

Un package R pour modéliser la survie en tenant compte des effets centres et des risques compétitifs

M. De Antonio^a, H. Varet^a, K. Liu^b, C. Boudreau^b and S. Katsahian^a

^aInformation Sciences to support Personalized Medicine

A-INSERM U1138, Université Paris Descartes, Université Pierre et Marie Curie
A-Centre de Recherche des Cordeliers, 15 rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France
marie.de-antonio@hmn.aphp.fr, varethugo@gmail.com, sandrine.katsahian@egp.aphp.fr

^bDept. of Statistics & Actuarial Science

B-University of Waterloo

B-200 University Ave. West Waterloo, Ontario N2L 3G1, Canada
kliu@uwaterloo.ca, cboudreau@uwaterloo.ca

Mots clefs : Biostatistique, Modèles de survie, Risques compétitifs, Effets centres.

Dans la majorité des études cliniques, les patients sont souvent exposés simultanément à plusieurs événements exclusifs (rechutes, décès...), appelés risques compétitifs. En présence d'événements multiples, l'effet des covariables doit être estimé en prenant en compte les risques en compétition. En effet, différents événements d'intérêt peuvent être considérés. Plusieurs méthodes statistiques ont été mise en place pour prendre en compte les risques compétitifs. Fine & Gray [1] a proposé "the subdistribution model". Par exemple, dans le cas d'une leucémie aiguë; les patients peuvent (1) rechuter directement, (2) rechuter après la survenue de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) ou (3) décéder sans rechute et sans survenue de la GvHD.

Les modèles à fragilité permettent de modéliser une hétérogénéité entre des groupes de patients issus des différents centres. Par exemple, la prise en charge dans les hôpitaux peut-être différente. Par conséquent, ce paramètre est donc important, d'autant plus si les pratiques sont hétérogènes. Ces individus issus d'un même groupe sont considérés dépendants entre eux. Cette dépendance est contenue dans les termes de fragilité qui permettent d'estimer l'effet centre. L'étude des effets centres permet d'expliquer la variabilité du risque inter-centre et d'avoir des coefficients non biaisés. Pour estimer ces paramètres, la vraisemblance partielle pénalisée est utilisée [2,3]. Cette approche consiste à exprimer la vraisemblance en deux parties : (1) la vraisemblance partielle conditionnelle en tenant compte des termes de fragilité et (2) la distribution des effets aléatoires.

$$\ell_{penal}(\beta, u, \theta) = \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^{n_k} e_{k,i} \left((X'_{ki}\beta + u_k) - \log \sum_{(s,j) \in R_{k,i}} \exp(X'_{sj}\beta + u_s) \right) - \log(f(u|\theta))$$

La distribution des effets aléatoires peut être supposée par une distribution gaussienne ou gamma [4], selon l'hypothèse de distribution la formule est adaptée. Dans la fonction de l'algorithme il y a deux boucles qui permettent de maximiser la vraisemblance, la boucle interne qui vise à estimer les coefficients pour une distribution donnée des effets aléatoires et la boucle externe qui consiste à estimer la variance des termes de fragilités en utilisant la dernière estimation des coefficients.

Les modèles à risques compétitifs ont ensuite été étendus aux modèles de fragilité qui permettent de prendre en compte l'effet cluster en présence de risques concurrents. Ces deux spécificités

(risques compétitifs et effets centres) sont bien connues dans les analyses de survies et doivent être prises en compte afin que le modèle soit performant. Katsahian & Boudreau [5] ont intégré un terme de fragilité pour prendre compte l'effet centre dans le modèle de Fine & Gray qui tient compte des risques compétitifs :

$$\lambda_{1,k}(t, X, u_k) = \lambda_{10}(t) \exp(X'\beta + u_k)$$

A l'aide de l'étude de simulation, si en réalité il n'y a pas d'effet centre nous pouvons voir que les estimations sont non biaisées. En revanche, l'utilisation d'un modèle classique dans le cadre d'effets centres donne des estimateurs biaisés. Un modèle de fragilité est quant à lui robuste. Quel que soit l'hypothèse de la distribution des effets aléatoires (gamma ou gaussienne), les estimations des coefficients sont très proches, nous observons la même variance de ces estimateurs.

L'exemple illustratif de ce travail concerne l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (moelle ou sang de cordon ombilical) comme traitement de la leucémie aiguë de l'enfant. Les données proviennent du registre Eurocord de greffes de moelle et concernent 442 enfants atteints de leucémie aiguë et allogreffés soit après soit sans T-déplétion du greffon entre le 1er janvier 1994 et le 31 mai 1998. A la date de point du 1er janvier 1999, le suivi médian est de 30,3 mois ; 182 enfants ont eu une GvHD aiguë, 141 ont rechuté et 237 sont décédés.

Comme nous avons observé dans l'exemple, ces méthodes sont importantes à prendre en compte dans les études cliniques. Les méthodes ont été programmées sous R et implémentées dans un package. Les calculs sont basés à partir des fonctions usuelles telles que *coxph* et *coxme*. Ce nouveau package permet donc directement, de modéliser la survie en présence d'effets centres et de risques compétitifs. Dans un tel cadre, le modèle de survie est fortement biaisé si on ne prend pas en compte ces spécificités.

Références

- [1] Fine, J. P., Gray, R. J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk, *Journal of the American Statistical Association*, 94, 496–509.
- [2] Ripatti, S., and Palmgren, J. (2000). Estimation of Multivariate Frailty Models Using Penalized Partial likelihood. *Biometrics*, 56, 1016-1022.
- [3] Therneau, T. M., Grambsch, P. M., Pankratz, V. S. (2003). Penalized survival models and frailty. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 12, 156–175.
- [4] Boudreau, C., Varet H., Liu K., Katsahian, S. Gamma frailty models for competing risks. *En cours de soumission*.
- [5] Katsahian, S., Boudreau, C. (2011). Estimating and testing for center effects in competing risks . *Statistics in Medicine*, 30, 1608–1617.