Introduction à l'analyse Biographique des avec R

Correction TP

Marc Thevenin

11/18/22

Table of contents

1. Packages

Analyse standard
Le package `survival` permet de réaliser un grand nombre d'analyses des durées pour un évènement unique (risques non concurrents et non récurrent): **Kaplan Meier**, **modèles semiparamétrique** (Cox), **modèle paramétriques**……

Analyse à durée discrète/groupée
Pour les modèles à temps discret, on utilisera la fonction `glm`, déjà installée. La fonction `uncount` du package `tydir` permet d'allonger, si nécessaire, la base en format long. La fonction `survsplit` du package peut, sous certaines conditions, réaliser cette opération.

Amélioration des outputs

- Graphique: Pour l'esthétique, on peut également utiliser le package `survminer` (ex: fonction de survie de type ggplot2 et présentation des risk-ratio après un modèle de Cox). Le package `survminer` permet aussi de faire des tests du log-rank qui comparent des fonctions de survie 2 à 2 à partir de variables à plus de deux modalités.
- Outputs:
  - **jtools**: pour les modèles estimés avec la fonction glm (modèles à temps discret) ou coxph: package `RecordLinkage`, et fonction `summ` du package `jtools`. Pas d'utilisation possible pour la fonction `multinom` (risque concurrent avec un modèle logistique multinomial).
  - **gtsummary**: fonction **`tlb_regression`**. Permet de sortir un output pour le modèle multinomial, mais en format long, donc pas forcément adapté à un re

Installation des packages

```
#install.packages("survival")
#install.packages("survminer")
#install.packages("survRM2")
#install.packages("rms")
#install.packages("tidyr")
#install.packages("gtools")
#install.packages("jtools")
#install.packages("miceadds")
#install.packages("RecordLinkage")
#install.packages("gtsummary")
#install.packages("cmprsk")
#install.packages("nnet")
```

```
library(survival)
library(survminer)
library(survRM2)
library(tidyr)
#library(rms)
library(gtools)
library(jtools)
library(RecordLinkage)
library(gtsummary)
library(cmprsk)
library(nnet)
```

2. Packages

Analyse standard
Le package `survival` permet de réaliser un grand nombre d'analyses des durées pour un évènement unique (risques non concurrents et non récurrent): **Kaplan Meier**, **modèles semiparamétrique** (Cox), **modèle paramétriques**……

Analyse à durée discrète/groupée
Pour les modèles à durée discrète/groupée, on utilisera la fonction `glm`, intégrée à R. La fonction `uncount` du package `tydir` permet d'allonger, si nécessaire, la base en format long. La fonction `survsplit` du package peut, sous certaines conditions, réaliser cette opération.

Amélioration des outputs

- Graphique: Pour l'esthétique, on peut également utiliser le package `survminer` (ex: fonction de survie de type ggplot2 et présentation des risk-ratio après un modèle de Cox). Le package `survminer` permet aussi de faire des tests du log-rank qui comparent des fonctions de survie 2 à 2 à partir de variables à plus de deux modalités.

- Outputs:
  - **jtools**: pour les modèles estimés avec la fonction glm (modèles à temps discret) ou coxph: package `RecordLinkage`, et fonction `summ` du package `jtools`. Pas d'utilisation possible pour la fonction `multinom` (risque concurrent avec un modèle logistique multinomial).
  - **gtsummary**: fonction **`tlb_regression`**, très répandue. Permet de sortir un output pour le modèle multinomial, mais en format long,

Installation des packages

```
#install.packages("survival")
#install.packages("survminer")
#install.packages("survRM2")
```

```
#install.packages("rms")
#install.packages("tidyr")
#install.packages("gtools")
#install.packages("jtools")
#install.packages("RecordLinkage")
#install.packages("gtsummary")
#install.packages("cmprsk")
#install.packages("nnet")

library(survival)
library(survminer)
library(survRM2)
library(tidyr)
library(gtools)
library(jtools)
library(RecordLinkage)
library(gtsummary)
library(cmprsk)
library(nnet)
```

3. La base et la construction des variables d'analyse

3.1 La base

Base **tp_activite**: Analyse de la durée de la **première séquence d'emploi(s)** de femmes nées avant 1951.

```
act <- read.csv("D:/D/Marc/SMS/FORMATIONS/2022/Durée2/tp/bio et entourage/sortie emploi [tp strasbourg]/tp_activite.csv")
```

Il s'agit de la base "prête à l'analyse. A l'origine les données sont dans une base en format *âges-séquences* qui a du être mise en forme. Un programme de mise en forme, avec étapes prudentes, est donné à la fin du document.

Variables

Variable	
ident	Identifiant de la personne
diplome	Niveau de diplôme • 1 = inférieur au bac • 2 = bac • 3 = supérieur au bac
gene	Génération • 1 = avant 1940

Variable	
	• 2 = 1940-1940 • 3 = 1945-1950
csp	Csp représentative • artisane ou agricultrice • cadre • employée • ouvrière • profession intermédiaire
enf	Avoir eu un enfant pendant la période d'observation • 0: non • 1: oui
typinact	type de sortie de l'emploi • 0: pas de sortie de l'emploi • inactivité-retour au foyer • Autres (chômage, maladie…)
aanenf	Age à la de naissance de l'enfant • 0: pas d'enfant • Age à la naissance
ageact	Age au premier emploi
ageinact	Age à la sortie de l'emploi • 0: pas de sortie de l'emploi • Age à la sortie
ageret	Age à la retraite • 0: pas à la retraite au moment de l'enquête • Age à la retraite
age_enq	Age au moment de l'enquête

3.2 Construction des variables d'analyse

Variable censure-évènement

```
act$d = ifelse(act$ageinact>0, 1, 0)
```

Variable de durée

Rappel sur la notion de censure: la durée d'observation est inférieure à la durée d'exposition au risque.
Ici, on doit aussi prendre en compte la situation inverse. Des femmes ont toujours occupé un emploi et sont sorties du marché du travail uniquement au moment de la retraite. On ne peut plus les considérer comme exposées au risque après la retraite sinon la durée d'observation est supérieure à la durée d'exposition. On peut confondre ces situations comme des censures à droite (0). Quelque part on fait une hypothèse d'indépendance entre le passage à la retraite et les autres causes de sorties. Potentiellement discutable, mais le passage à la retraite va se situer a des âges plutôt élevé.

Principe:

- Le début de l'exposition au risque est *ageact*
- On doit calculer la fin de l'exposition: sortie de l'emploi hors retraite , à la retraite ou simplement sortie de l'observation avec une censure à droite (âge à l'enquête).
- On calcule la durée. Avec des données discrètes/groupées, je prends toute la longueur de la durée et non la simple différence entre 2 points: fin - début + 1. On évite d'observer des évènements avec $t = 0$ et on facilite certaines manipulations, en particulier celles relatives aux covariables non fixes issues d'autres bases biographiques.

```
act$fin = ifelse(act$d==1, act$ageinact, ifelse(act$ageret>0, act$ageret,
act$age_enq))
act$dur = act$fin - act$ageact + 1
```

4. Analyse non paramétrique: Kaplan Meier et tests du log-rank

4.1 Estimation

Fonctions `survfit` `survdiff`

```
km = survfit(Surv(dur,d)~1, data=act)
summary(km)

Call: survfit(formula = Surv(dur, d) ~ 1, data = act)

 time n.risk n.event survival std.err lower 95% CI upper 95% CI
    2   1437      31    0.978 0.00383        0.971        0.986
```

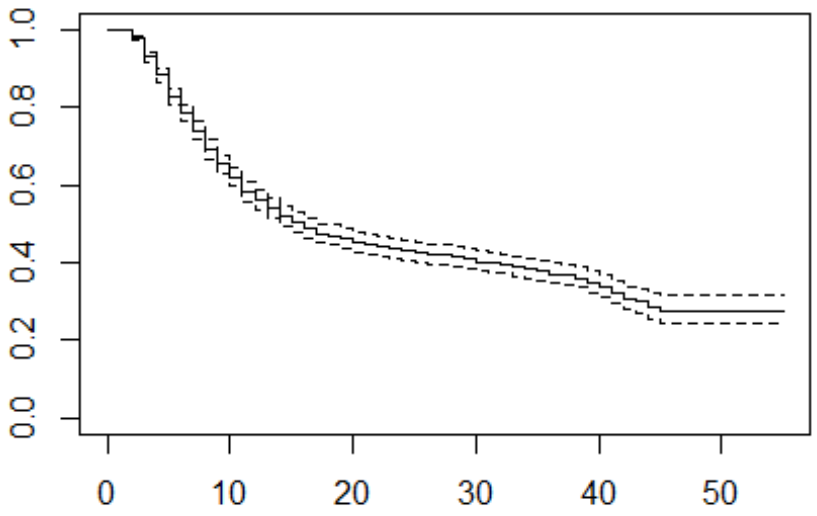
3	1406	70	0.930	0.00674	0.917	0.943
4	1336	68	0.882	0.00850	0.866	0.899
5	1266	80	0.827	0.00999	0.807	0.846
6	1186	57	0.787	0.01081	0.766	0.808
7	1129	68	0.740	0.01158	0.717	0.763
8	1060	69	0.691	0.01219	0.668	0.716
9	991	54	0.654	0.01256	0.630	0.679
10	937	47	0.621	0.01281	0.596	0.647
11	888	56	0.582	0.01303	0.557	0.608
12	832	28	0.562	0.01310	0.537	0.588
13	804	30	0.541	0.01316	0.516	0.568
14	773	31	0.519	0.01320	0.494	0.546
15	741	23	0.503	0.01321	0.478	0.530
16	717	24	0.487	0.01321	0.461	0.513
17	691	16	0.475	0.01320	0.450	0.502
18	673	7	0.470	0.01319	0.445	0.497
19	665	13	0.461	0.01318	0.436	0.488
20	647	11	0.453	0.01317	0.428	0.480
21	633	8	0.448	0.01315	0.422	0.474
22	623	9	0.441	0.01314	0.416	0.468
23	612	7	0.436	0.01313	0.411	0.463
24	600	9	0.429	0.01311	0.405	0.456
25	586	6	0.425	0.01310	0.400	0.452
26	577	4	0.422	0.01309	0.397	0.449
27	567	4	0.419	0.01308	0.394	0.446
28	554	7	0.414	0.01307	0.389	0.440
29	535	5	0.410	0.01306	0.385	0.436
30	514	9	0.403	0.01305	0.378	0.429
31	485	4	0.400	0.01305	0.375	0.426
32	453	3	0.397	0.01305	0.372	0.423
33	422	8	0.389	0.01307	0.365	0.416
34	380	3	0.386	0.01309	0.361	0.413
35	344	8	0.377	0.01316	0.352	0.404
36	313	5	0.371	0.01323	0.346	0.398
37	277	3	0.367	0.01328	0.342	0.394
38	240	4	0.361	0.01341	0.336	0.388
39	206	6	0.351	0.01369	0.325	0.378
40	176	6	0.339	0.01407	0.312	0.367
41	144	6	0.325	0.01461	0.297	0.354
42	112	6	0.307	0.01546	0.278	0.339
43	84	2	0.300	0.01593	0.270	0.333
44	59	3	0.285	0.01738	0.252	0.321
45	40	1	0.277	0.01835	0.244	0.316

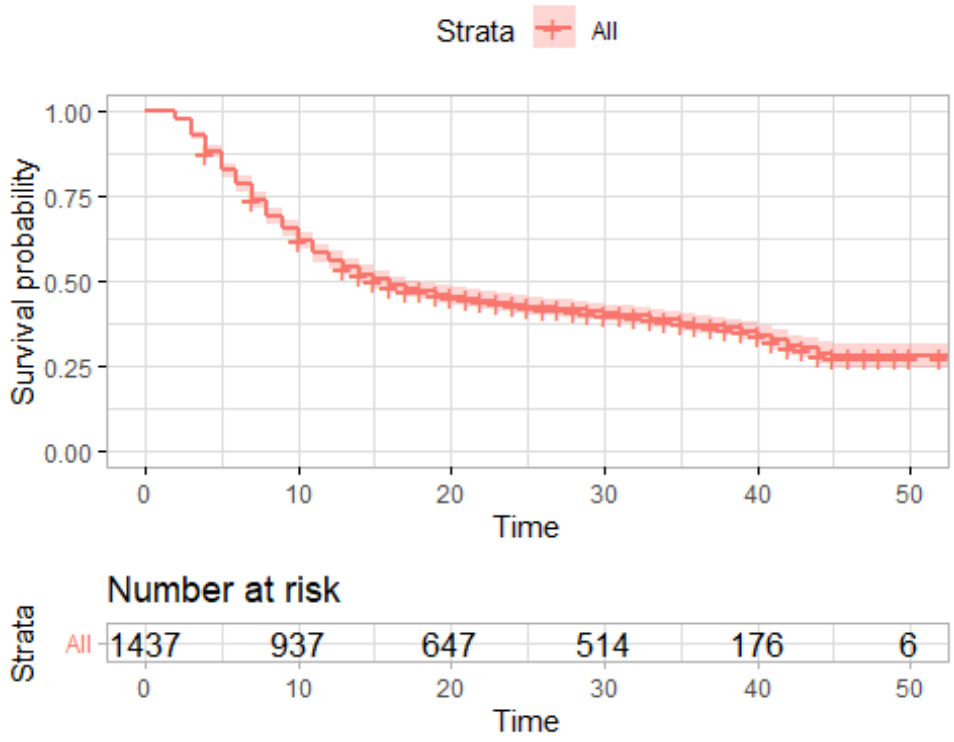
```
km
```

```
Call: survfit(formula = Surv(dur, d) ~ 1, data = act)
```

```
      n events median 0.95LCL 0.95UCL
[1,] 1437    919     16      14      18
```

```
plot(km)
ggsurvplot(km, risk.table=TRUE, ggtheme=theme_light(),)
```



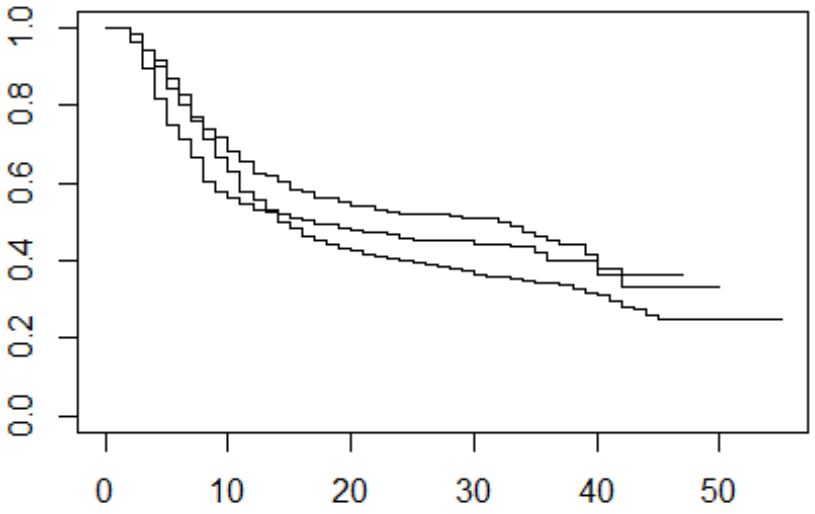


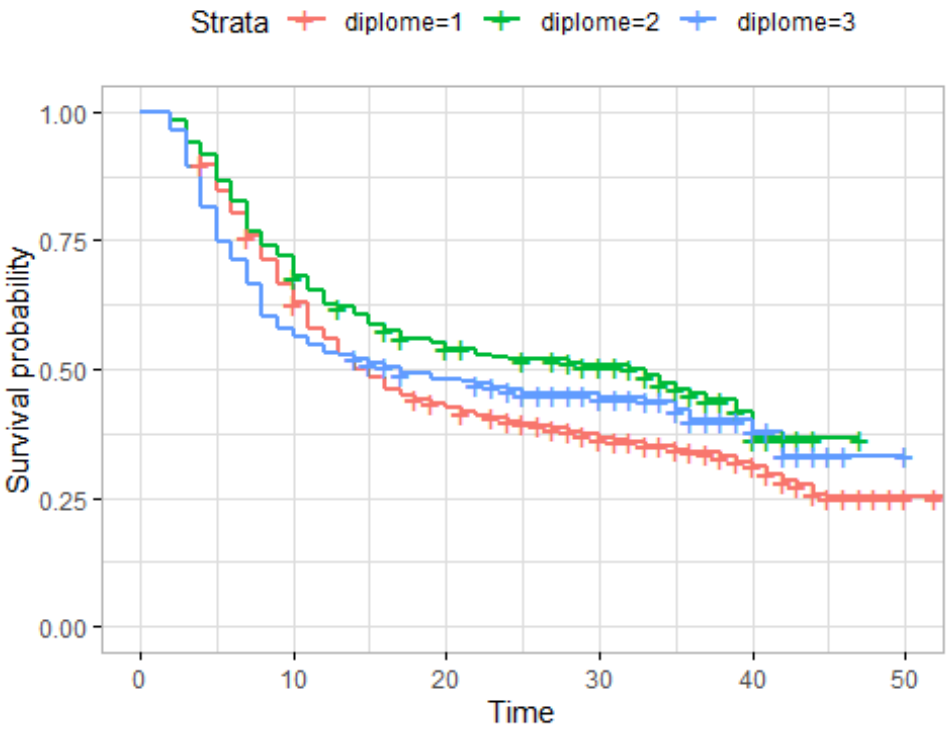
4.2 Comparaison de fonctions de survie

Niveau de diplome

```
km = survfit(Surv(dur,d)~diplome, data=act)
# summary(km)
km

Call: survfit(formula = Surv(dur, d) ~ diplome, data = act)

            n events median 0.95LCL 0.95UCL
diplome=1 915    626     15      13      16
diplome=2 203    110     33      17      40
diplome=3 319    183     17      11      33
```

```
plot(km)
ggsurvplot(km, ggtheme=theme_light(),)
```


0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
10
20
30
40
50

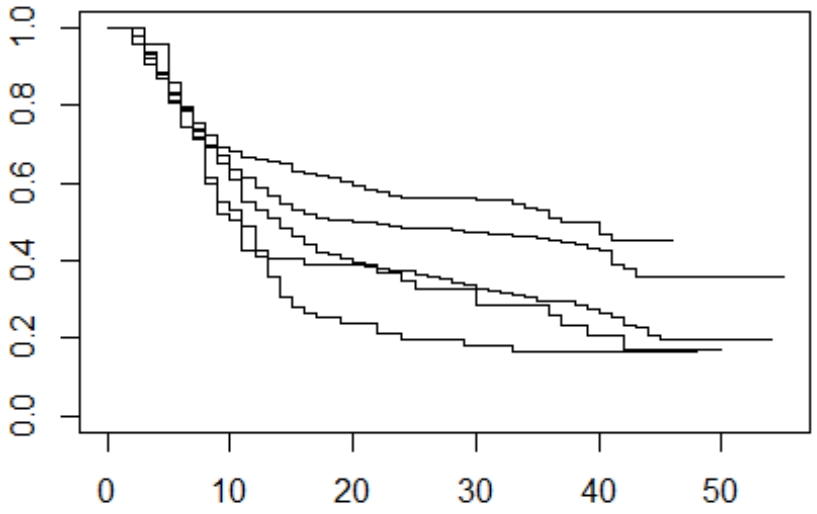

Strata
diplome=1
diplome=2
diplome=3
Survival probability
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0
10
20
30
40
50
Time

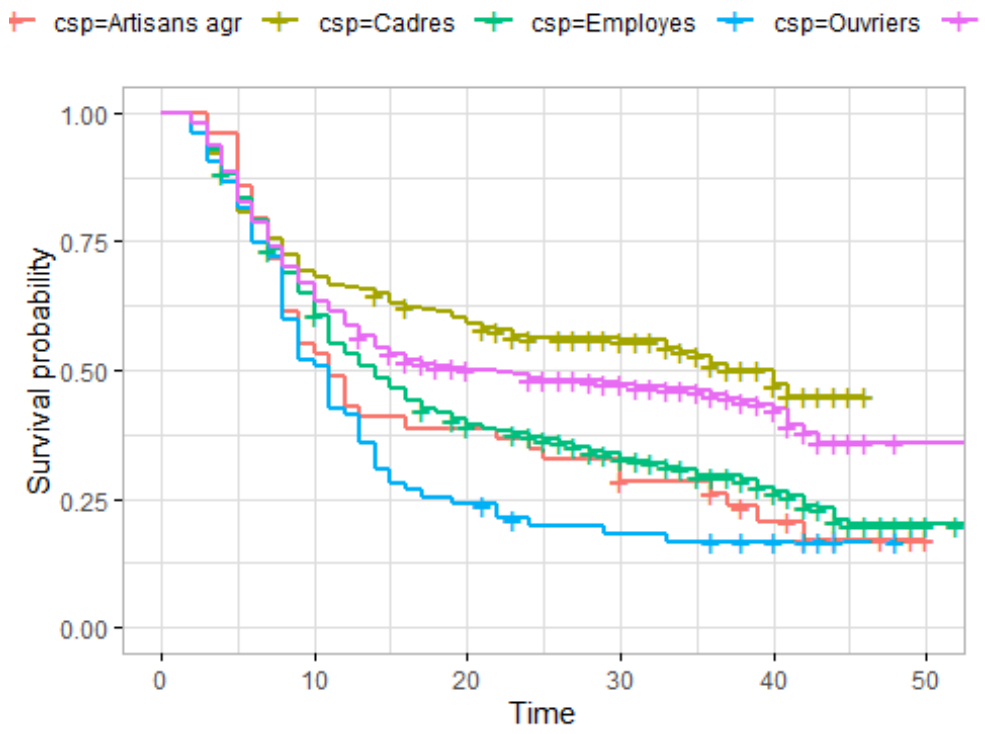
CSP

```
km = survfit(Surv(dur,d)~csp, data=act)
# summary(km)
km
```

```
Call: survfit(formula = Surv(dur, d) ~ csp, data = act)

                    n events median 0.95LCL 0.95UCL
csp=Artisans agr   49     39     11       8      25
csp=Cadres        270    129     40      33      NA
csp=Employes      637    461     14      12      16
csp=Ouvriers       75     62     11       8      13
csp=Profs interm  406    228     21      14      37
```

```
plot(km)
ggsurvplot(km, ggtheme=theme_light(),)
```



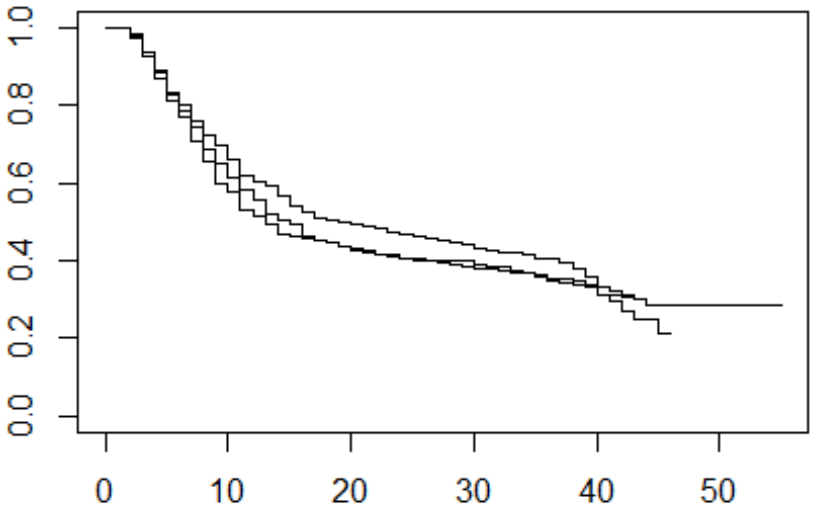


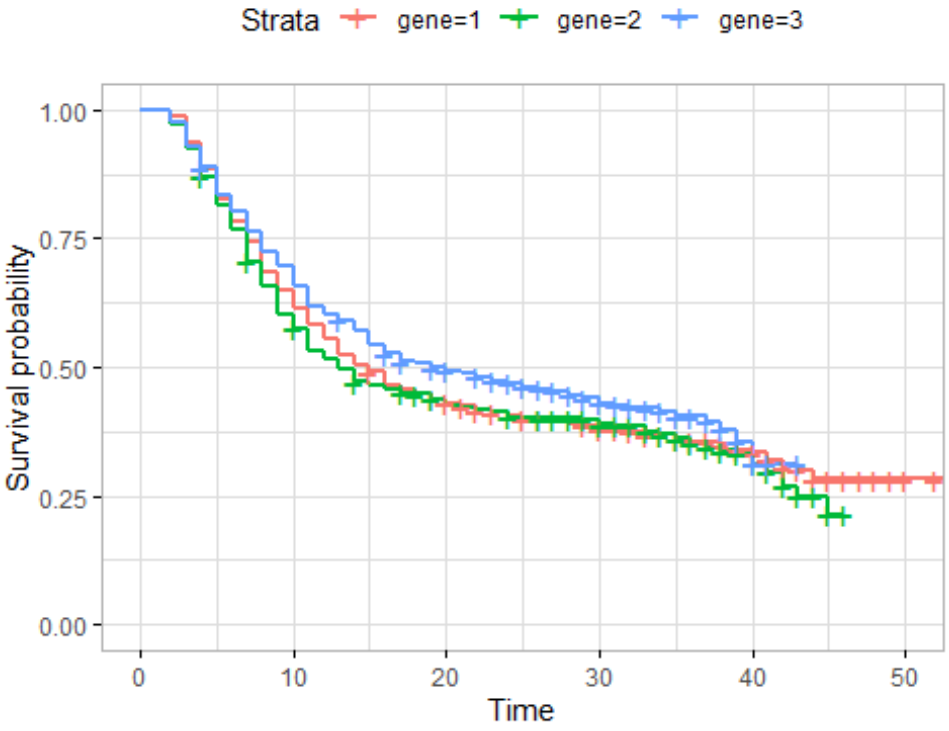
Générations

```
km = survfit(Surv(dur,d)~gene, data=act)
# summary(km)
km
```

```
Call: survfit(formula = Surv(dur, d) ~ gene, data = act)

         n events median 0.95LCL 0.95UCL
gene=1 492    335     15      13      18
gene=2 399    266     13      11      18
gene=3 546    318     19      16      27
```

```
plot(km)
ggsurvplot(km, ggtheme=theme_light(),)
```





4.2.1 Test du log-rank (niveau de diplome)

Attention: sensible à l'hypothèse de risques proportionnels (constance des risks ratios dans le temps => cf modèle de Cox) Hypothèse nulle : les fonctions de survie sont homogènes =>

par déduction rapports des risques toujours égaux à 1 / Hypothèse alternative: les fonctions de survie ne sont pas homogènes. La probabilité reportée (p-value) est appelée "risque de première espèce"

Test conseillé: utiliser l'option `rho=1`, pas sensible à la distribution des censures à droite, dit test de **Peto-Peto**.

```
survdiff(Surv(dur,d)~diplome,data=act, rho=0)
```

```
Call:
survdiff(formula = Surv(dur, d) ~ diplome, data = act, rho = 0)

            N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
diplome=1 915      626      594    1.7463     5.196
diplome=2 203      110      138    5.6401     6.949
diplome=3 319      183      187    0.0994     0.131

 Chisq= 7.9  on 2 degrees of freedom, p= 0.02
```

```
survdiff(Surv(dur,d)~diplome,data=act, rho=1)
```

```
Call:
survdiff(formula = Surv(dur, d) ~ diplome, data = act, rho = 1)

            N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
diplome=1 915    420.8    411.3     0.223      0.88
diplome=2 203     75.7     95.3     4.027      6.68
diplome=3 319    141.6    131.5     0.763      1.34

 Chisq= 7.1  on 2 degrees of freedom, p= 0.03
```

Si plus de deux modalités, il est pertinent de tester les fonctions de survie 2 à 2: fonction `pairwise_survdiff` (même syntaxe que `surdiff`)

```
pairwise_survdiff(Surv(dur,d)~diplome,data=act, rho=1)
```

```
    Pairwise comparisons using Peto & Peto test

data:  act and diplome

  1     2
2 0.031 -
3 0.516 0.031

P value adjustment method: BH
```

4.2.2 Comparaison des RMST (niveau de diplome)

RMST: Restricted mean of survival time.

- Intéressant pour des démographes, on compare des espérances de survie (séjour) partielles.
- La durée est bornée au moment du dernier évènement observé. Lorsqu'on compare plusieurs courbes, on prend celle où la durée du dernier évènement est la plus courte.
- Encore peu diffusé (hélas) en sciences sociales.
- Défaut de la fonction R: créer une variable nommée *arm* identique à la variable discrete, mais codée (0,1).

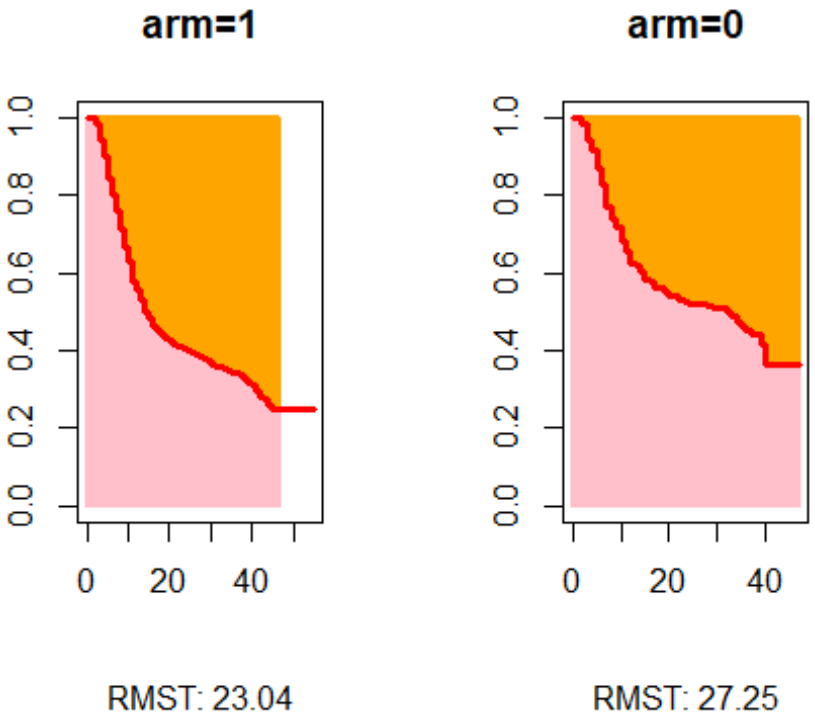
Packgage `survRM2` indépendant de `survival`.
Exemple pour comparer les 2 premiers niveaux de diplome (inférieur au bac versus bac).

```
rmst12=act[act$diplome!=3,]
rmst12$arm=ifelse(rmst12$diplome==1,1,0)
a=rmst2(rmst12$dur, rmst12$d, rmst12$arm)
print(a)
```

```
The truncation time, tau, was not specified. Thus, the default tau  47  is
used.

Restricted Mean Survival Time (RMST) by arm
               Est.    se lower .95 upper .95
RMST (arm=1) 23.041 0.582    21.901    24.181
RMST (arm=0) 27.250 1.309    24.683    29.816




Between-group contrast
```

```
                        Est. lower .95 upper .95     p
RMST (arm=1)-(arm=0) -4.209    -7.017    -1.401 0.003
RMST (arm=1)/(arm=0)  0.846     0.760     0.940 0.002
RMTL (arm=1)/(arm=0)  1.213     1.056     1.393 0.006
```

```
plot(a)
```



5. Analyse semi-paramétrique: modèle à risques proportionnel de Cox

Rappel: l'hypothèse PH signifie que le rapport des risques est constant pendant la durée d'observation.

Avec une seule covariable X, un modèle à risque proportionnel s'écrit:

$$h(t_i|X) = h_0(t_i) \times e^{b \times X}$$

Soit 2 observations A et B. Le rapport des risques entre A et B s'écrit:

$$\frac{\boldsymbol{h(t_i|X_A)}}{\boldsymbol{h(t_i|X_B)}} = \frac{\boldsymbol{e^{b \times X_A}}}{\boldsymbol{e^{b \times X_b}}} = \boldsymbol{e^{b \times (X_A - X_B)}}$$

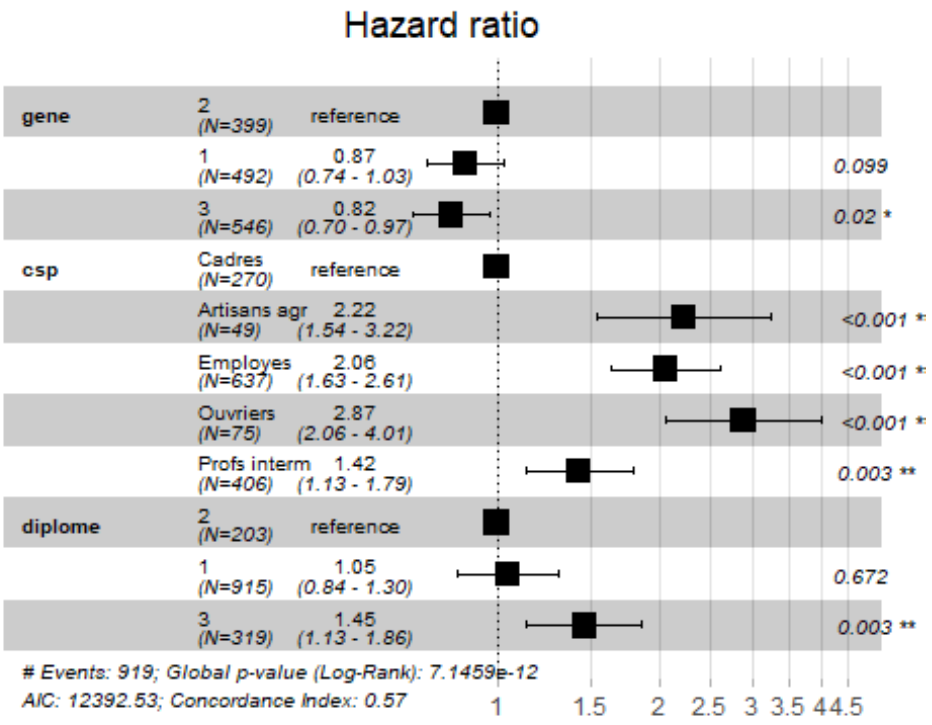
5.1 Estimation

Penser à mettre les covariables en facteurs si nécessaire (ou `factor(nom variable)` dans le modèle) et prévoir les changements de références (fonction `relevel`).

```
act$gene = as.factor(act$gene)
act$gene =  relevel(act$gene, ref = "2")
act$csp  = as.factor(act$csp)
act$csp  =  relevel(act$csp,  ref = "Cadres")
act$diplome  = as.factor(act$diplome)
act$diplome =  relevel(act$diplome,  ref = 2)
```

```
coxfit = coxph(Surv(dur,d) ~  gene + csp + diplome, data=act)
summary(coxfit)



Call:
coxph(formula = Surv(dur, d) ~ gene + csp + diplome, data = act)

  n= 1437, number of events= 919

                    coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
gene1           -0.13753   0.87151  0.08337 -1.650  0.09904
gene3           -0.19451   0.82324  0.08356 -2.328  0.01992
cspArtisans agr  0.79870   2.22264  0.18885  4.229 2.35e-05
cspEmployes      0.72507   2.06488  0.11937  6.074 1.25e-09
cspOuvriers      1.05506   2.87214  0.17004  6.205 5.48e-10
cspProfs interm  0.35252   1.42265  0.11755  2.999  0.00271
diplome1         0.04667   1.04778  0.11013  0.424  0.67171
diplome3         0.37376   1.45319  0.12612  2.964  0.00304
---

                exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
gene1              0.8715     1.1474    0.7401    1.0262
gene3              0.8232     1.2147    0.6989    0.9697
cspArtisans agr    2.2226     0.4499    1.5350    3.2183
cspEmployes        2.0649     0.4843    1.6341    2.6092
cspOuvriers        2.8721     0.3482    2.0581    4.0082
cspProfs interm    1.4227     0.7029    1.1299    1.7913
diplome1           1.0478     0.9544    0.8444    1.3002
diplome3           1.4532     0.6881    1.1349    1.8607

Concordance= 0.574  (se = 0.01 )
Likelihood ratio test= 69.18  on 8 df,   p=7e-12
Wald test            = 66.89  on 8 df,   p=2e-11
Score (logrank) test = 68.01  on 8 df,   p=1e-11
```

```
ggforest(coxfit)
```



5.2 Test de l'hypothèse de risques proportionnels

5.2.1 Test sur les résidus de Schoenfeld

v3 - test exact (gls): La fonction utilisée est `cox.zph` **v2 - test simplifié (ols)** : la fonction utilisée est `cox.zphold` (à récupérer et à charger). Je continue de conseiller à utiliser cette version du test.

Le test peut utiliser plusieurs formes paramétriques de la durée. Par défaut la fonction utilise $f(t) = 1 - S(t)$, soit le complémentaire de l'estimateur de Kaplan-Meier (option `transform="km"`). Autres fonctions $f(t) = t$ (`transform="identity"`).

Avec la v2:

```
source("D:/D/Marc/SMS/FORMATIONS/2022/Durée2/a distribuer/cox.zphold.R")

cox.zphold(coxfit)
```

```
                    rho   chisq        p
gene1           -0.0112  0.1161 7.33e-01
gene3            0.0307  0.8624 3.53e-01
cspArtisans agr  0.0481  2.1434 1.43e-01
cspEmployes      0.0458  2.0459 1.53e-01
cspOuvriers      0.0294  0.8157 3.66e-01
cspProfs interm -0.0151  0.2196 6.39e-01
diplome1         0.0036  0.0121 9.12e-01
diplome3        -0.0958  8.8535 2.93e-03
GLOBAL               NA 42.3314 1.17e-06
```

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

```
                     rho  chisq       p
gene1           -0.0309  0.889 0.34586
gene3            0.0275  0.691 0.40578
cspArtisans agr  0.0339  1.068 0.30143
cspEmployes      0.0291  0.826 0.36339
cspOuvriers     -0.0066  0.041 0.83949
cspProfs interm -0.0357  1.224 0.26857
diplome1        -0.0162  0.245 0.62091
diplome3        -0.0779  5.861 0.01548
GLOBAL               NA 24.836 0.00166
```

Avec la v3:

```
cox.zph(coxfit, terms=FALSE)



                   chisq df       p
gene1            0.00478  1   0.945
gene3            0.60359  1   0.437
cspArtisans agr  1.10591  1   0.293
cspEmployes     15.45130  1 8.5e-05
cspOuvriers      0.89068  1   0.345
cspProfs interm  8.30586  1   0.004
diplome1        23.54565  1 1.2e-06
diplome3        32.99485  1 9.2e-09
GLOBAL          43.35937  8 7.5e-07
```

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

```
                  chisq df       p
gene1             1.116  1 0.29083
gene3             1.947  1 0.16294
cspArtisans agr   0.859  1 0.35392
cspEmployes      10.786  1 0.00102
cspOuvriers       0.138  1 0.70987
cspProfs interm   7.114  1 0.00765
diplome1          8.941  1 0.00279
diplome3         16.348  1 5.3e-05
GLOBAL           26.963  8 0.00072
```

5.2.2 Modèle de Cox et intéraction avec la durée

- Prérequis: les variables discrètes doivent être sous forme d'indicatrices (0,1).
- Permet de modifier le modèle, de le présenter sans l'hypothèse de constance du rapport de risque et d'enrichir l'interprétation.
- Attention à l'interpétation du terme d'interaction, ce n'est pas un rapport de risque mais un rapport de rapports de risque.

On peut directement introduire cette intéraction, avec le choix de la paramétrisation de la durée, dans la fonction coxph.

```
act$dipl1 = ifelse(act$diplome==1, 1,0)
# act$dipl2 = ifelse(act$diplome==2, 1,0) Pas nécessaire car c'est la
référence
act$dipl3 = ifelse(act$diplome==3, 1,0)
```

```
coxfit2 = coxph(Surv(dur, d) ~ gene + csp + dipl1 + dipl3  + tt(dipl3), data
= act, tt = function(x, t, ...) x*t)
```

```
summary(coxfit2)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(dur, d) ~ gene + csp + dipl1 + dipl3 + tt(dipl3),
    data = act, tt = function(x, t, ...) x * t)

  n= 1437, number of events= 919
```

```
                    coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
gene1           -0.12615   0.88148  0.08345 -1.512  0.13060
gene3           -0.19547   0.82245  0.08356 -2.339  0.01932
cspArtisans agr  0.79385   2.21189  0.18867  4.208 2.58e-05
cspEmployes      0.71162   2.03729  0.11872  5.994 2.05e-09
cspOuvriers      1.05756   2.87934  0.16977  6.229 4.68e-10
cspProfs interm  0.33875   1.40320  0.11734  2.887  0.00389
dipl1            0.04848   1.04968  0.11011  0.440  0.65973
dipl3            0.88508   2.42317  0.17238  5.134 2.83e-07
tt(dipl3)       -0.05013   0.95111  0.01259 -3.980 6.88e-05
---

                exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
gene1              0.8815     1.1345    0.7485    1.0381
gene3              0.8225     1.2159    0.6982    0.9688
cspArtisans agr    2.2119     0.4521    1.5281    3.2016
cspEmployes        2.0373     0.4908    1.6144    2.5710
cspOuvriers        2.8793     0.3473    2.0643    4.0161
cspProfs interm    1.4032     0.7127    1.1149    1.7660
dipl1              1.0497     0.9527    0.8459    1.3025
dipl3              2.4232     0.4127    1.7284    3.3972
tt(dipl3)          0.9511     1.0514    0.9279    0.9749

Concordance= 0.59  (se = 0.01 )
Likelihood ratio test= 88.29  on 9 df,   p=4e-15
Wald test            = 83.36  on 9 df,   p=3e-14
Score (logrank) test = 84.6  on 9 df,   p=2e-14
```

5.3 Introduction d'une variable dynamique

On regardera le cas d'une variable de type binaire.

Question: quel est l'effet de la naissance d'un (premier) enfant sur le risque de sortie de l'emploi?

Estimation du modèle en considérant la naissance comme une variable fixe (variable enf)

```
coxfit3 = coxph(Surv(dur, d) ~ gene + csp + diplome + enf, data = act)
summary(coxfit3)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(dur, d) ~ gene + csp + diplome + enf, data = act)

  n= 1437, number of events= 919
```

```
                    coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
gene1           -0.11143   0.89455  0.08354 -1.334 0.182228
gene3           -0.20483   0.81479  0.08359 -2.450 0.014273 *
cspArtisans agr  0.68793   1.98959  0.18911  3.638 0.000275 ***
cspEmployes      0.67699   1.96794  0.12006  5.639 1.71e-08 ***
cspOuvriers      0.96649   2.62871  0.17056  5.667 1.46e-08 ***
cspProfs interm  0.32627   1.38579  0.11792  2.767 0.005660 **
diplome1         0.02963   1.03007  0.11052  0.268 0.788620
diplome3         0.39445   1.48357  0.12655  3.117 0.001827 **
enf              0.81318   2.25506  0.12314  6.604 4.01e-11 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

                exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
gene1              0.8945     1.1179    0.7594    1.0537
gene3              0.8148     1.2273    0.6917    0.9598
cspArtisans agr    1.9896     0.5026    1.3734    2.8823
cspEmployes        1.9679     0.5081    1.5553    2.4900
cspOuvriers        2.6287     0.3804    1.8818    3.6722
cspProfs interm    1.3858     0.7216    1.0998    1.7461
diplome1           1.0301     0.9708    0.8295    1.2792
diplome3           1.4836     0.6740    1.1577    1.9012
enf                2.2551     0.4434    1.7715    2.8706

Concordance= 0.605  (se = 0.01 )
Likelihood ratio test= 123.5  on 9 df,   p=<2e-16
Wald test            = 107.3  on 9 df,   p=<2e-16
Score (logrank) test = 111.3  on 9 df,   p=<2e-16
```

5.3.1 Retour sur l'estimation du modèle de Cox

La base qui sert à l'estimation est splittée aux temps d'évènement.
Pour transformer la base d'origine on utilise la fonction `survsplit`. Au préalable on doit créer un vecteur donnant tous les temps d'évènement observés (fonction `cut`).

Récupération des durées d'évènement

```
cut= unique(act$dur[act$d == 1])
```

Transformation de la base

La nouvelle base est nommée *tvc*. Il est nécessaire d'avoir une variable qui indique le début de l'intervalle de temps entre deux évènements (ici on va l'appelé *dur0*).

```
tvc = survSplit(data = act, cut = cut, end = "dur", start = "dur0", event =
"d")
```

Estimation du modèle

Avec R, lorsque la base est splittée, on ne renseigne pas la durée mais le début et la fin de chaque intervalle pour utiliser la fonction coxph.
On vérifie que le modèle estimé avec cette base splittée est identique au précédent.

```
coxfit = coxph(Surv(dur0, dur, d) ~ gene + csp + diplome + enf, data = tvc)
summary(coxfit3)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(dur, d) ~ gene + csp + diplome + enf, data = act)

  n= 1437, number of events= 919

                    coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
gene1           -0.11143   0.89455  0.08354 -1.334 0.182228
gene3           -0.20483   0.81479  0.08359 -2.450 0.014273
cspArtisans agr  0.68793   1.98959  0.18911  3.638 0.000275
cspEmployes      0.67699   1.96794  0.12006  5.639 1.71e-08
cspOuvriers      0.96649   2.62871  0.17056  5.667 1.46e-08
cspProfs interm  0.32627   1.38579  0.11792  2.767 0.005660
diplome1         0.02963   1.03007  0.11052  0.268 0.788620
diplome3         0.39445   1.48357  0.12655  3.117 0.001827
enf              0.81318   2.25506  0.12314  6.604 4.01e-11
---

                exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
gene1              0.8945     1.1179    0.7594    1.0537
gene3              0.8148     1.2273    0.6917    0.9598
cspArtisans agr    1.9896     0.5026    1.3734    2.8823
cspEmployes        1.9679     0.5081    1.5553    2.4900
cspOuvriers        2.6287     0.3804    1.8818    3.6722
cspProfs interm    1.3858     0.7216    1.0998    1.7461
diplome1           1.0301     0.9708    0.8295    1.2792
diplome3           1.4836     0.6740    1.1577    1.9012
enf                2.2551     0.4434    1.7715    2.8706

Concordance= 0.605  (se = 0.01 )
Likelihood ratio test= 123.5  on 9 df,   p=<2e-16
Wald test            = 107.3  on 9 df,   p=<2e-16
Score (logrank) test = 111.3  on 9 df,   p=<2e-16
```

5.3.2 Construction de la TVC

Comme on dispose de l'information sur l'âge à la naissance de l'enfant:
Si *enfant*==1 & *age*>=*aanenf*, tvc=1, 0 sinon.
L'âge de la répondante sur chaque année d'observation n'existe pas dans la base puisqu'on a une variable de durée. On doit construire cette variable pour comparer l'âge de la personne sur toute la période d'observation à l'âge à la naissance du premier enfant.

```
tvc$age= tvc$ageact + tvc$dur0

tvc$tvc = tvc$enf
tvc$tvc = ifelse(tvc$tvc==1 & tvc$age>=tvc$aanenf,1,0)
head(tvc, n=12)
```

```
   ident diplome gene      csp enf typinact aanenf ageact ageinact ageret
1    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
2    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
3    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
4    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
5    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
6    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
7    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
8    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
9    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
10   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
11   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
12   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26       0
   age_enq fin dipl1 dipl3 dur0 dur d age tvc
1       61  26     1     0    0   2 0  14   0
2       61  26     1     0    2   3 0  16   0
3       61  26     1     0    3   4 0  17   0
4       61  26     1     0    4   5 0  18   0
5       61  26     1     0    5   6 0  19   0
6       61  26     1     0    6   7 0  20   0
7       61  26     1     0    7   8 0  21   0
8       61  26     1     0    8   9 0  22   0
9       61  26     1     0    9  10 0  23   0
10      61  26     1     0   10  11 0  24   0
11      61  26     1     0   11  12 0  25   0
12      61  26     1     0   12  13 1  26   1
```

Remarque: important

La naissance d'un enfant peut avoir lieu après la sortie d'activité. Cela pose un problème car avec les modèles de durée on stoppe l'observation après l'évènement. Par principe la cause précède toujours l'effet, mais dans ce cas on observe la cause après. Il y a un risque que l'estimation soir biaisée.

Lorsque que la cause est observée avant l'évènement, on parle d'effet d'adaptation, lorsque la manifestation de la cause est observée après l'évènement on parle d'effet d'anticipation. Il n'en reste pas moins que la cause réelle est toujours antérieure à l'évènement, mais elle n'est pas observée. Certains modèles tente de résoudre ce problème, mais ils sont particulièrement complexes (et peu diffusés).

On n'a pas ce problème avec l'impact des greffes (analyse transplantation), car l'évènement étudier est complètement absorbant (décès).

5.3.3 Estimation du modèle

```
coxfit3 = coxph(Surv(dur0, dur, d) ~ gene + csp + diplome + tvc, data = tvc)
summary(coxfit3)
```

```
Call:
coxph(formula = Surv(dur0, dur, d) ~ gene + csp + diplome + tvc,
    data = tvc)

  n= 27742, number of events= 919

                    coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
gene1           -0.05154   0.94977  0.08364 -0.616  0.53777
gene3           -0.21045   0.81022  0.08354 -2.519  0.01176
cspArtisans agr  0.79742   2.21980  0.18920  4.215 2.50e-05
cspEmployes      0.69243   1.99857  0.12107  5.719 1.07e-08
cspOuvriers      1.01370   2.75579  0.17075  5.937 2.90e-09
cspProfs interm  0.32316   1.38149  0.11890  2.718  0.00657
diplome1         0.09618   1.10095  0.11041  0.871  0.38370
diplome3         0.38124   1.46410  0.12728  2.995  0.00274
tvc              1.13565   3.11318  0.08035 14.134  < 2e-16
---
                exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
gene1              0.9498     1.0529    0.8062    1.1190
gene3              0.8102     1.2342    0.6879    0.9543
cspArtisans agr    2.2198     0.4505    1.5320    3.2163
cspEmployes        1.9986     0.5004    1.5764    2.5338
cspOuvriers        2.7558     0.3629    1.9720    3.8511
cspProfs interm    1.3815     0.7239    1.0943    1.7440
diplome1           1.1010     0.9083    0.8867    1.3669
diplome3           1.4641     0.6830    1.1409    1.8789


tvc                3.1132     0.3212    2.6596    3.6442

Concordance= 0.664  (se = 0.01 )
Likelihood ratio test= 284.7  on 9 df,   p=<2e-16
Wald test            = 264.9  on 9 df,   p=<2e-16
Score (logrank) test = 275.8  on 9 df,   p=<2e-16
```

6. Modèle (logistique) à temps discret

- Par définition ce n'est pas un modèle à risque proportionnel, mais à odds proportionnels. Toutefois en situation de rareté, l'Odds converge vers une probabilité, qui est une mesure du risque (ici une probabilité conditionnelle).
- Le modèle à temps discret est de type 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.
- La base de données doit être transformée ici en format long (cf survsplit): aux temps d'observation ou sur des intervalles de temps.

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

$$\boldsymbol{log}\left[\frac{\boldsymbol{P(Y_t = 1 \mid Y_{t-1} = 0, X_k)}}{\boldsymbol{1 - P(Y_t = 1 \mid Y_{t-1} = 0, X_k)}}\right] = \boldsymbol{a_0} + \sum_{\boldsymbol{p}} \boldsymbol{a_p\, f(t_p)} + \sum_{\boldsymbol{k}} \boldsymbol{b_k\, X_k}$$

6.1 Transformation de la base

Allongement de la base et variables d'analyse

On va utiliser la fonction `uncount` du package `tidyr` qui va répliquer les observations selon la valeur de la variable de durée. Avant, on génère une variable mirroir de la variable *mois* qui sera supprimée avec l'exécution d'**`uncount`**, et une variable x=1 pour créer la variable de durée sous forme de compteur.

```
act$dur2 = act$dur
act$x=1
td = uncount(data=act,dur)
head(td, n=13)
```

```
   ident diplome gene      csp enf typinact aanenf ageact ageinact ageret
1    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
2    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
3    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
4    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
5    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
6    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
7    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
8    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
9    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
10   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
11   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
12   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
13   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
   age_enq d fin dipl1 dipl3 dur2 x
1       61 1  26     1     0   13 1
2       61 1  26     1     0   13 1
3       61 1  26     1     0   13 1
4       61 1  26     1     0   13 1
5       61 1  26     1     0   13 1
6       61 1  26     1     0   13 1
7       61 1  26     1     0   13 1
8       61 1  26     1     0   13 1
9       61 1  26     1     0   13 1
10      61 1  26     1     0   13 1
11      61 1  26     1     0   13 1
12      61 1  26     1     0   13 1
13      61 1  26     1     0   13 1
```

Variable de durée (compteur)

Remarque: variante possible avec dplyr, je fais encore du R à l'ancienne

```
td$t = ave(td$x,td$ident, FUN=cumsum)
head(td, n=13)

   ident diplome gene      csp enf typinact aanenf ageact ageinact ageret
1    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
2    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
3    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
4    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
5    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
6    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
7    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
8    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
9    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
10   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
11   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
12   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
13   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
   age_enq d fin dipl1 dipl3 dur2 x  t
```

```
1       61 1  26     1     0   13 1  1
2       61 1  26     1     0   13 1  2
3       61 1  26     1     0   13 1  3
4       61 1  26     1     0   13 1  4
5       61 1  26     1     0   13 1  5
6       61 1  26     1     0   13 1  6
7       61 1  26     1     0   13 1  7
8       61 1  26     1     0   13 1  8
9       61 1  26     1     0   13 1  9
10      61 1  26     1     0   13 1 10
11      61 1  26     1     0   13 1 11
12      61 1  26     1     0   13 1 12
13      61 1  26     1     0   13 1 13
```

Variable évènement-censure

On remplace les valeurs de la variable évènement/censure *d* de sorte à ce que la sortie de l'emploi soit codée 0 avant la sortie effective .

```
td$d[td$t<td$dur]=0
head(td, n=13)
```

```
   ident diplome gene      csp enf typinact aanenf ageact ageinact ageret
1    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
2    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
3    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
4    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
5    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
6    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
7    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
8    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
9    101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
10   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
11   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
12   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
13   101       1    1 Ouvriers   1        2     26     14       26      0
   age_enq d fin dipl1 dipl3 dur2 x  t
1       61 0  26     1     0   13 1  1
2       61 0  26     1     0   13 1  2
3       61 0  26     1     0   13 1  3
4       61 0  26     1     0   13 1  4
5       61 0  26     1     0   13 1  5
6       61 0  26     1     0   13 1  6
7       61 0  26     1     0   13 1  7
8       61 0  26     1     0   13 1  8
9       61 0  26     1     0   13 1  9
10      61 0  26     1     0   13 1 10
11      61 0  26     1     0   13 1 11
```

```
12      61 0  26     1     0   13 1 12
13      61 1  26     1     0   13 1 13
```

6.2 Parmamétrisation de la durée et Estimation du modèle

6.2.1 Fonction continue de la durée

- $a_0 + \sum_p a_p f(t_p)$ sera la baseline du risque.
- Il faut trouver une fonction qui ajuste le mieux les données. Classiquement on utilise des polynomes d'ordre 1,2 ou 3 (dit "effet quadratique"). [Remarque sur la méthode des splines].
- On estime des modèles avec seulement la fonction de la durée, on peut utiliser le critère AIC ou BIC pour choisir le meilleur ajustement. La valeur la moins élevée donne le meilleur ajustement (la différence est significative à partir de -2).
- On estime ensuite le modèle avec les covariables sélectionnées.

Choix de la fonction

- $f(t) = a_1 \times t$
- $f(t) = a_1 \times t + a_2 \times t^2$

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

fit1 = glm(d ~ t, data=td, family="binomial")
summ(fit1)
```

```
MODEL INFO:
Observations: 29241
Dependent Variable: d
Type: Generalized linear model
  Family: binomial
  Link function: logit

MODEL FIT:
χ²(1) = 118.42, p = 0.00
Pseudo-R² (Cragg-Uhler) = 0.02
Pseudo-R² (McFadden) = 0.01
AIC = 8053.95, BIC = 8070.51

Standard errors: MLE
------------------------------------------------
                      Est.   S.E.   z val.      p
----------------- ------- ------ -------- ------
(Intercept)         -2.94   0.05   -55.60   0.00
t                   -0.04   0.00   -10.31   0.00
------------------------------------------------
```

```
fit2 = glm(d ~ t + t2, data=td, family="binomial")
summ(fit2)
```

```
MODEL INFO:
Observations: 29241
Dependent Variable: d
Type: Generalized linear model
  Family: binomial
  Link function: logit

MODEL FIT:
χ²(2) = 120.96, p = 0.00
Pseudo-R² (Cragg-Uhler) = 0.02
Pseudo-R² (McFadden) = 0.01
AIC = 8053.41, BIC = 8078.26

Standard errors: MLE
------------------------------------------------
                     Est.   S.E.   z val.      p
----------------- ------- ------ -------- ------
(Intercept)         -3.03   0.08   -39.97   0.00
t                   -0.02   0.01    -1.57   0.12
t2                  -0.00   0.00    -1.57   0.12
------------------------------------------------
```

```
fit3 = glm(d ~ t + t2 + t3, data=td, family="binomial")
summ(fit3)
```

```
MODEL INFO:
Observations: 29241
Dependent Variable: d
Type: Generalized linear model
  Family: binomial
  Link function: logit

MODEL FIT:
χ²(3) = 242.27, p = 0.00
Pseudo-R² (Cragg-Uhler) = 0.03
Pseudo-R² (McFadden) = 0.03
AIC = 7934.09, BIC = 7967.23

Standard errors: MLE
------------------------------------------------
                     Est.   S.E.   z val.      p
----------------- ------- ------ -------- ------
(Intercept)         -3.70   0.10   -35.40   0.00
t                    0.19   0.02     8.46   0.00
t2                  -0.01   0.00   -11.15   0.00
t3                   0.00   0.00    11.77   0.00
------------------------------------------------
```

En comparant les critères d'information (ici AIC), le choix peut se porter sur la forme cubique.

A savoir: la forme cubique n'est pas sans défaut (ou plus généralement des polynomes de dégré supérieur à 2), elle est sensible aux outliers, ce qui est le cas ici. Le graphique a été tronqué car le risque ne cesse d'augmenter jusqu'à une valeur proche de 1 au durée élevée. Il est préférable d'utiliser une méthode de lissage de type "spline cubique" moins violente (ne pas paniquer, c'est même implémenté dans excel).

Estimation du modèle

```
fit = glm(d ~ t + t2 + t3 + gene + csp + diplome, data=td, family="binomial")
summ(fit, digits=4)
```

```
MODEL INFO:
Observations: 29241
Dependent Variable: d
Type: Generalized linear model
  Family: binomial
  Link function: logit

MODEL FIT:
χ²(11) = 314.6576, p = 0.0000
Pseudo-R² (Cragg-Uhler) = 0.0439
Pseudo-R² (McFadden) = 0.0385
AIC = 7877.7075, BIC = 7977.1074

Standard errors: MLE
------------------------------------------------------------
                          Est.     S.E.     z val.        p
-------------------- --------- -------- ---------- --------
(Intercept)            -4.2477   0.1762   -24.1067   0.0000
t                       0.1956   0.0225     8.7112   0.0000
t2                     -0.0139   0.0012   -11.2060   0.0000
t3                      0.0002   0.0000    11.7065   0.0000
gene1                  -0.1500   0.0856    -1.7517   0.0798
gene3                  -0.2243   0.0852    -2.6335   0.0084
cspArtisans agr         0.8127   0.1934     4.2021   0.0000
cspEmployes             0.7376   0.1218     6.0545   0.0000
cspOuvriers             1.1018   0.1747     6.3063   0.0000
cspProfs interm         0.3558   0.1197     2.9727   0.0030
diplome1                0.0527   0.1122     0.4701   0.6383
diplome3                0.3607   0.1285     2.8061   0.0050
------------------------------------------------------------
```

6.2.2 Forme discrète de la durée

- Il s'agit d'introduire la variable de durée dans le modèle comme une variable catégorielle (factor).
- Pas conseillé si beaucoup de points d'observation, ce qui est le cas ici, et surtout si présence de points d'observation sans évènement.
- 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 (non traité).

(*exemple)

```
glm(d ~  factor(t) + gene  + csp + diplome, data=td, family="binomial")
```

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

Sélection de la dernière observation dans chaque intervalle

```
td$ct4 = quantcut(td$t)
```

On va générer un compteur et un total d'observations en stratifiant *ident* + *ct4*

```
td$n = ave(td$x,td$ident, td$ct4, FUN=cumsum)
td$N = ave(td$x,td$ident, td$ct4, FUN=sum)
```

On conserve la dernière observation dans la strate.

```
td2 = subset(td, n==N)
```

Estimation du modèle

Ici la variable ct4 a été généré en format de type factor. Attention, si ce n'est pas le cas préciser le format dans le modèle ou le changer au préalable.

```
fit = glm(d ~ ct4 + gene + csp + diplome, data=td2, family=binomial)
summ(fit, digits=4)

MODEL INFO:
Observations: 3925
Dependent Variable: d
Type: Generalized linear model
  Family: binomial
  Link function: logit

MODEL FIT:
χ²(11) = 133.9036, p = 0.0000
Pseudo-R² (Cragg-Uhler) = 0.0506
Pseudo-R² (McFadden) = 0.0313
AIC = 4162.3075, BIC = 4237.6089
```

```
Standard errors: MLE
------------------------------------------------------------
                          Est.     S.E.     z val.        p
-------------------- --------- -------- ---------- --------
(Intercept)            -1.9252   0.1690   -11.3941   0.0000
ct4(6,13]               0.5377   0.0921     5.8386   0.0000
ct4(13,24]              0.0070   0.1113     0.0633   0.9495
ct4(24,55]             -0.1592   0.1276    -1.2471   0.2123
gene1                  -0.0889   0.0977    -0.9103   0.3627
gene3                  -0.2829   0.0966    -2.9289   0.0034
cspArtisans agr         0.9551   0.2248     4.2492   0.0000
cspEmployes             0.8135   0.1348     6.0357   0.0000
cspOuvriers             1.2206   0.2049     5.9580   0.0000
cspProfs interm         0.3966   0.1312     3.0237   0.0025
diplome1                0.1046   0.1249     0.8374   0.4023
diplome3                0.3870   0.1434     2.6995   0.0069
------------------------------------------------------------
```

Probabilités estimées à partir du modèle avec la durée seulement

Durées	p
0 à 6 ans	0.21
6 à 13 ans	0.31
13 à 24 ans	0.20
24 à 55 ans	0.17

Interprétation:
Les risques (probabilités) sont estimés sur des intervalles assez long, leur valeur est donc plus élevées qu'avec des durées "continues": le risque de sortie de l'activité est de 21% jusqu'à 6 ans, toute chose égale par ailleurs.