

# Analyse de la survie

## *Introduction : Qu'est ce qu'une analyse de survie et dans quel contexte l'utiliser ?*

Par **survie** on définit un certain **laps de temps** avant qu'un **évènement** n'arrive à partir d'un **instant de référence**. Ça peut être la mort ou n'importe quel évènement (une rechute, une complication...). Il faut juste que l'évènement soit décrit de la même façon pour tous les sujets. Peu importe l'évènement on utilisera le terme « survie ».

On s'intéresse donc à :

- ♥ La probabilité de survivre au moins un certain délai  $t$  à compter de la date d'origine
- ♥ La probabilité que l'évènement d'intérêt survienne après ce délai  $t$  (ce qui revient au même)

Dans ce cours, on va s'intéresser à la manière de **mesurer ce laps de temps** avant que l'évènement n'arrive, le transformer en **probabilités**, et même **comparer** la survie de plusieurs groupes et trouver les **facteurs pronostiques**, c'est-à-dire les facteurs qui **influencent la durée de la survie**.

Il existe différents moyens de faire des études sur un groupe de patients :

- ♥ Etude **transversale** : à un instant  $T$
- ♥ Etude **longitudinale** : implique la notion du temps que ce soit en revenant en arrière, dans le passé, avant l'instant  $T$  ou en suivant un groupe de personnes dans le futur à partir d'un instant  $T$
- ♥ Etude **rétrospective** : revient dans le passé
- ♥ Etude **prospective** : va dans le futur

**L'étude de survie est une étude longitudinale et prospective ++++**

## *I) Théorie : définitions*

### *A) Cohorte*

Une cohorte est un ensemble de sujets vivant les **mêmes évènements** au **même moment**, qui sont donc inclus dans une étude au même moment, suivis dans les **mêmes conditions standardisées** et pour une **même durée prédéfinie**.

Une cohorte qui inclut des patients observés au **début** de leur **affection**, à un **point uniforme** de l'évolution de leur maladie est une cohorte **incipiente**. Les sujets sont les **cas incidents**.

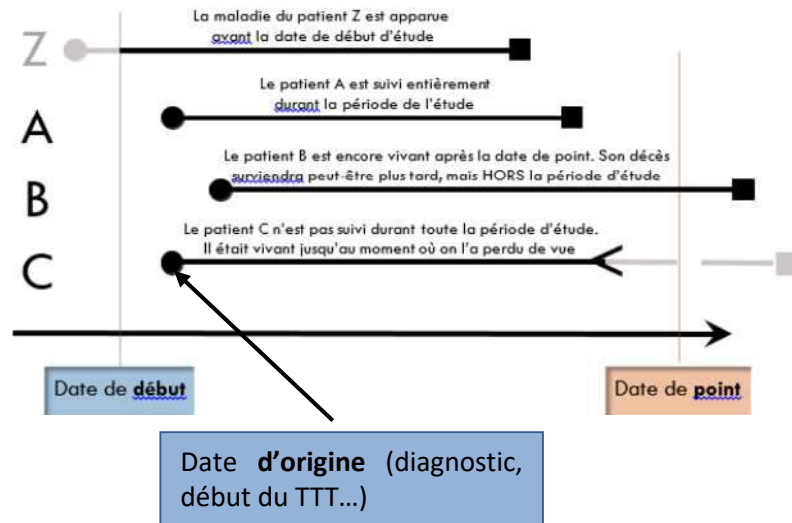
### *B) Choix de l'évènement d'intérêt*

On peut prendre en compte comme évènement :

- ♥ **N'importe quel type de décès** peu importe la cause, qu'elle soit reliée ou non à notre sujet d'étude
- ♥ Que les **décès** pour **cause spécifique** et censurer les autres. Il faut cependant s'assurer que les autres causes du décès sont indépendantes du phénomène étudié

### *C) Date d'origine, de point, de dernières nouvelles*

- ♥ La date **d'origine** : à **partir de laquelle on compte** le délai de survenue de l'évènement. C'est le **point de départ** de la surveillance Elle peut être différente d'un sujet à l'autre suivant leurs modalités d'inclusion. Parfois la **date d'origine** est **antérieure** à la date **d'inclusion** dans l'étude : on parle alors de **cohorte historique**.
- ♥ La date de **point** : celle que l'on choisit pour faire le **bilan** et terminer l'étude
- ♥ La date de **dernières nouvelles** : date la plus récente à laquelle on a recueilli des informations sur un patient



### D) Perdus de vue et censurés

Il existe 2 types de censures qu'il faut distinguer :

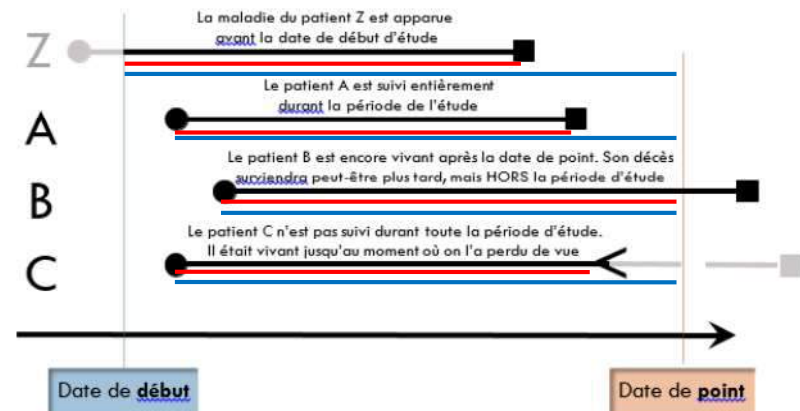
- ♥ L'évènement **ne se produit pas jusqu'à la date de dernières nouvelles**, donc aux dernières nouvelles il est encore vivant mais la surveillance du sujet est interrompue avant la date de point : c'est donc un **perdu de vue**. Il faut faire attention à ce que la perte de vue ne soit pas reliée à l'évènement d'intérêt.
- ♥ L'évènement **ne se produit pas** et on arrive à la **date de point** avec le patient **vivant**.

**Attention** : on parle de censure dès que l'évènement n'a pas eu lieu. Donc les perdus de vue et les vivants sont censurés, cependant on ne peut pas les assimiler. En effet, pour les vivants on est certains qu'ils sont encore en vie, mais pour les perdus de vue, on ne sait pas pourquoi ils ont été perdus de vue.

### E) Temps de recul et de participation

Le **temps de participation** se situe entre la date d'origine et :

- ♥ La date de **survenue** de l'évènement
- ♥ La date de **dernières nouvelles** pour un perdu de vue
- ♥ La date de **point** pour un sujet vivant à date de point



Le **temps de recul** est le temps entre la date **d'origine** et la date de **point**. C'est le **délai maximum potentiel de suivi** pour un sujet.

## II) La fonction de survie

### A) Rappels : la loi exponentielle

La **loi de Poisson** régit la survenue d'un évènement en fonction d'une unité de mesure : ici, elle va régit la **survenue de la mort en fonction du temps**. Cette loi de poisson  $F(t)$  est appelée fonction de **défaillance**.

$$F(t) = P(X \leq t) = \int_0^t \lambda e^{-\lambda x} dx = 1 - e^{-\lambda t}$$

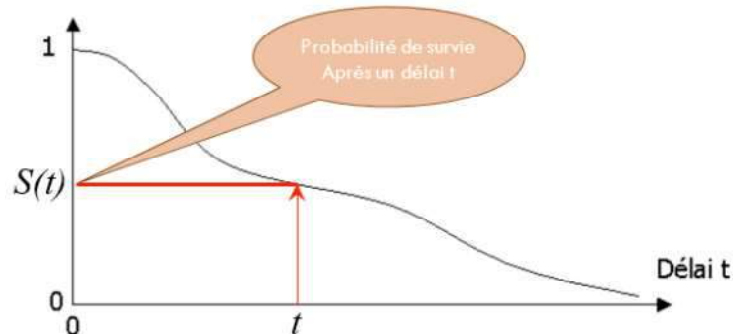
## B) La fonction mathématique de survie

Puisque  $F(t)$  est la proportion de patients déjà décédés au temps  $t$ , alors la quantité  $1-F(t)$  est la **proportion** de patients qui **vivent** pendant une durée au moins égale à  $t$ . Cette nouvelle fonction  $1-F(t)$  est appelée  **$S(t)$**  et est la fonction de **survie**.

$$S(t) = 1 - F(t) = P(X > t) = e^{-\lambda t}$$

**Attention :**  $F(t)$  et  $S(t)$  sont compris **entre 0 et 1** : donc  $S(t)$  ne représente pas un nombre de survivants au temps  $t$  mais une **proportion** de survivants ou une **probabilité** d'être encore vivant à ce temps  $t$ .

Elle est représentée graphiquement par une **courbe de survie** :



La fonction de survie permet aussi de calculer la **probabilité** pour que le décès survienne **entre un temps  $t_1$  et un temps  $t_2$**  :

$$Pr(T \in ]t_1; t_2]) = F(t_2) - F(t_1) = S(t_1) - S(t_2)$$

## C) Calcul de la survie : analyse actuarielle et méthode de Kaplan-Meier

Si **aucun patient n'est censuré**, c'est-à-dire que personne n'est perdu de vue et que personne n'est vivant à la date de point, alors la **fonction de survie** est tout simplement le **pourcentage de survivants en fonction du temps**, on peut directement tracer la courbe.

En pratique, ça ne se produit jamais. Dans ce cas on a 2 méthodes pour obtenir la fonction de survie : **l'analyse actuarielle** et la **méthode de Kaplan-Meier**.

Elles ont 2 caractéristiques en commun :

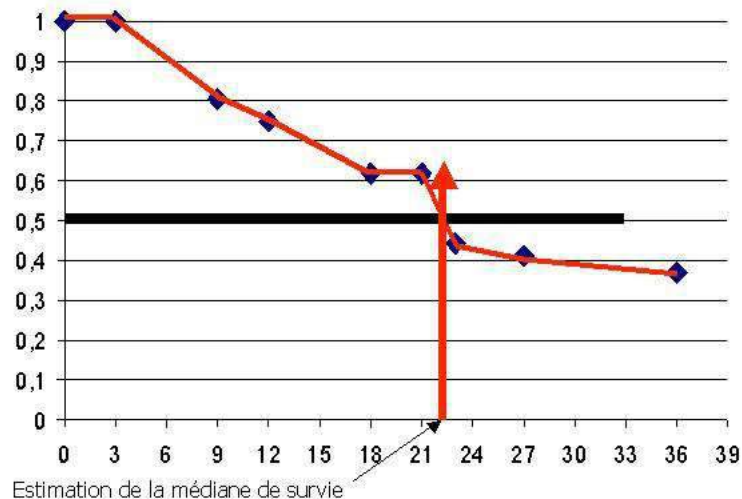
- ♥ Elles sont **non paramétriques** : elles ne nécessitent donc aucune hypothèse de distribution des temps de survie
- ♥ Elles supposent une hypothèse forte : les **probabilités de survie** sont supposées **indépendantes du calendrier**. Elles partent du principe qu'il n'y a **pas de progrès thérapeutique** le long de l'étude.

| Analyse actuarielle   | Méthode de Kaplan-Meier  |
|---|--|
| Moins utilisée  | Plus utilisée  |
| S'applique principalement sur un <b>grand nombre de sujets</b> $n > 200$                  | Pour des échantillons de taille plus réduite   |
| Suppose que les sujets soient exposés au risque d'évènement sur la moitié de l'intervalle |  |
| La fonction de survie est calculée sur des intervalles de <b>temps fixés à priori</b>     | Les intervalles sont définis par les instants où les <b>évènements sont observés</b> (on change d'intervalle à chaque décès) |

| Analyse actuarielle  | Méthode Kaplan Meier |
|--|----------------------|
| Pour chaque intervalle de temps entre 2 dates on définit :   |                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>♥ Le nb <b>V</b> de sujets <b>vivants</b> au début de l'intervalle</li> <li>♥ Le nb <b>D</b> de sujets <b>décédés</b> dans l'intervalle</li> <li>♥ Le nb <b>C</b> de censurés car <b>perdus de vue</b></li> <li>♥ Le nb <b>N</b> de sujets <b>exposés au risque d'évènement</b> sur l'intervalle</li> </ul> |                      |
| $N = V - C/2$  | $N = V - C$          |
| Probabilité d'évènement durant l'intervalle :  |                      |
| $D/N$  |                      |
| Survie sur l'intervalle → <b>survie instantanée</b> :  |                      |
| $(N - D) / N$  |                      |

La **fonction de survie** s'obtient dans les deux cas en faisant le **produit des survies instantanées sur l'ensemble des intervalles** : à chaque intervalle, on multiplie la survie de cet intervalle par celle de l'intervalle précédent.

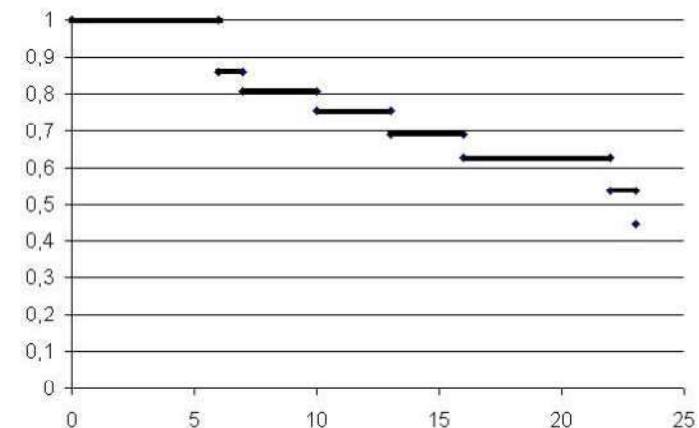
Courbes de survie obtenues :



Pour l'analyse **actuarielle**, à chaque fin d'intervalle, **on met un point à l'ordonnée de la survie calculée** puis on relie les points par des segments de droite.

**L'inconvénient** de l'analyse actuarielle et la raison pour laquelle on ne l'utilise **que dans de grands échantillons**, c'est qu'on estime la survie vraiment à **la fin de chaque intervalle** et que **chaque censure** est considérée de manière **équivalente**.

C'est-à-dire que si on veut calculer la survie au bout de 30 jours, un sujet censuré au bout de 21 jours aura autant de poids qu'un autre censuré au bout de 29 jours.



Pour la méthode **Kaplan-Meier**, on a une **courbe en paliers** avec des **intervalles** complètement **inégaux** puisqu'ils sont délimités par chaque décès.

### D) Le log-rank : un test comparatif

Il est possible de faire une étude comparative entre 2 groupes, où pour chacun on a mesuré et tracé la fonction de survie. L'un des groupes est en général soumis à un facteur qui est supposé influencer la survie (facteur pronostique)

*Ex : un groupe de fumeurs et un de non fumeurs*

On a un certain **nombre attendu d'évènements**, de décès, et un nombre d'évènements **observés** (qui se produisent en réalité). Le **log-rank** permet d'évaluer **l'écart entre le nombre d'évènements attendus et observés**.

Si le facteur pronostique **n'influence pas la survie**, on doit retrouver dans les 2 groupes un nombre d'évènements **observés proche de celui attendu**.

Si par contre c'est bel et bien un **facteur pronostique**, alors dans le groupe qui y est **exposé** on aura un **nombre d'évènement plus éloigné** de celui attendu.

*Et voilààà ce cours est fini !!! J'espère qu'il vous a plu, il est pas trop trop compliqué, il faut juste faire attention à ne pas mélanger les 2 méthodes et la survie instantanée avec la fonction de survie lors des QRU.*

*Maintenant place aux dédicaces (j'ai plein de place je suis une heureuse de fou là)*

*Dédi tout d'abord à mes incroyables co-tuts c'est les best des best ♥♥ Charles et ses talents en informatique tout ça tout ça il a sauvé les diapos et les fiches et Théo qui a des talents j'en suis sûre mais je les ai pas encore trouvés*

*A mes 3 vieilles du love que j'aime fort : Marie, Amélie et Emma ♥♥*

*A mes marraines Joy et Laura sans qui j'aurais eu du mal à survivre à ma paces et aussi à ma famille de paces que j'aime plus que touuuuut !!! ♥*

*A Guillaume, nique la paces comme les souris ont niqué les dinosaures !!*

*A Elisa, Marine, Blandine, Laure et Emma je crois en vous, vous allez tout déchirer et vous serez des médecins et des dentistes au top du top ♥♥*

*A Calin, Alex, Emmy courage les gars vous allez y arriver*

*A toutes les personnes qui veulent sage-femme (c'est vous les best haha)*

*A mes fillots, Baptiste, Pauline, Ambre, Ariel, Kamila et Lina : donnez tout et ne lâchez rien je suis derrière vous à 100%*

*Enooooooooorme dédicace à toute la team tutorat et les chefs tuts parce qu'ils sont touuuus au top (sauf la biocell mais leur dites pas svpp)*

*Dedicace à mon lulu, je crois en toi ♥*

*Dedicace à Héléa sans qui je ne serais sûrement pas là mais encore en PACES...  
Big love ♥♥♥*

*Dedicace à Mathis, mon chériiii, t'es le meilleur ♥♥*

*Et pour finir dédicace à vous tous qui avez le courage de vous lancer la dedans... Je vous donne toute ma force et vous souhaite que des bonnes choses !!! Keur keur*