

# Options classiques pour l'analyse de survie dans le domaine médical

CIC CHUGA – Grenoble

Marc Manceau

6 mai 2025

## Motivation

- ▶ Analyses de survie omniprésentes en médecine.
- ▶ Pas mal de méthodes "similaires" vues d'assez loin.
- ▶ Confusions/imprécisions de vocabulaire dans la littérature.
- ▶ Pratiques réalisées par habitude/mimétisme.

Objectif : acquérir quelques bases en faisant cette présentation.

- ▶ Conseil de lecture associé :

## Motivation

- ▶ Analyses de survie omniprésentes en médecine.
- ▶ Pas mal de méthodes "similaires" vues d'assez loin.
- ▶ Confusions/imprécisions de vocabulaire dans la littérature.
- ▶ Pratiques réalisées par habitude/mimétisme.

Objectif : acquérir quelques bases en faisant cette présentation.

- ▶ Conseil de lecture associé :

## Motivation

- ▶ Analyses de survie omniprésentes en médecine.
- ▶ Pas mal de méthodes "similaires" vues d'assez loin.
- ▶ Confusions/imprécisions de vocabulaire dans la littérature.
- ▶ Pratiques réalisées par habitude/mimétisme.

Objectif : acquérir quelques bases en faisant cette présentation.

- ▶ Conseil de lecture associé :

*Annual Review of Statistics and Its Application*

Competing Risks: Concepts,  
Methods, and Software

Ronald B. Geskus<sup>1,2</sup>

## Plan de présentation

### Vocabulaire

- Temps d'attente

- Survie

- Cumulative incidence function (CIF)

- Hazard

- Statistiques résumées de survie

### Un unique événement

- Avec un suivi parfait

- Données censurées

- Estimation de survie de Kaplan-Meier

- Test du logrank

- Modèle de régression de Cox

- Comparaison de RMST/RMTL

### Plusieurs événements

- Risques compétitifs

- Overall hazard

- Marginal hazard

- Cause-specific hazard

- Subdistribution hazard

- Modèles de régression

### Applications

- Rechute du cancer de la vessie

- Echec de traitement

- Infections nosocomiales

### Conclusion

# Vocabulaire

## Vocabulaire

**Temps d'attente**

**Survie**

**Cumulative incidence function (CIF)**

**Hazard**

**Statistiques résumées de survie**

### Un unique événement

Avec un suivi parfait

Données censurées

Estimation de survie de Kaplan-Meier

Test du logrank

Modèle de régression de Cox

Comparaison de RMST/RMTL

### Plusieurs événements

Risques compétitifs

Overall hazard

Marginal hazard

Cause-specific hazard

Subdistribution hazard

Modèles de régression

### Applications

Rechute du cancer de la vessie

Echec de traitement

Infections nosocomiales

### Conclusion

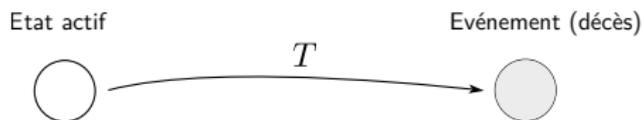
# Vocabulaire

## Temps d'attente

**Temps initial** inclusion des patients à un certain temps focal 0.

Outcome d'intérêt appelé *décès* même si ça peut être une sortie d'hôpital, une rechute de cancer, ...

Temps d'attente  $T \in \mathbb{R}^+$  est le temps auquel survient l'outcome.



# Vocabulaire

## Temps d'attente

**Temps initial** inclusion des patients à un certain temps focal 0.

**Outcome d'intérêt** appelé *décès* même si ça peut être une sortie d'hôpital, une rechute de cancer, ...

**Temps d'attente**  $T \in \mathbb{R}^+$  est le temps auquel survient l'outcome.



## Vocabulaire

### Temps d'attente

**Temps initial** inclusion des patients à un certain temps focal 0.

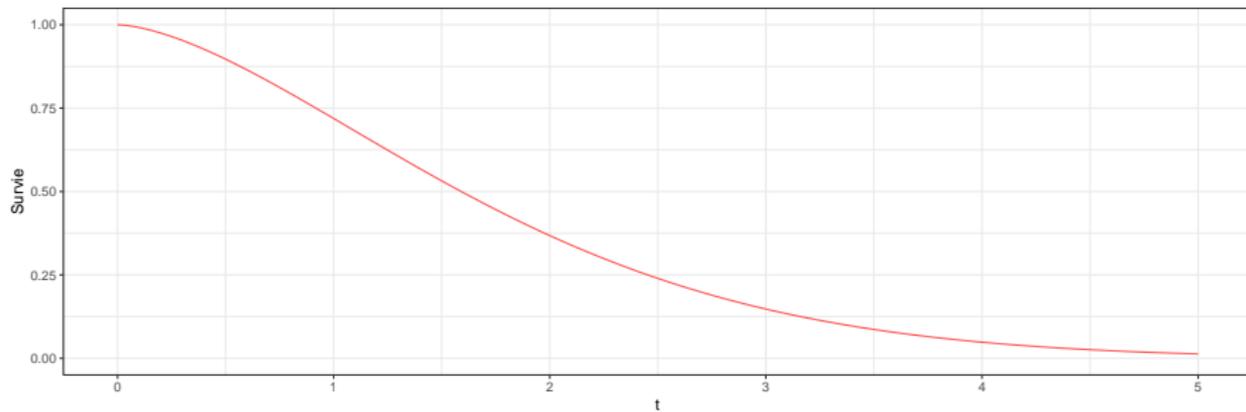
**Outcome d'intérêt** appelé *décès* même si ça peut être une sortie d'hôpital, une rechute de cancer, ...

**Temps d'attente**  $T \in \mathbb{R}^+$  est le temps auquel survient l'outcome.



# Vocabulaire

## Survie



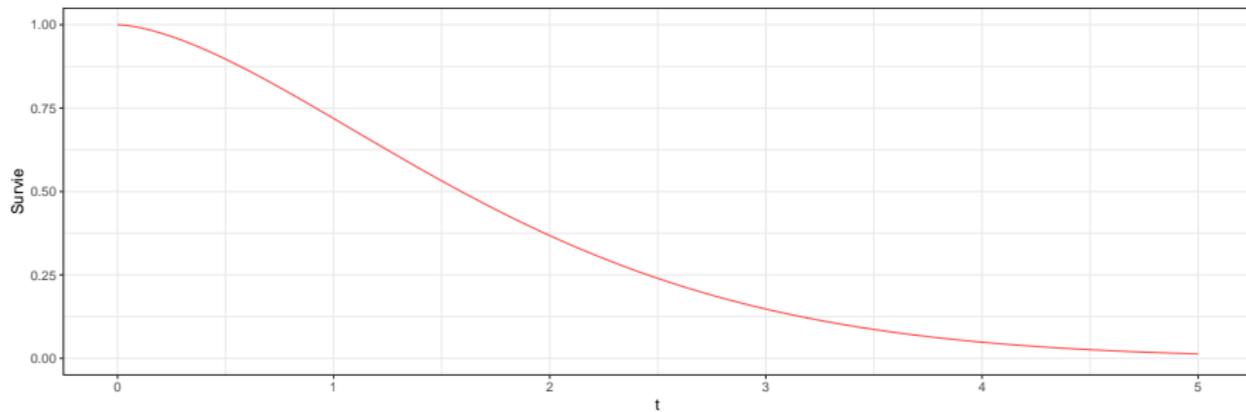
- La probabilité que l'événement survienne après un temps  $t$ .

$$S(t) = \mathbb{P}(T > t)$$

- Fonction décroissante à valeurs dans  $(0, 1)$ .

# Vocabulaire

## Survie



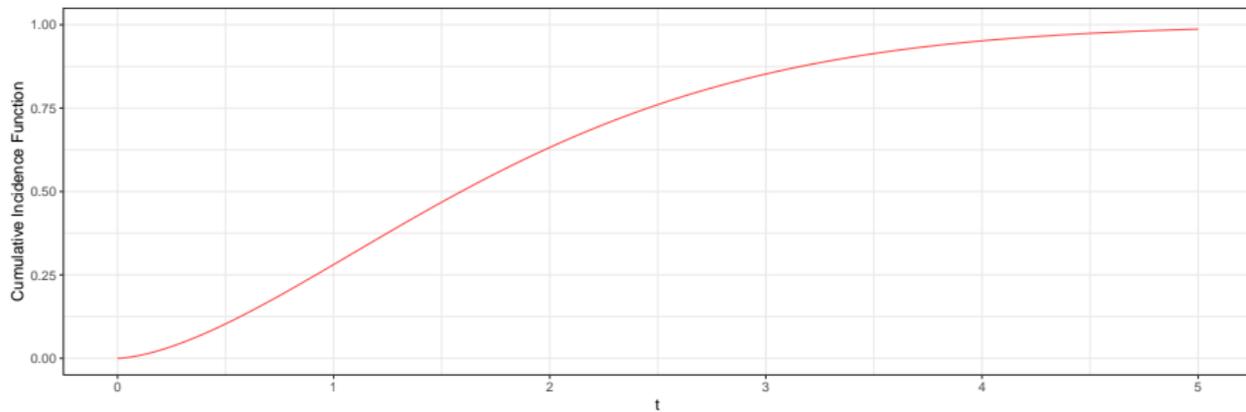
- La probabilité que l'événement survienne après un temps  $t$ .

$$S(t) = \mathbb{P}(T > t)$$

- Fonction décroissante à valeurs dans  $(0, 1)$ .

# Vocabulaire

## Cumulative incidence function (CIF)



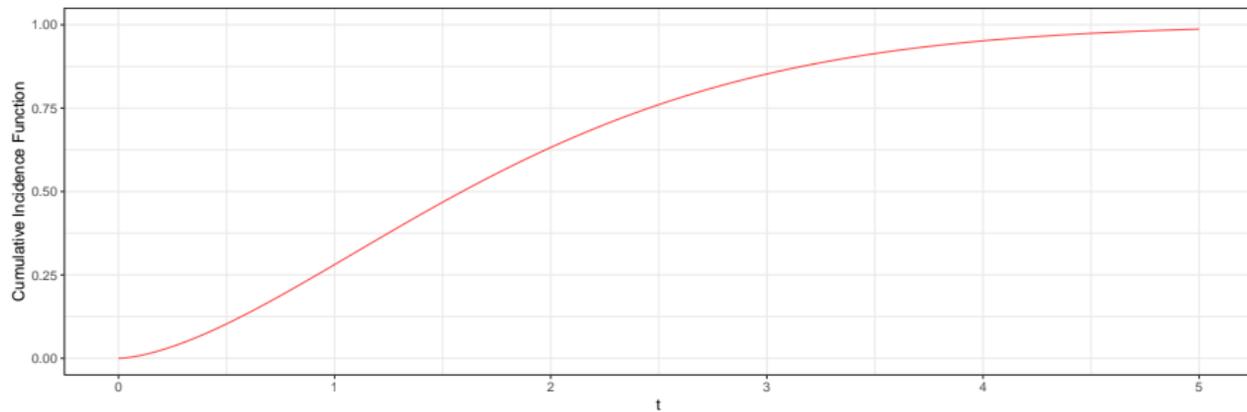
- ▶ La probabilité que l'événement ait déjà eu lieu au temps  $t$ .

$$F(t) = \mathbb{P}(T \leq t) = 1 - S(t)$$

- ▶ Fonction croissante à valeurs dans  $(0, 1)$ .
- ▶ Les cancérologues représentent traditionnellement  $S(t)$ , les cardiologues plutôt  $F(t)$ .
- ▶ En maths,  $F$  s'appelle CDF : Cumulative Distribution Function (fonction de répartition).

# Vocabulaire

## Cumulative incidence function (CIF)



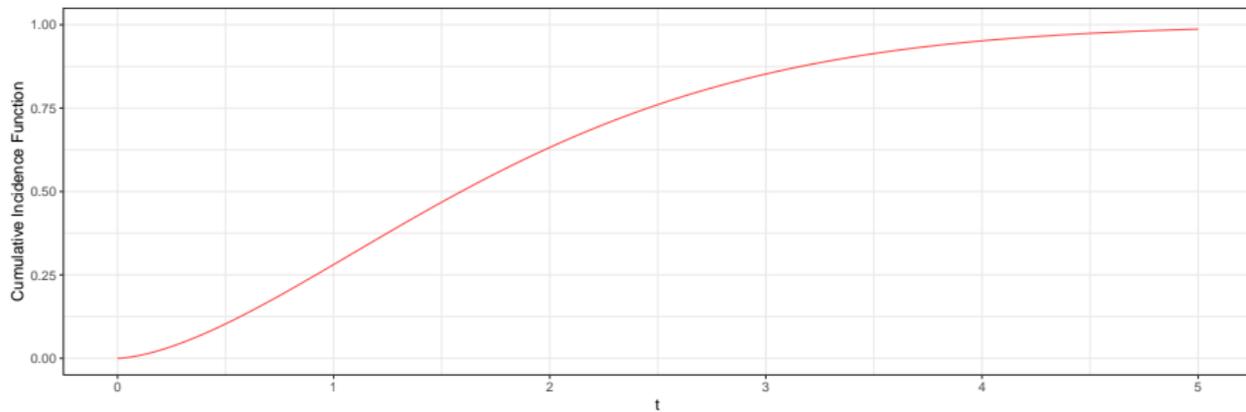
- ▶ La probabilité que l'événement ait déjà eu lieu au temps  $t$ .

$$F(t) = \mathbb{P}(T \leq t) = 1 - S(t)$$

- ▶ Fonction croissante à valeurs dans  $(0, 1)$ .
- ▶ Les cancérologues représentent traditionnellement  $S(t)$ , les cardiologues plutôt  $F(t)$ .
- ▶ En maths,  $F$  s'appelle CDF : Cumulative Distribution Function (fonction de répartition).

# Vocabulaire

## Cumulative incidence function (CIF)



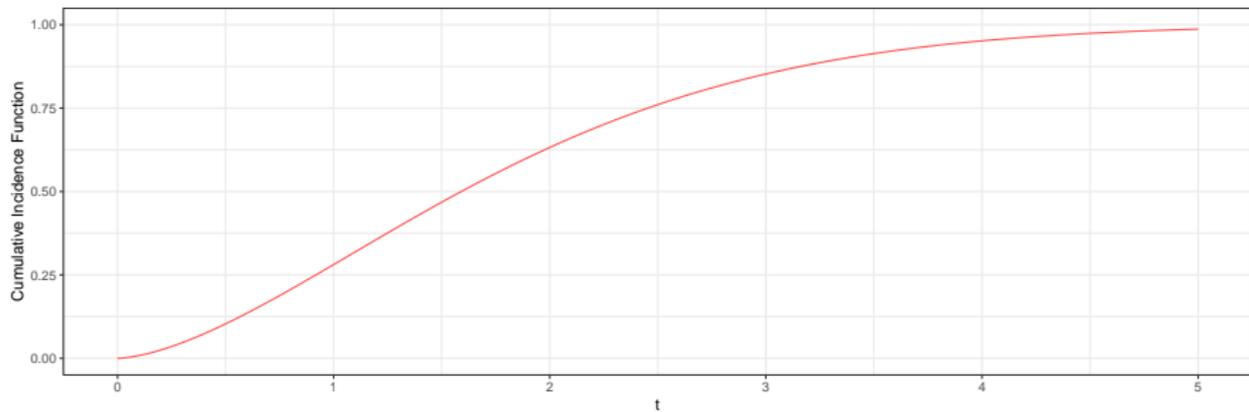
- ▶ La probabilité que l'événement ait déjà eu lieu au temps  $t$ .

$$F(t) = \mathbb{P}(T \leq t) = 1 - S(t)$$

- ▶ Fonction croissante à valeurs dans  $(0, 1)$ .
- ▶ Les cancérologues représentent traditionnellement  $S(t)$ , les cardiologues plutôt  $F(t)$ .
- ▶ En maths,  $F$  s'appelle CDF : Cumulative Distribution Function (fonction de répartition).

# Vocabulaire

## Cumulative incidence function (CIF)



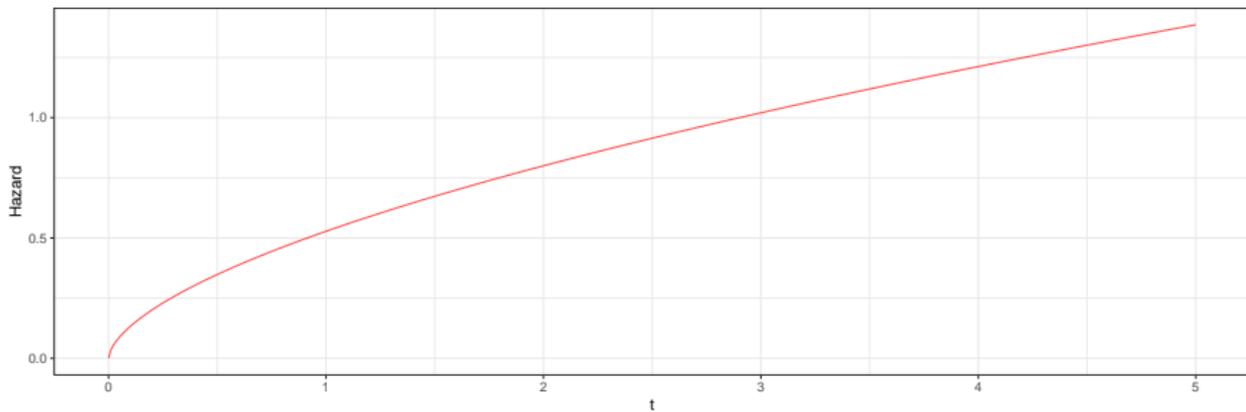
- ▶ La probabilité que l'événement ait déjà eu lieu au temps  $t$ .

$$F(t) = \mathbb{P}(T \leq t) = 1 - S(t)$$

- ▶ Fonction croissante à valeurs dans  $(0, 1)$ .
- ▶ Les oncologues représentent traditionnellement  $S(t)$ , les cardiologues plutôt  $F(t)$ .
- ▶ En maths,  $F$  s'appelle CDF : Cumulative Distribution Function (fonction de répartition).

# Vocabulaire

## Hazard



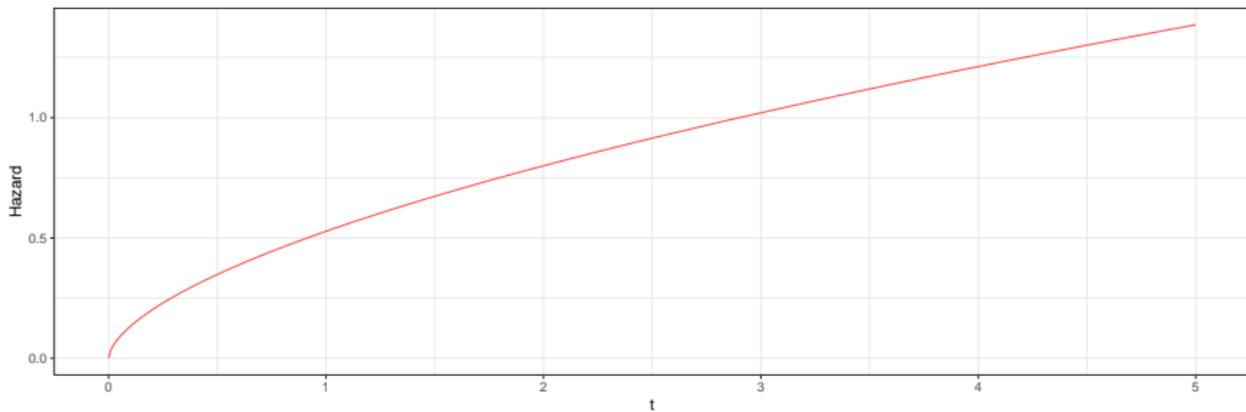
- ▶ Le taux de survenue de l'événement au temps  $t$  sachant qu'il n'a pas eu lieu avant  $t$ .

$$h(t) = \frac{\mathbb{P}(T \in (t, t + dt) | T > t)}{dt}$$

- ▶ Fonction à valeurs dans  $\mathbb{R}^+$ .
- ▶ Peut être constant, croissant, décroissant, non-monotone, ...

# Vocabulaire

## Hazard



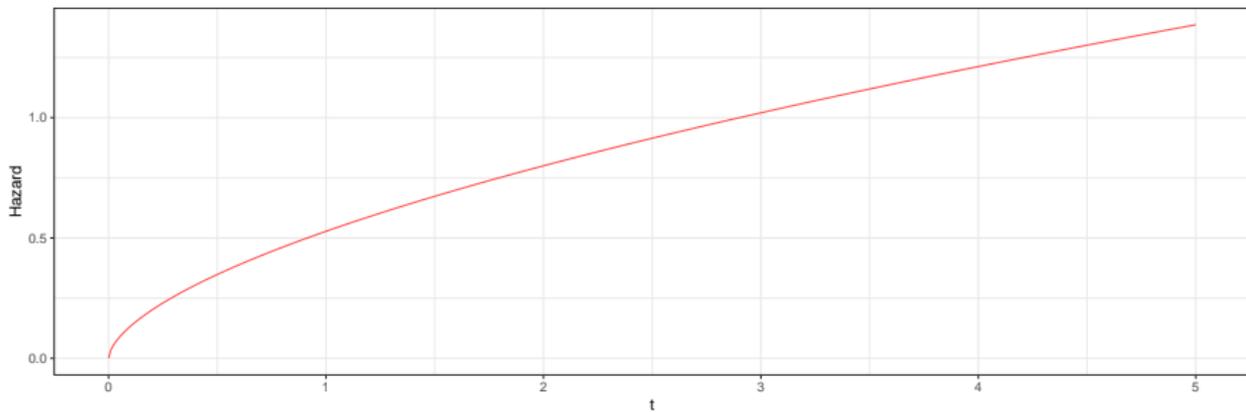
- ▶ Le taux de survenue de l'événement au temps  $t$  sachant qu'il n'a pas eu lieu avant  $t$ .

$$h(t) = \frac{\mathbb{P}(T \in (t, t + dt) | T > t)}{dt}$$

- ▶ Fonction à valeurs dans  $\mathbb{R}^+$ .
- ▶ Peut être constant, croissant, décroissant, non-monotone, ...

# Vocabulaire

## Hazard



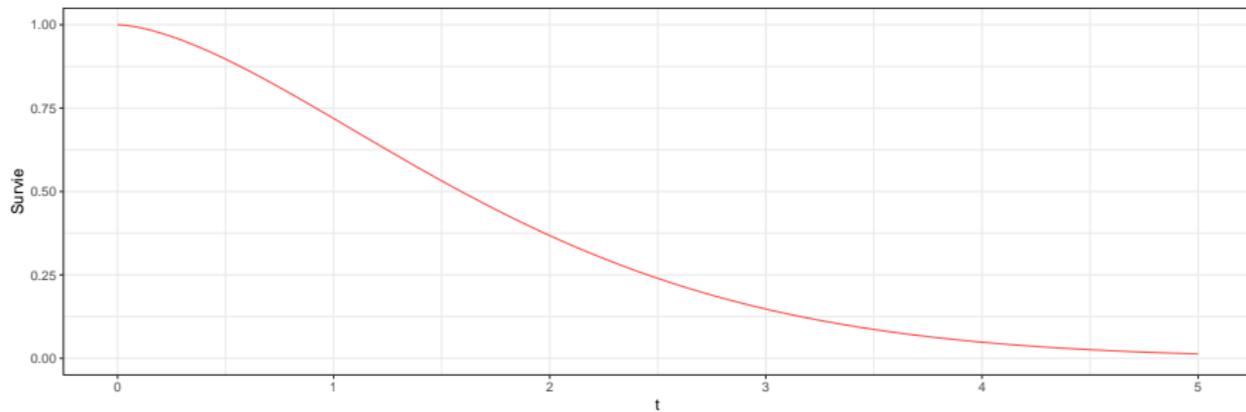
- ▶ Le taux de survenue de l'événement au temps  $t$  sachant qu'il n'a pas eu lieu avant  $t$ .

$$h(t) = \frac{\mathbb{P}(T \in (t, t + dt) | T > t)}{dt}$$

- ▶ Fonction à valeurs dans  $\mathbb{R}^+$ .
- ▶ Peut être constant, croissant, décroissant, non-monotone, ...

# Vocabulaire

## Statistiques résumées de survie



Temps de survie médian Temps auquel la probabilité de survie passe sous 50%.

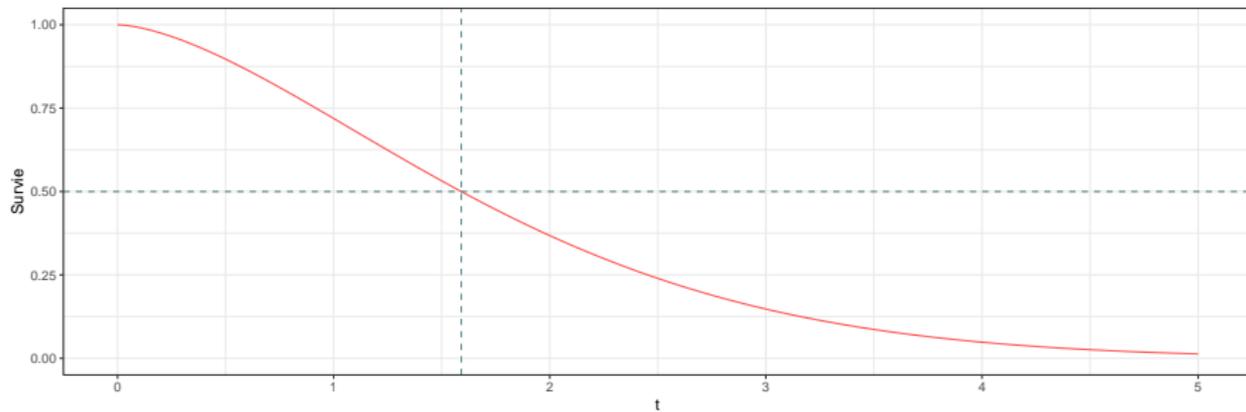
$$\inf_{t \in \mathbb{R}^+} \mathbb{P}(T > t) < 0.5$$

Espérance de vie (Mean Survival Time)

$$\mathbb{E}(T) = \int_0^{\infty} S(t) dt$$

# Vocabulaire

## Statistiques résumées de survie



**Temps de survie médian** Temps auquel la probabilité de survie passe sous 50%.

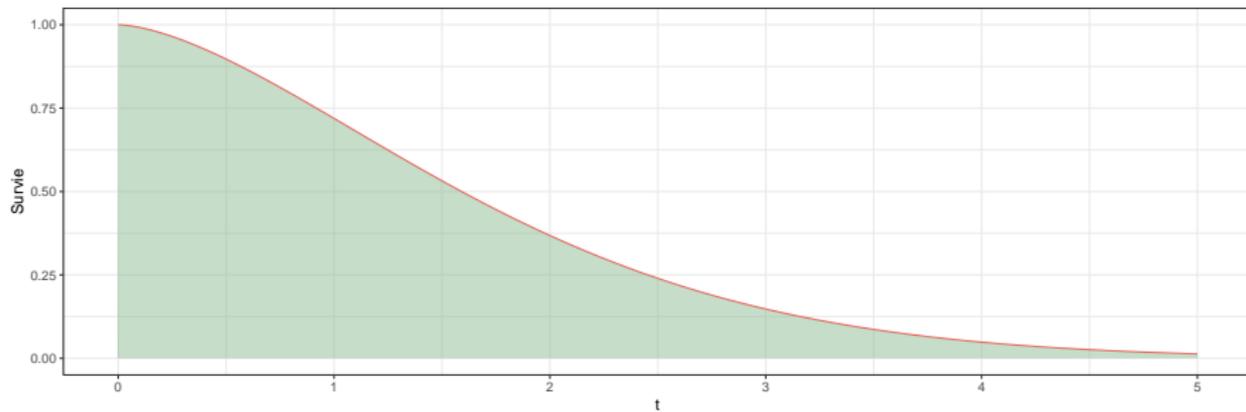
$$\inf_{t \in \mathbb{R}^+} \mathbb{P}(T > t) < 0.5$$

Espérance de vie (Mean Survival Time)

$$\mathbb{E}(T) = \int_0^{\infty} S(t) dt$$

# Vocabulaire

## Statistiques résumées de survie



**Temps de survie médian** Temps auquel la probabilité de survie passe sous 50%.

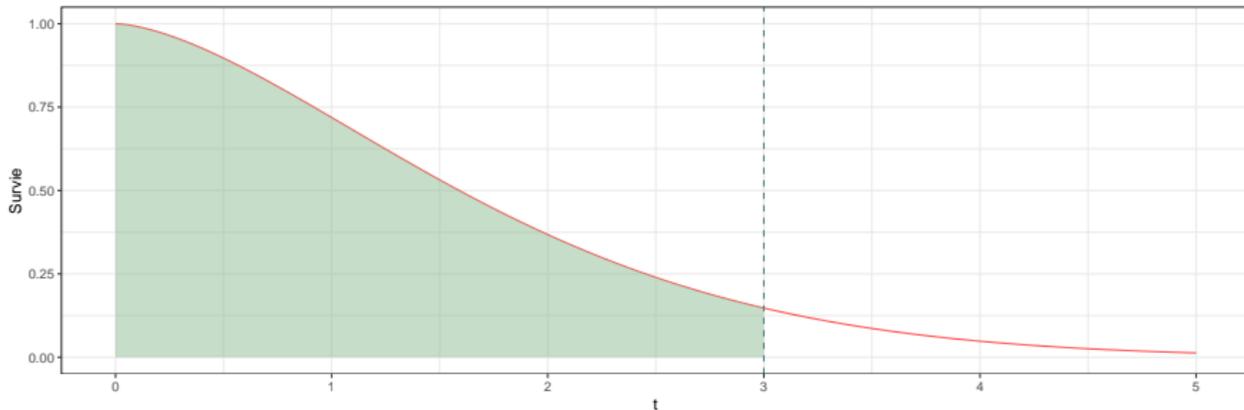
$$\inf_{t \in \mathbb{R}^+} \mathbb{P}(T > t) < 0.5$$

**Espérance de vie (Mean Survival Time)**

$$\mathbb{E}(T) = \int_0^{\infty} S(t) dt$$

# Vocabulaire

## Statistiques résumées de survie



**RMST** (Restricted Mean Survival Time) Durée moyenne de vie entre 0 et  $\tau$ .

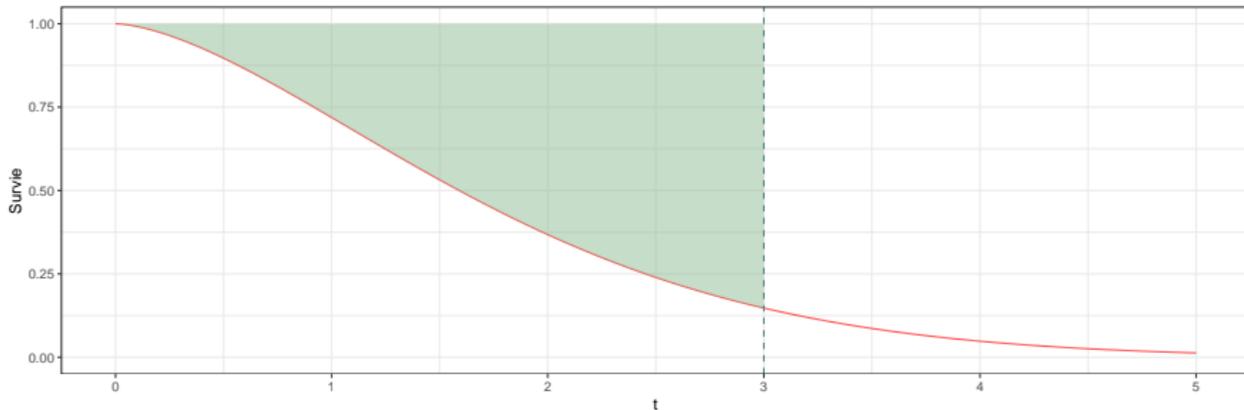
$$\mathbb{E}(\min(T, \tau)) = \int_0^{\tau} S(t) dt$$

**RMTL** Restricted Mean Time Lost. Temps moyen perdu par rapport à un temps de vie possible de  $\tau$ .

$$\mathbb{E}(\tau - \min(T, \tau)) = \tau - \int_0^{\tau} S(t) dt = \int_0^{\tau} F(t) dt$$

# Vocabulaire

## Statistiques résumées de survie



**RMST** (Restricted Mean Survival Time) Durée moyenne de vie entre 0 et  $\tau$ .

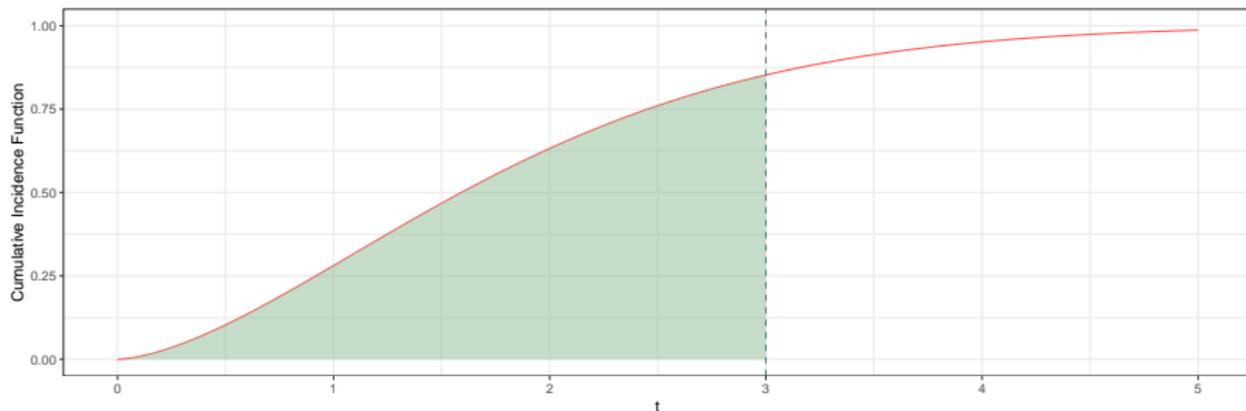
$$\mathbb{E}(\min(T, \tau)) = \int_0^{\tau} S(t) dt$$

**RMTL** Restricted Mean Time Lost. Temps moyen perdu par rapport à un temps de vie possible de  $\tau$ .

$$\mathbb{E}(\tau - \min(T, \tau)) = \tau - \int_0^{\tau} S(t) dt = \int_0^{\tau} F(t) dt$$

# Vocabulaire

## Statistiques résumées de survie



**RMST** (Restricted Mean Survival Time) Durée moyenne de vie entre 0 et  $\tau$ .

$$\mathbb{E}(\min(T, \tau)) = \int_0^{\tau} S(t) dt$$

**RMTL** Restricted Mean Time Lost. Temps moyen perdu par rapport à un temps de vie possible de  $\tau$ .

$$\mathbb{E}(\tau - \min(T, \tau)) = \tau - \int_0^{\tau} S(t) dt = \int_0^{\tau} F(t) dt$$

# Un unique événement

## Vocabulaire

Temps d'attente

Survie

Cumulative incidence function (CIF)

Hazard

Statistiques résumées de survie

## Un unique événement

Avec un suivi parfait

Données censurées

Estimation de survie de Kaplan-Meier

Test du logrank

Modèle de régression de Cox

Comparaison de RMST/RMTL

## Plusieurs événements

Risques compétitifs

Overall hazard

Marginal hazard

Cause-specific hazard

Subdistribution hazard

Modèles de régression

## Applications

Rechute du cancer de la vessie

Echec de traitement

Infections nosocomiales

## Conclusion

# Un unique événement

Avec un suivi parfait

**Données** Les temps de décès successifs :  $t_1, t_2, \dots, t_n$ , et le nombre de décès à chaque temps,  $(d_i)_{i=1}^n$ .

**Estimation de survie** A tout temps  $t$  avec la proportion de patients survivants :

$$\hat{S}(t) = \left( 1 - \frac{1}{n} \sum_{i, t_i \leq t} d_i \right)$$

**Statistiques résumées** médiane ou RMST des  $(t_i)$  pondérés par  $(d_i)$ .

# Un unique événement

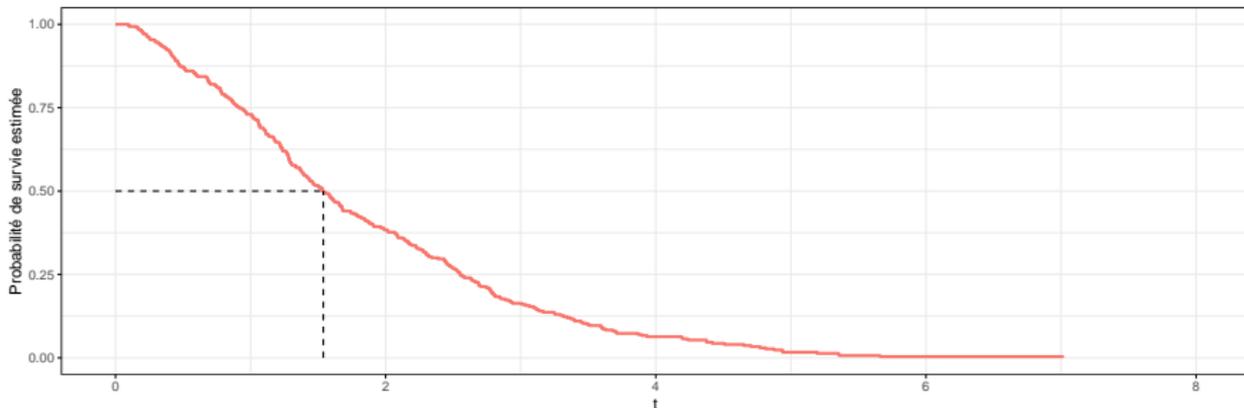
Avec un suivi parfait

**Données** Les temps de décès successifs :  $t_1, t_2, \dots, t_n$ , et le nombre de décès à chaque temps,  $(d_i)_{i=1}^n$ .

**Estimation de survie** A tout temps  $t$  avec la proportion de patients survivants :

$$\hat{S}(t) = \left( 1 - \frac{1}{n} \sum_{i, t_i \leq t} d_i \right)$$

**Statistiques résumées** médiane ou RMST des  $(t_i)$  pondérés par  $(d_i)$ .



# Un unique événement

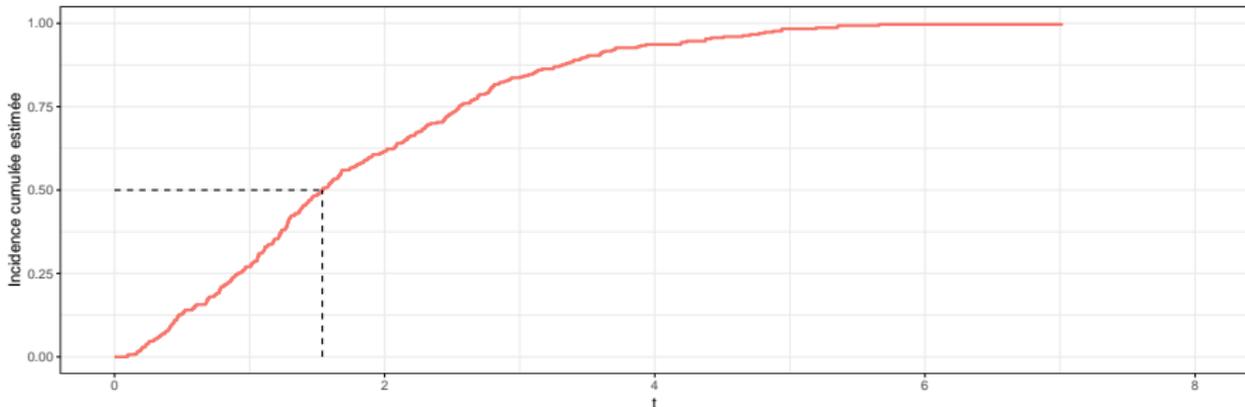
Avec un suivi parfait

**Données** Les temps de décès successifs :  $t_1, t_2, \dots, t_n$ , et le nombre de décès à chaque temps,  $(d_i)_{i=1}^n$ .

**Estimation de survie** A tout temps  $t$  avec la proportion de patients survivants :

$$\hat{S}(t) = \left( 1 - \frac{1}{n} \sum_{i, t_i \leq t} d_i \right)$$

**Statistiques résumées** médiane ou RMST des  $(t_i)$  pondérés par  $(d_i)$ .



# Un unique événement

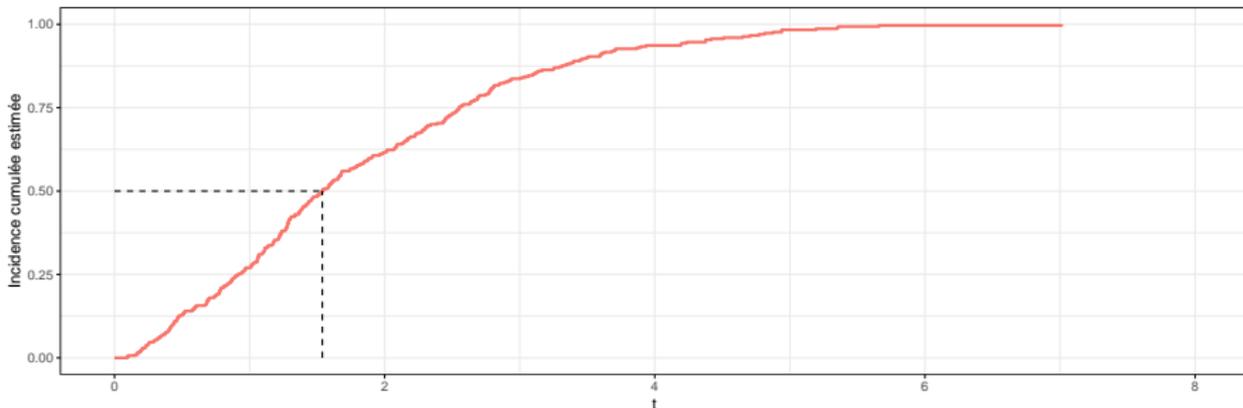
Avec un suivi parfait

**Données** Les temps de décès successifs :  $t_1, t_2, \dots, t_n$ , et le nombre de décès à chaque temps,  $(d_i)_{i=1}^n$ .

**Estimation de survie** A tout temps  $t$  avec la proportion de patients survivants :

$$\hat{S}(t) = \left( 1 - \frac{1}{n} \sum_{i, t_i \leq t} d_i \right)$$

**Statistiques résumées** médiane ou RMST des  $(t_i)$  pondérés par  $(d_i)$ .



## Un unique événement

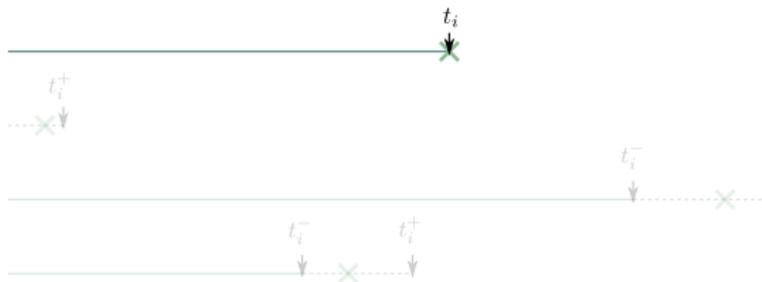
### Données censurées

Dans la pratique, les données sont rarement observées parfaitement. Elles sont censurées :

à gauche on sait que l'événement a eu lieu avant un temps  $t_i^+$ .

à droite on sait que l'événement a eu lieu après un temps  $t_i^-$ .

sur un intervalle on sait que l'événement a eu lieu sur un intervalle  $(t_i^-, t_i^+)$ .



Les données censurées à droite sont les plus fréquentes :

censure administrative à la fin de l'étude.

perte de vue si un patient déménage, ne répond plus au tel, ...

On suppose que la censure est *non-informative*, i.e. le taux de survie de l'événement ne change pas après.

## Un unique événement

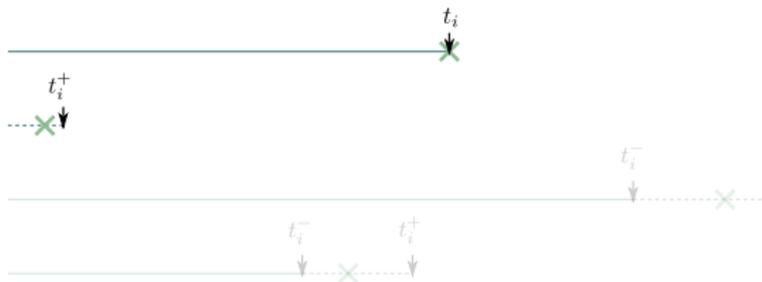
### Données censurées

Dans la pratique, les données sont rarement observées parfaitement. Elles sont censurées :

à gauche on sait que l'événement a eu lieu avant un temps  $t_i^+$ .

à droite on sait que l'événement a eu lieu après un temps  $t_i^-$ .

sur un intervalle on sait que l'événement a eu lieu sur un intervalle  $(t_i^-, t_i^+)$ .



Les données censurées à droite sont les plus fréquentes :

censure administrative à la fin de l'étude.

perte de vue si un patient déménage, ne répond plus au tel, ...

On suppose que la censure est *non-informative*, i.e. le taux de survie de l'événement ne change pas après.

## Un unique événement

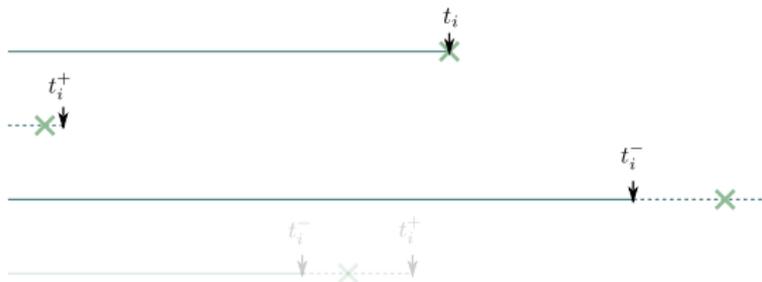
### Données censurées

Dans la pratique, les données sont rarement observées parfaitement. Elles sont censurées :

à gauche on sait que l'événement a eu lieu avant un temps  $t_i^+$ .

à droite on sait que l'événement a eu lieu après un temps  $t_i^-$ .

sur un intervalle on sait que l'événement a eu lieu sur un intervalle  $(t_i^-, t_i^+)$ .



Les données censurées à droite sont les plus fréquentes :

censure administrative à la fin de l'étude.

perte de vue si un patient déménage, ne répond plus au tel, ...

On suppose que la censure est *non-informative*, i.e. le taux de survenue de l'événement ne change pas après.

## Un unique événement

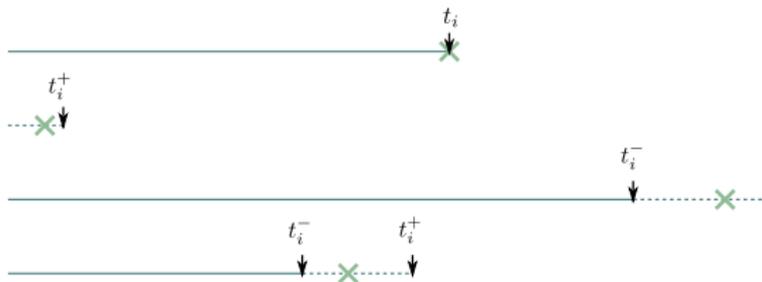
### Données censurées

Dans la pratique, les données sont rarement observées parfaitement. Elles sont censurées :

à gauche on sait que l'événement a eu lieu avant un temps  $t_i^+$ .

à droite on sait que l'événement a eu lieu après un temps  $t_i^-$ .

sur un intervalle on sait que l'événement a eu lieu sur un intervalle  $(t_i^-, t_i^+)$ .



Les données censurées à droite sont les plus fréquentes :

censure administrative à la fin de l'étude.

perte de vue si un patient déménage, ne répond plus au tel, ...

On suppose que la censure est *non-informative*, i.e. le taux de survenue de l'événement ne change pas après.

## Un unique événement

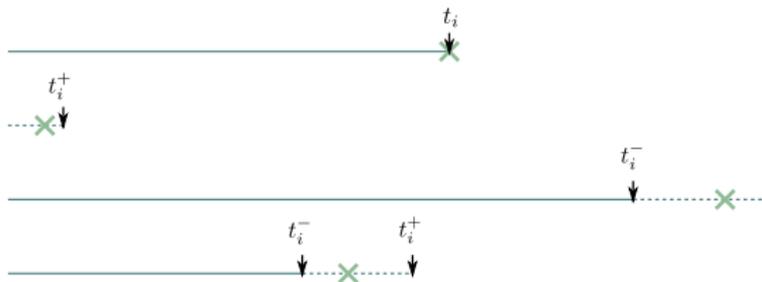
### Données censurées

Dans la pratique, les données sont rarement observées parfaitement. Elles sont censurées :

à gauche on sait que l'événement a eu lieu avant un temps  $t_i^+$ .

à droite on sait que l'événement a eu lieu après un temps  $t_i^-$ .

sur un intervalle on sait que l'événement a eu lieu sur un intervalle  $(t_i^-, t_i^+)$ .



Les données censurées à droite sont les plus fréquentes :

censure administrative à la fin de l'étude.

perte de vue si un patient déménage, ne répond plus au tel, ...

On suppose que la censure est *non-informative*, i.e. le taux de survenue de l'événement ne change pas après.

## Un unique événement

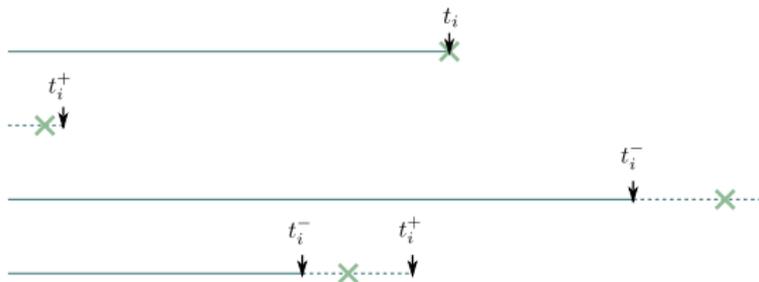
### Données censurées

Dans la pratique, les données sont rarement observées parfaitement. Elles sont censurées :

à gauche on sait que l'événement a eu lieu avant un temps  $t_i^+$ .

à droite on sait que l'événement a eu lieu après un temps  $t_i^-$ .

sur un intervalle on sait que l'événement a eu lieu sur un intervalle  $(t_i^-, t_i^+)$ .



Les données censurées à droite sont les plus fréquentes :

censure administrative à la fin de l'étude.

perte de vue si un patient déménage, ne répond plus au tel, ...

On suppose que la censure est *non-informative*, i.e. le taux de survie de l'événement ne change pas après.

## Un unique événement

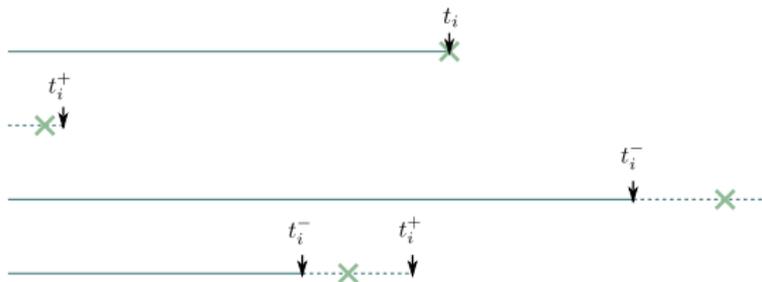
### Données censurées

Dans la pratique, les données sont rarement observées parfaitement. Elles sont censurées :

à gauche on sait que l'événement a eu lieu avant un temps  $t_i^+$ .

à droite on sait que l'événement a eu lieu après un temps  $t_i^-$ .

sur un intervalle on sait que l'événement a eu lieu sur un intervalle  $(t_i^-, t_i^+)$ .



Les données censurées à droite sont les plus fréquentes :

censure administrative à la fin de l'étude.

perte de vue si un patient déménage, ne répond plus au tel, ...

On suppose que la censure est *non-informative*, i.e. le taux de survenue de l'événement ne change pas après.

## Un unique événement

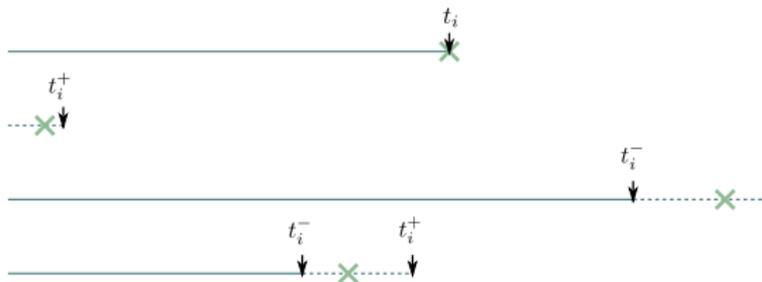
### Données censurées

Dans la pratique, les données sont rarement observées parfaitement. Elles sont censurées :

à gauche on sait que l'événement a eu lieu avant un temps  $t_i^+$ .

à droite on sait que l'événement a eu lieu après un temps  $t_i^-$ .

sur un intervalle on sait que l'événement a eu lieu sur un intervalle  $(t_i^-, t_i^+)$ .



Les données censurées à droite sont les plus fréquentes :

censure administrative à la fin de l'étude.

perte de vue si un patient déménage, ne répond plus au tel, ...

On suppose que la censure est *non-informative*, i.e. le taux de survie de l'événement ne change pas après.

# Un unique événement

## Estimation de survie de Kaplan-Meier

**Principe** Estimation de  $S(t)$  à partir de données censurées à droite, avec censure non-informative.

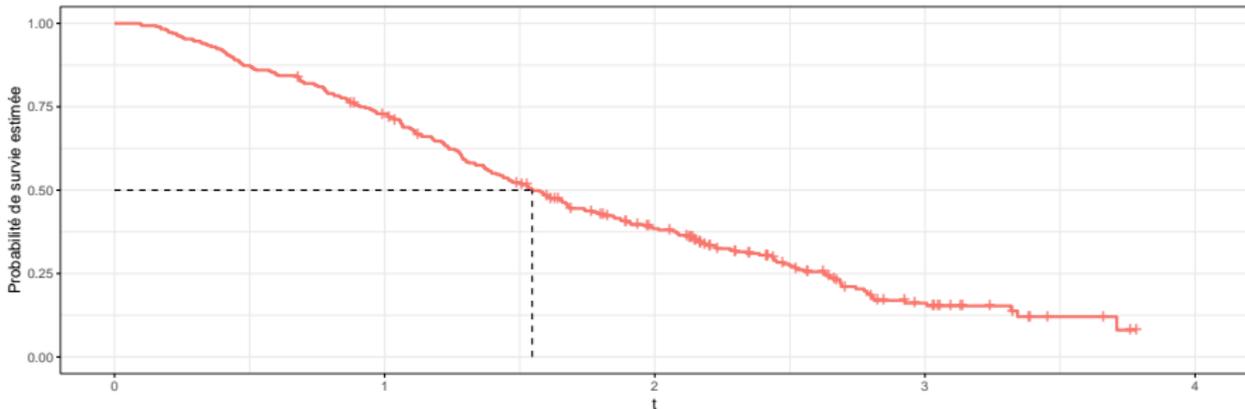
**Données** En plus des  $(t_i, d_i)_{i=1}^n$ , on observe :

Les temps de censure successifs  $u_1, \dots, u_m$  et le nombre  $c_1, \dots, c_m$  de censures à ces temps.

**Individus à risque** Ceux qui ne sont ni décédés ni censurés :  $r(t) = n - \sum_{i, t_i \leq t} d_i - \sum_{j, u_j \leq t} c_j$ .

**Estimation de survie** avec l'estimateur de Kaplan-Meier :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{r(t_i)}\right)$$



# Un unique événement

## Estimation de survie de Kaplan-Meier

**Principe** Estimation de  $S(t)$  à partir de données censurées à droite, avec censure non-informative.

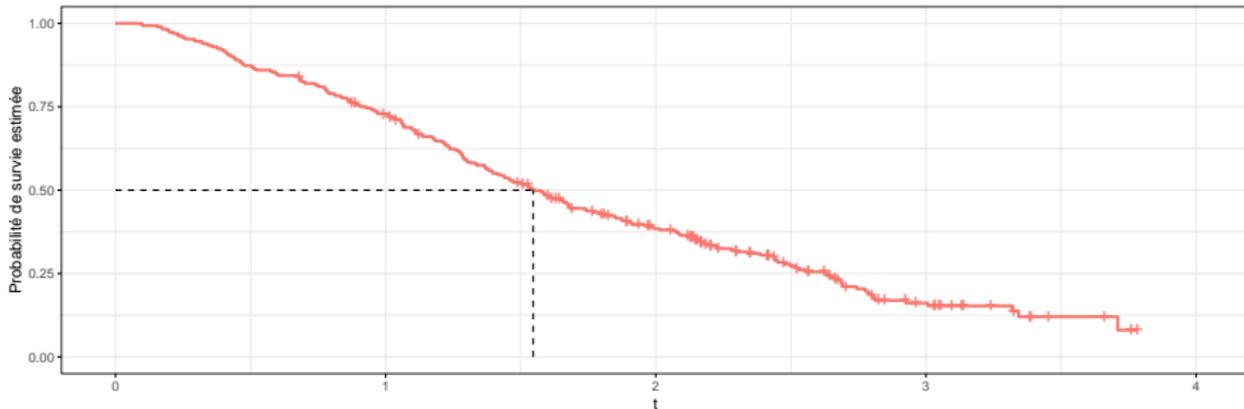
**Données** En plus des  $(t_i, d_i)_{i=1}^n$ , on observe :

Les temps de censure successifs  $u_1, \dots, u_m$  et le nombre  $c_1, \dots, c_m$  de censures à ces temps.

**Individus à risque** Ceux qui ne sont ni décédés ni censurés :  $r(t) = n - \sum_{i, t_i \leq t} d_i - \sum_{j, u_j \leq t} c_j$ .

**Estimation de survie** avec l'estimateur de Kaplan-Meier :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{r(t_i)}\right)$$



# Un unique événement

## Estimation de survie de Kaplan-Meier

**Principe** Estimation de  $S(t)$  à partir de données censurées à droite, avec censure non-informative.

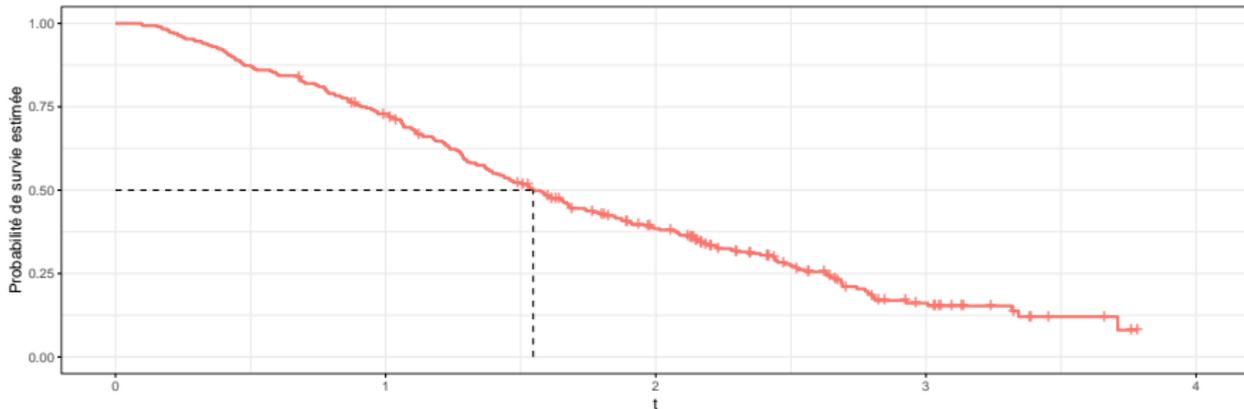
**Données** En plus des  $(t_i, d_i)_{i=1}^n$ , on observe :

Les temps de censure successifs  $u_1, \dots, u_m$  et le nombre  $c_1, \dots, c_m$  de censures à ces temps.

**Individus à risque** Ceux qui ne sont ni décédés ni censurés :  $r(t) = n - \sum_{i, t_i \leq t} d_i - \sum_{j, u_j \leq t} c_j$ .

Estimation de survie avec l'estimateur de Kaplan-Meier :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{r(t_i)}\right)$$



# Un unique événement

## Estimation de survie de Kaplan-Meier

**Principe** Estimation de  $S(t)$  à partir de données censurées à droite, avec censure non-informative.

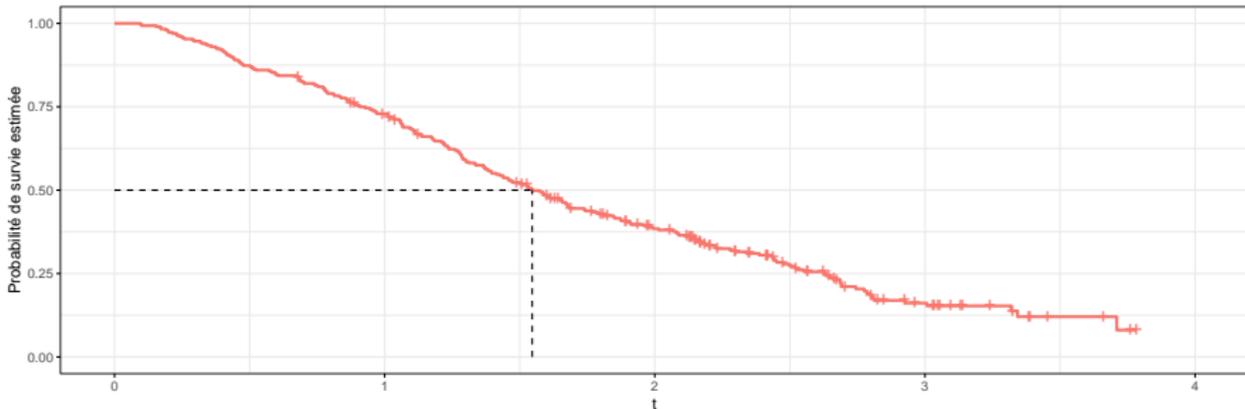
**Données** En plus des  $(t_i, d_i)_{i=1}^n$ , on observe :

Les temps de censure successifs  $u_1, \dots, u_m$  et le nombre  $c_1, \dots, c_m$  de censures à ces temps.

**Individus à risque** Ceux qui ne sont ni décédés ni censurés :  $r(t) = n - \sum_{i, t_i \leq t} d_i - \sum_{j, u_j \leq t} c_j$ .

**Estimation de survie** avec l'estimateur de Kaplan-Meier :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{r(t_i)}\right)$$



# Un unique événement

## Estimation de survie de Kaplan-Meier

**Principe** Estimation de  $S(t)$  à partir de données censurées à droite, avec censure non-informative.

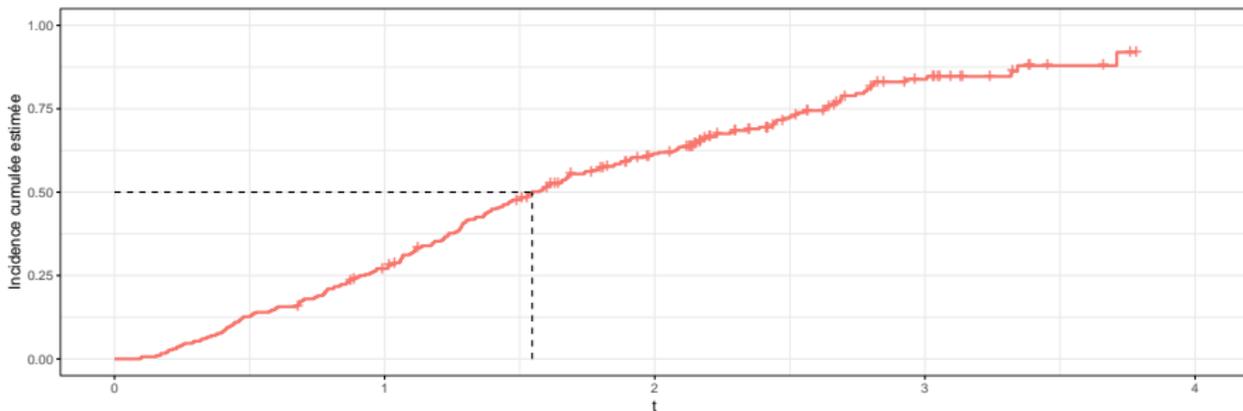
**Données** En plus des  $(t_i, d_i)_{i=1}^n$ , on observe :

Les temps de censure successifs  $u_1, \dots, u_m$  et le nombre  $c_1, \dots, c_m$  de censures à ces temps.

**Individus à risque** Ceux qui ne sont ni décédés ni censurés :  $r(t) = n - \sum_{i, t_i \leq t} d_i - \sum_{j, u_j \leq t} c_j$ .

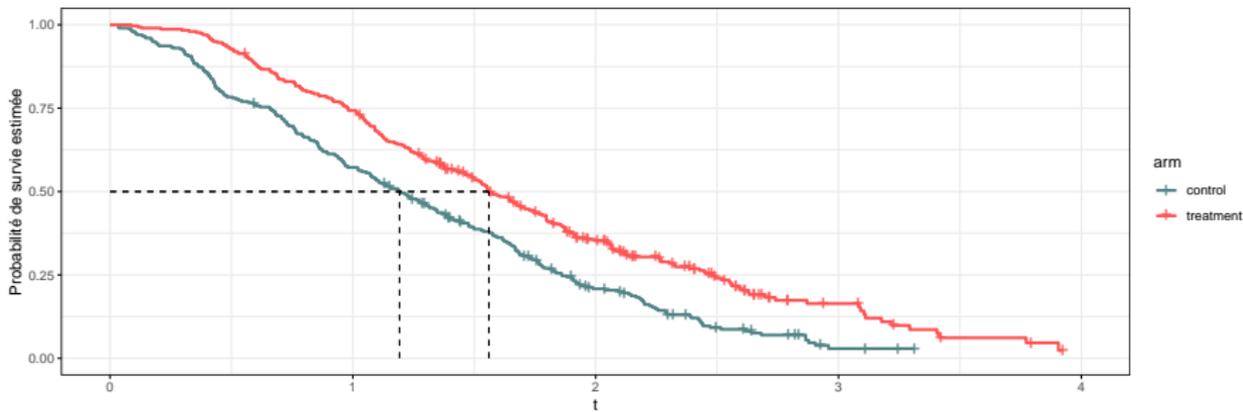
**Estimation de survie** avec l'estimateur de Kaplan-Meier :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{r(t_i)}\right)$$



# Un unique événement

## Test du logrank



**Contexte** on souhaite comparer la survie de deux groupes.

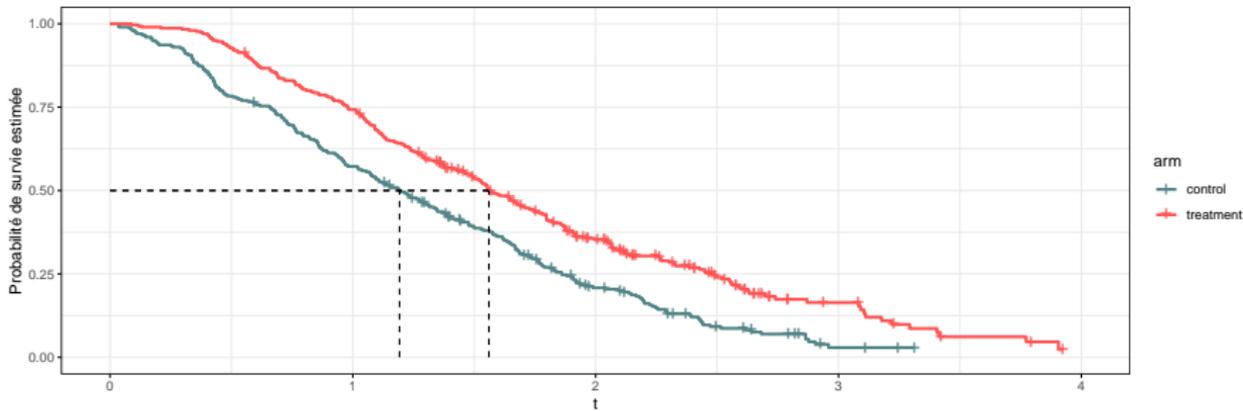
**H0** la fonction de hazard est identique dans les deux groupes :  $h_1(t) = h_2(t)$ .

**H1** les groupes ont des hazards différents :  $h_1(t) \neq h_2(t)$ .

Non-paramétrique valable pour un nombre d'événements "assez grand" car théorème asymptotique.

# Un unique événement

## Test du logrank



**Contexte** on souhaite comparer la survie de deux groupes.

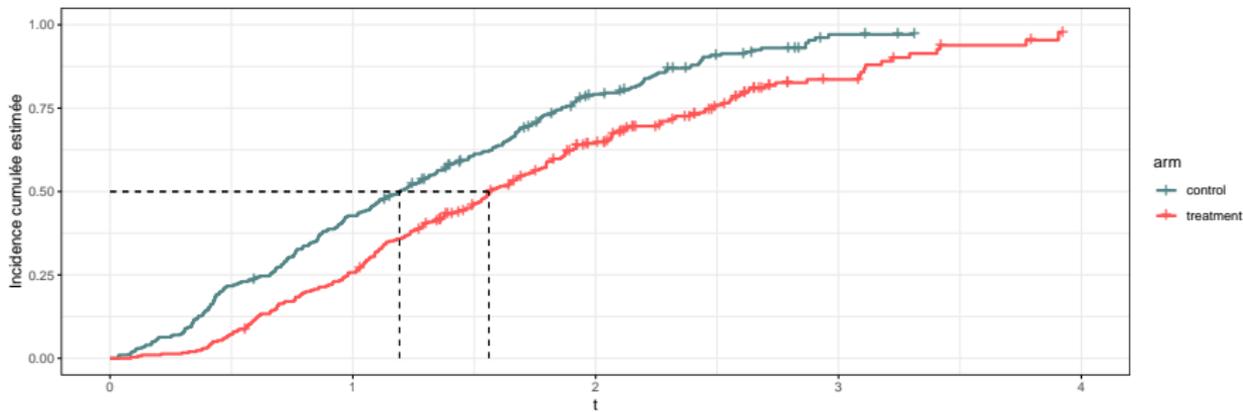
**H0** la fonction de hazard est identique dans les deux groupes :  $h_1(t) = h_2(t)$ .

**H1** les groupes ont des hazards différents :  $h_1(t) \neq h_2(t)$ .

**Non-paramétrique** valable pour un nombre d'événements "assez grand" car théorème asymptotique.

# Un unique événement

## Test du logrank



**Contexte** on souhaite comparer la survie de deux groupes.

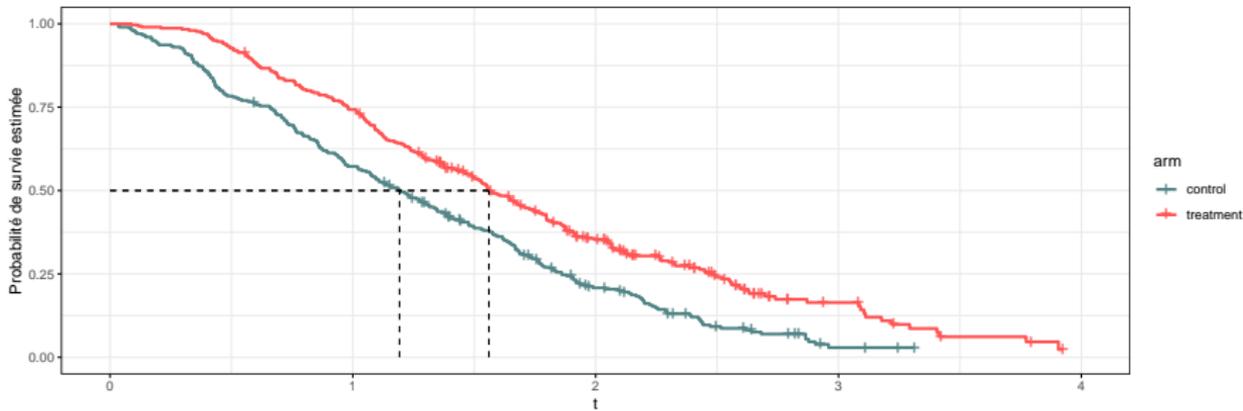
**H0** la fonction de hazard est identique dans les deux groupes :  $h_1(t) = h_2(t)$ .

**H1** les groupes ont des hazards différents :  $h_1(t) \neq h_2(t)$ .

**Non-paramétrique** valable pour un nombre d'événements "assez grand" car théorème asymptotique.

# Un unique événement

Modèle de régression de Cox dans un cas à deux groupes



**Contexte** Deux groupes à comparer de façon quantitative.

**Hypothèse** Il existe un réel  $R$ , le hazard-ratio, tel qu'à tout temps  $t$ ,  $h_1(t) = R \times h_2(t)$ .

**H0** les hazards sont identiques,  $R = 1$ .

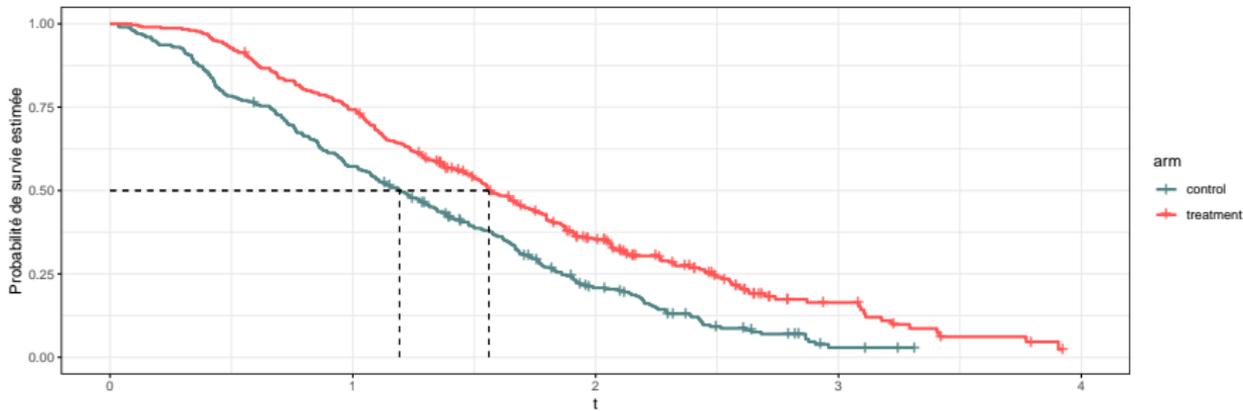
**H1** les hazards sont différents,  $R \neq 1$ .

**Semi-paramétrique** donc il faudrait théoriquement vérifier l'hypothèse de hazard-ratio constant.

MAIS ce test est équivalent (sous une certaine forme) ou asymptotiquement équivalent à un logrank.

# Un unique événement

Modèle de régression de Cox dans un cas à deux groupes



**Contexte** Deux groupes à comparer de façon quantitative.

**Hypothèse** Il existe un réel  $R$ , le hazard-ratio, tel qu'à tout temps  $t$ ,  $h_1(t) = R \times h_2(t)$ .

**H0** les hazards sont identiques,  $R = 1$ .

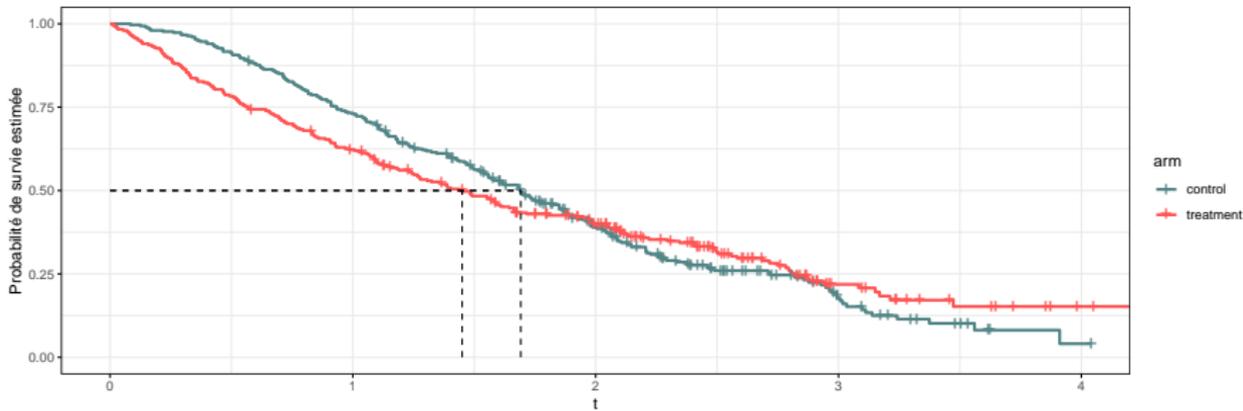
**H1** les hazards sont différents,  $R \neq 1$ .

**Semi-paramétrique** donc il faudrait théoriquement vérifier l'hypothèse de hazard-ratio constant.

MAIS ce test est équivalent (sous une certaine forme) ou asymptotiquement équivalent à un logrank.

# Un unique événement

Modèle de régression de Cox dans un cas à deux groupes



**Contexte** Deux groupes à comparer de façon quantitative.

**Hypothèse** Il existe un réel  $R$ , le hazard-ratio, tel qu'à tout temps  $t$ ,  $h_1(t) = R \times h_2(t)$ .

**H0** les hazards sont identiques,  $R = 1$ .

**H1** les hazards sont différents,  $R \neq 1$ .

**Semi-paramétrique** donc il faudrait théoriquement vérifier l'hypothèse de hazard-ratio constant.

MAIS ce test est équivalent (sous une certaine forme) ou asymptotiquement équivalent à un logrank.

# Un unique événement

## Modèle de régression de Cox avec plusieurs covariables

**Contexte étendu** On possède d'autres covariables discrètes ou continues.

**Question** Est-ce que ces covariables sont associées à des modifications du hazard ?

**Modèle de régression** Avec les covariables  $X_i$  pour l'individu  $i$ , le hazard est :

$$h(t|X_i) = h_0(t) \exp(\beta^T X_i)$$

**Objectif** estimer les paramètres  $\beta$ , tester qu'ils soient non-nuls.

# Un unique événement

## Modèle de régression de Cox avec plusieurs covariables

**Contexte étendu** On possède d'autres covariables discrètes ou continues.

**Question** Est-ce que ces covariables sont associées à des modifications du hazard ?

**Modèle de régression** Avec les covariables  $X_i$  pour l'individu  $i$ , le hazard est :

$$h(t|X_i) = h_0(t) \exp(\beta^T X_i)$$

**Objectif** estimer les paramètres  $\beta$ , tester qu'ils soient non-nuls.

## Un unique événement

### Modèle de régression de Cox avec plusieurs covariables

**Contexte étendu** On possède d'autres covariables discrètes ou continues.

**Question** Est-ce que ces covariables sont associées à des modifications du hazard ?

**Modèle de régression** Avec les covariables  $X_i$  pour l'individu  $i$ , le hazard est :

$$h(t|X_i) = h_0(t) \exp(\beta^T X_i)$$

**Objectif** estimer les paramètres  $\beta$ , tester qu'ils soient non-nuls.

```
Call:
coxph(formula = Surv(tevent, event) ~ arm + sex + imc, data = d3)

n = 600, number of events = 465

      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
armtreatment -0.007229  0.992797  0.093219 -0.078  0.938
sexM          -0.044404  0.956567  0.093049 -0.477  0.633
imc           0.075822  1.078771  0.046928  1.616  0.106

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
armtreatment  0.9928      1.007  0.8270      1.192
sexM          0.9566      1.045  0.7971      1.148
imc           1.0788      0.927  0.9840      1.183

Concordance= 0.519 (se = 0.015 )
Likelihood ratio test= 2.96 on 3 df, p=0.4
Wald test              = 2.94 on 3 df, p=0.4
Score (logrank) test = 2.94 on 3 df, p=0.4
```

# Un unique événement

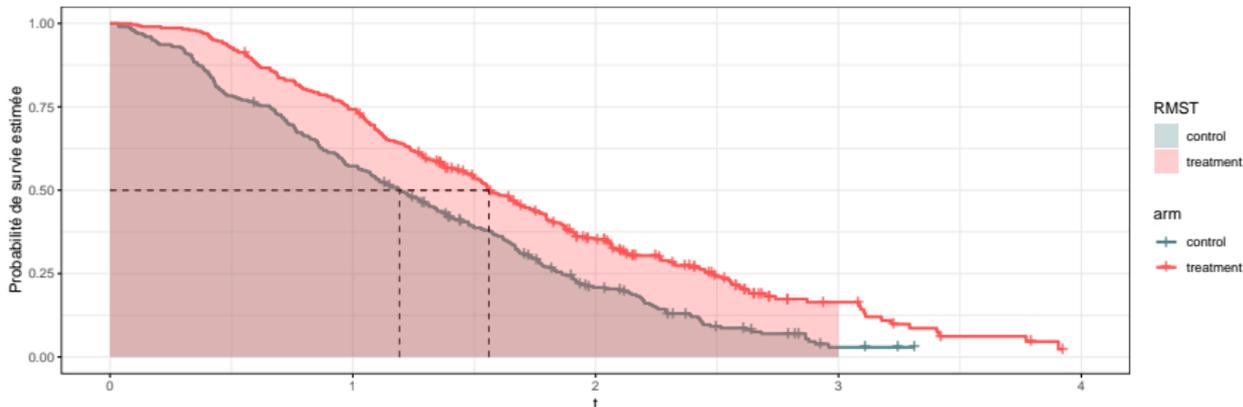
## Comparaison de RMST/RMTL

**Estimation** à partir de quantités qui correspondent au graphe de Kaplan-Meier.  
Avec un corpus de théorie qui permet d'estimer une variance.

**Test** pour comparer deux groupes sur la base de leur RMST.

**Avantage** Robuste au fait d'avoir un HR non constant.  
Expression possible sur une échelle additive ou multiplicative.

**Inconvénient** Il faut pré-spécifier le temps limite  $\tau$ .



# Un unique événement

## Comparaison de RMST/RMTL

**Estimation** à partir de quantités qui correspondent au graphe de Kaplan-Meier.

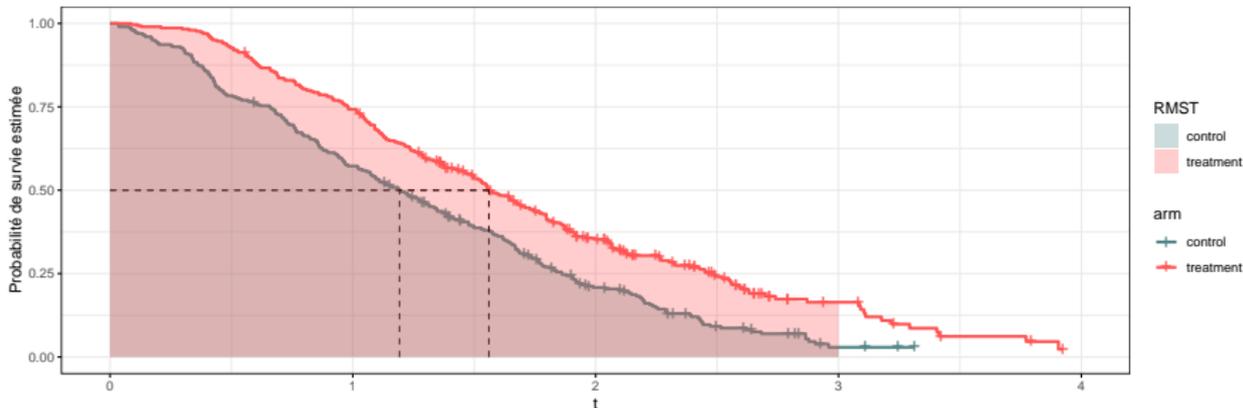
Avec un corpus de théorie qui permet d'estimer une variance.

**Test** pour comparer deux groupes sur la base de leur RMST.

**Avantage** Robuste au fait d'avoir un HR non constant.

Expression possible sur une échelle additive ou multiplicative.

**Inconvénient** Il faut pré-spécifier le temps limite  $\tau$ .



# Un unique événement

## Comparaison de RMST/RMTL

**Estimation** à partir de quantités qui correspondent au graphe de Kaplan-Meier.

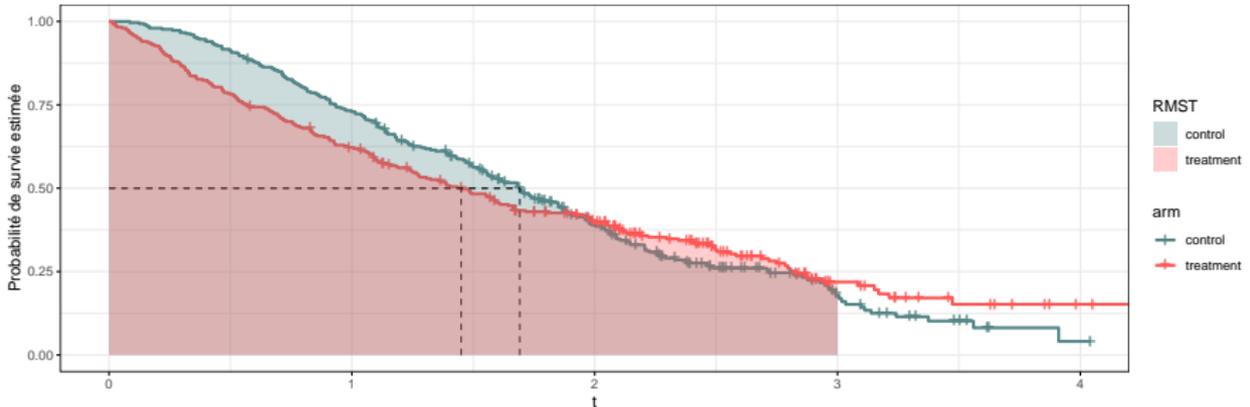
Avec un corpus de théorie qui permet d'estimer une variance.

**Test** pour comparer deux groupes sur la base de leur RMST.

**Avantage** Robuste au fait d'avoir un HR non constant.

Expression possible sur une échelle additive ou multiplicative.

**Inconvénient** Il faut pré-spécifier le temps limite  $\tau$ .



# Un unique événement

## Comparaison de RMST/RMTL

**Estimation** à partir de quantités qui correspondent au graphe de Kaplan-Meier.

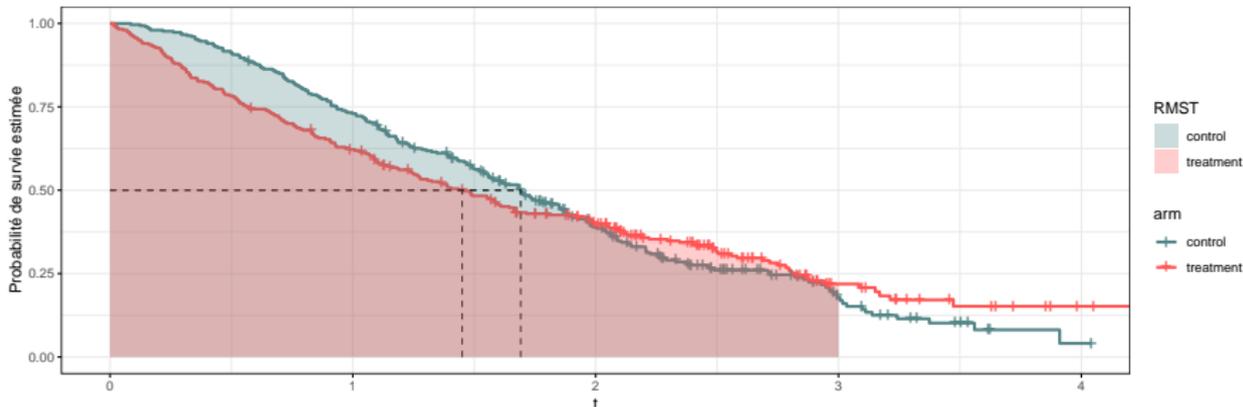
Avec un corpus de théorie qui permet d'estimer une variance.

**Test** pour comparer deux groupes sur la base de leur RMST.

**Avantage** Robuste au fait d'avoir un HR non constant.

Expression possible sur une échelle additive ou multiplicative.

**Inconvénient** Il faut pré-spécifier le temps limite  $\tau$ .



## Plusieurs événements

### Vocabulaire

Temps d'attente

Survie

Cumulative incidence function (CIF)

Hazard

Statistiques résumées de survie

### Un unique événement

Avec un suivi parfait

Données censurées

Estimation de survie de Kaplan-Meier

Test du logrank

Modèle de régression de Cox

Comparaison de RMST/RMTL

### Plusieurs événements

Risques compétitifs

Overall hazard

Marginal hazard

Cause-specific hazard

Subdistribution hazard

Modèles de régression

### Applications

Rechute du cancer de la vessie

Echec de traitement

Infections nosocomiales

### Conclusion

## Plusieurs événements

### Risques compétitifs

**Contexte** Un événement d'intérêt, d'autres événements exclusifs peuvent survenir et le masquer.

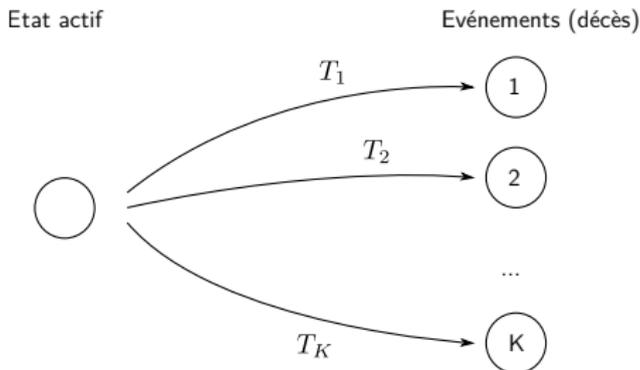
Exemple 1 En chirurgie, acquérir une infection nosocomiale est masqué par le fait de sortir de l'hôpital.

Exemple 2 En cancérologie, progresser d'un cancer est masqué par le fait de mourir d'une autre cause.

Exemple 3 En réanimation, désintuber le patient est masqué par le fait de décéder.

**Formalisation** On peut avoir  $K$  événements mutuellement exclusifs et absorbants.

$T = \min_k T_k$  est le temps du premier événement.



## Plusieurs événements

### Risques compétitifs

**Contexte** Un événement d'intérêt, d'autres événements exclusifs peuvent survenir et le masquer.

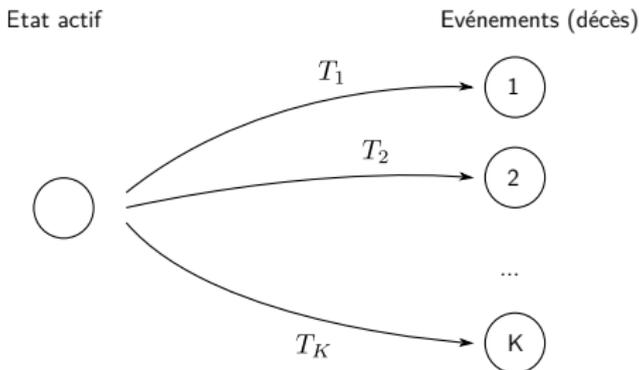
**Exemple 1** En chirurgie, acquérir une infection nosocomiale est masqué par le fait de sortir de l'hôpital.

**Exemple 2** En cancérologie, progresser d'un cancer est masqué par le fait de mourir d'une autre cause.

**Exemple 3** En réanimation, désintuber le patient est masqué par le fait de décéder.

**Formalisation** On peut avoir  $K$  événements mutuellement exclusifs et absorbants.

$T = \min_k T_k$  est le temps du premier événement.



## Plusieurs événements

### Risques compétitifs

**Contexte** Un événement d'intérêt, d'autres événements exclusifs peuvent survenir et le masquer.

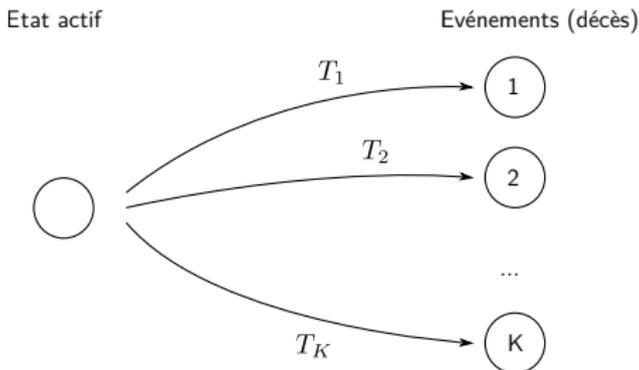
**Exemple 1** En chirurgie, acquérir une infection nosocomiale est masqué par le fait de sortir de l'hôpital.

**Exemple 2** En cancérologie, progresser d'un cancer est masqué par le fait de mourir d'une autre cause.

**Exemple 3** En réanimation, désintuber le patient est masqué par le fait de décéder.

**Formalisation** On peut avoir  $K$  événements mutuellement exclusifs et absorbants.

$T = \min_k T_k$  est le temps du premier événement.



## Plusieurs événements

### Risques compétitifs

**Contexte** Un événement d'intérêt, d'autres événements exclusifs peuvent survenir et le masquer.

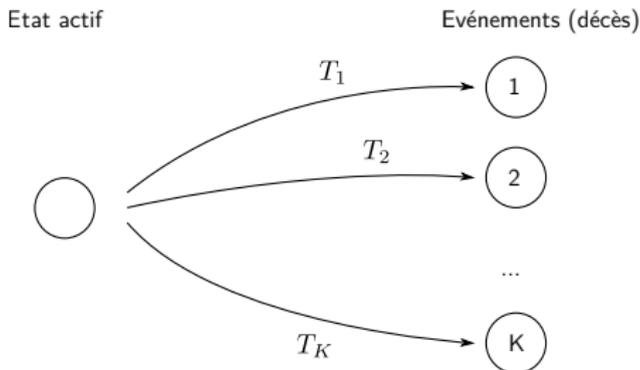
**Exemple 1** En chirurgie, acquérir une infection nosocomiale est masqué par le fait de sortir de l'hôpital.

**Exemple 2** En cancérologie, progresser d'un cancer est masqué par le fait de mourir d'une autre cause.

**Exemple 3** En réanimation, désintuber le patient est masqué par le fait de décéder.

**Formalisation** On peut avoir  $K$  événements mutuellement exclusifs et absorbants.

$T = \min_k T_k$  est le temps du premier événement.



## Plusieurs événements

### Risques compétitifs

**Contexte** Un événement d'intérêt, d'autres événements exclusifs peuvent survenir et le masquer.

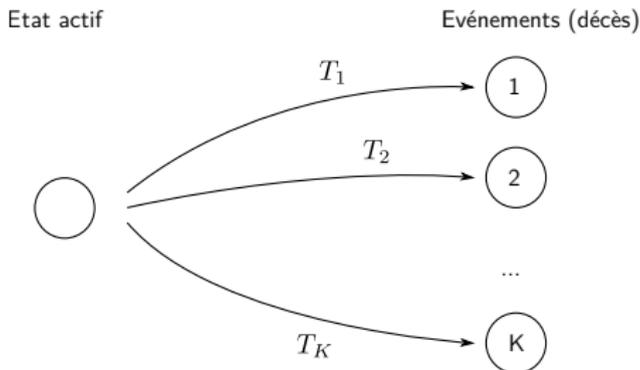
**Exemple 1** En chirurgie, acquérir une infection nosocomiale est masqué par le fait de sortir de l'hôpital.

**Exemple 2** En cancérologie, progresser d'un cancer est masqué par le fait de mourir d'une autre cause.

**Exemple 3** En réanimation, désintuber le patient est masqué par le fait de décéder.

**Formalisation** On peut avoir  $K$  événements mutuellement exclusifs et absorbants.

$T = \min_k T_k$  est le temps du premier événement.



# Plusieurs événements

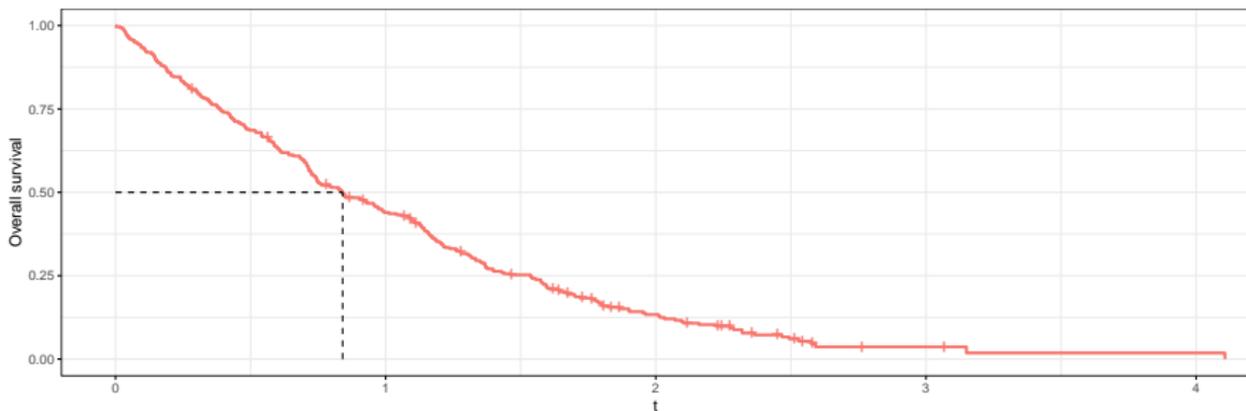
## Overall hazard

**Définition** Taux de survie du premier événement à  $t$  sachant qu'aucun événement n'a encore eu lieu.

$$h(t) = \mathbb{P}(T \in (t, t + dt) \mid T \geq t)$$

Comment ? On se ramène au cas précédent avec le composite : "survenue de n'importe quel événement".  
Avec les notations habituelles :

$$\hat{h}(t) = \frac{d(t)}{r(t)}$$



# Plusieurs événements

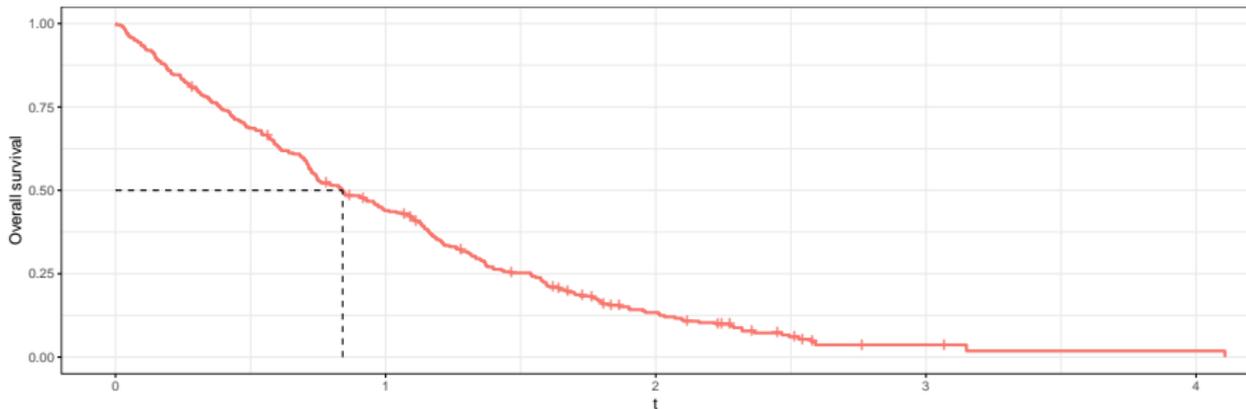
## Overall hazard

**Définition** Taux de survie du premier événement à  $t$  sachant qu'aucun événement n'a encore eu lieu.

$$h(t) = \mathbb{P}(T \in (t, t + dt) \mid T \geq t)$$

**Comment ?** On se ramène au cas précédent avec le composite : "survenue de n'importe quel événement".  
Avec les notations habituelles :

$$\hat{h}(t) = \frac{d(t)}{r(t)}$$



# Plusieurs événements

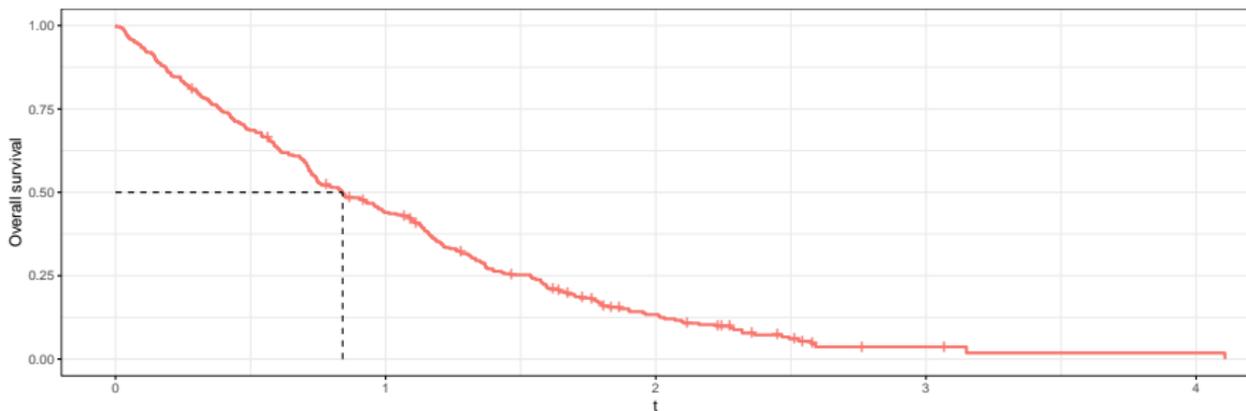
## Overall hazard

Overall survival La probabilité de n'avoir eu aucun événement à  $t$  :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}(t_i))$$

Avantage Approche simple à comprendre/interpréter/analyser.

Inconvénient Plusieurs outcomes sont poolés. Ne fonctionne que si tous sont négatifs (ou tous positifs).



# Plusieurs événements

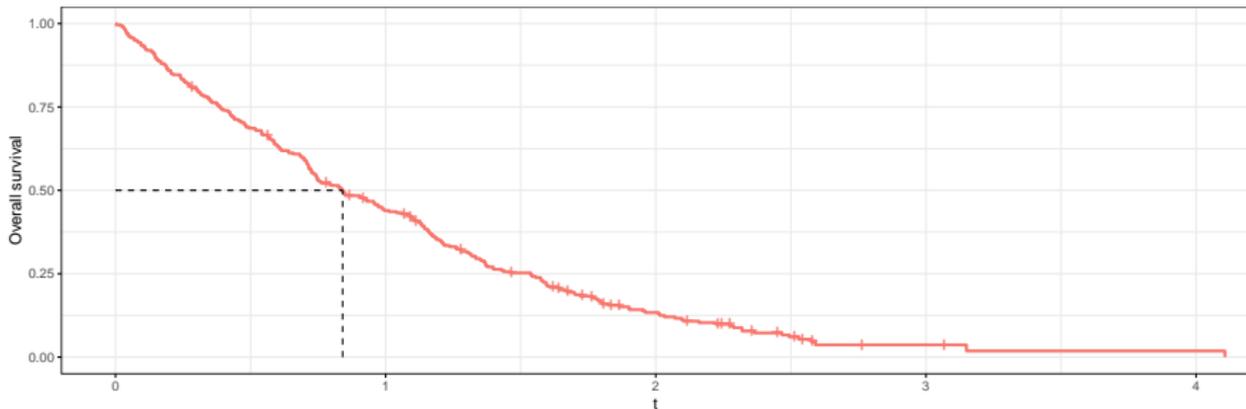
## Overall hazard

**Overall survival** La probabilité de n'avoir eu aucun événement à  $t$  :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}(t_i))$$

**Avantage** Approche simple à comprendre/interpréter/analyser.

**Inconvénient** Plusieurs outcomes sont poolés. Ne fonctionne que si tous sont négatifs (ou tous positifs).



# Plusieurs événements

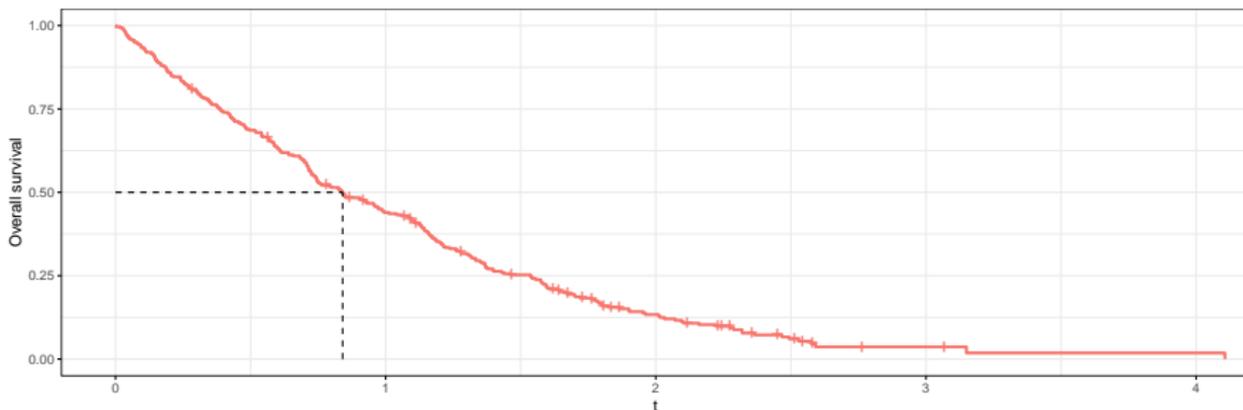
## Overall hazard

**Overall survival** La probabilité de n'avoir eu aucun événement à  $t$  :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}(t_i))$$

**Avantage** Approche simple à comprendre/interpréter/analyser.

**Inconvénient** Plusieurs outcomes sont poolés. Ne fonctionne que si tous sont négatifs (ou tous positifs).



# Plusieurs événements

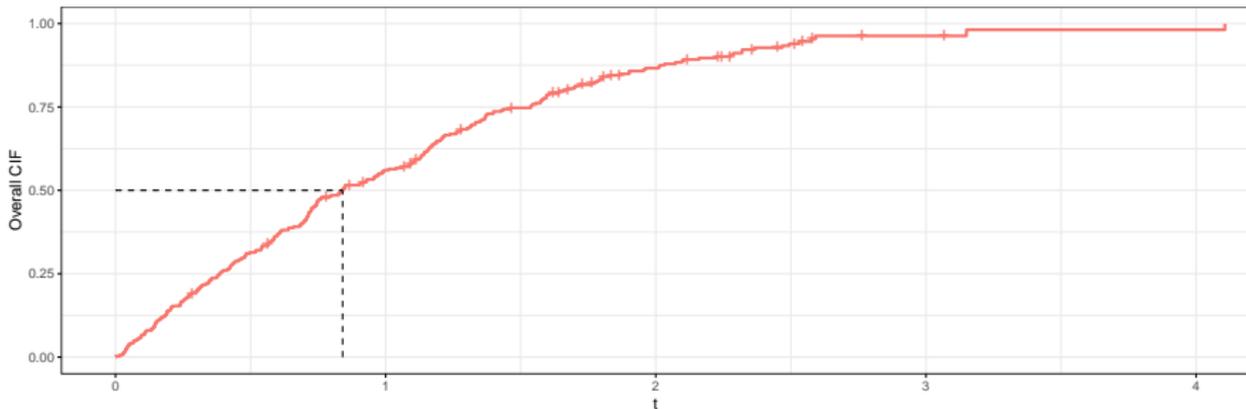
## Overall hazard

**Overall survival** La probabilité de n'avoir eu aucun événement à  $t$  :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}(t_i))$$

**Avantage** Approche simple à comprendre/interpréter/analyser.

**Inconvénient** Plusieurs outcomes sont poolés. Ne fonctionne que si tous sont négatifs (ou tous positifs).



## Plusieurs événements

### Marginal hazard

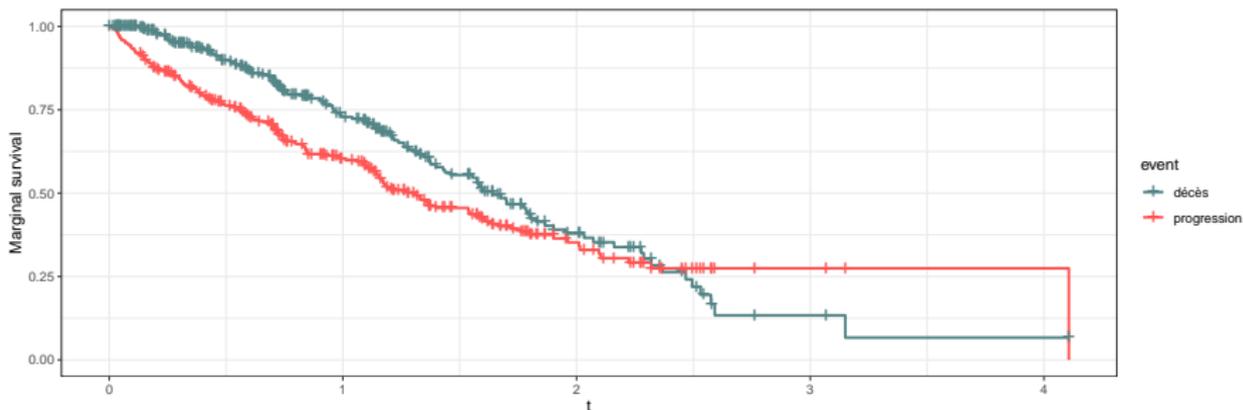
**Définition** Hazard de l'événement  $k$  dans un monde imaginaire sans événement compétitif.

$$h_k^{\text{ma}}(t) = \mathbb{P}(T_k \in (t, t + dt) \mid T_k \geq t, \text{ seul } k \text{ peut survenir})$$

Comment ? On censure les patients ayant d'autres événements en supposant qu'ils peuvent être représentés par ceux qui n'ont pas encore eu  $k$  (éventuellement conditionnellement à d'autres variables mesurées).

On compte  $d_k(t)$  les décès par événement  $k$  au temps  $t$  :

$$\hat{h}_k^{\text{ma}}(t) = \frac{d_k(t)}{r(t)}$$



# Plusieurs événements

## Marginal hazard

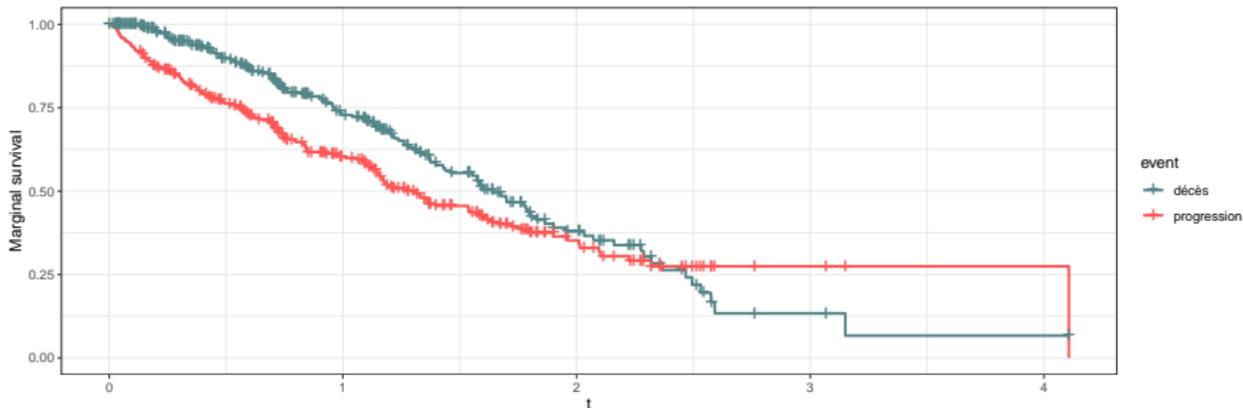
**Définition** Hazard de l'événement  $k$  dans un monde imaginaire sans événement compétitif.

$$h_k^{\text{ma}}(t) = \mathbb{P}(T_k \in (t, t + dt) \mid T_k \geq t, \text{ seul } k \text{ peut survenir})$$

**Comment ?** On censure les patients ayant d'autres événements en supposant qu'ils peuvent être représentés par ceux qui n'ont pas encore eu  $k$  (éventuellement conditionnellement à d'autres variables mesurées).

On compte  $d_k(t)$  les décès par événement  $k$  au temps  $t$  :

$$\hat{h}_k^{\text{ma}}(t) = \frac{d_k(t)}{r(t)}$$



# Plusieurs événements

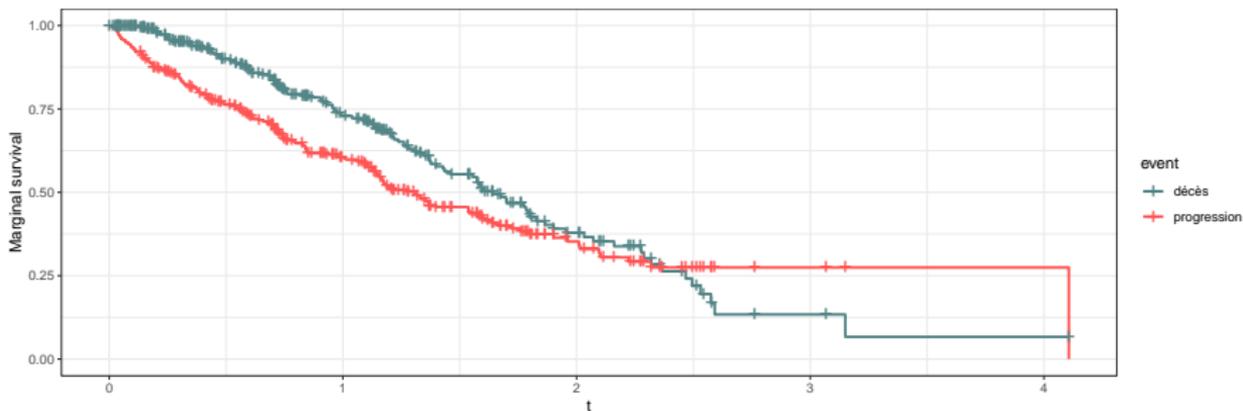
## Marginal hazard

**Marginal survival** La probabilité de survivre à l'événement  $k$  sachant que c'est le seul à survenir.

$$\hat{S}_k^{\text{ma}}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}_k^{\text{ma}}(t_i))$$

**Avantage** Vrai taux, approche simple, lien direct entre marginal hazard et marginal survival.

**Inconvénient** Quantité qui fait référence à un monde imaginaire, aucune prédiction possible.



## Plusieurs événements

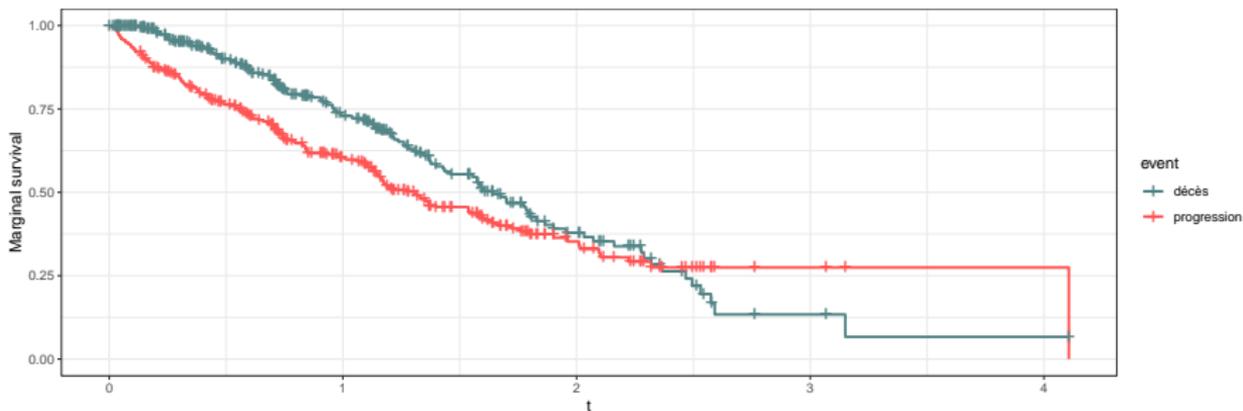
### Marginal hazard

**Marginal survival** La probabilité de survivre à l'événement  $k$  sachant que c'est le seul à survenir.

$$\hat{S}_k^{\text{ma}}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}_k^{\text{ma}}(t_i))$$

**Avantage** Vrai taux, approche simple, lien direct entre marginal hazard et marginal survival.

**Inconvénient** Quantité qui fait référence à un monde imaginaire, aucune prédiction possible.



## Plusieurs événements

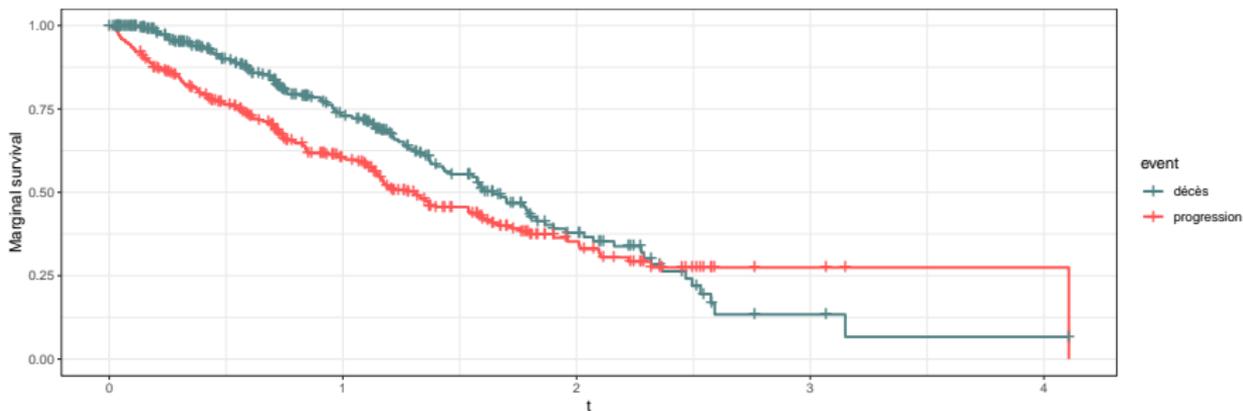
### Marginal hazard

**Marginal survival** La probabilité de survivre à l'événement  $k$  sachant que c'est le seul à survenir.

$$\hat{S}_k^{\text{ma}}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}_k^{\text{ma}}(t_i))$$

**Avantage** Vrai taux, approche simple, lien direct entre marginal hazard et marginal survival.

**Inconvénient** Quantité qui fait référence à un monde imaginaire, aucune prédiction possible.



## Plusieurs événements

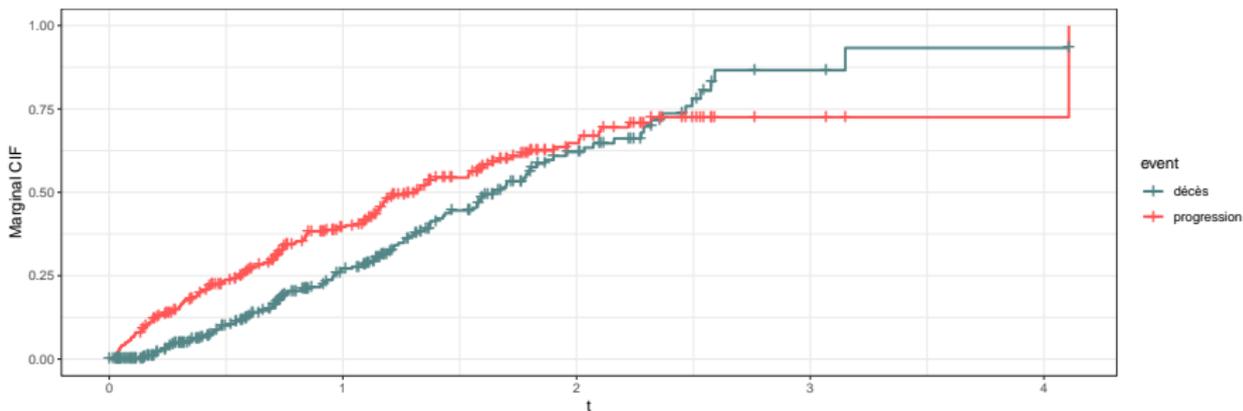
### Marginal hazard

**Marginal survival** La probabilité de survivre à l'événement  $k$  sachant que c'est le seul à survenir.

$$\hat{S}_k^{\text{ma}}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}_k^{\text{ma}}(t_i))$$

**Avantage** Vrai taux, approche simple, lien direct entre marginal hazard et marginal survival.

**Inconvénient** Quantité qui fait référence à un monde imaginaire, aucune prédiction possible.



# Plusieurs événements

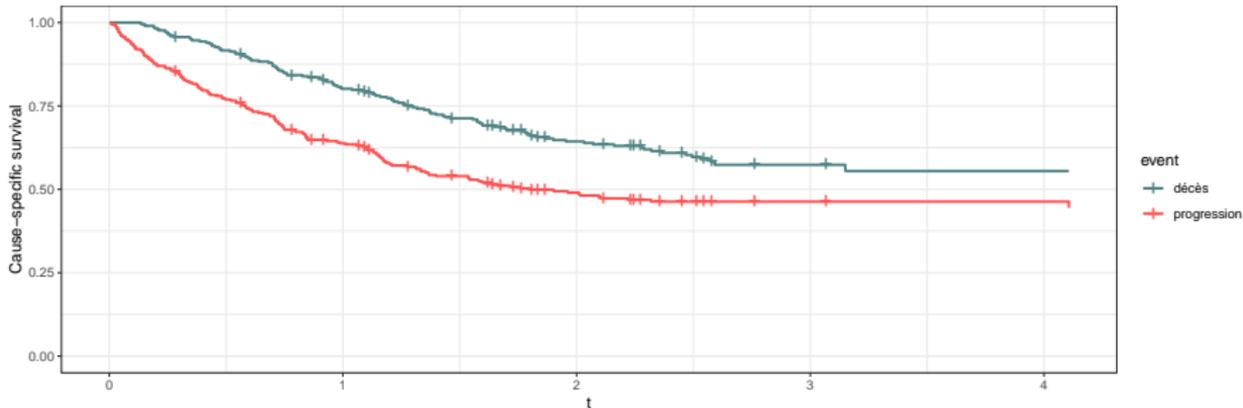
## Cause-specific hazard

**Définition** Taux de survenue de l'événement d'intérêt à  $t$  sachant qu'aucun événement n'a encore eu lieu.

$$h_k^{cs}(t) = \mathbb{P}(T_k \in (t, t + dt) \mid T \geq t)$$

Comment? Comme précédemment, mais on ne fait aucune hypothèse forte car on s'en sert différemment.

$$\hat{h}_k^{cs}(t) = \hat{h}_k^{ma}(t)$$



# Plusieurs événements

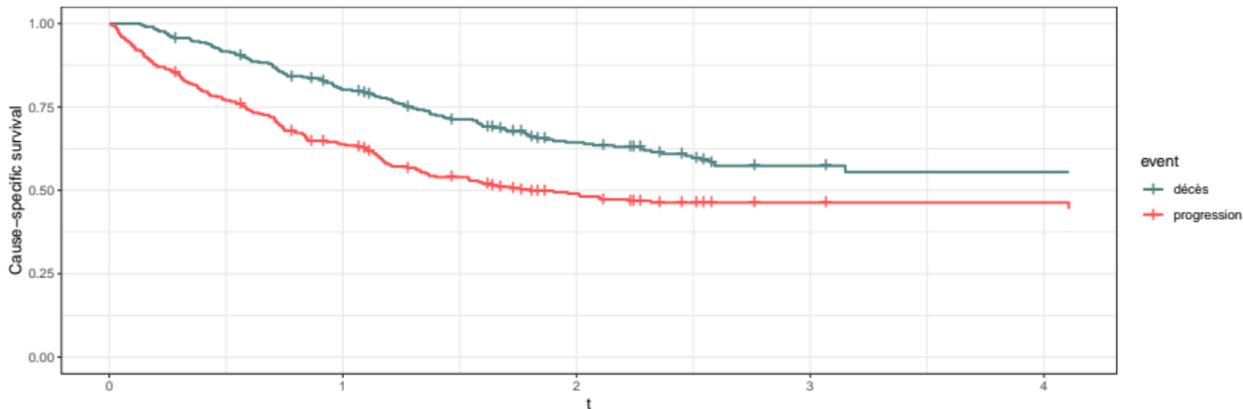
## Cause-specific hazard

**Définition** Taux de survenue de l'événement d'intérêt à  $t$  sachant qu'aucun événement n'a encore eu lieu.

$$h_k^{cs}(t) = \mathbb{P}(T_k \in (t, t + dt) \mid T \geq t)$$

**Comment ?** Comme précédemment, mais on ne fait aucune hypothèse forte car on s'en sert différemment.

$$\hat{h}_k^{cs}(t) = \hat{h}_k^{ma}(t)$$



# Plusieurs événements

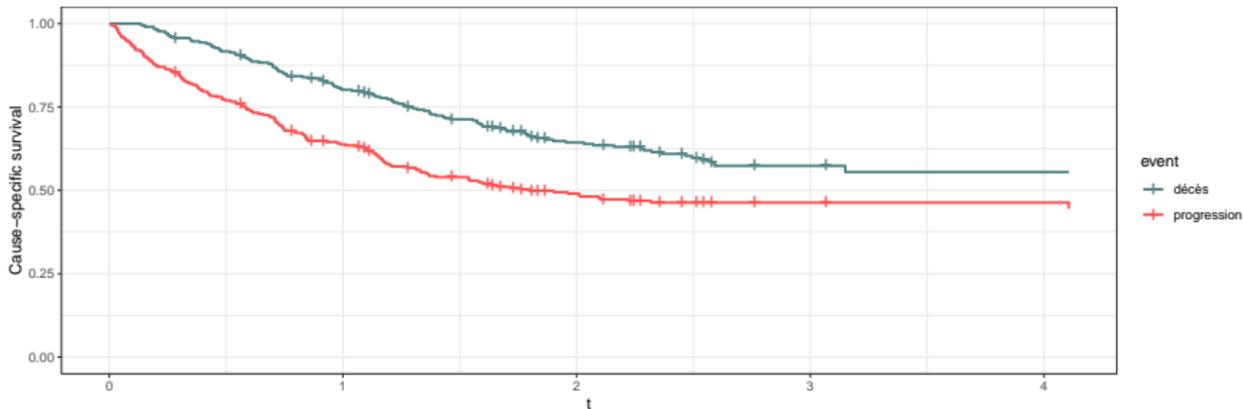
## Cause-specific hazard

Cause-specific survival La probabilité de ne pas être décédé de  $k$  à  $t$ .

$$\hat{S}_k^{cs}(t) = 1 - \sum_{i, t_i \leq t} \hat{S}(t_i^-) \hat{h}_k^{cs}(t_i)$$

Avantage Vrai taux, avec la somme des taux qui vaut le overall hazard.

Inconvénient Pas de relation directe entre cause-specific hazard et cause-specific survival.



# Plusieurs événements

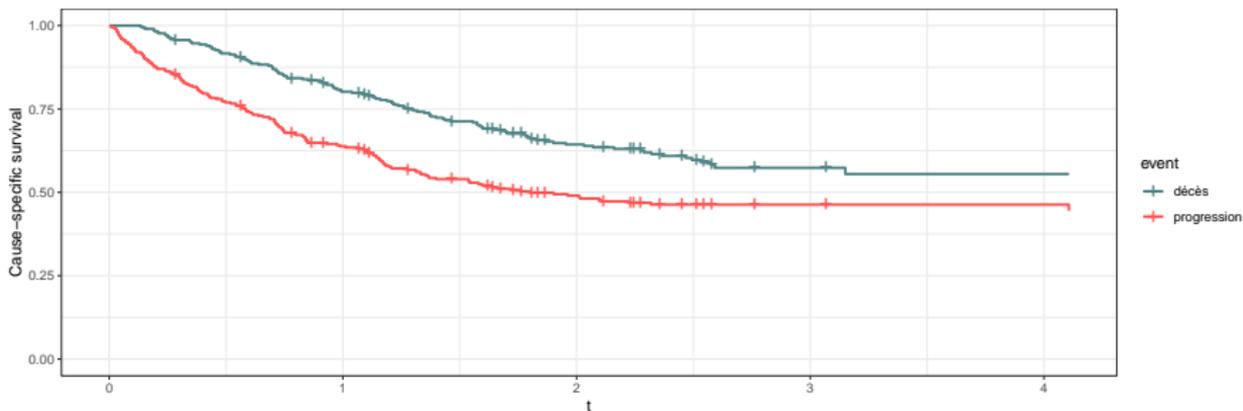
## Cause-specific hazard

**Cause-specific survival** La probabilité de ne pas être décédé de  $k$  à  $t$ .

$$\hat{S}_k^{CS}(t) = 1 - \sum_{i, t_i \leq t} \hat{S}(t_i^-) \hat{h}_k^{CS}(t_i)$$

**Avantage** Vrai taux, avec la somme des taux qui vaut le overall hazard.

**Inconvénient** Pas de relation directe entre cause-specific hazard et cause-specific survival.



# Plusieurs événements

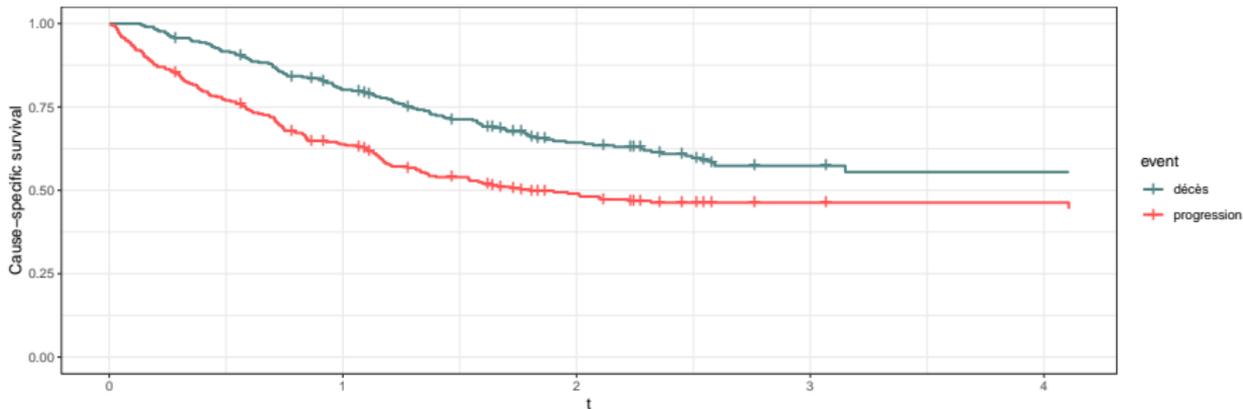
## Cause-specific hazard

**Cause-specific survival** La probabilité de ne pas être décédé de  $k$  à  $t$ .

$$\hat{S}_k^{CS}(t) = 1 - \sum_{i, t_i \leq t} \hat{S}(t_i^-) \hat{h}_k^{CS}(t_i)$$

**Avantage** Vrai taux, avec la somme des taux qui vaut le overall hazard.

**Inconvénient** Pas de relation directe entre cause-specific hazard et cause-specific survival.



## Plusieurs événements

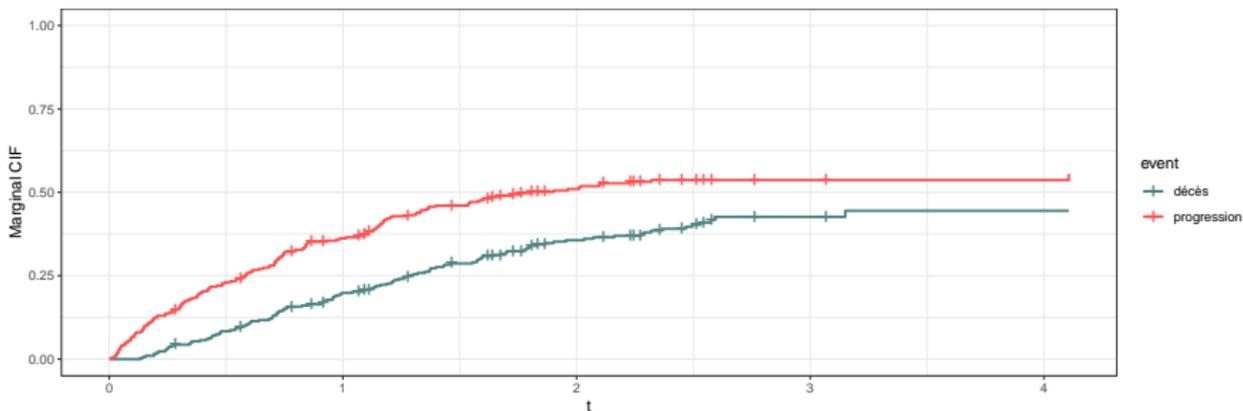
### Cause-specific hazard

**Cause-specific survival** La probabilité de ne pas être décédé de  $k$  à  $t$ .

$$\hat{S}_k^{CS}(t) = 1 - \sum_{i, t_i \leq t} \hat{S}(t_i^-) \hat{h}_k^{CS}(t_i)$$

**Avantage** Vrai taux, avec la somme des taux qui vaut le overall hazard.

**Inconvénient** Pas de relation directe entre cause-specific hazard et cause-specific survival.



# Plusieurs événements

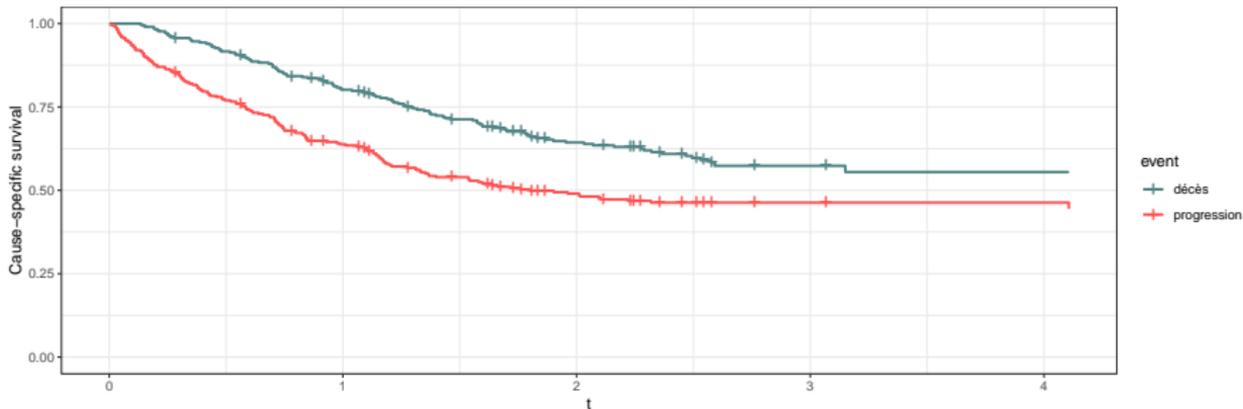
## Subdistribution hazard

**Définition** Taux de survenue de l'événement  $k$  à  $t$  sachant que  $k$  n'a pas encore eu lieu.

$$h_k^{sd}(t) = \mathbb{P}(T_k \in (t, t + dt) \mid T_k \geq t)$$

Comment? Les patients ayant d'autres événements ne sont pas censurés mais ne peuvent plus avoir  $k$ .  
On compte  $r^*(t)$  les non-censurés qui n'ont pas encore eu  $k$  :

$$\hat{h}^{sd}(t) = \frac{d_k(t)}{r^*(t)}$$



# Plusieurs événements

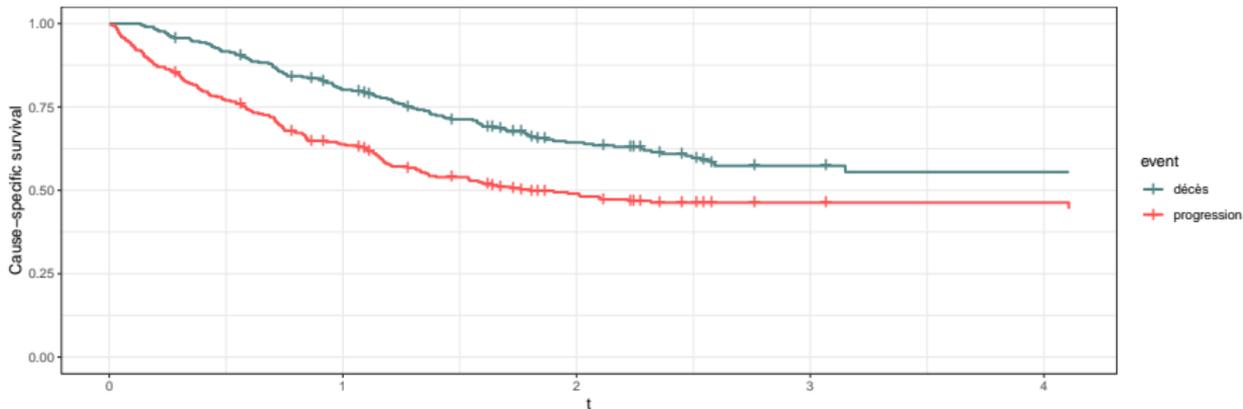
## Subdistribution hazard

**Définition** Taux de survenue de l'événement  $k$  à  $t$  sachant que  $k$  n'a pas encore eu lieu.

$$h_k^{\text{sd}}(t) = \mathbb{P}(T_k \in (t, t + dt) \mid T_k \geq t)$$

**Comment ?** Les patients ayant d'autres événements ne sont pas censurés mais ne peuvent plus avoir  $k$ .  
On compte  $r^*(t)$  les non-censurés qui n'ont pas encore eu  $k$  :

$$\hat{h}^{\text{sd}}(t) = \frac{d_k(t)}{r^*(t)}$$



## Plusieurs événements

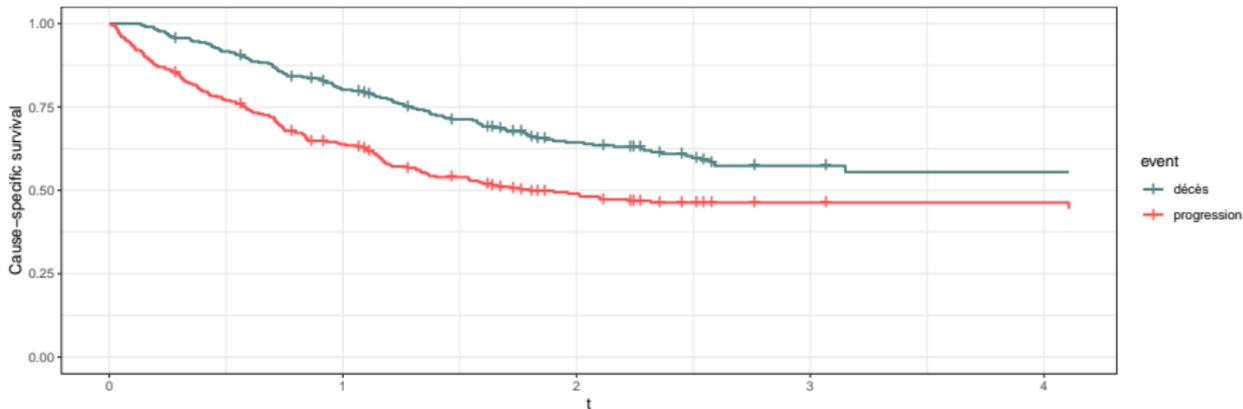
### Subdistribution hazard

Cause-specific survival Peut également être calculée à partir de ces "subdistribution hazards" :

$$\hat{S}_k^{cs}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}_k^{sd}(t_i))$$

Inconvénient Faux taux, risk-set anti-intuitif.

Avantage Relation directe entre subdistribution hazard et cause-specific survival.



## Plusieurs événements

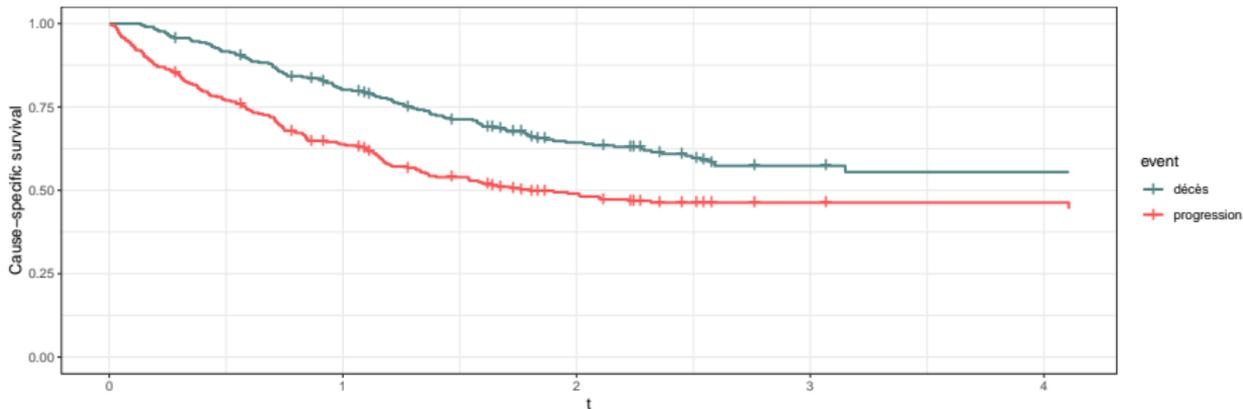
### Subdistribution hazard

Cause-specific survival Peut également être calculée à partir de ces "subdistribution hazards" :

$$\hat{S}_k^{cs}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}_k^{sd}(t_i))$$

**Inconvénient** Faux taux, risk-set anti-intuitif.

**Avantage** Relation directe entre subdistribution hazard et cause-specific survival.



# Plusieurs événements

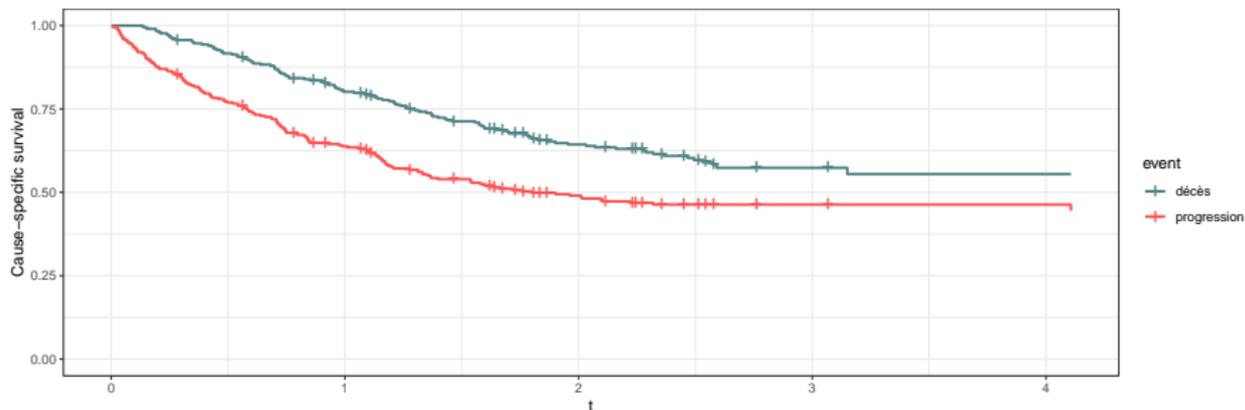
## Subdistribution hazard

**Cause-specific survival** Peut également être calculée à partir de ces "subdistribution hazards" :

$$\hat{S}_k^{cs}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}_k^{sd}(t_i))$$

**Inconvénient** Faux taux, risk-set anti-intuitif.

**Avantage** Relation directe entre subdistribution hazard et cause-specific survival.



# Plusieurs événements

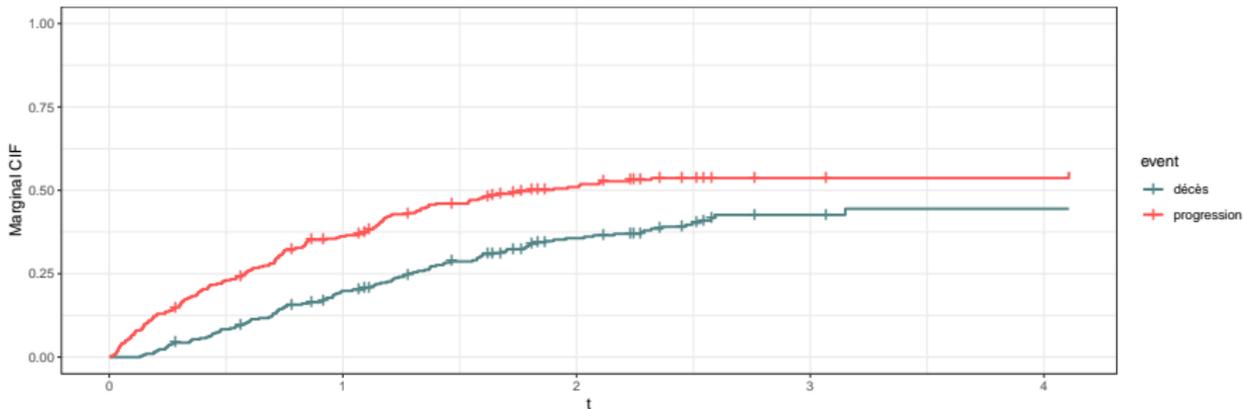
## Subdistribution hazard

Cause-specific survival Peut également être calculée à partir de ces "subdistribution hazards" :

$$\hat{S}_k^{cs}(t) = \prod_{i, t_i \leq t} (1 - \hat{h}_k^{sd}(t_i))$$

Inconvénient Faux taux, risk-set anti-intuitif.

Avantage Relation directe entre subdistribution hazard et cause-specific survival.



## Plusieurs événements

### Modèles de régression

**Cause-specific hazard** On suppose que :

$$h_k^{cs}(t|X_i) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad (\text{Cox})$$

$$\text{ou bien } h_k^{cs}(t|X_i) = h_{k,0}(t) + \beta_k^T X_i \quad (\text{Aalen 1989})$$

L'effet des  $X_i$  sur  $S_k$  peut être déduit, à condition d'avoir fitté un modèle par événement compétitif.

**Subdistribution hazard** On suppose que :

$$h_k^{sd}(t) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad (\text{Fine \& Gray 1999})$$

$$\text{ou bien } h_k^{sd}(t) = h_{k,0}(t) + \beta_k^T X_i \quad (\text{Li et al. 2017})$$

L'effet des  $X_i$  sur  $S_k$  est direct.

**Cause-specific CIF** On suppose (Andersen & Ravn 2024) que :

$$F_k^{cs}(t|X_i) = \frac{\pi_{k,0}(t)e^{\beta_k^T X_i}}{1 + \pi_{k,0}(t)e^{\beta_k^T X_i}}$$

C'est appelé *proportional odds cumulative incidence model*.

**RMTL** Autre modèle possible sur échelle cumulative :

$$g\left(\int_0^{t^*} F_k(s) ds\right) = \alpha + \beta_k^T X_i$$

## Plusieurs événements

### Modèles de régression

**Cause-specific hazard** On suppose que :

$$h_k^{cs}(t|X_i) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad (\text{Cox})$$

$$\text{ou bien } h_k^{cs}(t|X_i) = h_{k,0}(t) + \beta_k^T X_i \quad (\text{Aalen 1989})$$

L'effet des  $X_i$  sur  $S_k$  peut être déduit, à condition d'avoir fitté un modèle par événement compétitif.

**Subdistribution hazard** On suppose que :

$$h_k^{sd}(t) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad (\text{Fine \& Gray 1999})$$

$$\text{ou bien } h_k^{sd}(t) = h_{k,0}(t) + \beta_k^T X_i \quad (\text{Li et al. 2017})$$

L'effet des  $X_i$  sur  $S_k$  est direct.

**Cause-specific CIF** On suppose (Andersen & Ravn 2024) que :

$$F_k^{cs}(t|X_i) = \frac{\pi_{k,0}(t)e^{\beta_k^T X_i}}{1 + \pi_{k,0}(t)e^{\beta_k^T X_i}}$$

C'est appelé *proportional odds cumulative incidence model*.

**RMTL** Autre modèle possible sur échelle cumulative :

$$g\left(\int_0^{t^*} F_k(s) ds\right) = \alpha + \beta_k^T X_i$$

## Plusieurs événements

### Modèles de régression

**Cause-specific hazard** On suppose que :

$$h_k^{\text{cs}}(t|X_i) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad (\text{Cox})$$

$$\text{ou bien } h_k^{\text{cs}}(t|X_i) = h_{k,0}(t) + \beta_k^T X_i \quad (\text{Aalen 1989})$$

L'effet des  $X_i$  sur  $S_k$  peut être déduit, à condition d'avoir fitté un modèle par événement compétitif.

**Subdistribution hazard** On suppose que :

$$h_k^{\text{sd}}(t) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad (\text{Fine \& Gray 1999})$$

$$\text{ou bien } h_k^{\text{sd}}(t) = h_{k,0}(t) + \beta_k^T X_i \quad (\text{Li et al. 2017})$$

L'effet des  $X_i$  sur  $S_k$  est direct.

**Cause-specific CIF** On suppose (Andersen & Ravn 2024) que :

$$F_k^{\text{cs}}(t|X_i) = \frac{\pi_{k,0}(t)e^{\beta_k^T X_i}}{1 + \pi_{k,0}(t)e^{\beta_k^T X_i}}$$

C'est appelé *proportional odds cumulative incidence model*.

**RMTL** Autre modèle possible sur échelle cumulative :

$$g\left(\int_0^{t^*} F_k(s) ds\right) = \alpha + \beta_k^T X_i$$

## Plusieurs événements

### Modèles de régression

**Cause-specific hazard** On suppose que :

$$h_k^{cs}(t|X_i) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad (\text{Cox})$$

$$\text{ou bien } h_k^{cs}(t|X_i) = h_{k,0}(t) + \beta_k^T X_i \quad (\text{Aalen 1989})$$

L'effet des  $X_i$  sur  $S_k$  peut être déduit, à condition d'avoir fitté un modèle par événement compétitif.

**Subdistribution hazard** On suppose que :

$$h_k^{sd}(t) = h_{k,0}(t) \exp(\beta_k^T X_i) \quad (\text{Fine \& Gray 1999})$$

$$\text{ou bien } h_k^{sd}(t) = h_{k,0}(t) + \beta_k^T X_i \quad (\text{Li et al. 2017})$$

L'effet des  $X_i$  sur  $S_k$  est direct.

**Cause-specific CIF** On suppose (Andersen & Ravn 2024) que :

$$F_k^{cs}(t|X_i) = \frac{\pi_{k,0}(t)e^{\beta_k^T X_i}}{1 + \pi_{k,0}(t)e^{\beta_k^T X_i}}$$

C'est appelé *proportional odds cumulative incidence model*.

**RMTL** Autre modèle possible sur échelle cumulative :

$$g\left(\int_0^{t^*} F_k(s) ds\right) = \alpha + \beta_k^T X_i$$

# Applications

## Vocabulaire

Temps d'attente

Survie

Cumulative incidence function (CIF)

Hazard

Statistiques résumées de survie

## Un unique événement

Avec un suivi parfait

Données censurées

Estimation de survie de Kaplan-Meier

Test du logrank

Modèle de régression de Cox

Comparaison de RMST/RMTL

## Plusieurs événements

Risques compétitifs

Overall hazard

Marginal hazard

Cause-specific hazard

Subdistribution hazard

Modèles de régression

## Applications

**Rechute du cancer de la vessie**

**Echec de traitement**

**Infections nosocomiales**

## Conclusion

# Applications

## Rechute du cancer de la vessie

**Contexte** Cancer de la vessie et temps entre diagnostic et rechute.

**Groupes** le sexe des patients.

**Risque compétitif** Décès d'autre cause.

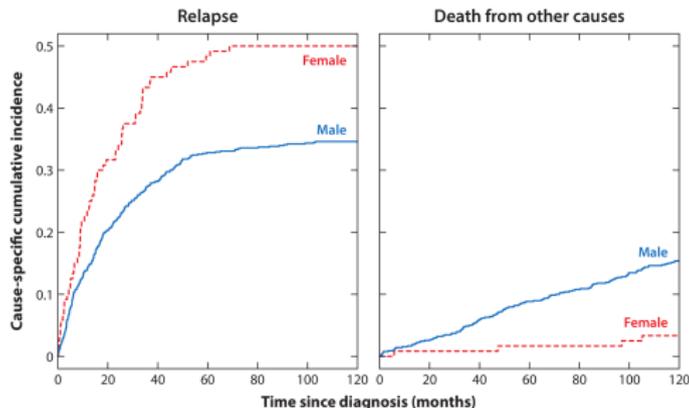
**Cause-specific CIF** Différence marquée entre sexes alors que l'overall survival semble identique.

**Marginal CIF** Résultat quasi-identique.

**Question** La faible proportion de rechute d'hommes s'explique-t-elle par la grande proportion de décès ?

**Réponse** Les femmes ont un hazard rechute-spécifique plus élevé.

On ne sait pas ce qui se passerait sans décès, sauf à supposer que décès et rechute sont indépendants.



# Applications

## Rechute du cancer de la vessie

**Contexte** Cancer de la vessie et temps entre diagnostic et rechute.

**Groupes** le sexe des patients.

**Risque compétitif** Décès d'autre cause.

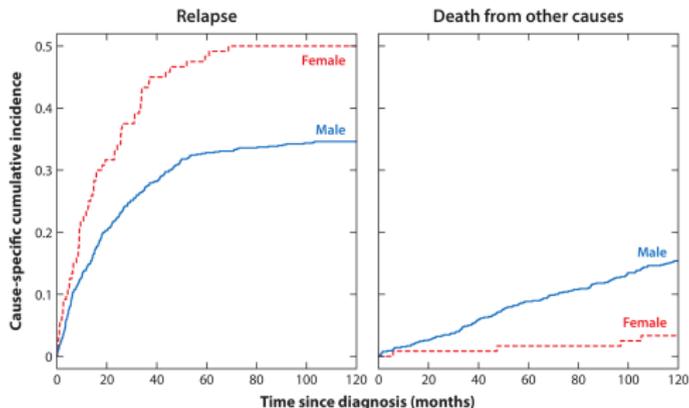
**Cause-specific CIF** Différence marquée entre sexes alors que l'overall survival semble identique.

**Marginal CIF** Résultat quasi-identique.

**Question** La faible proportion de rechute d'hommes s'explique-t-elle par la grande proportion de décès ?

**Réponse** Les femmes ont un hazard rechute-spécifique plus élevé.

On ne sait pas ce qui se passerait sans décès, sauf à supposer que décès et rechute sont indépendants.



# Applications

## Rechute du cancer de la vessie

**Contexte** Cancer de la vessie et temps entre diagnostic et rechute.

**Groupes** le sexe des patients.

**Risque compétitif** Décès d'autre cause.

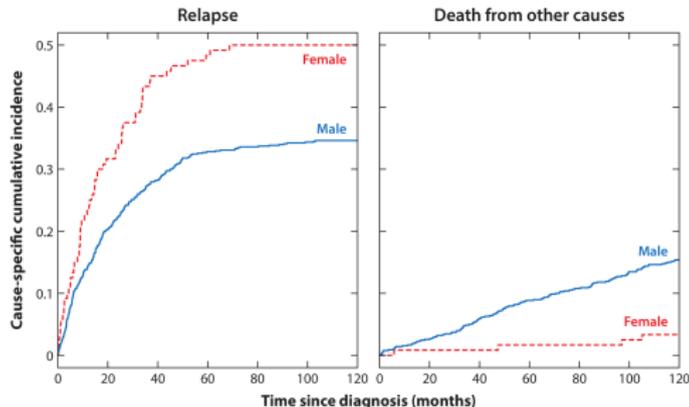
**Cause-specific CIF** Différence marquée entre sexes alors que l'overall survival semble identique.

**Marginal CIF** Résultat quasi-identique.

**Question** La faible proportion de rechute d'hommes s'explique-t-elle par la grande proportion de décès ?

**Réponse** Les femmes ont un hazard rechute-spécifique plus élevé.

On ne sait pas ce qui se passerait sans décès, sauf à supposer que décès et rechute sont indépendants.



# Applications

## Rechute du cancer de la vessie

**Contexte** Cancer de la vessie et temps entre diagnostic et rechute.

**Groupes** le sexe des patients.

**Risque compétitif** Décès d'autre cause.

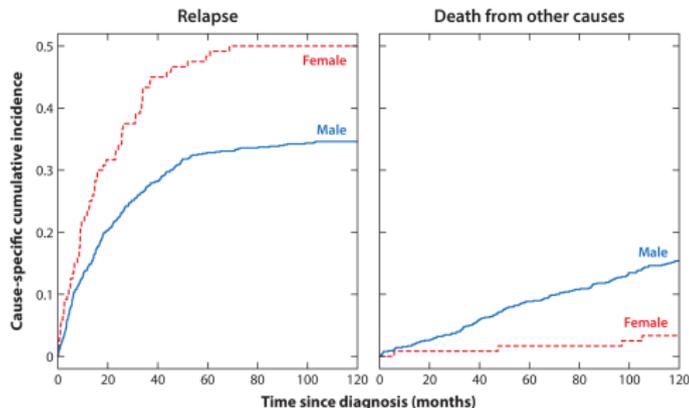
**Cause-specific CIF** Différence marquée entre sexes alors que l'overall survival semble identique.

**Marginal CIF** Résultat quasi-identique.

**Question** La faible proportion de rechute d'hommes s'explique-t-elle par la grande proportion de décès ?

**Réponse** Les femmes ont un hazard rechute-spécifique plus élevé.

On ne sait pas ce qui se passerait sans décès, sauf à supposer que décès et rechute sont indépendants.



# Applications

## Rechute du cancer de la vessie

**Contexte** Cancer de la vessie et temps entre diagnostic et rechute.

**Groupes** le sexe des patients.

**Risque compétitif** Décès d'autre cause.

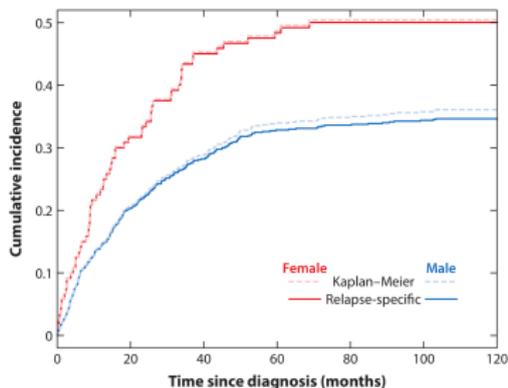
**Cause-specific CIF** Différence marquée entre sexes alors que l'overall survival semble identique.

**Marginal CIF** Résultat quasi-identique.

**Question** La faible proportion de rechute d'hommes s'explique-t-elle par la grande proportion de décès ?

**Réponse** Les femmes ont un hazard rechute-spécifique plus élevé.

On ne sait pas ce qui se passerait sans décès, sauf à supposer que décès et rechute sont indépendants.



## Applications

### Rechute du cancer de la vessie

**Contexte** Cancer de la vessie et temps entre diagnostic et rechute.

**Groupes** le sexe des patients.

**Risque compétitif** Décès d'autre cause.

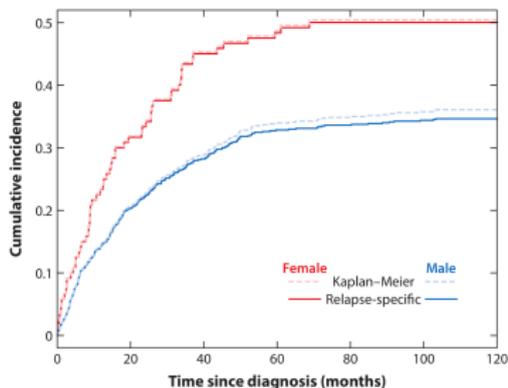
**Cause-specific CIF** Différence marquée entre sexes alors que l'overall survival semble identique.

**Marginal CIF** Résultat quasi-identique.

**Question** La faible proportion de rechute d'hommes s'explique-t-elle par la grande proportion de décès ?

**Réponse** Les femmes ont un hazard rechute-spécifique plus élevé.

On ne sait pas ce qui se passerait sans décès, sauf à supposer que décès et rechute sont indépendants.



# Applications

## Rechute du cancer de la vessie

**Contexte** Cancer de la vessie et temps entre diagnostic et rechute.

**Groupes** le sexe des patients.

**Risque compétitif** Décès d'autre cause.

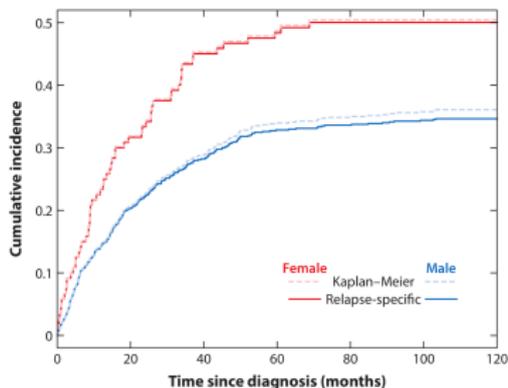
**Cause-specific CIF** Différence marquée entre sexes alors que l'overall survival semble identique.

**Marginal CIF** Résultat quasi-identique.

**Question** La faible proportion de rechute d'hommes s'explique-t-elle par la grande proportion de décès ?

**Réponse** Les femmes ont un hazard rechute-spécifique plus élevé.

On ne sait pas ce qui se passerait sans décès, sauf à supposer que décès et rechute sont indépendants.



# Applications

## Echec de traitement

**Contexte** VIH et temps entre initiation et échec du traitement par cART.

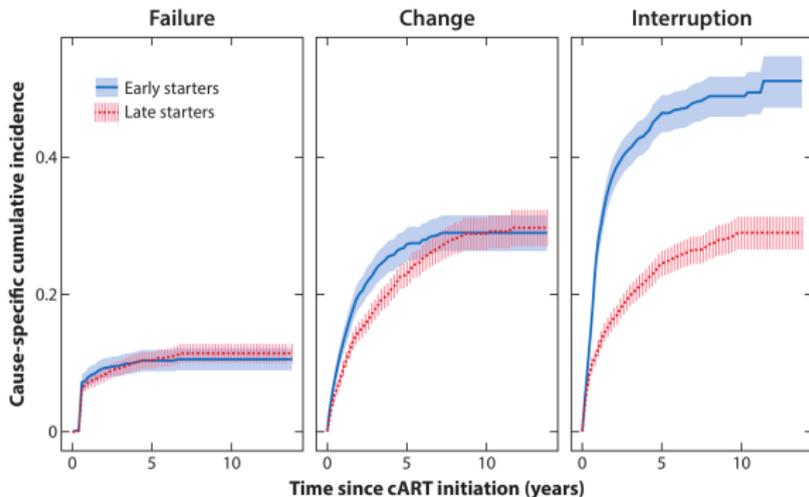
**Groupes** Est-ce que commencer le traitement tôt évite des échecs ?

**Risque compétitif** Changement de traitement et interruption de traitement.

**Cause-specific CIF** Pas de différence d'échec, mais moins d'interruption.

**Marginal analysis** Non réalisée car il semble peu probable que l'interruption et l'échec soient indépendants.

Si les individus qui arrêtent le traitement sont ceux qui répondent bien et qui n'auraient jamais eu d'échec, la cause-specific CIF est identique à la marginal CIF.



# Applications

## Echec de traitement

**Contexte** VIH et temps entre initiation et échec du traitement par cART.

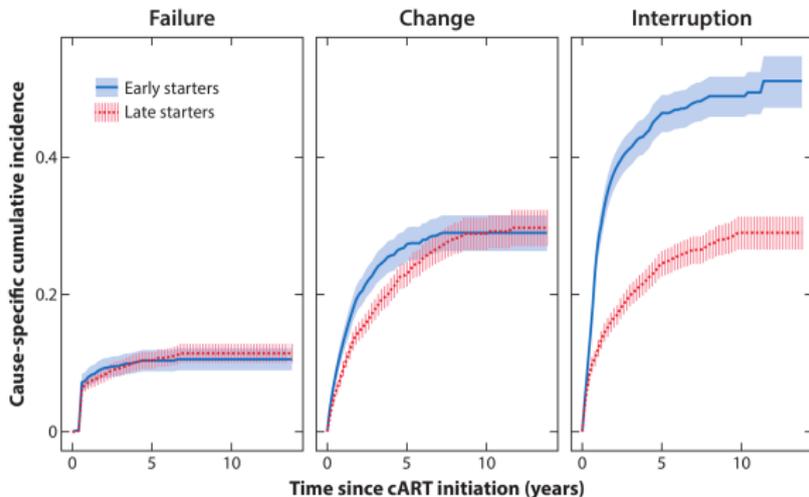
**Groupes** Est-ce que commencer le traitement tôt évite des échecs ?

**Risque compétitif** Changement de traitement et interruption de traitement.

**Cause-specific CIF** Pas de différence d'échec, mais moins d'interruption.

**Marginal analysis** Non réalisée car il semble peu probable que l'interruption et l'échec soient indépendants.

Si les individus qui arrêtent le traitement sont ceux qui répondent bien et qui n'auraient jamais eu d'échec, la cause-specific CIF est identique à la marginal CIF.



# Applications

## Echec de traitement

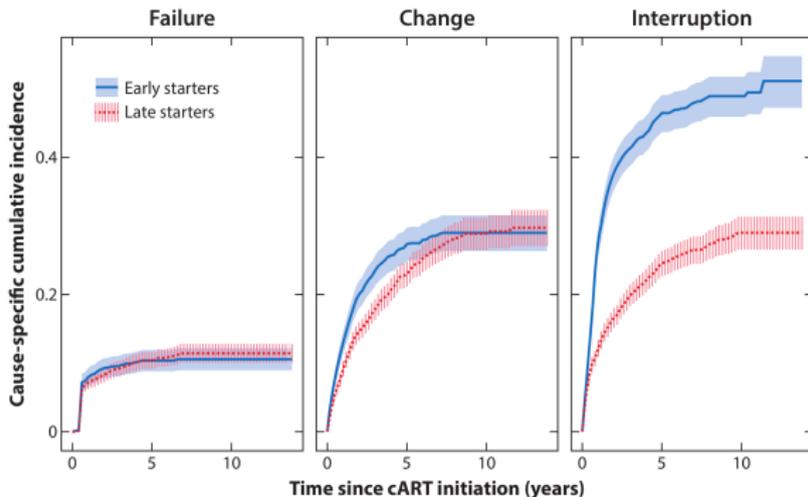
**Contexte** VIH et temps entre initiation et échec du traitement par cART.

**Groupes** Est-ce que commencer le traitement tôt évite des échecs ?

**Risque compétitif** Changement de traitement et interruption de traitement.

**Cause-specific CIF** Pas de différence d'échec, mais moins d'interruption.

**Marginal analysis** Non réalisée car il semble peu probable que l'interruption et l'échec soient indépendants.  
Si les individus qui arrêtent le traitement sont ceux qui répondent bien et qui n'auraient jamais eu d'échec, la cause-specific CIF est identique à la marginal CIF.



# Applications

## Echec de traitement

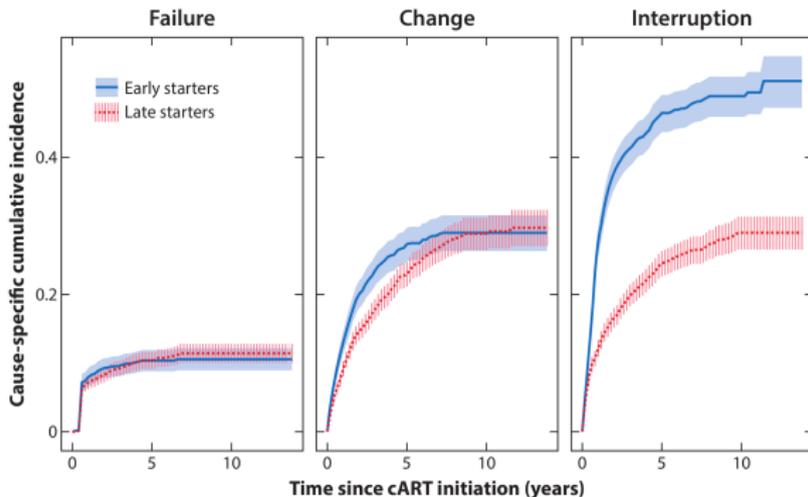
**Contexte** VIH et temps entre initiation et échec du traitement par cART.

**Groupes** Est-ce que commencer le traitement tôt évite des échecs ?

**Risque compétitif** Changement de traitement et interruption de traitement.

**Cause-specific CIF** Pas de différence d'échec, mais moins d'interruption.

**Marginal analysis** Non réalisée car il semble peu probable que l'interruption et l'échec soient indépendants.  
Si les individus qui arrêtent le traitement sont ceux qui répondent bien et qui n'auraient jamais eu d'échec, la cause-specific CIF est identique à la marginal CIF.



# Applications

## Echec de traitement

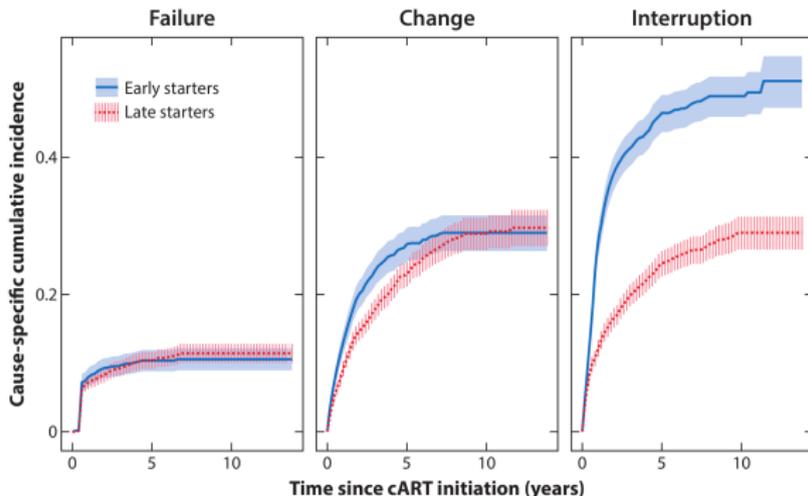
**Contexte** VIH et temps entre initiation et échec du traitement par cART.

**Groupes** Est-ce que commencer le traitement tôt évite des échecs ?

**Risque compétitif** Changement de traitement et interruption de traitement.

**Cause-specific CIF** Pas de différence d'échec, mais moins d'interruption.

**Marginal analysis** Non réalisée car il semble peu probable que l'interruption et l'échec soient indépendants. Si les individus qui arrêtent le traitement sont ceux qui répondent bien et qui n'auraient jamais eu d'échec, la cause-specific CIF est identique à la marginal CIF.



# Applications

## Infections nosocomiales

**Contexte** Temps entre admission à l'hôpital et infection nosocomiale.

Groupes Différents hôpitaux.

Risque compétitif Sortie de l'hôpital.

Hypothèse d'indépendance qui pourrait être réaliste dans cette situation.

Marginal analysis Si on s'intéresse au risque d'infection dans les hôpitaux.

Cause-specific analysis Si on s'intéresse à prédire le devenir des patients .

# Applications

## Infections nosocomiales

**Contexte** Temps entre admission à l'hôpital et infection nosocomiale.

**Groupes** Différents hôpitaux.

**Risque compétitif** Sortie de l'hôpital.

**Hypothèse d'indépendance** qui pourrait être réaliste dans cette situation.

**Marginal analysis** Si on s'intéresse au risque d'infection dans les hôpitaux.

**Cause-specific analysis** Si on s'intéresse à prédire le devenir des patients .

# Applications

## Infections nosocomiales

**Contexte** Temps entre admission à l'hôpital et infection nosocomiale.

**Groupes** Différents hôpitaux.

**Risque compétitif** Sortie de l'hôpital.

**Hypothèse d'indépendance** qui pourrait être réaliste dans cette situation.

**Marginal analysis** Si on s'intéresse au risque d'infection dans les hôpitaux.

**Cause-specific analysis** Si on s'intéresse à prédire le devenir des patients .

# Applications

## Infections nosocomiales

**Contexte** Temps entre admission à l'hôpital et infection nosocomiale.

**Groupes** Différents hôpitaux.

**Risque compétitif** Sortie de l'hôpital.

**Hypothèse d'indépendance** qui pourrait être réaliste dans cette situation.

**Marginal analysis** Si on s'intéresse au risque d'infection dans les hôpitaux.

**Cause-specific analysis** Si on s'intéresse à prédire le devenir des patients .

# Applications

## Infections nosocomiales

**Contexte** Temps entre admission à l'hôpital et infection nosocomiale.

**Groupes** Différents hôpitaux.

**Risque compétitif** Sortie de l'hôpital.

**Hypothèse d'indépendance** qui pourrait être réaliste dans cette situation.

**Marginal analysis** Si on s'intéresse au risque d'infection dans les hôpitaux.

**Cause-specific analysis** Si on s'intéresse à prédire le devenir des patients .

# Applications

## Infections nosocomiales

**Contexte** Temps entre admission à l'hôpital et infection nosocomiale.

**Groupes** Différents hôpitaux.

**Risque compétitif** Sortie de l'hôpital.

**Hypothèse d'indépendance** qui pourrait être réaliste dans cette situation.

**Marginal analysis** Si on s'intéresse au risque d'infection dans les hôpitaux.

**Cause-specific analysis** Si on s'intéresse à prédire le devenir des patients .

## Conclusion

### Sujets connexes

**Modélisation paramétrique** Les modèles évoqués jusqu'à présent ne supposent rien sur la forme des fonctions de base  $h_k(t)$  ou  $S(t)$  ou  $F(t)$ .  
Des alternatives paramétriques existent en fixant ces fonctions.

**IPCW** pour *Inverse Probability of Censoring Weights*.

La probabilité d'être censurée peut dépendre des covariables, auquel cas on peut d'abord fitter ce modèle pour ensuite pondérer les individus par l'inverse de leur probabilité d'être censuré.

**Événements récurrents** Si l'événement d'intérêt peut survenir plusieurs fois, ne pas se restreindre au premier événement mais utiliser un modèle de comptage peut être une bonne alternative pour gagner en puissance.

## Conclusion

### Sujets connexes

**Modélisation paramétrique** Les modèles évoqués jusqu'à présent ne supposent rien sur la forme des fonctions de base  $h_k(t)$  ou  $S(t)$  ou  $F(t)$ .  
Des alternatives paramétriques existent en fixant ces fonctions.

**IPCW** pour *Inverse Probability of Censoring Weights*.

La probabilité d'être censurée peut dépendre des covariables, auquel cas on peut d'abord fitter ce modèle pour ensuite pondérer les individus par l'inverse de leur probabilité d'être censuré.

**Événements récurrents** Si l'événement d'intérêt peut survenir plusieurs fois, ne pas se restreindre au premier événement mais utiliser un modèle de comptage peut être une bonne alternative pour gagner en puissance.

## Conclusion

### Sujets connexes

**Modélisation paramétrique** Les modèles évoqués jusqu'à présent ne supposent rien sur la forme des fonctions de base  $h_k(t)$  ou  $S(t)$  ou  $F(t)$ .  
Des alternatives paramétriques existent en fixant ces fonctions.

**IPCW** pour *Inverse Probability of Censoring Weights*.

La probabilité d'être censurée peut dépendre des covariables, auquel cas on peut d'abord fitter ce modèle pour ensuite pondérer les individus par l'inverse de leur probabilité d'être censuré.

**Événements récurrents** Si l'événement d'intérêt peut survenir plusieurs fois, ne pas se restreindre au premier événement mais utiliser un modèle de comptage peut être une bonne alternative pour gagner en puissance.

## Conclusion

### Proposition de recap'

**Un seul événement** Option simple et classique : KM + Cox.  
Ou choix le plus robuste : KM + comparaison de RMST.

**Overall analysis** possibilité de se ramener à un cas simple et classique avec un composite si tous les événements sont positifs (ou tous négatifs).

**Marginal analysis** si on peut supposer l'indépendance (conditionnelle à  $X_i$ ) des événements compétitifs.  
Ou si on pose une question qui justifie d'ignorer les autres événements.

**Competing risk analysis** au choix avec un modèle sur les cause-specific ou subdistribution hazards.  
Pour un objectif descriptif on peut fitter et reporter les deux.  
Pour un objectif prédictif on peut fitter les deux et garder le meilleur.  
Peu importe le modèle, on représente la même quantité : cause-specific survival / CIF.

Merci de votre attention !

## Conclusion

### Proposition de recap'

**Un seul événement** Option simple et classique : KM + Cox.  
Ou choix le plus robuste : KM + comparaison de RMST.

**Overall analysis** possibilité de se ramener à un cas simple et classique avec un composite si tous les événements sont positifs (ou tous négatifs).

**Marginal analysis** si on peut supposer l'indépendance (conditionnelle à  $X_i$ ) des événements compétitifs.  
Ou si on pose une question qui justifie d'ignorer les autres événements.

**Competing risk analysis** au choix avec un modèle sur les cause-specific ou subdistribution hazards.  
Pour un objectif descriptif on peut fitter et reporter les deux.  
Pour un objectif prédictif on peut fitter les deux et garder le meilleur.  
Peu importe le modèle, on représente la même quantité : cause-specific survival / CIF.

Merci de votre attention !

## Conclusion

### Proposition de recap'

**Un seul événement** Option simple et classique : KM + Cox.  
Ou choix le plus robuste : KM + comparaison de RMST.

**Overall analysis** possibilité de se ramener à un cas simple et classique avec un composite si tous les événements sont positifs (ou tous négatifs).

**Marginal analysis** si on peut supposer l'indépendance (conditionnelle à  $X_i$ ) des événements compétitifs.  
Ou si on pose une question qui justifie d'ignorer les autres événements.

**Competing risk analysis** au choix avec un modèle sur les cause-specific ou subdistribution hazards.  
Pour un objectif descriptif on peut fitter et reporter les deux.  
Pour un objectif prédictif on peut fitter les deux et garder le meilleur.  
Peu importe le modèle, on représente la même quantité : cause-specific survival / CIF.

Merci de votre attention !

## Conclusion

### Proposition de recap'

**Un seul événement** Option simple et classique : KM + Cox.  
Ou choix le plus robuste : KM + comparaison de RMST.

**Overall analysis** possibilité de se ramener à un cas simple et classique avec un composite si tous les événements sont positifs (ou tous négatifs).

**Marginal analysis** si on peut supposer l'indépendance (conditionnelle à  $X_i$ ) des événements compétitifs.  
Ou si on pose une question qui justifie d'ignorer les autres événements.

**Competing risk analysis** au choix avec un modèle sur les cause-specific ou subdistribution hazards.  
Pour un objectif descriptif on peut fitter et reporter les deux.  
Pour un objectif prédictif on peut fitter les deux et garder le meilleur.  
Peu importe le modèle, on représente la même quantité : cause-specific survival / CIF.

Merci de votre attention !

## Conclusion

### Proposition de recap'

**Un seul événement** Option simple et classique : KM + Cox.  
Ou choix le plus robuste : KM + comparaison de RMST.

**Overall analysis** possibilité de se ramener à un cas simple et classique avec un composite si tous les événements sont positifs (ou tous négatifs).

**Marginal analysis** si on peut supposer l'indépendance (conditionnelle à  $X_i$ ) des événements compétitifs.  
Ou si on pose une question qui justifie d'ignorer les autres événements.

**Competing risk analysis** au choix avec un modèle sur les cause-specific ou subdistribution hazards.  
Pour un objectif descriptif on peut fitter et reporter les deux.  
Pour un objectif prédictif on peut fitter les deux et garder le meilleur.  
Peu importe le modèle, on représente la même quantité : cause-specific survival / CIF.

Merci de votre attention !