**UE11 Biomédecine Quantitative Fiche 7 : Courbes de Survie**

I. Définitions

**⬩ Survie** : - s’assimile à une loi de Bernoulli → Vivant= 0, Mort= 1

- indexée sur le temps et mesurée à différents moments

⬩**Courbe de Survie** : - Dynamique et PAS Statique

⬩ **Pourcentage (décès/vivants**) : - s’interprète comme des mesures de prévalence

- quantifie le problème sur une population homogène

⬩**Délais de survie noté « T »**: est le délai de transition entre deux états

→ C’est une variable aléatoire positive T ≥ 0 : - discrète : f(t) = P(T=t)



- continue : densité proportionnelle

II. Mesurer la Survie

Elle s’effectue selon 3 fonctions :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Fonction de mortalité ou de Répartition :F(t)** | **Fonction de survie : S(t)** | **Fonction de risque instantané : h(t)** |
| - représente la fraction d’individus ayant présenté l’événement avant ou en *t*  - croissante  -F(0) =0 : à l’instant t=0, ∅ personne présente l’évènement étudié  -lim *F*(*t*) = 1  *t* →∞ | - *S*(*t*) =1-F(t)= P(*T* > *t)*  - décroissante ; aspect en escalier (t est DISCRET)  - S (0) = 1  - lim *S*(*t*) = 0  *t* →∞ | = fonction de densité conditionnelle : probabilité de mourir sur un petit intervalle de temps **sachant** qu’au début on était vivant  - Constant, Croissant ou Lognomal |

/!\ Connaître une seule fonction : F(t), S(t) ou h(t) permet de retrouver les autres, sachant qu’on connait déjà la fonction f(t)

III. Estimer et Prédire la Survie

*Pourquoi l’analyse des courbes de survies est elle particulière ?* → 2 justifications :

⬩La distribution est très asymétrique : allure exponentielle.

→Donc les hypothèses et propriétés des lois Normales ne s’appliquent pas.

⬩ **La censure à droite** : c’est la non survenue de l’événement en fin d’observation : ***T* > *tc***

Rmq***:*** Ne pas confondre Censure (=observation Incomplète d’une population complète) avec Troncature (=Observation complète d’une population Incomplète, c'est-à-dire un type de population sélectionné)

Tous les sujets ne sont pas décédés en fin d’étude, selon **différents mécanismes** :

**-** Le sujet a été perdu de vue

**-** Censure administrative : le sujet n’a pas présenté l’événement à la fin de l’étude car le suivi s’interrompt

/!\ **Le mécanisme qui génère la censure doit être indépendant du mécanisme de mortalité (QCM ++++)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 3 Types de censures à droite | | |
| **Fixe** | **Séquentielle** | **Aléatoire** |
| durée d’observation fixe pour tous les individus | le suivi s’arrête après l’observation d’un certain nombre d’échec | délai de censure = variable aléatoire indépendante de la durée de survie |

Rmq: il existe d’autres types de Censure

⬩**Censure à gauche** : *T* < *tc Exemple :* début infection VIH, âge aux premières règles

⬩**Censure par intervalle** : *t1* < *T* < *t2*

*Quel est le but d’une analyse de survie ?*

→ Comparer ces fonctions pour deux ou plusieurs groupes

→ Étudier l’influence d’autres variables sur la survie des patients (régression)

→ Estimer des fonctions de survie (ou de risque) à partir d’échantillons et les interpréter.

* Chez les décédés : on observe le délai de survie
* chez les vivants : le délai de survie non observé est au moins supérieur à leur durée de participation,

Si la censure est indépendante de la mortalité des individus elle est dite **non informative**.

• Si pas de censures : On estime la fonction de survie 1-F(t) à l’aide de fonctions de répartitions empiriques

• Si censures : estimateur biaisée ⇒ **Utilisation de l’estimateur de Kaplan-Meier** :

- Consiste à estimer l’incidence cumulée (des décès/vivants.) : proportion cumulée de sujets avec (ou sans) évènement en fonction du temps



- Permet de tenir compte des patients dont le délai de survie est censuré : chaque patient contribue à l’estimation de S(t) tant qu’il est dans l’étude.



S(t) : Donne pour chaque temps, la proportion estimée de patients en vie

- Chaque marche indique la survenue d’un (ou plusieurs) décès

- /!\ QCM Pas d’estimation après le dernier suivi/ arrêt de l’étude

- Si la courbe « tombe » sur 0 : /!\ QCM

•Soit tous les individus sont décédés (pas de censure)

•Soit le sujet qui a le suivi le plus long est décédé



- L’aire sous la courbe de survie est la moyenne de survie MAIS celle-ci :

• n’est pas une «bonne» mesure pour décrire un délai (car asymétrie)

•Calculée sur les seuls morts, elle n’est qu’une représentation erronée de la survie de l’ensemble des malades admis en US

→ Quand on compare 2 courbes de survie c’est la MEDIANE qui nous intéresse et pas la moyenne (QCM ++) : et en calculant la survie MEDIANE il faut le faire sur tous les sujets (les morts +les vivants )

*Comment expliquer la mortalité ?* → 2 Procédés : - La Comparaison

- Les modèles de Régression :

⬩ **La comparaison** : →**Test du log-rank :**

**-** Permet de tester l’égalité des deux distributions de survie (et non de 2 taux de survie à un temps donné)

- Non paramétrique : aucune hypothèse à vérifier

- En dehors d’une censure non informative

- La puissance est maximale si les risques de décès des 2 groupes sont proportionnels au cours du temps

- Est une **généralisation du Chi2**



Mais présente des limites : - Non utilisable pour les comparaisons multiples

- Non prise en compte d’éventuels facteurs de confusion

D’où l’intérêt des modèles de régression.

⬩ **Les modèles de Régression** :

→ Soit **Logistique** : on « binarise » les données (vivant, décédé )

→ Soit **Les Cox** : modèle de régression pour données de survie :

- Effectue **une estimation d’un effet de traitement ajusté sur des covariables pronostiques**

- Explique le **risque instantané de décès** en fonction de covariables (fixes, mesurées lors randomisation, ou variables au cours du temps)

- Suppose que l’effet du traitement soit fixe dans le temps (« proportionnalité des risques »)



/!\ **Concernant, le test Log-Rank et Les Cox ou de Kaplan Meier on parle de HAZARD RATIO (HR) et non plus D’ODS RATIO /!\**

**C’est le même principe que les OR :**

**- Si HR>1 : association positive,**

**- Si HR <1 association négative**

**- Si =0 pas d’association**