

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

# Extensions du modèle de Cox

Yohann.Foucher@univ-nantes.fr

Master 2 - Modélisation en Pharmacologie Clinique et Epidémiologie



1. Introduction
2. Le modèle de Cox stratifié
3. Les modèles à risques compétitifs
4. Les modèles de fragilité
5. Les modèles de survie relative (additif)

## Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

## 1. Introduction

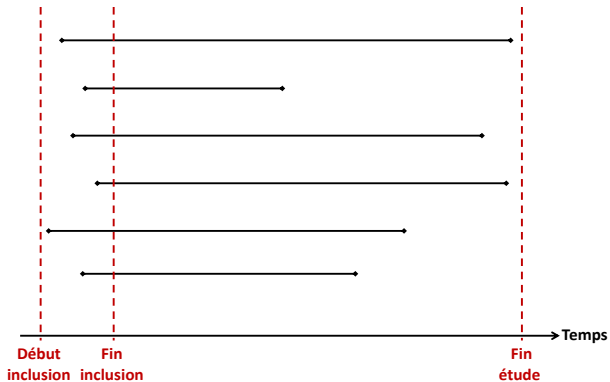
## 2. Le modèle de Cox stratifié

## 3. Les modèles à risques compétitifs

## 4. Les modèles de fragilité

## 5. Les modèles de survie relative (additif)

- Variable à expliquer = Temps d'apparition d'un événement ( $T$ )



- Variable à expliquer quantitative → Régression linéaire

## Introduction

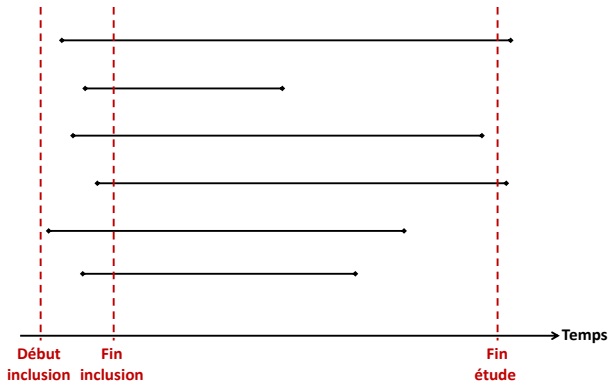
Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Variable à expliquer = Temps d'apparition d'un événement ( $T$ )



- Censure à droite des trajectoires des patients 1 et 4

## Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

Sujet	Sexe	Age	Temps	Evt
1	1	15	32	0
2	0	25	13	1
3	1	74	25	1
4	0	63	26	0
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
N	.	.	.	.

- Régression linéaire : impossible car la variable quantitative est incomplète
- Régression logistique : impossible car l'observation binaire dépend du temps de suivi (différent selon les individus)

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

Sujet	Sexe	Age	Temps	Evt
1	1	15	32	0
2	0	25	13	1
3	1	74	25	1
4	0	63	26	0
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
N	.	.	.	.

- Régression linéaire : impossible car la variable quantitative est incomplète
- Régression logistique : impossible car l'observation binaire dépend du temps de suivi (différent selon les individus)

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

Sujet	Sexe	Age	Temps	Evt
1	1	15	32	0
2	0	25	13	1
3	1	74	25	1
4	0	63	26	0
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
N	.	.	.	.

- Régression linéaire : impossible car la variable quantitative est incomplète
- Régression logistique : impossible car l'observation binaire dépend du temps de suivi (différent selon les individus)



## Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

## Nécessité de modèles spécifiques aux données de survie :

- Quantité centrale : probabilité de survie
- $S(t) = Pr(T > t)$ 
  - Estimateur de Kaplan et Meier, où  $T$  est la v.a. du temps de survie
  - Modèles à risques proportionnels pour prendre en compte plusieurs facteurs explicatifs
  - Cas particulier du modèle semi-paramétrique de Cox

- La fonction de densité de probabilité  $f(t)$  représente la limite de probabilité que l'événement se produise au temps  $t$ .

$$f(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} Pr(t \leq T < t + \Delta t) / \Delta t$$

- La fonction de survie  $S(t)$  est la probabilité que l'événement se produise après  $t$ .

$$S(t) = Pr(T > t) = \int_t^{\infty} f(u) du$$

- La fonction de répartition  $F(t)$  est la probabilité que l'événement se produise avant  $t$ .

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

- La fonction de risque instantanée  $h(t)$  représente la limite de probabilité que l'événement se produise au temps  $t$  sachant qu'il ne s'est pas produit avant.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t) / \Delta t = f(t) / S(t)$$

- La fonction de risque cumulée  $H(t)$ .

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

- Quelques propriétés importantes :
  - $S(t) = \exp(-H(t)) = \exp(-\int_0^t h(u) du)$
  - $S(t) \in [0, 1]$ , c'est une probabilité...
  - $h(t) > 0$ , l'événement est unique et sans retour : on ne ressuscite pas... Le décès est souvent l'événement étudié en médecine, d'où le terme survie.

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

- La Vraisemblance,  $\ell$ , représente la probabilité d'observer l'échantillon.
- Soit  $N$  individus **indépendants** inclus dans l'étude ( $i = 1, \dots, N$ ).
- Soit  $t_i$  le temps de suivi de l'individu  $i$ .
- Soit  $\delta_i$  l'indicatrice de censure :  $\delta_i = 1$  si  $t_i$  correspond à un événement et  $\delta_i = 0$  si  $t_i$  correspond à une censure à droite.

Sujet	Sexe	Age	$t_i$	$\delta_i$
1	1	15	32	0
2	0	25	13	1
3	1	74	25	1
4	0	63	26	0
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
N	.	.	.	.

## Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Si tous les individus sont indépendants :

$$l = \prod_i^N \ell_i$$

- $\ell_i$  représente la probabilité d'observer l'individu  $i$
- $\ell_i$  est appelée contribution individuelle
- $\ell_i = f(t_i)$  si l'événement est observé au temps  $t_i$  ( $\delta_i = 1$ )
- $\ell_i = S(t_i)$  si le temps de survie est censuré au temps  $t_i$  ( $\delta_i = 0$ )

$$l = \prod_i^N \ell_i = \prod_i^N f(t_i)^{\delta_i} S(t_i)^{1-\delta_i} = \prod_i^N h(t_i)^{\delta_i} S(t_i)$$

## Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Principe fondamental : la fonction de risque n'est pas estimée
- Modèle semi-paramétrique :

$$h(t|x_1, \dots, x_p) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$$

- Partie non paramétrique (pas d'estimation)
- Partie paramétrique (fonction exponentielle d'un régresseur linéaire)

## Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Principe fondamental : la fonction de risque n'est pas estimée
- Modèle semi-paramétrique :

$$h(t|x_1, \dots, x_p) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$$

- **Partie non paramétrique (pas d'estimation)**
- Partie paramétrique (fonction exponentielle d'un régresseur linéaire)

## Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Principe fondamental : la fonction de risque n'est pas estimée
- Modèle semi-paramétrique :

$$h(t|x_1, \dots, x_p) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$$

- Partie non paramétrique (pas d'estimation)
- Partie paramétrique (fonction exponentielle d'un régresseur linéaire)



- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

- Soit  $t_1 < t_2 < \dots < t_r$  les différents temps observés pour les  $r$  individus ayant subi l'événement.
- On démontre que la probabilité conditionnelle que le sujet  $j$  subisse l'événement en  $t_j$  sachant qu'il est à risque au temps  $t_j$  parmi les individus à risque au même temps est égale à :

$$l_j = \frac{h(t_j | x_{1j}, \dots, x_{pj})}{\sum_{i:t_i \geq t_j} h(t_j | x_{1i}, \dots, x_{pi})}$$

$$l_j = \frac{h_0(t_j) \exp(\beta_1 x_{1j} + \dots + \beta_p x_{pj})}{\sum_{i:t_i \geq t_j} h_0(t_j) \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi})}$$

$$l_j = \frac{\exp(\beta_1 x_{1j} + \dots + \beta_p x_{pj})}{\sum_{i:t_i \geq t_j} \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi})}$$

- Ne dépend pas de  $h_0(t)$

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

En supposant les individus **indépendants**, le produit des contributions individuelles précédentes permet d'obtenir la vraisemblance partielle :

$$\ell = \prod_{j=1}^r \frac{\exp(\beta_1 x_{1j} + \dots + \beta_p x_{pj})}{\sum_{i: t_i \geq t_j} \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi})}$$

La maximisation de cette fonction permet d'estimer l'effet de facteurs sur le temps de survie, sans avoir à estimer la distribution de ce dernier.

## Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Si risques non proportionnels :
  - Approche stratifiée
  - Variable dont l'effet dépend du temps
- Si plusieurs événements simultanés (rechute, décès) :
  - Modèles à risques compétitifs
- Si les individus ne sont pas indépendants :
  - Modèles de fragilité
- Si étude de la mortalité, comment ne pas prendre en compte les décès indépendants de la pathologie étudiée ?
  - Modèle de survie relative

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

## 1. Introduction

## 2. Le modèle de Cox stratifié

## 3. Les modèles à risques compétitifs

## 4. Les modèles de fragilité

## 5. Les modèles de survie relative (additif)

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Stratification sur une variable catégorielle
  - Exemple classique : le centre hospitalier lors d'un essai clinique multicentrique
- La fonction de risque de base est différente dans chaque strate
  - Permet d'ajuster sur une covariable sans avoir à mesurer son effet
- Les coefficients de régression associés aux autres variables sont identiques dans chaque strate
- Supposons  $K$  strates ( $k = 1, 2, \dots, K$ ), le modèle relatif à la  $k$ ième strate s'écrit :

$$h_k(t|x_1, \dots, x_p) = h_{0k}(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$$

- Modèle de Cox classique :

$$\log(\varphi l) = \sum_{j=1}^r \log \left( \frac{\exp(\beta_1 x_{1j} + \dots + \beta_p x_{pj})}{\sum_{i: t_i \geq t_j} \exp(\beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_p x_{pi})} \right)$$

- Cette somme peut donc être très simplement réorganisée par strate.
- Calcul de la vraisemblance partielle par strate  $\varphi l_k$ .
- La vraisemblance partielle d'un modèle de Cox stratifié est alors le produit des  $\varphi l_k$  :

$$\log(\varphi l) = \sum_{k=1}^K \log(\varphi l_k)$$

$$h_k(t|x_1, \dots, x_p) = h_{0k}(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$$

- Identique au modèle de Cox pour toutes les autres covariables
  - $HR_{x_1=a+1/x_1=a} = \exp(\beta_1)$
- Aucune mesure de l'effet de la variable de stratification (la fonction de risque de base n'est pas estimée).
- La stratification est souvent utilisée dans 2 situations
  - Une variable ne respecte pas l'hypothèse de proportionnalité et la mesure de son association avec la survie n'est pas nécessaire.
  - Evaluer l'association de cette variable avec la survie n'est pas éthique ou interprétable (centres hospitaliers, etc.)
- Pb : diminution de la puissance du modèle avec le nombre de strates

- Etude du cancer du poumon.
- Essai clinique sur 137 hommes (traitement par chimiothérapie vs. standard).
- Temps étudié = Délai entre le début du traitement et le décès du patient.
- 6 variables explicatives mesurées à l'inclusion :
  - Type de la cellule (sqamous cell, large cell, small cell and adenocarcinoma)
  - Score de Karnofsky
  - Délai entre diagnostic et traitement (en mois)
  - Age (en années)
  - Thérapie antérieure (yes/no)
  - Traitement (chemotherapy vs. sandard)

Objectif : Evaluer l'effet du médicament en ajustant sur les facteurs de confusion



- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> library(survival)
> veteran[1:10,]
```

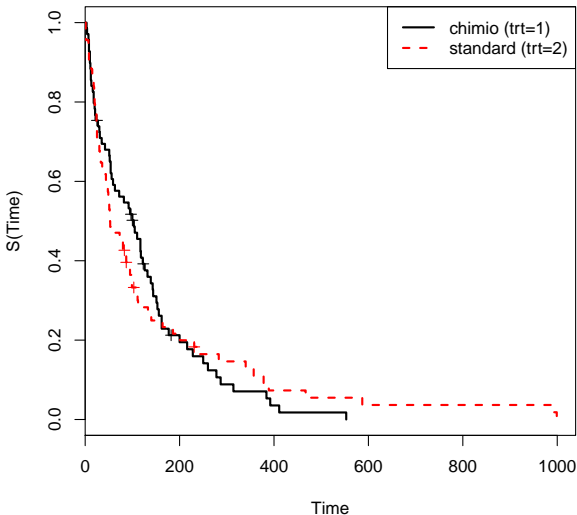
	trt	celltype	time	status	karno	diagtime	age	prior
1	1	squamous	72	1	60	7	69	0
2	1	squamous	411	1	70	5	64	10
3	1	squamous	228	1	60	3	38	0
4	1	squamous	126	1	60	9	63	10
5	1	squamous	118	1	70	11	65	10
6	1	squamous	10	1	20	5	49	0
7	1	squamous	82	1	40	10	69	10
8	1	squamous	110	1	80	29	68	0
9	1	squamous	314	1	50	18	43	0
10	1	squamous	100	0	70	6	70	0

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> f <- survfit(Surv(time, status) ~ trt,  
+ data = veteran)  
> plot(f, ylab="S(Time)",  
+ col=1:2, lwd=2, lty=1:2, xlab="Time")  
> legend("topright", c("chimio (trt=1)", "standard (trt=2)"),  
+ col=1:2, lty=1:2, lwd=2)
```

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)



Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

```
> survdiff(Surv(time, status) ~ trt,  
+ data = veteran)
```

Call:

```
survdiff(formula = Surv(time, status) ~ trt, data = veteran)
```

	N	Observed	Expected	(O-E) <sup>2</sup> /E	(O-E) <sup>2</sup> /V
trt=1	69	64	64.5	0.00388	0.00823
trt=2	68	64	63.5	0.00394	0.00823

Chisq= 0 on 1 degrees of freedom, p= 0.928

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> t.test(veteran$age[veteran$strtr==1], veteran$age[veteran$strtr==2])
```

### Welch Two Sample t-test

```
data: veteran$age[veteran$strtr == 1] and veteran$age[veteran$strtr == 2]  
t = -0.8937, df = 134.827, p-value = 0.3731  
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
95 percent confidence interval:  
 -5.174206  1.953405  
sample estimates:  
mean of x mean of y  
 57.50725  59.11765
```

Nous ne sommes pas en mesure de montrer une différence significative de l'âge moyen entre les deux bras de traitement

```
> t.test(veteran$karno[veteran$trt==1], veteran$karno[veteran$trt==2])
```

### Welch Two Sample t-test

```
data: veteran$karno[veteran$trt == 1] and veteran$karno[veteran$trt == 2]  
t = 0.3712, df = 132.165, p-value = 0.7111  
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
95 percent confidence interval:  
 -5.525231  8.078087  
sample estimates:  
mean of x mean of y  
 59.20290  57.92647
```

Nous ne sommes pas en mesure de montrer une différence significative du score moyen entre les deux bras de traitement

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> t.test(veteran$diagtime[veteran$trt==1], veteran$diagtime[veteran$trt==2])
```

### Welch Two Sample t-test

```
data: veteran$diagtime[veteran$trt == 1] and veteran$diagtime[veteran$trt == 2]  
t = -0.1342, df = 121.093, p-value = 0.8934  
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
95 percent confidence interval:  
 -3.856534  3.366764  
sample estimates:  
mean of x mean of y  
 8.652174  8.897059
```

Nous ne sommes pas en mesure de montrer une différence significative du temps moyen depuis le diagnostic entre les deux bras de traitement

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> veteran$prior <- 1*(veteran$prior!=0)
> table(veteran$trt, veteran$prior==0)
```

	FALSE	TRUE
1	21	48
2	19	49

```
> chisq.test(veteran$trt, veteran$prior==0)
```

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data: veteran\$trt and veteran\$prior == 0  
X-squared = 0.0177, df = 1, p-value = 0.8942

Nous ne sommes pas en mesure de montrer une différence significative des proportions de patient avec un traitement antérieur en fonction des deux bras de traitement



- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> table(veteran$trt, veteran$celltype)
```

	squamous	smallcell	adeno	large
1	15	30	9	15
2	20	18	18	12

```
> chisq.test(veteran$trt, veteran$celltype)
```

Pearson's Chi-squared test

```
data: veteran$trt and veteran$celltype  
X-squared = 7.0407, df = 3, p-value = 0.07061
```

Nous ne sommes pas en mesure de montrer une différence significative des proportions des différents types de cancer en fonction des deux bras de traitement

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Pas de mise en évidence de déséquilibres.
- Tests statistiques non-adaptés pour un essai thérapeutique randomisé.
- Ajustements forcés car sur les 5 facteurs explicatifs pour montrer un effet indépendant du traitement.

# Cancer du poumon

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> summary(fit.cox.ph<-coxph(Surv(time, status)~ trt + karno +
+ diagtime + age + celltype + prior, data = veteran))$coef
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
trt	2.946028e-01	1.3425930	0.207549604	1.419433313	1.557727e-01
karno	-3.281533e-02	0.9677173	0.005507757	-5.958020093	2.553121e-09
diagtime	8.132051e-05	1.0000813	0.009136062	0.008901046	9.928981e-01
age	-8.706475e-03	0.9913313	0.009300299	-0.936149992	3.491960e-01
celltypesmallcell	8.615605e-01	2.3668512	0.275284474	3.129709606	1.749792e-03
celltypeadeno	1.196066e+00	3.3070825	0.300916994	3.974738536	7.045662e-05
celltypelarge	4.012917e-01	1.4937529	0.282688638	1.419553530	1.557377e-01
prior	7.159360e-02	1.0742187	0.232305384	0.308187441	7.579397e-01

>

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> cox.zph(fit.cox.ph)
```

	rho	chisq	p
trt	-0.0273	0.1227	0.726104
karno	0.3073	13.0449	0.000304
diagtime	0.1491	2.9436	0.086217
age	0.1890	5.3476	0.020750
celltypesmallcell	0.0128	0.0261	0.871621
celltypeadeno	0.1424	2.9794	0.084329
celltypelarge	0.1712	4.1093	0.042649
prior	-0.1767	4.4714	0.034467
GLOBAL	NA	27.9972	0.000475

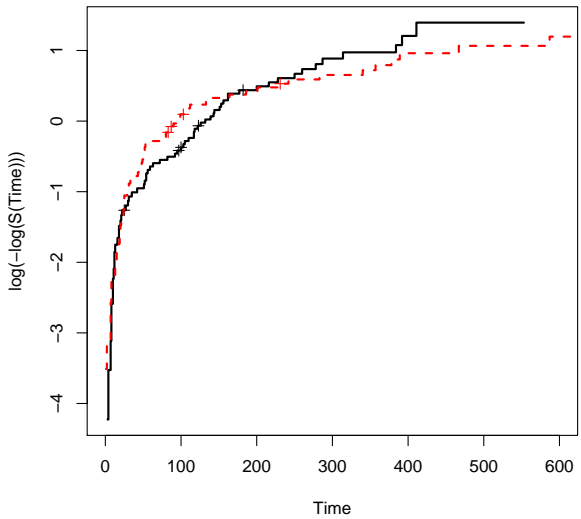
```
>
```

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> f <- survfit(Surv(time, status) ~ trt,  
+ data = veteran)  
> log.minus.log<-function(y)  
+ {  
+ log(-log(y))  
+ }  
> plot(f, fun=log.minus.log, ylab="log(-log(S(Time)))",  
+ col=1:2, lwd=2, lty=1:2, xlab="Time", xlim=c(0,600))
```

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)



Introduction

Le modèle de Cox  
stratifié

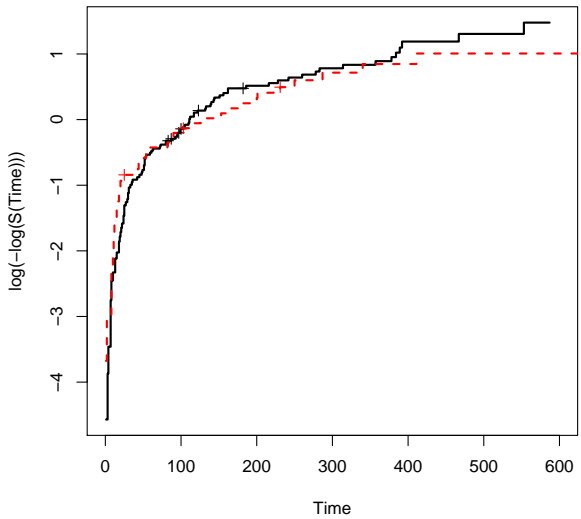
Les modèles à  
risques  
compétitifs

Les modèles de  
fragilité

Les modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> f <- survfit(Surv(time, status) ~ prior,  
+ data = veteran)  
> plot(f, fun=log.minus.log, ylab="log(-log(S(Time)))",  
+ col=1:2, lwd=2, lty=1:2, xlab="Time", xlim=c(0,600))
```

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)





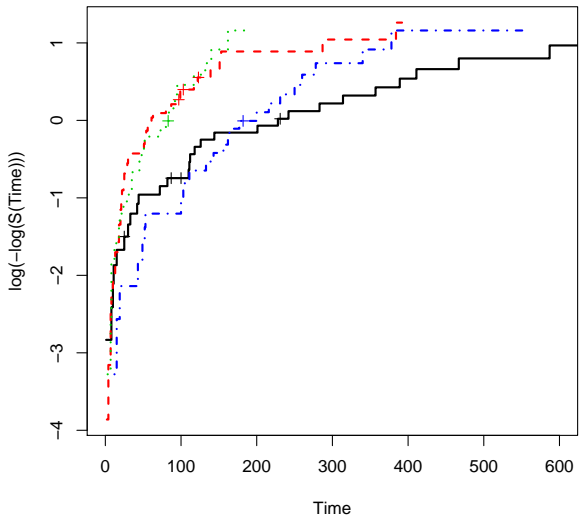
Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> f <- survfit(Surv(time, status) ~ celltype,
+ data = veteran)
> plot(f, fun=log.minus.log, ylab="log(-log(S(Time)))",
+ col=1:4, lwd=2, lty=1:4, xlab="Time", xlim=c(0,600))
```

# Cancer du poumon

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)



- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> veteran$strate <- paste(veteran$celltype, veteran$prior, sep=" ")
> veteran$strate[1:3]
```

```
[1] "squamous 0" "squamous 1" "squamous 0"
```

```
> summary(fit.cox.strat<-coxph(Surv(time, status)~ trt + karno +
+ diagtime + age + strata(strate), data = veteran))$coef
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
trt	0.2767831736	1.3188804	0.217242750	1.27407324	2.026375e-01
karno	-0.0375138613	0.9631811	0.006004547	-6.24757570	4.168722e-10
diagtime	-0.0009211821	0.9990792	0.010082940	-0.09136046	9.272062e-01
age	-0.0132757675	0.9868120	0.010229974	-1.29773233	1.943793e-01

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> cox.zph(fit.cox.strat)
```

	rho	chisq	p
trt	-0.0783	0.886	0.34669
karno	0.2601	8.901	0.00285
diagtime	0.0825	0.807	0.36916
age	0.1495	3.442	0.06355
GLOBAL	NA	10.503	0.03275

## Cancer du poumon

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```

> veteran$karno.c2 <- 1*(veteran$karno>quantile(veteran$karno, probs=0.33) &
+ veteran$karno<=quantile(veteran$karno, probs=0.66))
> veteran$karno.c3 <- 1*(veteran$karno>quantile(veteran$karno, probs=0.66))
> veteran$strate <- paste(veteran$strate, veteran$karno.c2,
+ veteran$karno.c3, sep=" ")
> fit.cox.strat<-coxph(Surv(time, status)~ trt +
+ diagtime + age + strata(strate), data = veteran)
> cox.zph(fit.cox.strat)

```

	rho	chisq	p
trt	-0.0777	0.812	0.367
diagtime	0.0429	0.167	0.683
age	0.1166	1.909	0.167
GLOBAL	NA	2.392	0.495

```
> summary(fit.cox.strat)
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(time, status) ~ trt + diagtime + age + strata(strate),  

      data = veteran)
```

```
n= 137, number of events= 128
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z )
trt	0.094827	1.099468	0.231294	0.410	0.682
diagtime	-0.001351	0.998650	0.010363	-0.130	0.896
age	-0.013791	0.986304	0.011326	-1.218	0.223

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
trt	1.0995	0.9095	0.6987	1.730
diagtime	0.9986	1.0014	0.9786	1.019
age	0.9863	1.0139	0.9647	1.008

```
Concordance= 0.575 (se = 0.14 )  

Rsquare= 0.011 (max possible= 0.901 )  

Likelihood ratio test= 1.5 on 3 df, p=0.6832  

Wald test = 1.51 on 3 df, p=0.6797  

Score (logrank) test = 1.52 on 3 df, p=0.6779
```

## Conclusions

- L'essai ne permet pas de montrer une différence significative de survie entre les patients des deux bras de traitement ( $p=0.682$ ).
- Plus précisément, les patients recevant le traitement standard ont environ 1.1 fois plus de risque de décès ( $IC95\%=[0.70, 1.73]$ ).

## Limites de la stratification

- Si variable non proportionnelle mais effet important à évaluer
  - Extension aux covariables dépendantes du temps
  - Voir cours de demain
- Si beaucoup de groupes avec peu d'individus au sein de chaque classe (familles, portées, etc.)
  - Introduction d'un terme aléatoire : modèle de fragilité
  - Voir plus loin

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

## 1. Introduction

## 2. Le modèle de Cox stratifié

## 3. Les modèles à risques compétitifs

## 4. Les modèles de fragilité

## 5. Les modèles de survie relative (additif)



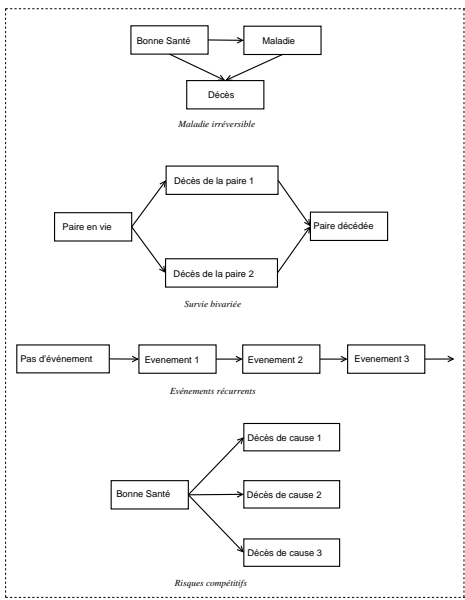


- Diagramme états/transitions
- 1 état transitoire et 1 état absorbant
- 1 transition

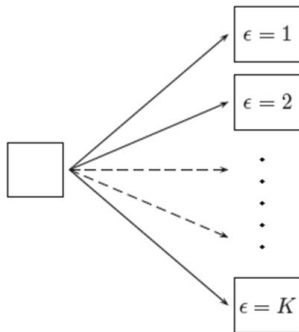
⇒ De nombreuses généralisations possibles

# Modèles à risques compétitifs

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)



- Soit  $K$  événements en compétition et mutuellement exclusifs
- Formellement, on étudie  $K$  variables aléatoires :  $T_1, T_2, \dots, T_k$
- Elles représentent respectivement les temps d'apparition des  $K$  événements



Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Patients présentant une gammopathie monoclonale \*
- Echantillon constitué de 241 patients
- Trois événements possibles : rechute du myélome, décès, autres.
- Plusieurs covariables collectées à l'inclusion : âge, sexe, créatinine, etc.

---

\*. Therneau, T and Grambsch, P. Modeling Survival Data : Extending the Cox Model Series : Statistics for Biology and Health. 1st ed. 2000.

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> names(mgus2)
```

```
[1] "id"      "time"    "status"  "event"   "age"     "sex"     "alb"     "creat"
[9] "hgb"     "mspike"
```

```
> mgus2[1:10,]
```

	id	time	status	event	age	sex	alb	creat	hgb	mspike
1	1	760	0	myeloma	79	female	2.8	1.2	11.5	2.0
2	1	760	0	other	79	female	2.8	1.2	11.5	2.0
3	1	760	1	death	79	female	2.8	1.2	11.5	2.0
4	2	2160	0	myeloma	76	female	3.1	1.0	13.3	1.8
5	2	2160	1	other	76	female	3.1	1.0	13.3	1.8
6	2	5441	1	death	76	female	3.1	1.0	13.3	1.8
7	3	277	0	myeloma	87	male	2.2	1.1	11.2	1.3
8	3	277	0	other	87	male	2.2	1.1	11.2	1.3
9	3	277	1	death	87	male	2.2	1.1	11.2	1.3
10	4	1815	0	myeloma	80	male	2.8	1.3	15.3	1.8

```
> dim(mgus2)
```

```
[1] 723 10
```

```
> dim(mgus2)[1]/3
```

```
[1] 241
```

```
>
```

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Approche la plus simple : l'effet des covariables est identique quelque soit l'événement étudié
- Pour l'événement  $k$ , on a :

$$h_k(t|X_1 = x_1, \dots, X_p = x_p) = h_{0k}(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$$

- Proche d'un modèle de Cox stratifié

# Gammopathie monoclonale

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> model.ini<-coxph(Surv(time, status) ~ sex + age + creat  
+ + strata(event) + cluster(id) , data=mgus2)  
> summary(model.ini)$coef
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se	z	Pr(> z )
sexfemale	-0.11696278	0.8896183	0.14319339	0.162348188	-0.720444	4.712517e-01
age	0.05211626	1.0534982	0.00724212	0.008491019	6.137810	8.366706e-10
creat	0.44814189	1.5654008	0.14138361	0.123092640	3.640688	2.719105e-04

```
>
```

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Approche plus réaliste : l'effet des covariables est différent selon l'événement étudié
- Pour l'événement  $k$ , on a :

$$h_k(t|X_1 = x_1, \dots, X_p = x_p) = h_{0k}(t) \exp(\beta_{1k}x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_px_p)$$

- Proche d'un modèle de Cox stratifié avec interaction entre covariable et strate



# Gammopathie monoclonale

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> summary( model<-coxph(Surv(time, status) ~ sex + age + creat
+ * strata(event) + cluster(id) , data=mgus2) )$coef
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	robust se
sexfemale	-0.13900206	0.8702262	0.14453071	0.159285310
age	0.05195717	1.0533306	0.00722884	0.008461552
creat	-0.44334961	0.6418828	0.76972305	0.648513011
creat:strata(event)event=other	0.51962662	1.6813997	1.23239205	0.914841218
creat:strata(event)event=death	0.94437937	2.5712171	0.78157236	0.629322045
	z	Pr(> z )		
sexfemale	-0.8726609	3.828479e-01		
age	6.1403833	8.232259e-10		
creat	-0.6836403	4.942023e-01		
creat:strata(event)event=other	0.5679965	5.700373e-01		
creat:strata(event)event=death	1.5006297	1.334514e-01		

>

$$h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + \beta_3 \text{creat} + \beta_4 \text{creat} \times \text{other} + \beta_5 \text{creat} \times \text{death})$$

- *other* = 1 si l'événement *k* est autre que la rechute ou le décès et 0 sinon.
- *death* = 1 si l'événement *k* est le décès et 0 sinon.

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

> `model$coef`

```

sexfemale                                age
-0.13900206                             0.05195717
      creat creat:strata(event)event=other
-0.44334961                             0.51962662
creat:strata(event)event=death
0.94437937
    
```

$$h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + \beta_3 \text{creat} + \beta_4 \text{creat} \times \text{other} + \beta_5 \text{creat} \times \text{death})$$

Relation entre la créat. et la rechute de myelome :

$$h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + \beta_3 \text{creat})$$

$$RR = \frac{h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + \beta_3(n + 1))}{h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + \beta_3 n)}$$

$$RR = \exp(-0.443350) = 0.641883$$

L'augmentation d'une unité de la créat. est associée à un risque de rechute divisé par 1.6 (multiplié par 0.6).

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

> `model$coef`

```

sexfemale                                age
-0.13900206                             0.05195717
creat creat:strata(event)event=other
-0.44334961                             0.51962662
creat:strata(event)event=death
0.94437937
    
```

$$h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + \beta_3 \text{creat} + \beta_4 \text{creat} \times \text{other} + \beta_5 \text{creat} \times \text{death})$$

Relation entre la créat. et le décès :

$$h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + (\beta_3 + \beta_5) \text{creat})$$

$$RR = \frac{h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + (\beta_3 + \beta_5)(n + 1))}{h_{0k}(t) \exp(\beta_1 \text{sex} + \beta_2 \text{age} + (\beta_3 + \beta_5)n)}$$

$$RR = \exp(-0.443350 + 0.944379) = 1.650419$$

L'augmentation d'une unité de la créat. est associée à un risque de décès multiplié par 1.6.

```
> lrs<-(-2*(model.ini$loglik[2]-model$loglik[2]))
> lrs
```

```
[1] 1.980604
```

```
> 1-pchisq(lrs, df=2)
```

```
[1] 0.3714645
```

```
>
```

- $H_0 : \beta_4 = \beta_5 = 0$
- $H_1$  : L'effet de la créat. est différent sur au moins deux événements

Le rapport des vraisemblance entre le modèle complet et le modèle initiale suit une loi du  $\chi^2$  à 2 degrés de liberté.

L'étude ne permet pas de montrer que l'effet de la créat. sur les risques d'événements est différent selon ces événements ( $p=0.371$ ).

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

## 1. Introduction

## 2. Le modèle de Cox stratifié

## 3. Les modèles à risques compétitifs

## 4. Les modèles de fragilité

## 5. Les modèles de survie relative (additif)

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifié

Les modèles à  
risques  
compétitifs

Les modèles de  
fragilité

Les modèles de  
survie relative  
(additif)

- Même principe que les modèles à effets mixtes
- Termes fixes (coefficients de régressions) + termes aléatoires (fragilités)
- Permet d'expliquer une variabilité au sein d'un même groupe due à des variables non-observées (ou non-observables)
  - Facteurs génétiques, environnementaux, etc...
- Les termes aléatoires permettent de décrire l'excès de risque ou la **fragilité** de certains groupes par rapport aux autres
- Bonne introduction dans le livre de Therneau<sup>†</sup> et références plus complètes dans celui de Hougaard<sup>‡</sup>

---

†. Therneau, T and Grambsch, P. Modeling Survival Data : Extending the Cox Model Series : Statistics for Biology and Health. 1st ed. 2000.

‡. Hougaard P. Analysis of Multivariate Survival Data. Springer. 2000.

- Soit un échantillon constitué de  $K$  groupe ( $k = 1, 2, \dots, K$ )
  - Hopitaux, familles, foyers, Individus (données répétées), etc.
- Soit  $n_k$  le nombre de sujet dans le groupes  $k$  ( $i = 1, 2, \dots, n_k$ )
  - Patients, individus, visites, etc.
- La fonction de risque instantanée dans le groupe  $k$  s'écrit :

$$h_{ki}(t_{ki} | x_{1,ki}, \dots, x_{p,ki}) = h_0(t_{ki}) \exp(\beta_1 x_{1,ki} + \beta_2 x_{2,ki} + \dots + \beta_p x_{p,ki} + \alpha_k)$$

où  $\alpha_k$  et l'effet aléatoire pour le groupe  $k$  (intercept aléatoire)

- Contrainte :  $E[\alpha_k] = 0$
- Choix simple et logique :  $\alpha_k \sim N(0, \sigma)$

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

$$h_{ki}(t_{ki}|x_{1,ki}, \dots, x_{p,ki}) = h_0(t_{ki}) \exp(\beta_1 x_{1,ki} + \beta_2 x_{2,ki} + \dots + \beta_p x_{p,ki} + \alpha_k)$$

- avec  $\alpha_k \sim N(0, \sigma)$

=

$$h_{ki}(t_{ki}|x_{1,ki}, \dots, x_{p,ki}) = \exp(\alpha_k) h_0(t_{ki}) \exp(\beta_1 x_{1,ki} + \beta_2 x_{2,ki} + \dots + \beta_p x_{p,ki})$$

- avec  $\alpha_k \sim N(0, \sigma)$

≈

$$h_{ki}(t_{ki}|x_{1,ki}, \dots, x_{p,ki}) = \gamma_k h_0(t_{ki}) \exp(\beta_1 x_{1,ki} + \beta_2 x_{2,ki} + \dots + \beta_p x_{p,ki})$$

- avec  $\gamma_k = \exp(\alpha_k) \sim \Gamma(\sigma)$  et donc  $E[\gamma_k] = 1$  et  $\gamma_k > 0$



Introduction

Le modèle de Cox  
stratifié

Les modèles à  
risques  
compétitifs

Les modèles de  
fragilité

Les modèles de  
survie relative  
(additif)

$$h_{ki}(t_{ki} | x_{1,ki}, \dots, x_{p,ki}) = \gamma_k h_0(t_{ki}) \exp(\beta_1 x_{1,ki} + \beta_2 x_{2,ki} + \dots + \beta_p x_{p,ki})$$

- Effets fixes  $\Leftrightarrow$  RR, interprétations identiques à modèle de Cox
- $\hat{Var}(\gamma_k) = \hat{\sigma}$  (vrai pour distribution Gamma)
- Plus  $\hat{\sigma}$  est grand, plus l'incidence de l'événement est différente entre les groupes
- $\hat{\sigma} \approx 0$  : aucune différence entre les groupes
- Pb : Comment tester  $H_0 : Var(\gamma_k) = 0$  ? (limite de définition de la vraisemblance du modèle)
- Adéquation du modèle (choix du terme de fragilité)
  - Minimisation d'un critère de sélection
  - $AIC = -2(\log(\ell) - \text{nombre de paramètres})$

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifié

Les modèles à  
risques  
compétitifs

Les modèles de  
fragilité

Les modèles de  
survie relative  
(additif)

- Données issues du travail de Mantel et al. §
- Etude du temps d'apparition d'une tumeur en fonction d'un traitement favorisant l'incidence de tumeurs ( $rx$ )
- 50 portées de 3 rats ( $k = 1, 2, \dots, 50$  et  $i = 1, 2, 3$ )

---

§. Mantel N, Bohidar NR and Ciminera JL. Mantel-Haenszel analyses of litter-matched time-response data with modifications for recovery of interlitter information. Cancer Research. 37 :3863-3868. 1977

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

```
> rats[1:10,]
```

```
      litter rx time status
1         1  1  101      0
2         1  0   49      1
3         1  0  104      0
4         2  1  104      0
5         2  0  102      0
6         2  0  104      0
7         3  1  104      0
8         3  0  104      0
9         3  0  104      0
10        4  1   77      0
```

# Portées de rats

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

```
> summary(cox.rats<-coxph(Surv(time, status) ~ rx , data=rats))

Call:
coxph(formula = Surv(time, status) ~ rx, data = rats)

n= 150, number of events= 40

      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
rx 0.9047    2.4713   0.3175  2.849  0.00438 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
rx    2.471    0.4046    1.326    4.605

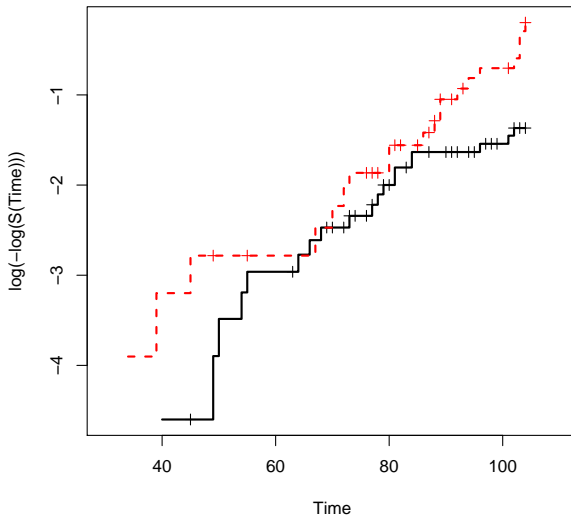
Concordance= 0.586 (se = 0.039 )
Rsquare= 0.052 (max possible= 0.916 )
Likelihood ratio test= 7.98 on 1 df,  p=0.004741
Wald test              = 8.12 on 1 df,  p=0.004379
Score (logrank) test = 8.68 on 1 df,  p=0.003217
```

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> f <- survfit(Surv(time, status) ~ rx,  
+ data = rats)  
> log.minus.log<-function(y)  
+ {  
+ log(-log(y))  
+ }  
> plot(f, fun=log.minus.log, ylab="log(-log(S(Time)))",  
+ col=1:2, lwd=2, lty=1:2, xlab="Time", xlim=c(30,110))
```

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)



Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> summary(frailty.gamma.rats<-coxph(Surv(time, status) ~ rx +
+ frailty(litter, dist="gamma") , data=rats))
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(time, status) ~ rx + frailty(litter, dist = "gamma"),
      data = rats)
```

```
n= 150, number of events= 40
```

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
rx	0.914	0.323	0.319	8.01	1.0	0.0046
frailty(litter, dist = "g				17.69	14.4	0.2400

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
rx	2.5	0.401	1.32	4.7

Iterations: 6 outer, 24 Newton-Raphson

Variance of random effect= 0.499 I-likelihood = -180.8

Degrees of freedom for terms= 1.0 14.4

Concordance= 0.791 (se = 0.048 )

Rsquare= 0.222 (max possible= 0.916 )

Likelihood ratio test= 37.6 on 15.4 df, p=0.00124

Wald test = 8.01 on 15.4 df, p=0.934

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> summary(frailty.norm.rats<-coxph(Surv(time, status) ~ rx +
+ frailty(litter, dist="gaussian") , data=rats))
```

Call:

```
coxph(formula = Surv(time, status) ~ rx + frailty(litter, dist = "gaussian"),
      data = rats)
```

```
n= 150, number of events= 40
```

	coef	se(coef)	se2	Chisq	DF	p
rx	0.913	0.323	0.319	8.01	1.0	0.0046
frailty(litter, dist = "g				15.57	11.9	0.2100

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
rx	2.49	0.401	1.32	4.69

```
Iterations: 6 outer, 21 Newton-Raphson
```

```
Variance of random effect= 0.412
```

```
Degrees of freedom for terms= 1.0 11.9
```

```
Concordance= 0.775 (se = 0.048 )
```

```
Rsquare= 0.21 (max possible= 0.916 )
```

```
Likelihood ratio test= 35.3 on 12.9 df, p=0.000711
```

```
Wald test = 8.01 on 12.9 df, p=0.836
```



Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> coxAIC <- function(cox.obj){
+ -2 * (cox.obj$loglik[2] - ncol(cox.obj$var)) }
> frailtyAIC <- function(cox.obj){
+ -2 * (cox.obj$loglik[2] - (ncol(cox.obj$var)+1)) }
> coxAIC(cox.rats)
```

```
[1] 365.3355
```

```
> frailtyAIC(frailty.gamma.rats)
```

```
[1] 337.6649
```

```
> frailtyAIC(frailty.norm.rats)
```

```
[1] 340.0318
```

Le modèle avec un terme de fragilité distribué selon une loi Gamma semble le plus parcimonieux. Il semble que les litières soient plus ou moins susceptibles de tumeur.

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifiéLes modèles à  
risques  
compétitifsLes modèles de  
fragilitéLes modèles de  
survie relative  
(additif)

```
> frailty.gamma.rats2<-coxph(Surv(time, status) ~ rx
+ * frailty(litter, dist="gamma") , data=rats)
> frailtyAIC(frailty.gamma.rats2)
```

```
[1] 341.6045
```

```
> frailtyAIC(frailty.gamma.rats)
```

```
[1] 337.6649
```

```
>
```

```
>
```

L'interaction entre l'effet aléatoire et la facteur explicatif ne semble pas apporter un information importante. Autrement dit, il ne semble pas que l'effet du traitement varie de manière importante entre les litières.

Introduction

Le modèle de Cox  
stratifié

Les modèles à  
risques  
compétitifs

Les modèles de  
fragilité

Les modèles de  
survie relative  
(additif)

- D'autres distributions de l'effet aléatoire.
- Effets aléatoires sur les covariables.  
→ mesure de la variabilité de l'effet d'une covariable selon les groupes.
- Effets aléatoires dépendants du temps.

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

## 1. Introduction

## 2. Le modèle de Cox stratifié

## 3. Les modèles à risques compétitifs

## 4. Les modèles de fragilité

## 5. Les modèles de survie relative (additif)

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

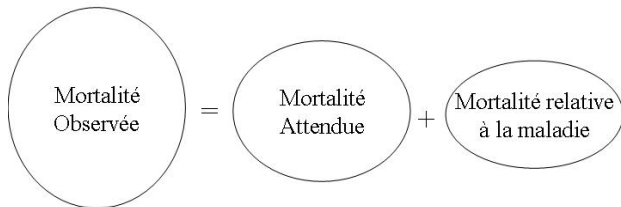
Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Deux types de décès lors de l'étude d'une maladie :
  - Décès indépendants de la maladie = décès qui auraient eu lieu de toute façon
  - Décès liés à la transplantation (surmortalité de cette population qui est fragilisée que la population générale par définition)
- Modèles de survie relative permettent d'étudier spécifiquement la surmortalité due à la maladie
- Les modèles de survie relatifs permettent d'étudier l'effet spécifique de variables sur la surmortalité (ex : traitement dédié à la maladie)

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)



$$h_{obs}(t|sex = s, age = a, birthdate = b, X_1 = x_1, \dots, X_p = x_p) \\ = h_{att}(t|s, a, b) + h_{rel}(t|s, a, x_1, \dots, x_p)$$

- att  $\Leftrightarrow$  mortalité attendue  
→ obtenue à partir de table de mortalité (INSEE, INED, etc.)
- rel  $\Leftrightarrow$  mortalité relative à la transplantation  
→ estimée à partir des données et de la mortalité attendue

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

$$h_{rel}(t|s, a, x_1, \dots, x_p) = h_{0,rel}(t) \exp(\beta_s s + \beta_a a + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p)$$

- $h_{0,rel}(t)$  est la fonction de risque de base de la mortalité relative à la maladie étudiée
- $\exp(\beta_s)$  : Lien entre le sexe et la surmortalité
- $\exp(\beta_a)$  : Lien entre l'âge et la surmortalité
- $\exp(\beta_k), p = 1, \dots, k$  : Effet des autres covariables sur la surmortalité



Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- $J_0$  = Greffe de rein
- Temps étudié : Délai entre la greffe et le décès
- Covariables : immunisation à la greffe (pra), âge à la greffe, sexe, nombre de dialyses à la greffe, etc.
- Problématique : impossibilité de définir la causalité des décès (ex : décès d'un cancer qui est en partie dû aux traitements immunosuppresseurs)

→ DIVAT : Données informatisées et VALidées en Transplantation

→ UNOS : Registre américain des greffes

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

**Table 1.** Characteristics of the kidney transplant recipients at day of surgery according to the data banks. Only quantitative variables are considered. The column "missing" presents the numbers and the percentages of missing values for each parameter. The p-values were obtained using two-tailed t-test.

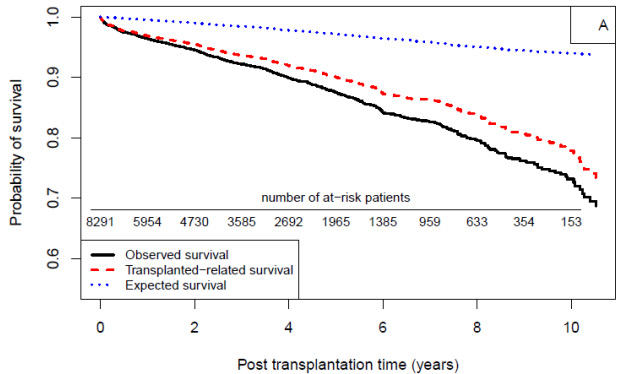
	DIVAT (n=3641)		UNOS (n=8291)		p-value
	Missing	Mean (SD)	Missing	Mean (SD)	
Recipient age (years)	0	50.4 (13.4)	0	44.3 (12.5)	<0.0001
Waiting time on list (years)	263	1.94 (1.91)	10	2.20 (1.99)	<0.0001
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	48	24.2 (4.4)	350	25.9 (5.36)	<0.0001
Donor age (years)	0	48.8 (16.0)	0	35.6 (15.7)	<0.0001
HLA incompatibility (ABDR)	0	3.36 (1.2)	0	3.1 (2.0)	<0.0001
Cold ischemia time (hours)	0	21.2 (8.3)	0	18.9 (8.1)	<0.0001
Donor creatininemia (μmol/L)	50	96.4 (58.4)	66	92 (49.5)	0.0001

**Table 2.** Characteristics of the kidney transplant recipients at day of surgery according to the data banks. Only categorical variables are considered. The column "missing" presents the numbers and the percentages of missing values for each parameter. The p-values were obtained using Pearson's chi-square test.

	DIVAT (n=3641)		UNOS (n=8291)		p-value
	Missing	Percentage	Missing	Percentage	
Recipient gender (men)	0	62.2	0	59.7	0.0084
Malignancy antecedent	0	6.6	0	4.2	<0.0001
Vascular antecedent	0	11.5	104	3.2	<0.0001
Diabetic antecedent	0	11.2	0	18.3	<0.0001
Donor gender (men)	0	60.3	0	60.0	0.7799
Vascular donor death	16	54.3	5	44.5	<0.0001
Recipient CMV (positive)	18	58.7	1164	72.6	<0.0001
Recipient EBV (positive)	80	96.2	3481	87.5	<0.0001
Recipient HCV (positive)	12	3.9	898	8.4	<0.0001
Delay graft function (yes)	120	35.9	15	26.2	<0.0001

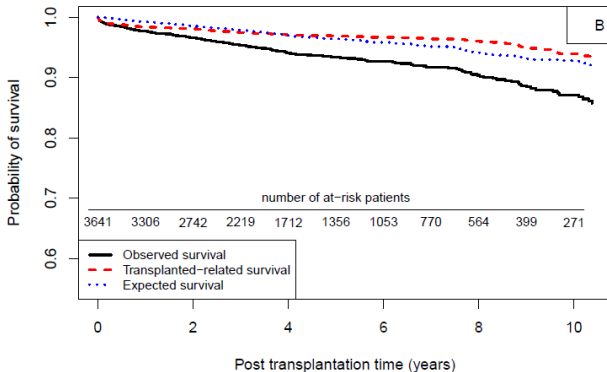
# Transplantation rénale

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)



# Transplantation rénale

- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)



- Introduction
- Le modèle de Cox stratifié
- Les modèles à risques compétitifs
- Les modèles de fragilité
- Les modèles de survie relative (additif)

**Table 4.** Multivariate survival analysis of the kidney transplant recipient mortality using the UNOS data bank. The global observed mortality was analyzed using Cox model. The transplant-related mortality was analyzed using additive relative survival model (Esteve model). The results are presented according to the Hazard Ratio and the corresponding 95% confidence interval. The recipient gender is retained in the Esteve model in order to compare the results between both approaches. (N=7325, 966 observations deleted due to missing values).]

HR (CI 95%)	All-cause mortality			Related-transplant mortality		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Recipient age (ref: [18-35])						
[35-50[ years	1.3	(1.1-1.7)	0.0188	1.3	(1.0-1.7)	0.0624
[50-60[ years	2.5	(2.0-3.3)	<0.0001	2.3	(1.7-3.0)	<0.0001
[60-85[ years	4.2	(3.2-5.5)	<0.0001	3.3	(2.4-4.6)	<0.0001
Donor age (ref: [25-40])						
[0-25[ or [40-85[ years	1.3	(1.0-1.5)	0.0185	1.4	(1.1-1.7)	0.0093
Donor creat. (ref: [8-60])						
[60-880[ μmol/L	1.3	(1.0-1.6)	0.0397	1.3	(1.0-1.7)	0.0586
Diabetic antcd. (Y/N)	1.8	(1.5-2.1)	<0.0001	2.0	(1.6-2.4)	<0.0001
Vascular donor death (Y/N)	1.2	(1.0-1.4)	0.0197	1.3	(1.0-1.5)	0.0196
Recipient HCV (Y/N)	1.7	(1.3-2.1)	<0.0001	1.8	(1.4-2.3)	<0.0001
Delay graft function (Y/N)	1.2	(1.0-1.5)	0.0151	1.3	(1.1-1.6)	0.0069

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

**Table 5.** Multivariate survival analysis of the kidney transplant recipient mortality using the DIVAT data bank. The global observed mortality was analyzed using Cox model. The transplant-related mortality was analyzed using additive relative survival model (Esteve model). The results are presented according to the Hazard Ratio and the corresponding 95% confidence interval. The recipient gender is retained in the Esteve model in order to compare the results between both approaches. (N= 3490, 151 observations deleted due to missing values).

HR (CI 95%)	All-cause mortality			Related-transplant mortality		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Recipient age (ref: [18-50])						
[35-50[ year	1.1	(0.6-1.9)	0.7786	0.9	(0.4-2.3)	0.8784
[50-60[ years	2.2	(1.3-3.7)	0.0038	1.9	(0.9-4.2)	0.1061
[60-85[ years	3.4	(2.0-5.7)	0.0005	2.0	(0.9-4.7)	0.0934
Recipient gender (M/F)	1.7	(1.3-2.4)	0.0005	1.6	(0.9-2.7)	0.0804
Diabetic antcd. (Y/N)	1.7	(1.2-2.4)	0.0027	2.0	(1.1-3.5)	0.0151
Vascular donor death (Y/N)	1.3	(1.0-1.8)	0.0478	1.5	(0.9-2.5)	0.1124
Recipient CMV (Y/N)	1.4	(1.0-1.9)	0.0307	1.5	(0.9-2.5)	0.1217
Delay graft function (Y/N)	1.6	(1.2-2.1)	0.0013	2.0	(1.3-3.3)	0.0032

Introduction

Le modèle de Cox stratifié

Les modèles à risques compétitifs

Les modèles de fragilité

Les modèles de survie relative (additif)

- Modèles de Cox stratifié → Stratified Cox models
- Modèles de fragilité → Frailty models
- Modèles a risques compétitifs → Competing risk models