(1)

On considère un modèle exponentiel pour le temps de survie dans un essai randomisé et contrôlé par placebo de l'azathioprine pour la cirrhose biliaire primitive.

groupe placebo : n patients $X_1, \ldots, X_n$ et $\gamma_1, \ldots, \gamma_n$ censure

groupe de contrôle : m patients $Y_1, \ldots, Y_m$ et $\underbrace{\delta_1, \ldots, \delta_m}_{\text{indicatrices de censure.}}$

Les temps de survie sont exponentiels de paramètre respectifs η et $\eta\theta$

a) Les paramètres η et $\eta\theta$: $1/\eta$ le temps de survie moyen dans le groupe placebo

θ : le coefficient multiplicatif du taux de survie

$1/\theta\eta$: le temps de survie moyen dans le groupe traité.

b) La vraisemblance :

$$L(\eta,\theta) = \prod_{i=1}^{n}\left[f(x_i;\eta)\right]^{\gamma_i}\left[1-F(x_i;\eta)\right]^{1-\gamma_i} \times \prod_{i=1}^{m}\left[f(y_i;\eta,\theta)\right]^{\delta_i}\left[1-F(y_i;\eta,\theta)\right]^{1-\delta_i}$$

$$= \prod_{i=1}^{n}\left(\eta\exp(-\eta x_i)\right)^{\gamma_i}\left(\exp(-\eta x_i)\right)^{1-\gamma_i}\prod_{i=1}^{m}\left(\eta\theta\exp(-\eta\theta y_i)\right)^{\delta_i}\left(\exp(-\eta\theta y_i)\right)^{1-\delta_i}$$

$$= \eta^{\sum_{i=1}^{n}\gamma_i}\,\eta^{\sum_{i=1}^{m}\delta_i}\,\theta^{\sum_{i=1}^{m}\delta_i}\exp\left(-\eta\sum_{i=1}^{n}x_i\right)\exp\left(-\eta\theta\sum_{i=1}^{m}y_i\right)$$

$$= \eta^{n\bar{\gamma}_n+m\bar{\delta}_m}\,\theta^{m\bar{\delta}_m}\exp\left(-\eta\left(n\bar{x}_n+\theta m\bar{y}_m\right)\right)$$

②

c] La log-vraisemblance:

$$\log L_{n,m}(\eta,\theta) = (n\overline{\delta}_n + m\overline{\delta}_m)\log\eta + m\overline{\delta}_m\log(\theta) - \eta(n\overline{x}_n + \theta m\overline{y}_m)$$

d] Calcul du MLE $(\hat{\eta}_{ML}, \hat{\theta}_{ML})$

① --- $\frac{\partial}{\partial\eta}\log L_{n,m}(\eta,\theta) = \frac{n\overline{\delta}_n + m\overline{\delta}_m}{\eta} - (n\overline{x}_n + \theta m\overline{y}_m)$

② --- $\frac{\partial}{\partial\theta}\log L_{n,m}(\eta,\theta) = \frac{m\overline{\delta}_m}{\theta} - \eta m\overline{y}_m$

$$\frac{\partial}{\partial\theta} l_{n,m}(\eta,\theta) = 0 \Leftrightarrow \frac{m\overline{\delta}_m}{\theta} - \eta m\overline{y}_m = 0$$

$$\Leftrightarrow \frac{m\overline{\delta}_m}{\theta} = \eta m\overline{y}_m \Leftrightarrow \hat{\theta} = \frac{\cancel{m}\overline{\delta}_m}{\hat{\eta}\cancel{m}\overline{y}_m} = \frac{\overline{\delta}_m}{\hat{\eta}\overline{y}_m}$$

① $\Leftrightarrow \frac{n\overline{\delta}_n + m\overline{\delta}_m}{\eta} = n\overline{x}_n + \theta m\overline{y}_m$

(3)

$$\frac{\partial}{\partial \eta} \ell(\eta,\theta) = 0 \iff \frac{n\bar{\gamma}_n + m\bar{\delta}_m}{\eta} - (n\bar{x}_n + \theta m \bar{y}_m) = 0$$

$$\iff \frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{n\bar{x} + \hat{\theta} m \bar{y}} = \hat{\eta}$$

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \ell(\eta,\theta) = 0 \iff \frac{m\bar{\delta}}{\theta} - \eta m \bar{y} \iff \theta = \frac{\cancel{m}\bar{\delta}}{\hat{\eta}\cancel{m}\bar{y}}$$

$$\Rightarrow \hat{\eta} = \frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{n\bar{x} + \cancel{m}\cancel{\bar{y}}\frac{\bar{\delta}}{\hat{\eta}\cancel{\bar{y}}}}$$

$$\iff \hat{\eta}\left(n\bar{x} + \cancel{\frac{m\bar{\delta}}{\hat{\eta}}}\right) = n\bar{\gamma} + \cancel{m\bar{\delta}} \iff \boxed{\hat{\eta} = \frac{\cancel{n}\bar{\gamma}}{\cancel{n}\bar{x}}}$$

$$\boxed{\hat{\theta} = \frac{\bar{\delta}\bar{x}}{\bar{\gamma}\bar{y}}}$$

e) la matrice d'information

$$\frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \ell(\eta,\theta) = -\frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{\eta^2} \qquad \frac{\partial}{\partial \eta}\frac{\partial}{\partial \theta} \ell(\eta,\theta) = -m\bar{y}$$

$$\frac{\partial^2 \ell(\eta,\theta)}{\partial \theta^2} = -\frac{m\bar{\delta}}{\theta^2}$$

donc : $I_{n,m}(\eta,\theta) = \begin{bmatrix} \dfrac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{\eta^2} & m\bar{y} \\ m\bar{y} & \dfrac{m\bar{\delta}}{\theta^2} \end{bmatrix}$

on remplace η et θ par $\hat{\eta}_{ML}$ et $\hat{\theta}_{ML}$ dans $I_{n,m}(\eta,\theta)$

$$I_{n,m}(\hat{\eta}_{ML}, \hat{\theta}_{ML}) = \begin{bmatrix} (n\bar{\gamma} + m\bar{\delta})\left(\dfrac{\bar{x}}{\bar{\gamma}}\right)^2 & m\bar{y} \\ m\bar{y} & m\bar{\delta}\left[\dfrac{\bar{y}\,\bar{\gamma}}{\bar{x}\,\bar{\delta}}\right]^2 \end{bmatrix}$$

$$\det(I_{n,m}(\hat{\eta}_{ML}, \hat{\theta}_{ML})) = (n\bar{\gamma} + m\bar{\delta})\left[\frac{\bar{x}}{\bar{\gamma}}\right]^2 m\bar{\delta}\left[\frac{\bar{y}\,\bar{\gamma}}{\bar{x}\,\bar{\delta}}\right]^2 - m^2\bar{\gamma}^2$$

$\Rightarrow$

$$I^{-1}_{n,m}(\hat{\eta}_{ML}, \hat{\theta}_{ML})_{22} = \frac{(n\bar{\gamma} + m\bar{\delta})\left(\frac{\bar{x}}{\bar{\gamma}}\right)^2}{(n\bar{\gamma} + m\bar{\delta})\left[\frac{\cancel{\bar{x}}}{\cancel{\bar{\gamma}}}\right]^2 m\bar{\delta}\left[\frac{\bar{y}}{\cancel{\bar{x}}}\right]^2\left[\frac{\cancel{\bar{\gamma}}}{\bar{\delta}}\right]^2 - m^2\bar{y}^2}$$

$$= \frac{(n\bar{\gamma} + m\bar{\delta})\left(\frac{\bar{x}}{\bar{\gamma}}\right)^2}{(n\bar{\gamma} + m\bar{\delta})\, m\,\frac{\bar{y}^2}{\bar{\delta}} - m^2\bar{y}^2}$$

$$= \frac{(n\bar{\gamma} + n\bar{\delta})\left(\frac{\bar{x}}{\bar{\gamma}}\right)^2}{n\bar{\gamma}\, m\,\frac{\bar{y}^2}{\bar{\delta}} + \cancel{m^2\bar{y}^2} - \cancel{m^2\bar{y}^2}} = \frac{(n\bar{\gamma} + n\bar{\delta})\left(\frac{\bar{x}}{\bar{\gamma}}\right)^2}{n\bar{\gamma}\, m\,\frac{\bar{y}^2}{\bar{\delta}}}$$

⑤

$$= \frac{(n\bar{\gamma} + m\bar{\delta})\left(\frac{\bar{x}}{\bar{\gamma}}\right)^2}{n\bar{\gamma} \quad m\frac{\bar{y}^2}{\bar{\delta}}} = \frac{(n\bar{\gamma} + m\bar{\delta})\left(\frac{\bar{x}}{\bar{\gamma}}\right)^2}{n\bar{\gamma} \quad m\bar{\delta} \quad \frac{\bar{y}^2}{\bar{\delta}^2}}$$

$$= \frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{n\bar{\gamma} \cdot m\bar{\delta}}\left(\frac{\bar{x}\,\bar{\delta}}{\bar{\gamma}\,\bar{y}}\right)^2$$

$$= \hat{\theta}_{ML}^2 \; \frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{n\bar{\gamma}\, m\bar{\delta}}$$

L'écart type : de $\hat{\theta}_{ML}$ est donné : $\boxed{\hat{\theta}_{ML}\sqrt{\frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{n\bar{\gamma}\, m\bar{\delta}}}} = se(\hat{\theta}_{ML})$

un IC à 0,95 % est donné par :

$$\hat{\theta}_{ML} \pm 1.96\, \hat{\theta}_{ML}\sqrt{\frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{n\bar{\gamma}\, m\bar{\delta}}}.$$

La δ-méthode :

On pose : $\varphi = \log(\theta)$ et $\hat{\varphi} = \log(\hat{\theta}_{ML}) = \log\left[\frac{\bar{x}\,\bar{\delta}}{\bar{y}\,\bar{\gamma}}\right]$

pour appliquer la delta méthode :

$$se(\hat{\varphi}_{ML}) = se(\hat{\theta}_{ML})\left|\frac{\partial}{\partial\theta}\log(\hat{\theta}_{ML})\right|$$

$$= \hat{\theta}_{ML}\sqrt{\frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{n\bar{\gamma}\, m\bar{\delta}}} \; \frac{1}{\hat{\theta}_{ML}} = \sqrt{\frac{n\bar{\gamma} + m\bar{\delta}}{n\bar{\gamma}\, m\bar{\delta}}}$$

⑥

IC de ψ :

$$\log\left[\frac{\bar{x}\,\bar{\delta}}{\bar{y}\,\bar{\gamma}}\right] \pm 1{,}96\sqrt{\frac{n\bar{\gamma}+m\bar{\delta}}{n\bar{\gamma}\,m\,\bar{\delta}}}$$

Rappel : inverser une matrice 2×2 :

soit

$$A=\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}$$

, Rappelons que le déterminant de A noté $|A| = a_{11}a_{22} - a_{21}\times a_{12}$

La formule de l'inversion de A :

$$A^{-1} = \frac{1}{|A|}\,{}^{t}\mathring{A}$$

où $\mathring{A}$ est la matrice dite "des cofacteurs"

$$\mathring{A} = \begin{bmatrix} (-1)^{1+1}\times a_{22} & (-1)^{1+2}\times a_{21} \\ (-1)^{2+1}\times a_{12} & (-1)^{2+2}\times a_{11} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{22} & -a_{21} \\ -a_{12} & a_{11} \end{bmatrix}$$

et donc

$${}^{t}\mathring{A} = \begin{bmatrix} a_{22} & -a_{12} \\ -a_{21} & a_{11} \end{bmatrix}$$

donc l'élément à la position $(2,2)$ de la matrice A^{-1} est égal à

$$\boxed{\frac{a_{11}}{|A|}}$$