

# **Introduction à l'analyse des durées**

**Support de formation 2023**

**Marc Thévenin**

2023-08-08

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Présentation - bibliographie - outils</b>	<b>8</b>
	Le support . . . . .	8
	Bibliographie vf . . . . .	8
	Outils . . . . .	9
<b>I</b>	<b>Introduction</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>L'analyse des durées</b>	<b>11</b>
2.1	Questions . . . . .	11
2.2	Terminologies . . . . .	11
2.3	Exemples d'analyse . . . . .	11
2.4	Elements nécessaire à l'analyse . . . . .	12
<b>II</b>	<b>Données et théorie</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Les Données</b>	<b>14</b>
3.1	<b>Données prospectives et rétrospectives</b> . . . . .	14
3.1.1	Les données prospectives . . . . .	14
3.1.2	Les données rétrospectives . . . . .	14
3.2	Grille AGEVEN . . . . .	15
3.3	Enregistrement des données . . . . .	15
3.3.1	Large [format individu] . . . . .	15
3.3.2	Semi-long [format individu-événements] . . . . .	16
3.3.3	Long [format individu-périodes] . . . . .	16
3.4	<b>Exemples de mise à disposition</b> . . . . .	17
3.4.1	Enquête biographie et entourage (Ined) . . . . .	17
3.4.2	Enquête MAFE (Ined) . . . . .	17
<b>4</b>	<b>La théorie</b>	<b>20</b>
4.1	<b>Temps et durée</b> . . . . .	20
4.2	<b>Le Risk Set</b> . . . . .	21
4.3	<b>La Censure</b> . . . . .	21
4.3.1	Censure à droite . . . . .	21
4.3.2	Censure à gauche, troncature et censure par intervalle . . . . .	22
4.4	<b>Les grandeurs</b> . . . . .	23
4.4.1	<b>Les grandeurs utilisées</b> . . . . .	23
4.4.2	La fonction de Survie $S(t)$ . . . . .	24

4.4.3	La fonction de répartition $F(t)$	24
4.4.4	La fonction de densité $f(t)$	25
4.5	Le risque instantané $h(t)$	25
4.5.1	Le risque cumulé $H(t)$	26
4.6	<b>Remarques complémentaires</b>	28
4.6.1	Formes typiques de la fonction de survie	28
4.6.2	Absence de censures à droites	29
4.6.3	Utilisation des pondérations dans un schema retrospectif avec des biographies longues	30

### III Méthodes non paramétrique 31

#### 5 Estimations des fonctions de survie 32

5.1	<b>Les fonctions de survie/séjour</b>	32
5.1.1	Les variables d'analyse	32
5.1.2	Calcul de la fonction de survie	33
5.2	<b>La méthode actuarielle</b>	34
5.2.1	Estimation	34
5.2.2	R	35
5.2.3	Stata	35
5.2.4	Sas	35
5.2.5	Python	35
5.2.6	Application	35
5.3	<b>La méthode de Kaplan-Meier</b>	37
5.3.1	Estimation	37
5.3.2	R	38
5.3.3	Stata	38
5.3.4	SAS	38
5.3.5	Python	38
5.3.6	Application	39
5.3.7	Quantités associées à l'estimateur Kaplan-Meier..	42

#### 6 Tests de comparaison 44

6.1	<b>Tests du log-rank</b>	44
6.1.1	Principe de calcul de la statistique de test	44
6.1.2	Les principaux tests log-rank	45
6.1.3	R	46
6.1.4	Stata	46
6.1.5	Sas	46
6.1.6	Python	46
6.1.7	Application	46
6.2	<b>Comparaison des RMST</b>	47
6.2.1	R	48
6.2.2	Stata	48
6.2.3	SAS	48
6.2.4	Python	48

<b>IV</b>	<b>Modèles à risques proportionnels</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Introduction</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Proportionnalité des risques</b>	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Les modèles</b>	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Le modèle de Cox</b>	<b>56</b>
10.1	Le modèle semi-paramétrique de Cox . . . . .	56
10.1.1	La vraisemblance partielle et estimation des paramètres . . . . .	56
10.1.2	Estimation des paramètres . . . . .	58
10.1.3	Lecture des résultats . . . . .	59
10.1.4	R . . . . .	60
10.1.5	Stata . . . . .	60
10.1.6	SAS . . . . .	60
10.1.7	Python . . . . .	60
10.2	Analyse de la constance des rapports de risque . . . . .	60
10.2.1	Test de Grambsch-Therneau sur les résidus de Schoenfeld . . . . .	61
10.2.2	R . . . . .	63
10.2.3	Stata . . . . .	63
10.2.4	SAS . . . . .	63
10.2.5	Python . . . . .	63
10.2.6	Interaction avec la durée . . . . .	64
10.2.7	Que faire ? . . . . .	66
<b>11</b>	<b>Modèle à durée discrète</b>	<b>68</b>
11.1	Organisation des données . . . . .	68
11.2	Ajustement de la durée . . . . .	69
11.2.1	Ajustement avec une durée en continu . . . . .	69
11.2.2	Ajustement discret . . . . .	71
11.3	Proportionnalité des risques . . . . .	72
<b>12</b>	<b>Variables dynamiques</b>	<b>74</b>
12.1	Facteur dynamique traitée de manière fixe . . . . .	74
12.2	Estimation avec une variable dynamique . . . . .	75
12.2.1	Modèle de Cox . . . . .	75
12.2.2	Sas . . . . .	76
12.2.3	R - Stata, Python . . . . .	76
12.2.4	Modèle à temps discret . . . . .	77
12.3	Précautions . . . . .	77
<b>V</b>	<b>Compléments</b>	<b>78</b>
<b>13</b>	<b>Modèles paramétriques</b>	<b>79</b>
13.1	Principes . . . . .	79
13.2	Hypothèse AFT: Accelerated Failure Time . . . . .	79

13.3	Principe de construction des modèles AFT . . . . .	80
13.4	Quelques modèles paramétriques usuels . . . . .	80
13.5	Exemple avec le modèle de Weibull . . . . .	81
13.6	Le modèle de Parmar-Royston . . . . .	83
<b>14</b>	<b>Risques concurrents</b>	<b>85</b>
14.1	Problématique . . . . .	85
14.2	Risques <i>cause-specific</i> et biais sur les estimateurs KM . . . . .	85
14.3	<b>Estimations en présence de risques concurrents (CIF)</b> . . . . .	87
14.3.1	Estimation non paramétrique . . . . .	87
14.3.2	Comparaison des CIF . . . . .	91
14.4	<b>Modèles</b> . . . . .	92
14.4.1	Modèles Semi paramétriques . . . . .	92
14.4.2	Modèle à temps discret . . . . .	92
<b>15</b>	<b>Annexes</b>	<b>95</b>
15.1	Tests Grambsch-Therneau OLS sur les résidus de Schoenfeld . . . . .	95
<b>VI</b>	<b>Programmation</b>	<b>98</b>
<b>16</b>	<b>R</b>	<b>99</b>
16.1	Packages et fonctions . . . . .	99
16.2	Analyse Non paramétrique . . . . .	100
16.2.1	Méthode actuarielle . . . . .	101
16.2.2	Méthode Kaplan-Meier . . . . .	102
16.2.3	Comparaison des S(t) méthode KM . . . . .	106
16.3	Modèle de Cox . . . . .	109
16.3.1	Estimation du modèle . . . . .	109
16.3.2	Hypothèse PH . . . . .	111
16.3.2.1	Test Grambsch-Therneau . . . . .	111
16.3.2.2	Introduction d'une interaction . . . . .	112
16.3.3	Introduction d'une variable dynamique (binaire) . . . . .	113
16.4	<b>Analyse en durée discrète</b> . . . . .	116
16.4.1	$f(t)$ <b>quantitative</b> . . . . .	118
16.4.2	$f(t)$ <b>en indicatrices</b> . . . . .	119
16.5	Modèles paramétriques usuels . . . . .	120
16.6	Risques concurrents . . . . .	122
16.6.0.1	Incidences cumulées . . . . .	123
16.6.0.2	<b>Modèles</b> . . . . .	126

# Liste des Figures

3.1	Biographie et entourage: base caractéristiques individuelle . . . . .	17
3.2	Biographie et entourage: base biographique logements . . . . .	18
3.3	MAFE: base caractéristiques individuelles . . . . .	18
3.4	MAFE: base biographique logement . . . . .	19
4.1	Schéma évènement/censure en temps calendaire . . . . .	22
4.2	Schéma évènement/censure sous forme de durée . . . . .	23
4.3	Grandeurs de la loi exponentielle avec $h(t)=0.04$ . . . . .	27
4.4	Fonction de survie: 3 situation typiques . . . . .	28
4.5	Fonction de survie et modification de la métrique temporelle . . . . .	29
5.1	Courbe de survie: estimation méthode actuarielle . . . . .	37
5.2	Courbe de survie: estimation méthode actuarielle . . . . .	41
5.3	Courbe de survie: estimation méthode actuarielle + CI . . . . .	41
5.4	Risque cumulé: estimateur Nelson-Aalen . . . . .	42
5.5	Risque instantané: estimateur du Kernel . . . . .	43
6.1	Comparaison des Rmst à chaque jour où au moins un décès est observé . . . . .	50
8.1	L'hypothèse de proportionalite des risques . . . . .	54
11.1	Probabilité de décéder avec 3 ajustements de la durée . . . . .	70
11.2	Probabilité de décéder après correction de la non proportionnalité pour la variable surgery . . . . .	73
14.1	Fonction de répartition avec une cause concurrente traitée comme une censure à droite . . . . .	87
14.2	Risques concurrent: estimation de la CIF . . . . .	88
16.1	$S(t)$ méthode actuarielle avec <code>discSurv</code> (1) . . . . .	101
16.2	Méthode actuarielle avec <code>discSurv</code> (2) . . . . .	102

# Liste des Tables

5.2	Quantiles de la fonction de séjour type actuarielle - Bornes Sas . . . . .	36
5.3	Quantiles de la fonction de séjour type Kaplan-Meier . . . . .	41
6.1	Résultats des tests du logrank . . . . .	47
6.2	Estimation des Rmst pour la variable surgery . . . . .	49
6.3	Différences entre Rmst pour la variable surgery . . . . .	49
10.1	Cox: log Hazard Ratio (Risks Ratio) . . . . .	59
10.2	Cox: Hazard Ratio (Risks Ratio) . . . . .	59
10.3	Test OLS Grambsch-Therneau avec $g(t) = t$ . . . . .	62
10.4	Test Grambsch-Therneau avec $g(t) = 1 - S(t)$ . . . . .	63
10.5	Base spittées sur les intervals d'évènement . . . . .	64
10.6	Modèle de Cox avec une interaction entre une fonction de la durée et la variable *surgery . . . . .	65
11.1	Durée discrète: données en format d'origine . . . . .	69
11.2	Durée discrète: données en format long . . . . .	69
11.4	Modèle logistique à durée discrète ( $f(t)$ continue) . . . . .	70
11.5	Modèle de Cox . . . . .	71
11.6	Modèle logistique à durée discrète ( $f(t)$ indicatrices) . . . . .	71
11.8	Modèle logistique à durée discrète avec correction de la non proportionnalité . . . . .	72
12.1	Modèle de cox avec une variable dynamique (binaire) traitée de manière fixe (estimation biaisée . . . . .	74
12.2	Mapping de la base avec une variable dynamique binaire traitée de manière fixe . . . . .	75
12.3	Mapping correct de la base avec une variable dynamique binaire . . . . .	75
12.4	Modèle de Cox avec une variable dynamique binaire . . . . .	76
12.5	Modèle logistique à durée discrète avec variable dynamique binaire . . . . .	77
14.1	Test de Gray pour la variable surgery . . . . .	91
14.2	Test de Pepe-Mori pour la variable surgery . . . . .	91

# 1 Présentation - bibliographie - outils

## Le support

### MISE A JOUR DU SUPPORT EN COURS

- L'ensemble des sections devraient être disponible la semaine du 07 Aout 2022
- Le support est maintenant intégralement disponible en format pdf en cliquant sur l'icône au dessus de la barre de recherche.
- Quelques mises à jour de contenu seront réalisées d'ici la fin septembre:

## Bibliographie vf

Les éléments bibliographiques qui figurent ci-dessous proviennent du champ des sciences sociales. Elle est courte, mais efficace. Quelle que soit la langue, le nombre de cours ou support sont très nombreux en médecine, qui est ici l'espace privilégié de l'ingénierie méthodologique. On trouve également de (trop) nombreux tutoriels à dominante *mise en pratique avec R*.

### Accès en ligne

- **Cours Gilbert Colletaz** (Université d'Orléans - master d'économétrie).
  - Le cours est mis à jour tous les ans, applications uniquement avec Sas.
  - Dernière version 2020: [lien](#)
- **Document de travail de Simon Quantin** (Insee).
  - Couvre l'ensemble des techniques de base d'analyse des durées en durée dite continue. Il propose surement la meilleure introduction en langue française à la problématique de la *fragilité*.
  - Application en R seulement (attention au passage de la v3 du package **survival**)
  - 2019 - pas de mise à jour: [lien](#)

Ouvrage de référence en démographie:

*L'analyse démographique des biographies* de Daniel Courgeau et Eva Lelièvre (Edition de l'Ined - 1989).



# Outils

- Support réalisé sous [Rstudio](#) avec le système de publication [Quarto](#)
- Langages utilisés pour la partie programmation:
  - [R](#)
  - [Stata v18](#)
  - [Sas](#)
  - [Python](#)

**partie I**

**Introduction**

## 2 L'analyse des durées

### 2.1 Questions

On dispose de données dites “longitudinales”, et on cherche à appréhender l’occurrence d’un évènement au sein d’une population. Les problématiques se basent sur les questions suivantes:

- Observe-t-on la survenue de l’évènement pour l’ensemble des individus?
- Quelle est la durée jusqu’à la survenue de l’évènement?
- Quels sont les facteurs qui favorisent la survenue de cet évènement? Facteurs fixes ou facteurs pouvant apparaître/changer au cours de la période d’observation: variables dynamiques (**TVC**: *Time Varying Covariate*)

### 2.2 Terminologies

Français	Anglais
Modèles de durée	Duration analysis (Econométrie)
Analyse de survie	Survival analysis (Epidémiologie, médecine, démographie)
Analyse de fiabilité	Failure time data analysis (Statistiques industrielles)
Analyse des transitions	Event-history analysis (Démographie, Sociologie)
Données de séjour	Transition analysis (Sociologie)
Histoires de vie	

### 2.3 Exemples d’analyse

- **Nuptialité, Mise en couple**: cohabiter, décohabiter, se marier, Rompre une union ...
- **Logement**: Changement de statut (locataire  $\Leftrightarrow$  propriétaire), mobilité résidentielle ...
- **Emploi**: Trouver un 1er emploi, changer d’emploi, entrée ou sortie du chômage ...
- **Fécondité**: Avoir un premier enfant, avoir un nouvel enfant ...
- **Mortalité**: Décéder après diagnostic, survivre après l’administration un traitement...

## 2.4 Elements nécessaire à l'analyse

### 1. Un processus temporel

- Une échelle de mesure ou métrique temporelle: minutes, heures, jours, mois, années....
- Une origine définissant un évènement de départ.
- Une définition précise de l'évènement d'étude.
- Une durée entre le début et la fin de la période d'observation, si nécessaire avec la fin de la période d'exposition au risque.

### 2. Une population soumise au risque de connaître l'évènement (**Risk Set**)

### 3. *Des variables explicatives* ou *covariables*

- Fixes: genre, génération, niveau de diplôme, csp,.....
- Dynamiques (TVC: *Time varying covariates*): Mesurées à tout moment entre le début et la sortie de l'observation: statut matrimonial, taille du ménage, statut d'activité...

## **partie II**

# **Données et théorie**

## 3 Les Données

On distingue deux types de données: les données prospectives et rétrospectives:

### 3.1 Données prospectives et rétrospectives

#### 3.1.1 Les données prospectives

- Individus suivis à des dates successives.
- Instrument de mesure identique à chaque vague (si possible).
- Avantages: qualité des données (moins de biais de mémoire).
- Inconvénients: délais pour les exploiter dans une analyse, mêmes hypothèses entre deux passages pas forcément respectées, attrition, problèmes liés aux âges d'inclusion.

A noter l'exploitation croissante des données administratives qui peuvent regorger d'informations biographiques. Déjà disponibles, le problème du coût de collecte est contourné. Ce type de données comprend par exemple les informations issues des fichiers des Ressources Humaines des entreprises, qui sont par exemples actuellement exploitées à l'Ined, par exemple dans le cadre du projet « worklife » (<https://worklife.site.ined.fr/>). Elles engendrent en revanche des questionnements techniques liés à l'inférence ((on ne travaille directement pas sur des échantillons).

#### 3.1.2 Les données rétrospectives

- Individus interrogés une seule fois.
- Recueil de biographies thématiques depuis une origine jusqu'au moment de l'enquête.
- Recueil d'informations complémentaires à la date de l'enquête (âge, sexe, csp au moment de l'enquête et/ou csp représentative).
- Avantages: Information longitudinale immédiatement disponible.
- Inconvénients: questionnaire long, informations datées qui font appel à la mémoire de l'enquêté.e. A de rares exceptions (enfant, mariage), il est difficile d'aller chercher des datations trop fines avec une rétrospectivité assez longue.

Les deux types de recueil peuvent être mixés avec des enquêtes à passages répétés (prospectifs) comprenant des informations rétrospectives entre 2 vagues (Exemple: la cohorte Elfe de l'Ined-Inserm ou la Millenium-Cohort-Study en Grande Bretagne).

## 3.2 Grille AGEVEN

Pour recueillir des informations biographiques retrospectives, on utilise généralement la méthode des grilles AGEVEN.

Il s'agit d'une grille âge-événement, de type chronologique, avec des repères temporels en ligne (âge, année). En colonne, sont complétés de manière progressive et relative, les événements relatifs à des domaines, par exemple la biographie professionnelle, familiale, résidentielle...

### i Références

- Antoine P., X. Bry and P.D. Diouf, 1987 “**La fiche Ageven : un outil pour la collecte des données rétrospectives**”, Statistiques Canada 13(2).
- Vivier G, “**Comment collecter des biographies ? De la fiche Ageven aux grilles biographiques, Principes de collecte et Innovations récentes**”, Acte des colloques de l'AIDELF, 2006.
- GRAB, 1999, “**Biographies d'enquêtes : bilan de 14 collectes biographiques**”, Paris, INED.

Exemple grille Ageven page 121: <<http://retro.erudit.org/livre/aidelf/2006/001404co.pdf>>

## 3.3 Enregistrement des données

La question du format des fichiers biographiques mis à disposition n'est pas neutre, en particulier au niveau des manipulations pour créer le fichier d'analyse, opération qui pourra s'avérer particulièrement chronophage et complexe si plusieurs modules doivent être appariés. On distingue trois formats d'enregistrement.

### 3.3.1 Large [format individu]

Une ligne par individu, qui renseigne sur une même ligne tous les événements liés à un domaine : les datations et les caractéristiques des événements.

*Exemple:* domaine : unions - échelle temporelle: année - fin de l'observation en 1986:

id	debut1	fin1	cause1	début2	fin2	cause2
A	1979	1982	décès conjoint	1985	.	.
B	1983	1984	Séparation	.	.	.

Inconvénients: peut générer beaucoup de vecteurs colonnes avec de nombreuses valeurs manquantes. Le nombre de colonnes va dépendre du nombre maximum d'événements. Si ce nombre concerne un seul individu, on va multiplier le nombre de colonnes pour un niveau d'information très limité. Situation classique, le nombre d'enfants, où les naissances de rang élevé deviennent de plus en plus rares.

### 3.3.2 Semi-long [format individu-événements]

C'est le format le plus courant de mise à disposition des enquêtes biographiques. Si les transitions sont de type continu, par exemple le lieu de résidence (on habite toujours quelque part), la date de fin de la séquence correspond à la date de début de la séquence suivante. Les dates de fin ne sont pas forcément renseignées sur une ligne pour des trajectoires continues, l'information peut être donnée sur la ligne suivante avec la date de début.

Pour la séquence qui se déroule au moment de l'enquête, la date de fin est souvent une valeur manquante, une fin de séquence pouvant se produire juste avant l'enquête au cours d'une même année. Il est également possible d'avoir une information qui ne s'est pas encore produite au moment de l'enquête, mais qui aura lieu peu de temps après (personne enceinte, donc une naissance probable la même année).

Exemple précédent (trajectoires discontinues):

id	debut	fin	cause	Numero séquence
A	1979	1982	décès conjoint	1
A	1985	.	.	2
B	1983	1984	Séparation	1

### 3.3.3 Long [format individu-périodes]

Typique des recueils prospectifs. Ils engendrent des lignes sans information supplémentaire par rapport à la ligne précédente.

Exemple précédent:

id	Année	cause	Numero séquence
A	1979	.	1
A	1980	.	1
A	1981	.	1
A	1982	Décès conjoint	1
A	1985	.	2
A	1986	.	2
B	1983	.	1
B	1984	Séparation	1

Ici les trajectoires ne sont pas continues. Une forme continue présenterait toute la trajectoire, avec l'ajout d'un statut du type être en couple ou non. Pour ID=A, en 1983 et 1984, deux lignes « pas couple » (cohabitant ou non) pourraient être insérées avec au total 3 séquences.

Remarque : pour certaines analyses (par exemple analyse en temps discret), on doit transformer passer d'un format large ou semi-long à un format long, sur les durées observées ou sur des intervalles de durées construits.



## 3.4 Exemples de mise à disposition

Deux enquêtes biographiques de type rétrospectives produite par l'Ined, avec un fichier qui fournit des informations générales sur les individus (une ligne par individu), et une série de modules biographiques en format individus-événements.

### 3.4.1 Enquête biographie et entourage (Ined)

[https://grab.site.ined.fr/fr/enquetes/france/biographie\\_entourage/](https://grab.site.ined.fr/fr/enquetes/france/biographie_entourage/)

Figure 3.1: Biographie et entourage: base caractéristiques individuelle

VIEWTABLE: TMP1.tego									
	Identifiant questionnaire	prénom d ego	sexe d ego	Date de naissance	Département de naissance	Commune ou pays de naissance	Pays ou DOM-TOM de naissance	Numéro INSEE de la commune de naissance	Nationalité actuelle en clair
1	101	ANDREE		2 06/19/1938	93	LIVRY-GARGAN		46	FRANCAISE
2	102	JEANINE		2 06/11/1934	37	TOURS		261	FRANCAISE
3	103	MANUEL		1 08/20/1942	99	NR	PORTUGAL	99139	PORTUGAISE
4	104	LEON		1 01/13/1933	93	BONDY		10	FRANCAISE
5	105	FRANCOIS		1 12/27/1932	99	ALGER	ALGERIE	99352	FRANCAISE
6	106	EVELYNE		2 11/21/1950	99	NR	ALGERIE	99352	FRANCAISE
7	107	MICHEL		1 05/23/1949	75	PARIS-20E__ARRONDISSEMENT		120	FRANCAISE
8	108	JEANNINE		2 05/21/1948	94	PERREUX-SUR-MARNE		58	FRANCAISE
9	109	BEATRICE		2 06/09/1949	59	LOUVROIL		365	FRANCAISE
10	110	THANH CUA		1 03/16/1941	99	TRAVINH	VIET NAM	99243	FRANCAISE
11	111	MAXIME		1 07/31/1950	77	LAGNY-SUR-MARNE		243	FRANCAISE
12	112	JACQUELINE		2 09/25/1934	54	SAINT-MAX		482	FRANCAISE
13	113	YVETTE		2 09/09/1937	19	CORNIL		61	FRANCAISE
14	114	ZOFIA		2 06/11/1935	99	EMILOWNA	POLOGNE	99122	POLONAISE
15	115	ANTONIO		1 09/19/1932	99	SEVILLE	ESPAGNE	99134	ESPAGNOL
16	116	JEAN PIERRE		1 04/18/1930	75	PARIS-12E__ARRONDISSEMENT		112	FRANCAISE
17	117	JOSETTE		2 04/20/1939	75	PARIS- 6E__ARRONDISSEMENT		106	FRANCAISE
18	118	RADA		2 12/18/1945	99	ZAGREB	YUGOSLAVIE	99121	CROATE
19	119	JACQUELINE		2 03/23/1933	92	CLICHY		24	FRANCAISE
20	120	CLAUDE		1 09/11/1942	83	TOULON		137	FRANCAISE
21	121	MARIE-NOELLE		2 07/06/1944	21	SEMUR-EN-AUXOIS		603	FRANCAISE
22	122	ROGER		1 12/03/1935	62	ESQUERDES		309	FRANCAISE
23	123	DANIEL		1 06/12/1948	75	PARIS-14E__ARRONDISSEMENT		114	FRANCAISE
24	124	JEAN-CLAUDE		1 08/31/1936	92	NEUILLY-SUR-SEINE		51	FRANCAISE
25	125	GHISLAINE		2 01/20/1944	60	BRETEUIL		104	FRANCAISE
26	126	JOCELYNE		2 06/28/1949	28	BOULLAY-LES-DEUX-EGLISES		53	FRANCAISE
27	127	MARIE-JOSE		2 10/31/1949	76	MONT-SAINT-AIGNAN		451	FRANCAISE

### 3.4.2 Enquête MAFE (Ined)

Figure 3.2: Biographie et entourage: base biographique logements

	Identifiant questionnaire	Age en début de période	Code des événements familiaux	Etape	Département	Liste de communes ou pays ou DOM-TOM	INSEE3	Type de logement (appartement, maison, ...)	Nombre de pièces dans le logement	Confort sanitaire	Détenteur du statut
1	101	0		1	93	LIVRY-GARGAN	46	21	3	1	P M
2	101	18	M1	2	93	LIVRY-GARGAN	46	22	3	0	2
3	101	23		2M	93	LIVRY-GARGAN	46	22	3	4	2
4	101	49	DCC1	2M	93	LIVRY-GARGAN	46	22	3	4	1
5	102	0		1	37	TOURS	261	12	99	99	P M
6	102	5		2	37	TOURS	261	22	4	1	P M
7	102	7		3T							
8	102	7		3	37	TOURS	261	12	99	1	P M
9	102	10	NF3	4	75	PARIS-18E__ARRONDISSEMENT	118	41	2	0	P M
10	102	22	M1	5	93	BOBIGNY	8	22	1	1	1 2
11	102	26		6	93	BOBIGNY	8	21	4	4	1 2
12	102	37		7	93	LIVRY-GARGAN	46	21	3	4	1 2
13	103	0		1	99	PORTUGAL	99139	22	2	0	P M
14	103	20		2T							
15	103	20		2	92	NANTERRE	50	43	1	88	1
16	103	22		3	93	DRANCY	29	43	1	88	1
17	103	24	M1	4	93	LIVRY-GARGAN	46	22	2	2	1
18	103	27		5	93	LIVRY-GARGAN	46	21	3	4	1 2

Figure 3.3: MAFE: base caractéristiques individuelles

ident	q1	q1a	statu_mig	year	age_survey
E1	Man	1972	Migrant	2008	37
E10	Man	1966	Migrant	2008	43
E100	Man	1972	Migrant	2008	37
E101	woman	1977	Migrant	2008	32
E102	woman	1966	Migrant	2008	43
E103	woman	1978	Migrant	2008	31
E104	woman	1958	Migrant	2008	51
E105	Man	1968	Migrant	2008	41
E106	Man	1961	Migrant	2008	48
E107	woman	1965	Migrant	2008	44
E108	Man	1972	Migrant	2008	37
E109	woman	1966	Migrant	2008	43
E11	Man	1979	Migrant	2008	30
E110	Man	1966	Migrant	2008	43
E111	woman	1983	Migrant	2008	26
E112	Man	1972	Migrant	2008	37
E113	Man	1977	Migrant	2008	32
E114	Man	1964	Migrant	2008	45
E115	woman	1983	Migrant	2008	26
E116	Man	1951	Migrant	2008	58
E117	Man	1963	Migrant	2008	46
E118	woman	1965	Migrant	2008	44
E119	woman	1968	Migrant	2008	41
E12	woman	1977	Migrant	2008	32
E120	woman	1973	Migrant	2008	36

Figure 3.4: MAFE: base biographique logement

ident	num_log	q301d	q301f	q302	q303	age_survey	q1a
E1	1	1972	1975	SENEGAL	Namanieque	37	1972
E1	2	1975	2001	SENEGAL	Madina Aly	37	1972
E1	3	2001	2007	SPAIN	Santa Maria De Palautordera	37	1972
E1	4	2007	.	SPAIN	Santa Maria De Palautordera	37	1972
E10	1	1966	1996	SENEGAL	Anambe	43	1966
E10	2	1996	1997	SPAIN	Pineda De Mar	43	1966
E10	3	1997	1999	SPAIN	Granollers	43	1966
E10	4	1999	2006	SPAIN	Figueraes	43	1966
E10	5	2006	.	SPAIN	Figueraes	43	1966
E100	1	1972	2004	SENEGAL	Dakar	37	1972
E100	2	2004	2007	SENEGAL	Fass / Colobane / Gueule Tapee	37	1972
E100	3	2007	.	SPAIN	Murcia	37	1972
E101	1	1977	1997	SENEGAL	Mandegane	32	1977
E101	2	1997	2006	SENEGAL	Dakar	32	1977
E101	3	2006	2007	SPAIN	Rubi	32	1977
E101	4	2007	.	SPAIN	Rubi	32	1977
E102	1	1966	2005	SENEGAL	Signona	43	1966
E102	2	2005	.	SPAIN	Mataro	43	1966
E103	1	1978	1992	SENEGAL	Medina Yero	31	1978
E103	2	1992	1995	SPAIN	Calella	31	1978
E103	3	1995	1997	SENEGAL	Medina Yero	31	1978
E103	4	1997	.	SPAIN	Barcelona	31	1978
E104	1	1958	2004	SENEGAL	Dakar	51	1958
E104	2	2004	2007	SPAIN	Salou	51	1958
E104	3	2007	.	SPAIN	Salou	51	1958

## 4 La théorie

L'analyse des durées peut être vue comme l'étude d'une variable aléatoire  $T$  qui décrit la durée d'attente jusqu'à l'occurrence d'un événement.

- La durée  $T = 0$  est le début de l'exposition au risque (entrée dans le **Risk set**).
- $T$  est une mesure non négative de la durée.

La principale caractéristique de l'analyse des durées est le traitement des informations dites **censurées**, lorsque la **durée d'observation est plus courte que la durée d'exposition au risque**.

### 4.1 Temps et durée

Le temps est une dimension (la quatrième), la durée est sa mesure. La durée est tout simplement calculée par la différence, pour une échelle temporelle donnée, entre la fin et le début d'une période d'exposition ou d'observation.

On distingue généralement deux types de mesure de la durée : **continue** et **discrète/groupée**. Ces deux notions ne possèdent pas réellement de définition, la différence s'explique plutôt par la présence ou non de simultanéité dans l'occurrence des événements. Le temps étant intrinsèquement continu car deux événements ne peuvent pas avoir lieu en « même temps ». C'est donc l'échelle temporelle choisie ou imposée par l'analyse et les données qui pourra rendre cette mesure continue ou discrète/groupée. Pour un physicien travaillant sur la théorie de la relativité avec des horloges atomiques, une minute (voire une seconde) est une mesure très groupée pour ne pas dire grossière du temps, alors que pour un géologue c'est une mesure continue. Pour ces deux disciplines, cette échelle de mesure n'est pas adaptée à leur domaine. Le choix de l'échelle temporelle doit être pertinent par rapport aux objectifs de l'analyse même si on dispose des informations très fines (dates de naissance exactes). Etudier la fécondité avec une métrique journalière n'aurait pas de sens.

Il existe des situations où les durées sont par nature discrète, lorsqu'un événement ne peut avoir lieu qu'à un moment précis (date d'anniversaire des contrats pour l'analyse des résiliations). Généralement dans les sciences sociales avec un recueil de données de type rétrospectif, les mesures dites discrètes sont plutôt de nature groupées. Pour une même année, on considérera indifféremment des événements qui se produiront un premier janvier et un 31 décembre d'une même année.

#### ! Important

- **Durée continue** : absence (ou très peu) d'événements simultanés
- **Durée discrète/groupée** : présence d'événements simultanés (en grand nombre)

## 4.2 Le Risk Set

1. Il s'agit de la population "soumise" ou "exposée" au risque lorsque  $T = t_i$ .
2. Cette population varie dans le temps car:
  - Certaines personnes ont connu l'évènement, donc ne peuvent plus être soumises au risque (ex: décès si on analyse la mortalité).
  - Certaines personnes sortent de l'observation sans avoir (encore) observé l'évènement: décès si on analyse un autre type d'évènement, perdu.e.s de vue, fin de l'observation dans un recueil rétrospectif.

## 4.3 La Censure

### ! Important

Une observation est dite censurée lorsque la durée d'observation est inférieure à la durée d'exposition au risque

### 4.3.1 Censure à droite

#### Définition

Certains individus n'auront pas (encore) connu l'évènement à la date de l'enquête après une certaine durée d'exposition. On a donc besoin d'un marqueur permettant de déterminer que les individus n'ont pas observé l'évènement sur la période d'étude.

#### Pourquoi une information est-elle censurée (à droite)?

- Fin de l'étude, date de l'enquête.
- Perdu de vue, décès si autre évènement étudié.

En pratique (important)

- **Ne pas exclure ces observations**, sinon on surestime la survenue de l'évènement.
- **Ne pas les considérer a-priori comme sorties de l'exposition sans avoir connu l'évènement**. Elles peuvent connaître l'évènement après la date de l'enquête ou en étant perdues de vue. Sinon on sous-estime la durée moyenne de survenue de l'évènement.

#### Exemple

On effectue une enquête auprès de femmes : On souhaite mesurer l'âge à la première naissance. Au moment de l'enquête, une femme est âgée de 29 ans n'a pas (encore) d'enfant.

Cette information sera dite «censurée».

Elle est clairement encore soumise au risque après la date de l'enquête. Au niveau de l'analyse, elle sera soumise au risque à partir de ses premières règles jusqu'au moment de l'enquête.

## Hypothèse fondamentale

Les observations censurées ont vis à vis du phénomène observé le même comportement que les observations non censurées. On dit que la **censure est non informative**. Elle ne dépend pas de l'évènement analysé. Normalement le problème ne se pose pas dans les recueil retrospectif.

### *Problème posé par la censure informative*

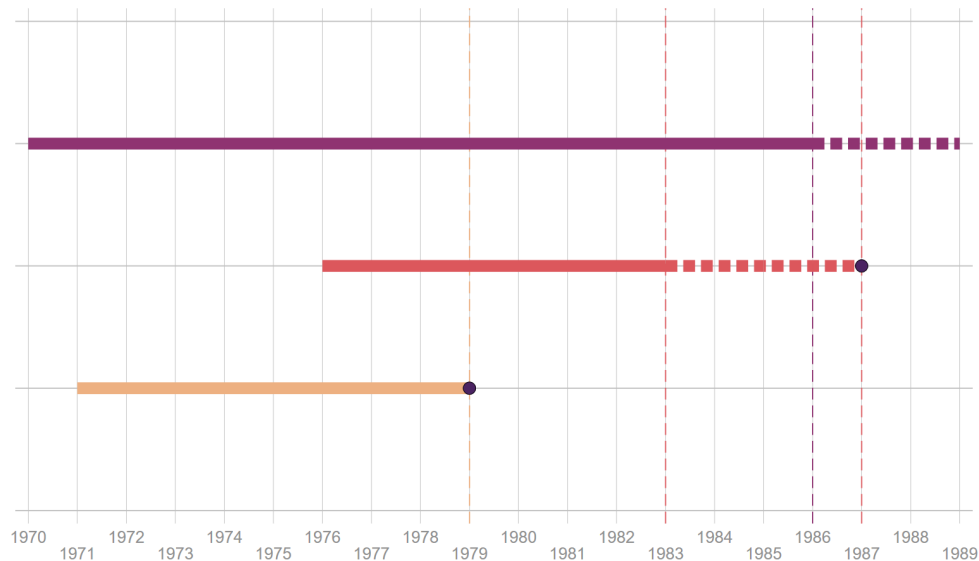
Par exemple en analysant des décès avec un recueil prospectif, si un individu est perdu de vue en raison d'une dégradation de son état de santé, l'indépendance entre la cause de la censure et le décès ne peut plus être assurée.

A l'Ined l'exploitation du registre des personnes atteintes de mucoviscidose (G.Bellis) donne une autre illustration de ce phénomène. Chaque année un nombre significatif de personnes sortent du registre (pas de résultats aux examens annuels). Si certain.e.s perdu.e.s de vue s'expliquent par des déménagements, émigration ou par un simple problème d'enregistrement des informations, on note qu'ils/elles sont nombreux.s à présenter une forme « légère » de la maladie. L'information pouvant être donnée ici par la mutation du gène. Comme il n'est pas recommandé de supprimer ou de traiter ces observations comme des censures à droite non informatives, on peut les appréhender comme un risque concurrent au décès ou à tout autre évènement analysé à partir de ce registre (voir section dédiée).

Les graphiques suivant représentent, en temps calendaire et après sa transformation en durée, la logique des censures à droite. Le recueil des informations est ici de nature prospectives.

- Trait plein : durée observée
- Pointillés : durée censurée
- Bulle : moment de l'évènement

Figure 4.1: Schéma évènement/censure en temps calendaire

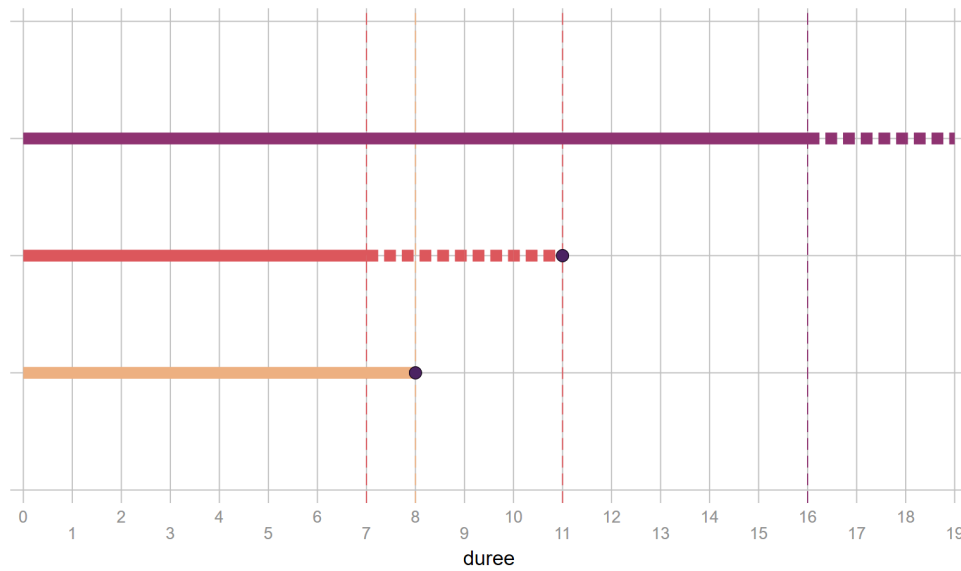


## 4.3.2 Censure à gauche, troncature et censure par intervalle

### Censure à gauche

L'évènement s'est produit avant le début période d'observation. Typique des données prospectives, de

Figure 4.2: Schéma évènement/censure sous forme de durée



type registre, avec des âges d'inclusion différenciés.

**Censure par intervalle** Un évènement peut se produire entre 2 temps d'observations sans qu'on puisse les observer (ex: en criminologie récidive d'un delit entre deux arrestations). Un phénomène de censure à droite avec perdu.e de vue peut se transformer en censure par intervalle lorsque la personne réapparaît et est de nouveau incluse dans les données.

### Troncature

Par l'exemple, on analyse la survie d'une population. Seule la survie des individus vivants à l'inclusion peut être analysée (*troncature à gauche*). On peut également trouver un phénomène de troncature lorsqu'on mesure la durée à partir ou jusqu'à un certain seuil niveau.

Ces situations sont généralement plutôt bien contrôlées dans les recueils rétrospectifs. Elles sont assez courantes lorsque le recueil est de type prospectif.

### Durée d'observation supérieure à la durée d'exposition

A l'inverse des individus peuvent sortir de l'exposition avant la fin de la période d'observation, et il convient donc de corriger la durée de cette sortie.

Un exemple simple : si au moment de l'enquête une femme sans enfant a 70 ans, cela n'a pas de sens de continuer de l'exposer au risque au-delà d'un certain âge. Si on ne dispose pas d'information sur l'âge à la ménopause on peut tronquer la durée un peu au-delà de l'âge le plus élevé à la première naissance observée dans les données.

## 4.4 Les grandeurs

### 4.4.1 Les grandeurs utilisées

- La fonction de survie:  $S(t)$

- La fonction de répartition:  $F(t)$
- La fonction de densité:  $f(t)$
- Le risque *instantané*:  $h(t)$
- Le risque *instantané* cumulé:  $H(t)$

#### Remarques:

- Toutes ces grandeurs sont mathématiquement liées les unes par rapport aux autres. En connaître une permet d'obtenir les autres.
- Au niveau formel on se placera ici du point de vue où la durée mesurée est strictement continue. Cela se traduit, entre autre, par l'absence d'évènements dits "simultanés".
- Les expressions qui vont suivre ne sont pas des estimateurs, mais des grandeurs dont on précisera les propriétés. Les techniques d'estimations devront respecter ces propriétés .

### 4.4.2 La fonction de Survie $S(t)$

Dans ce type d'analyse, il est courant d'analyser la courbe dite de survie. Hors contexte de mortalité on peut préférer la notion de **courbe de de séjour** (Courgeau, Lelièvre).

**La fonction de survie donne la proportion de la population qui n'a pas encore connue l'évènement après une certaine durée  $t$ .** Elle y a donc "survécu".

Formellement, la fonction de survie est la probabilité de survivre au-delà de  $t$ , soit:

$$S(t) = P(T > t)$$

Propriétés:

- $S(0) = 1$
- $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = 0$

La fonction de survie est donc strictement non croissante.

### 4.4.3 La fonction de répartition $F(t)$

C'est la probabilité de connaître l'évènement jusqu'en  $t$ , soit:

$$F(t) = P(T \leq t)$$

Soit:  $F(t) = 1 - S(t)$



La fonction de survie et la fonction de répartition sont donc deux grandeurs strictement complémentaires et décrivent la même information.

Propriétés:

- $F(0) = 0$
- $\lim_{t \rightarrow \infty} F(t) = 1$

#### 4.4.4 La fonction de densité $f(t)$

- Pour une valeur de  $t$  donnée, la fonction de densité de l'évènement donne la distribution des moments où les évènements ont eu lieu. Elle est donnée dans un premier temps par la probabilité de connaître l'évènement dans un petit intervalle de temps  $dt$ . Si  $dt$  est proche de 0 (temps continu) alors cette probabilité tend également vers 0. On norme donc cette probabilité par  $dt$ . Rappel: on est toujours ici dans la théorie.
- En temps continu, la fonction de densité est donnée par la dérivée de la fonction de répartition:  $f(t) = F'(t) = -S'(t)$ .

Formellement la fonction de densité  $f(t)$  s'écrit:

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

### 4.5 Le risque instantané $h(t)$

Concept fondamental de l'analyse des durées:

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

- $P(t \leq T < t + dt | T \geq t)$  donne la probabilité de survenue de l'évènement sur l'intervalle  $[t, t + dt[$  *conditionnellement à la survie au temps  $t$* .
- En divisant par  $dt$ , La quantité obtenue donne alors un nombre moyen d'évènements que connaîtrait un individu durant un très court intervalle de temps.
- A priori cette quantité n'est pas une probabilité. C'est la nature de l'évènement, en particulier sa non récurrence, et la métrique temporelle choisie ou disponible qui peut la rendre assimilable à une probabilité. Tout comme la densité, on est plutôt dans la définition d'un *taux* (d'où l'expression ***hazard rate*** en anglais).

On peut également écrire:  $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} = \frac{F'(t)}{S(t)} = -\frac{S'(t)}{S(t)}$

On remarque que la fonction de risque n'est pas une probabilité car  $\frac{f(t)}{S(t)}$  ne peut pas contraindre la valeur obtenue à ne pas être supérieure à 1.

### 4.5.1 Le risque cumulé $H(t)$

Le risque cumulé est égal à :

$$H(t) = \int_0^t h(u)du = -\log(S(t))$$

On peut alors réécrire toutes les autres quantités à partir de celle-ci:

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

*Exemple avec la loi exponentielle (risque constant)*

Si on pose que le risque est strictement constant au cours du temps:  $h(t) = a$ . Cette forme du risque suit une **loi exponentielle**. Cette situation est, par exemple, typique des processus dits sans mémoire comme la durée de vie des ampoules:

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

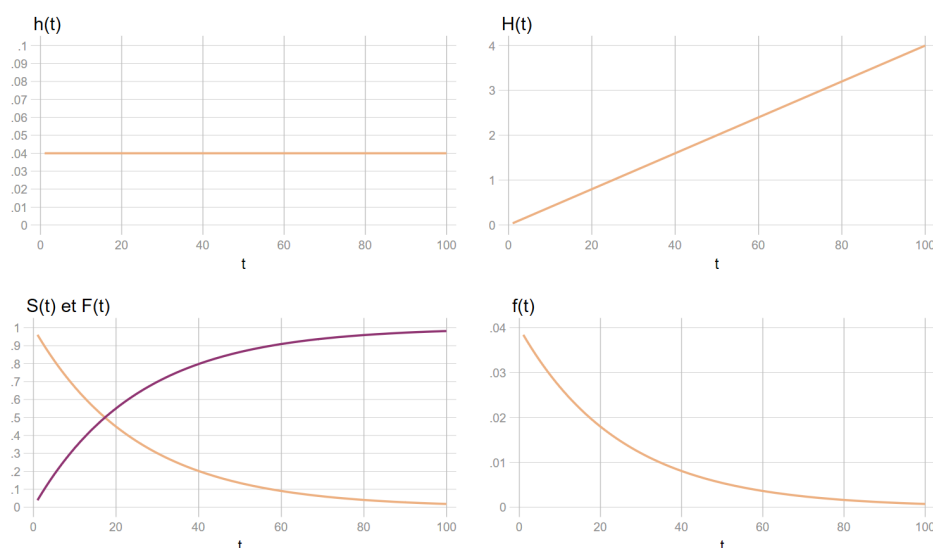
#### **Application: risque et échelles temporelles:**

Attention on sort ici très clairement de la durée continue, il s'agit seulement de manipuler les concepts et de voir la dépendance de la mesure du risque à l'échelle temporelle choisie ou disponible.

1. Durant les mois d'hiver, entre le 1er janvier et le 1er avril [3 mois], la probabilité d'attraper un rhume chaque mois est de 48% (il s'agit bien d'un risque). Quelle est le risque d'attraper le rhume durant la saison froide?  
 $\frac{0.48}{1/3} = 1.44$ . On peut donc s'attendre à attraper 1.44 rhume durant la période d'hiver.
2. On passe une année en vacances dans une région où la probabilité de décéder chaque mois est évaluée à 33%. Quelle est le risque de décéder pendant cette année sabbatique?  $\frac{0.33}{1/12} = 3.96$

Le risque peut donc être supérieur à 1. C'est donc plutôt un taux tel qu'il est défini généralement. En soit cela ne pose pas de problème comme il s'agit d'un nombre moyen d'événements espérés (exemple: *taux* de fécondité), mais pour des événements qui ne peuvent pas se répéter, événements dits *absorbants*, l'interprétation n'est pas très intuitive.

Figure 4.3: Grandeurs de la loi exponentielle avec  $h(t)=0.04$



Le risque étant constant, on peut prendre son inverse qui mesure la durée moyenne (espérée) jusqu'à l'occurrence de l'évènement.

On retrouve donc un concept classique en analyse démographique comme l'espérance de vie (survie): la question n'est pas de savoir si on va mourir ou non, ce risque indépendamment de la durée étant par définition égal à 1, mais jusqu'à quand on peut espérer survivre.

- Pour le rhume, la durée moyenne est de  $(1.44^{-1} = 0.69)$  du trimestre hivernal, soit approximativement le début du mois de mars.
- Pour l'année sabbatique, la durée moyenne de survie est de  $3.96^{-1} = 0.25$  d'une année soit 3 mois après l'arrivée dans la région.

### Exercice

- On a une population de 100 cochons d'Inde.
- On analyse leur mortalité (naturelle).
- Ici l'analyse est en temps discret.
- La durée représente le nombre d'année de vie.
- Il n'y a pas de censure à droite.

Durée	Nombre de décès
1	1
2	1
3	3
4	9
5	30
6	40
7	10
8	3

Durée	Nombre de décès
9	2
10	1

$N=100$

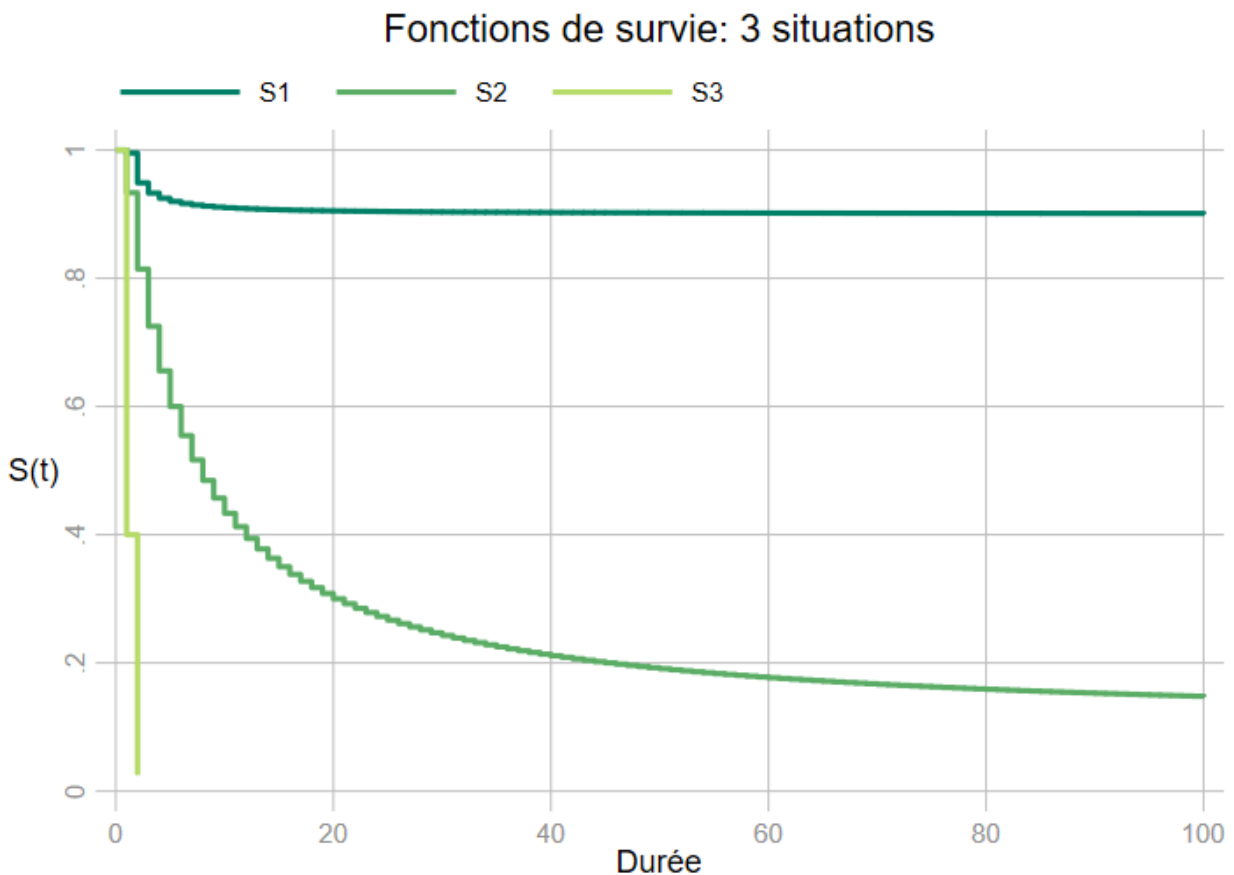
A quel âge le risque de mourir des cochons d'Inde est-il le plus élevé? Quelle est la valeur de ce risque?

## 4.6 Remarques complémentaires

### 4.6.1 Formes typiques de la fonction de survie

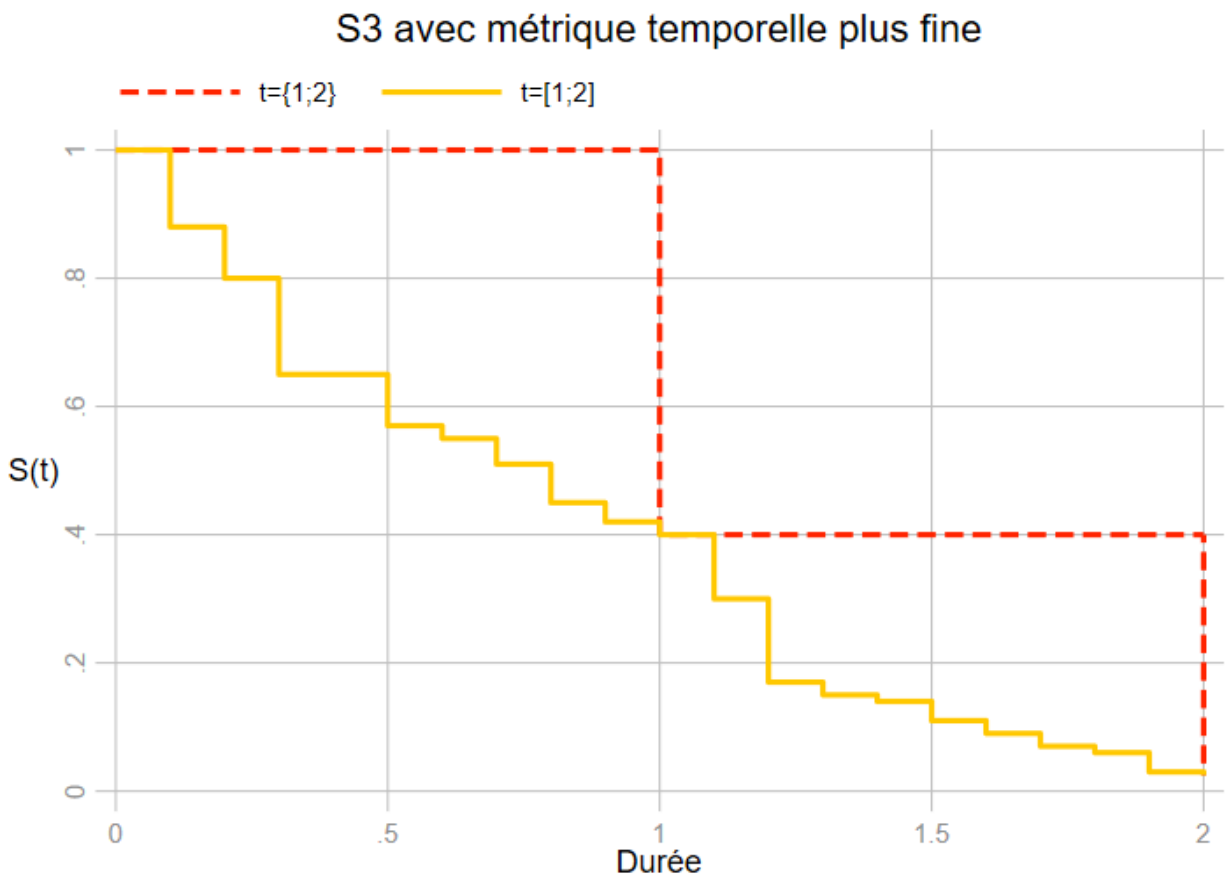
Une des propriétés de la fonction de survie ou de séjour est qu'elles tendent vers 0. A la lecture du graphique suivant, cela peut correspondre à la forme de la courbe S2, bien que le % de survivant tend à baisser de moins en moins à mesure que la durée augmente. Deux cas limites doivent être considéré.

Figure 4.4: Fonction de survie: 3 situation typiques



- **S1:** très peu d'évènements et la fonction de séjour suit une asymptote nettement supérieur à 0 ( $\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = a$  avec  $a > 0$ ). La question est plus délicate car on interroge l'exposition au risque d'une partie de l'échantillon ou, dit autrement on peut penser qu'une fraction est immunisée au risque. Cette problématique est rapidement posée en fin de formation.
- **S2:** la situation attendue
- **S3:** La survie tombe à 0 très/trop rapidement: il n'y a donc pas ou presque pas de durée (par exemple presque tout l'échantillon observe l'évènement la première année de l'exposition). Les méthodes en temps continue ne sont a priori pas adaptées à ce genre de situation. Si on dispose d'une information plus fine pour dater les évènements, la fonction de séjour pourra reprendre une forme plus "standard". Dans le graphique,  $S(t = 1) = 0.4$ ,  $S(t = 2) = 0.025$ , mais si on dispose par exemple de 10 points d'observations supplémentaires dans chaque durée groupée:

Figure 4.5: Fonction de survie et modification de la métrique temporelle



#### 4.6.2 Absence de censures à droites

Les méthodes qui vont être présentées plus tard **gèrent** la présence de censures à droite. S'il n'y en a pas, elle restent néanmoins parfaitement valables. L'absence de censure facilite certaines analyses, par exemple celles des fonctions de séjour où le calcul direct des durées moyennes est rendu possible.

### 4.6.3 Utilisation des pondérations dans un schéma retrospectif avec des biographies longues

Une question assez récurrente concerne l'utilisation des poids de sondage dans les analyses de durées avec longueurs biographiques souvent assez longues. Leur utilisation ne me semble pas recommandée voire à exclure sauf exceptions. En effet les pondérations sont générées au moment de l'enquête, alors que les évènements étudiés peuvent remonter dans un passé plus ou moins lointain pour une partie de la population analysée. Si on regarde de plus près, la création de poids longitudinaux ne résoudrait pas grand chose, les pondérations devant être recalculées à chaque moment d'observation ou à chaque moment où des évènements se produisent. Par ailleurs on mélangerait régulièrement à un instant donné des personnes issues de générations différentes ce qui rend impossible tout calage sur des caractéristiques d'une population. Supposons une personne âgée de 25 ans et une personne âgée de 70 ans au moment de l'enquête en 2022, avec un début d'observation à l'âge de 18 ans. A 20 ans ( $t = 2$ ), pour la première personne les caractéristiques de la population sont celles de 2017, pour celle de 70 ans celles de 1972. On fait comment?????

## **partie III**

# **Méthodes non paramétrique**

## 5 Estimations des fonctions de survie

Les méthodes non paramétriques portent généralement sur l'analyse des fonctions de survie ( $S(t)$ ) ou sur celles des fonctions de répartition ( $F(t)$ ), plus rarement sur les mesures d'incidence données par le risque cumulé. Deux méthodes d'estimations sont proposées : la méthode dite actuarielle et la méthode dite de Kaplan & Meier. Ces deux approches sont adaptées à des mesures différentes de la durée : plutôt discrète/groupée pour la technique actuarielle et plutôt continue pour Kaplan-Meier (KM). Cela induit un traitement différent de la censure dans l'estimation. La seconde est de très très loin la plus utilisée, en partie en raison des tests de comparaison, plus ou moins pertinents, qu'elle permet de réaliser.

### ! Important

- J'insiste sur la nécessité de passer par cette étape avant de se lancer *corps perdu* dans des modèles, comme ceux à durée discrète.
  - Les applications ont des gardes fous permettant d'alerter sur des durées d'exposition incorrecte, en particulier lorsqu'on travaille sur des données prospectives.
  - Egalement très utile, la comparaison graphique de courbes de séjour permet de repérer rapidement des violations fortes de l'hypothèse de proportionalité des risques, ou des situations de quasi *immunité*.
- Concernant les tests non paramétriques, ceux utilisant la technique du *logrank*, présente à mon sens tellement de défauts qu'ils devraient être abandonné. Malheureusement encore très peu diffusée dans les sciences sociales, la comparaison des RMST (*Restricted Mean of Survival Time*) me semble une solution largement supérieure, tant au niveau statistique qu'au niveau interprétatif.

### 5.1 Les fonctions de survie/séjour

#### 5.1.1 Les variables d'analyse

On a un échantillon aléatoire de  $n$  individus avec:

- Des indicateurs de fin d'épisode  $e_1, e_2, \dots, e_k$  avec  $e_i = 0$  si censure à droite et  $e_i = 1$  si évènement observé pendant la période d'observation.
- Des durées d'exposition au risque  $t_1, t_2, \dots, t_k$  jusqu'à l'évènement ou la censure.
- En théorie, il ne peut pas y avoir d'évènement en  $t = 0$ .



## 5.1.2 Calcul de la fonction de survie

Rappel: La fonction de survie donne la probabilité que l'évènement survienne après  $t_i$ , soit  $S(t_i) = P(T > t_i)$ . Pour survivre en  $t_i$ , il faut donc avoir survécu en  $t_{i-1}, t_{i-2}, \dots, t_1$ .

La fonction de survie renvoie donc des probabilités conditionnelles: on survit en  $t_i$  conditionnellement au fait d'y avoir survécu avant. Il s'agit donc d'un produit de probabilités.

Soit  $d_i = \sum e_i$  le nombre d'évènements observé en  $t_i$  et  $r_i$  la population encore soumise au risque en  $i$ . On peut mesurer l'intensité de l'évènement en  $t_i$  en calculant le quotient  $q(t_i) = \frac{d_i}{r_i}$ .

Si le temps est strictement continu on devrait toujours avoir  $q(t_i) = \frac{1}{r_i}$ .

$S(t_i) = (1 - \frac{d_i}{r_i}) \times S(t_{i-1}) = S(t_i) = (1 - q(t_i)) \times S(t_{i-1})$ . En remplaçant  $S(t_{i-1})$  par sa valeur:  $S(t_i) = (1 - \frac{d_i}{r_i}) \times (1 - \frac{d_{i-1}}{r_{i-1}}) \times S(t_{i-2})$ .

Au final, en remplaçant toutes les expressions de la survie jusqu'en  $t_0$  ( $S(0) = 1$ ):

$$S(t_i) = \prod_{t_i \leq k} (1 - q(t_i))$$

### i Application pour la suite du support

- On va analyser le risque de décéder (la survie) de personnes souffrant d'une insuffisance cardiaque. Le début de l'exposition est leur inscription dans un registre d'attente pour une greffe du coeur.
- Les covariables sont dans un premier temps toutes fixes: l'année (*year*) et l'âge (*age*) à l'entrée dans le registre, et le fait d'avoir été opéré pour un pontage aorto-coronarien avant l'inscription (*surgery*).
- Le début de l'exposition au risque est l'entrée dans le registre, la durée est mesurée en jour (*stime*). La variable évènement/censure est le décès (*died*). Les durées de la variable *stime* ont été regroupée par période de 30 jours pour réaliser des analyses à durée discrete. Cette nouvelle variable de durée a été appelé *mois*.
- L'introduction d'une dimension dynamique, la greffe, est donnée par les informations contenues dans les variables *transplant* et *wait*.
- La variable *compet* est une information simulée pour réaliser des analyses en risques concurrents.
- Les bases en format .csv, .sas7bdat et .dta sont disponibles dans ce dépôt [[lien](#)]

Extrait de la base:

id	year	age	died	stime	surgery	transplant	wait	mois	compet
15	68	53	1	1	0	0	0	1	1
43	70	43	1	2	0	0	0	1	1

61	71	52	1	2	0	0	0	1	1
75	72	52	1	2	0	0	0	1	1
102	74	40	0	11	0	0	0	1	0
74	72	29	1	17	0	1	5	1	2

## 5.2 La méthode actuarielle

- Estimation sur des intervalles définies par l'utilisateur.
- Méthode dite «continue», estimation en milieu d'intervalle.
- Méthode appropriée lorsque la durée est mesurée de manière discrète/groupée.
- Méthode, hélas, quasiment abandonnée dans les sciences sociales où les durées sont plus rarement mesurées de manière exacte. L'absence de test de comparaison des fonctions de survie n'y est pas étranger, tout comme le lien de la méthode suivante (Kaplan-Meier) avec le modèle de Cox.
- Contrairement à la méthode de Cox, la méthode actuarielle permet de calculer les quantiles de la durée.

### 5.2.1 Estimation

#### Echelle temporelle

La durée est divisée en  $J$  intervalles, en choisissant  $J$  points:  $t_0 < t_1 < \dots < t_J$  avec  $t_{J+1} = \infty$ .

#### Calcul du Risk set

- A  $t_{min} = 0$ ,  $n_0 = n$  individus soumis au risque:  $r_0 = n_0$ .
- Le nombre d'exposé.e.s au risque sur un intervalle est calculé en soustrayant la moitié des cas censurés sur la longueur de l'intervalle:  $r_i = n_i - 0.5 \times c_i$ , avec  $n_i$  le nombre de personnes soumises au risque au début de l'intervalle et  $c_i$  le nombre d'observations censurées sur la longueur de l'intervalle. On suppose donc que les observations censurées  $c_i$  sont sorties de l'observation uniformément sur l'intervalle. Les cas censurés le sont en moyenne au milieu de l'intervalle.

#### Calcul de $S(t_i)$

On applique la méthode de la section précédente avec:

$$q(t_i) = \frac{d_i}{n_i - 0.5 \times c_i}$$

#### Calcul de la durée médiane (ou autre quantiles)

*Rappel:* en raison de la présence de censures à droite, le dernier intervalle étant ouvert jusqu'à la dernière sortie d'observation, il n'est pas conseillé de calculer des durées moyennes. On préfère utiliser la médiane ou tout autre quantile lorsqu'ils sont calculables.

**Définition:** il s'agit de la durée telle que  $S(t_i) = 0.5$ .

*Calcul:* Comme on applique une méthode continue et monotone à l'intérieur d'intervalles, on ne peut pas calculer directement un point de coupure qui correspond à 50% de survivants. On doit donc trouver ce point par interpolation linéaire dans l'intervalle  $[t_i; t_{i+1}[$  avec  $S(t_{i+1}) \leq 0.5$  et  $S(t_i) > 0.5$ .

## R-Stata-Sas-Python

### 5.2.2 R

Les fonctions de survie avec la méthode dite actuarielle sont estimables avec le package **discSurv**. Avec le temps, il s'est étoffé, on peut maintenant paramétrer des intervalles (programmation pénible), mais les quantiles de la durée ne sont toujours pas estimables, ce qui est bien dommage.

### 5.2.3 Stata

Commande **ltable**, avec en option la paramétrisation des intervalles de durées. Voir la commande externe **qlt** (MT) qui calcule les durées médianes (+ autres quartiles) et qui recalcule la fonction de séjour avec une définition des intervalles de durées identique à celle de SAS.

### 5.2.4 Sas

Sous une **proc lifetest** avec en option **method=lifetable**. On peut paramétrer les intervalles d'estimation avec l'option **width**.

### 5.2.5 Python

A l'heure actuelle, aucune fonction à ma connaissance

### 5.2.6 Application

Les résultats qui suivent ont été estimés avec Stata en retenant la définition des bornes de Sas, plus pertinente à mon sens, avec des intervalles fixes de 30 jours.

	t0	t1	survival	CI 95% low	CI 95% up
1.	0	30	1	.	.
2.	30	60	.7853659	.6925991	.8530615
3.	60	90	.6461871	.5449008	.7304808
4.	90	120	.525027	.4232338	.6170507
5.	120	150	.4740535	.3737563	.5677139
6.	150	180	.4636348	.3637283	.5575485

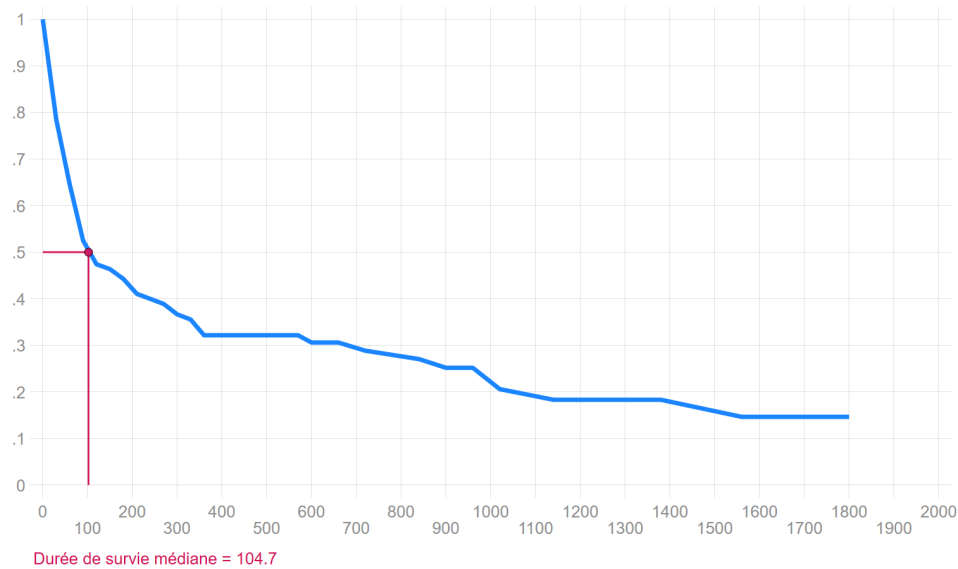
7.	180	210	.4425605	.3435417	.5368989
8.	210	240	.4105681	.3132064	.5052779
9.	240	270	.3997637	.3030412	.4945301
10.	270	300	.3888113	.2927645	.4836136
-----					
11.	300	330	.3665935	.2720434	.4613676
12.	330	360	.3554846	.2617823	.4501585
13.	360	390	.3216289	.2308275	.4157428
14.	390	420	.3216289	.2308275	.4157428
15.	420	450	.3216289	.2308275	.4157428
-----					
16.	480	510	.3216289	.2308275	.4157428
17.	510	540	.3216289	.2308275	.4157428
18.	540	570	.3216289	.2308275	.4157428
19.	570	600	.3216289	.2308275	.4157428
20.	600	630	.3059397	.2154747	.4009653
-----					
21.	660	690	.3059397	.2154747	.4009653
22.	720	750	.2884574	.1981834	.3848506
23.	840	870	.2704288	.1806664	.3680736
24.	900	930	.2517786	.1628919	.3505543
25.	930	960	.2517786	.1628919	.3505543
-----					
26.	960	990	.2517786	.1628919	.3505543
27.	990	1020	.2288896	.1404089	.3303913
28.	1020	1050	.2060007	.1191749	.3093143
29.	1140	1170	.1831117	.0991601	.2873401
30.	1320	1350	.1831117	.0991601	.2873401
-----					
31.	1380	1410	.1831117	.0991601	.2873401
32.	1560	1590	.1464894	.0645215	.2602391
33.	1770	1800	.1464894	.0645215	.2602391
34.	1800	.	.1464894	.0645215	.2602391
+-----+					

Table 5.2: Quantiles de la fonction de séjour type actuarielle - Bornes Sas

$S(t)$	$t$
0.90	13.977
0.75	37.623
0.50	104.729
0.25	906.993
0.10	.

Lecture des résultats: 102 jours après leur inscription dans le registre d'attente pour une greffe, 50% des malades sont toujours en vie. Au bout de 914 jours, 75% sont décédés.

Figure 5.1: Courbe de survie: estimation méthode actuarielle



## 5.3 La méthode de Kaplan-Meier

- L'approche qui exploite toute l'information disponible est celle dite de **Kaplan-Meier** (*KM*).
- Il y a autant d'intervalles que de durées où l'on observe au moins un évènement.
- Au lieu d'utiliser des intervalles prédéterminés, l'estimateur KM va définir un intervalle entre chaque évènement enregistré.
- La fonction de survie estimée par la méthode KM est une fonction en escalier (stairstep), d'où une estimation dite "discrète".
- Pour chaque intervalle, on compte le nombre d'évènements et le nombre de censures.
- Méthode adaptée pour une mesure de la durée de type continue.

### 5.3.1 Estimation

#### Définition du Risk Set ( $r_i$ )

S'il y a à la fois des évènements et des censures à une durée  $t_i$ , les observations censurées sont considérées comme exposées au risque à ce moment, comme si elles étaient censurées très rapidement après. C'est la principale caractéristique de cette méthode, appelé également l'estimateur **product-limit**

$$r_i = r_{i-1} - d_{i-1} - c_{i-1}$$

#### Calcul de $q_i$

On applique la méthode de la section précédente avec:

$$q_i = \frac{d_i}{r_{i-1} - d_{i-1} - c_{i-1}}$$

*Remarque:* la variance de l'estimateur est obtenu par la méthode dite de *Greenwood*. Il n'y a pas d'intérêt particulier de la décrire dans ce support.

### Récupération de la médiane

Il n'y a pas de méthode pour calculer directement la durée médiane (ou tout autre quantile) contrairement à l'approche actuarielle.

La définition retenue est conventionnelle. On va prendre la valeur de la durée qui se situe juste **en dessous** de 50% de survivant.e.s. Elle est donc définie tel que  $S(t) \leq 0.5$ . Attention, il n'est pas impossible que le % de survivant.e.s soit bien en deçà de 50% pour l'obtention cette durée médiane.

### R-Stata-Sas-Python

#### 5.3.2 R

Les estimateurs sont obtenus avec fonction **survfit** du package **survival**. On peut obtenir des rendus graphiques de meilleures qualité avec le package **survminer** (fonction **ggsurvplot**)

#### 5.3.3 Stata

Après avoir appelé les variables de durée et de censure en mode **survival** avec **stset**), le tableau des estimateurs est obtenu avec la commande **sts list** et le graphique avec **sts graph**.

#### 5.3.4 SAS

L'estimation de Kaplan-Meier est affichée par défaut par la **proc lifetest**. **Warning** : le tableau affiché par SAS est particulièrement pénible à lire voire illisible, en particulier lorsque le nombre de censures est élevé, une ligne étant ajoutée pour chaque observation censurée. Je conseille de ne pas afficher cette partie de l'output (se reporter à la section SAS du chapitre programmation). On récupère pour le reste de l'output les valeurs de la durée pour  $S(t) = (.75, .5, .25)$  ainsi que le graphique, ce qui est suffisant.

#### 5.3.5 Python

Les resultats sont donnés dans la librairie **lifeline** par des fonctions au nom interminable. Je conseille plutôt l'utilisation de la librairie **statmodels** (se reporter à la section dédiée à Python).

## 5.3.6 Application

On reprend l'exemple précédent.

Time	Total	Fail	Lost	Function	Error	[95% Conf. Int.]	
1	103	1	0	0.9903	0.0097	0.9331	0.9986
2	102	3	0	0.9612	0.0190	0.8998	0.9852
3	99	3	0	0.9320	0.0248	0.8627	0.9670
5	96	2	0	0.9126	0.0278	0.8388	0.9535
6	94	2	0	0.8932	0.0304	0.8155	0.9394
8	92	1	0	0.8835	0.0316	0.8040	0.9321
9	91	1	0	0.8738	0.0327	0.7926	0.9247
11	90	0	1	0.8738	0.0327	0.7926	0.9247
12	89	1	0	0.8640	0.0338	0.7811	0.9171
16	88	3	0	0.8345	0.0367	0.7474	0.8937
17	85	1	0	0.8247	0.0375	0.7363	0.8857
18	84	1	0	0.8149	0.0383	0.7253	0.8777
21	83	2	0	0.7952	0.0399	0.7034	0.8614
28	81	1	0	0.7854	0.0406	0.6926	0.8531
30	80	1	0	0.7756	0.0412	0.6819	0.8448
31	79	0	1	0.7756	0.0412	0.6819	0.8448
32	78	1	0	0.7657	0.0419	0.6710	0.8363
35	77	1	0	0.7557	0.0425	0.6603	0.8278
36	76	1	0	0.7458	0.0431	0.6495	0.8192
37	75	1	0	0.7358	0.0436	0.6388	0.8106
39	74	1	1	0.7259	0.0442	0.6282	0.8019
40	72	2	0	0.7057	0.0452	0.6068	0.7842
43	70	1	0	0.6956	0.0457	0.5961	0.7752
45	69	1	0	0.6856	0.0461	0.5855	0.7662
50	68	1	0	0.6755	0.0465	0.5750	0.7572
51	67	1	0	0.6654	0.0469	0.5645	0.7481
53	66	1	0	0.6553	0.0472	0.5541	0.7390
58	65	1	0	0.6452	0.0476	0.5437	0.7298
61	64	1	0	0.6352	0.0479	0.5333	0.7206
66	63	1	0	0.6251	0.0482	0.5230	0.7113
68	62	2	0	0.6049	0.0487	0.5026	0.6926
69	60	1	0	0.5948	0.0489	0.4924	0.6832
72	59	2	0	0.5747	0.0493	0.4722	0.6643
77	57	1	0	0.5646	0.0494	0.4621	0.6548
78	56	1	0	0.5545	0.0496	0.4521	0.6453
80	55	1	0	0.5444	0.0497	0.4422	0.6357
81	54	1	0	0.5343	0.0498	0.4323	0.6261
85	53	1	0	0.5243	0.0499	0.4224	0.6164
90	52	1	0	0.5142	0.0499	0.4125	0.6067
96	51	1	0	0.5041	0.0499	0.4027	0.5969
100	50	1	0	0.4940	0.0499	0.3930	0.5872

102	49	1	0	0.4839	0.0499	0.3833	0.5773
109	48	0	1	0.4839	0.0499	0.3833	0.5773
110	47	1	0	0.4736	0.0499	0.3733	0.5673
131	46	0	1	0.4736	0.0499	0.3733	0.5673
149	45	1	0	0.4631	0.0499	0.3632	0.5571
153	44	1	0	0.4526	0.0499	0.3531	0.5468
165	43	1	0	0.4421	0.0498	0.3430	0.5364
180	42	0	1	0.4421	0.0498	0.3430	0.5364
186	41	1	0	0.4313	0.0497	0.3327	0.5258
188	40	1	0	0.4205	0.0497	0.3225	0.5152
207	39	1	0	0.4097	0.0495	0.3123	0.5045
219	38	1	0	0.3989	0.0494	0.3022	0.4938
263	37	1	0	0.3881	0.0492	0.2921	0.4830
265	36	0	1	0.3881	0.0492	0.2921	0.4830
285	35	2	0	0.3660	0.0488	0.2714	0.4608
308	33	1	0	0.3549	0.0486	0.2612	0.4496
334	32	1	0	0.3438	0.0483	0.2510	0.4383
340	31	1	1	0.3327	0.0480	0.2409	0.4270
342	29	1	0	0.3212	0.0477	0.2305	0.4153
370	28	0	1	0.3212	0.0477	0.2305	0.4153
397	27	0	1	0.3212	0.0477	0.2305	0.4153
427	26	0	1	0.3212	0.0477	0.2305	0.4153
445	25	0	1	0.3212	0.0477	0.2305	0.4153
482	24	0	1	0.3212	0.0477	0.2305	0.4153
515	23	0	1	0.3212	0.0477	0.2305	0.4153
545	22	0	1	0.3212	0.0477	0.2305	0.4153
583	21	1	0	0.3059	0.0478	0.2156	0.4008
596	20	0	1	0.3059	0.0478	0.2156	0.4008
620	19	0	1	0.3059	0.0478	0.2156	0.4008
670	18	0	1	0.3059	0.0478	0.2156	0.4008
675	17	1	0	0.2879	0.0483	0.1976	0.3844
733	16	1	0	0.2699	0.0485	0.1802	0.3676
841	15	0	1	0.2699	0.0485	0.1802	0.3676
852	14	1	0	0.2507	0.0487	0.1616	0.3497
915	13	0	1	0.2507	0.0487	0.1616	0.3497
941	12	0	1	0.2507	0.0487	0.1616	0.3497
979	11	1	0	0.2279	0.0493	0.1394	0.3295
995	10	1	0	0.2051	0.0494	0.1183	0.3085

[Résultats non reportés à partir de t=1000 ]

La durée médiane de survie est  $t = 100$ . Elle correspond à  $S(t) = 0.4940$ .



Table 5.3: Quantiles de la fonction de séjour type Kaplan-Meier

$S(t)$	$t$
0.90	6
0.75	36
0.50	100
0.25	979
0.1	.

Figure 5.2: Courbe de survie: estimation méthode actuarielle

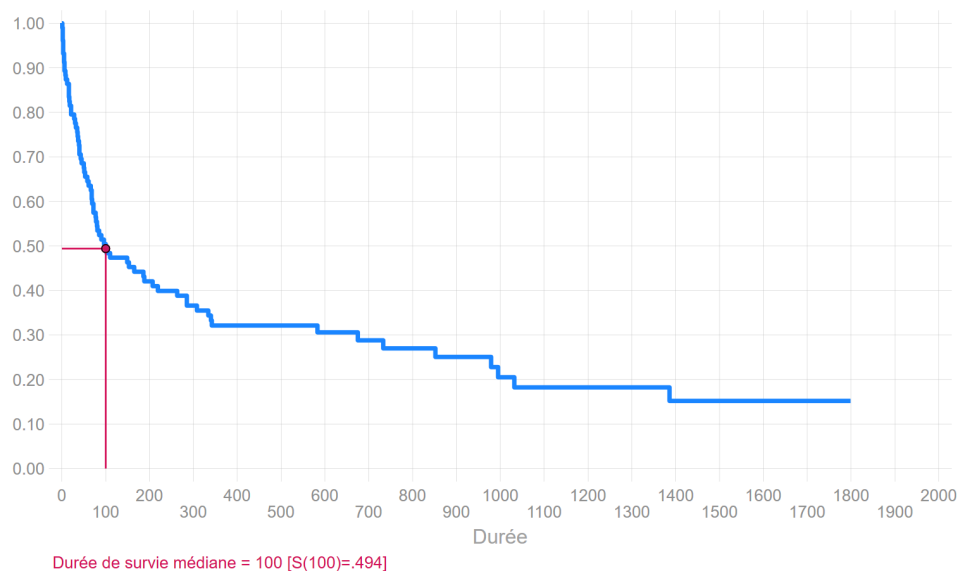
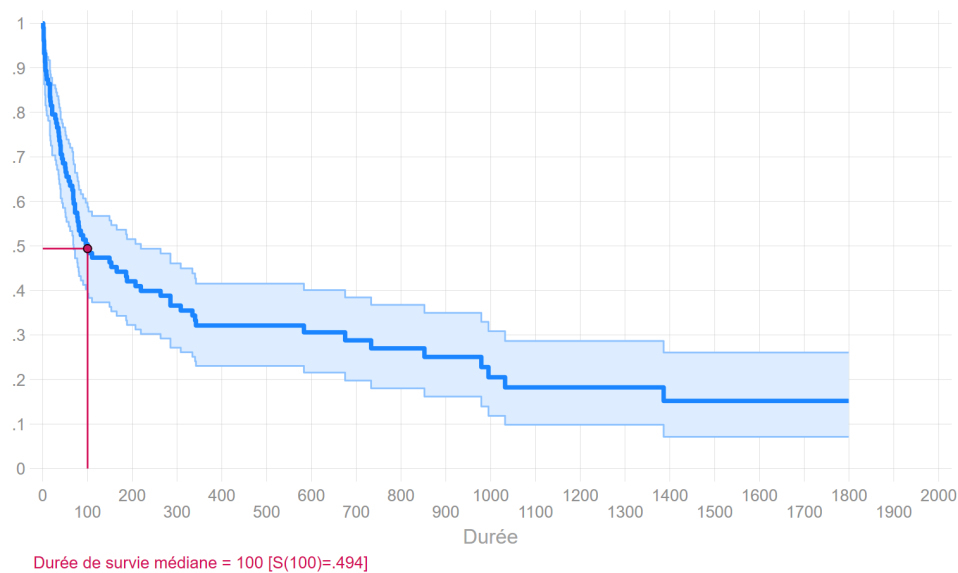


Figure 5.3: Courbe de survie: estimation méthode actuarielle + CI



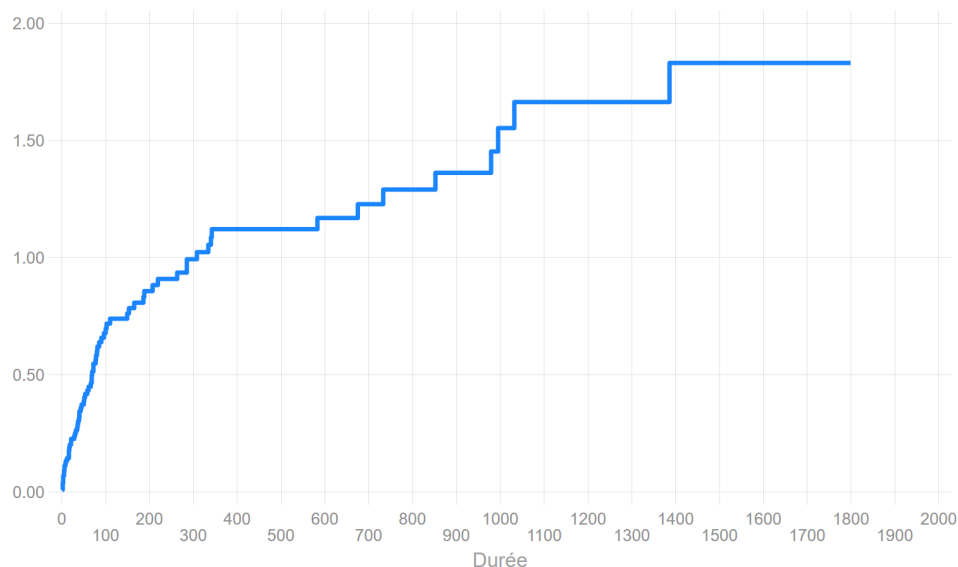
### 5.3.7 Quantités associées à l'estimateur Kaplan-Meier..

**Le risque cumulé:** estimateur de Nelson Aalen

Il est simplement égal à:

$$H(t) = \sum_{t_i \leq k} q(t_i)$$

Figure 5.4: Risque cumulé: estimateur Nelson-Aalen



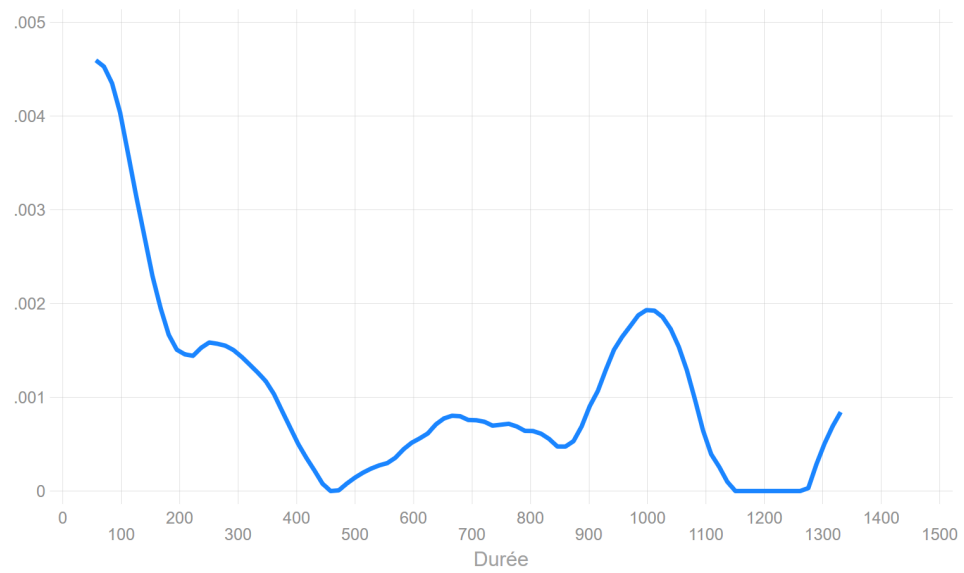
#### Le risque instantané

Nécessite l'estimateur de risque cumulé de Nelson-Aalen. Le risque est obtenu en lissant les différences - toujours positive - entre  $H(t)$  par la méthode dite du **kernel** (cf estimation de la densité des distributions). Elle permet d'obtenir une fonction continue avec la durée (paramétrables sur les largeurs des fenêtres de lissage). D'autres méthodes de lissage sont maintenant possibles, et de plus en plus utilisées, en particulier celles utilisant des splines.

#### **i** Note

Il n'est pas inutile de noter qu'il n'y a pas de *formule* toute faite pour obtenir des valeurs du risque instantané. Ce type de méthode par lissage est pleinement paramétrable, par exemple sa fenêtre, ce qui implique que son profil varie d'un paramétrage à l'autre. Le graphique précédent a été fait avec Stata, si on utilisait le package **muhaz** les différences de paramétrage par défaut font que les courbes ne se confondent pas.

Figure 5.5: Risque instantané: estimateur du Kernel



## 6 Tests de comparaison

- Les tests d'égalités des fonctions de survie entre différentes valeurs d'une covariable sont calculés à partir de la méthode de Kaplan Meier.
- L'utilisation du test correspond à la nécessité de déterminer si une même distribution gouverne les événements observés dans les différentes strates.
- **Attention:** pas de test possible sur des variables quantitatives. Il faut donc prévoir des regroupements pour les transformer en variable ordinale.

Deux méthodes sont utilisées:

- La plus ancienne, la plus diffusée, et peut-être la moins bonne: test dits du **log-rank**.
- Plus récente et (hélas) moins diffusée: comparaison des **RMST** (*Restricted Mean of Survival Time*).

### 6.1 Tests du log-rank

Il s'agit d'une série de tests qui répondent à la même logique, la seule différence réside dans le poids accordé au début ou à la fin de la période d'observation. Par ailleurs ces différents tests sont plus ou moins sensibles à la distribution des censures à droites entre les sous échantillons et à la non proportionnalité des risques.

Dans leur logique, ces tests entrent dans le cadre des tests d'indépendance du Khi2, même si formellement ils relèvent des techniques dites de rang.

Il s'agira donc de comparer des effectifs observés à des effectifs espérés à chaque moment d'évènement. La principale différence réside dans le calcul de la variance de la statistique du test qui, ici, suit assez logiquement une loi hypergéométrique [proche loi binomiale mais avec tirage avec remise].

#### 6.1.1 Principe de calcul de la statistique de test

- **Effectifs observés en  $t_i$ :**  $o_{i1}$  et  $o_{i2}$  sont égaux à  $d_{i1}$  et  $d_{i2}$ , et leur somme pour tous les temps d'évènement à  $O_1$  et  $O_2$ .
- **Effectifs espérés** (hypothèse nulle  $H_0$ ): comme pour une statistique du  $\chi^2$  on se base sur les marges, avec le risque set ( $R_i$ ) en  $t_i$  pour dénombrer les effectifs, soit  $e_{i1} = R_{i1} \times \frac{d_i}{R_i}$  et  $e_{i2} = R_{i2} \times \frac{d_i}{R_i}$ . Leur somme pour tous les temps d'évènement est égale à  $E_1$  et  $E_2$ . Le principe de calcul des effectifs observés reposent donc sur l'hypothèse d'un rapport des risques toujours égal à 1 au cours du temps (*hypothèse fondamentale de risques proportionnels*).
- **Statistique du log-rank:**  $(O_1 - E_1) = -(O_2 - E_2)$ .

- **Statistique de test:** sous  $H_0$ ,  $\frac{(O_1 - E_1)^2}{\sum v_i}$ , avec  $v_i$  la variance de  $(o_{i1} - e_{i2})$ , suis un  $\chi^2(1)$ . Si on teste simultanément la différence de  $g$  fonctions de survie, ce qui n'est pas une bonne idée en passant, la statistique de test suis un  $\chi^2(g - 1)$ .

## 6.1.2 Les principaux tests log-rank

Le principe de construction des effectifs observés et espérés reste le même dans chaque test, les différences résident dans les pondérations ( $w_i$ ) qui prennent en compte, de manière différente, la taille de la population soumise au risque à chaque durée où au moins un évènement est observé.

- **Test du log-rank:**  $w_i = 1$   
Il accorde le même poids à toutes les durées d'évènement. C'est le test standard, le plus utilisé.
- **Test de Wilcoxon-Breslow-Grehan:**  $w_i = R_i$   
Les écarts entre effectifs observés et espérés sont pondérés par la population soumise à risque en  $t_i$ . Le test accorde plus de poids au début de la période analysée, et il est sensible aux différences de distributions entre les strates des observations censurées.
- **Test de Tarone-Ware:**  $w_i = \sqrt{R_i}$   
Variante du test précédent, il atténue le poids accordé aux évènements au début de la période d'observation. Il est par ailleurs moins sensible au problème de la distribution des censures entre les strates.
- **Test de Peto-Peto :**  $w_i = S_i$   
La pondération est une variante de la fonction de survie KM (avec  $R_i = R_i + 1$ ). Le test n'est pas sensible au problème de distribution des censures.
- **Test de Fleming-Harrington:**  $w_i = (S_i)^p \times (1 - S_i)^q$  avec  $0 \leq p \leq 1$  Il permet de paramétrer le poids accordé au début où à la fin de temps d'observation. Si  $p = q = 0$  on retrouve le test de base non pondéré.

### En pratique/remarques:

- Les tests du log-rank sont sensibles à l'hypothèse de risques proportionnels (voir **modèle semi-paramétrique de Cox**). En pratique si des courbes de séjours se croisent, il est fortement déconseillé de les utiliser. Cela ne signifie pas que si les courbes ne se croisent pas, l'hypothèse de proportionalité des risques est respectée : des rapports de risque peuvent au cours du temps s'intensifier, se réduire ou, le cas échéant s'inverser, ce qui est typique d'un croisement.
- Effectuer un test global (multiple/omnibus) sur un nombre important de groupes (ou  $>2$ ) peut rendre le test très facilement significatif. Il peut être intéressant de tester des courbes deux à deux (idem qu'une régression avec covariable discrète), en conservant un seul degré de liberté. Des méthodes de correction du test multiple sont possibles ou disponibles si on utilise R.

### R-Stata-Sas-Python

### 6.1.3 R

On utilise la fonction **survdiff** de la librairie **survival**. Le résultat du test de Peto-Peto est affiché par défaut (**rho=1**). Si on souhaite utiliser le test non pondéré, on ajoute l'option **rho=0**. Pour obtenir le résultat d'un test multiple corrigé (plus d'un degré de liberté), on peut utiliser la fonction **pairwise\_survdiff** du package **survminer**. Cette fonction permet également d'obtenir des tests 2 à 2.

Je conseille de rester sur l'option **Peto-Peto** et dans le cas d'une variable à plus de deux modalités, d'utiliser la fonction de **survminer** **pairwise\_survdiff**.

### 6.1.4 Stata

On utilise la commande **sts test** avec le nom de la version du test: **peto**, **wilcoxon** . Sans préciser le nom de la variante, le test non pondéré est exécuté.

### 6.1.5 Sas

Le test non pondéré et la version Wilcoxon sont données avec l'option **strata** de la **proc lifetest**. Attention : ne jamais utiliser la version *LR Test* qui est biaisée. Pour obtenir d'autres versions du test du log-rank, on ajoute **/test=all** à l'option **strata**.

### 6.1.6 Python

Avec la librairie **lifelines**, on utilise la fonction **logrank\_test**. Quatre variantes sont disponibles (Wilcoxon, Tarone-Ware, Peto-Peto et Fleming-Harrington). On peut également utiliser la fonction **duration.survdiff** de **statmodels** (non pondéré, Wilcoxon - appelé ici Breslow- et Tarone-Ware).

### 6.1.7 Application

On compare ici l'effet du pontage coronarien sur le risque de décéder depuis l'inscription dans le registre de greffe.

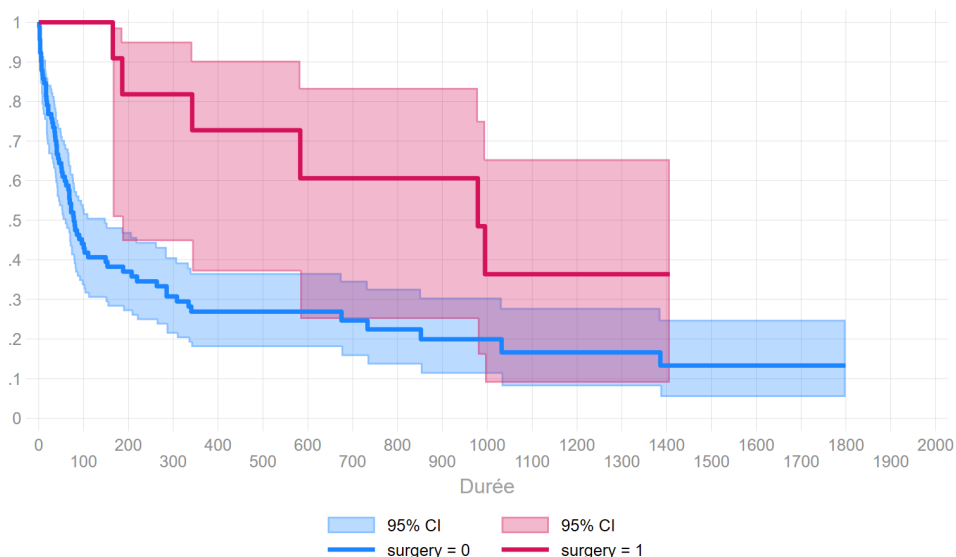


Table 6.1: Résultats des tests du logrank

Test	df	Chi2	P>Chi2
Non pondéré	1	6.59	0.0103
Wilcoxon (Breslow)	1	8.99	0.0027
Tarone-Ware	1	8.46	0.0036
Peto-Peto		8.66	0.0033

Les résultats font apparaître que l'opération permet d'augmenter la durée de survie des personnes. Il apparaît que la p-value est plus élevée pour test non pondéré. Cela peut-il s'expliquer en regardant les deux courbes de séjours? Qu'en est-il de la proportionnalité des risques ???? ... Réponse pendant la formation.

## 6.2 Comparaison des RMST

**RMST:** *Restricted Mean of Survival Time*

La comparaison des RMST est une alternative pertinente aux tests du log-rank car elle ne repose pas sur des hypothèses contraignantes (proportionnalité des risques, distribution des censures), et permet une lecture vivante basée sur des espérances de séjour et non sur la lecture d'une simple p-value traduisant l'homogénéité ou non des fonctions de séjour. Par ailleurs les comparaisons sont souples, on peut choisir un ou plusieurs points d'horizon pour alimenter l'analyse.

### Principe

- L'aire sous la fonction de survie représente la durée moyenne d'attente jusqu'à l'évènement, soit une espérance de survie.
- En présence de censure à droite, il faut borner la durée maximale  $t^* < \infty$ . L'espérance de survie s'interprète donc sur un horizon fini. On est très proche d'une mesure en analyse démographique type « espérance de vie partielle ».

- $RMST = \int_0^{t^*} S(t)dt$ .
- On peut facilement comparer les RMST de deux groupes, en termes de différence ou de ratio.
- Par défaut on définit généralement  $t^*$  à partir le temps du dernier évènement observé. Il est néanmoins possible de calculer le RMST sur des intervalles plus court, ce qui lui permet une véritable souplesse au niveau de l'analyse.

## R-Stata-Sas-Python

Attention, selon les logiciels la durée max par défaut n'est pas la même. Pour R et Sas, il s'agit du dernier évènement observé sur l'ensemble de l'échantillon, alors que Stata prend la durée qui correspond au dernier évènement observé le plus court des deux groupes . Cela affectera légèrement la valeur des Rmst estimées par défaut.

Pour l'exemple, la durée maximale utilisée par R est de 1407 jours alors que pour Stata elle est de 995 jours.

### 6.2.1 R

Librairie **SurvRm2**. Programmée par les mêmes personnes que la commande Stata, la fonction proposée n'est pas très souple.

### 6.2.2 Stata

Commande externe **strmst2**. La plus ancienne fonction proposée par les logiciels. Au final plus limitée que la solution Sas. J'ai programmé une commande, **diffmst**, qui représente graphiquement les estimations des Rmst pour chaque temps d'évènement, leurs différences et les p-value issues des comparaisons.

### 6.2.3 SAS

Disponible depuis la version 15.1 de SAS/Stat (fin 2018). Les estimations et le résultat du test de comparaison sont récupérables très simplement dans une `proc lifetest`, avec en option `**plots=(rmst)**` . Bien que sortie tardivement par rapport Stata et R, les résultats sont particulièrement complets.

### 6.2.4 Python

Estimation un peu pénible. A partir de l'estimateur KM obtenu avec la fonction `KaplanMeierFitter` de `lifelines`, on peut obtenir les RMST avec la fonction `restricted_mean_survival_time`. On peut tracer les fonctions, en revanche le test de comparaison n'est pas implémenté.

## Application

Avec  $tmax = 1407$ :



Table 6.2: Estimation des Rmst pour la variable surgery

Groupes	RMST	Std. Err	95% CI
<i>surgery</i> = 1	884.576	187.263	517.546 - 1251.605
<i>surgery</i> = 0	379.148	61.667	258.282 - 500.014

Table 6.3: Différences entre Rmst pour la variable surgery

Types de contraste	Ecart RMST	P> z	95% CI
$Rmst(surgery1 - surgery0)$	505.428	0.010	517.546 - 1251.605
$Rmst\left(\frac{surgery1}{surgery0}\right)$	2.333	0.002	1.383 - 3.937

Ici  $t^*$  est égal à 1407 jours, soit la durée qui correspond au dernier décès observé.

Sur un horizon de 1407 jours, ces individus opérés d'un pontage peuvent espérer vivre 884 jours en moyenne, contre 379 jours pour les autres. La durée moyenne de survie est donc 2.3 fois plus importante pour les personnes opérées (rapport des Rmst = 2.3 ), ce qui correspond à une différence de 379 jours.

Le tableau et le graphique suivant donnent les valeurs des Rmst et les écarts de la variable *surgery* en faisant varier *tmax* sur chaque jour où au moins un décès a été observé. Il a été réalisé avec Stata, la durée maximale utilisée a été paramétrée à 1407 jours (idem R, Sas).

Comme le premier décès observé pour les personnes opéré se situe le 165eme jours, il est tout à fait normal que pour ce groupe de personnes la valeur de la Rmst soit identique au jour de décès des individus non opérés.

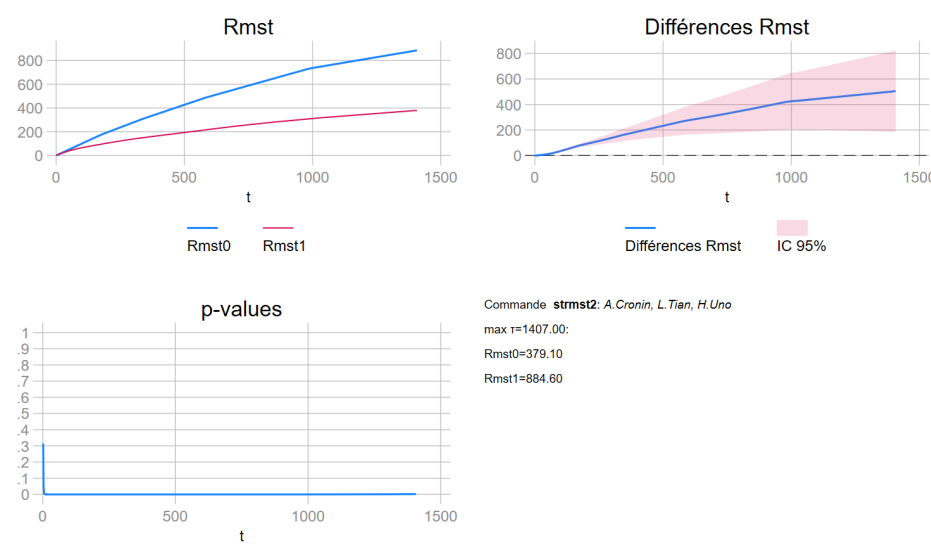
#### Note

Pour la version pdf, seulement une dizaine de points a été sélectionné en raison de la longueur du tableau

_time	_rmst1	_rmst0	_diff	95%CI lower	95%CI upper	pvalue
1	1	1	0	0	0	.
2	2	1.989011	.010989	-.0104304	.0324084	.3146368
3	3	2.945055	.0549451	-.0009099	.1108	.0538507
5	5	4.791209	.2087912	.0549289	.3626535	.0078217
6	6	5.692307	.3076923	.0995576	.5158269	.0037617
8	8	7.45055	.5494505	.2224352	.8764658	.0009908
9	9	8.318682	.6813186	.2913915	1.071246	.0006156
50	50	38.90242	11.09758	7.539261	14.6559	9.80e-10
515	437.5454	197.5971	239.9483	150.1031	329.7935	1.65e-07
995	734.7576	310.1678	424.5898	204.0643	645.1152	.0001609
1032	748.2121	317.5443	430.6678	202.7468	658.5889	.0002127

1141	787.8485	335.6531	452.1953	200.7097	703.681	.0004248
1321	853.303	365.5577	487.7454	191.5434	783.9473	.0012492
1386	876.9394	376.3565	500.5829	186.9499	814.2158	.0017585
1400	882.0303	378.2173	503.813	186.4392	821.1869	.0018625
1407	884.5757	379.1476	505.4281	186.1745	824.6817	.0019162

Figure 6.1: Comparaison des Rmst à chaque jour où au moins un décès est observé



## **partie IV**

# **Modèles à risques proportionnels**

## 7 Introduction

# 8 Proportionalité des risques

La spécification usuelle d'un modèle à risque proportionnel est:

$$h(t) = h_0(t) \times e^{X'b}$$

- $h(t)$  est une fonction de risque (ou taux de risque).
- $h_0(t)$  est une fonction qui dépend de la durée mais pas des caractéristiques individuelles. Il définiera le risque de base, et jouera donc le rôle de la constante dans un modèle classique.
- $e^{X'b}$  est une fonction qui ne dépend pas de la durée, mais des caractéristiques individuelles  $X'b = \sum_{k=1}^p b_k X_k$ . La forme exponentielle assurera sa positivité <sup>1</sup>.

## Le risque de base

$h(t) = h_0(t)$  donc  $e^{X'b} = 1$ . Observations pour lesquelles  $X = 0$

## Risques proportionnels

Cette hypothèse stipule l'invariance dans la durée du *rapport des risques* (**hazard ratio**).

Exemple:

Avec une seule covariable  $X$  introduite au modèle, et 2 observations disons  $A$  et  $B$ :

- $h_A(t) = h_0(t)e^{bX_A}$
- $h_B(t) = h_0(t)e^{bX_B}$ .

Le rapport des risques entre  $A$  et  $B$  est simplement égal à:

$$\frac{h_A(t)}{h_B(t)} = \frac{e^{bX_A}}{e^{bX_B}} = e^{b(X_A - X_B)}$$

Autrement dit, cette proportionnalité des risques est la traduction d'une absence d'interaction entre les rapports de risques estimés par un modèle à risque proportionnel et la durée (ou une fonction de celle-ci).

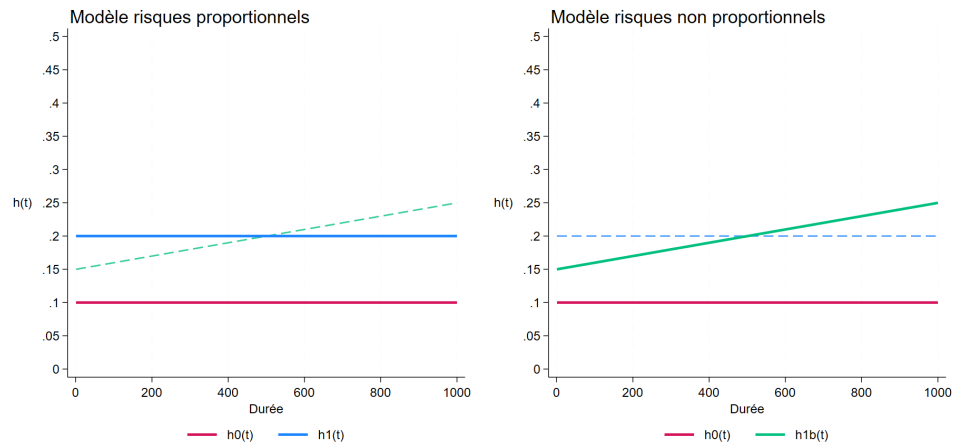
Si on part d'un modèle tel que  $h_0(t) = 0.1$  quelque soit  $t$  (baseline à risque constant).

Si  $h_1(t)$  est lui même constant, le rapport entre  $h_1(t)$  et  $h_0(t)$  sera lui même constant dans la durée. On dit que les risques sont proportionnels. Ici,  $h_1(t) = 0.2$  quel que soit  $t$ , le rapport des risques est toujours égal à  $\frac{0.2}{0.1} = 2 = e^b$ . Le paramètre estimé par un modèle à risque proportionnel sera égal à  $\log(2) = 0.69$ .

---

<sup>1</sup>On rappellera qu'en durée continue, seule positivité du risque doit être assurée, d'où l'expression *hazard rate*

Figure 8.1: L'hypothèse de proportionalité des risques



Pour  $h_{1b}(t)$ , le risque augmente de manière à un rythme constant (linéaire):  $h_{1b}(1) = 0.15$  et  $h_{1b}(1000) = 0.25$ . Comme  $h_0(t)$  est constant, le rapport des risques s'accroît également. On dit que les risques ne sont pas proportionnels.

Si on est dans le deuxième cas de figure, un modèle à risque proportionnel estimera un rapport toujours égal à 2. Il estimera un *rapport moyen* sur la période d'observation.

## 9 Les modèles

- **Modèle semi-paramétrique de Cox (1972)**

Le modèle estime directement les  $b$  indépendamment de  $h_0(t)$ . C'est pour cela qu'il est appelé modèle ***semi-paramétrique de Cox***. Les rapports de risque ( $e^b$ ) seront utilisés dans un deuxième temps pour estimer la baseline  $h_0(t)$ , qui peut s'avérer nécessaire pour calculer des fonctions de survie ajustées. Le respect de l'hypothèse de proportionnalité est donc importante et doit donc être analysée.

- **Modèle à durée discrète** Sa spécification diffère quelque peu de la présentation usuelle d'un modèle à risque proportionnel. Toutefois, il est régi par une hypothèse de proportionnalité. Le non respect de l'hypothèse est moins critique car la baseline du taux de risque est estimée simultanément aux autres paramètres. Il est comme son nom l'indique, particulièrement adapté aux durées discrètes ou groupées. Avec une spécification logistique, les Odds vont sous certaines conditions (souvent respectée), se confondre avec des probabilités/risques. Lorsque le nombre de points d'observations ( $t$ ) n'est pas trop faible, les résultats obtenus sont très proches de ceux issus directement d'un modèle de Cox. On peut souligner que ce modèle a été à l'origine proposé par Cox lui-même à la fin des années 60.

- **Les modèles paramétriques standards**

Les modèles dits de Weibull, exponentiel, Gompertz ont une spécification sous hypothèse de risque proportionnel. Ils seront traités brièvement dans les compléments. Historiquement, le modèle de Cox est une réponse à une possible difficulté dans l'ajustement du risque par une loi de distribution du risque a priori.

- **Modèle paramétrique de Parmar-Royston (non traité)**

$h_0(t)$ , via le risque cumulé  $H(t)$ , est estimé simultanément avec les rapports de risques en utilisant la méthode des *splines cubiques*. Il est maintenant implémenté dans les logiciels standards (R, Stata, Sas). Les rapports de risque obtenus sont très proches de ceux estimés par le modèle classique de Cox. Il offre donc une alternative sûrement intéressante au Cox standard, et il s'est maintenant largement diffusé dans l'analyse des effets cliniques.

- **Modèle à non proportionnalité**: on a bien évidemment les modèles paramétriques de type *AFT* (Accelerated Failure Time), le peut-être très prometteur modèle à *pseudo observations* d'Andersen (j'espère en faire une courte présentation rapidement après avoir évalué son passage en durée discrète). Dans le champ du machine learning, il y a depuis son origine une version modèle de survie dans les *forêts aléatoires*.

# 10 Le modèle de Cox

On peut ignorer la partie sur l'estimation du modèle. On retiendra tout de même qu'il est déconseillé d'utiliser la méthode dite *exacte* pour la correction de la vraisemblance, qui ne peut matériellement fonctionner qu'avec un nombre très limité d'événements observés simultanément. Ce qui est plutôt rare avec des données à durées discrètes ou groupées, très fréquentes dans les sciences sociales.

## 10.1 Le modèle semi-paramétrique de Cox

### 10.1.1 La vraisemblance partielle et estimation des paramètres

On se situe dans une situation où la durée est mesurée sur une échelle strictement continue. Il ne peut donc y avoir qu'un seul événement observé en  $t_i$  (idem pour la censure).

On peut représenter le processus aléatoire d'une analyse de survie en présence de censure à droite, avec l'équation de vraisemblance suivante:

$$L_i = f(t_i)^{\delta_i} S(t_i)^{1-\delta_i}$$

- $f(t_i)$  est la valeur de la fonction de densité en  $t_i$
- $S(t_i)$  est la valeur de la fonction de survie en  $t_i$
- $\delta_i = 1$  si l'événement est observé:  $L_i = f(t_i)$
- $\delta_i = 0$  si l'observation est censurée:  $L_i = S(t_i)$

#### Vraisemblance partielle de Cox

Comme  $f(t_i) = h(t_i) \times S(t_i)$ <sup>1</sup>, on obtient:  $L_i = [h(t_i)S(t_i)]^{\delta_i} S(t_i)^{1-\delta_i} = h(t_i)^{\delta_i} S(t_i)$ .

Pour  $i = 1, 2, \dots, n$ , la vraisemblance s'écrit donc:  $L_i = \prod_{i=1}^n h(t_i)^{\delta_i} S(t_i)$ .

On peut réécrire cette vraisemblance en la multipliant et en la divisant par:  $\sum_{j \in R_i} h(t_i)$ , où  $j \in R_i$  est l'ensemble des observations soumises au risque en  $t_i$ .

$$L = \prod_{i=1}^n \left[ h(t_i) \frac{\sum_{j \in R} h(t_i)}{\sum_{j \in R} h(t_i)} \right]^{\delta_i} S(t_i) = \prod_{i=1}^n \left[ \frac{h(t_i)}{\sum_{j \in R_i} h(t_i)} \right]^{\delta_i} \sum_{j \in R_i} h(t_i)^{\delta_i} S(t_i)$$

La vraisemblance partielle retient seulement le premier terme de la vraisemblance, soit:

---

<sup>1</sup>Se reporter à la définition des grandeurs dans la section *Théorie*



$$PL = \prod_{i=1}^n \left[ \frac{h(t_i)}{\sum_{j \in R} h(t_i)} \right]^{\delta_i}$$

Une fois remplacée la valeur de  $h(t_i)$  par son expression en tant que modèle à risques proportionnels, la vraisemblance partielle ne dépendra plus de la durée. **Mais elle va dépendre de l'ordre d'arrivée des évènements, c'est à dire leur rang.**

*Remarque:* pour les observations censurées ( $\delta_i = 0$ ),  $PL = 1$ . Toutefois, ces censures à droite entrent dans l'expression  $\sum_{j \in R} h(t_i)$  tant qu'elles sont soumises au risque.

En remplaçant donc  $h(t_i)$  par l'expression  $h_0(t)e^{X_i'b}$ :

$$PL = \prod_{i=1}^n \left[ \frac{h_0(t)e^{X_i'b}}{\sum_{j \in R_i} h_0(t)e^{X_j'b}} \right]^{\delta_i} = \prod_{i=1}^n \left[ \frac{e^{X_i'b}}{\sum_{j \in R_i} e^{X_j'b}} \right]^{\delta_i}$$

L'expression  $\frac{e^{Xb}}{\sum_{j \in R} e^{Xb}}$  est donc bien une probabilité, et la vraisemblance partielle est donc bien un produit de probabilités. Pour un individu ayant connu l'évènement, la contribution à la vraisemblance partielle est **la probabilité que l'individu observe l'évènement en  $t_i$  sachant qu'un évènement (et un seul) s'est produit.**

- Si  $\delta_i = 0$ :  $PL_i = 1$
- Si  $\delta_i = 1$ :  $PL_i = \frac{e^{X_i'b}}{\sum_{j \in R_i} e^{X_j'b}}$

*Condition nécessaire: pas d'évènement simultané:* en présence d'évènements mesurés simultanément, l'estimation de la vraisemblance doit faire l'objet d'une correction.

*Correction de la vraisemblance avec des évènements simultanés:*

- La **méthode dite exacte**: Comme il ne doit pas y avoir d'évènement simultané, on va introduire à la vraisemblance partielle toutes les permutations possibles des évènements observés au même moment. Bien qu'en  $t_i$  on observe au même moment l'évènement pour 2 observations (A,B) une métrique temporelle plus précise permettrait de savoir si A s'est produit avant B ou B s'est produit avant A (2 permutations). Comme le nombre de permutations est calculé à l'aide d'une factorielle <sup>2</sup>, avec 3 évènements mesurés simultanément, on obtient 6 permutations ( $3 \times 2 \times 1$ ). Problème: le nombre de permutations pour chaque  $t_i$  peut devenir très vite particulièrement élevé. Par exemple pour 10 évènements simultanés, le nombre de permutations est égal à 3,628,800. Le temps de calcul devient extrêmement long, et ce type de correction totalement inopérant.
- La **méthode dite de Breslow**: il s'agit d'une approximation de la méthode exacte permettant de ne pas avoir à intégrer chaque permutation. *Cette approximation est utilisée par défaut par les logiciels Sas et Stata.*

---

<sup>2</sup> $n! = (n) \times (n-1) \times (n-2) \times \dots \times 3 \times 2 \times 1$

- La **méthode dite d'Efron**: elle corrige l'approximation de Breslow, et est jugée plus proche de la méthode exacte. *C'est la méthode utilisée par défaut avec le logiciel R*, et elle est disponible avec les autres applications.

## 10.1.2 Estimation des paramètres

On utilise la méthode habituelle, à savoir la maximisation de la log-vraisemblance (ici partielle).

- Conditions de premier ordre: calcul des équations de score à partir des dérivées partielles. Solution:  $\frac{\partial \log(PL)}{\partial b_k} = 0$ . On ne peut pas obtenir de solution numérique directe.

Remarque: les équations de score sont utilisées pour tester la validité de l'hypothèse de constance des rapports de risque pour calculer les **résidus de Schoenfeld** (voir plus loin).

- Conditions de second ordre: calcul des dérivées secondes qui permettent d'obtenir la matrice d'information de Fisher et la matrice des variances-covariances des paramètres.
- Comme il n'y a pas de solution numérique directe, on utilise un algorithme d'optimisation (ex: Newton-Raphson) à partir des équations de score et de la matrice d'information de Fisher.

### Éléments de calcul

En logarithme (sans évènement simultané), la vraisemblance partielle s'écrit:

$$pl(b) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left( \log(e^{X'_i b}) - \log \sum_{j \in R_i} e^{X'_j b} \right)$$

$$pl(b) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left( X'_i b - \log \sum_{j \in R_i} e^{X'_j b} \right)$$

Calcul de l'équation de score pour une covariable  $X_k$ :

$$\frac{\partial pl(b)}{\partial b_k} = \sum_{i=1}^n \delta_i \left( X_{ik} - \sum_{j \in R_i} X_{jk} \frac{e^{X'_j b}}{\sum_{j \in R_i} e^{X'_j b}} \right)$$

Comme  $\frac{e^{X'_j b}}{\sum_{j \in R_i} e^{X'_j b}}$  est une probabilité, et  $\sum_{j \in R_i} X_{jk} \times p_i$  est l'espérance (la moyenne)  $E(X_k)$  d'avoir la caractéristique  $X_k$  lorsqu'un évènement a été observé. Au final:

$$\frac{\partial pl(b)}{\partial b_k} = \sum_{i=1}^n \delta_i (X_{ik} - E(X_{j \in R_i, k}))$$

Cette expression va permettre d'analyser le respect ou non de l'hypothèse de risques proportionnels via les *résidus de Schoenfeld*.

## 10.1.3 Lecture des résultats

Comme il s'agit d'un modèle à risque proportionnel, **les rapports de risques sont constants pendant toute la période d'observation**. Il s'agit d'une **propriété de l'estimation**.

**Covariable binaire (indicatrice)**  $X = (0, 1)$ :  $RR = \frac{h(t | X=1)}{h(t | X=0)} = e^b$ .

A chaque moment de la durée  $t$ , le risque d'observer l'évènement est  $e^b$  fois plus important/plus faible pour  $X = 1$  que pour  $X = 0$ .

**Covariable quantitative** (fixe dans le temps)

$RR = \frac{h(t | X=a+c)}{h(t | X=a)} = e^{c \times b}$ . On prendra pour illustrer une variable type âge au début de l'exposition au risque ( $a$ ) et un delta de comparaison avec un âge inférieur  $c$ .

Si  $c = 1$  (résultat de l'estimation): A un âge donnée, le risque de connaître l'évènement est  $e^b$  fois inférieur/supérieur à celui d'une personne qui a un an de moins.

### Exemple pour les insuffisances cardiaques

- Correction de la vraisemblance: méthode d'Efron
- Nombre d'observations: 103
- Nombre de décès: 75
- Log-Vraisemblance: -289.30639

Table 10.1: Cox: log Hazard Ratio (Risks Ratio)

Variables	logRR	Std.Err	z	$P >  z $	95% IC
year	-0.119	0.0673	-1.78	0.076	-0.2516; +0.0124
age	+0.0296	0.0135	2.19	0.029	+0.0031; +0.0561
surgery	-0.9873	0.4363	-2.26	0.024	-1.8424; -0.1323

Table 10.2: Cox: Hazard Ratio (Risks Ratio)

Variables	RR	Std.Err	z	$P >  z $	95%CI
year	0.8872	0.0597	-1.78	0.076	0.7775; 1.0124
age	1.0300	0.0139	2.19	0.029	1.0031; 1.0577
surgery	0.3726	0.1625	-2.26	0.024	0.1584; 0.8761

On retrouve les des tests non paramétriques pour l'opération, à savoir qu'un pontage réduit les risques journaliers de décès pendant la période d'observation (augmente la durée de survie).

De la même manière, plus on entre à un âge élevé dans la liste d'attente plus le risque de décès augmente. La variable *year*, qui traduit des progrès en médecine, renvoie à une réduction plutôt modérée du risque journalier de décès durant l'attente d'une greffe.

### R-Stata-Sas-Python

## 10.1.4 R

Le modèle est estimé avec la fonction **coxph** de la librairie **survival**. Hors options, la syntaxe est identiques aux fonctions **survfit** et **survdif**.

## 10.1.5 Stata

Le modèle est estimé avec la commande **stcox**.

## 10.1.6 SAS

Le modèle est estimé avec la **proc phreg**.

## 10.1.7 Python

Avec la librairie **lifelines**, le modèle est estimé avec la fonction **CoxPHFitter**. Avec la librairie **statmodels**, il est estimé avec la fonction **smf.phreg**.

# 10.2 Analyse de la constance des rapports de risque

- Les rapports de risque (RR) estimés par le modèle sont contraints à être constant sur toute la période d'observation. C'est une hypothèse forte.
- Le respect de cette hypothèse doit être analysé, en particulier pour le modèle de Cox où la baseline du risque est habituellement estimée à l'aide de ces rapports (par exemple la méthode dite de Breslow, non traitée). En post-estimation, les valeurs estimées du risque pourront présenter des valeurs aberrantes si on dévie trop de constance, en particulier en obtenant des négatives des taux de risque.
- Analyser cette hypothèse revient à introduire une interaction entre les rapports et la durée ou plutôt précisément une fonction de la durée).
- Plusieurs méthodes disponibles, on traitera celles basées sur les **résidus de Schoenfeld**, et l'introduction directe d'une interaction entre une fonction la durée et les covariables du modèle. Cette dernière fait également office de méthode de correction lorsque la violation de l'hypothèse est jugée trop importante ou problématique du point de vue des résultats obtenus.
- Si on regarde les courbes de Kaplan-Meier, leurs croisement non tardif impliquera nécessairement un problème sur cette hypothèse.

## 10.2.1 Test de Grambsch-Therneau sur les résidus de Schoenfeld

Ce test a été proposé par P.Grambsch et T.Therneau <sup>3</sup> dans un cadre à durée strictement continue. Il repose originellement sur une régression linéaire estimée avec les moindres carrés généralisés (GLS) correction de l'autocorrélation des erreurs avec des séries. Dans un premier temps pour des raisons plutôt pratiques (informatique), le test a une version moindres carrés ordinaires (OLS). Jusqu'en 2020, tous les logiciels ne proposaient que le test OLS. T.Therneau avec la V3 de package `survival` a substitué - assez brutalement - le test GLS au test OLS. Si les résultats sont proches dans le cadre d'une durée continue et que le test GLS peut être considéré comme un test *exact*, cela devient problématique dans une situation de durée discrète/groupée <sup>4</sup>. Le test OLS reste, à mon sens, la méthode à privilégier dans le cas discret.

Il est également important de souligner que pour P.Grambsch et T.Therneau <sup>5</sup> n'est qu'un moyen parmi d'autres d'analyser une violation de l'hypothèse de proportionnalité. Ce n'est pas *the solution* (comme tout autre test au passage). Le croisement des courbes de séjours peut-être suffisant pour alerter sur cette violation.

**Principe du test:** consiste à regarder la corrélation entre les **résidus de Schoenfeld** obtenus directement avec la fonction de score de la vraisemblance partielle de Cox et une fonction de la durée.

### Principe de calcul des résidus

- Les résidus *bruts* sont directement calculés à partir des équations de scores [voir section estimation].
- Ils ne sont calculés que pour les observations qui ont connues l'évènement, au moment où un évènement s'est produit.
- La somme des résidus pour chaque covariable est égale à 0. Il s'agit de la propriété de l'équation de score à l'équilibre.
- On utilise généralement les *résidus standardisés* (*remis à l'échelle / scaled*) - par leur variance -. C'est la mesure de cette variance qui distingue le test OLS du test GLS.

Pour une observation dont l'évènement s'est produit en  $t_i$ , le *résidu brut de Schoenfeld* pour la covariable  $X_k$ , après estimation du modèle, est égal à:

$$rs_{ik} = X_{ik} - \sum_{j \in R_i} X_{jk} \frac{e^{X'_j b}}{\sum_{j \in R_i} e^{X'_j b}} = X_{ik} - E(X_{j \in R_i})$$

- Ce résidu est formellement la contribution d'une observation ou d'un moment d'évènement au score. Il se lit comme la différence entre la valeur observée d'une covariable et sa valeur espérée au moment où l'évènement s'est produit.
- Si la constance des rapports de risque varie peu les résidus ne doivent pas suivre une tendance précise localement ou globalement, à la hausse ou à la baisse.

---

<sup>3</sup>Il s'agit bien de la personne qui maintient le package `survival` dans R

<sup>4</sup>Pour les personnes utilisant R, je donne un moyen pour récupérer et exécuter le test OLS sous R

<sup>5</sup>Se reporter à leur ouvrage *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model* (2001)

Pourquoi?

Par l'exemple, sans censure à droite et en ne considérant que les résidus bruts: Avec un rapport de risque strictement égal à 1 en début d'exposition, une population soumise au risque  $R_i = 100$  avec 50 hommes et 50 femmes. Si l'hypothèse PH (strictement) respectée, lorsqu'il reste 90 personnes soumises au risque, on devrait avoir 45 hommes et 45 femmes. Avec  $R_i = 50$ , 25 hommes et 25 femmes,.....avec  $R_i = 10$ , 5 hommes et 5 femmes.

Au final l'espérance d'avoir la caractéristique  $X$  est toujours égal à 0.5 et les résidus bruts prendront toujours la valeur -.5 si  $X = 0$  et .5 si  $X = 1$ . En faisant une simple régression linéaire entre les résidus, qui alternent ces deux valeurs, et  $t$ , le coefficient estimé sera en toute logique très proche de 0.

De manière encore plus simple, cette proportionnalité avec un risque ratio égal à 1 suggère qu'au cours de la durée d'observation, on observe une succession d'un même nombre d'hommes et de femmes qui connaissent l'évènement. Si tous les hommes ou presque avaient observés l'évènement plutôt en début d'exposition et si toutes les femmes ou presque avaient observé l'évènement plutôt en fin d'exposition, l'hypothèse de proportionnalité pourraient fortement remise en cause.

On trouvera des éléments de calcul du test OLS [ici](#)

#### Avertissement

- **Test omnibus:** Ne pas l'utiliser bien qu'il figure généralement en bas des output. Il n'a pas d'interprétation directe, et les p-value peuvent présenter des valeurs très faibles alors que ce n'est pas le cas pour les covariables prises une à une. Rester comme c'est souvent le cas à un test à un degré de liberté.
- **Transformations de la durée:** n'importe quelle fonction de la durée peut être utilisée pour réaliser le test. On retient généralement les fonctions suivantes:  $g(t) = t$  (« identity »),  $g(t) = \log(t)$ ,  $g(t) = KM(t)$  ou  $g(t) = 1 - S(t)$  où  $S(t)$  est l'estimateur de Kaplan-Meier. Enfin une transformation appelée « rank » est utilisée seulement pour les durées strictement continue ou suffisamment dispersées . Par exemple  $t = (0.1, 0.5, 1, 2.6, 3)$  donne une transformation  $t = (1, 2, 3, 4)$ . A savoir :  $g(t)=t$  rend le test relativement sensible aux évènements tardifs lorsque la population restant soumise est peu nombreuse (outliers).
- Par défaut Stata, Sas, Python:  $g(t) = t$
- Par défaut R:  $g(t) = 1 - S(t)$

Pour des raisons de reproductibilité dans l'espace des logiciels et dans le temps pour les différentes versions du package **survival** de R, on ne présente ici que la version OLS.

**Test OLS avec  $g(t) = t$**

Table 10.3: Test OLS Grambsch-Therneau avec  $g(t) = t$

Variables	chi2	df	P>Chi2
year	0.80	1	0.3720
age	1.61	1	0.2043
surgery	5.54	1	0.0186

Ici l'hypothèse de proportionnalité des risques est questionnable pour la variable *surgery*. Le risque ratio pourrait ne pas constant dans le temps. Ce n'est pas du tout étonnant, le premier décès pour les personnes opérées d'un pontage n'est observé qu'au bout de 165 jours. Au final, un test était-il bien nécessaire pour arriver à ce constat ??????

**Test OLS avec  $g(t) = 1 - S(t)$**

Table 10.4: Test Grambsch-Therneau avec  $g(t) = 1 - S(t)$

Variables	chi2	df	P>Chi2
year	1.96	1	0.162
age	1.15	1	0.284
surgery	3.96	1	0.046

R-Stata-Sas-Python

## 10.2.2 R

*Attention seulement version GLS du test depuis le V3 de survival.*

- Après avoir créer un objet à l'estimation du modèle de Cox, on utilise la fonction **cox.zph**. Cette fonction utilise par défaut  $g(t) = 1 - S(t)$  où  $S(t)$  sont les estimateurs de la courbe de Kaplan-Meier. On peut modifier cette fonction. Il est préférable de conserver cette fonction par défaut.
- Test OLS: j'ai récupéré le programme du test antérieur, renommé **cox.zphold**. On peut le charger simplement, et il est facilement exécutable. Pour le charger: `source("https://raw.githubusercontent.com")`

## 10.2.3 Stata

Le test (OLS) est obtenu avec la commande **estat phtest, d**. Par défaut Stata utilise  $g(t) = t$ . On peut modifier cette fonction.

## 10.2.4 SAS

Le test (OLS) est disponible depuis quelques années avec l'argument **zph** sur la ligne **proc lifetest**. Par défaut SAS utilise  $g(t) = t$ . On peut modifier cette fonction.

## 10.2.5 Python

Le test (OLS) est donné avec la fonction **proportional\_hazard\_test** de la librairie **lifelines**. La fonction utilise par défaut  $g(t) = t$ , mais on peut afficher les résultats pour toutes les transformations de  $t$  disponibles avec l'option **time\_transform='all'**.

## 10.2.6 Interaction avec la durée

### *Petit retour sur l'estimation du modèle*

Pour estimer le modèle de Cox, les données sont dans un premier temps splittées aux moment où au moins un évènement a été observé.

Sur l'application, avec 2 individus avec la covariable *age* (rappel: il s'agit de l'âge en  $t_0$ ):

Table 10.5: Base spittées sur les intervals d'évènement

id	age	died	$t_0$	$t$
2	51	0	0	1
2	51	0	1	2
2	51	0	2	3
2	51	0	3	5
2	51	1	5	6
3	54	0	0	1
3	54	0	1	2
3	54	0	2	3
3	54	0	3	5
3	54	0	5	6
3	54	0	6	8
3	54	0	8	9
3	54	0	9	12
3	54	1	12	16

Les bornes des intervalles  $[t_0; t]$  présentent des valeurs seulement lorsqu'un évènement s'est produit (principe de la vraisemblance partielle). Il n'y a donc pas de valeurs pour  $t$  et  $t_0$  en  $t = 4$  pour  $id = (2, 3)$  et  $t = 7, 10, 11, 13, 14, 15$  pour  $id = 3$ .

Les deux individus observent l'évènement en  $t = 6$  pour  $id = 2$ , et en  $t = 16$  pour  $id = 3$ . Avant ce moment la valeur de la variable évènement/censure (ici  $d$ ) prend toujours la valeur 0, et prend la valeur 1 le jour du décès.

Sur cette base *splitée* aux moments d'évènement ( $n=3573$ ), on pourra vérifier facilement que les résultats obtenus par le modèle de Cox sont identiques à ceux obtenus précédemment.

### *Introduction d'une interaction avec une fonction de la durée*

On a une variable de durée (on prendra  $g(t) = t$ ) qui sera croisée avec la variable *surgery*.

Le modèle s'écrit:

$$h(t|X, t) = h_0(t)e^{b_1age+b_2year+b_3surgery+b_4(surgery \times t)}$$

Le modèle avec cette interaction donne les résultats suivants:



Table 10.6: Modèle de Cox avec une interaction entre une fonction de la durée et la variable \*surgery

Variable	$e^b$	Std.err	z	P> z	95% IC
year	0.884	0.059	-1.84	0.066	0.776 ; 1.008
age	1.029	0.014	+2.15	0.032	1.003 ; 1.057
$surgery(t_{0+})$	0.173	0.117	-2.60	0.009	0.046 ; 0.649
$surgery \times t$	1.002	0.001	+2.02	0.043	1.000 ; 1.004

On retrouve donc un résultat proche de celui obtenu à partir du test OLS sur les résidus de Schoenfeld pour la variable *surgery*. Et c'est normal. Avec  $g(t) = t$ , il a le mérite de pouvoir être interprété directement. Ce qui ne veut pas dire qu'il s'agit de la meilleure solution.

Donc, malgré une hypothèse plutôt forte sur la forme fonctionnelle de l'interaction, et dans les faits surement pas pertinente, on peut dire que chaque jour le rapport des risques entre personnes opérées et personnes non opérées augmente de +0.2%. Pour plus précis, étant à l'origine <1, l'écart se modère. L'effet de l'opération sur la survie des individus s'estompe donc avec le temps.

#### A noter

- Le modèle n'est plus un modèle à risque proportionnel. La variable *surgery* n'est plus une variable **fixe** mais une variable tronquée dynamique qui prend la valeur de  $t$  pour les personnes qui ont été opérées d'un pontage avant leur entrée dans le registre de greffe.

Si *surgery* = 0

id	surgery	died	$t_0$	$t$	surgery*t
2	0	0	0	1	0
2	0	0	1	2	0
2	0	0	2	3	0
2	0	0	3	5	0
2	0	1	5	6	0

Si *surgery* = 1 (jusqu'à  $t = 6$  car aucun décès précoce pour ce groupe)

id	surgery	died	$t_0$	$t$	surgery*t
40	1	0	0	1	1
40	1	0	1	2	2
40	1	0	2	3	3
40	1	0	3	5	5
40	1	1	5	6	6

Exemple pour une variable quantitative (*age*)

id	age	died	$t_0$	$t$	age*t
2	51	0	0	1	51
2	51	0	1	2	102
2	51	0	2	3	153
2	51	0	3	5	255
2	51	1	5	6	306

- L'altération des rapports de risque dépend de la forme fonctionnelle de l'interaction choisie. Ici la variation dans la durée du rapport des risque est constante, ce qui est une hypothèse assez forte. On a, en quelques sorte, réintroduit une hypothèse de proportionnalité, ici sur le degré d'altération des écarts de risques dans le temps, qui devient lui même strictement constant.

## 10.2.7 Que faire ?

### *Ne rien faire*

On interprète le risque ratio comme un ratio moyen pendant la durée d'observation (P.Allison). Difficilement soutenable pour l'analyse des effets cliniques, elle peut être envisagée dans d'autres domaines. Attention au nombre de variables qui ne respectent pas l'hypothèse, l'estimation de la baseline du risque pourrait être sensiblement affectée si l'analyse a des visée prédictives. Il convient tout de même lors de l'interprétation, de préciser les variables qui seront analysées sous cette forme très « moyenne » sur la période d'observation.

On peut également adapter cette stratégie du « ne rien faire » selon sens de l'altération des rapports de risque. Si aux cours du temps des écarts de risque, s'accroissent à la hausse comme à la baisse, on peut conserver cet estimateur moyen. Mais si cette non proportionnalité conduit à un changement du sens des rapport de risque je suis moins convaincu de la pertinence de cette stratégie. Encore une fois, et il faut le rappeler, l'estimation des courbes de survie doit permettre d'anticiper ce dernier cas de figure.

Il faut également tenir compte de l'intérêt portée par les variables qui présentent un problème par rapport à l'hypothèse. Il n'est peut-être pas nécessaire de complexifier le modèle pour des variables introduites comme simples contrôles.

Mais plus problématique [important]... On sait qu'une des causes du non respect de l'hypothèse peut provenir d'effets de sélection liées à des variables omises ou non observables. En analyse de durée ce problème prend le nom de *frailty* (fragilité) lorsque cette non homogénéité n'est pas observable. Des estimations, plus complexes, sont possibles dans ce cas, et sont en mesure malgré leur interprétation plutôt difficile de régler le problème. Il convient donc de bien spécifier le modèle au niveau des variables de contrôle observables et disponibles.

### *Modèle de Cox stratifié*

Utiliser la méthode dite de « Cox stratifiée » (non traitée). Utile si l'objectif est de présenter des fonctions de survie prédites ajustées, et si une seule covariable (binaire) présente un problème. Les HR ne seront pas estimés pour la variable qui ne respecte pas l'hypothèse.

### *Interaction*

Introduire une interaction avec la durée. Cela peut permettre en plus d'enrichir le modèle au niveau de l'interprétation. Valable si peu de covariables présentent des problèmes de stabilité des rapports de risque, dans l'idéal une seule variable. Attention tout de même à la forme de la fonction, dans l'exemple on a contraint l'effet d'interaction à être strictement linéaire, ce qui est une hypothèse plutôt forte.... on introduit de nouveau une contrainte de proportionnalité dans le modèle.

### ***Modèles alternatifs***

Utiliser un modèle alternatif: modèles paramétriques à risques proportionnels si la distribution du risque s'ajuste bien, le modèle paramétrique « flexible » de Parmar-Royston ou un modèle à temps discret. Pour la dernière solution, on peut également corriger la non proportionnalité avec l'introduction d'une interaction. Si on ne le fait pas, les risques prédits, par définition des probabilités conditionnelles, resteront toujours dans les bornes contrairement au modèle de Cox.

Utiliser un modèle non paramétrique additif dit d'Aalen ou une de ses variantes (non traité). Mais ces modèles, dont les résultats sont présentés par des graphiques, se commentent assez difficilement.

### **Forêt aléatoire**

Autre méthode : les forêts aléatoires. L.Breiman a dès le départ proposé une estimation des modèles de survie par cette méthode. Par définition, pas sensible à l'hypothèse PH. Mais cela reste des méthodes à finalité prédictive, moins riche en interprétation.

# 11 Modèle à durée discrète

On va principalement traiter du *modèle logistique à durée discrète*.

- Par définition ce n'est pas un modèle à risques proportionnels, mais à **Odds proportionnels**. Toutefois en situation de rareté ( $p < 10\%$ ), l'Odds converge vers une probabilité, qui est une mesure du risque.
- Le modèle à durée discrète est de type pleinement paramétrique, il est moins contraignant que le modèle de Cox si l'hypothèse de proportionnalité n'est pas respectée, car le modèle est ajusté par une fonction de la durée.
- Pour être estimé, la base de données doit être transformée en format long: aux durées d'observation ou sur des intervalles de durée choisis. C'est une des principales différences avec le modèle de Cox qui est une estimation aux moments d'évènement. Néanmoins avec une bonne forme fonctionnelle de la durée traitée comme une variable quantitative, et si le nombre de points d'observation est suffisamment grand, les deux modèles aboutissent à des résultats quasiment identiques.
- Ce modèle permet d'introduire de manière plutôt souple un ensemble de covariables no fixes.

Avec un lien logistique, le modèle à durée discrète, avec seulement des covariables fixes, peut s'écrire:

$$\log \left[ \frac{P(Y = 1 \mid t_p, X_k)}{1 - P(Y = 1 \mid t_p, X_k)} \right] = a_0 + \sum_p a_p f(t_p) + \sum_k b_k X_k$$

## 11.1 Organisation des données

### Format long

Les données doivent être en format long: pour chaque individu on a une ligne par durée observée ou par intervalle de durées jusqu'à l'évènement ou la censure. On retrouve le *split* des données du modèle de Cox, mais généralisé à des intervalles où aucun évènement n'est observé. Avec des données de type discrètes ou groupées, phénomène classique en sciences sociales, il y a souvent peu de différence entre un allongement aux temps d'évènement et aux temps d'observation.

### Durée

La durée est dans un premier temps construite sous forme d'un simple compteur, par exemple  $t = 1, 2, 3, 4, 5, \dots$  (des valeurs non entières sont possibles). Le choix de la forme fonctionnelle de la durée sera présentée plus tard.

### Variable évènement/censure

Si l'individu a connu l'évènement, elle prend la valeur 0 avant celui-ci. Au moment de l'évènement sa valeur est égale à 1. Pour les observations censurées, la variable prend toujours la valeur 0.

### Application

On reprend les données de la base *transplantation*, mais les durées ont été regroupées par période de 30 jours. Il n'y a pas de durée mesurée comme nulle, on a considéré que les 30 premiers jours représentaient, le premier mois d'exposition. Cette variable de durée se nomme *mois*.

### Format d'origine

Table 11.1: Durée discrète: données en format d'origine

id	year	age	surgery	mois	died
1	67	30	0	2	1

La personne décède lors du deuxième intervalle de 30 jours

### Format long et variables pour l'analyse

Table 11.2: Durée discrète: données en format long

id	year	age	surgery	mois	died	t
1	67	30	0	2	0	1
1	67	30	0	2	1	2

## 11.2 Ajustement de la durée

Un des principaux enjeux réside dans la paramétrisation de la durée:

- Elle peut-être modélisée sous forme de fonction d'une variable de type quantitative/continue.
- Elle peut-être modélisée comme variable discrète, de type indicatrice 0;1, sur tous les points d'observation, ou sous forme de regroupements. Il doit y avoir au moins un évènement observé dans chaque intervalle.

### 11.2.1 Ajustement avec une durée en continu

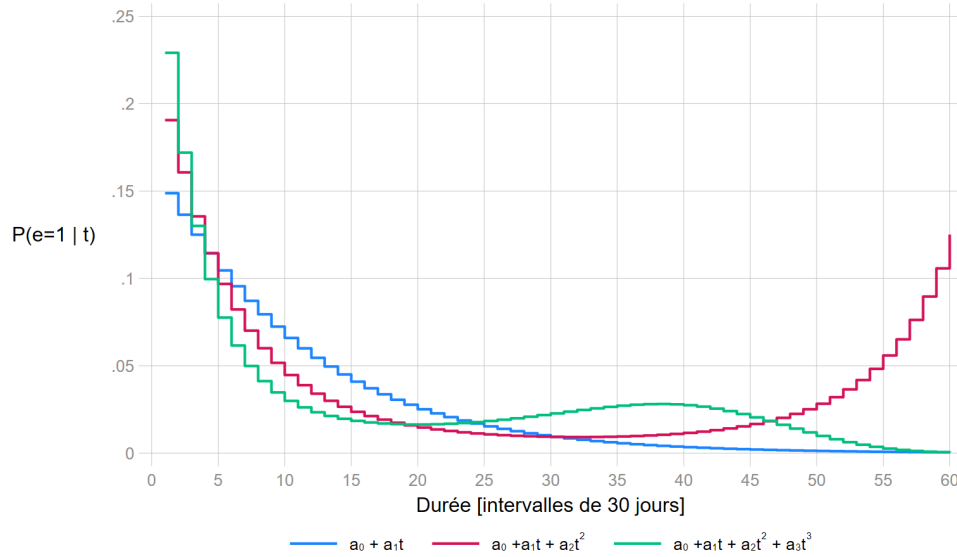
Le modèle étant paramétrique, on doit trouver une fonction qui ajuste le mieux les données. Toutes transformations de la variable est possible:  $f(t) = a \times t$ ,  $f(t) = a \times \ln(t)$ .....formes quadratiques. Les ajustements sous forme de **splines** (cubiques) tendent à se développer ces dernières années.

Pour sélectionner cette fonction, on peut tester différents modèles sans covariable additionnelle, et sélectionner la forme dont le critère d'information de type **AIC** (vraisemblance pénalisée) est le plus faible.

Exemple:

On va tester les paramétrisations suivantes: une forme linéaire stricte  $f(t) = a \times t$  et des effets quadratiques d'ordres 2 et 3:  $f(t) = a_1 \times t + a_2 \times t^2$  et  $f(t) = a_1 \times t + a_2 \times t^2 + a_3 \times t^3$ .

Figure 11.1: Probabilité de décéder avec 3 ajustements de la durée



## Critères AIC

$f(t)$	AIC
$a \times t$	504
$a_1 \times t + a_2 \times t^2$	492
$a_1 \times t + a_2 \times t^2 + a_3 \times t^3$	486

On peut utiliser la troisième forme à savoir  $a_1 \times t + a_2 \times t^2 + a_3 \times t^3$ .

## Estimation du modèle avec toutes les covariables

Table 11.4: Modèle logistique à durée discrète ( $f(t)$  continue)

Variables	OR - RR	Std. err	z	$P >  z $	95% IC
$t$	0.678	0.057	-4.52	0.000	0.587 ; 0.810
$t^2$	1.014	0.005	+2.83	0.005	1.004 ; 1.024
$t^3$	1.000	0.000	-2.11	0.035	1.000 ; 1.000
<i>year</i>	0.876	0.015	-1.80	0.072	0.758 ; 1.012
<i>age</i>	1.034	0.163	+2.27	0.023	1.005 ; 1.064
<i>surgery</i>	0.364	0.110	-2.25	0.024	0.151 ; 0.877
<i>Constante</i>	<i>0.440</i>	<i>0.110</i>	<i>-3.29</i>	<i>0.001</i>	<i>0.270 ; 0.718</i>

*Remarque:* les variables *year* et *age* ont été centrée sur leur moyenne pour rendre la constante interprétable. La constante reporte donc l'Odds de décéder lors des 30 premiers jours d'une personne dont

l'âge et l'année à l'entrée dans le registre est égal à l'âge et à l'année moyenne et qui n'a pas été opéré préalablement.

Si maintenant on estime un modèle de Cox sur ces données journalières groupées, on remarque que les résultats obtenus sont très proches

Table 11.5: Modèle de Cox

Variables	OR - RR	Std. err	z	P> z	95% IC
<i>year</i>	0.878	0.059	-1.93	0.053	0.769 ; 1.002
<i>age</i>	1.029	0.014	+2.13	0.033	1.002 ; 1.057
<i>surgery</i>	0.379	0.165	-2.22	0.026	0.111 ; 0.892

## 11.2.2 Ajustement discret

- Il s'agit d'introduire la variable de durée dans le modèle comme une variable catégorielle (indicateurs).
- Démarche pas conseillé si on a beaucoup de points d'observation, ce qui est le cas ici.
- A l'inverse, si peu de points d'observation la paramétrisation avec une durée continue n'est pas conseillé.
- La correction de la non proportionnalité peut être plus compliquée à mettre en oeuvre.

On va supposer que l'on ne dispose que de 4 intervalles d'observation. Pour l'exemple, on va créer ces points à partir des quartiles de la durée, et conserver pour chaque personne une seule observation par intervalle.

- $t = 1$ : Entre le début de l'exposition et 4 mois.
- $t = 2$ : Entre 5 mois et 11 mois .
- $t = 3$ : Entre 12 mois et 23 mois.
- $t = 4$ : 24 mois et plus.

On va estimer le risque globalement sur l'intervalle. La base sera plus courte que la précédente (197 observations pour 103 individus). Il ne sera plus possible ici d'interpréter les résultats en termes de rapport de probabilité, l'évènement devenant trop fréquent à l'intérieur de chaque intervalle.

Table 11.6: Modèle logistique à durée discrète ( $f(t)$  indicatrices)

Variables	OR - RR	Std. err	z	P> z	95% IC
0 – 4 <i>mois</i>	2.811	1.177	+2.47	0.014	1.237 ; 6.387
5 – 11 <i>mois</i>	ref	-	-	-	-
12 – 23 <i>mois</i>	0.559	0.346	-0.94	0.347	0.166 ; 1.881
24 – 46 <i>mois</i>	1.741	1.159	+0.83	0.405	0.472 ; 6.417
<i>year</i>	0.816	0.076	-2.18	0.029	0.680 ; 0.980
<i>age</i>	1.048	0.019	+2.53	0.011	1.011 ; 1.087
<i>surgery</i>	0.330	0.166	-2.21	0.027	0.123 ; 0.882

Variables	OR - RR	Std. err	z	P> z	95% IC
<i>Constante</i>	<i>0.407</i>	<i>0.151</i>	<i>2.43</i>	<i>0.015</i>	<i>0.198 ; 0.840</i>

On trouve des résultats proches de ceux estimés avec un ajustement continu de la durée. C'est normal, la durée fait office de variable d'ajustement peu ou pas corrélée avec les autres variables introduites.

Variables	Ajustement discret	Ajustement continu
<i>year</i>	0.816	0.876
<i>age</i>	1.048	1.034
<i>surgery</i>	0.330	0.364

## 11.3 Proportionnalité des risques

- Formellement un modèle logistique à temps discret repose sur une hypothèse d'Odds proportionnel [Odds ratios constants pendant la durée d'observation]. Contrairement au modèle de Cox, l'estimation des probabilités (risque) n'est pas biaisée si l'hypothèse PH n'est pas respectée, les paramètres estimés sont considérés au pire comme des approximations.
- Comme pour le modèle de Cox, la correction de la non proportionnalité peut se faire en intégrant une interaction avec la durée dans le modèle.

Avec un ajustement continu, on remarque de nouveau que le résultat du modèle est de nouveau très proche de celui estimé avec un modèle de Cox.

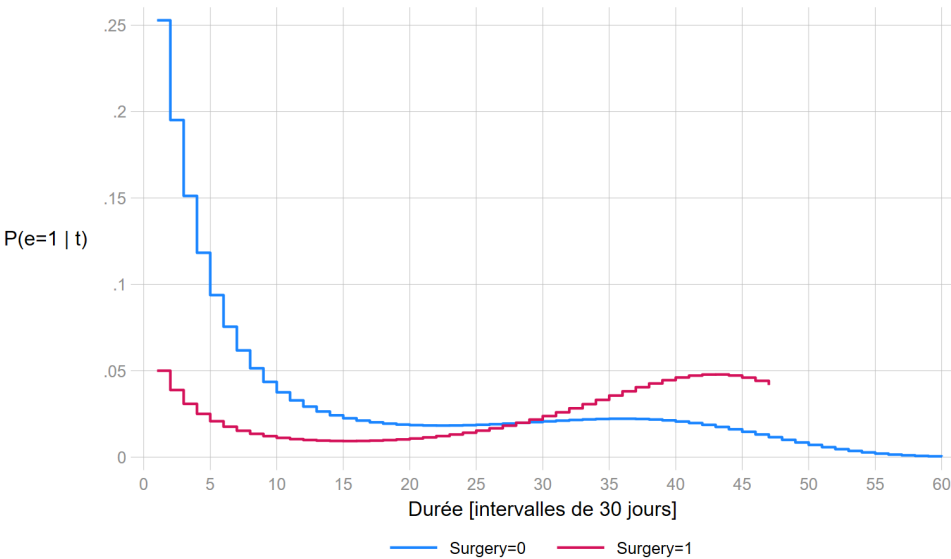
Table 11.8: Modèle logistique à durée discrète avec correction de la non proportionnalité

Variables	OR - RR	Std. err	z	P> z	95% CI
<i>t</i>	0.702	0.059	-4.2	0.000	0.595 ; 0.828
<i>surgery(t = 0)</i>	0.155	0.108	-2.67	0.008	0.039 ; 0.609
<i>surgery × t</i>	1.072	0.036	2.08	0.037	1.004 ; 1.145
<i>t<sup>2</sup></i>	1.013	0.005	2.37	0.018	1.002 ; 1.023
<i>t<sup>3</sup></i>	1.00	0.000	-1.71	0.086	1.000 ; 1.000
<i>year</i>	0.872	0.064	-1.86	0.062	0.755 ; 1.007
<i>age</i>	1.033	0.015	2.23	0.026	1.004 ; 1.063
<i>constante</i>	<i>0.445</i>	<i>0.112</i>	<i>-3.22</i>	<i>0.001</i>	<i>0.272 ; 0.728</i>

Si on avait omis les variables *year* et *age* du modèle:



Figure 11.2: Probabilité de décéder après correction de la non proportionnalité pour la variable surgery



## 12 Variables dynamiques

Cette section sera principalement traitée par l'exemple, et on ne s'intéressera qu'aux variables de type discrète, avec un seul changement d'état.

- Dans un modèle de durée, une variable dynamique peut-être appréhendée comme une interaction entre la durée et une variable quantitative.
- Pour un modèle de Cox, l'hypothèse de risque proportionnel ne peut donc pas être testée sur ce type de variable.
- Ne pas tenir compte du caractère dynamique d'une dimension peut conduire à des interprétations erronées.
- **Warning:** La façon de modéliser les dimensions dynamiques en analyse des durées peut conduire à des biais de causalité, en particulier en sciences sociales, en omettant les *effets d'anticipation*. C'est une situation classique avec des covariables dynamiques de type discrètes. Les techniques standards ne peuvent modéliser que des *effets d'adaptation* : la cause - observée - précède l'effet.

### 12.1 Facteur dynamique traitée de manière fixe

On reprend l'exemple sur malformation cardiaque, en ajoutant la variable relative à la greffe. La question est donc de savoir si une transplantation du coeur réduit le risque journalier de décéder (ou augmente la durée de survie).

On a dans la base 2 variables: une variable binaire pour savoir si l'individu à été greffé ou non, **transplant**, et la variable *wait* de type continue tronquée donnant la durée en jour jusqu'à l'opération depuis l'inscription dans le registre (0 si *transplant* = 0).

On va dans un premier temps estimer le modèle de Cox avec la variable fixe *transplant*.

Table 12.1: Modèle de cox avec une variable dynamique (binaire) traitée de manière fixe (estimation biaisée)

Variabes	HR	Std. err	z	P> z	95% CI
year	0.910	0.060	-1.42	0.155	0.799 ; 1.036
age	1.054	0.015	3.71	0.000	1.025 ; 1.084
surgery	0.541	0.243	-1.37	0.171	0.224 ; 1.304
transplant	0.278	0.088	-4.06	0.000	0.150 ; 0.515
wait	0.992	0.005	-1.50	0.134	0.982 ; 1.002

Interprétation: traitée de manière fixe, la greffe réduit donc sensiblement le risque journalier de décéder (RR=0.278). De même on peut admettre une certaine cohérence pour la durée jusqu'à la transplantation: plus elle est précoce et plus les personnes survivent (HR=0.992).

Sauf que.....

Au niveau des données le modèle à été estimé, pour une personne greffée (ici id=70), à partir de ce mapping:

Table 12.2: Mapping de la base avec une variable dynamique binaire traitée de manière fixe

id	year	age	surgery	transplant	wait	died	$t_0$	$t$
70	72	52	0	1	5	0	0	1
70	72	52	0	1	5	0	1	2
70	72	52	0	1	5	0	2	3
70	72	52	0	1	5	0	3	5
70	72	52	0	1	5	0	5	6
70	72	52	0	1	5	0	6	8
70	72	52	0	1	5	0	8	9
70	72	52	0	1	5	0	9	12
70	72	52	0	1	5	0	12	16
70	72	52	0	1	5	0	16	17
70	72	52	0	1	5	0	17	18
70	72	52	0	1	5	0	18	21
70	72	52	0	1	5	0	21	28
70	72	52	0	1	5	1	28	30

Une personne est codée greffée avant le jour de la transplantation. L'*effet causal* est donc mal mesuré si sa dimension temporelle a été ignorée, ici le jour exact de l'opération. C'est le même principe pour l'évènement, la personne est codée décédée (1) le jour du décès, et vivante avant (0).

## 12.2 Estimation avec une variable dynamique

Il convient donc de modifier l'information avec le délai d'attente jusqu'à la greffe. Le principe de construction de la variable dynamique, quelle que soit le logiciel utilisé, doit suivre la logique suivante:

$tvc = transplant$  , si  $transplant = 1$  et  $t < wait$  alors  $tvc = 0$

### 12.2.1 Modèle de Cox

Table 12.3: Mapping correct de la base avec une variable dynamique binaire

id	year	age	surgery	transplant	wait	died	$t_0$	$t$	<b>TVC</b>
70	72	52	0	1	5	0	0	1	<b>0</b>
70	72	52	0	1	5	0	1	2	<b>0</b>
70	72	52	0	1	5	0	2	3	<b>0</b>
70	72	52	0	1	5	0	3	5	<b>0</b>
70	72	52	0	1	5	0	5	6	<b>1</b>

id	year	age	surgery	transplant	wait	died	$t_0$	$t$	TVC
70	72	52	0	1	5	0	6	8	1
70	72	52	0	1	5	0	8	9	1
70	72	52	0	1	5	0	9	12	1
70	72	52	0	1	5	0	12	16	1
70	72	52	0	1	5	0	16	17	1
70	72	52	0	1	5	0	17	18	1
70	72	52	0	1	5	0	18	21	1
70	72	52	0	1	5	0	21	28	1
70	72	52	0	1	5	1	28	30	1

Si on estime maintenant le modèle avec cette variable dynamique qui indique clairement le moment de la transition (jour de la greffe):

Table 12.4: Modèle de Cox avec une variable dynamique binaire

Variables	HR	Std. err	z	P> z	95% CI
<i>year</i>	0.887	0.060	-1.79	0.074	0.777 ; 1.012
<i>age</i>	1.031	0.014	2.19	0.029	1.003 ; 1.059
<i>surgery</i>	0.374	0.163	-2.25	0.024	0.159 ; 0.880
<i>TVCtransplantation</i>	0.921	0.281	-0.27	0.787	0.507 ; 1.674

L'impact de la greffe apparaît maintenant bien plus modéré sur la survie des individus. Cela ne signifie pas non plus que des personnes ont pu être *sauvée* grâce à cette opération (ou plutôt leur durée de vie augmentée), mais des complications lors de l'opération ou post-opératoire, surtout à une époque où ces techniques étaient à leurs balbutiements, ont pu également accélérer la mortalité. Il faut également garder en tête que l'état de santé des personnes est particulièrement dégradé, cette opération étant celle de la *dernière chance*.

R - Stata - Sas - Python

## 12.2.2 Sas

La base n'est pas modifiée et la création de la TVC est faite *en aveugle* dans la procédure **phreg**, après l'instruction **model**. Ce n'est franchement pas super.

## 12.2.3 R - Stata, Python

La base doit être transformée en format long aux temps d'évènement (**survsplit** avec R, **stsplit** avec Stata) avant la création de la variable dynamique.

## 12.2.4 Modèle à temps discret

Même principe pour la construction de la variable dynamique. Pour rappel l'échelle temporelle est le mois, on a créé en amont une variable qui regroupe les valeurs de la variable *wait* en périodes de 30 jours.

Table 12.5: Modèle logistique à durée discrète avec variable dynamique binaire

Variables	OR - RR	Std. err.	z	P> z	95% IC
<i>t</i>	0.686	0.070	-3.71	0.000	0.562 ; 0.837
<i>t</i> <sup>2</sup>	1.015	0.006	2.53	0.011	1.003 ; 1.026
<i>t</i> <sup>3</sup>	1.000	0.000	-1.97	0.049	1.000 ; 1.000
<i>year</i>	0.876	0.065	-1.79	0.073	0.758 ; 1.012
<i>age</i>	1.034	0.015	2.22	0.027	1.004 ; 1.064
<i>surgery</i>	0.363	0.163	-2.25	0.024	0.151 ; 0.876
<i>TVC greffe</i>	1.029	0.355	0.08	0.934	0.524 ; 2.022
<i>Constante</i>	<i>0.440</i>	<i>0.110</i>	<i>-3.29</i>	<i>0.001</i>	<i>0.270 ; 0.718</i>

## 12.3 Précautions

- Rappel: la cause doit précéder l'effet.
- Lorsque l'évènement étudié n'est pas intrinsèquement de type absorbant comme le décès, la *cause* peut se manifester ou plutôt être observée après la survenue de l'évènement étudié. Les modèles de durée standards ne peuvent pas gérer ces situations car l'observation sort du risque après la survenue de l'évènement. Il y a d'autres techniques, par exemple de type économétrique, qui sont plus à même de traiter ce genre de situations.
- Même si la cause est bien mesurée avant l'évènement d'intérêt, un *choc* n'est peut-être qu'un point final d'un processus causal antérieur: une séparation est rarement un évènement ponctuel, une phase plus ou moins longue de mésentente dans le couple lui a vraisemblablement préexister. La datation du début d'un processus causal n'est donc pas toujours facile à mesurer.
  - **Logique d'adaptation:** la *cause* identifiée est mesurée avant l'évènement étudié.
  - **Logique d'anticipation:** la *cause* identifiée est mesurée après l'occurrence de l'évènement étudié. L'origine causale est bien antérieure à l'évènement, mais elle n'est pas directement observable.
- Lorsque les variables dynamiques sont de type quantitatives/continues, le problème on doit aussi considérer avec des phénomènes d'anticipation sur les valeurs attendues de ces variables, observées postérieurement à l'évènement étudié. On peut introduire des « lags » dans le modèle pour saisir ce phénomène : par exemple  $x_t = x_{t+1}$ . Ce décalage des durées d'occurrence peut être aussi introduite pour les variables discrètes (naissance d'un enfant par exemple).

**partie V**

**Compléments**

# 13 Modèles paramétriques

**Objectifs:** présenter, assez rapidement, la logique des modèles de type **AFT** (**Accelerated Failure Time**), principalement celui de *Weibull*.

## 13.1 Principes

- Dans les modèles paramétriques usuels, la durée de survie est distribuée selon une loi dont la densité  $f(t)$  pleinement paramétrée.
- Pour utiliser l'approche paramétrique, il faut avoir de bonnes raisons de penser que durée de survie sont distribués selon une certaine loi connue plutôt qu'une autre.
- La majorité des distributions reposent sur une hypothèse dite AFT (**Accelerated Failure Time**). Une autre, *Gompertz*, très utilisée en démographie (mortalité), repose seulement sur la proportionnalité des risques. Certaines peuvent reposer sur les deux comme le modèle de *Weibull*. Enfin, les modèles *log-logistique* ou *log-normal* n'ont qu'une paramétrisation de type *AFT*.

## 13.2 Hypothèse AFT: Accelerated Failure Time

L'hypothèse **AFT** signifie que l'effet des covariables est multiplicatif par rapport à la durée de survie/séjour. Par opposition, les modèles PH décrivent un effet multiplicatif par rapport au risque.

Selon les caractéristiques des individus, le temps *ne s'écoulent pas à la même vitesse*, ils ne partagent donc plus la même métrique temporelle. Cela renvoie à des interprétations de type *dilation/contraction* du temps, par analogie à la théorie de la relativité.

Exemple simple: la durée de vie d'un être humain et d'un chien.

On dit qu'une année de vie d'un être humain est équivalent à 7 années de vie d'un chien. C'est typiquement une hypothèse d'AFT.

$$S_h(t) = S_c(7 \times t).$$

C'est ce facteur multiplicatif qu'estime un modèle paramétrique de type AFT.

$$S(t_i|X_1) = S(\phi t_i|X_0)$$

Remarque: si un modèle s'estime AFT s'estime également sous hypothèse PH comme celui de Weibull:

$$h(t_i|X_1) = -\rho \phi h(t_i|X_0)$$

- Avantage: l'interprétation des modèles est directement liée aux fonctions de survie. Cela s'avère donc pratique après une analyse non paramétrique de type Kaplan-Meier par exemple.
- Inconvénient: ne permet pas l'introduction de variables dynamiques.

*Humain versus chien:* la probabilité qu'un être humain survive 80 ans est égale à la probabilité qu'un chien survive 11 ans ( $80/7$ ). Le temps s'écoulerait donc plus vite pour le chien que pour l'être humain du point de vue d'un référentiel extérieur. Ce raisonnement peut s'appliquer aux quantiles du temps de survie: le temps de survie médian d'un être humain est 7 fois plus élevé que celui d'un chien. En terme d'interprétation des paramètres estimés, si la durée de survie est plus courte, alors le risque est plus élevé.

### 13.3 Principe de construction des modèles AFT

Le raisonnement mathématique est ici plus complexe que pour les modèles de Cox ou à durée discrète. On donnera juste quelques pistes en début de raisonnement. On part d'une expression proche du modèle linéaire à une transformation logarithmique près de la variable dépendante. En imposant la contrainte  $t_i > 0$ , en ne posant qu'une seule covariable  $X$  de type binaire, et en se situant de nouveau dans une logique de temps continu (pas d'évènement simultané):

$$\log(t_i) = \alpha_0 + \alpha_1 X_i + bu_i$$

$b$  est un paramètre d'échelle identique pour toutes les observations et  $u_i$  un terme terme d'erreur qui suit une loi de distribution de densité  $f(u)$ . Cette combinaison linéaire définira le paramètre de position. C'est la forme de  $f(u)$  qui définie le type de modèle paramétrique.

On peut écrire:  $f(u_i) = f(\frac{\log(t_i) - \alpha_0 - \alpha_1 X_i}{b})$ .

Remarque: pour une distribution normale/gaussienne, le paramètre de position est l'espérance et le paramètre d'échelle l'écart-type.

### 13.4 Quelques modèles paramétriques usuels

Modèle exponentiel et de Weibull

**Weibull**

- Peut estimer un modèle PH ou AFT, d'où sa popularité.
- Distribution monotone des durées d'évènement, toujours croissante ou décroissante.
- $f(t) = \lambda \alpha t^{\alpha-1} e^{-\alpha t^\lambda}$  et  $h(t) = \lambda \alpha (\lambda t)^\alpha$ ,  $\alpha > 0$  et  $\lambda > 0$ . Si  $\lambda > 1$  le risque est croissant, décroissant si  $\lambda < 1$ , et est constant (loi exponentielle) si  $\lambda = 1$ .

*Exponentiel*

- Processus sans mémoire, utilisé pour étudier par exemple la durée de vie composants électriques ou électroniques.
- La fonction de risque est une constante.



- Cas limite de la loi de Weibull. Un modèle de type exponentiel peut-être de type AFT ou PH.
- Pour contourner la constance du risque dans le temps, on peut estimer un modèle en scindant la durée en plusieurs intervalles. Le risque sera constant à l'intérieur de ces intervalles, il s'agit d'un modèle "exponential piecewise" (exponentiel par morceau).

### Log-logistique

- Estime un modèle de type AFT seulement. Proche du modèle log-normal (plus difficile à estimer).
- Permet une interprétation en terme d'Odds de survie.
- La fonction du risque peut-être "U-shaped" (unimodale croissante puis décroissante).

**Autres lois:** Gompertz (PH seulement), Gamma et Gamma généralisé....

**Sélection de la loi** On peut sélectionner la loi en comparant les AIC ou les BIC des modèles. Pour le modèle de Weibull, on peut regarder s'il ajuste bien les données si la transformation  $\log(-\log(S(t_i)))$  est linéaire par rapport à  $\log(t_i)$ .

### Application

#### Comparaison des AIC (sans covariable)

- Weibull: 400.1
- Exponentiel: 461.0
- Gompertz: 409.6
- Log-logistique: 391.8\*

## 13.5 Exemple avec le modèle de Weibull

### AFT

<IPython.core.display.HTML object>

```
Failure _d: died
Analysis time _t: stime
```

---

<code>_t</code>	Time ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]
-----------------	------------	-----------	---	------	----------------------

---

year	1.176	0.143	1.33	0.184	0.926	1.493
age	0.940	0.023	-2.49	0.013	0.896	0.987
surgery	7.173	5.591	2.53	0.011	1.557	33.048
_cons	0.049	0.425	-0.35	0.729	0.000	1.31e+06
-----+-----						
/ln_p	-0.587	0.093	-6.33	0.000	-0.769	-0.405
-----+-----						
p	0.556	0.052		0.464	0.667	
1/p	1.798	0.167			1.499	2.157
-----						

Note: \_cons estimates baseline time.

Un jour de survie d'une personne qui n'a pas été opérée d'un pontage correspond environ à 7 jours de survie d'une personne opérée. Cette remise à l'échelle de la métrique temporelle entre les deux groupes exprime bien le gain en durée de survie pour les personnes opérées, soit des risques journaliers de décès plus faibles (et plus faibles à valeurs constantes, proportionnalité oblige).

## PH

Failure \_d: died  
Analysis time \_t: stime

_t	Haz. ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
-----+-----						
year	0.914	0.061	-1.36	0.175	0.802	1.041
age	1.035	0.014	2.47	0.014	1.007	1.063
surgery	0.334	0.145	-2.52	0.012	0.143	0.783
_cons	5.368	25.895	0.35	0.728	0.000	68506.303
-----+-----						
/ln_p	-0.587	0.093	-6.33	0.000	-0.769	-0.405
-----+-----						
p	0.556	0.052			0.464	0.667
1/p	1.798	0.167			1.499	2.157
-----						

Note: \_cons estimates baseline hazard.

Remarque: Si on avait reporté les coefficients (échelle log)  $b_{ph} = -\rho \times b_{aft}$ . Ici  $-0.556 \times (1.97) = -1.096$ . Et  $e^{-1.096} = 0.334$

Attention: on ne peut pas comparer la qualité d'un modèle paramétrique à celle d'un modèle de Cox par des critères type AIC ou BIC. Les deux méthodes d'estimation diffèrent.

## 13.6 Le modèle de Parmar-Royston

- Le bon ajustement par une loi de distribution prédéfinie peut s'avérer contraignante. Le modèle de Cox avait justement pour objectif de se défaire de cette contrainte, la plupart des distributions utilisées étant monotone ou unimodale (log-logistique ou log-normal).
- Le principe des splines peut-être rapproché de celui qui a été utilisé plus haut dans le modèle logistique à durée discrète avec l'introduction des polynômes [ $f(t) = (a_1 \times t) + (a_2 \times t^2) + (a_3 \times t^3) + \dots + (a_k \times t^k)$ ].
  - Cette méthode brute d'ajustement consiste finalement à introduire une interaction ou plusieurs interactions entre la variable de durée avec elle-même.
  - Elle est sujette à une forte sensibilité aux outliers (overfitting) au delà de  $k > 2$  [lors la formation il suffit de la tester pour  $k=3$  et calculer la probabilité conditionnelle pour s'en convaincre].
- Les **splines cubiques restreintes** propose une méthode d'ajustement et de lissage de meilleure qualité et permet de contrôler les effets overfitting.
  - les splines cubiques sont donc basées sur des polynômes d'ordre 3 (d'où cubique) mais estimé par morceau (intervalles). les morceaux sont définis manuellement ou par un nombre de degrés de liberté obtenu par quantile du logarithme de la fonction de survie après avoir exclu les observation censurées.
    - \* Deux degrés de liberté (1 noeud) avec un intervalle allant jusqu'au log de la moitié des survivants et un second à partir de cette seconde moitié.
    - \* Sur le même principe trois degrés de liberté (2 noeuds) coupe la durée en 3 intervalles sur ses terciles.
    - \* En pratique, il est préférable de donner à l'application de nombre de degré de liberté plutôt que d'indiquer manuellement la position des noeuds.
    - \* Il convient également de ne pas être trop gourmand sur le nombre de noeuds, un ou deux étant souvent suffisant (donc 2 ou 3 degrés de liberté).
    - \* On peut choisir le nombre de degrés de liberté en estimant des modèles sans covariables et comparer les AIC (vraisemblance pénalisée).
- Contrairement aux autres modèles, et sans rentrer dans les détails, le modèle de Parmar-Royston part de la fonction de risque cumulée et non des taux de risque/hasard. Les risk ratios sont obtenus en utilisant les relations entre les différentes grandeurs (voir section \*théorie).

### Exemple

Avec 2 degrés de liberté (un noeud):

Log likelihood = -183.14497

Number of obs = 103

		exp(b)	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
xb							
	year	0.885	0.059	-1.83	0.067	0.777	1.008
	age	1.030	0.014	2.23	0.026	1.004	1.058
	surgery	0.373	0.162	-2.26	0.024	0.159	0.876
	_rcs1	3.157	0.374	9.72	0.000	2.503	3.981
	_rcs2	1.289	0.105	3.12	0.002	1.099	1.511
	_cons	729.507	3487.989	1.38	0.168	0.062	8.57e+06

Note: Estimates are transformed only in the first equation.

A savoir:

- Avec un degré de liberté, le modèle de Parmar-Royston estime un modèle de Weibull sous paramétrisation PH.
- Les paramètres pour les splines sont difficilement interprétables voire impossibles à interpréter directement. Elles servent à calculer la baseline du risque via l'équation du polynôme (non reporté car expression bien corsée).

# 14 Risques concurrents

Le problème des événements multiples dans les analyses de survie a été posé dans les années 1970 avec la notion de **risques concurrents** (*competing risks*) : il s'agit d'événements survenant au cours de la période d'observations et qui *empêchent* l'occurrence de l'événement d'intérêt.

## 14.1 Problématique

On étudie un processus dont l'occurrence a plusieurs modalités, *types* ou *causes*:

- La mortalité par cause de décès, les types de sortie du chômage: formation, emploi, radiation.
- Les types de sortie de l'emploi: chômage, longue maladie, sortie du marché du travail hors retraite.
- Les lieux de migration ou les espaces de mobilité résidentielle
- Les types de rupture d'union: séparation-divorce, veuvage).

Rappel: Déjà abordé dans la partie théorie, avec un recueil de données de type prospectif les “perdu.e.s de vue” peuvent difficilement être assimilés à des sorties d'observation non informatives (censures).

L'analyse des risques concurrents est un cas particulier des modèles **multi-états** avec différents risques considérés comme absorbants.

En présence de risques concurrents, l'estimation de Kaplan-Meier ne peut se faire que sous **l'hypothèse d'indépendance entre chacun des risques**. Sinon l'estimateur de Kaplan-Meier n'est plus une probabilité. Une estimation de type KM d'un événement en concurrence avec d'autres impose que ces derniers soient traités comme des censures à droites non informatives. Mais il n'est pas possible de tester cette hypothèse.

## 14.2 Risques *cause-specific* et biais sur les estimateurs KM

Si les risques ne sont pas indépendants les uns par rapport aux autres, la somme des estimateurs de (1-KM) pour chaque risque n'est pas égale - elle est **supérieure** - à l'estimateur de (1-KM) où les risques concurrents sont regroupés en un événement unique. Par exemple les décès si on analyse ses causes.

Le risque calculé en considérant les risques concurrents comme des censures à droite est appelé “**cause-specific risk**”.

### Cause specific risk

Pour le risque de type  $k$ , le risque *cause-spécifique* en  $t_i$  est égal à:

$$h_k(t_i) = \frac{d_{i,k}}{R_i}$$

Où  $d_{i,k}$  est le nombre d'évènement de type  $k$  survenu en  $t_i$  et  $R_i$  la population soumise en  $t_i$ .

Conséquence: si les risques ne sont pas indépendants, la fonction de survie estimée avec la méthode Kaplan Meier n'exprime plus une probabilité.

### Exemple sur les décès causés par une malformation cardiaque

Dans la base d'origine, il n'y a pas directement cette dimension de risque concurrent, même si on trouve dans la littérature médicale des études prenant le décès rapide post greffe comme un risque de ce type. Les données étant assez anciennes, avec beaucoup de décès post-opératoire, je ne me suis pas « risquer » à générer directement un risque concurrent sur cette information. Une sortie concurrente a donc été simulée sans plus de précision (variable *compet*), que l'on considèrera non strictement indépendante à la cause d'intérêt. Ce risque entre donc en concurrence avec la cause du décès directement liée à la malformation cardiaque, que la personne ait été transplantée ou non.

<IPython.core.display.HTML object>

compet	Survival Status (1=dead)		Total
	0	1	
0	28	0	28
1	0	56	56
2	0	19	19
Total	28	75	103

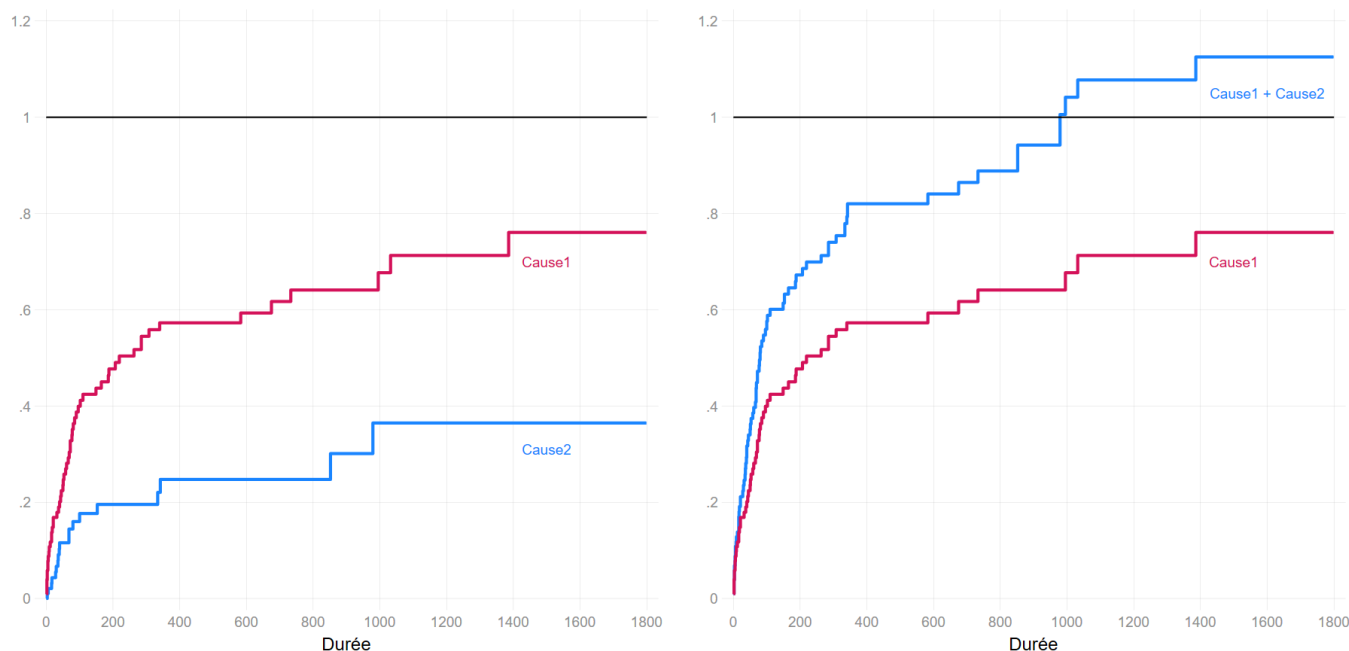
Variable *compet*:

cause 1 => décès directement provoquer par la malformation: *compet*=1 cause 2 => autre cause  
*compet*=0 => censure à droite

Lorsqu'on a analysé le décès par la méthode KM, la proportion de survivant.e.s était de 15%.

Si on applique la méthode de Kaplan Meier à la cause 1 en traitant la cause 2 comme une censure à droite ( $n = 18 + 29 = 48$ ), puis en sommant les deux estimateurs, la fonction de répartition excède 100% au bout de 1000 jours environs. La proportion de survivant.e.s est donc négative.

Figure 14.1: Fonction de répartition avec une cause concurrente traitée comme une censure à droite



## 14.3 Estimations en présence de risques concurrents (CIF)

### 14.3.1 Estimation non paramétrique

- Utiliser l'estimateur de Nelson Aalen: il s'agit du risque instantané cumulé. Comme il ne s'agit pas d'une probabilité, il a été longtemps utilisé comme mesure de l'incidence en présence de risques concurrents dans une logique dite *cause specific*.

$$H_k(t_i) = \sum_{t_i \leq t} \left( \frac{e_{i,k}}{n_i} \right)$$

- Actuellement, l'estimateur le plus utilisé est la fonction dite d'**incidence cumulée - CIF-** de Kalbfleisch-Prentice et Marubini-Valscchi:
  - Il repose sur une probabilité tout en supportant la non indépendance des risques.
  - Son interprétation est identique à la fonction de répartition  $F(t) = 1 - S(t)$ . Cette fonction est donc croissante.
  - Il est possible de tester les différences entre CIF: *test de Gray* (R, SAS) ou *test de Pepe-Mori* (Stata).

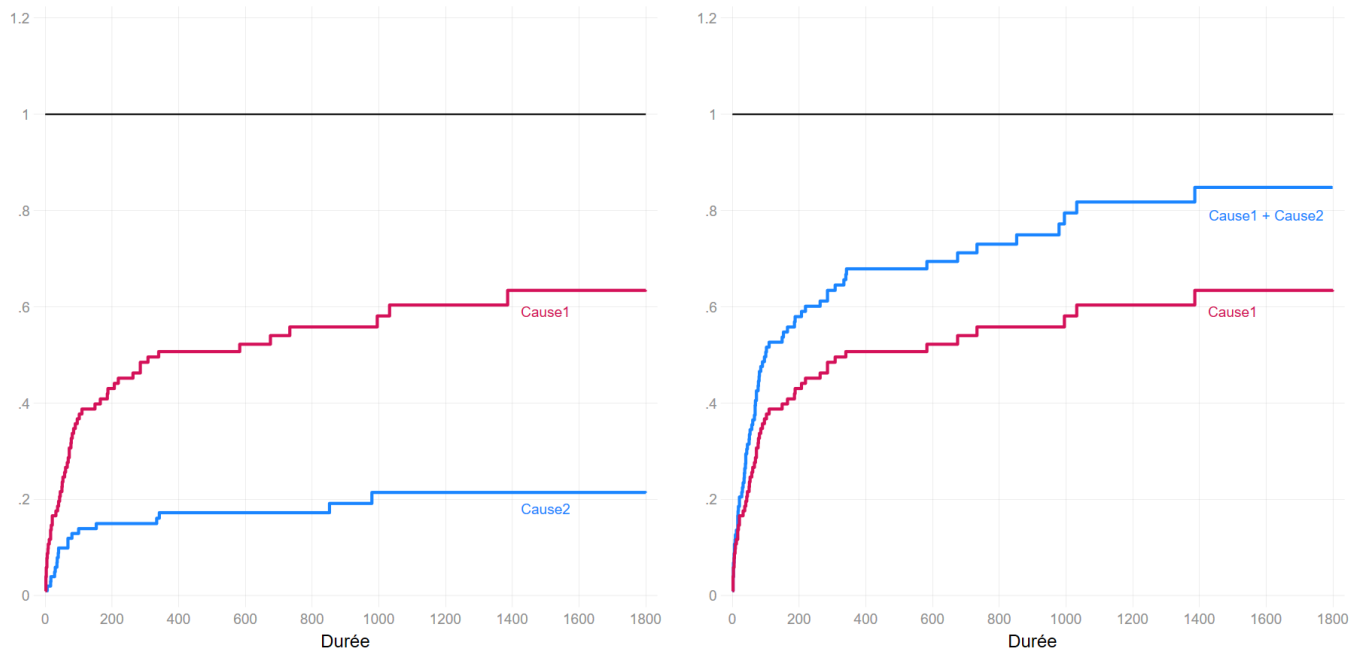
### CIF (Cumulative Incidence Function)

- Si  $h_k(t_i)$  est le risque *cause-spécific* en  $t_i$  et  $S(t_i - 1)$  l'estimateur de Kaplan-Meier en  $t_i - 1$  lorsque tous les risques sont regroupés en un évènement unique, l'incidence cumulée pour le risque  $k$  en  $t_i$  est égale à:

$$IC_k(t_i) = \sum_{t_i \leq t} S(t_i - 1)h_k(t_i)$$

- Les valeurs prises par cette fonction pour la cause  $k$  ne dépendent donc pas seulement des individus ayant observé l'évènement à partir de cette seule cause, mais aussi du nombre de personnes qui n'ont pas encore observés l'évènement à partir des autres causes identifiées. Cette dernière information est donnée par  $S(t_i - 1)$ .
- L'incidence cumulée peut ainsi s'interpréter, simplement, comme la proportion d'individus qui sont sortis du risque jusqu'en  $t_i$  en raison de la cause  $k$ .

Figure 14.2: Risques concurrent: estimation de la CIF



```
failure: compet == 1
competing failures: compet == 2
```

Time	CIF	SE	[95% Conf. Int.]	
1	0.0097	0.0097	0.0009	0.0477
2	0.0388	0.0190	0.0127	0.0892
3	0.0583	0.0231	0.0239	0.1149
5	0.0777	0.0264	0.0363	0.1395
6	0.0874	0.0278	0.0429	0.1515
8	0.0971	0.0292	0.0497	0.1634
9	0.1068	0.0304	0.0566	0.1751



12	0.1166	0.0316	0.0638	0.1868
16	0.1362	0.0338	0.0785	0.2099
18	0.1461	0.0349	0.0860	0.2212
21	0.1657	0.0367	0.1014	0.2437
32	0.1756	0.0376	0.1093	0.2550
37	0.1856	0.0384	0.1173	0.2662
40	0.1957	0.0393	0.1254	0.2775
43	0.2058	0.0400	0.1337	0.2888
45	0.2158	0.0408	0.1420	0.2999
50	0.2259	0.0415	0.1503	0.3110
51	0.2360	0.0422	0.1588	0.3221
53	0.2461	0.0428	0.1673	0.3330
58	0.2562	0.0434	0.1759	0.3439
61	0.2662	0.0440	0.1845	0.3548
66	0.2763	0.0445	0.1932	0.3656
69	0.2864	0.0450	0.2020	0.3763
72	0.3066	0.0459	0.2197	0.3976
77	0.3167	0.0464	0.2286	0.4082
78	0.3267	0.0467	0.2376	0.4187
81	0.3368	0.0471	0.2466	0.4292
85	0.3469	0.0475	0.2556	0.4396
90	0.3570	0.0478	0.2648	0.4500
96	0.3671	0.0481	0.2739	0.4604
102	0.3771	0.0484	0.2831	0.4707
110	0.3874	0.0487	0.2925	0.4812
149	0.3980	0.0489	0.3021	0.4920
165	0.4085	0.0492	0.3118	0.5027
186	0.4193	0.0495	0.3217	0.5137
188	0.4301	0.0497	0.3316	0.5246
207	0.4408	0.0499	0.3417	0.5354
219	0.4516	0.0501	0.3517	0.5462
263	0.4624	0.0502	0.3618	0.5570
285	0.4846	0.0505	0.3826	0.5791
308	0.4957	0.0506	0.3931	0.5900
340	0.5068	0.0507	0.4037	0.6009
583	0.5221	0.0514	0.4171	0.6168
675	0.5401	0.0524	0.4322	0.6361
733	0.5580	0.0532	0.4477	0.6548
995	0.5808	0.0548	0.4659	0.6795
1032	0.6036	0.0559	0.4851	0.7031
1386	0.6340	0.0583	0.5083	0.7357

failure: compet == 2  
competing failures: compet == 1

Time	CIF	SE	[95% Conf. Int.]
------	-----	----	------------------

---

3	0.0097	0.0097	0.0009	0.0477
6	0.0194	0.0136	0.0038	0.0619
16	0.0292	0.0166	0.0079	0.0761
17	0.0391	0.0191	0.0128	0.0897
28	0.0489	0.0213	0.0182	0.1029
30	0.0587	0.0232	0.0240	0.1157
35	0.0686	0.0250	0.0302	0.1286
36	0.0786	0.0267	0.0367	0.1411
39	0.0885	0.0282	0.0435	0.1534
40	0.0986	0.0296	0.0504	0.1658
68	0.1188	0.0322	0.0650	0.1901
80	0.1288	0.0334	0.0724	0.2020
100	0.1389	0.0345	0.0800	0.2138
153	0.1495	0.0356	0.0880	0.2261
334	0.1605	0.0368	0.0964	0.2392
342	0.1720	0.0381	0.1052	0.2526
852	0.1913	0.0417	0.1175	0.2787
979	0.2141	0.0460	0.1320	0.3094

En présence du risque concurrent, et traité comme tel, la moitié des personnes sont décédées suite à la malformation cardiaque au bout de 308 jours (200 jours avec une estimation de type « cause specific »).

On peut vérifier que la somme des estimateurs permet d'obtenir la survie *toutes causes confondues*. Il n'y a pas de surprise à cela, dans l'estimateur Marubini-Valscchi la survie d'ensemble intervient comme un facteur de pondération du quotient d'intensité dite « cause-specific ».

### 💡 R-Stata-Sas-Python

L'estimation avec des risques de type « cause-specific » demande juste de recoder la variable évènement/censure, en glissant les risques concurrents en censure à droite.

Pour l'estimation des CIF (risque de sous répartition):

- **R:** la librairie **cmprsk** permet d'estimer simplement les incidences cumulées avec la fonction **cuminc**.
- **Sas:** maintenant directement estimable avec **proc lifetest**. Il suffit d'indiquer le ou les risques d'intérêt dans l'instruction indiquant la variable de durée et de censure avec l'option **failcode=valeur**.
- **Stata:** Estimation avec la commande externe **stcompet**. La commande génère des variables qui demande des manipulations supplémentaires pour afficher les résultats sous forme de tableau par exemple. On peut utiliser et préférer la commande externe **stcomlist**.
- **Python:** le wrapper de R (**cmprsk**) ne fonctionne plus à ce jour à défaut de mise à jour [2022].

### 14.3.2 Comparaison des CIF

- **Test d'homogénéité de Gray:** est basé sur une autre mesure du risque en évènement concurrent. Sur le principe, identique à la philosophie des tests du logrank. Il s'agit du « subdistribution risks (« risque de sous-répartition », A.Latouche). Son interprétation n'est pas aisée car les personnes ayant observé un risque concurrent sont remises dans le Risk Set. Mais il est directement lié à l'estimation des CIF. Disponible avec SAS et R. Il est également sensible l'hypothèse de proportionnalité et à la distribution des censures à droites entre les groupes comparés. A ma connaissance il n'y a pas de variantes pondérées.
- **Test de Pepe & Mori:** teste directement deux courbes d'incidences et seulement 2. Je n'ai pas le recul nécessaire sur cette alternative, qui n'est implémenté que dans Stata.

Table 14.1: Test de Gray pour la variable surgery

Risques	Chi2	P>Chi2
Cause1	5.783	0.0161
Cause2	0.129	0.7191

Table 14.2: Test de Pepe-Mori pour la variable surgery

Risques	Chi2	P>Chi2
Cause1	6.203	0.0127
Cause2	1.880	0.7038

#### 💡 R-Stata-Sas-Python

- **Sas:** le test de Gray est estimé si on ajoute l'option `strata=nom_variable` à la proc `lifetest` sous risque concurrent (voir encadré précédent). Le test de Pepe-Mori est disponible via une macro externe (`%compcif`: non testée) :
- **Stata:** Le test de Gray n'est pas disponible, il faut passer par une exécution de la fonction `cuminc` de la librairie R `cmprsk` directement dans stata (voir la commande `rsource`). Pour faire plus simple, on peut estimer le modèle de Fine-Gray avec une seule variable (discrète). Le résultat est comparable à celui du test (voir plus bas). Le test de Pepe-Mori est disponible via la commande externe `stpepemori`.
- **R:** On ajoute une variable à la fonction `cuminc` de la librairie **cmprsk**. Pas de test de *Pepe-Mori* sur les fonctions d'incidence à ma connaissance.
- **Python:** ne pas essayer d'utiliser la librairie `cmprsk` qui n'est pas mis à jour et ne fonctionne plus.

## 14.4 Modèles

### 14.4.1 Modèles Semi paramétriques

Cette présentation sera plutôt brève. Dans le domaine des sciences sociales, je préconise plutôt l'utilisation d'un modèle multinomial à temps discret de type logistique. Le modèle de Cox en présence de risques concurrent n'est valable que dans une logique de risques « cause-specific », le modèle de Fine et Gray bien que directement relié à l'estimation des incidences cumulées, repose sur une définition du risque (de sous répartition) dont l'interprétation n'est pas naturelle. Il est également soumis à l'hypothèse de proportionnalité des risques.

#### Modélisation des risques « cause-specific » : Cox

Modèle de Cox «standard» pour chaque évènement, les évènements concurrents sont traités comme des censures à droite. Aucune interprétation sur les fonctions d'incidence ne peut-être faite.

#### Modèle de Fine-Gray: subdistribution hazard regression

Modèle de type semi-paramétrique avec une redéfinition du risque lié à l'estimation des fonctions d'incidence (voir test de Gray). La différence avec le Cox classique réside dans le calcul du risk-set : les évènements concurrents ne sont pas considérés comme des censures, on laisse les individus leur « survivre » jusqu'à la durée maximale observée dans l'échantillon. L'interprétation n'est donc pas très intuitive (Fine et Gray le soulignent). Ce modèle est relativement controversé. Il ne sera donc pas exécuté pour l'application

Pour les questions liées à l'interprétation de ces deux types de modèles, se reporter à: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/sim.7501>

#### R-Stata-Sas-Python

- **R**: on utilise la fonction `crr` du package `cmprsk`.
- **Sas**: même principe que pour l'estimation non paramétrique, on ajoute l'option `eventcode=valeur` à l'instruction `model` de la `proc phreg`.
- **Stata**: on utilise la commande interne `stcrreg`.
- **Python** : ne pas essayer d'utiliser la librairie `cmprsk` qui n'est pas mis à jour et ne fonctionne donc plus.

### 14.4.2 Modèle à temps discret

- Il s'agit d'une extension du modèle à temps discret à évènement unique (toutes causes regroupées) avec ici le modèle logistique multinomial.
- S'il ne permet pas une interprétation sur les fonctions d'incidences, les risques concurrents ne sont pas traités comme des censures à droite.

- Le modèle multinomial repose sur une hypothèse dite « d'indépendance des alternatives non pertinentes » (IIA). Cela peut donc paraître contradictoire d'utiliser ce modèle pour des événements qui sont supposés non indépendants. Néanmoins la dépendance entre risques concurrents n'est pas non plus stricte et cette hypothèse d'IIA, seulement testable par le bon sens, est souvent illustrée par l'exemple des couleurs des bus dans le choix du mode de transport, ou les couleurs de chaussure dans les études marketing. Soit est une situation relativement limite.
- En terme de lecture, les estimateurs du modèle logistique multinomial peuvent directement s'interpréter comme des rapports de risque (ou relative risk ratio).
- En sciences sociales, il me semble que ce type de modèle soit à privilégier.
- On peut également envisager un modèle de type probit multinomial, mais on peut rencontrer des problèmes d'estimations (repose sur la loi normale multivariée). Prévoir un regroupement des causes concurrentes, et dans tous les cas de figure ne pas dépasser trois causes.
- Niveau lecture, on peut utiliser une méthode de standardisation, de type **AME** (*Average Marginal Effect*).

Pour l'application, nous avons pris le mois (30 jours) comme métrique temporelle. On rappelle que les valeurs des estimateurs sont fictives en raison de la simulation des événement pour le risque concurrent (cause2)

-----							
	e	RRR	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
-----+-----							
0		(base outcome)					
-----+-----							
1							
	t						
		0.816	0.034	-4.91	0.000	0.752	0.885
	t2	1.003	0.001	3.53	0.000	1.001	1.005
	year	0.879	0.072	-1.57	0.116	0.749	1.032
	age	1.045	0.018	2.51	0.012	1.010	1.081
	surgery	0.318	0.171	-2.13	0.033	0.110	0.913
	_cons	0.231	0.052	-6.49	0.000	0.148	0.360
-----+-----							
2							
	t	0.817	0.056	-2.93	0.003	0.713	0.935
	t2	1.003	0.002	1.94	0.052	1.000	1.006
	year	0.816	0.113	-1.47	0.141	0.622	1.070

age	1.011	0.025	0.45	0.654	0.964	1.061
surgery	0.541	0.422	-0.79	0.431	0.117	2.496
_cons	0.076	0.028	-6.96	0.000	0.037	0.157

---

Note: \_cons estimates baseline relative risk for each outcome.

Note: les variables *year* et *age* ont été centrées sur leur valeur moyenne pour donner aux constantes des valeurs acceptables.

# 15 Annexes

---

---

## 15.1 Tests Grambsch-Therneau OLS sur les résidus de Schoenfeld

### ! Important

Attention il ne s'agit pas du test actuellement implémenté dans la nouvelle version de `survival` (v3) qui, malheureusement, lui a substitué la version dite *exacte* (moindres carrés généralisés). Le programme de la fonction du test OLS est néanmoins facilement récupérable et exécutable. [lien](#). Je continue de préconiser l'utilisation de cette version OLS du test, reproductible avec les autres applications statistiques (Stata,Sas,Python).

- Le test dit “simplifié”, qui n'apparaît pas dans le texte original de P.Gramsch et T.Thernau [lien](#), répond à un soucis d'instabilité des variances des résidus de Schoenfeld en fin de durée d'observation lorsque peu d'observation restent soumises au risque. Cet argument est soulevé dans leur ouvrage de 2022 [lien](#) avant d'en présenter sa version.
- Il est simplifié car on applique à tous les résidus bruts la variance du paramètre ( $b$ ) estimés par le modèle de Cox.
- Le test devient alors un simple test de corrélation entre les résidus et une fonction de la durée (centrée). Dans l'esprit, il peut être également approché par une regression linéaire par les moindres carrés ordinaires entre les résidus et une fonction de la durée (voir page 134 de l'ouvrage de Grambsch et Therneau).

Soit les données suivantes, avec  $t$  la variable de durées,  $Y$  la variable de censure et  $X$  la seule et unique covariable.

- Pas d'évènement simultané (donc pas de correction de la vraisemblance)
- Covariable de type indicatrice

$t_i$	$Y_i$	$X_i$
1	1	1
2	0	0
3	0	0
4	1	1

$t_i$	$Y_i$	$X_i$
5	1	1
6	1	0
7	0	1

```
test = data.frame(time= c(1,2,3,4,5,6,7),
                  Y=c(1,0,0,1,1,1,0),
                  X=      c(1,0,0,1,1,0,1))
```

Estimation du modèle de Cox:

```
library(survival)
fit = coxph(formula = Surv(time, Y) ~ X, data=test)
fit
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(time, Y) ~ X, data = test)
```

```
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
X 0.6217    1.8622    1.1723 0.53 0.596
```

```
Likelihood ratio test=0.31  on 1 df, p=0.5797
n= 7, number of events= 4
```

Calcul des résidus brut (si et seulement si  $Y = 1$ ) dans le cas d'une seule covariable avec  $b$  égal à **0.62**:

$$rs_i = X_i - \sum_{j \in R_i} X_i \frac{e^{0.62 \times X}}{\sum_{j \in R_i} e^{0.62 \times X}} = X_i - E(X_{j \in R_i})$$

Il y a ici 4 résidus à calculer, pour  $t = (1, 4, 5, 6)$

**Résidus pour  $t = 1$**

- $a_1 = \sum_{j \in R_i} e^{0.62 \times X} = e^{0.62} + 1 + 1 + e^{0.62} + 1 + e^{0.62} = 10.43$
- $b_1 = \sum_{j \in R_i} X_i \frac{e^{0.62 \times X}}{\sum_{j \in R_i} e^{0.62 \times X}} = 4 \times \frac{e^{0.62}}{10.43} = 0.71$
- $r_1 = 1 - 0.71 = 0.29$

**Résidus pour  $t = 4$**

- $a_4 = e^{0.62} + e^{0.62} + 1 + e^{0.62} = 6.58$
- $b_4 = 4 \times \frac{e^{0.62}}{6.58} = 0.84$
- $r_4 = 1 - 0.84 = 0.15$

**Résidus pour  $t = 5$**



- $a_5 = e^{0.62} + e^{0.62} + 1 = 4.71$
- $b_5 = 2 \times \frac{e^{0.62}}{4.71} = 0.78$
- $r_5 = 1 - 0.78 = 0.21$

Résidus pour  $t = 6$

- $a_6 = e^{0.62} + 1 = 2.86$
- $b_6 = \frac{e^{0.62}}{2.86} = 0.65$
- $r_6 = 0 - 0.65 = -0.65$

Les résidus “standardisés”, ou plutôt *scaled residuals* (je cale sur une traduction correcte en français) sont égaux à :

$$sr_i = b + nd \times Var(b) \times r_i$$

Avec  $nd = \sum Y_i$

- $\sum Y_i = 4$
- $Var(b) = (1.1723)^2 = 1.37$
- $sr_1 = 0.62 + 4 \times 1.37 \times 0.29 = 2.20$
- $sr_4 = 0.62 + 4 \times 1.37 \times 0.15 = 1.47$
- $sr_5 = 0.62 + 4 \times 1.37 \times 0.21 = 1.78$
- $sr_6 = 0.62 + 4 \times 1.37 \times (-0.65) = -2.95$

Avec  $g(t_i)$  une fonction de la durée ( $g(t_i) = t_i$ ,  $g(t_i) = 1 - KM(t_i)...$ ) et  $\overline{g(t)}$  sa valeur moyenne, la statistique du test score simplifié pour une covariable est égale à :

$$\frac{[\sum_i (g(t_i) - \overline{g(t_i)}) \times sr_i]^2}{nd \times Var(b) \times (\sum_i (g(t_i) - \overline{g(t_i)})^2)}$$

Et suis un  $\chi^2$  à 1 degré de liberté.

Avec  $\overline{g(t_i)} = t_i$ , le calcul de la statistique de test est:

- $\overline{g(t_i)} = \frac{28}{7} = 4$
- $\frac{[(1-4) \times 2.20] + [(4-4) \times 1.47 + (5-4) \times 1.78 + (6-4) \times (-2.95)]^2}{4 \times 1.37 \times [(1-4)^2 + (4-4)^2 + (5-4)^2 + (6-4)^2]} = \frac{114.9}{76.72} = 1.49$

```
#source("D:/D/Marc/SMS/FORMATIONS/analyse_duree/cox.zphold/cox.zphold.R")
```

```
source("https://raw.githubusercontent.com/mthevenin/analyse_duree/master/cox.zphold/cox.zphold.R")
```

```
cox.zphold(fit, transform="identity")
```

```
      rho chisq      p
X -0.688  1.49 0.222
```

**partie VI**

**Programmation**

# 16 R

Programme de cette section: [Lien](#)

## 16.1 Packages et fonctions

Analyse	Packages - Fonctions
Non paramétrique	<ul style="list-style-type: none"><li>• discsurv<ul style="list-style-type: none"><li>– lifetable</li><li>– contToDisc</li></ul></li><li>• survival<ul style="list-style-type: none"><li>– survfit</li><li>– survdif</li></ul></li><li>• survRM2<ul style="list-style-type: none"><li>– rmst2</li></ul></li></ul>
Modèles à risques proportionnel	<ul style="list-style-type: none"><li>• survival<ul style="list-style-type: none"><li>– coxph</li><li>– cox.zph (v3) cox.zphold (récupération v2)</li><li>– survsplit</li></ul></li><li>• base et tydir<ul style="list-style-type: none"><li>– uncount</li><li>– glm</li></ul></li></ul>
Modèles paramétriques (ph ou aft)	<ul style="list-style-type: none"><li>• survival<ul style="list-style-type: none"><li>– survreg</li></ul></li><li>• flexsurv<ul style="list-style-type: none"><li>– survreg</li></ul></li></ul>
Risques concurrents	<ul style="list-style-type: none"><li>• cmprsk<ul style="list-style-type: none"><li>– cuminc</li></ul></li><li>• nnet<ul style="list-style-type: none"><li>– multinom</li></ul></li></ul>

Analyse	Packages - Fonctions
Autres (graphiques - mise en forme)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• survminer</li> <li>• jtools</li> <li>• gtsummary</li> </ul>

## Installation

Les dernières versions de certains packages peuvent être installées via Github (ex: `survminer`). Pour les récupérer, passer par le package `devtools`.

```
#install.packages("survival")
#install.packages("survminer")
#install.packages("flexsurv")
#install.packages("survRM2")
#install.packages("tidyr")
#install.packages("dplyr")
#install.packages("jtools")
#install.packages("gtools")
#install.packages("cmprsk")
#install.packages("gtsummary")
#install.packages("muhaz")
#install.packages("nnet")
```

```
library(survival)
library(survminer)
library(flexsurv)
library(survRM2)
library(tidyr)
library(dplyr)
library(jtools)
library(gtools)
library(cmprsk)
library(discSurv)
library(gtsummary)
library(muhaz)
library(nnet)
```

## 16.2 Analyse Non paramétrique

Chargement de la base transplantation

```
library(readr)
trans <- read.csv("https://raw.githubusercontent.com/mthevenin/analyse_duree/master/bases/tra
```

## 16.2.1 Méthode actuarielle

La fonction disponible du paquet `discsurv`, `lifetable`, a des fonctionnalités plutôt limitées. Si on peut depuis une MAJ récente définir des intervalles de durée, il n'y a toujours pas d'estimateurs les différents quantiles de la courbe de survie.

La programmation est rendue un peu compliquée pour pas grand chose. Je donne les codes pour info, sans plus de commentaires.

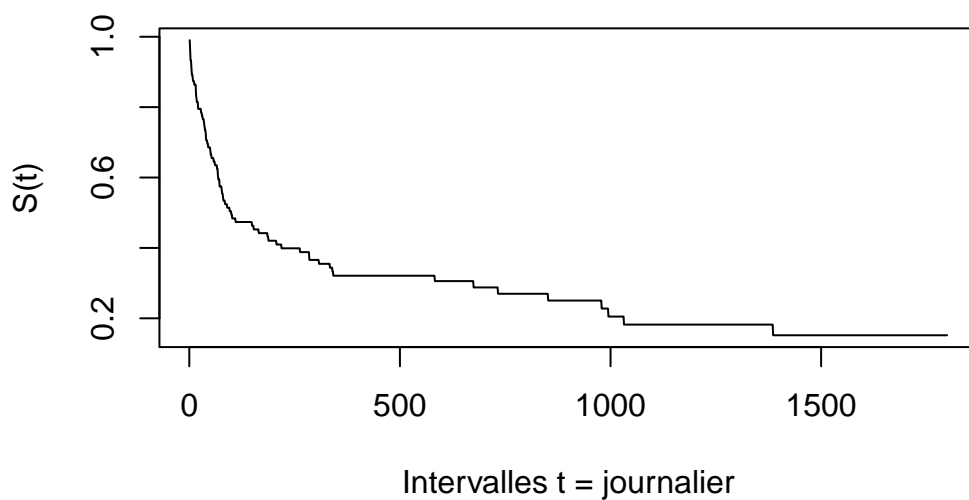
```
trans = as.data.frame(trans)
```

### Fonction `lifeTable`

*Intervalle par défaut  $dt = 1$*

```
lt = lifeTable(dataShort=trans, timeColumn="stime", eventColumn = "died")
plot(lt, x = 1:dim(lt$Output)[1], y = lt$Output$S, xlab = "Intervalles t = journalier", ylab=
```

Figure 16.1:  $S(t)$  méthode actuarielle avec `discSurv` (1)



*Intervalle  $dt = 30$*

```
# On définit un vecteur définissant les intervalles (il n'y avait pas plus simple????)
dt <- 1:ceiling(max(trans$time)/30)*30

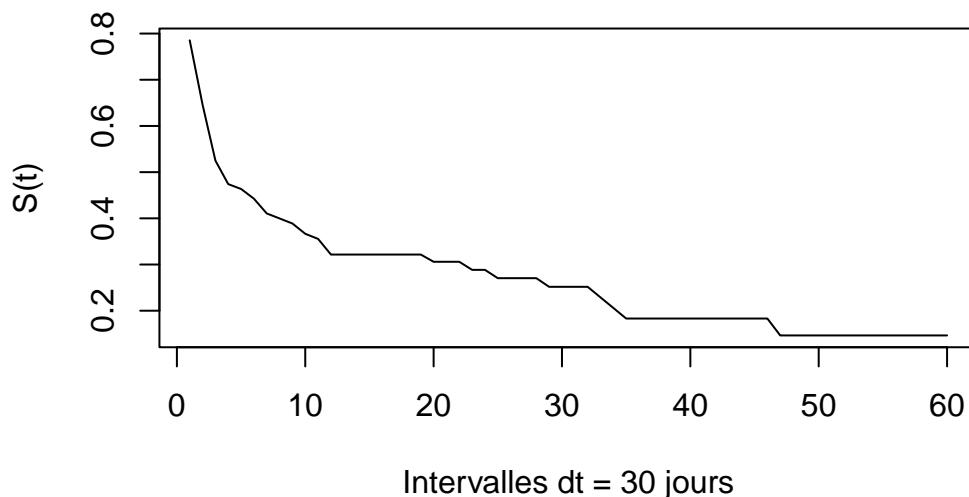
# Base dis avec une nouvelle variable de durée => timeDisc

dis <- contToDisc(dataShort=trans, timeColumn="time", intervalLimits = dt )

lt <- lifeTable(dataShort=dis, timeColumn="timeDisc", eventColumn = "died")

plot(lt, x = 1:dim(lt$Output)[1], y = lt$Output$S, xlab = "Intervalles dt = 30 jours", ylab="
```

Figure 16.2: Méthode actuarielle avec discSurv (2)



Sur les abscisses, ce sont les valeurs des intervalles qui sont reportés: 10=300 jours. Ce n'est vraiment pas terrible. Pour ce type d'estimateurs, il est préférable d'utiliser Sas ou Stata.

## 16.2.2 Méthode Kaplan-Meier

Le package survival est le principal outil d'analyse des durée. Le package **survminer** permet d'améliorer la présentation des graphiques.

### Estimation des fonctions de survie

Fonction **survfit**

On peut renseigner directement les variables permettant de calculer la durée et non la variable de durée elle-même. Cette méthode est utilisée lorsqu'on introduit une variable dynamique dans un modèle semi-paramétrique de Cox (**coxph**).

---

**Listing 16.1** syntaxe

---

```
fit <- survfit(Surv(time, status) ~ x, data = base)
```

---

---

**Listing 16.2** Syntaxe

---

```
fit <- survfit(Surv(variable_start, variable_end, status) ~ x, data = nom_base)
```

---

Sans comparaison de groupes:

```
fit <- survfit(Surv(stime, died) ~ 1, data = trans)

fit
```

Call: survfit(formula = Surv(stime, died) ~ 1, data = trans)

```
      n events median 0.95LCL 0.95UCL
[1,] 103      75    100      72    263
```

```
summary(fit)
```

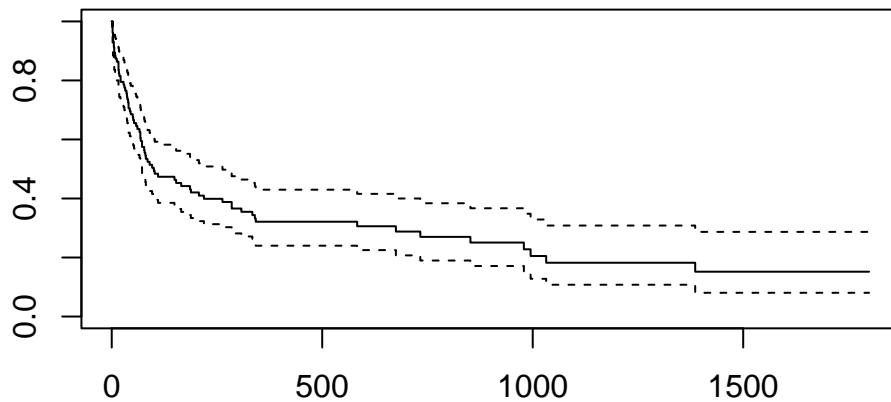
Call: survfit(formula = Surv(stime, died) ~ 1, data = trans)

time	n.risk	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
1	103	1	0.990	0.00966	0.9715	1.000
2	102	3	0.961	0.01904	0.9246	0.999
3	99	3	0.932	0.02480	0.8847	0.982
5	96	2	0.913	0.02782	0.8597	0.969
6	94	2	0.893	0.03043	0.8355	0.955
8	92	1	0.883	0.03161	0.8237	0.948
9	91	1	0.874	0.03272	0.8119	0.940
12	89	1	0.864	0.03379	0.8002	0.933
16	88	3	0.835	0.03667	0.7656	0.910
17	85	1	0.825	0.03753	0.7543	0.902
18	84	1	0.815	0.03835	0.7431	0.894
21	83	2	0.795	0.03986	0.7208	0.877
28	81	1	0.785	0.04056	0.7098	0.869
30	80	1	0.776	0.04122	0.6989	0.861
32	78	1	0.766	0.04188	0.6878	0.852
35	77	1	0.756	0.04250	0.6769	0.844
36	76	1	0.746	0.04308	0.6659	0.835
37	75	1	0.736	0.04364	0.6551	0.827
39	74	1	0.726	0.04417	0.6443	0.818

40	72	2	0.706	0.04519	0.6225	0.800
43	70	1	0.696	0.04565	0.6117	0.791
45	69	1	0.686	0.04609	0.6009	0.782
50	68	1	0.675	0.04650	0.5902	0.773
51	67	1	0.665	0.04689	0.5796	0.764
53	66	1	0.655	0.04725	0.5690	0.755
58	65	1	0.645	0.04759	0.5584	0.746
61	64	1	0.635	0.04790	0.5479	0.736
66	63	1	0.625	0.04819	0.5374	0.727
68	62	2	0.605	0.04870	0.5166	0.708
69	60	1	0.595	0.04892	0.5063	0.699
72	59	2	0.575	0.04929	0.4857	0.680
77	57	1	0.565	0.04945	0.4755	0.670
78	56	1	0.554	0.04958	0.4654	0.661
80	55	1	0.544	0.04970	0.4552	0.651
81	54	1	0.534	0.04979	0.4451	0.641
85	53	1	0.524	0.04986	0.4351	0.632
90	52	1	0.514	0.04991	0.4251	0.622
96	51	1	0.504	0.04994	0.4151	0.612
100	50	1	0.494	0.04995	0.4052	0.602
102	49	1	0.484	0.04993	0.3953	0.592
110	47	1	0.474	0.04992	0.3852	0.582
149	45	1	0.463	0.04991	0.3749	0.572
153	44	1	0.453	0.04987	0.3647	0.562
165	43	1	0.442	0.04981	0.3545	0.551
186	41	1	0.431	0.04975	0.3440	0.541
188	40	1	0.420	0.04966	0.3336	0.530
207	39	1	0.410	0.04954	0.3233	0.519
219	38	1	0.399	0.04940	0.3130	0.509
263	37	1	0.388	0.04923	0.3027	0.498
285	35	2	0.366	0.04885	0.2817	0.475
308	33	1	0.355	0.04861	0.2713	0.464
334	32	1	0.344	0.04834	0.2610	0.453
340	31	1	0.333	0.04804	0.2507	0.442
342	29	1	0.321	0.04773	0.2401	0.430
583	21	1	0.306	0.04785	0.2252	0.416
675	17	1	0.288	0.04830	0.2073	0.400
733	16	1	0.270	0.04852	0.1898	0.384
852	14	1	0.251	0.04873	0.1712	0.367
979	11	1	0.228	0.04934	0.1491	0.348
995	10	1	0.205	0.04939	0.1279	0.329
1032	9	1	0.182	0.04888	0.1078	0.308
1386	6	1	0.152	0.04928	0.0804	0.287

```
plot(fit)
```

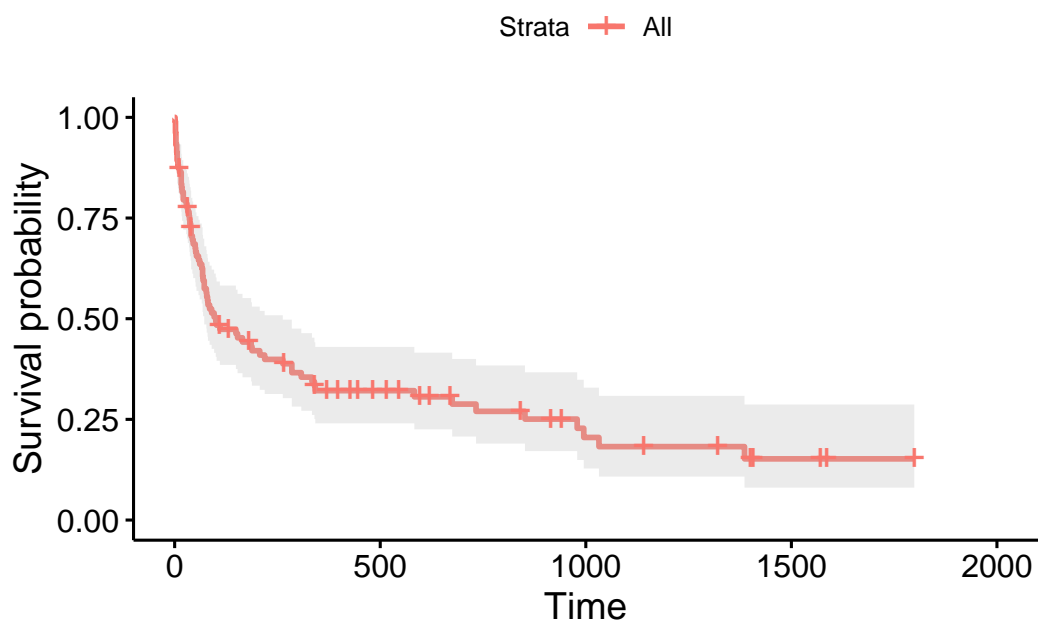




Le premier output `fit` permet d'obtenir la durée médiane, ici égale à 100 ( $S(100) = 0.494$ ). Le second avec la fonction `summary` permet d'obtenir une table des estimateurs. La fonction de survie peut être tracée avec la fonction `plot` (en pointillés les intervalles de confiance).

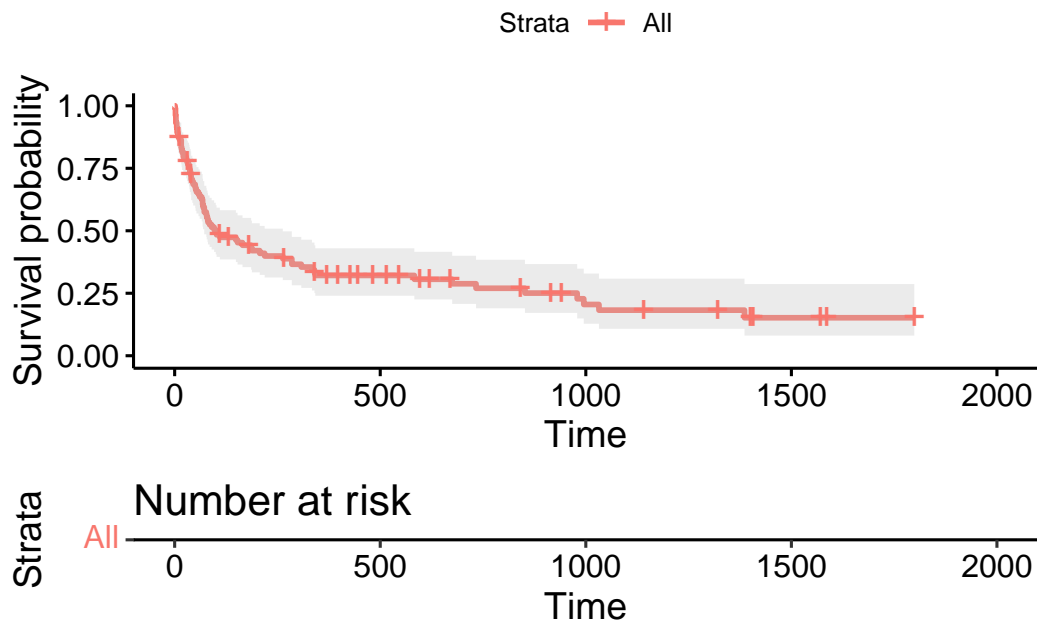
On peut obtenir des graphes de meilleur qualité avec la librairie `survminer`, avec la fonction `ggsurvplot`

```
ggsurvplot(fit, conf.int = TRUE)
```



On peut ajouter la population encore soumise au risque à plusieurs points d'observation avec l'argument `risk.table = TRUE`

```
ggsurvplot(fit, conf.int = TRUE, risk.table = TRUE)
```



### 16.2.3 Comparaison des $S(t)$ méthode KM

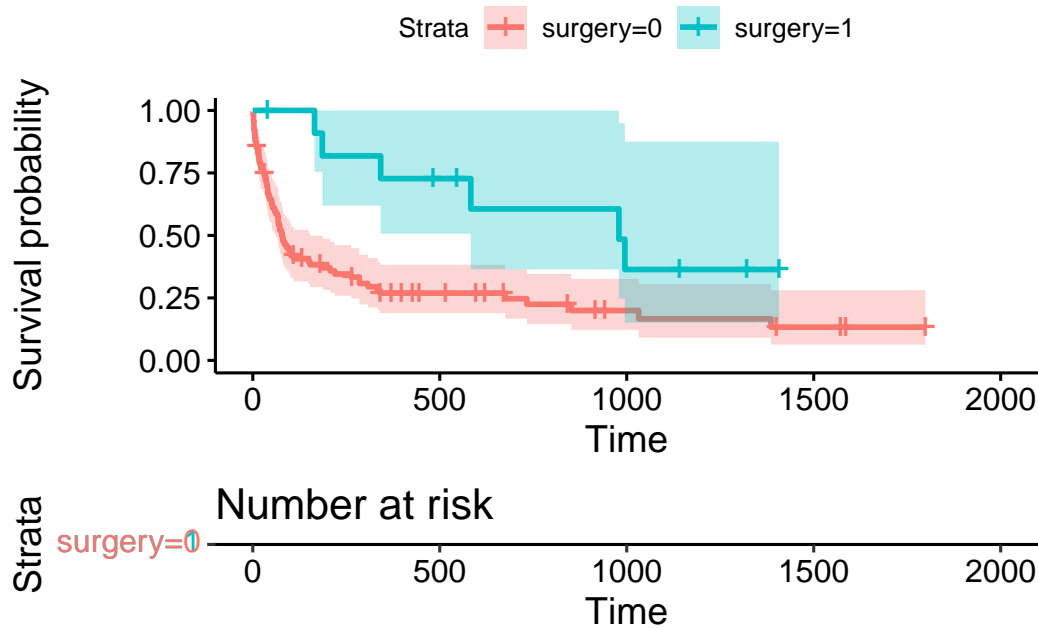
On va comparer les deux fonctions de survie pour la variable *surgery*, celle pour les personnes non opérées et celle pour les personnes opérées.

```
fit <- survfit(Surv(stime, died) ~ surgery, data = trans)
fit
```

Call: `survfit(formula = Surv(stime, died) ~ surgery, data = trans)`

	n	events	median	0.95LCL	0.95UCL
surgery=0	91	69	78	61	153
surgery=1	12	6	979	583	NA

```
ggsurvplot(fit, conf.int = TRUE, risk.table = TRUE)
```



## Tests du logrank

On utilise la fonction **survdif**, avec comme variante le test de Peto-Peto ( $\rho=1$ ). La syntaxe est quasiment identique à la fonction **survdif**.

```
survdif(Surv(stime, died) ~ surgery, rho=1, data = trans)
```

Call:

```
survdif(formula = Surv(stime, died) ~ surgery, data = trans,
  rho = 1)
```

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
surgery=0	91	45.28	39.12	0.968	8.65
surgery=1	12	2.03	8.18	4.630	8.65

Chisq= 8.7 on 1 degrees of freedom, p= 0.003

Ici la variable est binaire. Si on veut tester deux à deux les niveaux d'une variable catégorielle à plus de deux modalités, il est fortement conseillé d'utiliser la fonction **pairwise\_survdif** de **survminer** (syntaxe identique que **survdif**).

## Comparaison des RMST

La fonction **rmst2** du package **survRM2** permet de comparer les RMST entre 2 groupes. La strate pour les comparaisons doit être impérativement renommée *arm*. La fonction, issue d'une commande de Stata, n'est pas très souple.

```
trans$arm=trans$surgery
a=rmst2(trans$time, trans$died, trans$arm, tau=NULL)
print(a)
```

The truncation time, tau, was not specified. Thus, the default tau 1407 is used.

Restricted Mean Survival Time (RMST) by arm

	Est.	se	lower .95	upper .95
RMST (arm=1)	884.576	151.979	586.702	1182.450
RMST (arm=0)	379.148	58.606	264.283	494.012

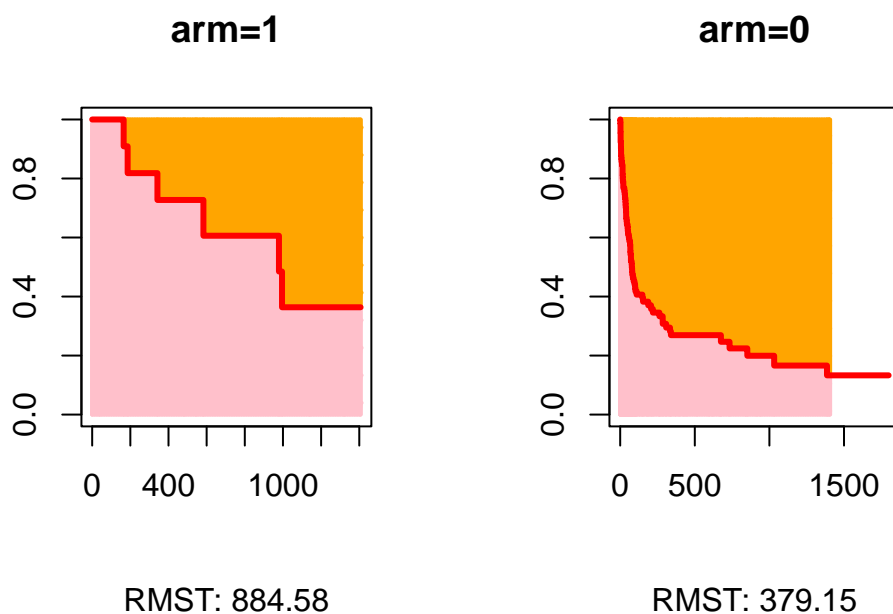
Restricted Mean Time Lost (RMTL) by arm

	Est.	se	lower .95	upper .95
RMTL (arm=1)	522.424	151.979	224.550	820.298
RMTL (arm=0)	1027.852	58.606	912.988	1142.717

Between-group contrast

	Est.	lower .95	upper .95	p
RMST (arm=1)-(arm=0)	505.428	186.175	824.682	0.002
RMST (arm=1)/(arm=0)	2.333	1.483	3.670	0.000
RMTL (arm=1)/(arm=0)	0.508	0.284	0.909	0.022

```
plot(a)
```



## 16.3 Modèle de Cox

Ici tout est estimé de nouveau avec des fonctions du package `survival`:

- Estimation du modèle: `coxph`.
- Test de Grambsch-Therneau: `cox.zph` et `cox.oldzph`.
- Introduction d'une variable dynamique: allongement de la base avec `survsplit`.

### 16.3.1 Estimation du modèle

Par défaut, R utilise la correction d'Efron pour les évènements simultanés. Il est préférable de ne pas la modifier.

Syntaxe:

---

#### Listing 16.3 Syntaxe

---

```
coxph(Surv(time, status) ~ x1 + x2 + ....., data=base, ties="nom_correction"))
```

```
coxfit = coxph(formula = Surv(stime, died) ~ year + age + surgery, data = trans)
summary(coxfit)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(stime, died) ~ year + age + surgery, data = trans)
```

```
n= 103, number of events= 75
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
year	-0.11963	0.88725	0.06734	-1.776	0.0757
age	0.02958	1.03002	0.01352	2.187	0.0287
surgery	-0.98732	0.37257	0.43626	-2.263	0.0236

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
year	0.8872	1.1271	0.7775	1.0124
age	1.0300	0.9709	1.0031	1.0577
surgery	0.3726	2.6840	0.1584	0.8761

```
Concordance= 0.653 (se = 0.032 )
```

```
Likelihood ratio test= 17.63 on 3 df, p=5e-04
```

```
Wald test = 15.76 on 3 df, p=0.001
```

```
Score (logrank) test = 16.71 on 3 df, p=8e-04
```

```
tbl_regression(coxfit, exponentiate = TRUE,)
```

Table printed with ``knitr::kable()``, not `{gt}`. Learn why at <https://www.danielsjoberg.com/gtsummary/articles/rmarkdown.html>  
To suppress this message, include ``message = FALSE`` in code chunk header.

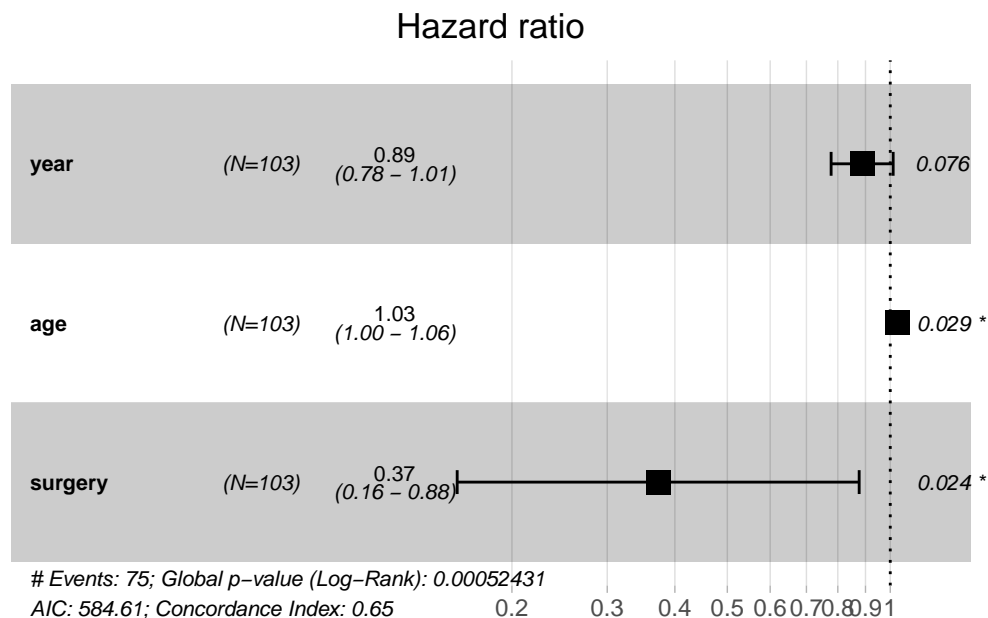
Characteristic	HR	95% CI	p-value
year	0.89	0.78, 1.01	0.076
age	1.03	1.00, 1.06	0.029
surgery	0.37	0.16, 0.88	0.024

L'output des résultats reporte le logarithme des Risques Ratios (coef) ainsi que les RR ( $\exp(\text{coef})$ ). Il est intéressant de regarder la valeur de concordance (Harrel's) qui donne des indications sur la qualité de l'ajustement (proche de l'AUC/ROC d'un modèle probabiliste standard).

On peut représenter sous forme graphique les résultats avec la fonction **ggforest** de **survminer**

```
ggforest(coxfit)
```

Warning in `.get_data(model, data = data)`: The ``data`` argument is not provided.  
Data will be extracted from model fit.



## 16.3.2 Hypothèse PH

### 16.3.2.1 Test Grambsch-Therneau

#### Résidus de Schoenfeld

On utilise la fonction `cox.zph` pour effectuer le test GLS (moindre carrés généralisés) qui a été substitué au test OLS (moindres carrés ordinaires) avec le passage à la v3 du package. **Je donne plus loin un moyen de récupérer et d'exécuter le test OLS, que je conseille d'utiliser en présence de durées discrètes/groupées.**

Le test peut utiliser plusieurs fonctions de la durée. Par défaut la fonction utilise  $1 - KM$ , soit le complémentaire de l'estimateur de Kaplan-Meier (option `transform="km"`).

- Test GLS (V3 de survival)

Avec `transform="km"`

```
cox.zph(coxfit)
```

	chisq	df	p
year	3.309	1	0.069
age	0.922	1	0.337
surgery	5.494	1	0.019
GLOBAL	8.581	3	0.035

Avec `transform="identity" ( $f(t) = t$ )`

```
cox.zph(coxfit, transform="identity")
```

	chisq	df	p
year	4.54	1	0.033
age	1.71	1	0.191
surgery	4.92	1	0.027
GLOBAL	9.47	3	0.024

Remarque: avec la v3 de survival, quelques options ont été ajoutées tel que `terms` qui permet pour une variable catégorielle à plus de deux modalités de choisir entre un sous test multiple sur la variable ( $k$  modalités  $\Rightarrow k-1$  degré de liberté) et une série de tests à 1 degré de liberté sur chaque modalité ( $k-1$  tests). De mon point de vue préférer la seconde solution avec `terms=FALSE`. le test de Grambsch-Therneau est particulièrement sensible au nombre de degré de liberté, et il convient donc d'éviter de l'utiliser dans un cadre multiple.

- Test OLS (V2 de survival - Stata - Sas - Python)

	rho	chisq	p
year	0.102	0.797	0.3720
age	0.129	1.612	0.2043
surgery	0.297	5.539	0.0186
GLOBAL	NA	8.756	0.0327

---

**Listing 16.4** Récupération du test ols

---

```
source("https://raw.githubusercontent.com/mthevenin/analyse_duree/main/cox.zphold/cox.zphold")
```

---

---

**Listing 16.5** Exécution du test ols

---

```
cox.zphold(coxfit, transform="identity")
```

---

### 16.3.2.2 Introduction d'une interaction

Lorsque la covariable n'est pas continue, elle doit être impérativement transformée en indicatrice <sup>1</sup>. Penser à vérifier en amont que les résultats du modèle sont bien identiques avec le modèle estimé précédemment (ne pas oublier d'omettre le niveau en référence).

La variable d'interaction est `tt(nom_variable)`, la fonction de la durée (ici forme linéaire simple) est indiquée en option de la fonction: `tt = function(x, t, ...) x*t`.

```
coxfit2 = coxph(formula = Surv(stime, died) ~ year + age + surgery + tt(surgery), data = trans)
summary(coxfit2)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(stime, died) ~ year + age + surgery + tt(surgery),
      data = trans, tt = function(x, t, ...) x * t)
```

n= 103, number of events= 75

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
year	-0.123074	0.884198	0.066835	-1.841	0.06555
age	0.028888	1.029310	0.013449	2.148	0.03172
surgery	-1.754738	0.172953	0.674391	-2.602	0.00927
tt(surgery)	0.002231	1.002234	0.001102	2.024	0.04299

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
year	0.8842	1.1310	0.77564	1.0080
age	1.0293	0.9715	1.00253	1.0568
surgery	0.1730	5.7819	0.04612	0.6486
tt(surgery)	1.0022	0.9978	1.00007	1.0044

Concordance= 0.656 (se = 0.032 )

Likelihood ratio test= 21.58 on 4 df, p=2e-04

Wald test = 16.99 on 4 df, p=0.002

Score (logrank) test = 19 on 4 df, p=8e-04

---

<sup>1</sup>c'est le cas ici, la variable *surgery* est bien codée (0;1)



```
tbl_regression(coxfit2, exponentiate = TRUE, estimate_fun = purrr::partial(style_ratio, digit
```

Table printed with ``knitr::kable()``, not `{gt}`. Learn why at <https://www.danielsjoberg.com/gtsummary/articles/rmarkdown.html>  
To suppress this message, include ``message = FALSE`` in code chunk header.

Characteristic	HR	95% CI	p-value
year	0.884	0.776, 1.008	0.066
age	1.029	1.003, 1.057	0.032
surgery	0.173	0.046, 0.649	0.009
tt(surgery)	1.002	1.000, 1.004	0.043

**Rappel:** le paramètre estimé pour **tt(surgery)** ne reporte pas un rapport de risques, mais un rapport de de deux rapports de risques. C'est bien une double différence sur l'échelle d'estimation (log).

### 16.3.3 Introduction d'une variable dynamique (binaire)

La dimension dynamique est ici le fait d'avoir été opéré pour une greffe du coeur.

- **Etape 1:** créer un vecteur donnant les durées aux temps d'évènement.
- **Etape 2:** appliquer ce vecteurs de points de coupure à la fonction `survsplit`.
- **Etape 3:** modifier la variable `transplant` (ou créer une nouvelle) à l'aide de la variable `wait` qui prend la valeur 1 à partir du jour de la greffe, 0 avant.
- *Etape 1:* création de l'objet `cut` (vecteur), qui récupère les moments où au moins un évènement est observé.

```
cut= unique(trans$time[trans$died == 1])
```

```
cut
```

```
[1] 1 2 3 5 6 8 9 12 16 17 18 21 28 30 32
[16] 35 36 37 39 40 43 45 50 51 53 58 61 66 68 69
[31] 72 77 78 80 81 85 90 96 100 102 110 149 153 165 186
[46] 188 207 219 263 285 308 334 340 342 583 675 733 852 979 995
[61] 1032 1386
```

*Etape 2:* allonger la base aux durées d'évènement

```
tvc = survSplit(data = trans, cut = cut, end = "stime", start = "stime0", event = "died")
head(tvc, n=20 )
```

	id	year	age	surgery	transplant	wait	mois	compet	arm	stime0	stime	died
1	15	68	53	0	0	0	1	1	0	0	1	1
2	43	70	43	0	0	0	1	1	0	0	1	0
3	43	70	43	0	0	0	1	1	0	1	2	1
4	61	71	52	0	0	0	1	1	0	0	1	0
5	61	71	52	0	0	0	1	1	0	1	2	1
6	75	72	52	0	0	0	1	1	0	0	1	0
7	75	72	52	0	0	0	1	1	0	1	2	1
8	6	68	54	0	0	0	1	2	0	0	1	0
9	6	68	54	0	0	0	1	2	0	1	2	0
10	6	68	54	0	0	0	1	2	0	2	3	1
11	42	70	36	0	0	0	1	1	0	0	1	0
12	42	70	36	0	0	0	1	1	0	1	2	0
13	42	70	36	0	0	0	1	1	0	2	3	1
14	54	71	47	0	0	0	1	1	0	0	1	0
15	54	71	47	0	0	0	1	1	0	1	2	0
16	54	71	47	0	0	0	1	1	0	2	3	1
17	38	70	41	0	1	5	1	1	0	0	1	0
18	38	70	41	0	1	5	1	1	0	1	2	0
19	38	70	41	0	1	5	1	1	0	2	3	0
20	38	70	41	0	1	5	1	1	0	3	5	1

On vérifie qu'on obtient les même résultats avec le modèle sans tv

```
coxph(formula = Surv(stime0, stime, died) ~ year + age + surgery, data = tv)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(stime0, stime, died) ~ year + age + surgery,
      data = tv)
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
year	-0.11963	0.88725	0.06734	-1.776	0.0757
age	0.02958	1.03002	0.01352	2.187	0.0287
surgery	-0.98732	0.37257	0.43626	-2.263	0.0236

Likelihood ratio test=17.63 on 3 df, p=0.0005243  
n= 3573, number of events= 75

- *Etape 3*: on génère la variable dynamique de sorte que les personnes n'apparaissent pas greffés avant l'opération

```
tv$tv=ifelse(tv$transplant==1 & tv$wait<=tv$stime,1,0)
```

## Estimation du modèle

En format long, on doit préciser dans la formule l'intervalle de durée avec les variables stime0 (début) et stime(fin)

```
tvcfits = coxph(formula = Surv(stime0, stime, died) ~ year + age + surgery + tvs, data = tvs)

summary(tvcfit)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(stime0, stime, died) ~ year + age + surgery +
      tvs, data = tvs)
```

n= 3573, number of events= 75

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
year	-0.12032	0.88664	0.06734	-1.787	0.0740
age	0.03044	1.03091	0.01390	2.190	0.0285
surgery	-0.98289	0.37423	0.43655	-2.251	0.0244
tvs	-0.08221	0.92108	0.30484	-0.270	0.7874

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
year	0.8866	1.128	0.7770	1.0117
age	1.0309	0.970	1.0032	1.0594
surgery	0.3742	2.672	0.1591	0.8805
tvs	0.9211	1.086	0.5068	1.6741

Concordance= 0.659 (se = 0.032 )

Likelihood ratio test= 17.7 on 4 df, p=0.001

Wald test = 15.79 on 4 df, p=0.003

Score (logrank) test = 16.74 on 4 df, p=0.002

```
tbl_regression(tvcfit, exponentiate = TRUE, estimate_fun = purrr::partial(style_ratio, digits = 3))
```

Table printed with `knitr::kable()`, not {gt}. Learn why at

<https://www.danielsjoberg.com/gtsummary/articles/rmarkdown.html>

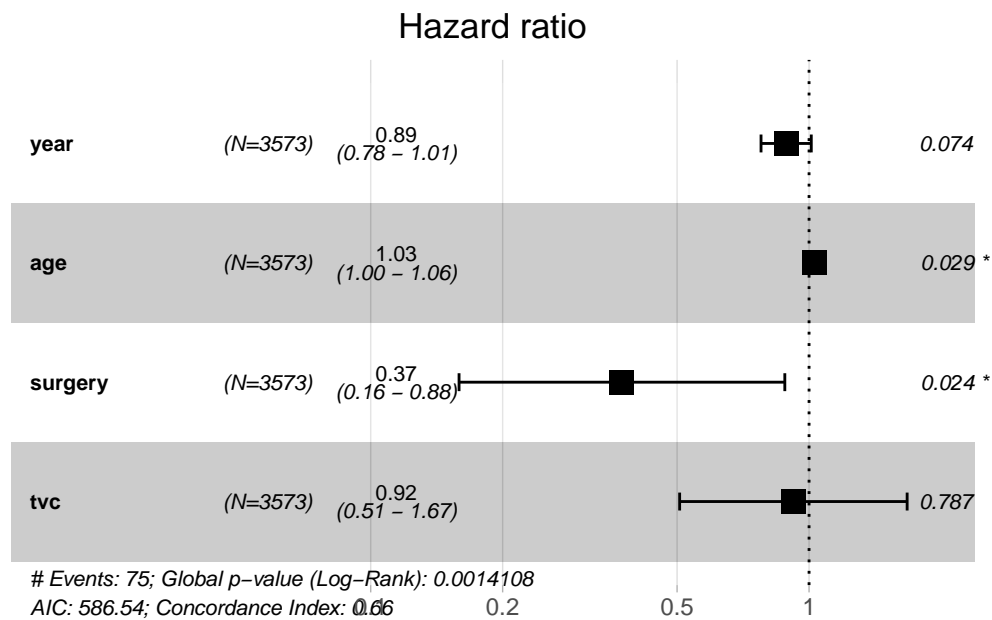
To suppress this message, include `message = FALSE` in code chunk header.

Characteristic	HR	95% CI	p-value
year	0.887	0.777, 1.012	0.074
age	1.031	1.003, 1.059	0.029
surgery	0.374	0.159, 0.880	0.024
tvs	0.921	0.507, 1.674	0.8

```
ggforest(tvcfit)
```

Warning in .get\_data(model, data = data): The `data` argument is not provided.

Data will be extracted from model fit.



## 16.4 Analyse en durée discrète

Pour la durée, on va utiliser la variable mois (regroupement sur 30 jours).

La fonction **uncount** du package **tidyr** permettra de splitter la base aux durées d'observation. C'est ici la principale différence avec le modèle de Cox qui est une estimation aux durées d'évènement

```
trans <- read.csv("https://raw.githubusercontent.com/mthevenin/analyse_duree/master/bases/trans.csv")
```

La variable *mois*, va être supprimée avec **uncount**. Comme on en aura besoin plus loin pour générer proprement la variable évènement, on peut créer ici une variable miroir.

```
trans$T = trans$mois
```

```
dt = uncount(trans,mois)
dt = dt[order(dt$id),]
```

```
head(dt,11)
```

	id	year	age	died	stime	surgery	transplant	wait	compet	T
48	1	67	30	1	50	0	0	0	1	2
49	1	67	30	1	50	0	0	0	1	2
10	2	68	51	1	6	0	0	0	1	1
18	3	68	54	1	16	0	1	1	1	1
36	4	68	40	1	39	0	1	36	2	2

37	4	68	40	1	39	0	1	36	2	2
20	5	68	20	1	18	0	0	0	1	1
5	6	68	54	1	3	0	0	0	2	1
466	7	68	50	1	675	0	1	51	1	23
467	7	68	50	1	675	0	1	51	1	23
468	7	68	50	1	675	0	1	51	1	23

On va générer une variable type compteur pour mesurer la durée à chaque point d'observation.

```
dt$x=1
dt$t = ave(dt$x,dt$id, FUN=cumsum)

head(dt, n=8)
```

	id	year	age	died	stime	surgery	transplant	wait	compet	T	x	t
48	1	67	30	1	50	0	0	0	1	2	1	1
49	1	67	30	1	50	0	0	0	1	2	1	2
10	2	68	51	1	6	0	0	0	1	1	1	1
18	3	68	54	1	16	0	1	1	1	1	1	1
36	4	68	40	1	39	0	1	36	2	2	1	1
37	4	68	40	1	39	0	1	36	2	2	1	2
20	5	68	20	1	18	0	0	0	1	1	1	1
5	6	68	54	1	3	0	0	0	2	1	1	1

Si un individu est décédé, died=1 est reporté sur toute les lignes (idem qu'avec la variable dynamique). On va modifier la variable tel que *died=0 si  $t < T$* .

```
dt = arrange(dt,id,t)

dt$died[dt$t<dt$T]=0

head(dt, n=8)
```

	id	year	age	died	stime	surgery	transplant	wait	compet	T	x	t
1	1	67	30	0	50	0	0	0	1	2	1	1
2	1	67	30	1	50	0	0	0	1	2	1	2
3	2	68	51	1	6	0	0	0	1	1	1	1
4	3	68	54	1	16	0	1	1	1	1	1	1
5	4	68	40	0	39	0	1	36	2	2	1	1
6	4	68	40	1	39	0	1	36	2	2	1	2
7	5	68	20	1	18	0	0	0	1	1	1	1
8	6	68	54	1	3	0	0	0	2	1	1	1

### 16.4.1 $f(t)$ quantitative

Avec un effet quadratique d'ordre 3  $\wedge$ [Attention ici cela marche bien. Bien vérifier qu'il n'y a pas un problème d'overfitting, comme c'est le cas dans le TP.

On centre également les variables *year* et *age* sur leur valeur moyenne pour donner un sens à la constante

```
dt$t2=dt$t^2
dt$t3=dt$t^3

my = mean(dt$year)
dt$yearb = dt$year - my
ma = mean(dt$age)
dt$ageb = dt$age - ma

dtfit = glm(died ~ t + t2 + t3 + yearb + ageb + surgery, data=dt, family="binomial")
summ(dtfit, confint=TRUE, exp=TRUE)
```

Observations	1127
Dependent variable	died
Type	Generalized linear model
Family	binomial
Link	logit

$\chi^2(6)$	90.69
Pseudo- $R^2$ (Cragg-Uhler)	0.20
Pseudo- $R^2$ (McFadden)	0.16
AIC	474.67
BIC	509.86

	exp(Est.)	2.5%	97.5%	z val.	p
(Intercept)	0.44	0.27	0.72	-3.29	0.00
t	0.69	0.59	0.81	-4.52	0.00
t2	1.01	1.00	1.02	2.83	0.00
t3	1.00	1.00	1.00	-2.11	0.03
yearb	0.88	0.76	1.01	-1.80	0.07
ageb	1.03	1.00	1.06	2.27	0.02
surgery	0.36	0.15	0.88	-2.25	0.02

Standard errors: MLE

```
tbl_regression(dtfit, exponentiate = TRUE, estimate_fun = purrr::partial(style_ratio, digits
```

Table printed with `knitr::kable()`, not {gt}. Learn why at <https://www.danielsjoberg.com/gtsummary/articles/rmarkdown.html>  
To suppress this message, include `message = FALSE` in code chunk header.

Characteristic	OR	95% CI	p-value
t	0.689	0.582, 0.805	<0.001
t2	1.014	1.005, 1.025	0.005
t3	1.000	1.000, 1.000	0.035
yearb	0.876	0.756, 1.011	0.072
ageb	1.034	1.006, 1.066	0.023
surgery	0.364	0.136, 0.815	0.024

## 16.4.2 $f(t)$ en indicatrices

On va créer une variable de type dicrète regroupant la variable  $t$  sur ses quartiles (pour l'exemple seulement, tous types de regroupement est envisageable).

On va utiliser la fonction `quantcut` du package `gttools`.

```
dt$ct4 <- quantcut(dt$t)
table(dt$ct4)
```

```
[1,4]  (4,11] (11,23] (23,60]
 299    275    282    271
```

On va générer un compteur et un total d'observations sur la strate regroupant  $id$  et  $ct4$ .

```
dt$n = ave(dt$x,dt$id, dt$ct4, FUN=cumsum)
dt$N = ave(dt$x,dt$id, dt$ct4, FUN=sum)
```

On conserve la dernière observation dans la strate.

```
dt2 = subset(dt, n==N)
```

## Estimation du modèle

```
fit = glm(died ~ ct4 + yearb + ageb + surgery, data=dt2, family=binomial)
summ(fit, confint=TRUE, exp=TRUE)
```

Observations	197
Dependent variable	died
Type	Generalized linear model
Family	binomial
Link	logit

$\chi^2(6)$	39.30
Pseudo-R <sup>2</sup> (Cragg-Uhler)	0.25
Pseudo-R <sup>2</sup> (McFadden)	0.15
AIC	236.48
BIC	259.46

	exp(Est.)	2.5%	97.5%	z val.	p
(Intercept)	1.17	0.77	1.79	0.73	0.47
ct4(4,11]	0.36	0.16	0.81	-2.47	0.01
ct4(11,23]	0.20	0.07	0.58	-2.96	0.00
ct4(23,60]	0.62	0.19	2.01	-0.80	0.42
yearb	0.82	0.68	0.98	-2.18	0.03
ageb	1.05	1.01	1.09	2.53	0.01
surgery	0.33	0.12	0.88	-2.21	0.03

Standard errors: MLE

```
tbl_regression(fit, exponentiate = TRUE, estimate_fun = purrr::partial(style_ratio, digits =
```

Table printed with ``knitr::kable()``, not `{gt}`. Learn why at <https://www.danielsjoberg.com/gtsummary/articles/rmarkdown.html>  
To suppress this message, include ``message = FALSE`` in code chunk header.

Characteristic	OR	95% CI	p-value
ct4			
[1,4]	—	—	
(4,11]	0.356	0.152, 0.792	0.014
(11,23]	0.199	0.061, 0.541	0.003
(23,60]	0.619	0.183, 1.981	0.4
yearb	0.816	0.677, 0.977	0.029
ageb	1.048	1.012, 1.089	0.011
surgery	0.330	0.113, 0.837	0.027

## 16.5 Modèles paramétriques usuels

Pour le modèle de **Weibull** par exemple.



- De type **AFT**

On utilise la fonction `survreg` du package **survival**

```
weibull = survreg(formula = Surv(stime, died) ~ year + age + surgery, data = trans, dist="weibull")
summary(weibull)
```

Call:

```
survreg(formula = Surv(stime, died) ~ year + age + surgery, data = trans,
        dist = "weibull")
```

	Value	Std. Error	z	p
(Intercept)	-3.0220	8.7284	-0.35	0.729
year	0.1620	0.1218	1.33	0.184
age	-0.0615	0.0247	-2.49	0.013
surgery	1.9703	0.7794	2.53	0.011
Log(scale)	0.5868	0.0927	6.33	2.5e-10

Scale= 1.8

Weibull distribution

Loglik(model)= -488.2    Loglik(intercept only)= -497.6

Chisq= 18.87 on 3 degrees of freedom, p= 0.00029

Number of Newton-Raphson Iterations: 5

n= 103

```
tbl_regression(weibull, exponentiate = TRUE, estimate_fun = purrr::partial(style_ratio, digit=2))
```

Warning: The `exponentiate` argument is not supported in the `tidy()` method for `survreg` objects and will be ignored.

Characteristic	exp(Beta)	95% CI	p-value
year	0.162	-0.077, 0.401	0.2
age	-0.062	-0.110, -0.013	0.013
surgery	1.970	0.443, 3.498	0.011

- De type **PH**

La paramétrisation PH n'est pas possible avec la fonction `survreg`. Il faut utiliser le package **flexsurv**, qui permet également d'estimer les modèles paramétriques disponibles avec **survival**. La syntaxe est quasiment identique.

Pour estimer le modèle de Weibull de type PH, on utilise en option l'argument `dist="weibullPH"`.

```
weibullph = flexsurvreg(formula = Surv(stime, died) ~ year + age + surgery, data = trans, dist = "weibullPH")
```

Call:

```
flexsurvreg(formula = Surv(stime, died) ~ year + age + surgery,
  data = trans, dist = "weibullPH")
```

Estimates:

	data	mean	est	L95%	U95%	se	exp(est)
shape		NA	5.56e-01	4.64e-01	6.67e-01	5.16e-02	NA
scale		NA	5.37e+00	4.27e-04	6.75e+04	2.59e+01	NA
year	7.06e+01		-9.01e-02	-2.20e-01	3.97e-02	6.62e-02	9.14e-01
age	4.46e+01		3.42e-02	7.13e-03	6.13e-02	1.38e-02	1.03e+00
surgery	1.17e-01		-1.10e+00	-1.95e+00	-2.45e-01	4.34e-01	3.34e-01
	L95%		U95%				
shape		NA		NA			
scale		NA		NA			
year	8.03e-01		1.04e+00				
age	1.01e+00		1.06e+00				
surgery	1.43e-01		7.83e-01				

N = 103, Events: 75, Censored: 28

Total time at risk: 31938

Log-likelihood = -488.1683, df = 5

AIC = 986.3366

## 16.6 Risques concurrents

Le package `cmprsk` pour l'analyse non paramétrique et le modèle de Fine-Gray (non traité).

Package `cmprsk` pour l'analyse non paramétrique et le modèle de Fine-Gray. La variable de censure/événement, *compet*, correspond à la variable `died` avec une modalité supplémentaire simulée. On suppose l'existence d'une cause supplémentaire au décès autre qu'une malformation cardiaque et non strictement indépendante de `cell-ci`.

```
compet <- read.csv("https://raw.githubusercontent.com/mthevenin/analyse_duree/master/bases/tr
# variable compet
table(compet$compet)
```

```
0 1 2
28 56 19
```

```
# variable died
table(compet$died)
```

```
0 1
28 75
```

### 16.6.0.1 Incidences cumulées

On utilise la fonction `cuminc` du package `cmprsk`.

*Pas de comparaison de groupes*

```
ic = cuminc(compet$stime, compet$compet)
ic
```

Estimates and Variances:

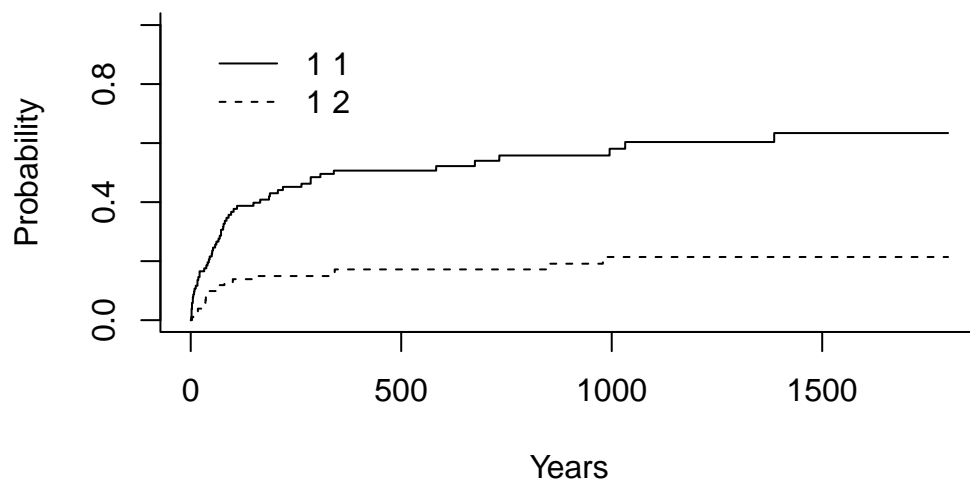
\$est

		500	1000	1500
1	1	0.5067598	0.5808345	0.6340038
1	2	0.1720161	0.2140841	0.2140841

\$var

		500	1000	1500
1	1	0.002619449	0.003131847	0.003676516
1	2	0.001473283	0.002203770	0.002203770

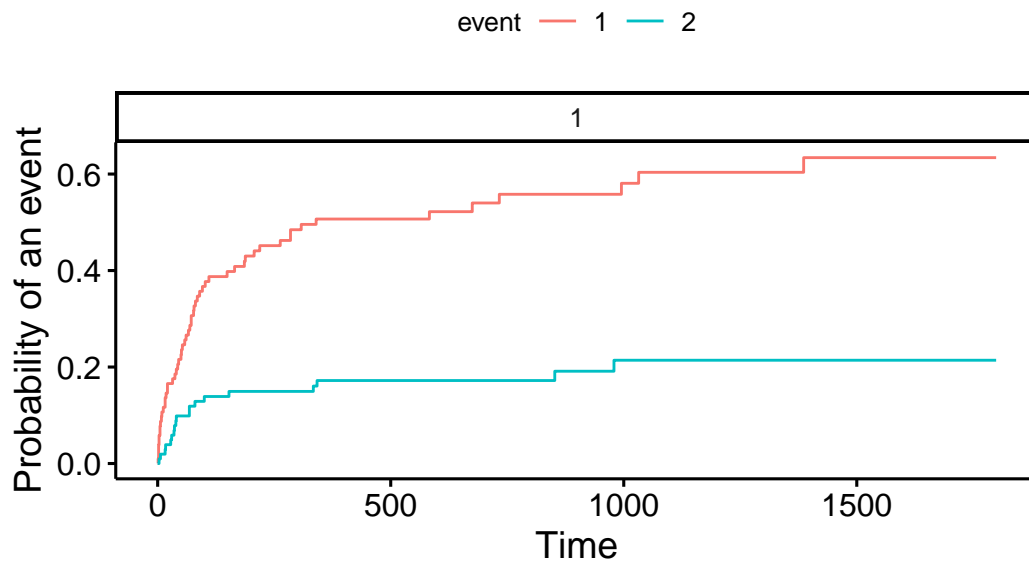
```
plot(ic)
```



Avec survminer

```
ggcompetingrisks(fit = ic)
```

## Cumulative incidence functions



### Comparaison de groupes

Le test de Gray est automatiquement exécuté.

```
ic = cuminc(compet$stime, compet$compet, group=compet$surgery, rho=1)
ic
```

Tests:

	stat		pv	df
1	4.604792	0.03188272	1	
2	0.272147	0.60189515	1	

Estimates and Variances:

\$est

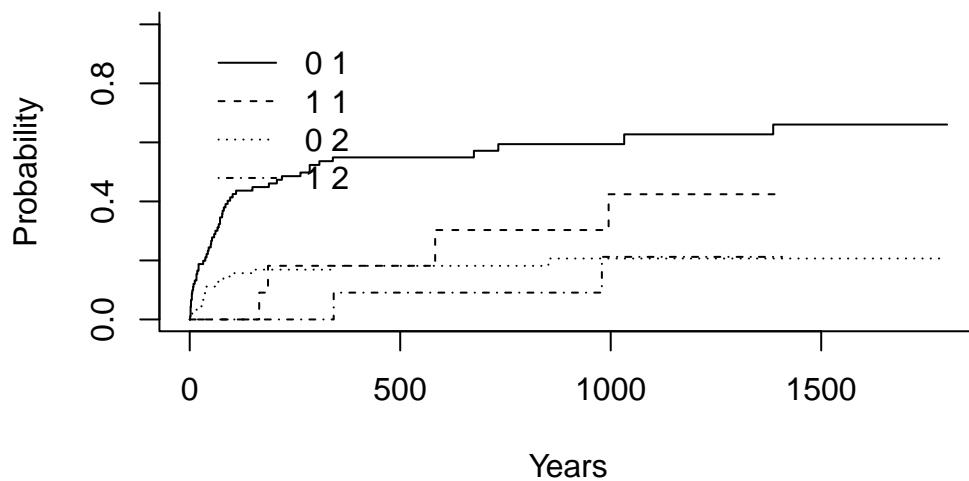
		500	1000	1500
0	1	0.54917896	0.5940358	0.6604903
1	1	0.18181818	0.4242424	NA
0	2	0.18168014	0.2066006	0.2066006
1	2	0.09090909	0.2121212	NA

\$var

		500	1000	1500
0	1	0.002955869	0.003335897	0.004199157
1	1	0.014958678	0.033339569	NA

```
0 2 0.001727112 0.002271242 0.002271242
1 2 0.008449138 0.022024737 NA
```

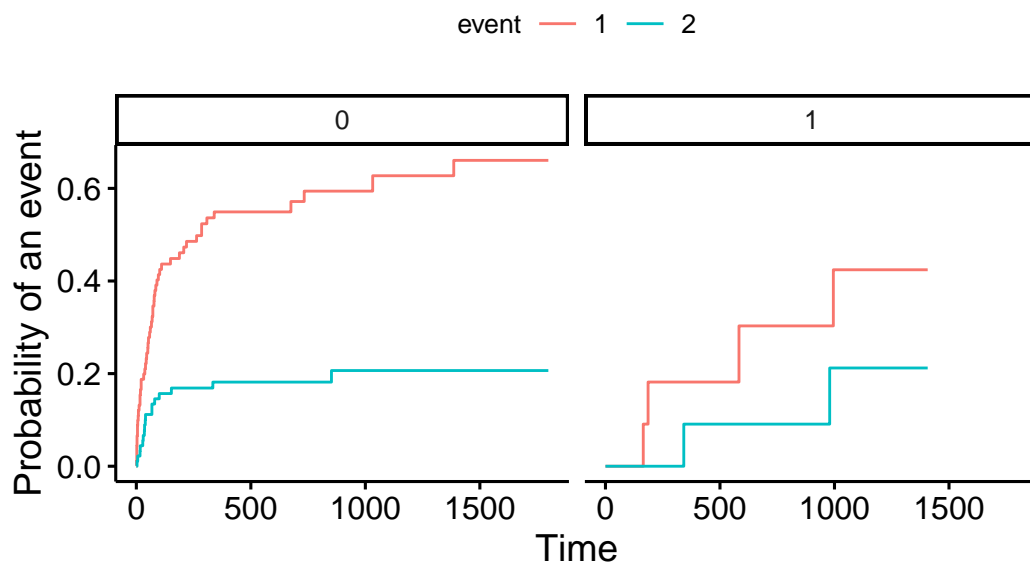
```
plot(ic)
```



Avec `survminer`, pour obtenir un seul graphique pour toutes les courbes ajouter l'option `multiple_panels = F`

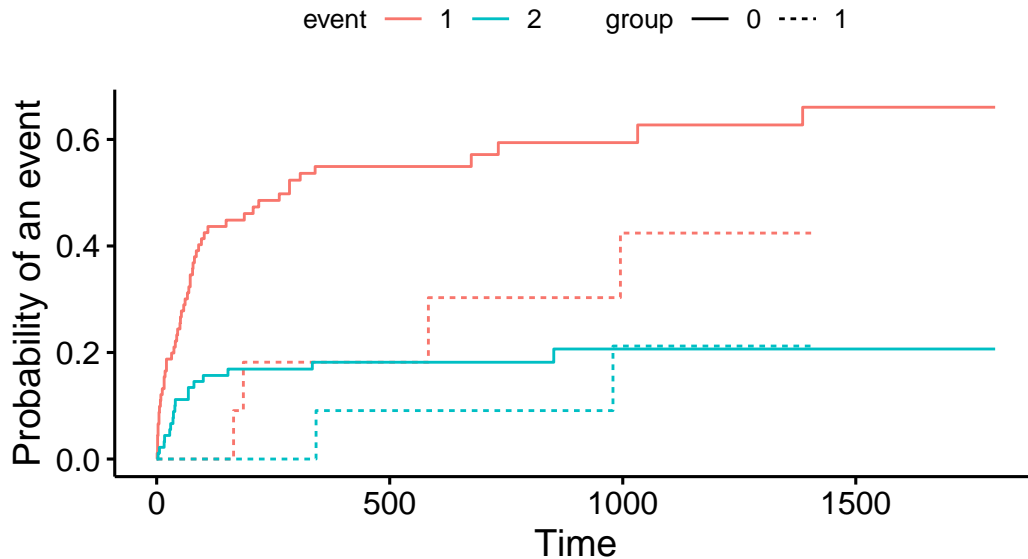
```
ggcompetingrisks(fit = ic)
```

## Cumulative incidence functions



```
ggcompetingrisks(fit = ic, multiple_panels = F)
```

## Cumulative incidence functions



### 16.6.0.2 Modèles

On va utiliser seulement le modèle multinomial à durée discrète, le modèle *fine-gray* pendant du modèle de Cox pour les risques concurrents étant fortement critiqué. Si une analyse de type *cause-specific* est envisageable (issues concurrentes traitées comme des censures à droites) on utilise simplement la fonction `coxph` de `survival`.

On va de nouveau utiliser la variable `mois` (durée discrète). Le modèle sera estimé à l'aide la fonction `multinom` du très vieillissant package `nnet`, les p-values doivent-être programmées, l'output ne donnant que les erreurs-types.

*Mise en forme de la base*

```
compet <- read.csv("https://raw.githubusercontent.com/mthevenin/analyse_duree/master/bases/tr")

compet$T = compet$mois
td = uncount(compet, mois)
td = arrange(td, id)

td$x=1
td$t = ave(td$x, td$id, FUN=cumsum)
td$t2 = td$t^2

my = mean(td$year)
td$yearb = td$year - my
```

```
ma = mean(td$age)
td$ageb = td$age - ma

td$e = ifelse(td$t<td$T,0, td$compet)
```

### Estimation

Pour estimer le modèle, on utilise la fonction `mlogit`. Les p-values seront calculées à partir d'un test bilatéral (statistique z).

```
competfit = multinom(formula = e ~ t + t2 + yearb + ageb + surgery, data = td)
```

```
# weights:  21 (12 variable)
initial  value 1238.136049
iter   10 value 608.949443
iter   20 value 341.102661
iter   30 value 277.143136
iter   40 value 275.005451
final   value 275.005419
converged
```

```
tbl_regression(competfit, exponentiate = TRUE,)
```

Outcome	Characteristic	OR	95% CI	p-value
1	t	0.82	0.75, 0.88	<0.001
	t2	1.00	1.00, 1.00	<0.001
	yearb	0.88	0.75, 1.03	0.12
	ageb	1.04	1.01, 1.08	0.012
	surgery	0.32	0.11, 0.91	0.033
2	t	0.82	0.71, 0.94	0.003
	t2	1.00	1.00, 1.01	0.052
	yearb	0.82	0.62, 1.07	0.14
	ageb	1.01	0.96, 1.06	0.7
	surgery	0.54	0.12, 2.50	0.4