UER Modélisation

Survie

Thomas Ferté

26/02/2022

Rappels

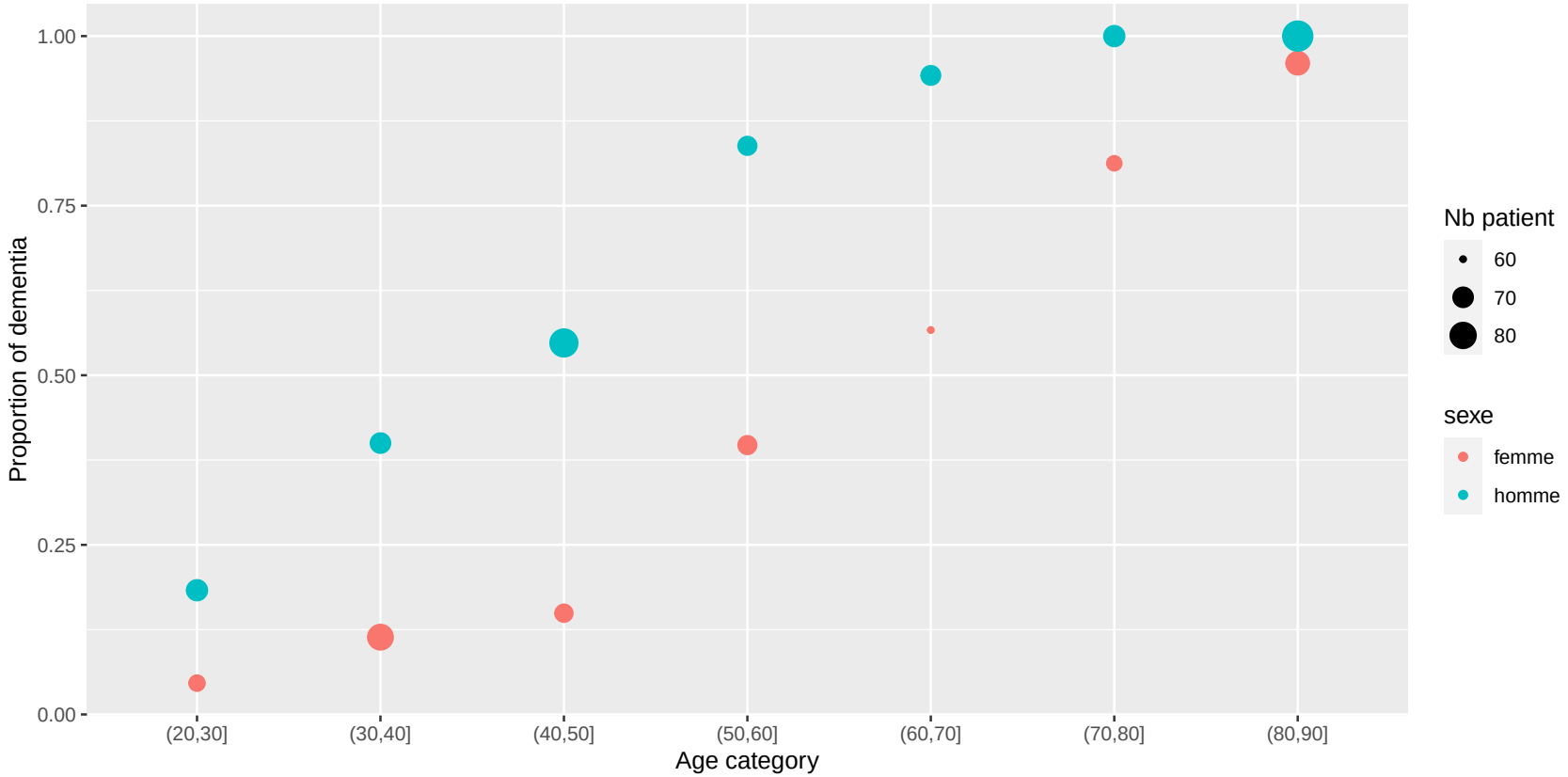
Ecrivez le modèle correspondant

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



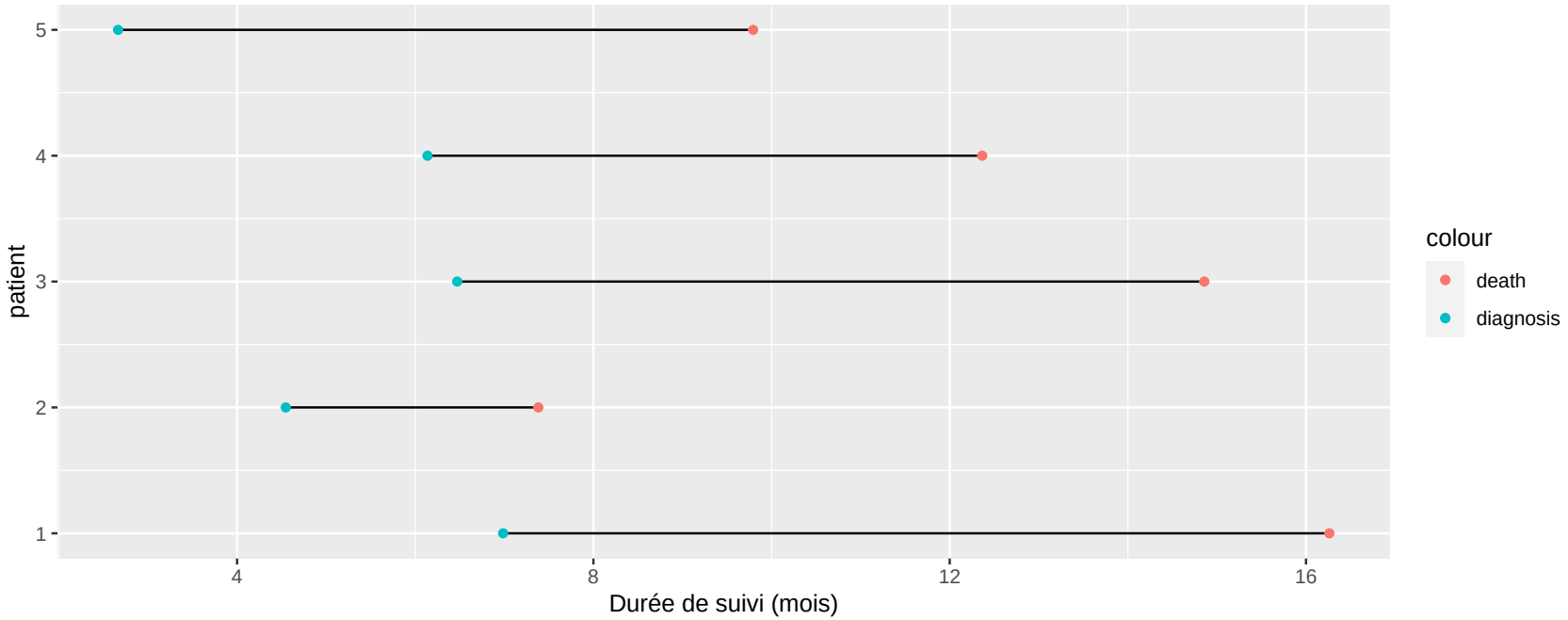
Solution

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

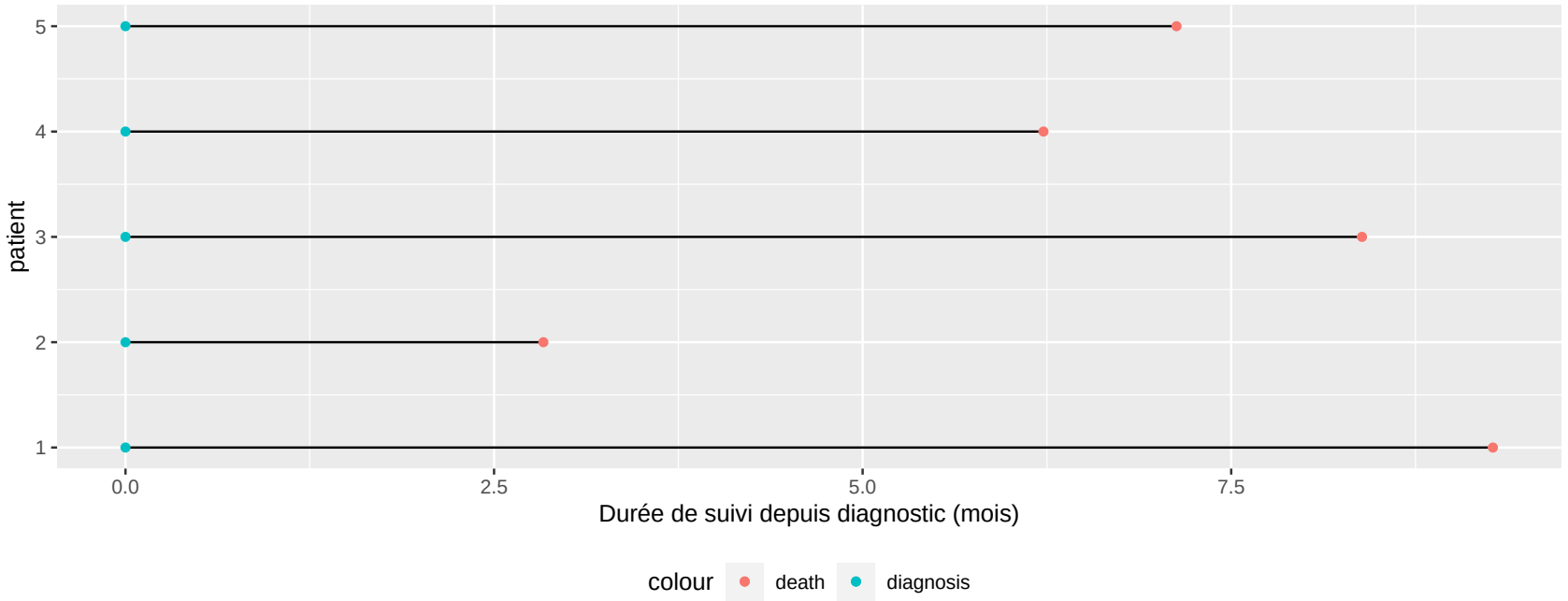
Intuition

Diagnostique et décès

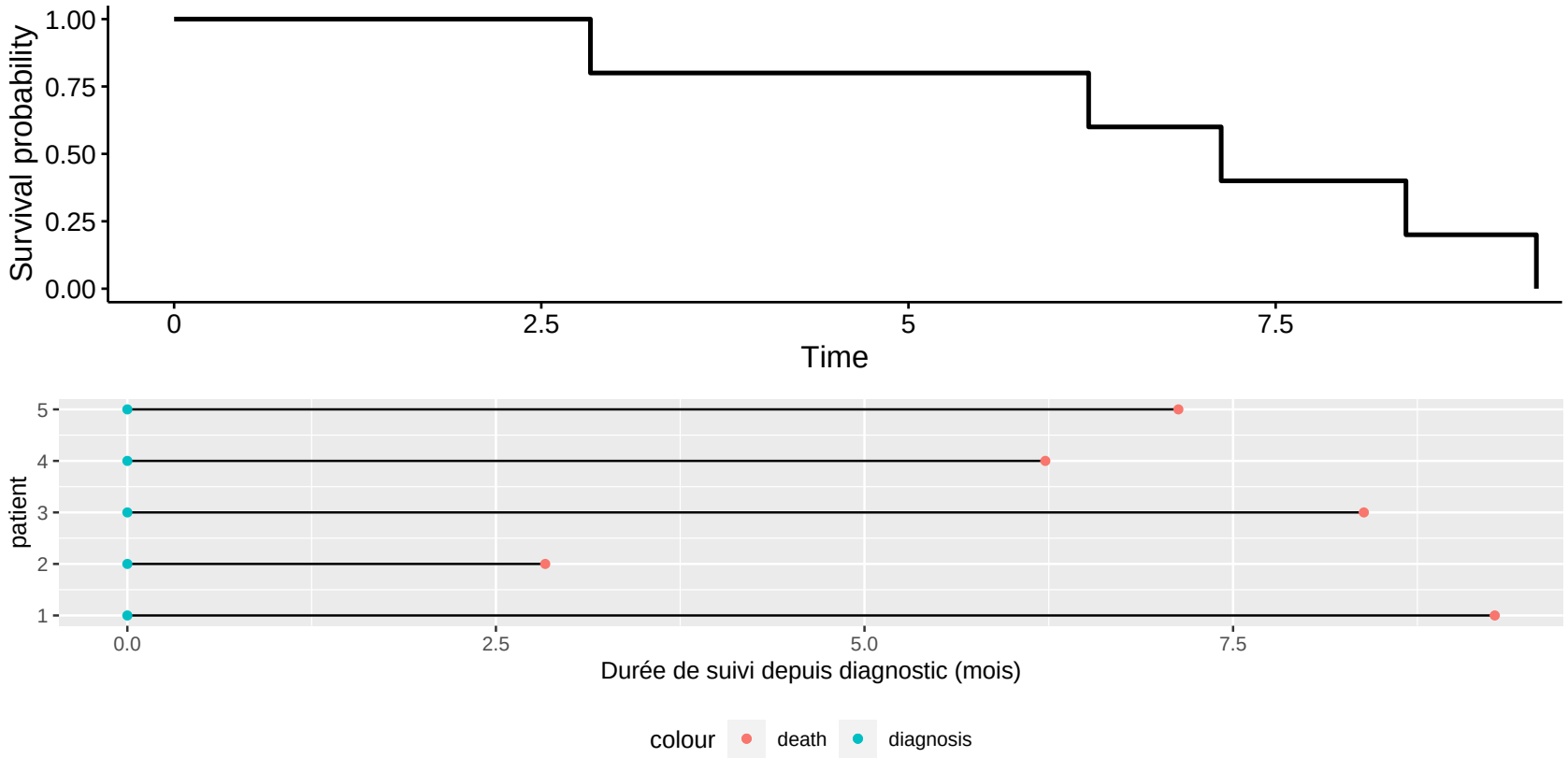
On s'intéresse au lien entre le diagnostic d'un cancer et le décès d'un patient pour cela on recueil les données de plusieurs patients :



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 :

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

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

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

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

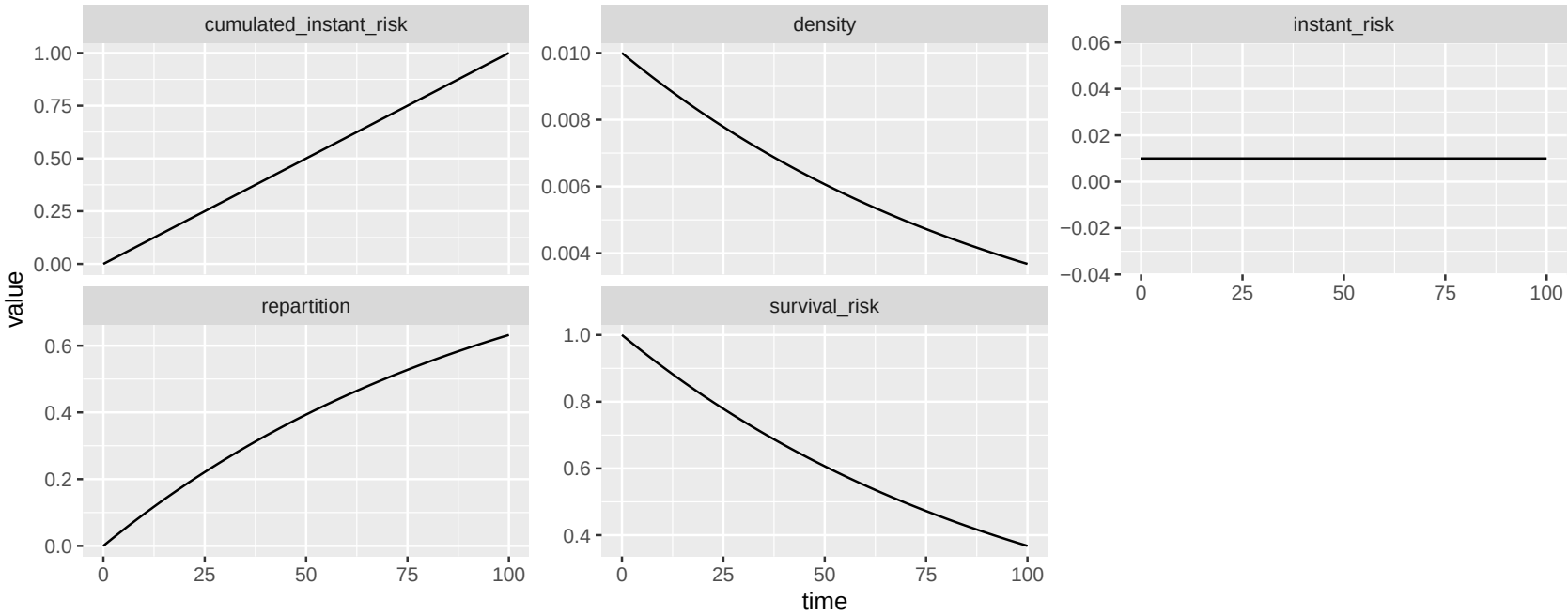
Exercice - Solution

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

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

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

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



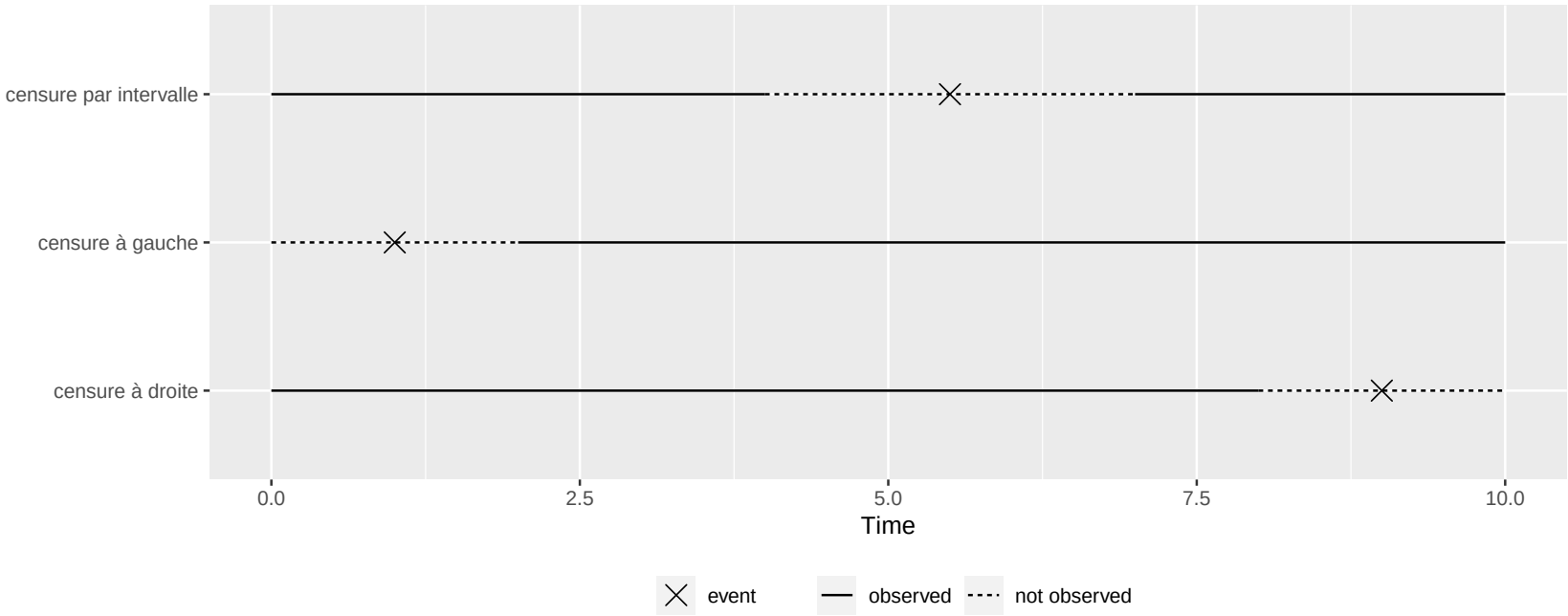
Censure et troncature

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

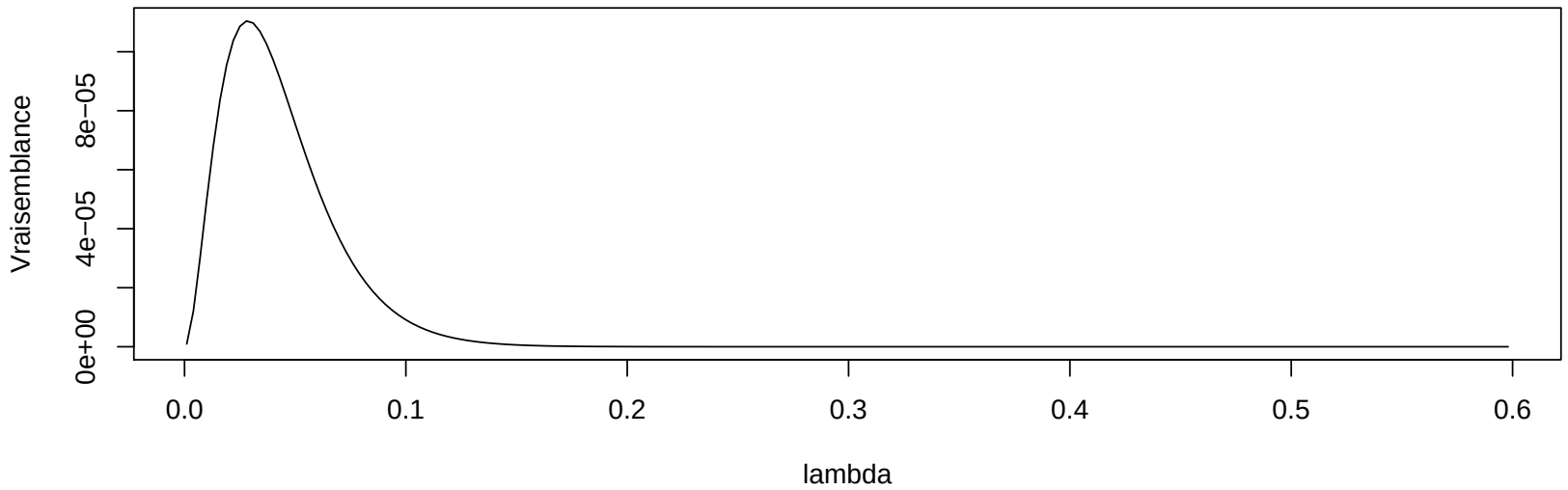
Parmi ces deux propositions, quelle valeur de λ vous paraît la plus probable ?

- 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

- d_j : nombre de sujets subissant l'événement au temps t_j
- n_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

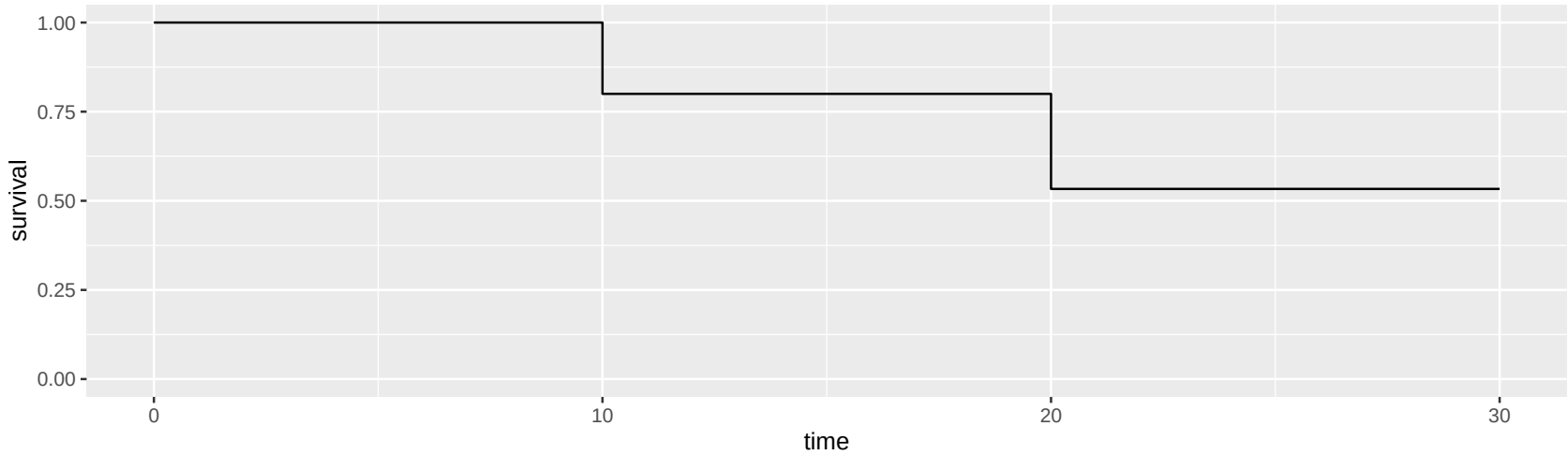
En pratique (3)

```
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

Intuition

Objectif : comparer deux (ou plus) courbes de survie

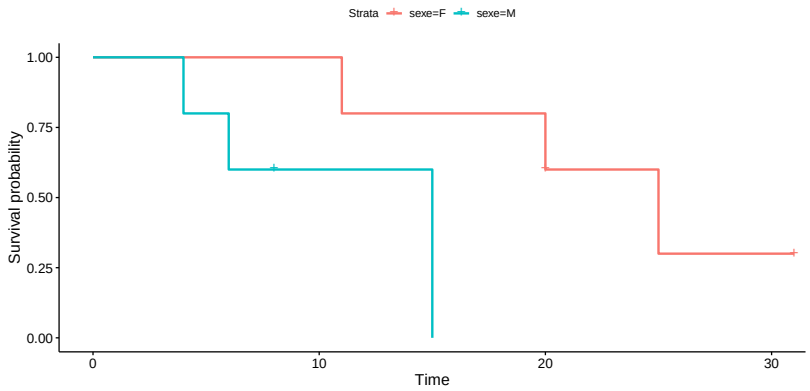
Sous H0 (pas de différence), le nombre attendu d'événement à un instant j dans chacun des groupes est similaire au nombre d'événement dans l'échantillon pondéré par le nombre d'individu dans chaque groupe.

On va comparer ce nombre attendu au nombre observé. Si la différence est trop grande alors on conclut à une différence significative.

Suit une loi du Chi-2 à $g-1$ où g est le nombre de groupe (e.g $ddl = 1$ si 2 groupes)

En pratique (1)

patient	sexe	time	died
1	M	4	1
2	M	6	1
3	M	8	0
4	F	11	1
5	M	15	1
6	M	15	1
7	F	20	1
8	F	20	0
9	F	25	1
10	F	31	0



En pratique (2)

time	Male_at_risk	Female_at_risk	Male_deaths	Female_deaths	Deaths
4	5	5	1	0	1
6	4	5	1	0	1
11	2	5	0	1	1
15	2	4	2	0	2
20	0	4	0	1	1
25	0	2	0	1	1

En pratique (3)

$$Expected\_death\_male = Deaths \times \frac{Male\_at\_risk}{Male\_at\_risk + Female\_at\_risk}$$

time	Male_at_risk	Female_at_risk	Male_deaths	Female_deaths	Deaths	Exp_deaths_male	Exp_deaths_female
4	5	5	1	0	1	0.5000000	0.5000000
6	4	5	1	0	1	0.4444444	0.5555556
11	2	5	0	1	1	0.2857143	0.7142857
15	2	4	2	0	2	0.6666667	1.3333333
20	0	4	0	1	1	0.0000000	1.0000000
25	0	2	0	1	1	0.0000000	1.0000000

En pratique (4)

time	Male_at_risk	Female_at_risk	Male_deaths	Female_deaths	Deaths	Exp_deaths_male	Exp_deaths_female
4	5	5	1	0	1	0.5000000	0.5000000
6	4	5	1	0	1	0.4444444	0.5555556
11	2	5	0	1	1	0.2857143	0.7142857
15	2	4	2	0	2	0.6666667	1.3333333
20	0	4	0	1	1	0.0000000	1.0000000
25	0	2	0	1	1	0.0000000	1.0000000

$$\mathcal{X}^2 = \sum_{group} \left(\frac{(\sum observed - \sum expected)^2}{\sum expected} \right)$$

$$\begin{aligned} \mathcal{X}^2 &= \sum_{group} \left(\frac{(\sum observed - \sum expected)^2}{\sum expected} \right) \\ &= \frac{(4 - 1.897)^2}{1.897} + \frac{(3 - 5.103)^2}{5.103} \\ &= 3.199 \end{aligned}$$

Cox

Un modèle de régression

Modèle à risque proportionnel

$$\alpha(t, Z) = \alpha_0(t) exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + ... + \beta_p X_{ip})$$

A noter l'absence de β_0 "remplacé" par $\alpha_0(t)$

Exercice

$$\alpha(t, Z) = \alpha_0(t) exp(\beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + ... + \beta_p X_{ip}$$

Soit un modèle univarié évaluant le risque de décès en fonction du bras de traitement (0: placebo, 1: traitement).

Ecrivez le risque instantané de faire l'événement chez un patient prenant un placebo, idem chez un patient prenant le traitement.

Déduisez en le risque relatif instantané de décéder chez les patient prenant le traitement par rapport à ceux prenant le placebo.

Solution

Modèle : $\alpha(t, Z) = \alpha_0(t) exp(\beta_1 Traitement_{i1})$

Patient j dans le groupe placebo : $\alpha(t, Z_j) = \alpha_0(t) exp(0) = \alpha_0(t)$

Patient k dans le groupe traitement : $\alpha(t, Z_k) = \alpha_0(t) exp(\beta_1)$

Rapport de risque : $HR = RR = \frac{\alpha_0(t) exp(\beta_1)}{\alpha_0(t)} = e^{\beta_1}$

Spécification du modèle

- Choix des variables : idem régression linéaire et logistique
- Variables catégorielles : idem régression linéaire et logistique
- Modification d'effet : idem régression linéaire et logistique

Vraisemblance partielle

Soit $t_1, \ldots, t_k$ les temps d'événements (décès) en considérant qu'il n'y a qu'un seul événement à chaque temps.

Chaque individu i a un risque instantané de faire l'événement qui dépend du temps et de ses covariables $\alpha_i(t_i, Z_i)$.

On peut écrire la vraisemblance telle que :

$$
\begin{aligned}
L_i(\beta) &= P(\text{individu j fait l'évenement} | \text{un des individus a fait l'événement}) \\
&= \frac{P(\text{individu j fait l'évenement} | \text{à risque à l'instant } t_j)}{\sum P(\text{individus fassent l'événement} | \text{à risque à l'instant } t_j)} \\
&= \frac{\alpha_0(t_j) exp(\beta_1 X_j)}{\sum \alpha_0(t_j) exp(\beta_1 X_l)} \\
&= \frac{\alpha_0(t_j) exp(\beta_1 X_j)}{\alpha_0(t_j) \sum exp(\beta_1 X_l)} \\
&= \frac{exp(\beta_1 X_j)}{\sum exp(\beta_1 X_l)}
\end{aligned}
$$

Donc pas besoin d'estimer $\alpha_0(t)$!!!

Intervalle de confiance

$$IC : exp([\widehat{\beta}_j \pm z_{\alpha/2}\sqrt{\widehat{var}(\widehat{\beta}_j)}])$$

Tests statistiques

- Test global : Rapport de vraisemblance (+++), Wald, Score
- Apport d'une variable : Wald (+++), Rapport de vraisemblance, Score
- Apport d'un ensemble de variables : Rapport de vraisemblance (+++), Wald, Score

Tests statistiques - Wald (un seul paramètre)

Soit $\widehat{\beta}_1$ l'estmateur du coefficient β_1 par le modèle et $SE_{\widehat{\beta}_1}$ sont erreur standard associée alors la statistique de test de wald est définie comme :

$$Wald = \frac{\widehat{\beta}_1}{SE_{\widehat{\beta}_1}}$$

et suit une loi du Chi-2 à 1 ddl.

Tests statistiques - Log-vraisemblance (comparaison de modèle)

Soit $m2$ le modèle complet et $m1$ le modèle restreint, le rapport de vraisemblance est défini comme :

$$RV = 2 \times (loglik(m2) - loglik(m1))$$

Dans ce cas RV suit une loi du Ch-2 avec un ddl égal à la différence du nombre de paramètres (β) entre les deux modèles.

Tests statistiques - Score (un seul paramètre)

Soit β le paramètre du modèle de cox à tester. Soit $U(\beta)$ la dérivée première de la vraisemblance du modèle selon ce paramètre et $I(\beta)$ l'opposée de l'espérance de la dérivée seconde de la vraisemblance de ce paramètre. Alors la statistique du score est définie telle que :

$$Score = \frac{U(\beta)^2}{I(\beta)}$$

et suit une loi du Chi-2 à 1 ddl

Variables explicatives dépendantes du temps

Introduction dans le modèle de variables dépendantes du temps

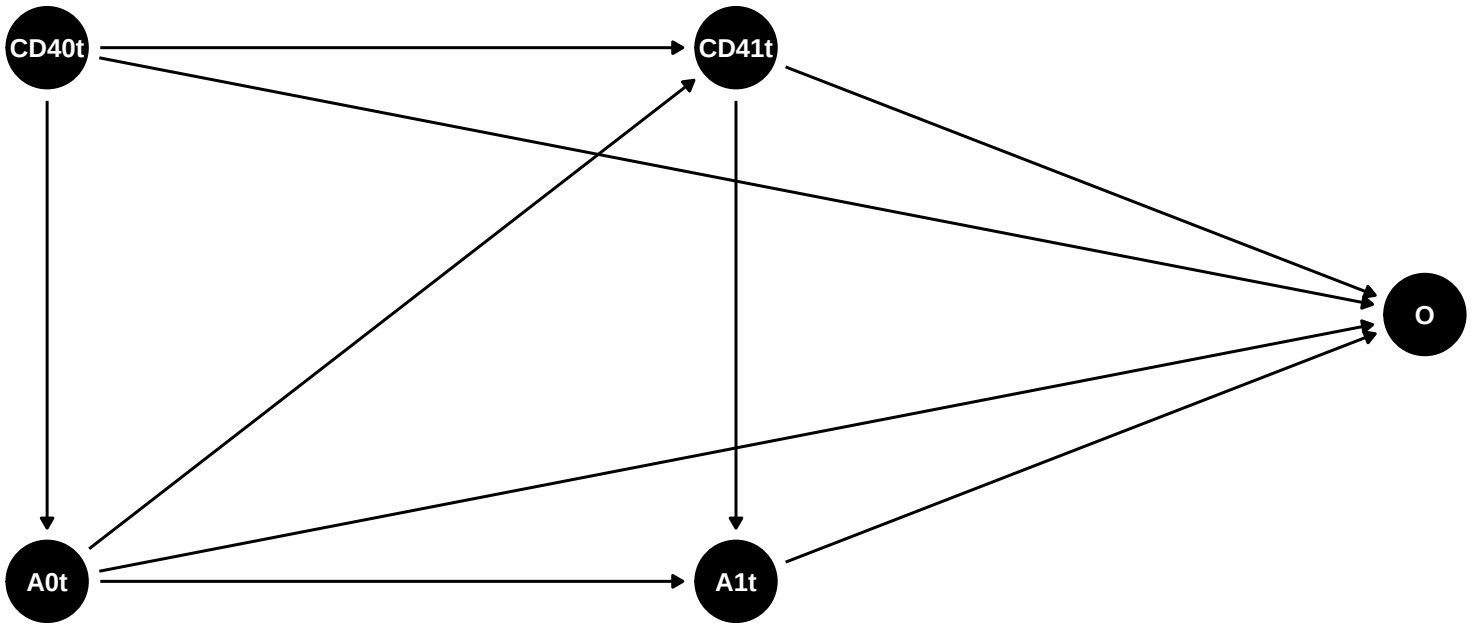
$\alpha(t) = \alpha_0(t)exp(\beta_1 X(t))$

L'effet de la variable reste le même mais celle-ci change au cours du temps.

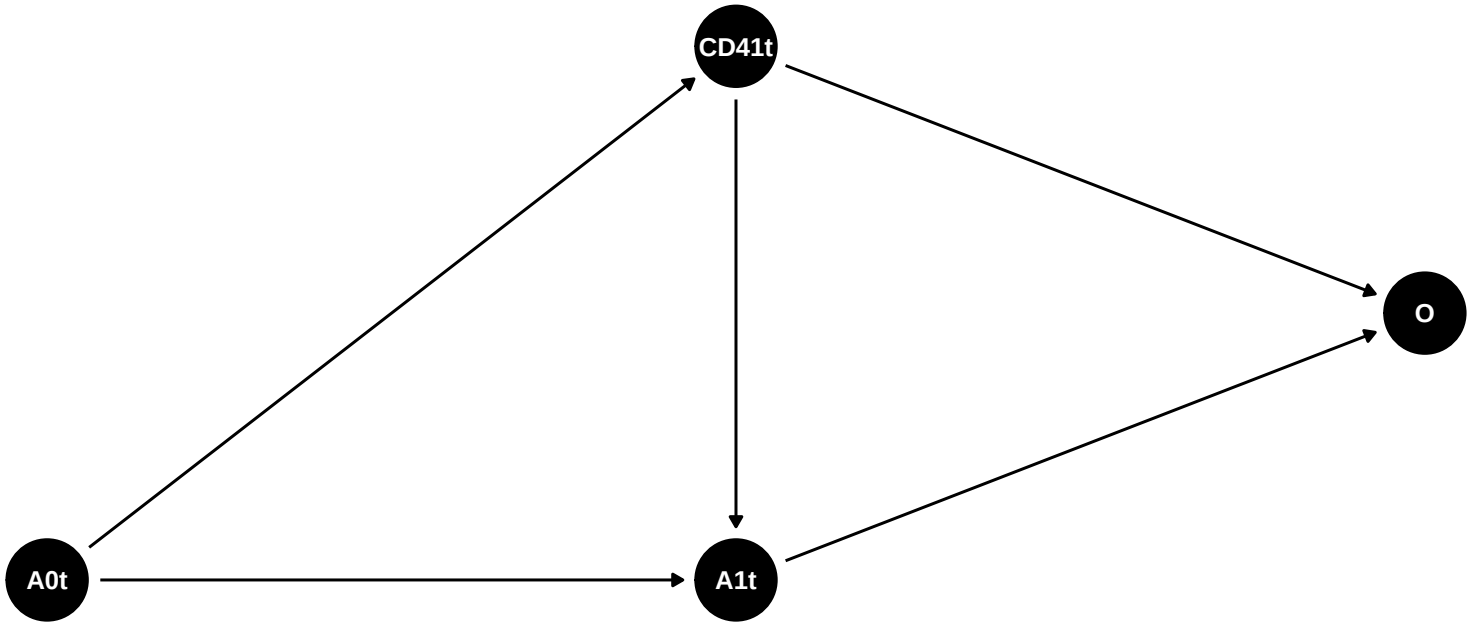
Trop cool . . . mais difficile à utiliser en épidémio

Variables explicatives dépendantes du temps - challenge (1)

Prenons un traitement anti-rétroviral (VIH) qui change au cours du temps $A(t) = \{0, 1\}$ dont l'indication dépend du nombre de CD4 à l'instant t noté $CD4(t)$. On s'intéresse au risque de survenue d'une infection opportuniste O. On peut représenter le problème sous la forme suivante :



Variables explicatives dépendantes du temps - challenge (2)



$CD4(1)$ est à la fois :

- Un facteur de confusion entre $A(1)$ et O
- Un médiateur d'effet entre $A(0)$ et O

On ne peut donc ni ajuster sur cette variable, ni ne pas ajuster

Variables explicatives dépendantes du temps - challenge (3)

Les variables explicatives dépendantes du temps sont réservées à des variables **exogènes** (i.e une variable dont la valeur ne peut être influencée par a survenue de l'événement ou par un facteur modifiant le risque de survenue) par exemple :

- Météo
- Pollution
- Politiques publiques

Pour des variables dites **endogènes** il faudra se tourner vers d'autres modèles (e.g marginal structural model)

Hypothèses du modèle

- Log-linéarité : polynômes fractionnaires
- Proportional Hazards assumption : test résidus de Schoenfeld

Log-linéarité

- Variable continue en catégorielle et comparaison avec la variable en continu
- Polynômes fractionnaires (package mfp)

$S = \{-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2, 3\}$ avec 0 défini comme $ln(x)$

Polynôme degré 1 : X^p avec p choisi dans S

Polynôme degré 2 : $X^{p1} + X^{p2}$ avec $p1$ et $p2$ choisi dans S

Proportional Hazards assumption : test résidus de Schoenfeld

Un test par variable explicative du modèle.

Pour chaque variable p et pour chaque sujet i décédé ou perdu de vue au temps T_i, on va comparer la valeur observée de la variable X_i à la valeur attendue de cette variable par le modèle de Cox $\widehat{X}_i$ pour un individu décédé ou perdu de vue à T_i.

$Schoenfeld = X_i - \widehat{X}_i$

Il faut vérifier (gaphiquement ou via un test statistique) l'absence de corrélation entre le temps et les résidus.

Que faire quand l'hypothèse n'est pas vérifiée ?

- Interaction avec le temps
- Stratification
- Rien

Interaction avec le temps

- Interaction avec le temps en continu

$$\alpha(t) = \alpha_0(t) exp(\beta_1 X_i + \beta_2 X_i \times t)$$

- Interaction avec le temps en classe

expemple: On crée une indicatrice Z_{1i} qui vaut 1 si $t < 30$ et 0 sinon

$$\alpha(t) = \alpha_0(t) exp(\beta_1 X_i * Z_{1i} + \beta_2 X_i * (1 - Z_{1i}))$$

Dans ce cas β_1 représente l'effet de la variable avant 30 et β_2 après 30

Stratification (exemple sur le centre)

On évalue l'effet d'un traitement A en tenant compte de l'effet centre C (2 centres) :

$$\alpha(t) = \alpha_0(t) exp(\beta_1 A + \beta_2 C)$$

Une alternative est de stratifier le modèle de Cox sur le centre :

$$\alpha(t) = \alpha_{0C}(t) exp(\beta_1 A)$$

L'effet centre est pris en compte et il peut varier au cours du temps. Par contre on n'estime plus l'effet du centre dans le modèle.

Ne rien faire

On peut choisir de simplifier le modèle en négligeant cette interaction avec le temps.

Attention à ne pas faire ça si on a un changement qualitatif de la relation (e.g effet protecteur puis délétère)

Fin

Questions ?