UER Modélisation

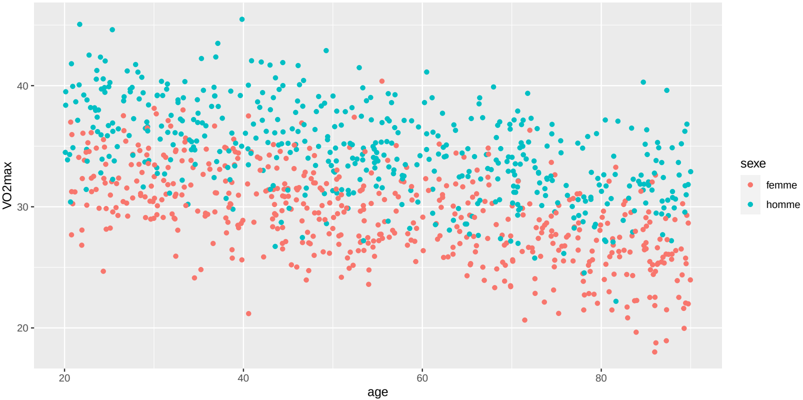
Survie

Thomas Ferté

26/02/2022

Rappels

Ecrivez le modèle correspondant

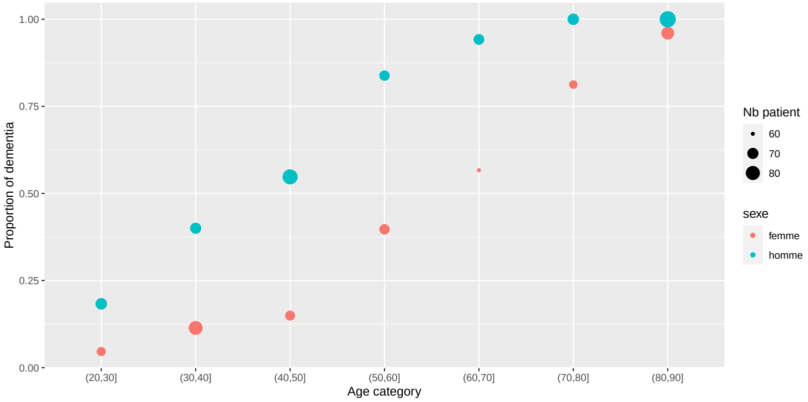


Solution

$$VO2max_i = \beta_0 + \beta_1 age_i + \beta 2 sexe_i + \epsilon_i$$

$\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma_e^2)$

Ecrivez le modèle correspondant



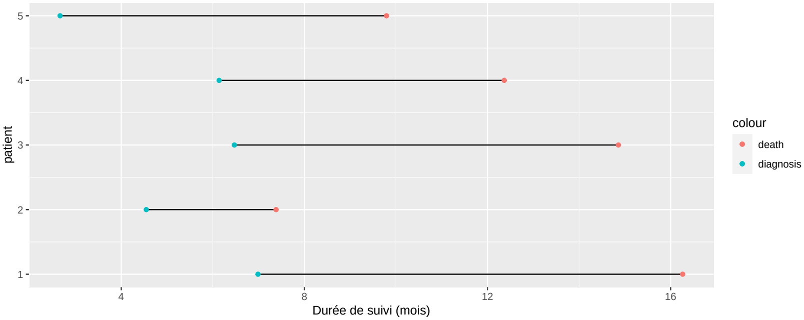
Solution

$$Logit(P(Dementia_i = 1)) = \beta_0 + \beta_1 age_i + \beta 2 sexe_i$$

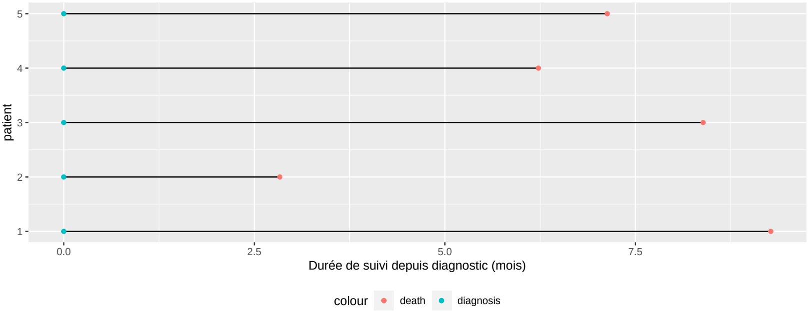
Intuition

Diagnostique et décès

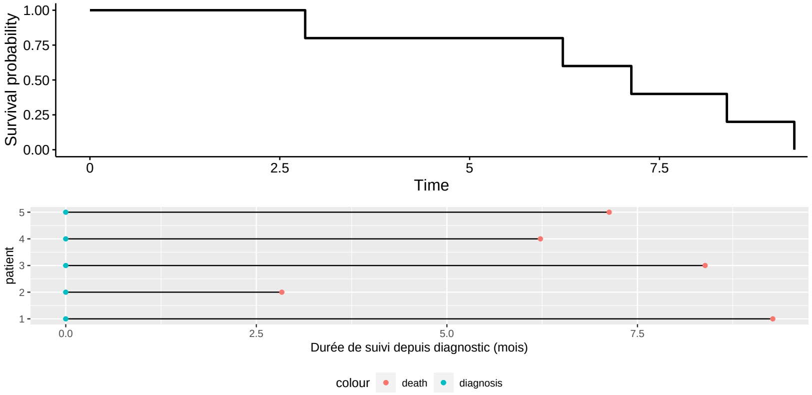
On s'intéresse au lien entre le diagnostic d'un cancer et le décès d'un patient pour cela on recueil les données de plusieurs patients :



Représentation en temps depuis diagnostic



Représentation Kaplan Meier



Chaque marche correspond à événement et à une diminution de 20% de la probabilité de survie.

Définitions

- *Date des dernières nouvelles* : date la plus récente où l'on a pu recueillir des informations sur un sujet.
- *Temps de participation* = *temps de suivi* : délai entre date d'entrée dans l'étude et la date de dernières nouvelles.
- *Date de point* : date au delà de laquelle on ne tiendra pas compte des informations sur le sujet.
- *Recul pour une étude* = date de point - date de début de l'étude
- *Recul pour un sujet* = date de point - date d'entrée dans l'étude

Mesurer la survie

fonction de densité

Probabilité de faire l'événement à un instant t

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

fonction de répartition

Probabilité de faire l'événement avant t. Correspond au cumul de $f(t)$ de 0 à t

$$\begin{aligned} F(t) &= P(T \leq t) \\ &= \int_0^t f(u)du \end{aligned}$$

Expliquez pourquoi $F(0) = 0$ et $\lim_{t \to +\infty} F(t) = 1$

fonction de survie

La fonction de survie correspond à la probabilité de ne pas avoir encore fait l'événement à l'instant t

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t)$$

fonction de risque

Elle correspond à la probabilité de faire l'événement à l'instant t sachant que le patient est toujours indemne juste avant cet instant. On parle de fonction de risque instantané.

$$
\begin{aligned}
\alpha(t) &= \lim_{\Delta t \to 0+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \\
&= \lim_{\Delta t \to 0+} \frac{P(T \geq t | t \leq T < t + \Delta t) P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t \times P(T \geq t)} \leftarrow \text{ Bayes theorem} \\
&= \lim_{\Delta t \to 0+} \frac{1 \times P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t \times P(T \geq t)} \\
&= \lim_{\Delta t \to 0+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t} \times \frac{1}{P(T \geq t)} \\
&= \frac{f(t)}{S(t)}
\end{aligned}
$$

Bayes theorem : $P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$

fonction de risque (2)

$S(t) = 1 - F(t) = 1 - \int_0^t f(u)du$

En dérivant on obtient : $\frac{dS(t)}{dt} = 0 - f(t) = -f(t)$

Par ailleurs

$$\begin{aligned} \alpha(t) &= \frac{f(t)}{S(t)} \\ &= -\frac{dS(t)}{dt} \times \frac{1}{S(t)} \\ &= -\frac{d}{dt} log(S(t)) \end{aligned}$$

NB: $\frac{d}{dx} log(f(x)) = \frac{1}{f(x)} \times \frac{d}{dx} f(x)$

fonction de risque (3)

On a $\alpha(t) = -\frac{d}{dt} log(S(t))$ si on poursuit :

$$\alpha(t) = -\frac{d}{dt} log(S(t))$$

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

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

$$exp(-\int_0^t \alpha(u)du) = exp(log(S(t)))$$

$$exp(-\int_0^t \alpha(u)du) = S(t)$$

fonction de risque cumulé

Elle correspond au cumul de la fonction précédente :

$$A(t) = \int_0^t \alpha(u)du$$

Exercice

Soit un risque instantané constant $\alpha(t) = \lambda$

Trouvez la fonction de densité, la fonction de répartition, la fonction de survie, la fonction de risque cumulée.

Aide :

$f(t) = S(t) \times \alpha(t)$

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

$S(t) = exp(-\int_0^t \alpha(u)du)$

$A(t) = \int_0^t \alpha(u)du$

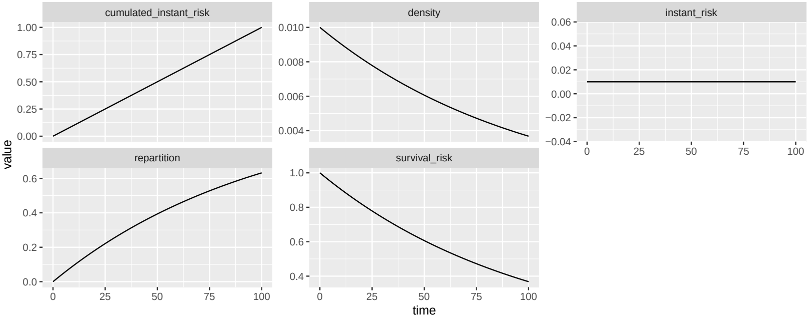
Exercice - Solution

$$S(t) = exp(-\int_0^t \alpha(u)du) = exp(-\int_0^t \lambda) = exp(-\lambda t)$$

$$A(t) = \int_0^t \alpha(u)du = \int_0^t \lambda du = \lambda t$$

$$F(t) = 1 - S(t) = 1 - exp(-\lambda t)$$

$$f(t) = S(t) \times \alpha(t) = exp(-\lambda t) \times \lambda$$



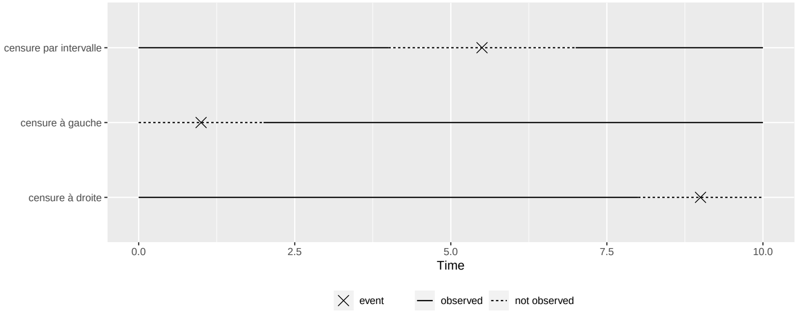
Censure et troncature

Censure

Lorsque l'on ne connait pas la date précise de l'événement :

- censure à droite : l'événement survient après la fin du suivi
- censure à gauche : l'événement survient avant le début du suivi
- censure par intervalle : l'événement survient entre deux temps de suivi

Censure en image



Troncature

Une observation est dite tronquée si elle est conditionnelle à un autre évènement.

- Troncature à gauche : les patients de la base paquid sont recrutés parmi ceux les personnes ayant plus de 65 ans (troncature des patients de moins de 65 ans).
- Troncature à droite : très rare
- Troncature par intervalle : lorsque l'on utilise un registre, les patients ayant fait l'événement étudié par le registre avant sa mise en place ne sont pas pris en compte. Les patients répertoriés après la consultation du registre ne seront pas non plus pris en compte.

Contrairement à la censure, les patients ayant eu une troncature ne sont pas renseignés dans la base de données.

Vraisemblance

Vraisemblance - rappel

La vraisemblance correspond à la “probabilité” d’observer l’échantillon selon le modèle.

$\mathcal{L} = \prod_{i=1}^{n} \mathcal{L}_i$

Pour les individus i d’un échantillon de taille n

Vraisemblance - pas de censure

$$\mathcal{L}_i = f(\tilde{T}_i)$$

avec $\tilde{T}_i$ le délai avant évenement de l'individu i et f la fonction de densité de probabilité

Vraisemblance - censure à droite

$$\mathcal{L}_i = f(\tilde{T}_i)^{\delta_i} S(\tilde{T}_i)^{1-\delta_i}$$

avec $\tilde{T}_i$ le délai avant évenement ou censure de l'individu i et S la fonction de survie.

Exercice

On fait l'hypothèse que la survie de patients suit une loi exponentielle de paramètre λ avec :

$S(t) = exp(-\lambda t)$

$f(t) = \lambda exp(-\lambda t)$

patient	time	event
1	10	1
2	20	0
3	40	1

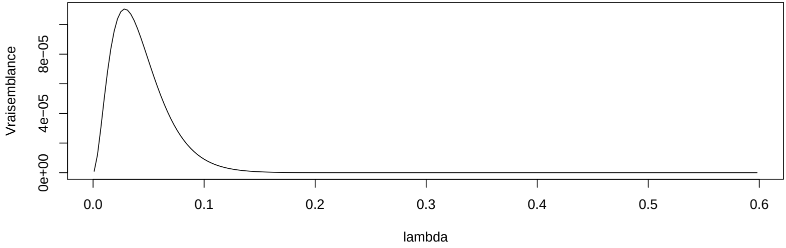
Parmi ces deux propositions, quelle valeur de λ vous paraît la plus probable ?

- 0.05
- 0.5

NB : $\mathcal{L}_i = f(\tilde{T}_i)^{\delta_i} S(\tilde{T}_i)^{1-\delta_i}$

Solution

```
lambda = seq(0.001, 0.6, by = 0.003)
vec_vraisemblance <- sapply(lambda, function(lambda_j){
  f_ti <- lambda_j * exp(- lambda_j * dfExVraisemblance$time)
  s_ti <- exp(- lambda_j * dfExVraisemblance$time)
  vraisemblance <- prod(f_ti^dfExVraisemblance$event*s_ti^(1-dfExVraisemblance$event))
})
plot(lambda, vec_vraisemblance, ylab = "Vraisemblance", type = 'l')
```



Réponse : 0.05

Vraisemblance - censure à droite et troncature à gauche

$$\mathcal{L}_i = \frac{f(\tilde{T}_i)^{\delta_i} S(\tilde{T}_i)^{1-\delta_i}}{S(T_{0i})}$$

avec $\tilde{T}_i$ le délai avant évenement ou censure de l'individu i et T_{0i} le délai avant troncature.

Dans la suite du cours, on ne s'intéressera qu'au cas avec censure à droite et troncature à gauche.

Kaplan Meier

Définition

- n_j : nombre de sujets subissant l'événement au temps t_j
- d_j : nombre de sujets à risque au temps t_j
- $\widehat{S}(t) = \prod_{j:t_j<t} \frac{n_j - d_j}{n_j}$
- D'où : $\widehat{S}(t_{j+1}) = \widehat{S}(t_j) \times \frac{n_{j+1} - d_{j+1}}{n_{j+1}}$

En pratique (1)

subject	time	event
1	10	1
2	15	0
3	20	1
4	22	0
5	30	0

En pratique (2)

subject	time	event
1	10	1
2	15	0
3	20	1
4	22	0
5	30	0

time	n_j	d_j
0	5	0
10	5	1
15	4	0
20	3	1
22	2	0
30	1	0

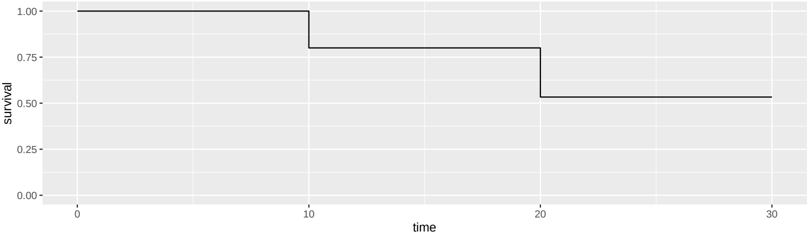
En pratique (3)

```
dfKmAnalysedStep2 <- dfKmAnalysedStep1 %>%
  mutate(Prob_cond = (n_j - d_j)/n_j,
         survival = cumprod(Prob_cond))
dfKmAnalysedStep2 %>% knitr::kable(booktabs = TRUE)
```

time	n_j	d_j	Prob_cond	survival
0	5	0	1.0000000	1.0000000
10	5	1	0.8000000	0.8000000
15	4	0	1.0000000	0.8000000
20	3	1	0.6666667	0.5333333
22	2	0	1.0000000	0.5333333
30	1	0	1.0000000	0.5333333

En pratique (4)

time	n_j	d_j	Prob_cond	survival
0	5	0	1.0000000	1.0000000
10	5	1	0.8000000	0.8000000
15	4	0	1.0000000	0.8000000
20	3	1	0.6666667	0.5333333
22	2	0	1.0000000	0.5333333
30	1	0	1.0000000	0.5333333



Exercice

Construisez l'estimateur de KM :

subject	time	event
1	2	0
2	8	1
3	10	1
4	14	0
5	16	1

Solution

subject	time	event
1	2	0
2	8	1
3	10	1
4	14	0
5	16	1

time	n_j	d_j	Prob_cond	survival
0	5	0	1.0000000	1.00
8	4	1	0.7500000	0.75
10	3	1	0.6666667	0.50
16	1	1	0.0000000	0.00

Intervalles de confiance

Formule de Greenwood

Formule de Rothman (++)

Log-rank

Fin

Questions ?