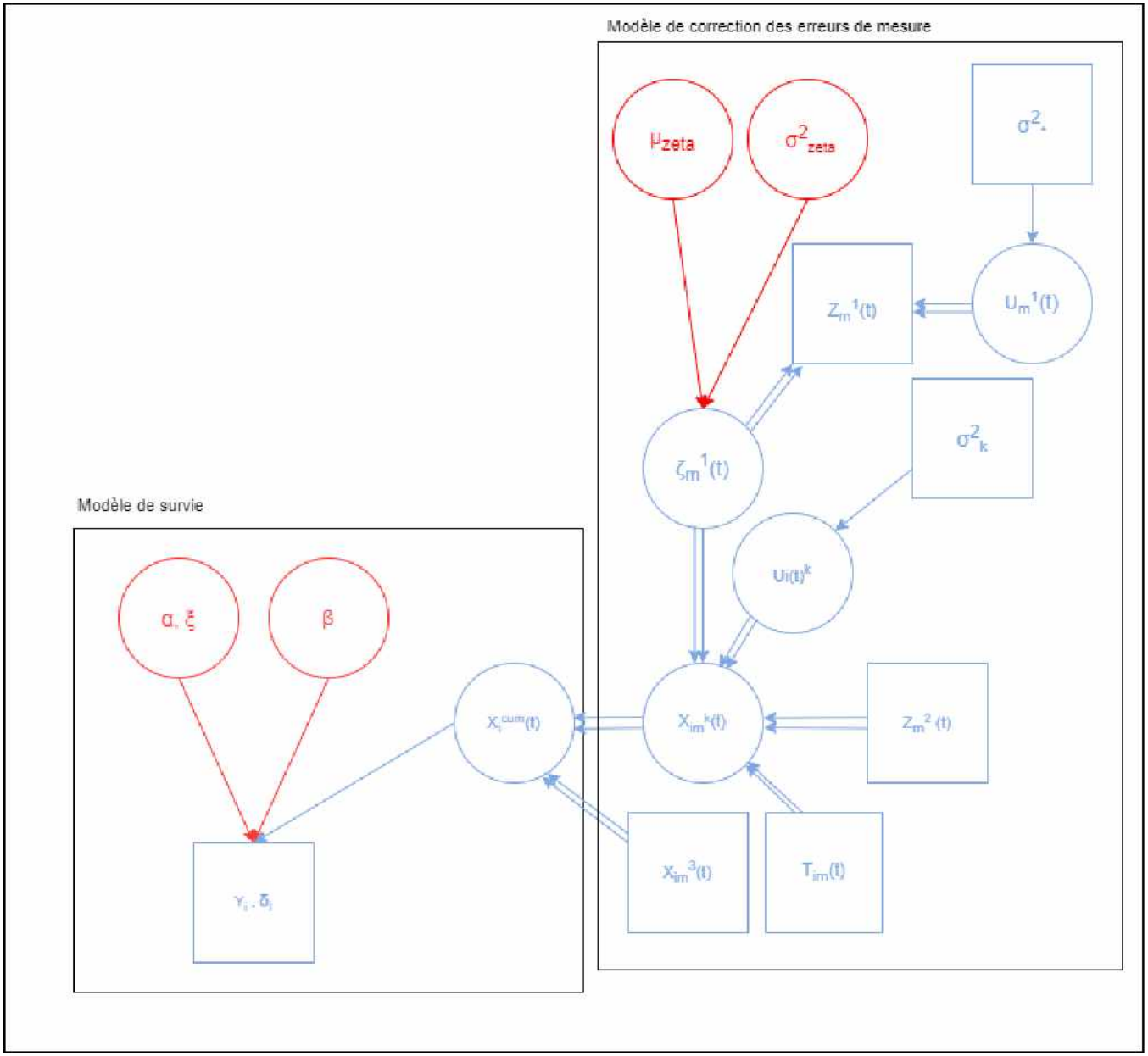
LE MODELE HIERARCHIQUE BAYESIEN

Graph acyclique orienté du modèle de survie

Modèle de survie



Graph acyclique orienté du $\mathcal{M}2$



Inférence bayésienne des modèles hiérarchiques proposés

- Paramètres fixés dû à un manque d'information : ρ, σ_1, σ_*, σ_2, σ_{21}, σ_{22}, σ_{23}
- Lois *a priori* :
  - loi gamma faiblement informative : α, ξ, $\tau_\zeta = \frac{1}{\sigma_\zeta}$
  - loi normale faiblement informative : β, μ_ζ
- Loi *a posteriori* jointe complexe $\theta = (\beta, \alpha, \xi, \mu_\zeta, \tau_\zeta, \zeta, \mathbf{U})$
  - Plus de 40000 quantités inconnues à estimer simultanément $\Rightarrow$ temps de calcul élevé
  - Algorithme MCMC de type **Metropolis-Hasting-Within-Gibbs adaptatif** développé en Python $\Rightarrow$ inférence sur cluster HPC

LES RESULTATS

Résultats du modèle $\mathcal{M}_0$ de maladie sans correction des erreurs de mesure

	HR* 100WLM	IC** 95%	WAIC***
EHR	2.06	1.60 ;2.70	6861
Cox	1.32	1.18 ;1.45	6876

Table – Résultats des différentes configurations du modèle de maladie appliqué au risque de décès par cancer du poumon

*HR : médiane *a posteriori* du hazard ratio
**IC : Intervalle de crédibilité à 95%
***WAIC : Widely Applicable Information Criterion (plus le WAIC est petit, meilleur est le modèle)

Impact du paramètre ρ

		HR* 100WLM	IC** 95%	WAIC***
EHR	$\rho = 0$	2.14	1.65 ;2.81	6860
	$\rho = 0.2$	2.16	1.66 ;2.86	6860
	$\rho = \mathbf{0.4}$	**2.21**	**1.70 ;2.94**	**6858**
	$\rho = 0.6$	2.23	1.68 ;2.99	6859
	$\rho = 0.8$	2.17	1.66 ;2.89	6862
	$\rho = 0.99$	2.13	1.63 ;2.80	6863
Cox	$\rho = 0$	1.32	1.18 ;1.48	6971
	$\rho = 0.2$	1.33	1.18 ;1.50	6870
	$\rho = \mathbf{0.4}$	**1.33**	**1.18 ;1.52**	**6870**
	$\rho = 0.6$	1.35	1.18 ;1.54	6872
	$\rho = 0.8$	1.35	1.20 ;1.55	6875
	$\rho = 0.99$	1.19	1.08 ;1.35	6886

Table – Résultats du sous-modèle de maladie combiné au sous-modèle d'erreurs de mesure $\mathcal{M}_1$ appliqué au risque de décès par cancer du poumon

Résultat des sous-modèles $\mathcal{M}_0, \mathcal{M}_1, \mathcal{M}_2(\rho = 0.4)$ combinés à un sous-modèle de maladie en EHR et impact des paramètres σ_1 et σ_*

		HR* 100WLM	IC** 95%	WAIC***
$\mathcal{M}_0$		2.06	1.60 ;2.70	6861
$\mathcal{M}_1$		2.21	1.70 ;2.94	6858
$\mathcal{M}_2$	$\sigma_1 = 0.84\,;\ \sigma_* = 0.41$	2.38	1.78 ;3.26	6855
	$\sigma_1 = 0.84\,;\ \sigma_* = 0.82$	2.50	1.81 ;3.46	6854
	$\sigma_1 = 0.63\,;\ \sigma_* = 0.31$	2.32	1.73 ;3.13	6857

Table – Résultats des sous-modèles $\mathcal{M}_0, \mathcal{M}_1, \mathcal{M}_2(\rho = 0.4)$ combinés à un sous-modèle de maladie en EHR appliqué au risque de décès par cancer du poumon

Impact des erreurs de mesure sur estimation de β ($\rho = 0.4, \sigma_1 = 0.84, \sigma_* = 0.41$)

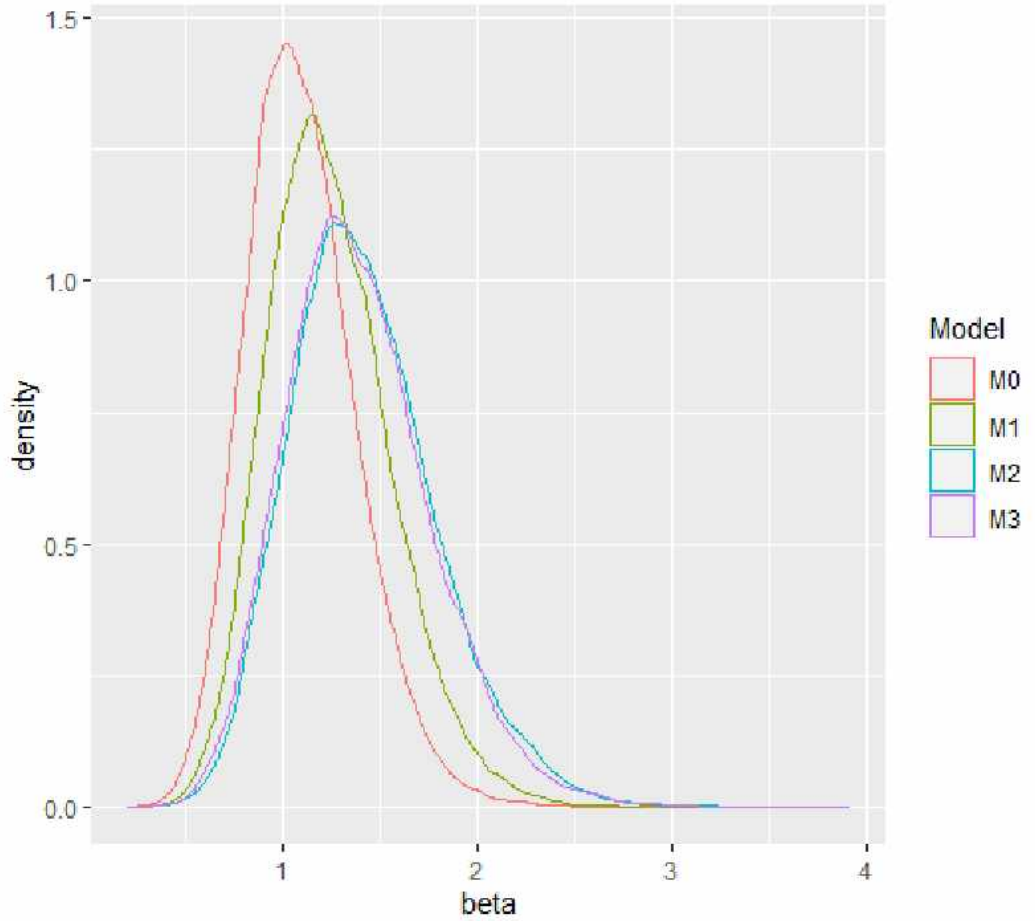


Figure – Densité *densite a posteriori* du paramètre β pour 100 WLM du sous-modèle de maladie combiné aux différents sous-modèles de correction des erreurs de mesure et appliqué au risque de décès par cancer du poumon

Conclusions

- Le modèle en EHR s'ajuste mieux aux données de la cohorte française des mineurs d'uranium que le modèle de Cox
- Il y a un **impact des erreurs de mesure** sur l'exposition au radon sur l'estimation du risque de décès par cancer du poumon
- Le **risque de décès par cancer du poumon augmente** significativement après une exposition chronique à faibles doses au radon

Limites et perspectives

- Vérification de la **robustesse de l'estimation du hazard ratio à une mauvaise spécification** du modèle d'erreurs de mesure.
- Exploration d'**autres critères bayésiens** de sélection de modèles hiérarchiques (ex : WAIC marginaux)
- Prise en compte de **facteurs modifiants** la relation dose-réponse
- Proposer des algorithmes d'inférence bayésienne moins couteux en temps de calculs tout en permettant une bonne estimation des intervalles de crédibilité (de la variance a posteriori)

MERCI POUR VOTRE ATTENTION !

Bibliographie I

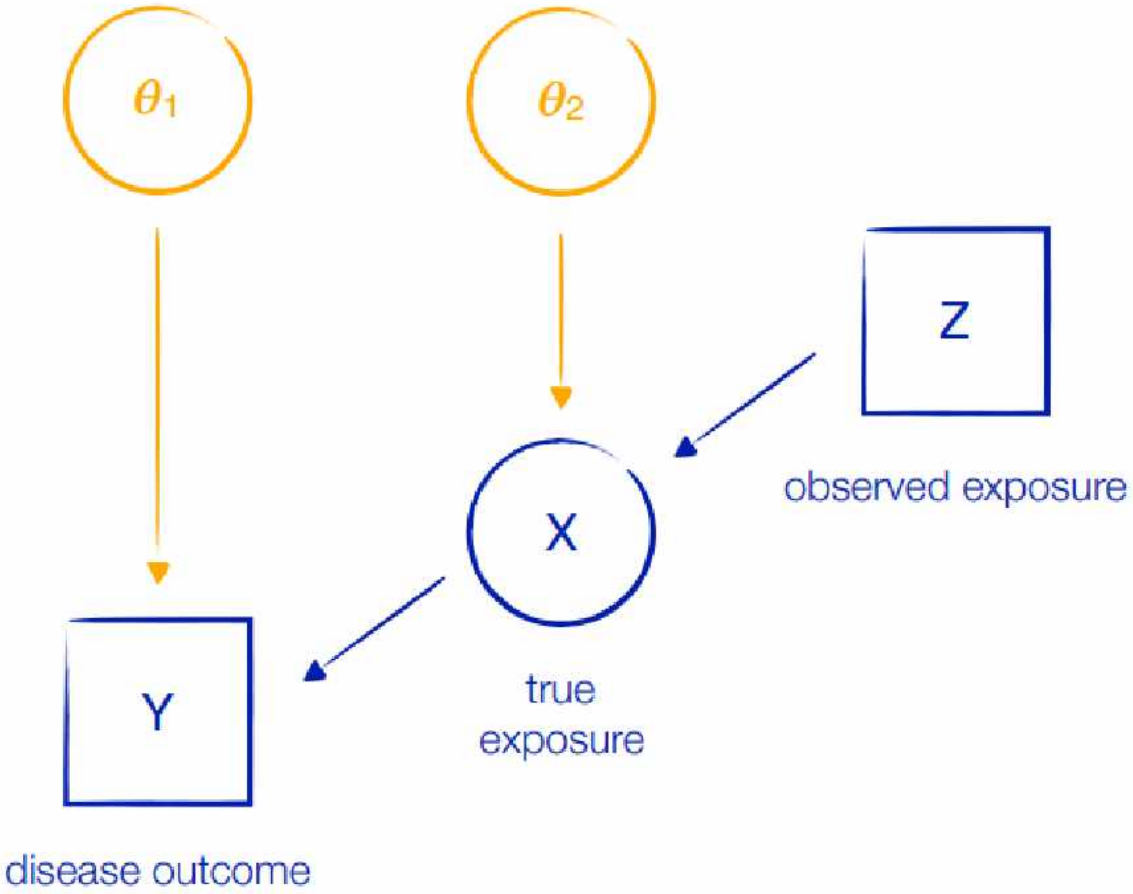
Allodji, S. R., Leuraud, K., Bernhard, S., Henry, S., Bénichou, J., and Laurier, D. (2012).
Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the french uranium miners cohort.
Journal of radiological protection, 32(1) :32–85.

Belloni, M. (2021).
Approche hiérarchique bayésienne pour l'estimation du risque de cancers radio-induits en situation d'expositions professionnelles multiples et incertaines. Application aux travailleurs du cycle du combustible nucléaire.
PhD thesis.

Bibliographie II

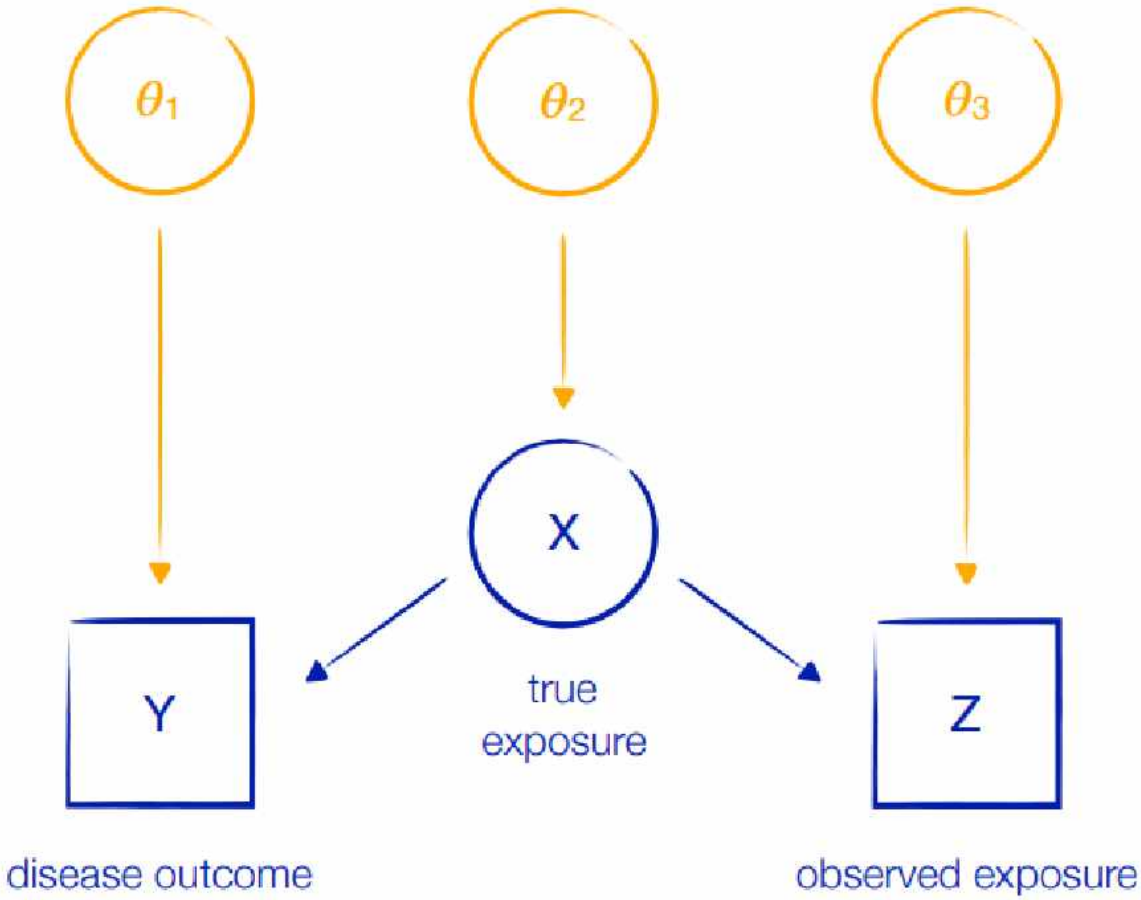
Hoffmann, S., Rage, E., Laurier, D., Laroche, P., Guihenneuc, C., and Ancelet, S. (2017).
Accounting for berkson and classical measurment error in radon exposure using a bayesian structural approach in the analysis of lung cancer mortality in the french cohort of uranium.
187 :196–209.

Erreur Berkson



$$[\boldsymbol{\theta}, X, Y|Z] = [Y|X, \boldsymbol{\theta_1}][X|Z, \boldsymbol{\theta}_2][\boldsymbol{\theta}_1][\boldsymbol{\theta}_2].$$

Erreur classique



$$[\boldsymbol{\theta}, X, Y, Z] = [Y|X, \boldsymbol{\theta_1}][Z|X, \boldsymbol{\theta}_3][X|\boldsymbol{\theta}_2][\boldsymbol{\theta}_1][\boldsymbol{\theta}_2][\boldsymbol{\theta}_3].$$