Analyse de Survie

Thibault ALLART

CNAM

2017

Plan du cours

Spécificités des modèles de survie

On s'intéresse au temps de réalisation d'un évènement

- Durée de vie d'un patient atteint d'un cancer.
- Durée d'un composant électronique avant une panne.
- Durée d'utilisation d'un service par des clients.

L'évènement d'intérêt peut être censuré.

Exemples d'utilisation

- Mortalité : Quelle est l'espérance de vie d'une population ?
- Durée de vie d'un apparail electronique
- Peut on démontrer l'efficacité d'un traitement médical ?
- Comment améliorer la durée d'abonnement de mes clients ?

Les deux méthodes Statistique les plus cités

Nonparametric estimation from incomplete observations
EL Kaplan, P Meier - Journal of the American statistical association, 1958 - Taylor & Francis
Abstract In lifetesting, medical follow-up, and other fields the observation of the time of occurrence of the event of interest (called a death) may be prevented for some of the items of the sample by the previous occurrence of some other event (called a loss). Losses may be
Cité 48411 fois Autres articles Web of Science: 42852 Citer Enregistrer Plus

Regression Models and Life-Tables - JStor
https://www.jstor.org/stable/2985181 - Traduire cette page
de DR Cox - 1972 - Cité 42495 fois - Autres articles
1972] 187. **Regression Models and Life-Tables**. BY D. R. **Cox**. Imperial College, London. [Read before the ROYAL STATISTICAL SOCIETY, at a meeting ...

Évènement et durée

On distingue l'évènement d'intérêt

- Décès du patient après l'apparition du cancer
- Pane du composant
- Fin de contrat du client

de la variable à expliquer durée avant l'apparition de l'évènement

- temps écoulé avant le décès
- temps écoulé avant la panne
- temps écoulé avant la fin du contrat

Définition : Durée de Vie ou Survie

La durée de survie désigne le temps qui s'écoule depuis un instant initial(début du traitement, diagnostic, ...), jusqu'à la survenue d'un évènement d'intéret final (décès du patient, rechute, rémission, guérison, ...).

La variable étudiée est appelée durée de vie T.

On dit que le patient survit au temps t si, à cet instant, l'évènement d'intérêt final n'a pas encore eu lieu.

T est une variable aléatoire positive continue.

Problématiques

Supposons que l'étude soit un essai clinique portant sur deux groupes de patients, recevant 2 types de traitements. Deux questions importantes se posent aux médecins :

1. L'un des deux traitements est il plus efficace que l'autre en terme d'amélioration de la survie des patients ?
2. Peut on mettre en évidence des **facteurs pronostiques** qui améliorent/détériorent la survie ?

Exemple : âge, sexe, tabagisme, antécédents familiaux, ...

Réponse aux problématiques

Pour répondre à ces questions, on peut :

1. Mettre en place des méthodes statistiques qui vont permettre de comparer les deux groupes de patients qui reçoivent les deux types de traitement.
2. Proposer un modèle qui relie la durée de survie des patients à des variables explicatives et mettre en évidence des facteurs pronostiques.

Le problème de la censure

La durée de survie n'est pas toujours complètement observée. Pour certains individus, l'évènement d'intérêt n'est pas observé.

Definition : Censure

La durée T est dite censurée si la durée n'est pas intégralement observée.

Exemples :

- Un patient peut être perdu de vue (déménagement, ...)
- un évènement peut survenir et entraîner la sortie de l'étude : le patient peut décéder d'une autre cause que de la maladie étudiées.
- L'étude s'arrête alors que des individus sont encore vivants

Les différents types de censure

La censure est dite indépendante si elle n'apporte pas d'information sur la durée de survie.

Du fait de la censure, on ne peut pas utiliser les méthodes statistiques classiques (t-test, régression linéaire). On ne peut même pas calculer de moyenne !

Les différents types de censure :

1. censure de type I : fixée
2. censure de type II : attente
3. censure de type III : aléatoire

Notations

Pour chaque individu $i \in 1, .., n$, on note :

- T_i^* le temps de survie (pas toujours observé)
- C_i le temps de censure
- δ_i l'indicateur de censure (1 observé, 0 censuré)

En pratique on observe $T_i = \min(T_i^*, C_i)$ et δ_i
En survie, les observations sont donc $(T_1, \delta_1), \ldots, (T_n, \delta_n)$

$$(T_i, \delta_i) = \begin{cases} (T_i, 1) & \text{si} \quad C_i \geq T_i^* \quad \text{non censuré} \\ (T_i, 0) & \text{si} \quad C_i < T_i^* \quad \text{censuré} \end{cases}$$

Censure de type I : Fixe

La censure de type I correspond à une censure à date fixe.

$$C_i = C \qquad \forall i \in 1, .., n$$

Exemple :

- L'étude prend fin le 10 mars.
- On dispose des données clients jusqu'à aujourd'hui.

Voir dessin au tableau

Censure de type II : Attente

Dans le cas de la censure de type II, on observe les individus jusqu'à ce que r d'entre eux aient vu l'évènement d'intérêt se produire.

On observe $T_1 < T_2 < \cdots < T_r$

Censure de type III : Aléatoire

Les temps de censure C_i sont aléatoires et indépendants des temps d'évènement T_i.

Voir dessin au tableau

Cadre de ce cours

Dans la suite du cours, on considère que la censure est aléatoire.

De plus on suppose que la censure est indépendante du temps de survie (censure non informative). Mais si la censure est due à l'arrêt du traitement, l'hypothèse d'indépendance n'est pas valide.

Données sur la Leucémie

Freireich (1963) à observé la durée de rémission (en semaines) de patients atteints de leucémie aiguë, traités soit par placebo soit par 6-mercaptopurine (6-MP)

6-MP	$6\ \ 6\ \ 6\ \ 6^+\ \ 7\ \ 9^+\ \ 10\ \ 10^+\ \ 11^+\ \ 13$ $16\ \ 17^+\ \ 19^+\ \ 20^+\ \ 22\ \ 23\ \ 25^+\ \ 32^+$ $32^+\ \ 34^+\ \ 35^+$
Placebo	$1\ \ 1\ \ 2\ \ 2\ \ 3\ \ 4\ \ 4\ \ 5\ \ 5\ \ 8\ \ 8\ \ 8$ $8\ \ 11\ \ 11\ \ 12\ \ 12\ \ 15\ \ 17\ \ 22\ \ 23$

Le signe + correspond à des patients qui ont quitté l'étude à la date considérée. Pour ces individus, les durées sont donc censurées.

Traitement des données censurées

Les données censurées demandent un traitement particulier. Si on enlève les données censurées $\rightarrow$ perte d'information.

Dans l'exemple précédent, si on enlève les données censurées, on ne tient pas compte des durées de rémission les plus longues et on sous-évalue l'effet du traitement 6-MP.

5 fonctions caractéristique

La loi du temps de survie T est décrite par 5 fonctions :

- La fonction de survie $S(t)$
- La fonction de répartition $F(t)$
- La densité $f(t)$
- Le taux de risque instantané $\lambda(t)$
- Le taux de risque cumulé $H(t)$

A partir de l'une d'elles, on peut déduire toute les autres.

Fonction de survie

La fonction de survie $S(t)$ représente la probabilité de survivre au moins jusqu'au temps t.

$$S(t) = \mathbb{P}(T \geq t)$$

propriétés

- S(t) = 1 - F(t)

La Fonction de répartition

La fonction de répartition désigne la probabilité que l'évènement d'intérêt ait lieu avant t

$$F(t) = \mathbb{P}(T \leq t)$$

propriétés

- F(t) = 1 - S(t)

La densité

La densité désigne la probabilité que l'évènement d'intérêt ait lieu après t, dans un petit intervalle de temps.

$$f(t) = \lim_{dt \to 0} \frac{\mathbb{P}(t < T \leq t + dt)}{dt}$$

propriétés

- $F(t) = \int_0^t f(s)ds$
- $f(t) = F'(t)$

Taux de risque instantané

Le taux de risque instantané $h(t)$, aussi noté $\lambda(t)$, est la probabilité qu'un évènement survienne dans un petit intervalle de temps après t, sachant qu'il n'a pas eu lieu avant t.

$$h(t) = \lim_{dt->0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + dt | T \geq t)}{dt}$$

Remarques :

$h(t)$ est lié à une unité de temps. Si t est en heure, alors h(t) mesure le risque qu'un événement survienne dans l'heure.
Ce n'est pas une densité donc son intégrale ne vaut pas nécessairement 1.

Risque cumulé

Le taux de risque cumulé est définit par :

$$H(t) = \int_0^t h(s)ds$$

Autres propriétés

Propriétés

- $\lambda(t) = H'(t) = \frac{-S'(t)}{S(t)} = \frac{f(t)}{S(t)}$
- $H(t) = -\ln(S(t))$
- $S(t) = e^{-H(t)} = e^{-\int_0^t \lambda(s)ds}$

Ces 5 fonctions caractérisent la loi de T.
Elles sont inconnues.
On va chercher à les estimer à partir des observations (X_i, δ_i).

Réponse statistique aux problématiques

Pour répondre à la question 1 (comparaison de traitements) : on va travailler avec $S(t)$, que l'on cherchera à estimer.

Pour répondre à la question 2 (facteurs pronostiques) : on va travailler avec le taux de risque instantané $\lambda(t)$

Exercice : loi exponentielle

Calculez les 5 fonctions associés à la loi exponentielle, sachant que le taux de risque instantané est constant : $\lambda(t) = \lambda$

Correction : loi exponentielle

Loi exponentielle

- $S(t) = e^{-\lambda t}$
- $F(t) = 1 - e^{-\lambda t}$
- $f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$
- $\lambda(t) = \lambda$
- $H(t) = \lambda t$

Nous verrons d'autres lois (Weibull, log-Normale) dans le chapitre sur les modèles paramétriques.

Moyenne et variance

La moyenne :

$$\mathbb{E}(T) = \int_0^\infty S(t)dt$$

Le moment d'ordre 2 :

$$\mathbb{E}(T^2) = 2\int_0^\infty tS(t)dt$$

La variance :

$$Var(T) = 2\int_0^\infty tS(t)dt - \left(\int_0^\infty S(t)dt\right)^2$$

Moyenne restreinte

En pratique, on peut rarement estimer la durée moyenne de survie.

$$\mathbb{E}(t) = \int_0^\infty S(u)du$$

On considère alors la moyenne restreinte, i.e le temps moyen de survie sur un intervalle de temps $[0, t]$

$$\mu(t) = \int_0^t S(u)du$$

Que l'on peut estimer par

$$\hat{\mu}(t) = \int_0^t \hat{S}(u)du$$

Quantiles

La fonction quantile de la durée de survie est définie par

$$Q(p) = \inf\{t : 1 - S(t) \geq p\} = \inf\{t : F(t) \geq p\}, \quad 0 < p < 1$$

Si F est strictement croissante et continue, alors :

$$Q(p) = F^{-1}(p) = S^{-1}(1 - p), \quad 0 < p < 1$$

TP :

A partir des données de l'INSEE
`http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/table-mortalite/`

- Affichez la courbe de survie
- Quelle est la probabilité de survivre au moins jusqu'à t ?
- Calculez le temps de vie moyen et médian.
- Quelle est la probabilité de survivre au moins jusqu'à t2, sachant que l'on a survécu jusqu'à t1 ?
- Quelle est la probabilité de mourir aujourd'hui ?
  Calculer $\lambda(t)$

Correction :

Quelle est la probabilité de survivre au moins jusqu'à t2, sachant que l'on a survécu jusqu'à t1 ?
Reponse : $\frac{S(t_2)}{S(t_1)}$
Démonstration :

$$
\begin{aligned}
S(t_2|T > t_1) &= \mathbb{P}(T \geq t_2|T > t_1) \\
&= \mathbb{P}(T \geq t_2|T > t_1) \cdot \mathbb{P}(T \geq t_1) \cdot \frac{1}{\mathbb{P}(T \geq t_1)} \\
&= \mathbb{P}(T \geq t_2 \cap T > t_1) \cdot \frac{1}{S(t_1)} \\
&= \mathbb{P}(T \geq t_2) \cdot \frac{1}{S(t_1)} \\
&= \frac{S(t_2)}{S(t_1)}
\end{aligned}
$$

1. Généralités sur l'analyse de survie
   - Introduction
   - Définitions
   - Censure
   - Propriétés des fonctions de survie
2. Estimation et comparaison des courbes de survie
   - L'estimateur de Kaplan-Meier
   - L'estimateur de Nelson-Aalen
   - Tests de comparaison
3. Le modèle de Cox
   - Selection de variables

Estimation sans censure

Problématique : A partir des observations $(T_i, \delta_i)_{i \in 1..n}$, on cherche à estimer la fonction de survie $S(t)$.

Si les données ne sont pas censurées, la proportion d'individus encore en vie à l'instant t peut être estimée par :

$$\hat{S}_n(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \mathbb{1}_{T_i > t}$$

Pour ce faire, il suffit de trier les temps d'évènement par ordre croissant et de tracer la courbe en escalier (voir au tableau), avec des sauts de $\frac{1}{n}$.
Exemple d'observations : 1, 3, 4, 5.

Estimateur de Kaplan-Meier

Dans le cas des données censurées, la hauteur des sauts n'est plus uniforme. Elle est donnée par l'estimateur de Kaplan-Meier.

Estimateur de Kaplan-Meier

Soit $(t_i)_{i \in 1..n}$ la suite ordonnée des temps d'évènement, alors

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i < t} \left(1 - \frac{d_i}{r_i}\right)$$

avec :
d_i le nombre d'évènements à t_i
r_i le nombre d'individus à risque juste avant t_i

Remarque : C'est l'article de Statistique le plus cité.

Construction de l'estimateur de Kaplan-Meier

$$\begin{aligned} S(t_i) &= \mathbb{P}(T > t_i) \\ &= \mathbb{P}(T > t_i | T > t_{i-1}) \cdot \mathbb{P}(T > t_{i-1}) \\ &= (1 - \mathbb{P}(T \leq t_i | T > t_{i-1})) \cdot \mathbb{P}(T > t_{i-1}) \end{aligned}$$

Or $\mathbb{P}(T \leq t_i | T > t_{i-1})$, c'est la probabilité de mourir dans $]t_{i-1}, t_i]$. On peut l'estimer par le nombre de décès dans cet intervalles divisé par le nombre d'individus à risque, soit $\frac{d_i}{r_i}$. Et il ne reste plus qu'à dérouler le produit sur tous les temps d'évènements.

Variance de l'estimateur de Kaplan-Meier

Définition

L'erreur standard de l'estimateur de Kaplan-Meier est approchée selon la formule de Greenwood, au temps de décès t_i, par :

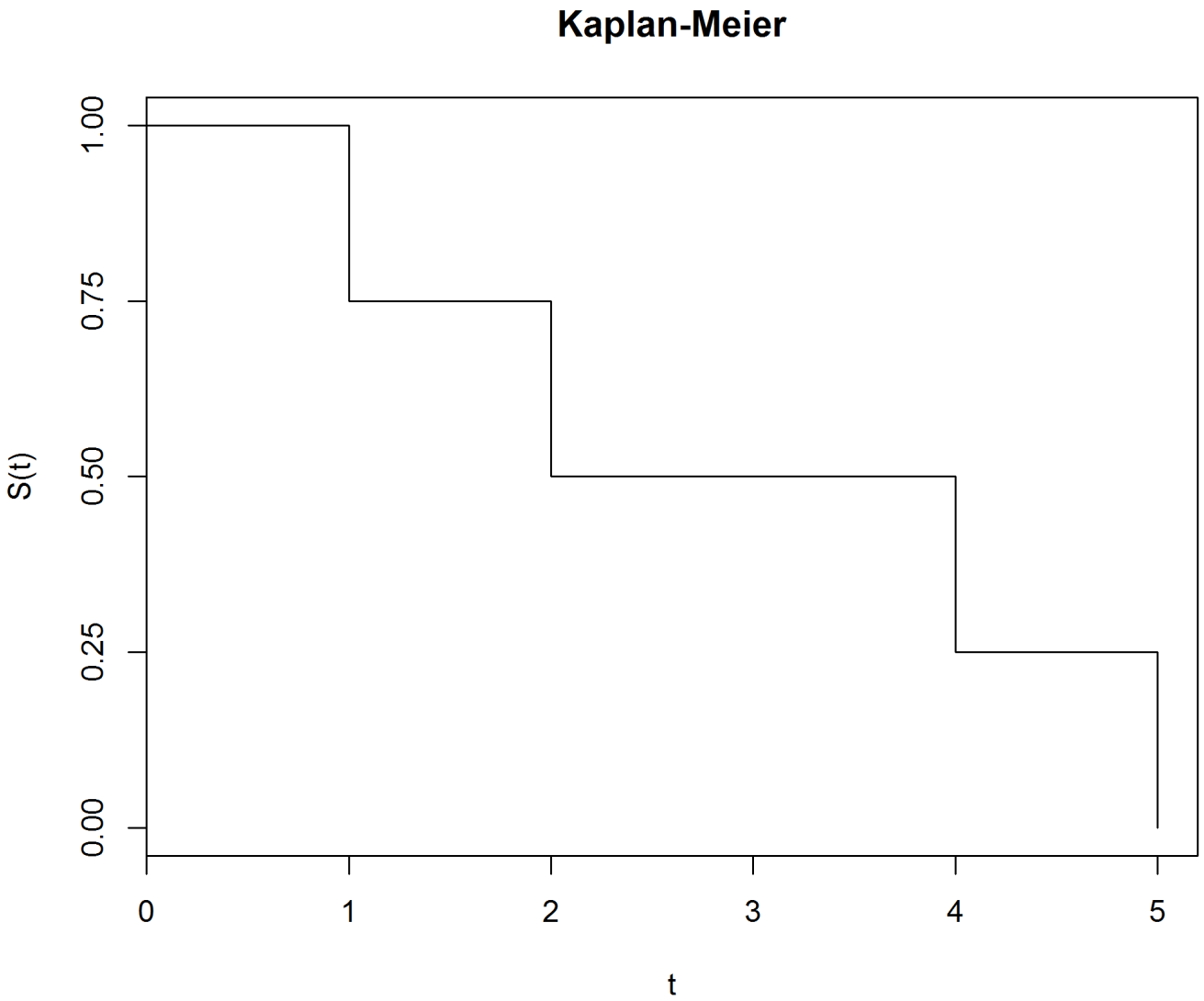
$$\hat{\sigma}\left(\hat{S}(t_i)\right) = \hat{S}(t_i)\sqrt{\sum_{j=1}^{n} \frac{d_j}{r_j(r_j - d_j)}}$$

Exercice

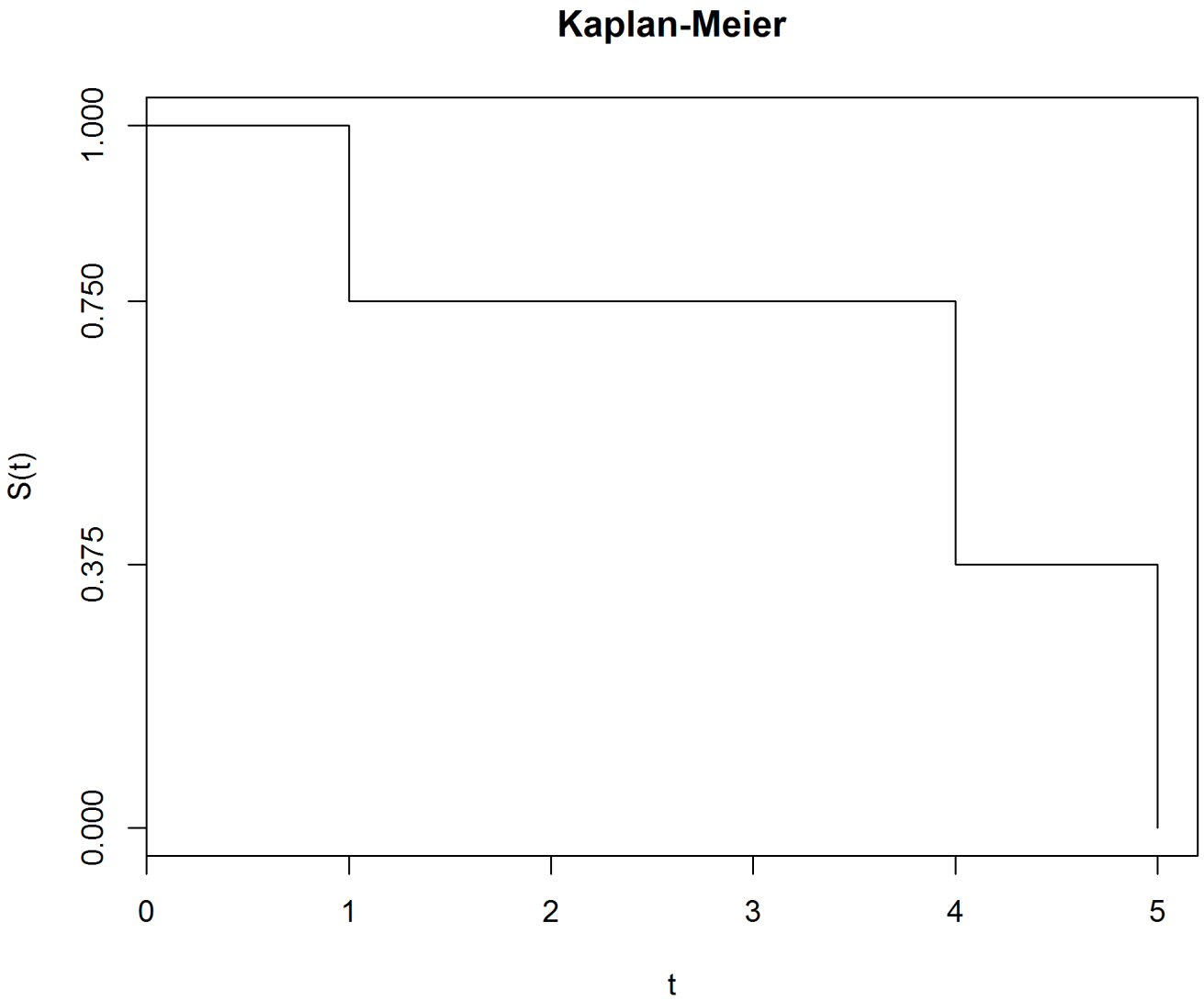
Calculez l'estimateur de Kaplan Meier pour les observations suivantes, où t^+ indique un évènement censuré.

1. $1, 2, 4, 5$
2. $1, 2^+, 4, 5$
3. $1, 2, 3^+, 4, 5$

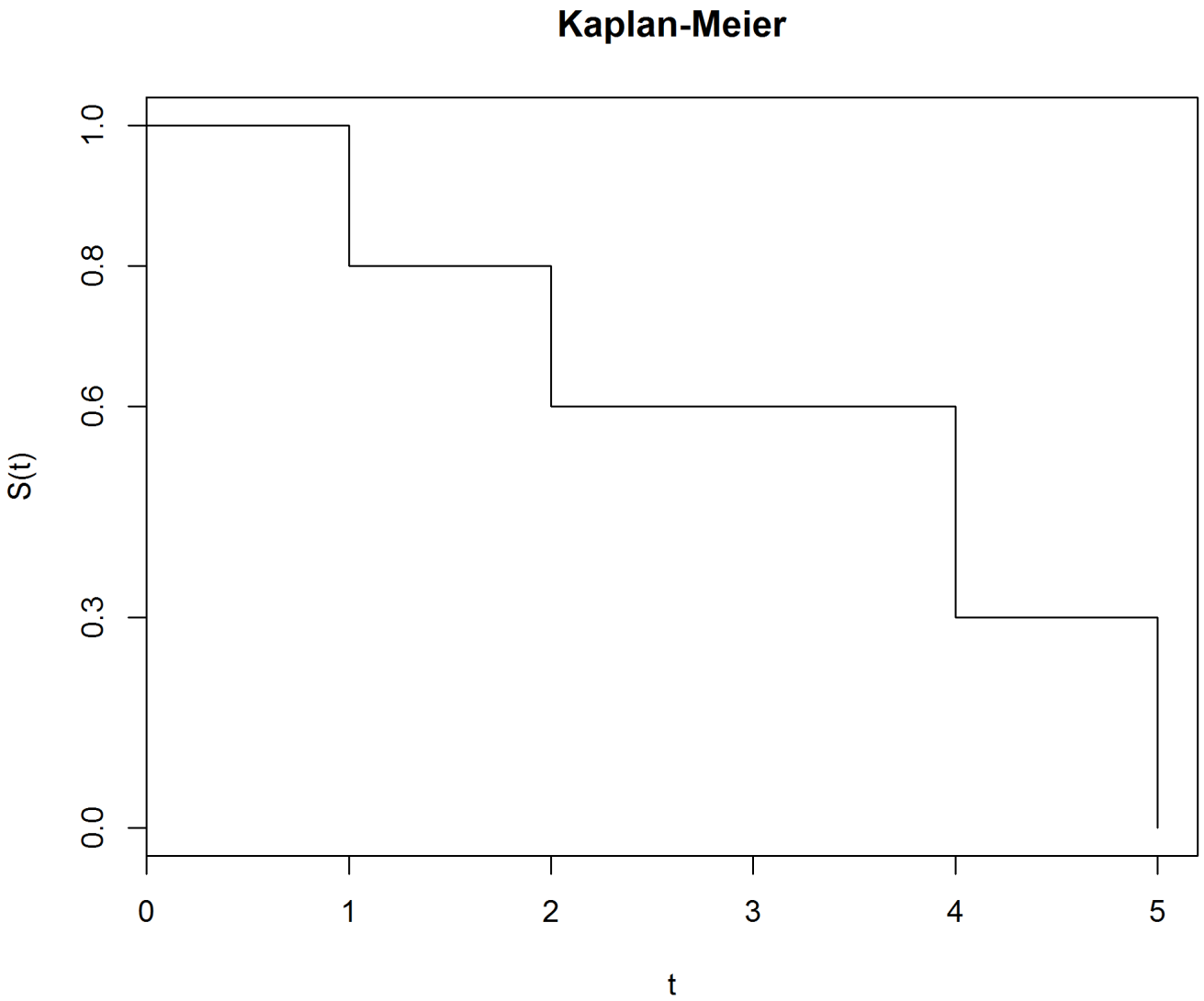
Correction 1 : 1, 2, 4, 5



Correction 2 : $1, 2^+, 4, 5$



Correction 3 : $1, 2, 3^+, 4, 5$



Données sur la Leucémie

Freireich (1963) à observé la durée de rémission (en semaines) de patients atteints de leucémie aiguë, traités soit par placebo soit par 6-mercaptopurine (6-MP)

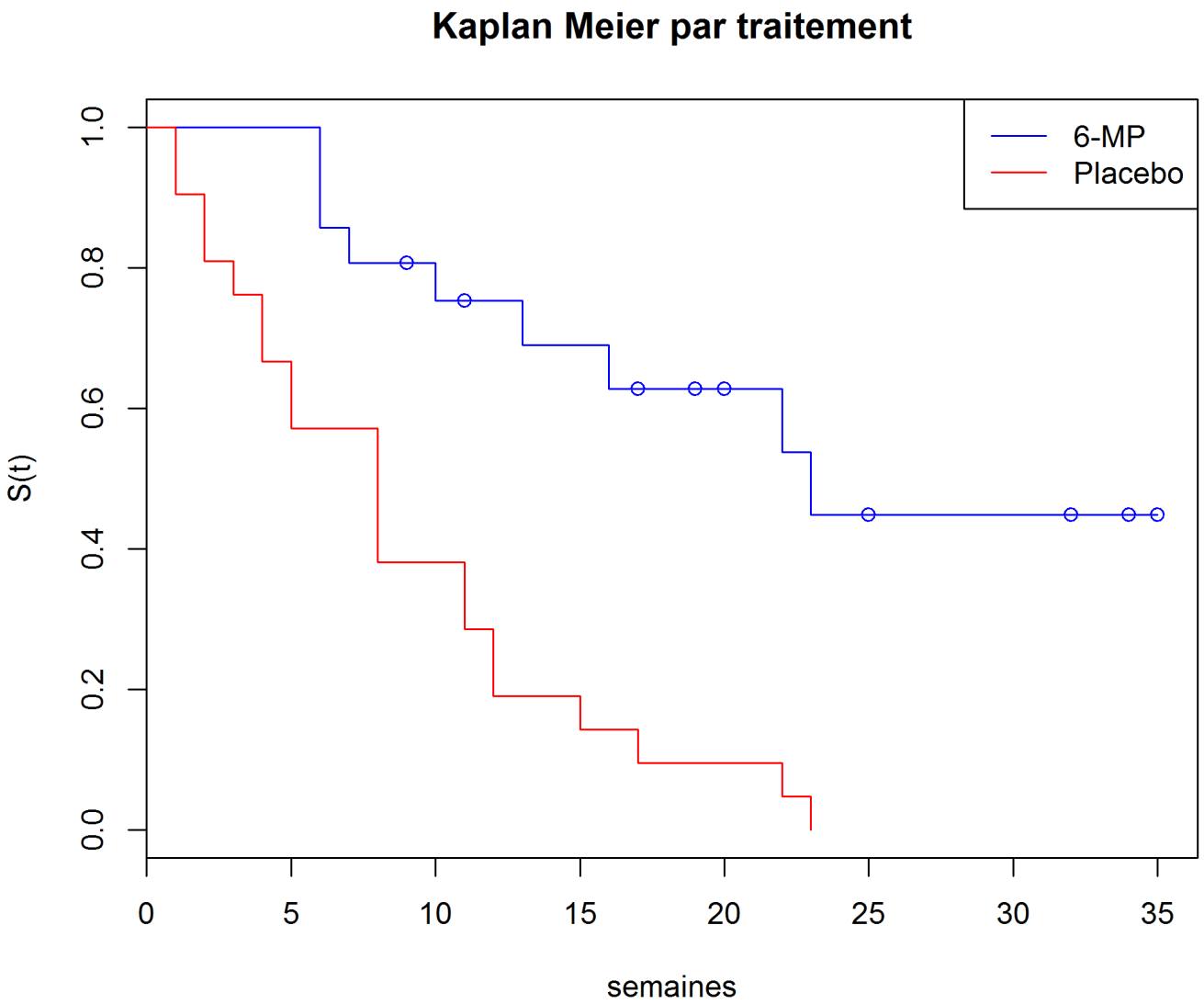
6-MP	$6\ \ 6\ \ 6\ \ 6^+\ \ 7\ \ 9^+\ \ 10\ \ 10^+\ \ 11^+\ \ 13$ $16\ \ 17^+\ \ 19^+\ \ 20^+\ \ 22\ \ 23\ \ 25^+\ \ 32^+$ $32^+\ \ 34^+\ \ 35^+$
Placebo	$1\ \ 1\ \ 2\ \ 2\ \ 3\ \ 4\ \ 4\ \ 5\ \ 5\ \ 8\ \ 8\ \ 8$ $8\ \ 11\ \ 11\ \ 12\ \ 12\ \ 15\ \ 17\ \ 22\ \ 23$

Calculez l'estimateur de Kaplan-Meier pour le groupe traité par 6-MP.

Détail des calculs

durée de rémission observées	rechutes observées en la semaine i	sujets en rémission au début de la semaine i	prob. de ne pas rechuter à la semaine i sachant qu'on est en rémission à la semaine $(i-1)$	prob. d'être en rémission à la semaine i
0	0	21	$21/21 = 1$	1
6	3	21	$18/21$ =0,857	1* 18 /21= 0,857
7	1	17	$16/17 = 0,941$	0,857 * 16/17 =0,807
10	1	15	$14/15 = 0,933$	0,807 * 14/15=0,753
13	1	12	$11/12 = 0,917$	0,753* 11/12= 0,690
16	1	11	$10/11 = 0,909$	0,690*10/11=0,627
22	1	7	$6/7 = 0,857$	0,627*6/7=0,538
23	1	6	$5/6 = 0,833$	0,538*5/6=0,448

Courbes de survie



Estimation du risque cumulé : Breslow

On cherche à estimer le risque cumulé H, défini par :

$$H(t) = \int_0^t \lambda(s)ds$$

Première approche : On utilise la relation $H(t) = -\log(S(t))$.

Définition : Estimateur de Breslow

$$\hat{H}_{Breslow}(t) = -\log(\hat{S}_{KM}(t))$$

Estimation du risque cumulé : Nelson-Aalen

Seconde approche : On estime le taux de hasard (ou risque instantané de décès) en t par

$$\hat{\lambda}(t) = \frac{d_i}{r_i}$$

Définition : Estimateur de Nelson-Aalen

$$\hat{H}_{Nelson_Aalen}(t_i) = \sum_{t_j \leq t_i} \frac{d_j}{r_j}$$

Estimateurs de la moyenne et des quantiles

Estimateur de la moyenne

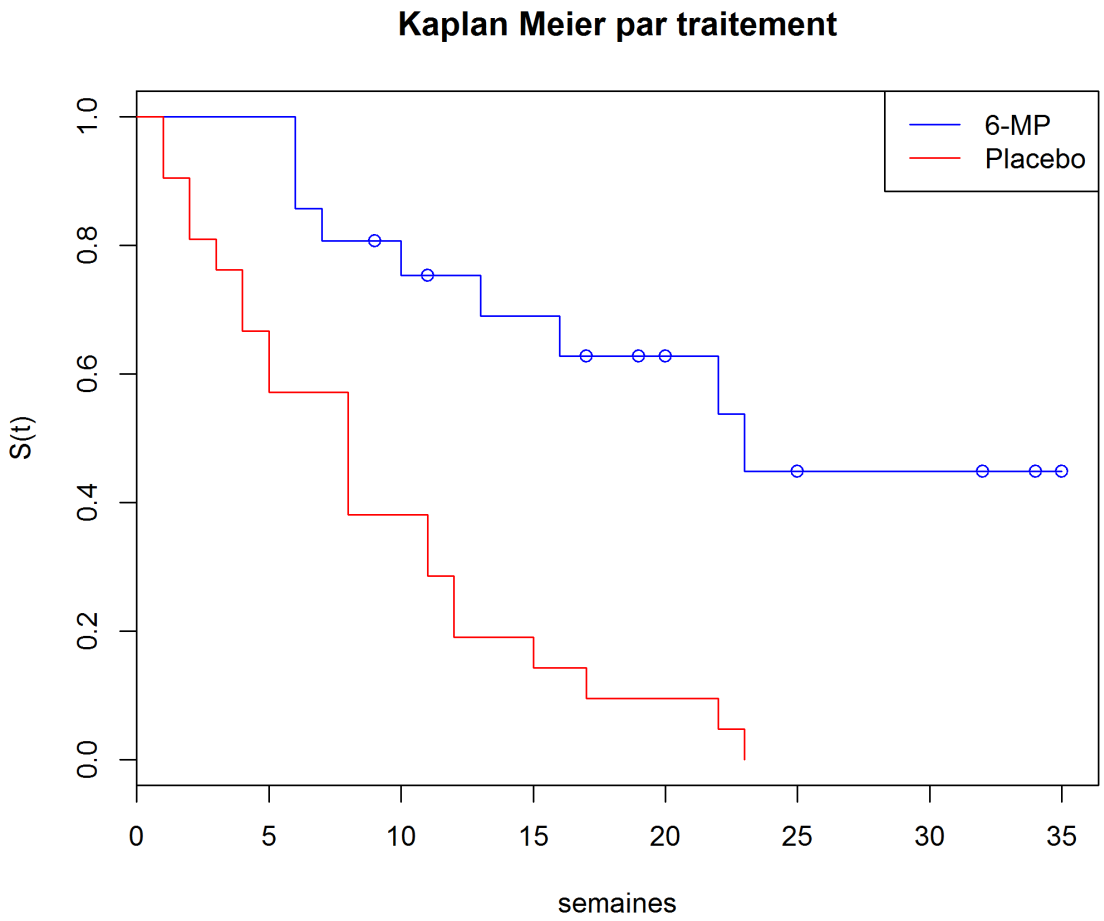
$$\hat{\mathbb{E}}(T) = \int_0^{\infty} \hat{S}_{KM}(t)dt = \sum_{i=1}^{k} \hat{S}_{KM}(t_{i-1})(t_i - t_{i-1})$$

Estimateur d'un quantile

$$\hat{q}_\alpha = \min\{t : 1 - \hat{S}_{KM}(t) \geq \alpha\}$$

Test de comparaison

On souhaite comparer la survie de deux groupes ayant reçu des traitements différents



Test de rangs

Notons S_A et S_B les fonctions de survie des groupes A et B. On souhaite tester

$$(H_0) : S_A = S_B \quad \textit{contre} \quad (H_1) : S_A \neq S_B$$

S'il n'y avait pas de censure, on pourrait utiliser

- Test de Kolmogorov Smirnov (comparaison de lois)
- Test de la somme des rangs
- Test de Mann-Whitney

Test de rangs

Notons S_A et S_B les fonctions de survie des groupes A et B. On souhaite tester

$$(H_0) : S_A = S_B \quad \textit{contre} \quad (H_1) : S_A \neq S_B$$

En présence de censure, on peut utiliser

- Test de Wilcoxon généralisé
- Test du log-rank

Construction des tests

Soient $t_1, \cdots, t_k$ les temps de décès ordonnés des deux groupes A et B réunis. On calcule

$$U = \sum_{i=1}^{k} w_i (d_{B,i} - e_{B,i})$$

avec :

- w_i une pondération dépendant du choix du test
- $d_{B,i}$ le nombre d'évènements observés au temps t_i dans le groupe B
- $e_{B,i}$ le nombre d'évènements attendus au temps t_i dans le groupe B sous H_0, voir slide suivante.

Construction des tests

- le nombre d'évènements attendus au temps t_i dans le groupe B sous H_0 est :

$$e_{B,i} = \frac{R_{B,i}}{R_{A,i} + R_{B,i}}(d_{A,i} + d_{B,i})$$

- $d_{A,i}, d_{B,i}$ le nombre de décès observés en t_i dans les groupes A et B avec $d_i = d_{A,i} + d_{B,i}$
- $R_{A,i}, R_{B,i}$ le nombre d'individus à risque juste avant t_i dans les groupes A et B avec $R_i = R_{A,i} + R_{B,i}$

Statistique de test et zone de rejet

Sous H_0, $\mathbb{E}(U) = 0$ et on a :

$$\frac{U}{\sqrt{V(U)}} \xrightarrow[n\to\infty]{\mathcal{L}} \mathcal{N}(0,1)$$

avec

$$V(u) = \sum_{i=1}^{k} w_i^2 d_i \frac{R_i - d_i}{R_i - 1} \frac{R_{A,i} R_{B,i}}{R_i^2}$$

Statistique de test et zone de rejet

La Statistique de Test est donc

$$T_n = \frac{U^2}{V(u)}$$

avec sous H_0

$$T_n \xrightarrow[n\to\infty]{\mathcal{L}} \mathcal{X}^2(1)$$

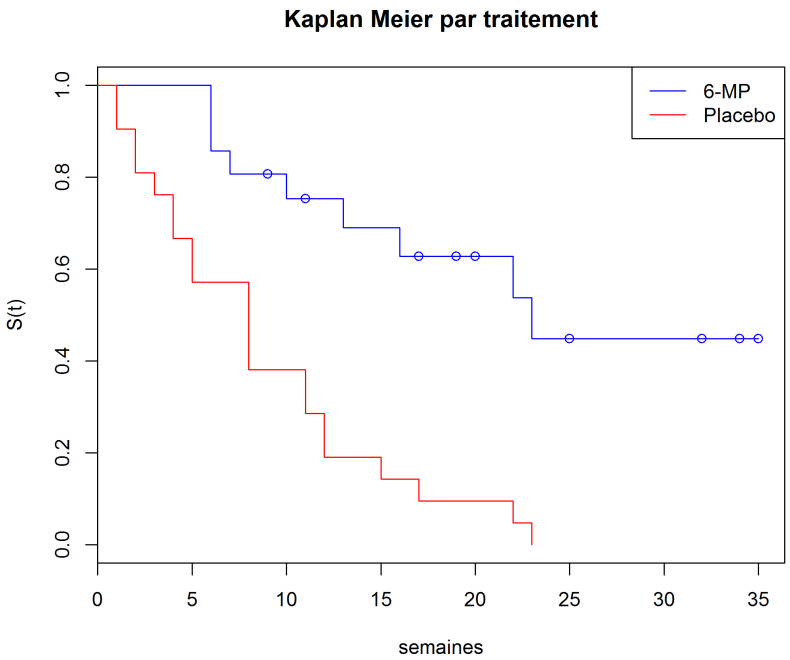
Notons $t_{n,obs}$ la valeur observée de T_n.
Pour un test de niveau α, on rejette H_0 si la p-value $= \mathbb{P}(T_n > t_{n,obs}) \leq \alpha$

Choix des poids

Choix des poids w_i :

- Test du log-rank : $w_i = 1$
- Test de Wilcoxon généralisé (ou Breslow) $w_i = R_i$ (nombre de sujets exposés à t_i. Les décès précoces ont un poids plus important. Utile pour montrer une différence sur les courtes durées de survie.

Application aux données sur la Leucémie



test 1	Khi2	DF	p-value
Log-Rank	16.8	1	0.0000417
Wilcoxon	14.5	1	0.000143

On rejette l'hypothèse H_0. Les deux courbes de survie sont significativement différent au seuil $\alpha = 5\%$. Le traitement 6-MP a un effet positif sur la fonction de survie

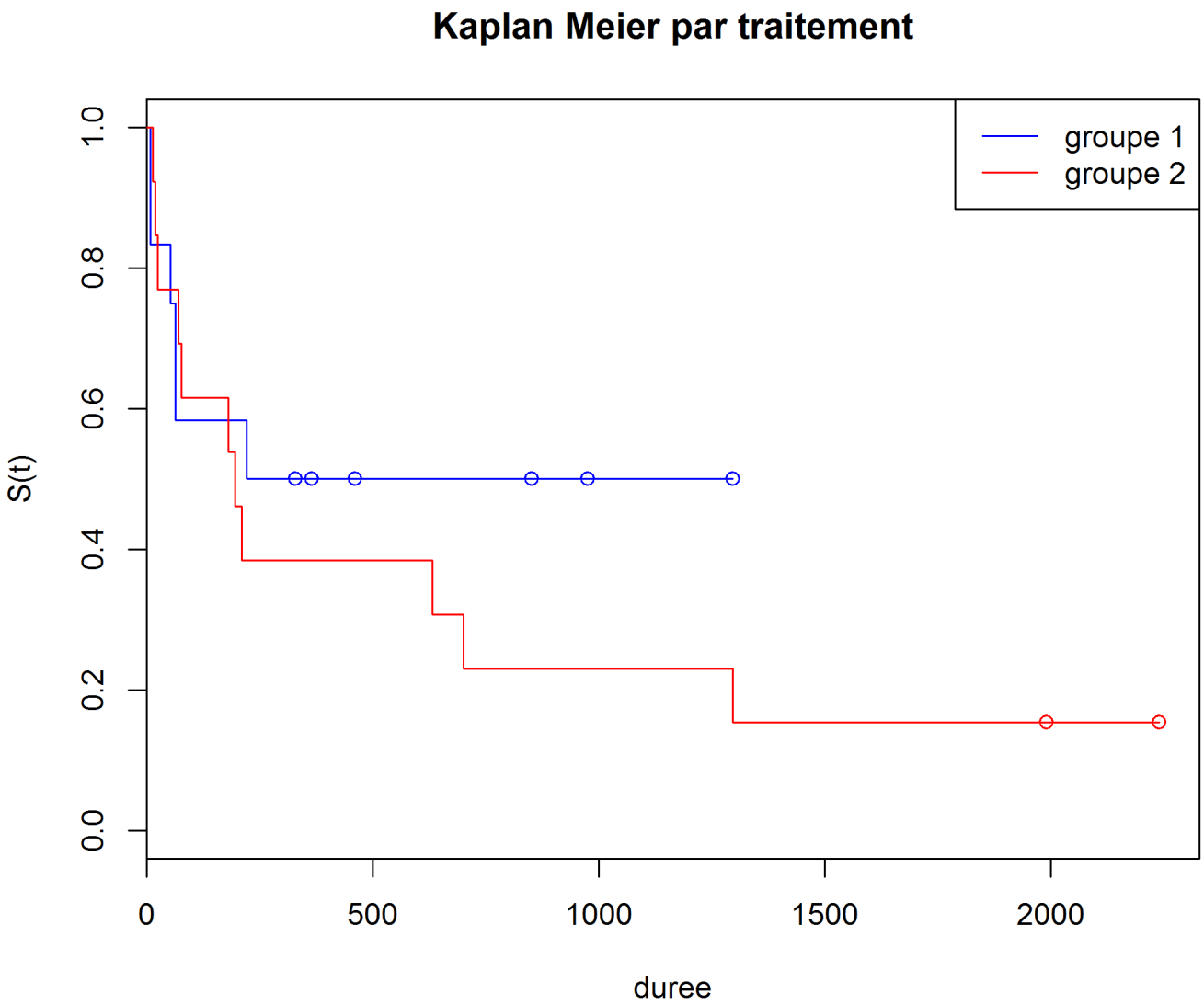
Autre exemple : données de Peto

Durée de survie de deux groupes de patients à qui l'on a administré deux types de traitements. On dispose en plus de la fonction rénale, connue pour influencer la survie.

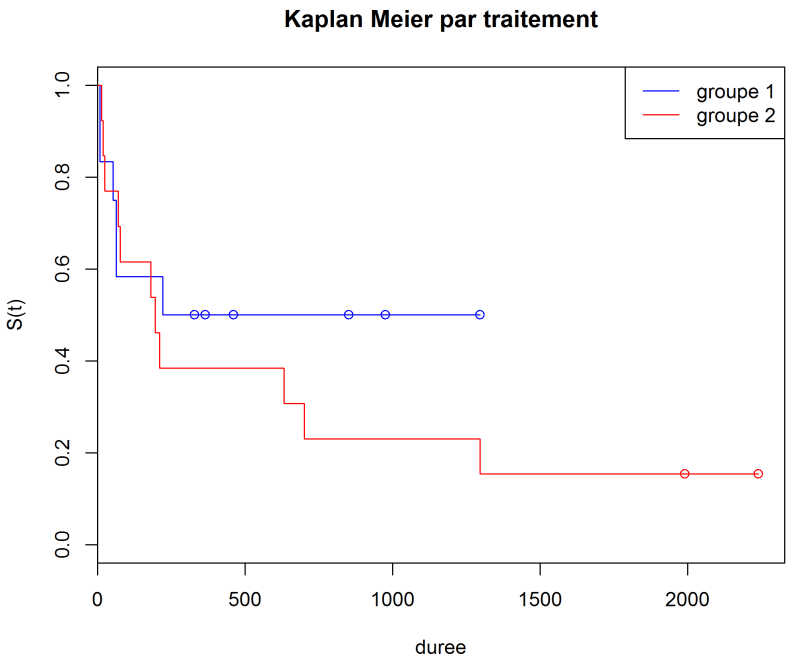
durée de survie	groupe de traitement	fonction rénale	durée de survie	groupe de traitement	fonction rénale
8	1	A	220	1	N
8	1	N	365*	1	N
13	2	A	632	2	N
18	2	A	700	2	N
23	2	A	852*	1	N
52	1	A	1296	2	N
63	1	A	1296*	1	N
63	1	A	1328*	1	N
70	2	N	1460*	1	N
76	2	N	1976*	1	N
180	2	N	1990*	2	N
195	2	N	2240*	2	N
210	2	N			

Fonction rénale N=normale, A=anormale.

Application aux données de Peto



Application aux données de Peto



test 1	Khi2	DF	p-value
Log-Rank	0.8	1	0.383
Wilcoxon	0.2	1	0.692

On ne rejette pas l'hypothèse H_0. Les deux courbes de survie ne sont pas significativement différent au seuil $\alpha = 5\%$. On ne peut pas conclure à un effet du traitement.

Plusieurs facteurs

L'effet du traitement peut être caché par la fonction rénale.
Problème : comment relier la durée de survie d'un patient à plusieurs facteurs pronostiques ? ex : traitement et fonction rénale.

1. Généralités sur l'analyse de survie
   - Introduction
   - Définitions
   - Censure
   - Propriétés des fonctions de survie
2. Estimation et comparaison des courbes de survie
   - L'estimateur de Kaplan-Meier
   - L'estimateur de Nelson-Aalen
   - Tests de comparaison
3. Le modèle de Cox
   - Selection de variables

Définition : Modèle de Cox

$$\alpha(t|X) = \alpha_0(t)e^{(\beta_1 X_1 + \cdots + \beta_p X_p)} = e^{\beta^T X}$$

- $\alpha_0(t)$ le risque de base (baseline) inconnu, dépend du temps mais pas des variables X. C'est donc le même pour tous les individus.
- β les paramètres de régression.

Le risque relatif $e^{\beta^T X}$ est indépendant du temps.

Hypothèses du modèle de Cox

1. Les risques sont proportionnels : le rapport des risque instantané d'évènement (hazard rate) de deux individus est proportionnel.
2. Log-linéarité : le logarithme de $\alpha(t|X)$ est une fonction linéaire en X.

$$\log(\alpha(t|X) = \log(\alpha_0(t)) + \beta^T X)$$

Interprétation et avantages du modèle de Cox

Interprétation et avantages du modèle de Cox :

- $\alpha_0(t|X=0) = \alpha_0(t)$. Le risque de base correspond au risque quand toutes les covariables sont nulles.
- Les paramètres du modèle $\alpha_0(t)$ et β s'estiment de manière indépendante.
- La forme de $\alpha_0(t)$ (et donc de la courbe de survie) n'as pas besoin d'être spécifiée(vs exponentielle ou Weibull). On parle de modèle semi-paramétrique.

Modèle de Cox avec une covariable binaire

Application aux données sur la Leucémie.

$$X = \begin{cases} 0 & \text{si groupe = "placebo"} \\ 1 & \text{si groupe = "6MP"} \end{cases} \qquad \alpha(t|x) = \alpha_0(t)e^{\beta X}$$

Hazard Ratio (rapport des risques) :

$$HR = \frac{\alpha(t|X=1)}{\alpha(t|X=1)} = \frac{\alpha_0(t)e^{\beta}}{\alpha_0(t)} = e^{\beta}$$

Interprétation :
$HR = 1 \Leftrightarrow \beta = 0 \Leftrightarrow$ risque identique pour les deux groupes
$HR > 1 \Leftrightarrow \beta > 0 \Leftrightarrow$ risque plus élevé pour le groupe 6MP
$HR < 1 \Leftrightarrow \beta < 0 \Leftrightarrow$ risque plus faible pour le groupe 6MP

Vraisemblance partielle de Cox

$$\hat{\beta} = \text{argmax} \frac{1}{n} \prod_{i \in D} \frac{\exp(x_i^T \theta)}{\sum_{j \in R_i} \exp(x_j^T \theta)}$$

D ensemble de tous les évènements.
R_i individus à risque à t_i (temps où l'individu i réalise son évènement).

Modèle de Cox avec une variable binaire

Freireich (1963) à observé la durée de rémission (en semaines) de patients atteints de leucémie aiguë, traités soit par placebo soit par 6-mercaptopurine (6-MP)

6-MP	$6\ \ 6\ \ 6\ \ 6^+\ \ 7\ \ 9^+\ \ 10\ \ 10^+\ \ 11^+\ \ 13$ $16\ \ 17^+\ \ 19^+\ \ 20^+\ \ 22\ \ 23\ \ 25^+\ \ 32^+$ $32^+\ \ 34^+\ \ 35^+$
Placebo	$1\ \ 1\ \ 2\ \ 2\ \ 3\ \ 4\ \ 4\ \ 5\ \ 5\ \ 8\ \ 8\ \ 8$ $8\ \ 11\ \ 11\ \ 12\ \ 12\ \ 15\ \ 17\ \ 22\ \ 23$

Quel est le gain apporté par le médicament ?

Modèle de Cox avec une variable binaire

```
library(survival)
library(bpcp)
data("leuk2")
leuk.surv=Surv(leuk2$time,leuk2$status)
fit<-coxph(leuk.surv~ treatment,data=leuk2, method="breslow"
summary(fit)
```

Modèle de Cox avec une variable binaire

```
Call:
coxph(formula = leuk.surv ~ treatment, data = leuk2, method = "breslow")

  n= 42, number of events= 30

                    coef exp(coef) se(coef)     z Pr(>|z|)
treatmentplacebo 1.5092    4.5231   0.4096 3.685 0.000229 ***
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

                 exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
treatmentplacebo     4.523     0.2211     2.027      10.09

Concordance= 0.69  (se = 0.053 )
Rsquare= 0.304   (max possible= 0.989 )
Likelihood ratio test= 15.21  on 1 df,   p=9.615e-05
Wald test            = 13.58  on 1 df,   p=0.0002288
Score (logrank) test = 15.93  on 1 df,   p=6.571e-05
```

Modèle de Cox avec une variable binaire

Le taux de risque instantané des patients traités au 6-MP est 4.5 fois plus petit que celui des patients sous placébo.

Modèle de Cox avec une variable catégorielle

Kidney catheter data
Data on the recurrence times to infection, at the point of insertion of the catheter, for kidney patients using portable dialysis equipment. Catheters may be removed for reasons other than infection, in which case the observation is censored.

patient: id
time: time
status: event status
age: in years
sex: 1=male, 2=female
disease: disease type (0=GN, 1=AN, 2=PKD, 3=Other)

Modèle de Cox avec une variable catégorielle

X est un variable catégorielle à 4 modalités (GN, AN, PKD and Other).

- Si l'on considère que les données sont ordinales :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) e^{X^t \beta}$$

avec $X \in \{0{=}\text{GN}, 1{=}\text{AN}, 2{=}\text{PKD and } 3{=}\text{Other}\}$

- Si les données ne sont pas ordinales, on choisis une référence (ex : GN)

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) e^{\beta_1 \text{AN} + \beta_2 \text{PKD} + \beta_3 \text{Other}}$$

Modèle de Cox avec une variable catégorielle

```
library(survival)
data(kidney)

# categorielle ordinale
kidney$X[kidney$disease=="GN"] <- 0
kidney$X[kidney$disease=="AN"] <- 1
kidney$X[kidney$disease=="PKD"] <- 2
kidney$X[kidney$disease=="Other"] <- 3

# categorielle non ordinale
kidney$GN <- (kidney$disease=="GN")
kidney$AN <- (kidney$disease=="AN")
kidney$PKD <- (kidney$disease=="PKD")
kidney$Other <- (kidney$disease=="Other")
```

Modèle de Cox avec une variable ordinale

```
> coxph(Surv(time,status)~X,data=kidney,method="breslow")
Call:
coxph(formula = Surv(time, status) ~ X, data = kidney, method = "breslow")

    coef exp(coef) se(coef)     z   p
X -0.144     0.866    0.113 -1.27 0.2

Likelihood ratio test=1.62  on 1 df, p=0.203
n= 76, number of events= 58
```

Écrire l'équation associée et donner une prédiction.

Modèle de Cox avec une variable catégorielle

```
> coxph(Surv(time,status)~AN+PKD+Other,data=kidney,method="breslow")
Call:
coxph(formula = Surv(time, status) ~ AN + PKD + Other, data = kidney,
    method = "breslow")

             coef exp(coef) se(coef)     z    p
ANTRUE      0.031     1.032    0.364  0.09 0.93
PKDTRUE    -0.620     0.538    0.531 -1.17 0.24
OtherTRUE  -0.351     0.704    0.354 -0.99 0.32

Likelihood ratio test=2.71  on 3 df, p=0.439
n= 76, number of events= 58
```

Écrire l'équation associée et donner une prédiction.

Variables multiples

Données sur la récidive (Rossi 1980)

- week : week of first arrest after release or censoring; all censored observations are censored at 52 weeks.
- arrest : 1 if arrested, 0 if not arrested.
- fin : financial aid: no yes.
- age : in years at time of release.
- race : black or other.
- wexp : full-time work experience before incarceration: no or yes.
- mar : marital status at time of release: married or not married.
- paro : released on parole? no or yes.
- prio : number of convictions prior to current incarceration.
- educ : level of education: 2 = 6th grade or less; 3 = 7th to 9th grade; 4 = 10th to 11th grade; 5 = 12th grade; 6 = some college.

Variables multiples

```
library(RcmdrPlugin.survival)
data(Rossi)
model <- coxph(Surv(week, arrest) ~
                fin + age + race + wexp + mar + paro + prio,
                data=Rossi)
```

Modèle de Cox avec une variable catégorielle

```
Call:
coxph(formula = Surv(week, arrest) ~ fin + age + race + wexp +
    mar + paro + prio, data = Rossi)

                  coef exp(coef) se(coef)     z       p
finyes         -0.3794    0.6843   0.1914 -1.98  0.0474
age            -0.0574    0.9442   0.0220 -2.61  0.0090
raceother      -0.3139    0.7306   0.3080 -1.02  0.3081
wexpyes        -0.1498    0.8609   0.2122 -0.71  0.4803
marnot married  0.4337    1.5430   0.3819  1.14  0.2561
paroyes        -0.0849    0.9186   0.1958 -0.43  0.6646
prio            0.0915    1.0958   0.0286  3.19  0.0014

Likelihood ratio test=33.3  on 7 df, p=2.36e-05
n= 432, number of events= 114
```

Estimation du risque de base

Le risque de base $\alpha_0(t)$ peut être estimé par une fonction constante par morceaux (estimateur de Breslow)

$$\hat{\alpha_0}(t) = \prod_{i=1}^{k} \frac{d_i}{(t_{i+1} - t_i) \sum_{j \in R_{t_i}} exp(X_j^T \hat{\beta})}$$

avec

- t_i les temps ordonnées d'évènement
- d_i le nombre d'évènements en t_i
- R_{t_i} le nombre d'individus à risque juste avant t_i

$$H_0 : \beta \in \Theta_0, dim(\Theta_0) = q$$
$$H_1 : \beta \in \Theta_1, dim(\Theta_1) = p, q < p$$

Rapport de vraisemblance

$$RV = 2 \log \frac{L_n(\hat{\beta}_{H_1})}{L_n(\hat{\beta}_{H_0})}$$

Converge en loi, sous (H_0), vers un $\mathcal{X}^2_{p-q}$
Pour le RV les modèles doivent êtres emboités.

Selection de variables

Soit $\mathcal{M}_k$ un modèle à k variables.

Akaike information criterion

$$AIC(\mathcal{M}_k) = -2\log(\hat{L}) + 2k$$

Si les modèles sont imbriqués :

+ : minimise l'erreur de prédiction

- : Tendance à choisir un modèle plus grand (ne pénalise pas assez)

Bayesian information criterion

$$BIC(\mathcal{M}_k) = -2\log(\hat{L}) + k\log(n)$$

Si les modèles sont imbriqués :

+ : Critère consistant : trouve le bon modèle

- : ne minimise pas l'erreur quadratique (mauvais en prédiction)

Problème : si on veut tester toutes les combinaisons de variables parmi p, il y a 2^p combinaisons. Quand p est grand (> 10) il faut utiliser d'autres approches. On distingue les méthodes itératives des approches pénalisés.

- forward (ascendante) : On part du modèle sans covariables et on les rajoutes une à une.
- backward (descendante) : On part du modèle complet et on retire les variables une à une.
- stepwise (pas à pas) : méthode forward qui à chaque étape remet en cause les variables déjà introduites.

Validation du modèle de Cox

- Graphe des résidus r_{ci} en fonction du temps : aspect totalement aléatoire autour d'une droite horizontale
- Graphe de $\log(\hat{H}(t))$ en fonction de $\log(\hat{S}(t))$ pour chaque groupe : les courbes doivent être parallèles
- Cumulative hazard plot, on trace $\hat{H}(r_{ci}) = -\log(\hat{S}_{KM}(r_{ci})$ en fonction de r_{ci} : aspect aléatoire autour de la bissectrice $y = x$
- Martingale residuals : graphe de $\delta_i - r_{ci}$: aspect aléatoire autour de la droite $y = 0$

Validation du modèle de Cox

- Graphe des réesidus en fonction de chaque variable explicative X_j : aspect totalement aléatoire autour d'une droite horizontale

- Recherche de sujets marginaux : estimation $\hat{\beta}^{-i}$ sans le sujet i puis graphe de $\hat{\beta} - \hat{\beta}^{-i}$ en fonction du temps

En pratique : Toutes ces méthodes (empiriques) pour étudier l'adéquation du modèle ne sont que partiellement satisfaisantes. Ces problèmes sont encore en cours d'étude.

Modèle de Cox stratifié

Si une covariable ne vérifie pas l'hypothèse de risques proportionnels, une solution consiste à transformer cette variable en variable qualitative, puis à faire une stratification au lieu de l'inclure dans le modèle de Cox.
En pratique, la variable est découpée en classes afin de définir plusieurs strates ou groupes dans la population. Puis, le modèle de Cox est ajustée sur les autres variables explicatives dans chaque strate.