



Accélération des calculs à l'aide de cartes graphiques pour la détection de signaux de pharmacovigilance : le package survivalGPU

Alexis van STRAATEN¹, Pierre SABATIER², Jean FEYDY², Anne-Sophie JANNOT^{2, 3}

¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service d'informatique Médicale, Biostatistiques Et Santé Publique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

²HeKA, Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, INRIA, Paris

³Cellule opérationnelle de la Banque Nationale de Données Maladies Rares, AP-HP, Paris

Plan

1. Contexte
2. Modèle Weighted Cumulative Exposure (WCE)
3. Construction du package survivalGPU
4. Résultats

Contexte

Pharmacovigilance

- Existence d'entrepôts et bases de données médico-administratives (SNDS, ...)
- Informations sur les prescriptions et consommations de médicaments

Id	Event	Start	Stop	sex	age	dose
2	0	143	144	0	48	0.5
2	0	144	145	0	48	0.5
2	0	145	146	0	48	0.5
2	0	146	147	0	48	0.5
2	0	147	148	0	48	0.0
2	0	148	149	0	48	0.0
2	1	149	150	0	48	0.0

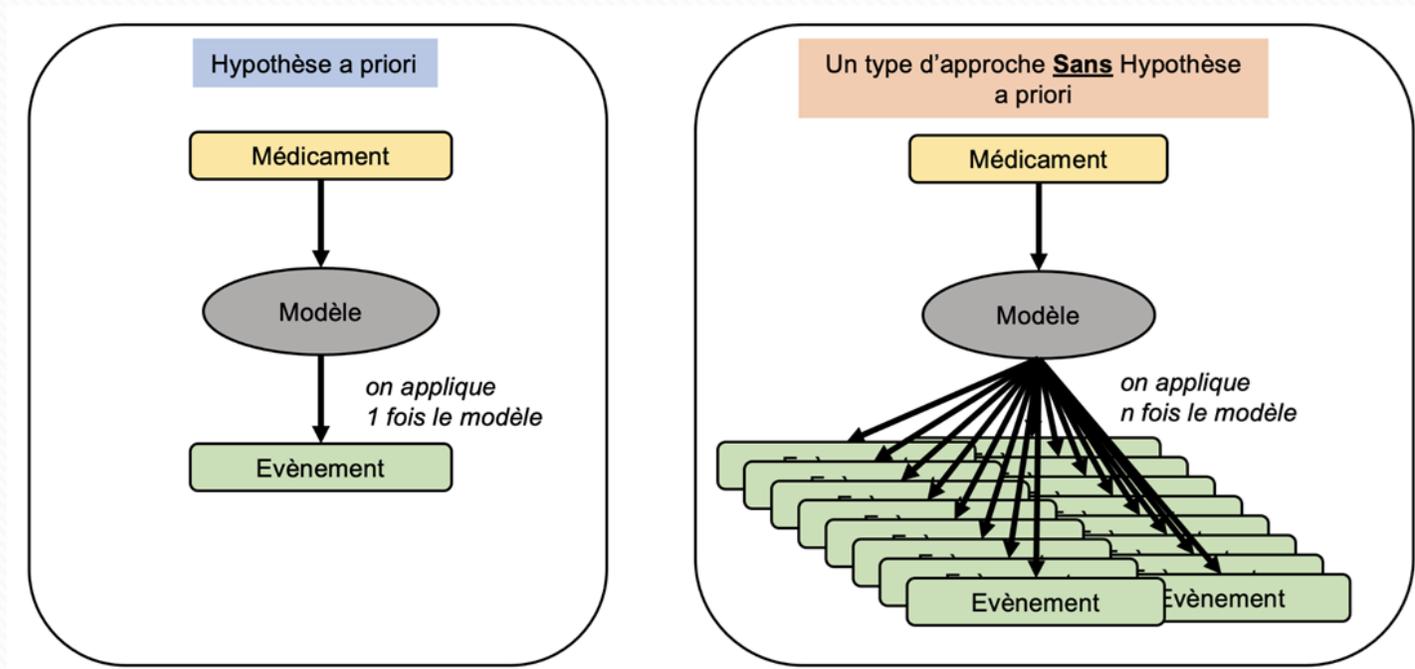
- Etudes de pharmacovigilance – détection d'effets indésirables médicamenteux

Contexte

Stratégie sans hypothèse a priori

Médicament : le médicament d'intérêt

Évènement : effet indésirable



Implémenter un modèle prenant en compte la relation dose – temps – évènement → WCE¹

¹ Sylvestre MP, Abrahamowicz M. Flexible modeling of the cumulative effects of time-dependent exposures on the hazard. Stat Med. 2009 Nov 30;28(27):3437-53

Weighted Cumulative Exposure (WCE)

Estimation de la fonction de risque :

$$WCE(\mathbf{u}) = \sum_{t \leq \mathbf{u}} w(\mathbf{u} - t) \times X(t)$$

\mathbf{u} : moment actuel ou le risque est évalué

$X(t)$: dose administrée au temps t

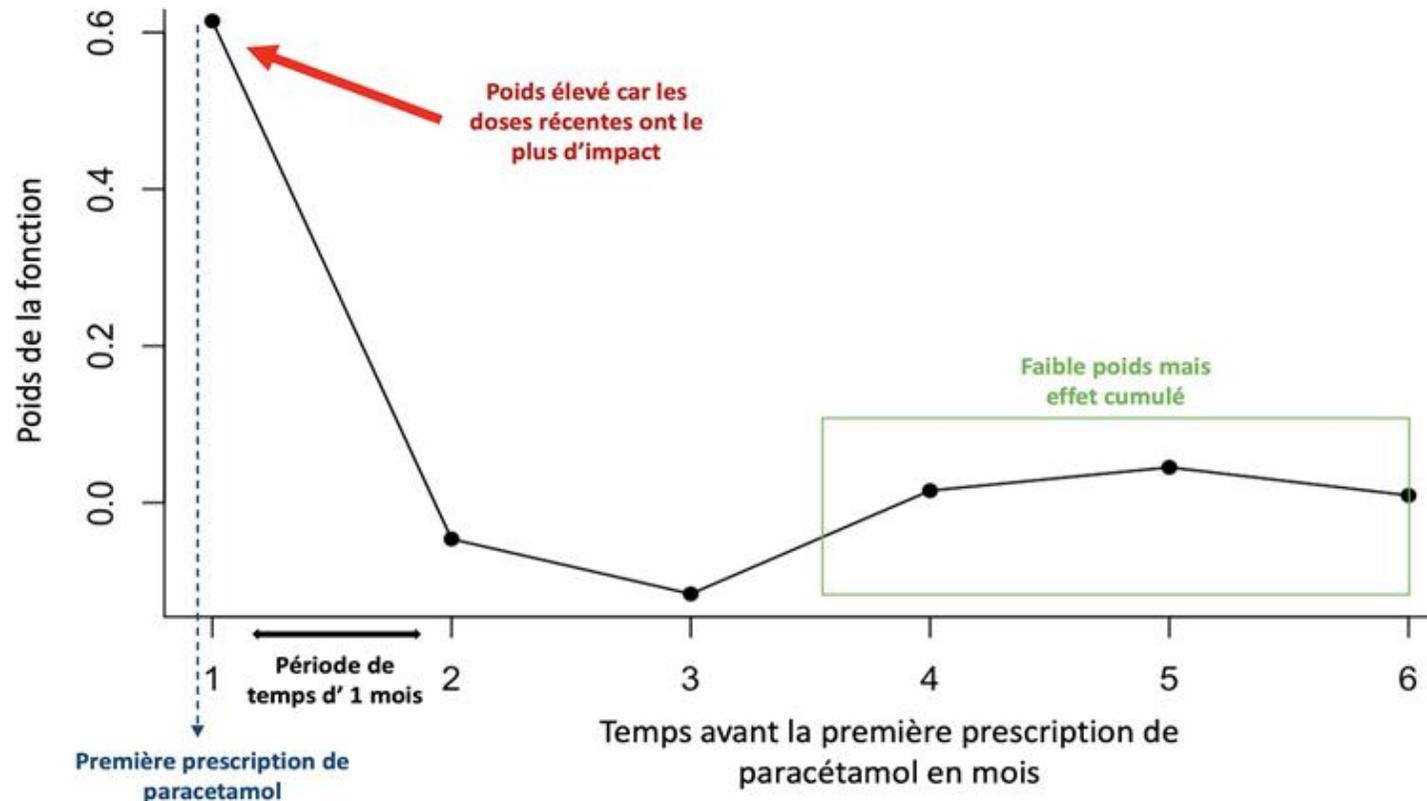
$w(\mathbf{u} - t)$: poids attribué à la dose $X(t)$ en fonction du temps écoulé $\mathbf{u} - t$. Estimé par les B-splines :

$$w(\mathbf{u} - t) = \sum_{j=1}^m \theta_j B_j(\mathbf{u} - t)$$

Où, B_j , $j = 1, \dots, m$, représentent les m fonctions de la B-Spline et θ_j représentent les coefficients estimables de la régression linéaire des B-splines

Weighted Cumulative Exposure (WCE)

Exemple avec risque de l'exposition de l'hydroxychloroquine sur la survenue de l'évènement première prescription de paracétamol



Weighted Cumulative Exposure (WCE)

Calcul du Hazard Ratio (HR) à partir de la représentation $WCE(u)$ de l'exposition cumulée pondérée dans le temps du médicament d'intérêt.

$$\frac{\lambda(t, X_i)}{\lambda(t, X_j)} = \frac{\lambda_0(t) e^{(\beta X_i)}}{\lambda_0(t) e^{(\beta X_j)}} = \frac{e^{(\beta X_i)}}{e^{(\beta X_j)}} = e^{(X_i - X_j)\beta}$$

Le HR représente le risque de survenue de l'évènement après une exposition au médicament d'intérêt.

Weighted Cumulative Exposure (WCE)

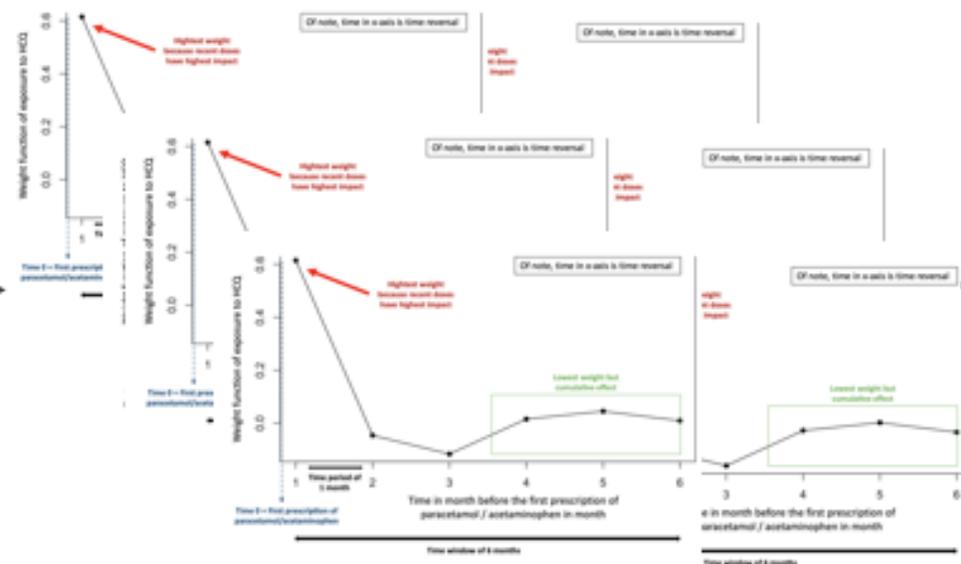
Données en entrée

Médicament intérêt

Evènements: première date de remboursement de médicament, diagnostic ou acte médical

Covariables d'ajustement : âge et sexe

Première étape



Pour travailler sans **hypothèse a priori** sur la nature de l'évènement, nous avons fait le choix de répéter l'application du modèle WCE à chaque évènement

Deuxième étape

Modèle de Cox + stratégie de bootstrap (n=1,000)

Hazard Ratio + Intervalle de confiance

Weighted Cumulative Exposure (WCE)

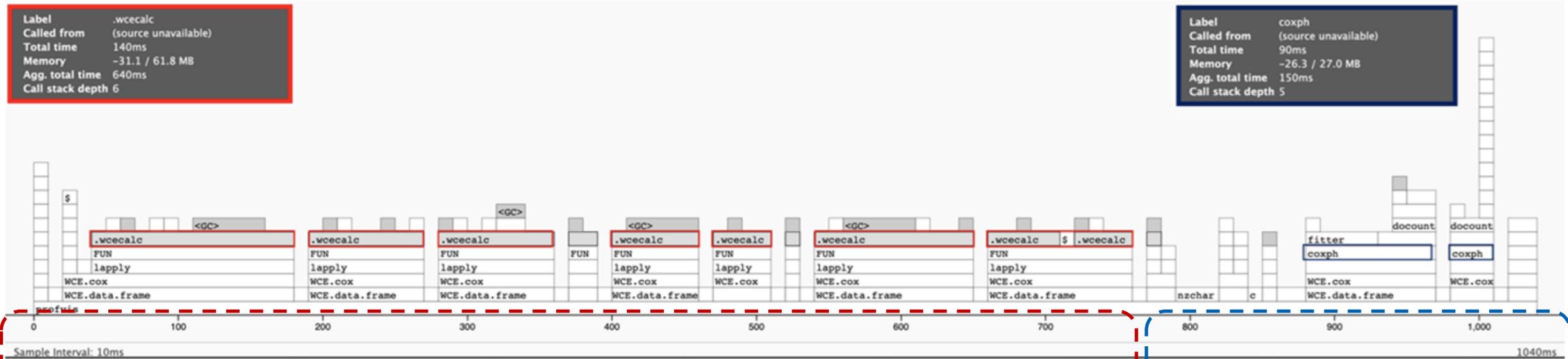
Profilage de la fonction WCE sur R

1^{er} étape : Calcul de la fonction de risque

2^{ème} étape : Estimation du hazard ratio (modèle de Cox)

Label	.wcecalc
Called from	(source unavailable)
Total time	140ms
Memory	-31.1 / 61.8 MB
Agg. total time	640ms
Call stack depth	6

Label	coxph
Called from	(source unavailable)
Total time	90ms
Memory	-26.3 / 27.0 MB
Agg. total time	150ms
Call stack depth	5



80 % du temps de calcul

20 % du temps de calcul

→ Problème : temps de calculs élevés

→ Solution : utiliser les ressources des cartes graphiques (GPU)

Construction du package survivalGPU



Construction du package survivalGPU

Etapas de construction du package

- 1^{ère} étape : Comprendre comment ont été construit les packages survival et WCE, pour comprendre les modèles de Cox et WCE.
- 2^{ème} étape : Elaboration des nouvelles fonctions pour les modèles de Cox et WCE en python avec KeOps et CUDA pour la compatibilité avec les cartes graphiques NVIDIA.
- 3^{ème} étape : Construction du package R avec les fonctions python.



Résultats

```
# Original coxph
coxph <- survival::coxph(Surv(Start,Stop,Event) ~ sex + age,
                        data = drugdata)
```

```
summary(coxph)
```

```
## Call:
## survival::coxph(formula = Surv(Start, Stop, Event) ~ sex + age,
##   data = drugdata)
##
## n= 77038, number of events= 383
##
##      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## sex 0.620634  1.860106 0.117783 5.269 1.37e-07 ***
## age 0.010696  1.010754 0.003964 2.698  0.00697 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## sex      1.860      0.5376      1.477      2.343
## age      1.011      0.9894      1.003      1.019
##
## Concordance= 0.59 (se = 0.018 )
## Likelihood ratio test= 33.88 on 2 df,  p=4e-08
## Wald test                = 36.27 on 2 df,  p=1e-08
## Score (logrank) test = 37.27 on 2 df,  p=8e-09
```

```
# coxphGPU
coxphGPU <- coxphGPU(Surv(Start,Stop,Event) ~ sex + age,
                    data = drugdata)
```

```
summary(coxphGPU)
```

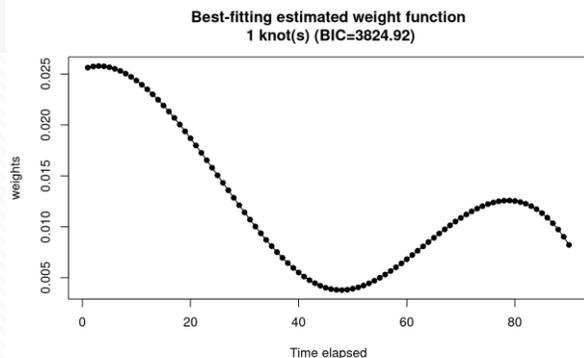
```
## Call:
## coxphGPU.default(formula = Surv(Start, Stop, Event) ~ sex + age,
##   data = drugdata)
##
## n= 77038, number of events= 383
##
##      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## sex 0.620635  1.860108 0.117783 5.269 1.37e-07 ***
## age 0.010696  1.010754 0.003964 2.698  0.00697 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
##      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## sex      1.860      0.5376      1.477      2.343
## age      1.011      0.9894      1.003      1.019
##
## Concordance= 0.59 (se = 0.018 )
## Rsquare= 0 (max possible= 0.049 )
## Likelihood ratio test= 33.88 on 2 df,  p=4e-08
## Wald test                = 36.27 on 2 df,  p=1e-08
## Score (logrank) test = 37.27 on 2 df,  p=8e-09
```

Résultats

```
# Original WCE
wce <- WCE::WCE(data = drugdata, analysis = "Cox", nknots = 1, cutoff = 90,
  id = "Id", event = "Event", start = "Start", stop = "Stop",
  expos = "dose", covariates = c("age", "sex"),
  constrained = FALSE, aic = FALSE)
```

```
summary(wce)
```

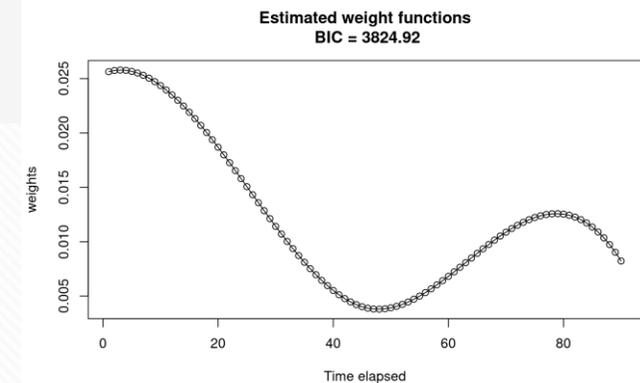
```
##
## Unconstrained estimated WCE function (Proportional hazards model).***
##
## Estimated coefficients for the covariates:
##      coef exp(coef) se(coef)      z      p
## age 0.0116  1.0116  0.0040 2.9097 0.0036
## sex 0.6876  1.9889  0.1189 5.7849 0.0000
##
## Partial log-likelihood: -1891.644  BIC: 3824.924
##
## Number of events: 383
```



```
# wceGPU
wce_gpu <- wceGPU(data = drugdata, nknots = 1, cutoff = 90, id="Id",
  event = "Event", start = "Start", stop = "Stop",
  expos = "dose", covariates = c("age","sex"),
  constrained = FALSE, aic = FALSE, confint = 0.95,
  nbootstraps = 1, batchsize = 0)
```

```
summary(wce_gpu)
```

```
## Estimated coefficients for the covariates :
##      coef CI 2.5 % CI 97.5 % exp(coef) se(coef)  z      p
## age 0.0116  0.0038  0.0194  1.0116  0.0040 2.9 0.004 **
## sex 0.6876  0.4546  0.9206  1.9889  0.1189 5.8 7e-09 ***
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Number of events : 383
## Partial log-Likelihoods : -1891.64
## BIC : 3824.92
```



Résultats

Données de l'EGB (Echantillon Généraliste des Bénéficiaires) – 1/97^{ème} du SNDS

■ Hydroxychloroquine

Cohorte de 2 010 patients sous hydroxychloroquine entre 2008 et 2018

Test sur 3 586 médicaments (évènements)

CPU

Temps : 5 jours avec
parallélisation

GPU

Temps : 8 min

■ Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Cohorte de 59 728 patients sous IPP entre 2008 et 2018

Test sur 649 médicaments (évènements)

CPU

Temps : impossible

GPU

Temps : 2 jours

Configurations :

- CPU : 2.6 GHz Intel Core i7 6-core processor
- GPU : Nvidia GeForce RTX 3090, 24GB

Discussion

- Implémentation de nouvelles options tels que les tests de permutation
- Validation du package à travers des simulations

➔ **Package disponible sur Github** : <https://github.com/jeanfeydy/survivalGPU>