Méthodes d’analyse biostatistique projet 2 (date limite : le 21 novembre)

Wen, Zehai; Li, Qingyue

2023-11-21 11:48:34-05:00

Exercice 1a

Décrivez brièvement les variables du jeu de données `diabetic` dans la bibliothèque `survival` en R. Quelle était une question de recherche menant à cette collecte de données ?

Solution Selon `https://www.mayo.edu/research/documents/diabeteshtml/DOC-10027460/` et la commande `print(names(diabetic))`, les noms et les descriptions sont suivants :

- **ID** : Il est utilisé pour distinguer les participants.
- **laser** : Il s'agit du type de traitement laser reçu : $1 =$ xenon, $2 =$ argon.
- **age** : Il s'agit de l'âge auquel le diabète a été diagnostiqué chez le patient.
- **eye** : Il s'agit d'un facteur avec des niveaux de gauche et de droit.
- **trt** : Il s'agit du groupe de traitement : $0 =$ contrôle, $1 =$ laser.
- **risk** : Il s'agit de classer les participants dans les groupes de risques différents. Ce facteur a de niveaux de 6 à 12 où 6 représente le groupe avec risque le plus petit.
- **time** : Il s'agit du nombre de jours du début de la recherche à la cécité ou à la dernière observation.
- **status** : Il s'agit d'une variable binaire pour indiquer si une perte de vision s'est produite au cours de la période d'étude, où 0 signifie qu'on ne perd pas de vision et 1 pour le contraire.

Ces données proviennent d'une étude d'analyse de la survie de patients atteints de rétinopathie diabétique à haut risque, conçue pour évaluer l'efficacité du traitement au laser dans le ralentissement de la progression de la cécité. ////

Exercice 1bc

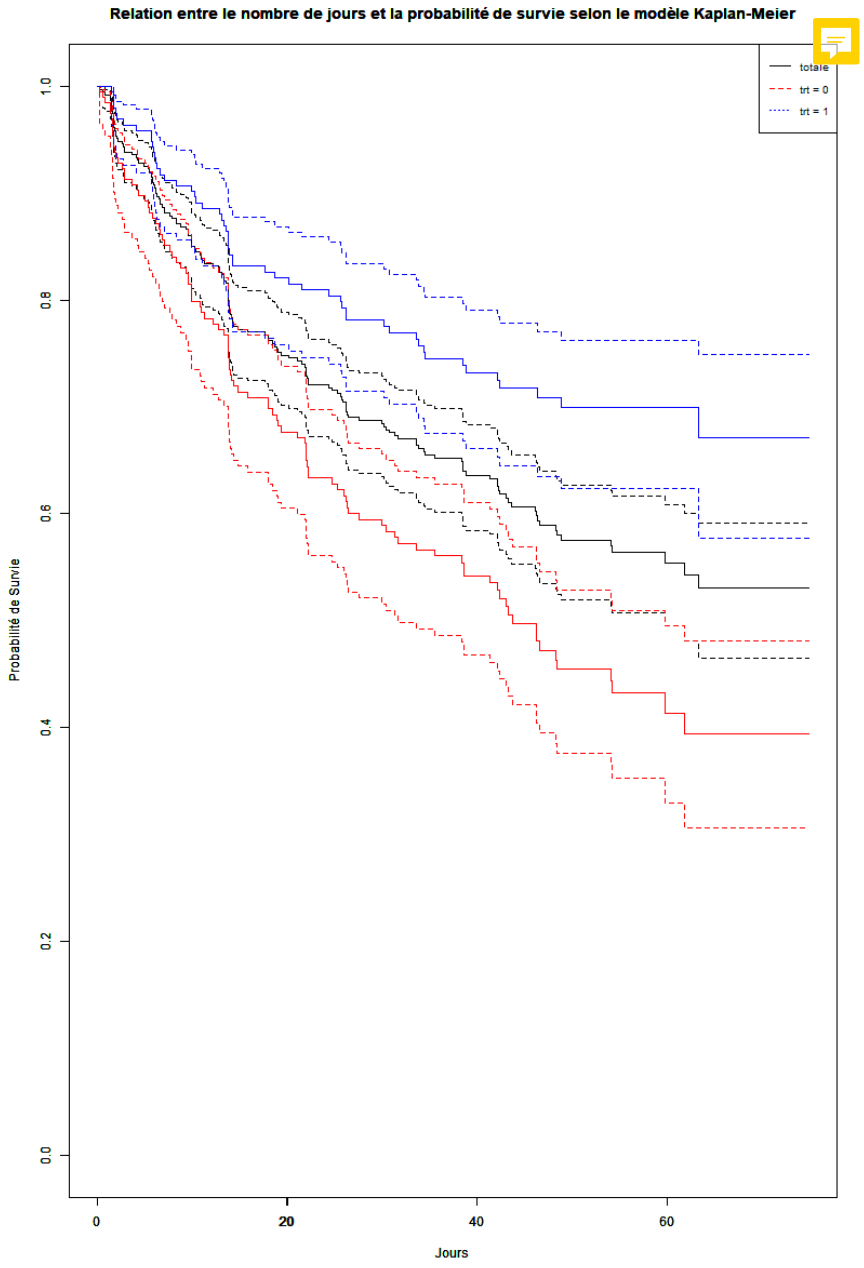
Produisez un graphique de Kaplan-Meier utilisant l'échantillon entier, le groupe de `trt = 0` et le groupe de `trt = 1` pour le temps jusqu'à devenir aveugle. Décrivez le courbe de survie dans vos mots.

Solution On obtient un graphique montrant la probabilité de survie pour l'ensemble de l'échantillon depuis le début du traitement jusqu'à la cécité (définie comme une baisse de l'acuité visuelle à $\frac{5}{200}$). Le graphique en R comporte trois courbes qui représentent la probabilité de survie de l'échantillon entier (représenté en noir), du groupe non traité (représenté en rouge, `trt = 0`) et du groupe traité (représenté en bleu, `trt = 1`).

```
result.km <- survfit(Surv(time, status) ~ 1, conf.type="log-log")
plot(result.km, xlab = "Jours", ylab = "Probabilite de Survie",
main = "Relation entre le nombre de jours et la probabilite de survie selon le
   modele Kaplan-Meier")
result.kmtrt0 <- survfit(Surv(time[trt == 0], status[trt == 0]) ~ 1,
   conf.type="log-log")
par(new=TRUE)
plot(result.kmtrt0, xlab = "Jours", ylab = "Probabilite de Survie",
main = "Relation entre le nombre de jours et la probabilite de survie selon le
   modele Kaplan-Meier", col = "red")
result.kmtrt1 <- survfit(Surv(time[trt == 1], status[trt == 1]) ~ 1,
   conf.type="log-log")
par(new=TRUE)
```

```
plot(result.kmtrt1, xlab = "Jours", ylab = "Probabilite de Survie",
main = "Relation entre le nombre de jours et la probabilite de survie selon le
   modele Kaplan-Meier", col = "blue")
legend("topright", legend=c("totale","trt = 0", "trt = 1"), col=c("black","red",
   "blue"), lty=1:5, cex=0.8)
```

Le plot est :



Les courbes, avec les bornes d'intervalles de confiance à 95%, commencent à 1 (c'est-à-dire, une probabilité de survie de 100%) et diminue progressivement. Par conséquent, il y a plus de risques de devenir aveugle au fil du temps. On remarque aussi que les courbes ne sont pas lisses : on ajoute information chaque fois qu'un événement se produit. Le graphique montre aussi qu'il y a suffisamment de preuve statistique pour dire que le traitement aide à retarder l'apparition de la cécité parce que la courbe de survie du groupe traité est significativement plus élevée que celle du groupe contrôle à la plupart des moments. ////

Exercice 1d

Pour le groupe `trt = 0`, trouvez le temps médian de survie et construisez un intervalle de confiance à 95% pour le temps médian de survie.

Solution On procède en R, commençant d'abord par un sous-ensemble des données `subsetdata` en filtrant les patients avec `trt == 0` de l'ensemble de données `diabetic` à l'aide de la fonction `subset`. Ensuite, on utilise la fonction `survfit` pour estimer la durée de survie médiane de ce sous-ensemble et l'intervalle de confiance à 95% correspondant.

```
subset_data <- subset(diabetic,trt == 0)
fit <- survfit(Surv(time,status) ~ 1,data=subset_data, conf.type="log-log")
result.km<-fit
print(result.km)
```

La réponse est :

```
Call: survfit(formula = Surv(time, status) ~ 1, data = subset_data,
    conf.type = "log-log")

      n events median 0.95LCL 0.95UCL
[1,] 197 101  43.7  31.6  59.8
```

On conclut que, chez les patients n'ayant pas reçu de traitement (`trt = 0`), la durée médiane de survie est de $43,7$ jours. Un intervalle de confiance à 95% pour la durée médiane de survie a une limite inférieure de $31,6$ jours et une limite supérieure de $59,8$ jours. ////

Exercice 1e

Faites un test de Log-Rank pour comparer les deux groupes `trt = 0` et `trt = 1`. Discutez les résultats.

Solution On effectue un test de Log-Rank :

```
result.logrank <- survdiff(Surv(time, status) ~ trt, data = diabetic)
print(result.logrank)
```

La réponse est :

```
Call:
survdiff(formula = Surv(time, status) ~ trt, data = diabetic)

      N Observed Expected (O-E)^2/E
trt=0 197   101    71.8    11.9
trt=1 197    54    83.2    10.3
      (O-E)^2/V
trt=0    22.2
trt=1    22.2

Chisq= 22.2 on 1 degrees of freedom, p= 2e-06
```

Comme la p-valeur est 2×10^{-6}, qui est bien inférieure à $0,05$, la différence de temps avant la cécité entre les deux groupes de traitement est statistiquement significative. Dans ce cas, le rapport de risque entre le groupe

`trt=1` et le groupe `trt=0` est plus petit que 1. Il y a donc suffisamment de preuve statistique pour dire que le traitement au laser peut diminuer le risque de cécité. Cela implique que le traitement au laser peut être une intervention efficace pour retarder la perte de vision chez les patients diabétiques. ////

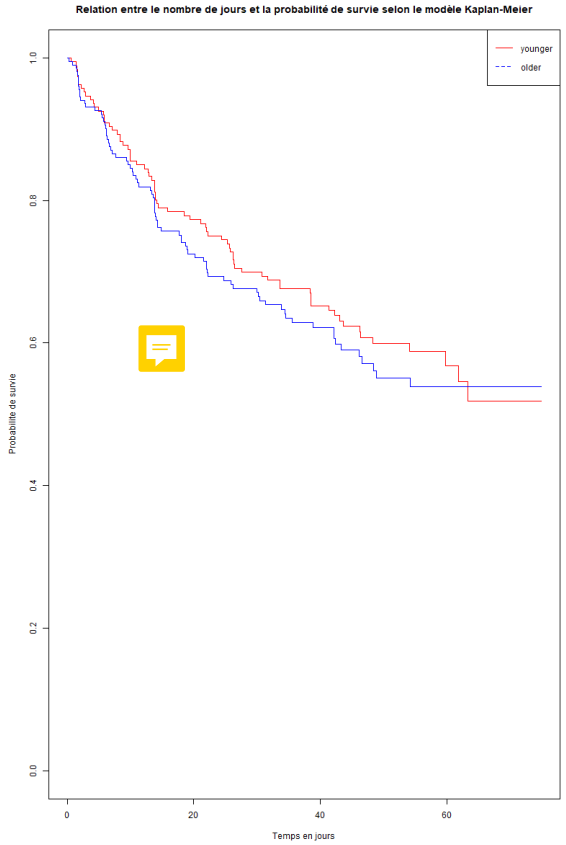
Exercice 1f

On se demande si d'autres variables dans le jeu de données pourraient être des facteurs confondants, et si l'on devrait stratifier le test du Log-Rank sur l'une de ces variables. À partir de statistiques descriptives, de graphiques et/ou d'arguments adaptés au contexte de l'étude, discuter de laquelle des variables du jeu de données risque d'agir comme facteur confondant et reproduire le test du Log-Rank stratifié pour cette variable.

Solution Dans la vie quotidienne, on trouve que des personnes âgées ont plus grande probabilité de devenir aveugle. On soupçonne naturellement que l'âge soit un facteur confondant qui influence la durée jusqu'à la cécité. On analyse donc la variable `age`. Afin de confirmer cette intuition, on classe les patients en deux groupes, `younger` et `older`, selon si l'âge du patient soit inférieur ou supérieur à l'âge médian et trace les courbes de Kaplan-Meier pour ces deux groupes.

```
median_age <- median(diabetic$age, na.rm = TRUE)
diabetic$age_group <- ifelse(diabetic$age <= median_age, "younger", "older")
result.kmage <- survfit(Surv(time, status) ~ age_group, data = diabetic)
plot(result.kmage, main = 'Courbe de Kaplan-Meier', xlab = 'Temps en jours',
   ylab = 'Probabilite de survie', col = c("red", "blue"))
```

Le plot est :



On soupçonne donc que l'âge est à moins un bloc parce que la probabilité de survie soit plus élevée pour le

groupe `younger` que pour le groupe `older`. On effectue le test de Log-Rank stratifié pour les deux groupes d'âge.

```
survdiff(Surv(time, status) ~ trt + strata(age), data = diabetic)
```

Le résultat est :

```
Call:
survdiff(formula = Surv(time, status) ~ trt + strata(age), data = diabetic)

      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
trt=0 197   101    71.9    11.8    23.4
trt=1 197    54    83.1    10.2    23.4

   Chisq= 23.4 on 1 degrees of freedom, p= 1e-06
```

Comme la p-valeur est 10^{-6}, il y a une différence significative dans le délai de cécité entre les deux groupes de traitement. Même après stratification par âge, il existe encore une différence significative dans le risque de cécité entre le groupe `trt=1` et le groupe de `trt=0`. On conclut que les patients du groupe de `trt=1` ont une probabilité de cécité plus faible que les patients du groupe `trt=0`.

En conclusion, l'âge est un facteur important influençant la durée à la cécité et qu'il doit être pris en compte lors de l'élaboration des stratégies de traitement. Dans tous les deux groupes d'âges, le traitement de laser diminue toujours le risque de cécité. ////

Exercice 2a

Pour le jeu de données `rotterdam` dans la bibliothèque `survival` en R, on s'intéresse par l'association entre les variables explicatives `age`, `meno`, `sizes`, `grade`, `notes` et `chemo`, et la variable de réponse le temps jusqu'à une récidive du cancer au sein. Ajustez un modèle de Cox pour cela et rapporter les rapports de risque pour toutes les variables explicatives avec leurs intervalles de confiance (à 95% ?).

Solution On ajuste le modèle de Cox :

```
library(survival)
data(rotterdam)
attach(rotterdam)
resultat.cox <- coxph(Surv(rtime, recur) ~ age + meno + size + grade + nodes +
   chemo, data = rotterdam)
print(summary(resultat.cox))
```

La réponse est :

```
Call:
coxph(formula = Surv(rtime, recur) ~ age + meno + size + grade +
   nodes + chemo, data = rotterdam)

  n= 2982, number of events= 1518

             coef exp(coef) se(coef) z Pr(>|z|)
age     -0.014194 0.985906 0.003481 -4.077 4.56e-05 ***
meno     0.179756 1.196925 0.088210 2.038 0.0416 *
size20-50 0.368943 1.446205 0.057965 6.365 1.95e-10 ***
```

```
size>50  0.641656 1.899624 0.087968 7.294 3.00e-13 ***
grade    0.365566 1.441329 0.064432 5.674 1.40e-08 ***
nodes    0.077162 1.080217 0.004580 16.847 < 2e-16 ***
chemo   -0.116355 0.890159 0.070594 -1.648 0.0993 .
---
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

        exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
age        0.9859   1.0143  0.9792  0.9927
meno       1.1969   0.8355  1.0069  1.4228
size20-50 1.4462   0.6915  1.2909  1.6202
size>50   1.8996   0.5264  1.5988  2.2571
grade      1.4413   0.6938  1.2703  1.6353
nodes      1.0802   0.9257  1.0706  1.0900
chemo      0.8902   1.1234  0.7751  1.0222

Concordance= 0.678 (se = 0.007 )
Likelihood ratio test= 468.6 on 7 df, p=<2e-16
Wald test            = 589.9 on 7 df, p=<2e-16
Score (logrank) test = 647.9 on 7 df, p=<2e-16
```

Les résultats suivants montrent l'effet de chaque variable sur le risque de récidive, exprimé en rapport de risque :

- **Âge (age)** : le rapport de risque était $0,9859$, indiquant une diminution légère (environ $\frac{1}{0.9859} - 1 \approx 1,4\%$) du risque de récidive pour chaque année d'âge supplémentaire. Cet effet est significatif (valeur $p < 0,05$). L'intervalle de confiance à 95% est de $0,9792$ à $0,9927$.
- **Statut ménopausique (meno)** : le rapport de risque est $1,1969$, signifiant que les patientes ménopausées ont un risque de récidive environ 20% plus élevé que les patientes non ménopausées. Cet effet est également significatif (valeur $p < 0,05$). L'intervalle de confiance à 95% était compris entre $1,0069$ et $1,4228$.
- **Taille de la tumeur (taille 20-50 et taille >50)** : de[illegible]meurs plus grandes ($20 - 50$mm et > 50mm) ont été associées à un risque accru de récidive, avec des rapports de risques de $1,4462$ et $1,8996$ respectivement. Les intervalles de confiance sont respectivement de $1,2909$ à $1,6202$ et de $1,5988$ à $2,2571$. Ces effets sont significatifs (valeur $p < 0,05$). Cela suggère que plus la tumeur soit importante, plus son impact sur le risque de récidive est grand, et que cet impact est relativement certain.
- **Grade pathologique (grade)** : le rapport de risque était $1,4413$, indiquant que les tumeurs de grade supérieur sont associées à un risque plus élevé de récidive. Cet effet est aussi significatif (valeur $p < 0,05$). L'intervalle de confiance à 95% est compris entre $1,2703$ et $1,6353$.
- **Nombre de ganglions lymphatiques atteints (nodes)** : le rapport de risque était $1,0802$, chaque ganglion supplémentaire atteint augmentant le risque de récidive d'environ 8%. Cet effet est hautement significatif (valeur $p < 0,001$). L'intervalle de confiance à 95% est compris entre $1,0706$ et $1,0900$.
- **Chimiothérapie (chemo)** : le rapport de risque était $0,8902$, indiquant un risque légèrement plus faible de récidive chez les patients recevant une chimiothérapie. Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative (valeur $p = 0,0993$). L'intervalle de confiance à 95% est compris entre $0,7751$ et $1,0222$.

On note aussi que l'ensemble des données comprenait 2982 patientes avec 1518 événements (récidive du cancer du sein). La cohérence (concordance) du modèle était de $0,678$, ce qui signifie que la précision de la prédiction du modèle était modérée. ////

Exercice 2b

Nommez l'hypothèse importante du modèle de Cox. Expliquez sans le faire comment on peut vérifier cette hypothèse.

Solution Le modèle de Cox fait une hypothèse que le rapport de risque entre les individus des groupes de traitements et du groupe de contrôle est constant pour tout temps et que la constante de proportionnalité ne dépend que les conditions des groupes. Cela signifie que l'ampleur relative du risque entre les individus ne change pas au fil du temps. Afin de vérifier cette hypothèse, il s'agit tout simplement d'observer si des courbes de fonctions hasard sont proportionnelles en tout temps ou non dans un plot. Pour une méthode non graphique, on peut aussi utiliser les résidus de Schoenfeld. ////

Exercice 2c

Décrivez dans vos mots les trois tests statistiques discutés en Sections 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3 du livre "Applied Survival Analysis Using R" de Moore (2016) pour les coefficients dans le modèle de Cox. Comme dans la Section 5.3., dans un deuxième temps, discutez/comparez entre les trois tests leurs avantages et inconvénients. Cette réponse devrait consister en environ 8 à 12 lignes max au total.

Solution Écrire $h_i(t_j)$ pour le hasard de patient i au temps d'échec t_j. Si l'hypothèse de proportionnalité est vraie, on peut écrire $h_i(t_j) = h_0(t_j)\psi_i = h_0(t_j)e^{z_i\beta}$ où h_0 est le hasard de référence, $z_i \in \{0, 1\}$ selon si le patient i est dans le groupe de traitement ou le groupe de contrôle et β est le paramètre à estimer. La vraisemblance partielle est définie par $L(\beta) = \prod_{k=1}^{D} \frac{\psi_i}{\sum_{l\in R_k}\psi_l}$ où D est le nombre d'échecs et R_k est l'ensemble des patients à risque au temps t_k. On teste l'hypothèse nulle $H_0 : \beta$ 0. Fixer un niveau $\alpha \in (0, \frac{1}{2})$. Écrire $l = \ln(L)$, $S = l'$, $I = -l''$ et soit $\hat{\beta} \in \arg\max_\beta L(\beta)$. Le test de Wald rejette H_0 si $\left|\hat{\beta}\sqrt{I(\hat{\beta})}\right| > z_{\frac{\alpha}{2}}$. Le test du score rejette H_0 si $\left|\frac{S(0)}{\sqrt{I(0)}}\right| > z_{\frac{\alpha}{2}}$. Le test du ratio vraisemblance rejette H_0 si $\left|2(l(\hat{\beta}) - l(0))\right| > \chi^2_{\frac{\alpha}{2},1}$. Si on ne peut pas obtenir $\hat{\beta}$, il faut utiliser le test du score. Supposons à partir de maintenant qu'on a obtenu $\hat{\beta}$. Le résultat du test du ratio vraisemblance a un avantage par rapport aux deux autres tests qu'il est invariant contre les transformations monotones. Si l'invariance n'est pas nécessaire, alors le test de Wald est plus commun et plus facile à calculer. ////

Exercice 3a

Pour le jeu de données `datasurv.txt`, écrire $t_1 < \cdots < t_D$ pour tous les temps distincts d'échec, n_i pour le nombre de sujets à risque au temps t_i et d_i pour le nombre d'échecs au temps t_i. Comme les patients à risque inclut ceux qui ont eu un échec, on a $n_i \geqslant d_i \geqslant 1$ pour tout i. On définit $q_i = \frac{d_i}{n_i}$ et $S(t) = \prod_{t_i\leqslant t}(1 - q_i)$ pour tout $t \in \{1, \cdots, t_D\}$. Produisez un tableau de valeurs de t_i, n_i, d_i, q_i et $S(t_i)$.

Solution On produit le tableau automatiquement en R :

```
library(survival)
donnee <- read.delim("datasurv.txt", header = TRUE)
attach(donnee)
max_jour <- 500
t <- seq(max_jour)
n <- rep(0, max_jour)
d <- rep(0, max_jour)
```

```
q <- rep(0, max_jour)
S <- rep(0, max_jour)
n[1] <- sum(time_days >= 1)
S[1] <- 1

for (i in 2:max_jour) {
  n[i] <- sum(time_days >= i)
  if (i %in% time_days) {
    d[i] <- sum(event[which(time_days == i)])
  }
  q[i] <- d[i] / n[i]
  S[i] <- S[i-1] * (1 - q[i])
}

tableau_a_remettre <- data.frame(
  cbind(t[sort(time_days[event == 1])],
        n[sort(time_days[event == 1])],
        d[sort(time_days[event == 1])],
        q[sort(time_days[event == 1])],
        1 - q[sort(time_days[event == 1])],
        S[sort(time_days[event == 1])]))
names(tableau_a_remettre) <- c("t", "n", "d", "q", "1-q", "S")
print(tableau_a_remettre)
```

Le résultat produit par l'ordinateur est :

t	n	d	q	$1-q$	S
196	18	1	0.0556	0.9444	0.9444
258	13	1	0.0769	0.9231	0.8718
262	12	1	0.0833	0.9167	0.7991
375	5	1	0.2000	0.8000	0.6393
377	3	1	0.3333	0.6667	0.4262
409	2	1	0.5000	0.5000	0.2131

Le calcul est complet. ////

Exercice 3bc

En R, réalisez un graphique de q en fonction de t pour $t \in \{1, \cdots, 500\}$. Ici, $q(t) = q_i$ dans exercice 3a si $t \in \{1, \cdots, t_D\}$ et $q(t) = 0$ autrement. Finalement, lissez cela utilisant le noyau d'Epanechnikov avec un paramètre de lissage 5. Plus précisément, on définit le noyau d'Epanechnikov comme $K(u) = \frac{3}{4}(1-u^2)\chi_{[-1,1]}(u)$ pour tout $u \in \mathbb{R}$ et on définit la fonction de lissage comme :

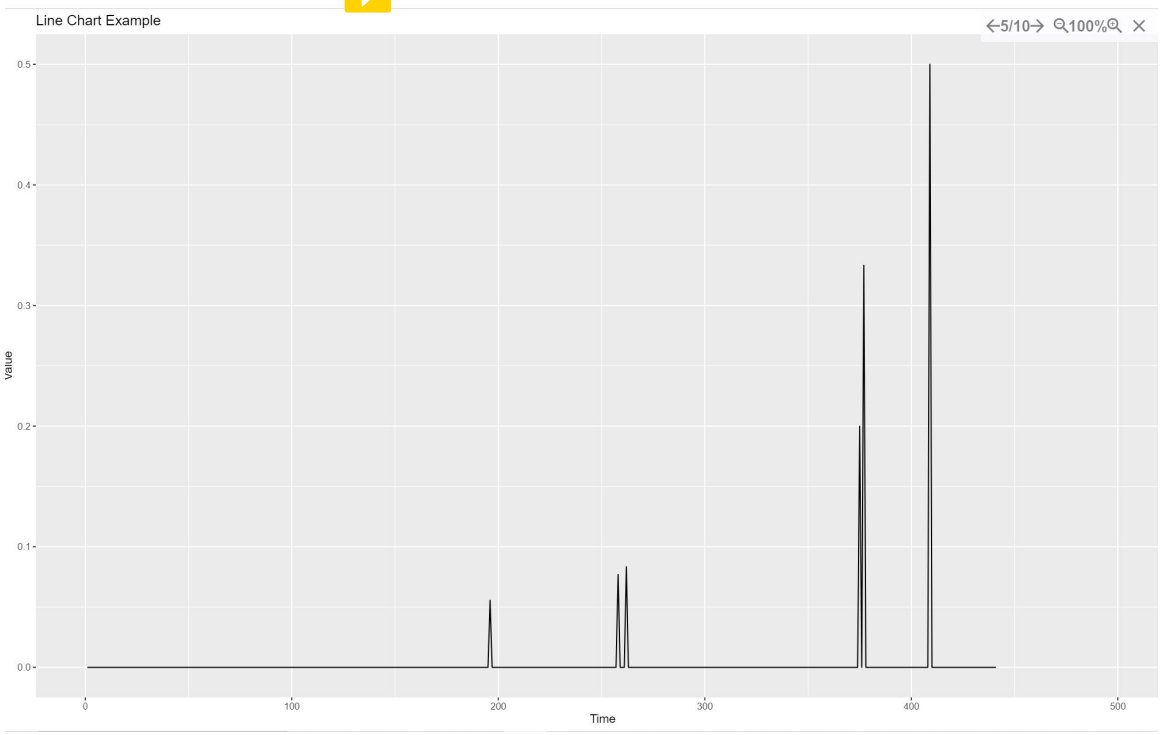
$$\hat{h}(t) = \frac{1}{b}\sum_{i=1}^{D} K\left(\frac{t-t_i}{b}\right) q_i$$

Ici $b = 5$. Calculez les résultats en main pour $t = \{200, 210, 220, 230, 240, 250\}$.

Solution On produit le graphique en R :

```
library(ggplot2)
p <- ggplot(data.frame(t = t, q = q), aes(x = t, y = q)) +
   geom_line() + labs(title = "Line Chart Example", x = "Time", y = "Value")
show(p)
```

La réponse est :



Selon la définition de K, on a $K(\frac{t-t_i}{b}) = 0$ si $|t_i - t| > b$. On a :

$$\hat{h}(200) = \frac{1}{5} \times K\left(\frac{200-196}{5}\right) \times \frac{1}{18} = \frac{1}{5} \times K\left(0.8\right) \times \frac{1}{18} = \frac{1}{5} \times (1-0.8^2) \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{18} = \frac{3}{1000}$$

Par inspection, on a que $\hat{h}(210) = \hat{h}(220) = \hat{h}(230) = \hat{h}(240) = \hat{h}(250) = 0$. Le calcul est complet. ////

Exercice 3d

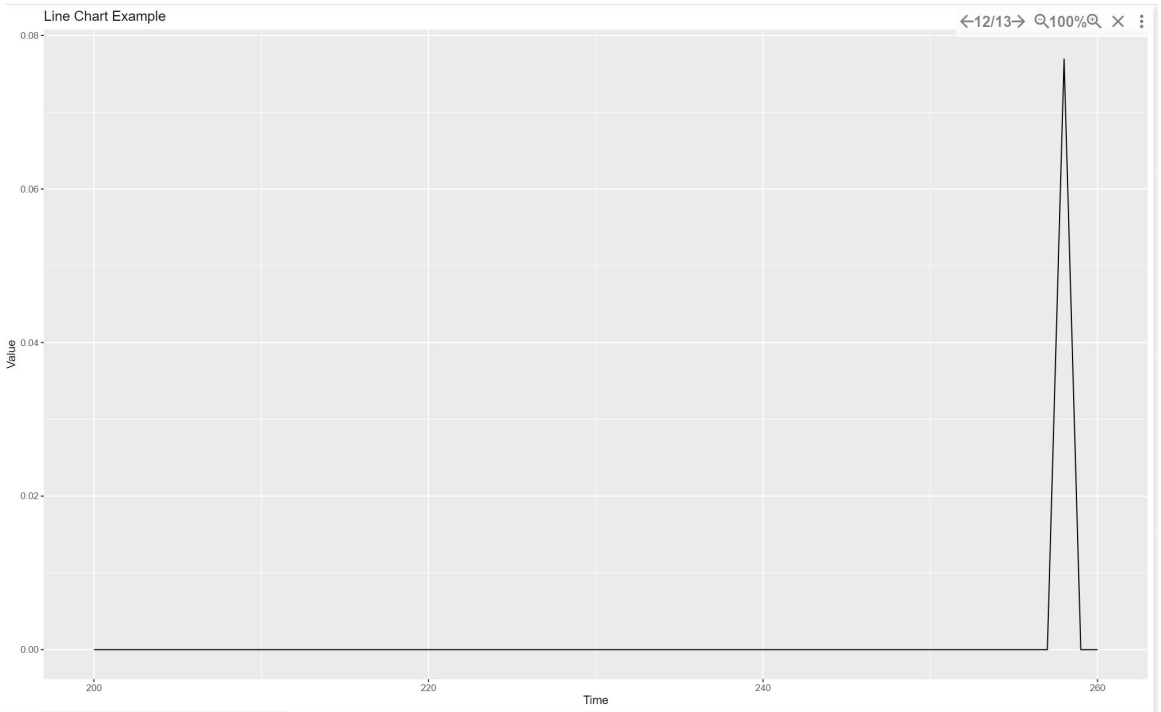
Comparez les deux estimateurs de la fonction de risque, un avec le lissage du noyau d'Epanechnikov et l'autre sans lissage, en utilisant le plot dans l'intervalle $[200, 260]$. Discutez les résultats.

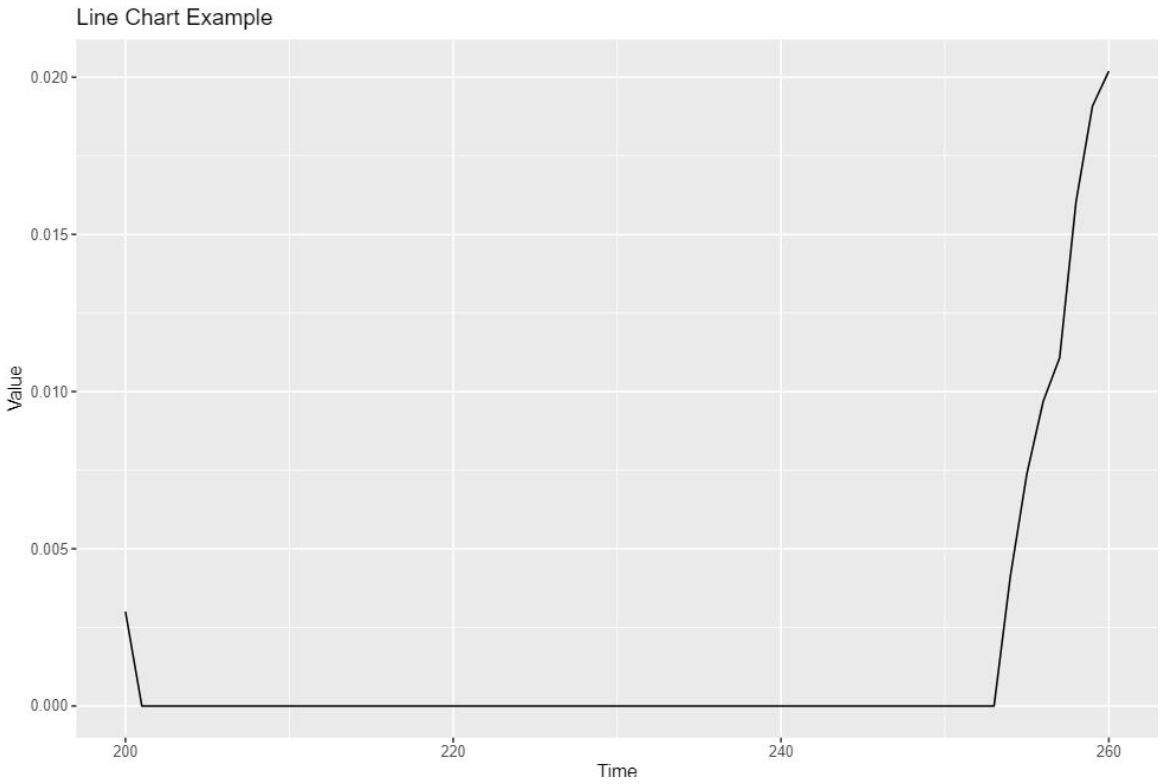
Solution On procède en R :

```
debut <- 200
fin <- 260

p <- ggplot(data.frame(t = t[debut:fin], q = q[debut:fin]), aes(x = t, y = q)) +
  geom_line() + labs(title = "Line Chart Example", x = "Time", y = "Value")
show(p)

epanechnikov <- function(u) {
```

```
  if (abs(u) <= 1) {
    return(0.75 * (1 - u^2))
  } else {
    return(0)
  }
}

b <- 5
D <- length(t[sort(time_days[event == 1])])
lisse <- rep(0, fin - debut)
for (i in debut:fin) {
  diff_seq <- (i - t[sort(time_days[event == 1])])/b
  epan <- rep(0, D)
  for (j in 1:D) {
    epan[j] <- epanechnikov(diff_seq[j])
  }
  lisse[i - debut + 1] <- (1/b)*sum(q[sort(time_days[event == 1])] * epan)
}

p <- ggplot(data.frame(t = t[debut:fin], lisse = lisse), aes(x = t, y = lisse)) +
    geom_line() + labs(title = "Line Chart Example", x = "Time", y = "Value")
show(p)
```

Les réponses sont :





En comparant, on trouve que le deuxième graphique est plus lisse que le premier. Le deuxième graphique présente également un nouveau pic à gauche et un sommet plus haut à droite, qui s'explique par le fait qu'une personne est décédée le jour 196 et 262, une information manquante dans le premier graphique. On conclut que la version lisse pourrait avoir plus d'informations que la version non-lisse dans un domaine de temps donné. ////