EnvA
École nationale vétérinaire d'Alfort

Année 3 – Semestre 1
2021/2022

UC 0313
Oncologie

Introduction à l'analyse de survie

Auteur : Pr Loïc Desquilbet
Version : Juin 2021

Table des matières

I. Introduction 3

A. L'étude de cohorte en quelques mots 3

1. Présentation générale 3

2. L'essai clinique en quelques mots 3

B. Objectifs de l'analyse de survie 4

II. Définitions de termes usuels en analyse de survie 4

A. Présentation d'un exemple sur les tumeurs mammaires chez la chienne 4

B. Définitions et application à l'exemple des tumeurs mammaires 4

III. La fonction de survie S(t) 8

A. Définition & corollaires 8

B. Estimation de S(t) par la méthode de Kaplan-Meier 9

1. Introduction 9

2. Présentation du calcul de S(t) par la méthode de Kaplan-Meier 9

3. Illustration du calcul de S(t) sur l'exemple des tumeurs mammaires 11

4. Interprétation d'une courbe de Kaplan-Meier, illustration sur l'exemple des tumeurs mammaires 12

5. Le temps de survie médian 14

C. La notion de « censure informative » (hors programme) 16

D. Comment utiliser en pratique la méthode de Kaplan-Meier ? (Hors programme) 17

IV. La comparaison de courbes de survie 18

A. Introduction 18

B. Démarche générale et interprétations 18

1. Introduction 18

2. Illustration sur un exemple issu de l'article de Manley et al. (2011) 19

3. Comparaison des taux d'incidence à l'aide des courbes de Kaplan-Meier 19

C. Le test statistique du logrank pour comparer les courbes de Kaplan-Meier 20

1. Introduction 20

2. Principe du test du logrank 20

V. Références 21

I. Introduction

A. L'étude de cohorte en quelques mots

1. *Présentation générale*

L'objectif d'une étude de cohorte est d'estimer le taux d'incidence[1] de la survenue d'un état de santé (une maladie, un décès, une guérison, …) au cours du temps, et/ou de rechercher les facteurs de risque de la survenue de cet état de santé. Dans toute la suite de ce document, je vais appeler « **événement** » cet état de santé dont on cherche à décrire la rapidité de sa survenue, ou à en rechercher ses facteurs de risque.

Le recrutement dans une étude de cohorte (ou « dans une cohorte » tout simplement) s'effectue de la façon suivante : on recrute des individus à un temps t_0 tous *obligatoirement* indemnes de l'événement étudié. Ainsi, si un individu a déjà présenté l'événement à cet instant t_0, il ne peut pas être inclus dans la cohorte. Au moment de l'inclusion dans la cohorte, les investigateurs de l'étude recueillent toutes les informations nécessaires (caractéristiques individuelles, expositions d'intérêt, et expositions dont on voudra tenir compte dans les analyses). Ensuite, les individus inclus dans la cohorte sont **suivis** au cours du temps. La date de l'événement, s'il survient au cours du suivi, est *scrupuleusement* notée. Il est très important de noter que dans aucune cohorte, il n'est possible de recruter tous les individus le même jour. Par conséquent, la période pendant laquelle les individus sont recrutés dans une cohorte peut s'étaler entre quelques jours à quelques années.

L'événement peut ne pas survenir au cours du suivi d'un individu recruté dans une cohorte, et ce, pour deux raisons : (1) l'individu ne présentera jamais cet événement au cours de sa vie, (2) cet individu n'a pas été suivi suffisamment longtemps dans la cohorte pour que cet événement étudié soit observé.

2. *L'essai clinique en quelques mots*

Nous reverrons en détail les essais cliniques dans l'UC-0324 « Epidémiologie clinique ». Un essai clinique est une étude dont le protocole présente des points communs avec l'étude de cohorte mais diffère par ailleurs sur d'autres, et ces différences, cruciales, permettent à l'essai clinique de pouvoir plus facilement répondre à une question de relation causale[2] que l'étude de cohorte. Ces différences seront vues en détail dans l'UC-0324.

L'essai clinique, tout comme l'étude de cohorte, recrute des individus qui doivent être tous obligatoirement indemnes de l'événement étudié. Les investigateurs de l'essai clinique suivent ensuite dans le temps les individus recrutés, et la date de l'événement, s'il survient au cours du suivi, est scrupuleusement notée. Tout comme dans une cohorte, l'événement peut ne jamais survenir au cours du suivi d'un individu recruté, et ce, pour deux raisons : (1) l'individu ne présentera jamais cet événement au cours de sa vie, (2) cet individu n'a pas été suivi suffisamment longtemps dans l'essai clinique pour que cet événement étudié soit observé.

[1] Le taux d'incidence d'une maladie quantifie la rapidité avec laquelle survient la maladie au cours du temps.
[2] Une question de relation causale est du type : « l'exposition que j'étudie augmente-t-elle les risques/chances de survenue de l'événement étudié ? »

B. Objectifs de l'analyse de survie

L'analyse de survie a pour objectifs de fournir les outils statistiques pour (1) apprécier la rapidité avec laquelle un événement survient, (2) tester l'association statistique entre une exposition d'intérêt et la rapidité de survenue de l'événement, et (3) quantifier cette association statistique, voire causale.

L'analyse de survie doit être conduite sur des données issues d'un essai clinique ou d'une étude de cohorte. Ne pas utiliser les outils statistiques issus de l'analyse de survie lorsque l'on travaille sur des données issues d'un essai clinique ou d'une étude de cohorte peut conduire à des biais dans les estimations des paramètres.

II. Définitions de termes usuels en analyse de survie

A. Présentation d'un exemple sur les tumeurs mammaires chez la chienne

Supposons que l'on veuille étudier la survenue de l'événement « tumeur mammaire » (TM) chez la chienne, parmi des chiennes qui se présentent en consultation de médecine interne d'une clinique vétérinaire. Supposons que l'on décide de recruter les chiennes à partir du 1er janvier 2000. Ensuite, pour des raisons d'agenda et financières, il est prévu d'arrêter le recrutement et le suivi au 1er janvier 2002 (Figure 1).

La chienne n°1 a été incluse dès le 1er jour de la mise en place de l'étude, et a présenté une TM le 1er mars 2001. La chienne n°2 a été incluse le 1er mai 2000, et a présenté une TM le 1er novembre 2000. La chienne n°3 a été incluse le 1er septembre 2000, et le propriétaire a arrêté de donner des nouvelles à partir du 1er septembre 2001 ; c'est la dernière date à laquelle le propriétaire a donné des nouvelles de sa chienne, et à ce moment-là, la chienne n'avait pas présenté de TM. La chienne n°4 a été incluse le 1er mars 2000, et au 1er janvier 2002, la chienne n'avait pas présenté de TM.

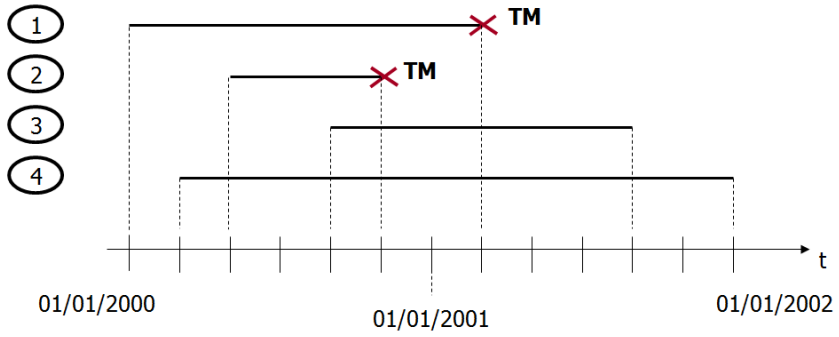

Figure 1.

B. Définitions et application à l'exemple des tumeurs mammaires

La **date de point** (« the endpoint date », en anglais) est la date à partir de laquelle on décide de ne plus suivre les individus. C'est-à-dire que si un événement survient après cette date, l'événement ne doit pas être considéré. Il est fondamental de fixer cette date à l'aveugle des événements, et ne pas « choisir » cette date en fonction des événements dont on pense qu'ils vont survenir ! Dans l'exemple, la date de point est le 1er janvier 2002. Si la chienne n°4 a présenté une TM en mars 2002 (Figure 2), il n'est pas question de repousser la date de point de telle façon à pouvoir considérer la survenue de cette tumeur dans les analyses statistiques !

La **date d'entrée** dans l'étude (J0) est la date à laquelle l'individu est inclus dans l'étude de cohorte (ou dans l'essai) et à partir de laquelle l'individu est suivi dans le temps. Ce moment correspondant à cette date est fondamental pour l'interprétation clinique des résultats : on doit savoir à quoi ce moment fait référence (à l'initiation d'un traitement, à la date d'un diagnostic, à la date d'une intervention chirurgicale, à la date d'une consultation, …). Dans l'exemple, le J0 représente la date de la consultation en médecine interne dans la clinique, et les dates de J0 sont donc comprises entre le 1er janvier 2000 et le 1er septembre 2000 (Figure 2).

Un individu est dit **perdu de vue** (« lost to follow-up », en anglais) s'il n'est plus suivi dans la cohorte avant la date de point, et s'il n'avait pas présenté l'événement au moment où il quitte prématurément la cohorte. La date à laquelle on sait de façon *certaine* qu'un individu perdu de vue n'avait pas présenté l'événement est appelée **date de dernières nouvelles** (DN). Dans l'exemple, la date de dernière nouvelle n'est définie que pour la chienne n°3, et elle est le 1er septembre 2001 (Figure 2). Attention, un individu dont on n'a aucune nouvelle depuis le J0 n'est pas un individu perdu de vue : cet individu ne doit tout simplement pas participer à l'étude, il est exclu de l'étude par manque de suivi. Un individu perdu de vue doit obligatoirement avoir une date de dernière nouvelle différente de J0.

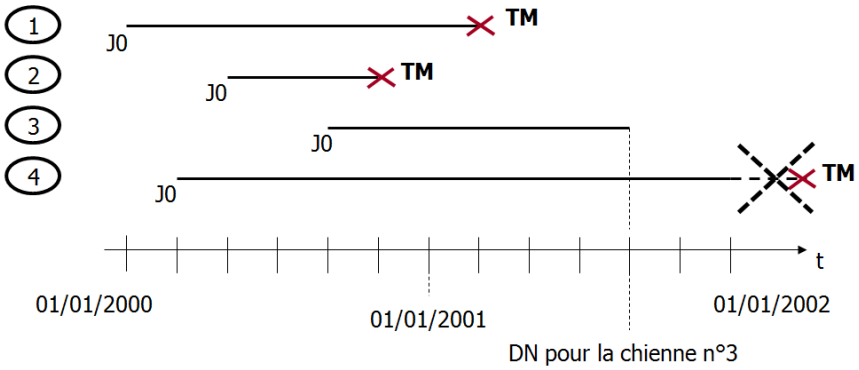

Figure 2.

Le phénomène de **censure** est excessivement important en analyse de survie. Les outils statistiques de l'analyse de survie ont pour (presque) seul objectif de prendre justement en compte ce phénomène de censure. On parle de censure lorsqu'au cours du suivi d'un individu, l'événement n'a pas été observé. Dans ce cas où l'événement n'a pas été observé, l'information (la date de survenue de l'événement) a en quelque sorte été « censurée » : on ne connait pas, dans nos données, la date de survenue de l'événement. Si l'événement étudié est le décès, et si l'on pouvait suivre tous les individus jusqu'à leur décès (sans perte de vue), il n'y aurait alors pas de censure (car pour la très grande majorité des métazoaires, le décès se produit obligatoirement un jour). La **date de censure** (« date of censoring », en anglais) est la date à laquelle l'individu est censuré. Il existe deux causes principales[3] de censure : la censure par la date de point (auquel cas, la date de censure sera la date de point), et la censure par perte de vue (auquel cas, la date de censure sera la date de dernières nouvelles). Dans l'exemple sur les TM, la chienne n°3 est censurée par perte de vue (dont la date de censure est le 1er septembre 2001), et la chienne n°4 est censurée par la date de point, le 1er janvier 2002 (Figure 3).

La **date d'événement** est tout simplement la date à laquelle l'événement survient. Il est parfois difficile de connaître précisément cette date. Dans l'exemple, les dates d'événement sont les 1er novembre 2000 et 1er mars 2001, respectivement pour les chiennes n°1 et 2 (Figure 3). Dans certains cas, si la prise de nouvelles (par téléphone, ou rendez-vous chez le vétérinaire) est régulière mais espacée dans le temps, et si l'on sait que l'événement est survenu entre deux prises de nouvelles, on pourra choisir comme date d'événement la date se situant au milieu de l'intervalle entre ces deux prises de nouvelles.

[3] Il existe en effet d'autres causes de censure, qui sont spécifiques à chaque étude.

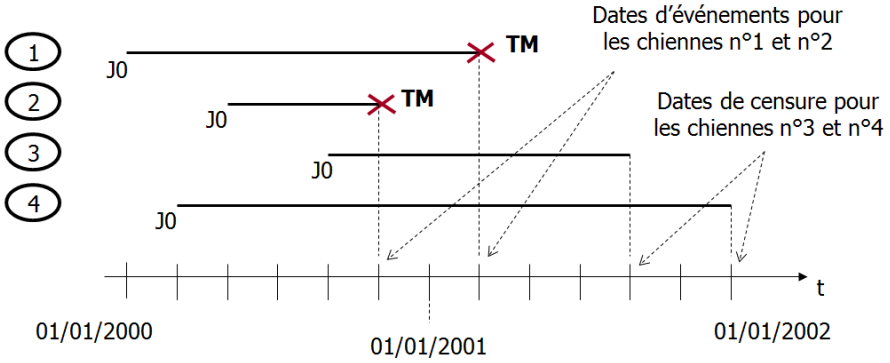

Figure 3.

Le **temps de survie** (« survival time », en anglais) est le délai entre la date de l'événement et la date du J0 pour les individus ayant présenté l'événement au cours du suivi, ou le délai entre la date de censure et la date du J0 pour les individus censurés. C'est *ce* délai qui va intervenir dans les analyses statistiques. Il doit donc être estimé le plus précisément possible.

Le temps de survie devient la nouvelle origine des temps (Figure 4). Tous les individus vont être « ramenés » à leur J0, et peu importe, *a priori*, que la date du J0 de la chienne n°3 soit 8 mois après celle du J0 de la chienne n°1 : leur J0 a le même sens pour elles deux, à savoir la date de leur consultation en médecine interne à la clinique.

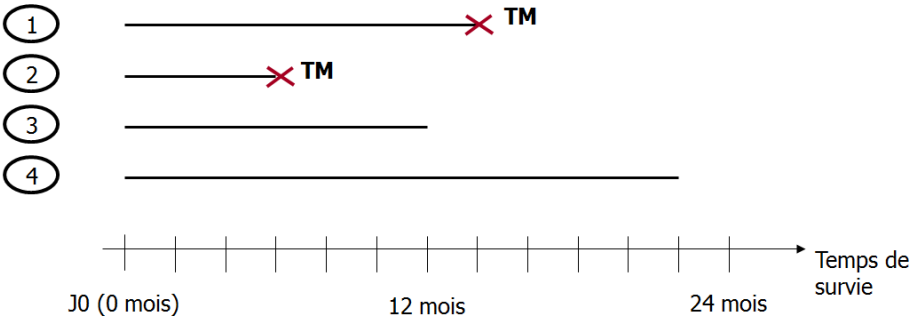

Figure 4.

J'aimerais faire une remarque importante. Un temps de survie court pour un individu censuré ne signifie pas forcément que cet individu a rapidement quitté la cohorte par perte de vue : cet individu peut aussi avoir été recruté dans la cohorte très *tardivement*, c'est-à-dire quelques jours ou semaines avant la date de point.

Dans l'exemple sur les TM, supposons qu'une chienne n°5 ait été recrutée le 1er novembre 2001 dans la cohorte, et qu'au 1er janvier 2002, soit 2 mois après J0, elle n'ait pas présenté de TM (Figure 5).

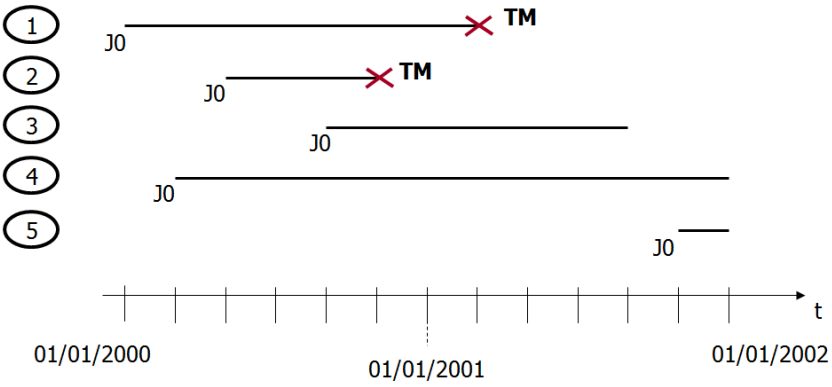

Figure 5.

La chienne n°5 est donc censurée, avec comme date de censure la date de point de la cohorte, ce qui conduit à un temps de survie de 2 mois (Figure 6).

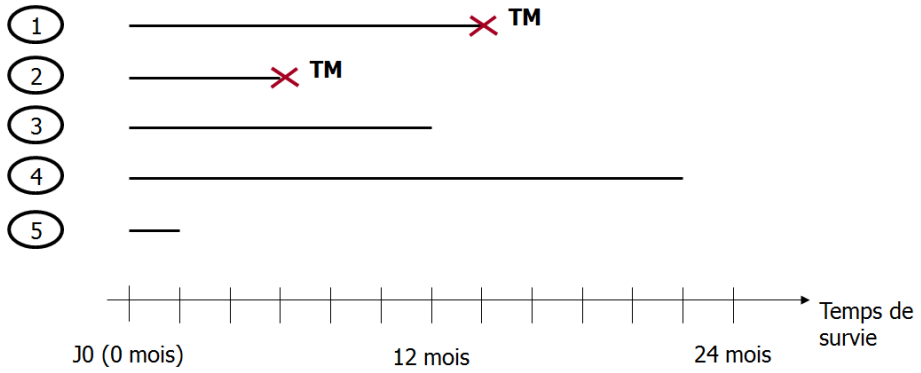

Figure 6.

Un individu **à risque** à un instant *t* est un individu qui, *juste avant* cet instant *t* (*t* étant ici le délai depuis J0), n'a pas présenté l'événement. Par exemple, au moment où vous êtes en train de lire cette ligne, vous êtes « à risque » de … décéder ☹ (en imaginant que vous faites partie d'une cohorte qui a débuté dès votre naissance). Cette notion de « risque » dans cette expression spécifique à l'analyse de survie doit être distinguée de la notion de « risque » dans l'expression « facteur de risque » ou « multiplication de risque », que l'on rencontre en épidémiologie analytique. Par voie de conséquence, *tous* les individus inclus dans une cohorte qui n'ont pas présenté l'événement à un instant *t* sont **à risque** de le présenter. Là encore, parmi eux, certains le présenteront durant leur suivi, d'autres non.

Dans l'exemple, à t=1 mois après J0, les 5 chiennes étaient à risque de présenter une TM (Figure 7). A t=4 mois, 4 chiennes (n°1, n°2, n°3, et n°4) étaient encore à risque de présenter une TM. La chienne n°5 ne fait pas partie des animaux à risque de présenter une TM juste avant 4 mois. En effet, n'étant plus suivie après 2 mois, on ne peut pas savoir si cette chienne a ou non présenté une TM juste avant t=4 mois, donc on ne peut pas savoir si juste avant 4 mois, elle était ou non à risque d'en présenter une. A t=10 mois, les chiennes n°1, n°3, et n°4 n'ont pas présenté de TM, elles sont donc encore à risque d'en présenter une à t=10 mois. A t=20 mois, il ne reste plus que la chienne n°4 encore à risque de présenter une TM.

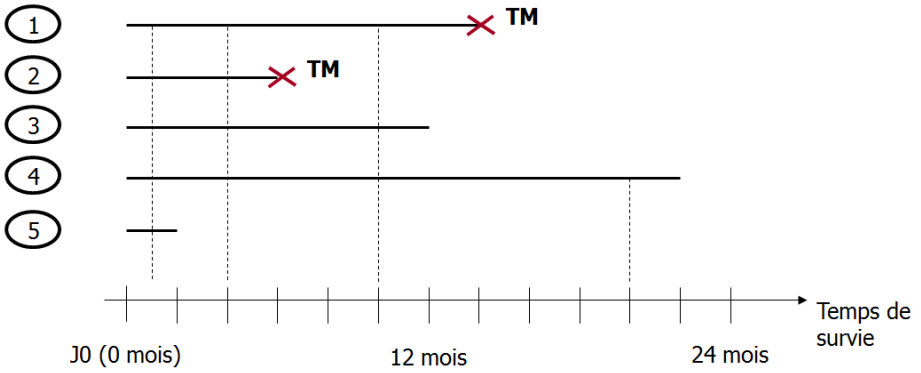

Figure 7.

Pour information, dans certaines études de cohorte, et dans la grande majorité des essais cliniques, il n'y a pas de date de point : on peut décider que tous les individus ne soient suivis que pendant un délai prédéfini D. Tous les individus seront suivis pendant au maximum D jours, mois, ou années. Pendant ce délai D prédéfini, certains individus présenteront l'événement. S'il n'y a pas de perdu de vue, tous les individus censurés auront comme temps de survie la valeur de D.

III. La fonction de survie S(t)

A. Définition & corollaires

Soit *t* le temps en mois (par exemple) écoulé depuis J0. La fonction de survie S(t) est une fonction du temps qui quantifie la proportion *estimée* d'individus dans l'échantillon qui n'ont pas présenté l'événement à cet instant *t* depuis J0. Par exemple, si S(t=6 mois) = 0,3, cela signifie que, dans l'échantillon, on *estime* que 30% des individus n'ont pas présenté l'événement 6 mois après J0 (figure 8). On peut aussi interpréter la valeur de S(t) de la façon suivante : la proportion estimée d'individus dans l'échantillon ayant présenté l'événement dans les *t* premiers mois après J0 vaut 1 – S(t). En reprenant l'exemple ci-dessus, S(t=6 mois) = 0,3 signifie que l'on estime que 70% des individus ont déjà présenté l'événement dans les 6 premiers mois après J0. Nous verrons dans l'unique TD d'analyse de survie qu'il est recommandé d'interpréter la valeur de 1 – S(t) (la proportion estimée d'individus ayant présenté l'événement dans les *t* premiers mois[4] après J0) plutôt que S(t) (la proportion estimée d'individus n'ayant pas présenté l'événement à l'instant *t* depuis J0). Et c'est d'ailleurs ce que nous allons faire dans la suite de ce polycopié.

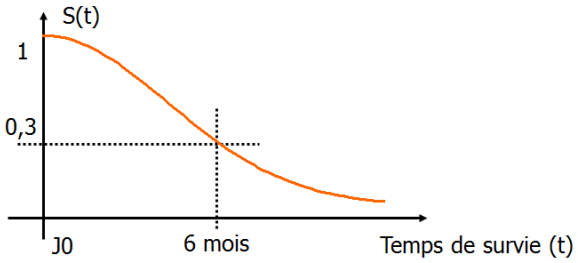

Figure 8.

Par conséquent, la fonction S(t) est une fonction comprise entre 0 et 1, elle est strictement monotone et ne peut que décroître au cours du temps. Remarquons que S(t=0) vaut forcément *toujours* 1 car à J0, c'est-à-dire à l'inclusion dans l'étude de cohorte, systématiquement 100% des individus n'ont pas présenté l'événement : la condition *sine qua non* pour qu'un individu soit inclus dans la cohorte est qu'il soit indemne de l'événement à J0. S(t) est une fonction qui diminuerait jusque théoriquement 0 si l'événement étudié devait obligatoirement se produire (par exemple, si l'événement étudié était le décès). Si l'événement peut ne jamais se produire chez certains individus (un phénomène non inéluctable), alors S(t) diminuera théoriquement jusqu'à une valeur plateau, supérieure à 0%.

J'ai une remarque importante à faire, maintenant. J'ai écrit ci-dessus à plusieurs reprises les termes « estimé(e) / on estime ». Il y a deux raisons pour lesquelles la notion d' « estimation » est indispensable en analyse de survie. La première, classique, provient du fait que l'on « estime » toujours un indicateur dans un échantillon. Mais il y a une deuxième raison, dans le cas de l'analyse de survie, et elle est fondamentale à comprendre. S(t) est la proportion *estimée* d'individus n'ayant pas présenté l'événement à *t* mois après J0 car il ne faut pas oublier qu'à ce moment-là (à *t* mois après J0), certains individus peuvent ne plus être suivis dans la cohorte. Et s'ils ne sont pas suivis jusqu'à *t* après J0, nous n'avons pas l'information, dans l'échantillon, de la proportion d'individus n'ayant pas présenté l'événement à *t* mois après J0. Nous ne pouvons donc qu'*estimer* cette proportion grâce aux méthodes statistiques de l'analyse de survie. Regardez la chienne n°5, dans la figure n°7, elle n'était plus suivie à t=6 mois après J0 (puisqu'elle n'est suivie que pendant les deux premiers mois après J0). Donc, dans l'échantillon, à t=6 mois, on ne connait pas la valeur de la proportion de chiennes n'ayant pas eu de TM puisque l'on n'a pas l'information pour la chienne n°5 ! L'analyse de survie, avec son attirail d'outils statistiques, va justement permettre d'*estimer* cette proportion d'individus n'ayant pas présenté

[4] Jours, mois, années, …

l'événement à un instant *t*, en prenant en compte (et c'est la force de l'analyse de survie) le fait que certains animaux de la cohorte ne seront pas suivis jusqu'à cet instant *t* (il s'agit de tous les individus censurés *avant* cet instant *t*).

B. Estimation de S(t) par la méthode de Kaplan-Meier

1. *Introduction*

Il existe de nombreuses méthodes d'estimation de la fonction de survie S(t). Ces méthodes peuvent se regrouper en deux catégories : les méthodes paramétriques et les méthodes non paramétriques. Les méthodes paramétriques par définition utilisent des modèles spécifiant *a priori* la forme de la courbe de S(t). Parmi les modèles paramétriques estimant S(t), on peut citer : le modèle exponentiel, le modèle de Weibull, le modèle log-logistique, et le modèle de Gompertz. Ces modèles sont utilisés en analyse de survie seulement dans le cas où l'on sait déjà quelle est la forme de la courbe de S(t). Dans de nombreuses situations en médecine, on ne le sait pas, et l'on préfère alors les méthodes non paramétriques, qui, elles, ne font pas d'hypothèse quant à la forme de la courbe de S(t).

La méthode actuarielle et la méthode de Kaplan-Meier sont deux méthodes non paramétriques d'estimation de la fonction S(t). La méthode actuarielle a été très utilisée à une époque où les ordinateurs, quand ils existaient, étaient très peu performants (en effet, la méthode de Kaplan-Meier demande plus de calculs que la méthode actuarielle). Depuis de nombreuses dizaines d'années, la méthode de Kaplan-Meier est devenue *la* méthode non paramétrique de référence pour estimer S(t).

2. *Présentation du calcul de S(t) par la méthode de Kaplan-Meier*

Ce qui va suivre va probablement vous rebuter au début. C'est normal. Pas d'inquiétude. Si je vous présente malgré tout ce calcul, c'est que je suis certain que la compréhension du calcul de S(t) est déterminante pour interpréter correctement une courbe de Kaplan-Meier. Et comme l'interprétation d'une courbe de Kaplan-Meier est un objectif de rang A, il est donc fondamental de comprendre ce calcul de S(t) par la méthode de Kaplan-Meier !...

Commençons par les notations suivantes.

- t_i = le temps de survie du $i^{ème}$ événement ;
- D_i = le nombre d'événement(s) à t_i ;
- N_i = nombre de sujets à risque *juste avant* t_i, y compris donc celui (ceux) qui présente(nt) l'événement *à* $t_i \Rightarrow$ le sujet qui a présenté l'événement à t_i fait aussi partie des sujets à risque juste avant t_i.

Lorsque D_i est > 1, cela signifie qu'il y a strictement plus d'un événement à un même temps d'événement (t_i) (autrement dit, à un même *délai* depuis J0). On parle alors d'***ex-aequo*** : plusieurs individus présentent l'événement à un même délai depuis J0. Souvent, la présence d'*ex-aequo* provient d'un recueil imprécis de la date d'événement. En effet, si l'on mesurait le délai depuis J0 (dont la date n'est pas forcément la même d'un individu à un autre) avec un chronomètre au centième de seconde, il y a peu de risques qu'il y ait des *ex-aequo* !

Ces notations sont illustrées sur la figure 9 ci-dessous.

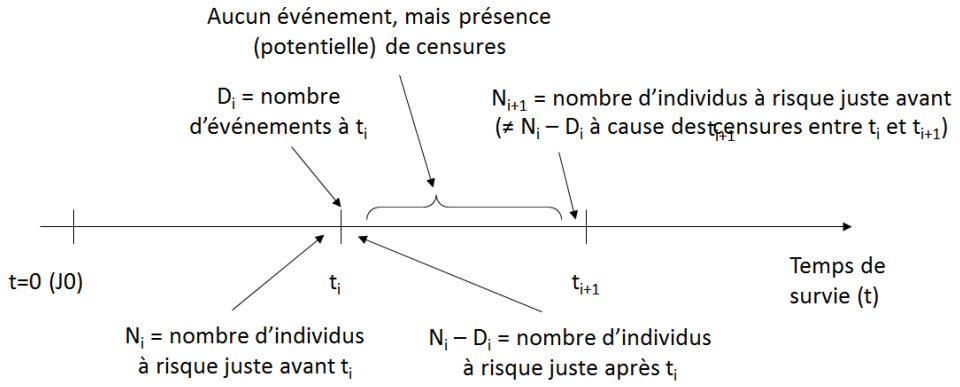

Figure 9.

Le principe du calcul de S(t) par la méthode de Kaplan-Meier (notée « $S_{KM}(t)$ ») se déroule en deux temps. Pour que les explications soient plus simples, je vais considérer que l'événement étudié est le décès toute cause. Premier temps, on calcule la probabilité d'être encore en vie *juste après* t_i sachant que l'on était déjà en vie *juste avant* t_i. Il s'agit d'une probabilité conditionnelle : conditionnellement au fait que l'on était encore en vie juste avant t_i, quelle est la probabilité d'être toujours en vie juste après à t_i ? Second temps, on calcule la probabilité globale, cumulée, d'être en vie juste après t_i. Cette probabilité globale est $S_{KM}(t_i)$.

Premier calcul, le calcul de la probabilité conditionnelle. Quelle est la probabilité d'être encore en vie *juste après* t_i, sachant que l'on était en vie *juste avant* t_i ? Réponse : $(N_i - D_i)/N_i$ (cf. figure 9). En effet, si 10 personnes étaient en vie juste avant t=30 ans, et qu'à 30 ans pile, 3 personnes meurent, la probabilité de « passer le cap des trente ans » est de 7/10, soit 70% !... Cette probabilité conditionnelle se note $S_c(t_i)$:

$$S_c(t_i) = \frac{N_i - D_i}{N_i} \quad (1)$$

Le second calcul repose sur la chose suivante : si l'on est encore en vie juste après t_i, c'est que l'on a passé le cap du t_i, mais aussi du t_{i-1}, du t_{i-2}, etc., du t_2, et enfin du t_1 ! Ainsi, la probabilité d'être encore en vie juste après t_i est le produit des probabilités conditionnelles à tous les temps d'événement y compris t_i. Par exemple, si les chances de vouloir être véto à l'école primaire est de 10% (1er événement), celles d'avoir son bac parmi ceux qui veulent être véto à l'école primaire de 85% (2ème événement), celles de réussir un des concours véto de 1% (parmi ceux qui ont passé le bac), celles d'aller à l'EnvA une fois le concours réussi de 20%, et celles de passer en 2ème année de l'EnvA une fois le concours passé de 99%, la probabilité qu'un enfant qui voulait être véto à l'école primaire il y a environ 14 ans lise *maintenant* ce document « Introduction à l'analyse de survie » que vous êtes en train de lire est donc de 0,10x0,85x0,01x0,20x0,99 = 0,0002, soit 0,02% !! (Dans ce calcul, je n'ai pas compté, entre autres, les chances que cet enfant soit resté en vie pendant toutes ces 14 années – j'évite d'avoir un humour trop noir dans un document de cours.) Une fois ce principe acquis, le calcul est simple : la probabilité de ne pas avoir présenté l'événement juste après t_i est le produit des probabilités conditionnelles à t_i, t_{i-1}, etc., t_2, et t_1.

Ainsi, pour tout t compris entre [0 ; t_1[, $S_{KM}(t) = \frac{N_1 - D_1}{N_1}$ (2)

Et pour tout t compris entre [t_i ; t_{i+1}[, $S_{KM}(t) = \frac{N_1 - D_1}{N_1} \times \frac{N_2 - D_2}{N_2} \times \ldots \times \frac{N_i - D_i}{N_i}$ (3)

Je voudrais faire deux remarques. La première, au temps t_1 (le temps du 1er événement), $S_{KM}(t_1) = S_c(t_1)$. La seconde remarque est beaucoup plus importante. Vous avez vu que l'on ne calcule S(t) qu'aux seuls temps d'événement. Ainsi, la méthode de Kaplan-Meier ne calcule pas S(t) aux différents temps de censure : cette méthode considère que la probabilité de ne pas présenter un événement à un instant

t est constante entre deux événements. C'est la raison pour laquelle une courbe de survie de Kaplan-Meier à une forme en escalier : les sauts de marche correspondant aux événements (uniques s'il n'y a pas d'ex-aequo, ou multiples s'il y en a), et les marches durant lesquelles S(t) est constante, et durant lesquelles il peut se produire des censures. Attention néanmoins, ce n'est pas parce qu'il n'y a pas de saut de marche au moment des censures que les individus censurés n'entrent pas dans le calcul de S(t) ! Nous allons voir cela tout de suite.

3. *Illustration du calcul de S(t) sur l'exemple des tumeurs mammaires*

Reprenons l'exemple des TM, représenté sur la figure 9. Trions maintenant les 5 chiennes selon leur temps de survie croissant (Figure 10).

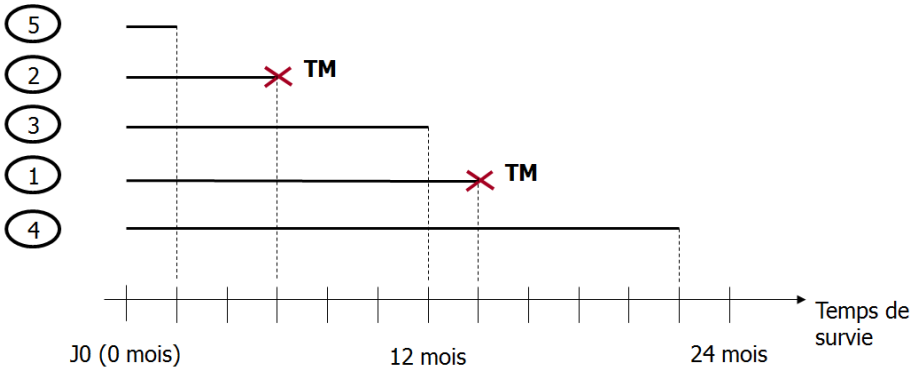

Figure 10.

Tout ce qui suit est résumé dans le tableau ci-dessous. Ce tableau présente les 5 chiennes triées par temps de survie croissant (dans le même ordre que dans la figure 10). N'hésitez donc pas à faire des allers-retours entre la figure 10, le texte qui suit, et le tableau. Les notations (i, t_i, N_i, et D_i) utilisées ci-dessous et dans le tableau ont été définies au début de la partie III.B.2.

Sur cette figure 10, on voit que la chienne n°5 a été censurée avant que le premier événement ne survienne. Or, je rappelle que S(t) reste constante entre 2 événements. Et à t=0, S(t) vaut toujours 1. Donc, S(t) reste égale à 1 jusqu'au temps du *premier* événement (exclu, cf. formule (2) ci-dessus), c'est-à-dire le temps de l'événement de la chienne n°2.

Le 1er événement (i=1) est donc celui de la chienne n°2. Elle présente une TM à t=6 mois (t_1) après J0. Juste avant t_1, il y avait 4 chiennes à risque de présenter une TM : les chiennes n°2, n°3, n°1, et n°4. La chienne n°5 ne fait pas partie des animaux à risque de présenter une TM juste avant 6 mois, car n'étant plus suivie après 2 mois, on ne peut pas savoir si cette chienne a ou non présenté une TM avant t=6 mois, donc on ne peut pas savoir si juste avant 6 mois, elle était ou non à risque d'en présenter une (Figure 10). Le nombre de survenues de TM à t_1 est de 1 (à t=6 mois, une seule chienne, la chienne n°2, a présenté une TM). Donc, D_1=1. La probabilité de rester indemne de TM juste après t_1 *sachant* que l'on en était déjà indemne juste avant t_1 est donc $S_c(t_1) = (4 - 1)/4 = 3/4 = 0{,}75$. Comme il s'agit du 1er événement, la probabilité maintenant d'être indemne de TM juste après t_1, qui est $S_{KM}(t_1) = S_c(t_1) = 0{,}75$.

Avant que la deuxième TM ne survienne (à t=14 mois), la chienne n°3 a été censurée. A ce temps de censure (t=12 mois), $S_{KM}(t)$ vaut toujours $S_{KM}(t_1)$, puisque $S_{KM}(t)$ reste constante entre deux événements (entre 1 mois inclus et 14 mois exclu).

Le 2ème événement (i=2) est celui de la chienne n°1. Elle présente une TM à t=14 mois (t_2) après J0. Juste avant t_2, il y avait 2 chiennes à risque de présenter une TM : les chiennes n°1 et n°4. Ensuite, à t_2, il n'y a eu qu'une seule TM, donc D_2=1. Donc $S_c(t_2) = (2 - 1)/2 = 1/2 = 0{,}5$. $S_{KM}(t_2)$ est donc égale au produit des deux probabilités conditionnelles $S_c(t_1)$ et $S_c(t_2)$: $S_{KM}(t_2) = 0{,}75 \times 0{,}5 = 0{,}375$.

Après le 2ème événement, il n'y a plus de survenue de TM. Donc $S_{KM}(t)$ restera constante après t_2, jusqu'au dernier temps de censure, c'est-à-dire jusque t=22 mois[5].

Le tableau ci-dessous récapitule le raisonnement que je viens de tenir, avec les calculs de $S_{KM}(t)$.

Chienne	Statut	Temps de survie	i	t_i	N_i	D_i	$S_c(t_i)$	$S_{KM}(t)$
5	Cs	2	-	-	-	-	-	1
2	TM	6	1	6	4	1	3/4=0,75	0,75
3	Cs	12	-	-	-	-	-	0,75
1	TM	14	2	14	2	1	1/2=0,5	0,75x0,5=0,375
4	Cs	22	-	-	-	-	-	0,375

Cs, censure ; TM, tumeur mammaire ; $S_c(t_i)$, survie conditionnelle au temps d'événement t_i ; $S_{KM}(t)$, Survie estimée à un instant *t* par la méthode de Kaplan-Meier.

La figure 11 ci-dessous dresse la courbe de Kaplan-Meier, à partir des calculs présentés dans le tableau ci-dessus, avec en ordonnée S(t) estimée par la méthode de Kaplan-Meier (S(t) = $S_{KM}(t)$), dans la dernière colonne du tableau. Les trois petits cercles représentent les chiennes censurées, respectivement à 2, 12, et 22 mois (temps de survie que l'on retrouve sur la figure 10 pour ces chiennes n°5, n°3, et n°4 respectivement).

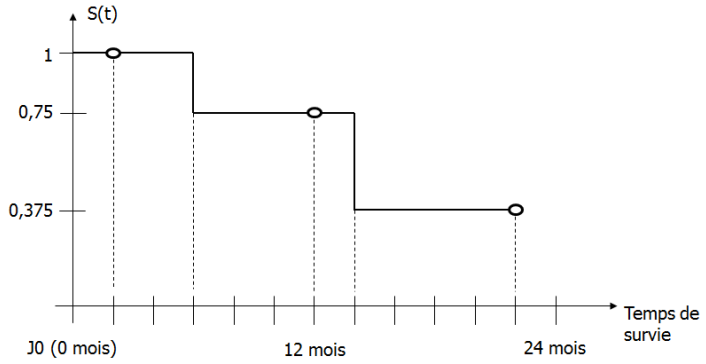

Figure 11.

4. *Interprétation d'une courbe de Kaplan-Meier, illustration sur l'exemple des tumeurs mammaires*

La figure 11, la fameuse **courbe de Kaplan-Meier**, contient beaucoup d'informations.

Les premières informations sont contenues sur l'axe des abscisses. Cet axe commence au moment de l'inclusion des individus dans l'étude de cohorte, c'est-à-dire le J0 ; son titre doit obligatoirement renseigner ce qu'est ce « moment », ce J0. Est-ce l'initiation d'un traitement ? La date d'un diagnostic ? Etc. Ici, pour notre exemple des 5 chiennes, l'origine de l'axe des abscisses (J0) est le jour de la consultation de médecine interne. Toujours sur cet axe des abscisses, il est important de repérer les valeurs sur cet axe : elles permettent de renseigner le lecteur sur le suivi des individus. Est-ce que ce suivi est de l'ordre du jour, du mois, de l'année, de la dizaine d'années ?

Passons maintenant à l'interprétation (sommaire, pour l'instant) de la courbe en elle-même. Premier point extrêmement important, les « sauts de marche » de la courbe. Chaque saut de marche correspond à une valeur de S(t) différente. Or, S(t) prend une valeur différente à chaque temps

[5] J'aurais dû écrire « jusque t=22 mois *exclu* » pour respecter la formule (3). Mais pour faciliter l'interprétation d'une courbe de Kaplan-Meier, nous faisons cette interprétation pour le dernier temps de survie observé dans la cohorte.

d'événement. Donc, le nombre de sauts de marche est égal au nombre d'événements s'il n'y a pas d'*ex-aequo*, ou inférieur au nombre d'événements s'il y a des *ex-aequo*. Ainsi, si vous observez une courbe de Kaplan-Meier avec 28 sauts de marche, cela signifie qu'il y a, dans l'étude, au moins 28 événements. Sur la figure 11, il y a 2 sauts de marche, ce qui correspond effectivement au fait qu'il y a eu 2 événements (les deux TM des chiennes n°1 et n°2). Les censures sont parfois représentées dans les articles par des cercles, des petits tirets verticaux, ou autres fioritures aussi diverses que le permet l'esprit créatif du premier ou dernier auteur de l'article (accepté cependant par l'éditeur de la revue)… Sur la figure 11, vous pouvez voir les 3 cercles (quelle créativité !), correspondant aux 3 chiennes (les chiennes n°3, n°4, et n°5) censurées respectivement aux temps t=2 mois, t=12 mois, et t=22 mois.

Rentrons un peu plus dans le détail, sans encore interpréter les valeurs sur l'axe des ordonnées (on y va doucement !). Vous pouvez voir que la courbe de Kaplan-Meier se termine par une marche. Premièrement, si une courbe de Kaplan-Meier se termine par une marche, cela signifie que l'individu dans la cohorte qui avait le temps de survie le plus long était un individu *censuré* à ce temps-là. La longueur de cette marche est déterminée par la valeur du temps de survie de cet individu censuré. Sur la figure 11, la dernière marche se termine à t=22 mois, car la chienne ayant eu le temps de survie le plus long était la chienne n°4, et cette chienne n°4 a été censurée à 22 mois (22 mois après son J0). Pour continuer d'illustrer ce propos très important pour interpréter une courbe de Kaplan-Meier, imaginons une chienne n°6 qui a présenté une TM à t=24 mois. Le tableau ci-dessous reprend les calculs avec la présence de cette 6ème chienne. Les chiffres pour $S_{KM}(t)$ ne sont pas les mêmes car le nombre des individus à risque juste avant les temps d'événement t_i ne sont plus les mêmes !... Vous pouvez utiliser ce tableau pour vous entrainer à calculer $S_{KM}(t)$, soit dit en passant…

Chienne	Statut	Temps de survie	i	t_i	N_i	D_i	$S_c(t_i)$	$S_{KM}(t)$
5	Cs	2	-	-	-	-	-	1
2	TM	6	1	6	5	1	4/5=0,80	0,80
3	Cs	12	-	-	-	-	-	0,80
1	TM	14	2	14	3	1	2/3=0,67	0,80x0,67=0,53
4	Cs	22	-	-	-	-	-	0,53
6	TM	24	3	24	1	1	0/1=0	0,53x0=0

Cs, censure ; TM, tumeur mammaire ; KM, Kaplan-Meier

Comme vous pouvez le voir sur la dernière ligne du tableau ci-dessus, $S_{KM}(t) = 0$, car la probabilité de ne pas avoir présenté une TM juste après t_3 sachant qu'on ne l'avait pas présentée juste avant t_3 vaut $S_c(t_3) = (N_3 – D_3)/N_3 = (1 – 1)/1 = 0$! La courbe de Kaplan-Meier correspondante est présentée sur la figure 12 ci-dessous.

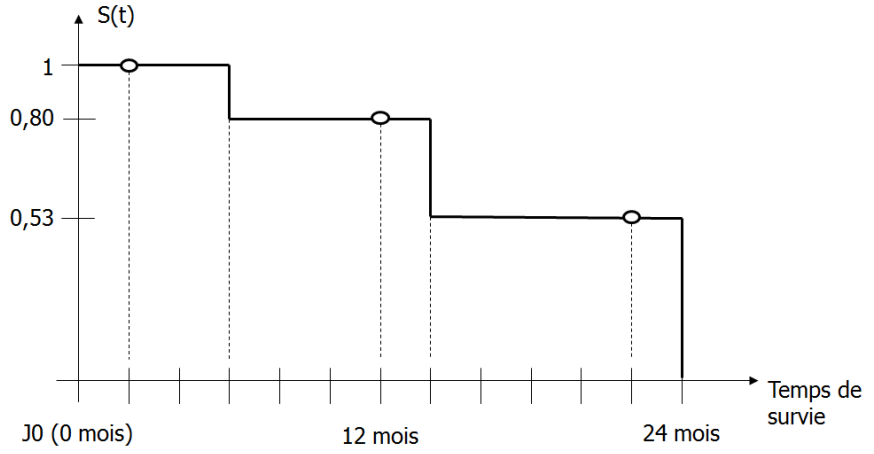

Figure 12.

Ainsi, et de façon systématique, lorsque l'individu qui a le temps de survie le plus long est un individu qui a présenté l'événement à ce moment-là, alors la courbe de survie se termine forcément par un saut de marche jusque 0.

Passons maintenant à l'interprétation de l'axe des ordonnées. Je rappelle que l'axe des ordonnées représente S(t), c'est-à-dire la proportion estimée d'individus qui n'ont pas présenté l'événement à l'instant *t*, c'est-à-dire dans les *t* premiers jours (mois, ou années) après J0. Une fois que l'on a rappelé cela, tout devient simple ! Il y a deux façons d'interpréter une courbe de survie. (1) On se place à un instant t_0 qui cliniquement a un sens (par exemple, à 1 an après J0 qui serait l'initiation d'un traitement), et l'on regarde que vaut $S(t_0)$. Ou bien (2), on veut savoir combien de jours (mois, ou années) se sont écoulés tels, qu'en estimation, X% des individus ont présenté l'événement dans cet intervalle de temps depuis J0.

Reprenons l'exemple des TM, en utilisant la figure 11. Supposons que l'on veuille savoir quelle est la proportion estimée de chiennes qui ont présenté une TM dans les 10 premiers mois après l'inclusion dans l'étude (c'est-à-dire, dans les 10 premiers mois après la date de consultation en médecine interne). Cette proportion estimée est 1 – S(10 mois) ; la figure 13 fournit la réponse, à savoir 1-0,75. Par conséquent, on estime que 25% des chiennes de l'échantillon ont présenté une TM dans les 10 premiers mois après la date de consultation en médecine interne. Je vous rappelle que pour éviter des erreurs d'interprétation d'une courbe de Kaplan-Meier, je vous recommande d'interpréter la valeur de 1 – S(t) plutôt que la valeur de S(t).

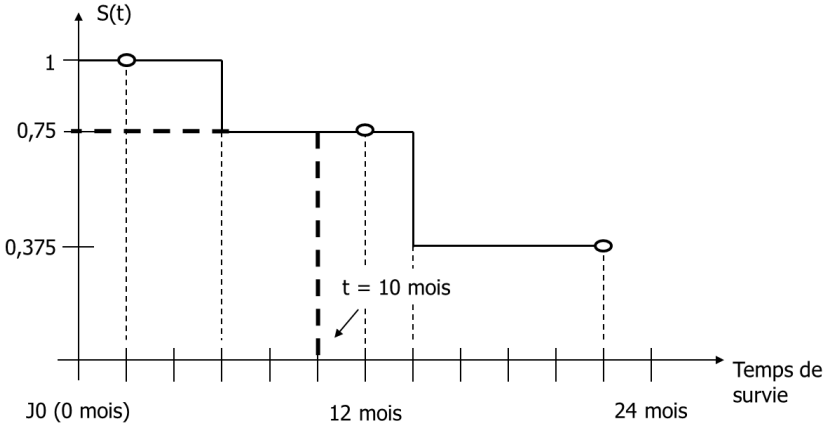

Figure 13.

5. *Le temps de survie médian*

Le **temps de survie médian** est un indicateur statistique très important, qui est cité dans toutes les communications scientifiques qui présentent des courbes de survie. Il se lit sur une courbe de Kaplan-Meier de la façon suivante (en interprétant l'axe des ordonnées comme étant « 1 – S(t) », plutôt que « S(t) ») : il s'agit du temps sur l'axe des abscisses tel que la proportion estimée d'individus ayant présenté l'événement à ce temps là depuis J0 est de 50%. En reprenant l'exemple des TM avec les 6 chiennes, on lit sur la figure 14 que le temps de survie médian est de 14 mois. Ainsi, dans l'étude, on estime que 50% des chiennes de l'échantillon ont présenté une TM dans les 14 premiers mois suivant le J0 (la date de consultation en médecine interne).

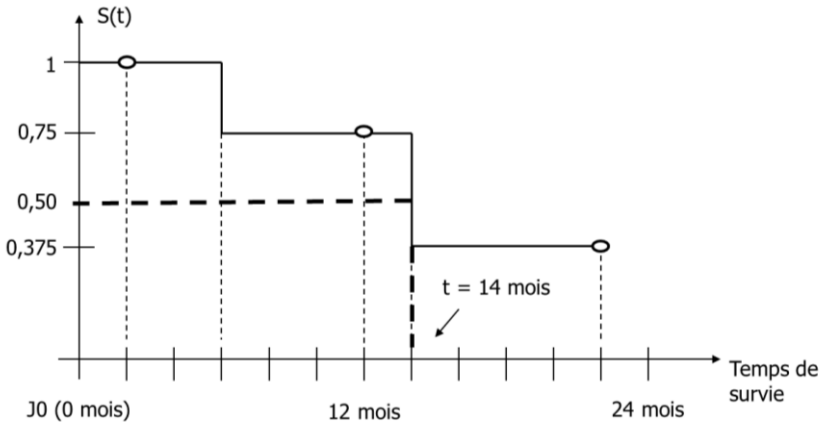

Figure 14.

Calculer le temps de survie médian en ne sélectionnant que les individus qui ont présenté l'événement, et en calculant la médiane des délais de survenue d'événement, à partir d'Excel ou de n'importe quel autre logiciel un peu de stat', est une façon totalement incorrecte d'estimer un temps de survie médian. En effet, dans cette mauvaise façon de calculer le temps de survie médian, les censures ne sont pas prises en compte. Or, il est fondamental de les prendre en compte car tous ces individus censurés apportent de l'information capitale : chacun de ces individus censurés n'a pas présenté l'événement jusqu'à leur date de censure. En revanche, il est vrai que s'il n'y a pas du tout de censure, alors cette façon simple de calculer un temps de survie médian conduira au même résultat que l'utilisation de la méthode de Kaplan-Meier.

Attention à ne pas interpréter un temps de survie médian comme une sorte de « moyenne de temps de survie ». En effet, ce temps de survie médian (T_{med}) indique que, en estimation, 50% des individus de l'échantillon ont présenté l'événement étudié à ce temps T_{med} depuis J0. Mais cela ne veut pas dire que le délai *moyen* de survenue de l'événement après J0 est de l'ordre de T_{med} ! Tout d'abord, comme nous l'avons dit, dès qu'il y a au moins une censure, le calcul de la moyenne arithmétique est faux. Ensuite, même s'il y a absence *totale* de censure, la distribution des temps de survie au sein des individus peut ne pas être normale (par exemple, un excès de mortalité dans les premiers mois de suivi, suivi d'un plateau, puis suivi d'un excès de mortalité longtemps après J0). Et dans ce cas-là, parler de « moyenne » de temps de survie n'a aucun sens.

Dans certaines études, il est tout à fait possible que le temps de survie médian « ne soit pas atteint ». Cela signifie que, dans l'échantillon, moins de 50% des animaux (en estimation[6]) ont présenté l'événement au cours du suivi. La figure 15 est issue de l'article de Freeman *et al.* (Freeman et al., 2003) qui représente la courbe de survie où le temps en abscisses est le délai en jours entre l'initiation d'un traitement par chimiothérapie + radiothérapie (J0) et la *récidive* de mélanome oral (événement étudié) ou la censure, chez 39 chiens atteints de mélanome oral. Sur la figure, on peut voir que le temps de survie médian n'est pas atteint : la courbe de survie ne passe pas sous la barre des 50% (barre en pointillées que j'ai ajoutée sur la figure 15). On peut en revanche lire sur la courbe de Kaplan-Meier (toujours en interprétant l'axe des ordonnées comme étant « 1 – S(t) », plutôt que « S(t) ») que l'on estime que 25% des chiens avaient présenté une récidive dans les 1100 premiers jours après l'initiation du traitement (chimiothérapie + radiothérapie). Pour information, les petits carrés sur la courbe indiquent les censures. On voit enfin sur cette courbe que le temps de survie le plus long était d'environ 2200 jours, et qu'il a été atteint par un chien qui n'avait pas présenté de récidive à ce moment-là (Pourquoi déjà ?... Réponse ici[7]).

[6] Je rappelle que l'on ne peut avoir qu'une proportion *estimée*, même dans l'échantillon, à cause du phénomène de censure qui conduit au fait que l'on ne peut pas *observer* ce vrai pourcentage dans l'échantillon.
[7] Parce que la courbe se termine par une marche, et non pas par un saut de marche jusque 0.

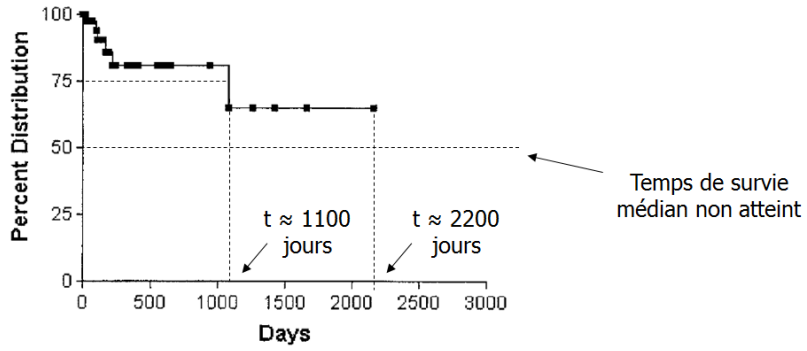

Fig 1. Kaplan-Meier estimates of recurrence of local disease in 39 dogs with oral melanoma.

Figure 15.

C. La notion de « censure informative » (hors programme)

Tous les résultats issus de l'analyse de survie, qu'ils soient des temps de survie médians, ou même des tests statistiques comparant plusieurs courbes de survie (cf. plus loin dans ce document), reposent sur une hypothèse fon-da-men-ta-le : le mécanisme de censure (c'est-à-dire, la raison pour laquelle un événement n'a pas été observé) doit être aléatoire, ou du moins, *indépendant* de l'événement que l'on étudie. Dans le cas où la raison pour laquelle l'événement n'est pas observé est en lien avec cet événement, on parle alors de **censure informative** ; dans le cas contraire, on parle de **censure non informative**. Illustrons cette notion fondamentale en analyse de survie à l'aide d'un exemple.

Chez le chien, le traitement de l'ulcère à collagénases peut d'abord être médical. Ensuite, si une cicatrisation n'est pas observée dans un délai jugé « court » par le clinicien, ou bien s'il y a dégradation, un traitement chirurgical peut être proposé. Supposons une étude de cohorte dont l'objectif est le suivant : « quels sont les facteurs de cicatrisation chez le chien atteint d'ulcère à collagénases et traité par traitement médical ? » Pour répondre à cette question, une cohorte est mise en place de la façon suivante : chaque chien avec un ulcère à collagénases est inclus, et à ce moment-là, il est traité de façon médicamenteuse. L'événement que l'on étudie est la cicatrisation, et l'on suit les chiens en notant scrupuleusement la date de la cicatrisation si elle survient. Jusque-là, tout va bien. Sauf que. Sauf que si la cicatrisation est jugée comme « trop longue à arriver », il peut ne pas être éthique d'attendre, peut-être *ad vitam*, que le chien cicatrise ! Il est alors traité chirurgicalement. A cette date de traitement chirurgical, le chien ne peut qu'être censuré, puisque l'on étudie la cicatrisation *sous traitement médical* ! Et cette censure dépend justement de l'événement, ou plutôt ici, du « non-événement » : c'est parce que l'événement ne s'est pas produit que l'on va censurer le chien !... Donc la censure est informative. Dans ce cas de figure-là, on pourrait montrer que ce mécanisme de censure informative va sous-estimer le temps de survie (ici, le « temps de guérison ») médian. La solution à ce problème n'est pas évidente, et doit se traiter au cas par cas.

Par ailleurs, si une étude possède beaucoup (plus de 10%) de perdus de vue, on peut se demander si la raison pour laquelle les sujets sont perdus de vue n'est pas liée à l'événement étudié. Un propriétaire d'un animal peut ne plus vouloir donner de nouvelles de son animal parce qu'il va mieux, ou au contraire, parce qu'il va trop mal : cette perte d'information est dans ce cas-là en lien avec l'état de santé de l'animal… La censure est informative si tel est le cas.

D. Comment utiliser en pratique la méthode de Kaplan-Meier ? (Hors programme)

Le site Internet BiostaTGV (http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests) est excellent à de très nombreux égards, dont le fait qu'il soit capable de générer des courbes de survie de Kaplan-Meier !

Pour cela, une fois sur le site BiostaTGV, cliquez sur « Analyse de survie » (Figure 16).

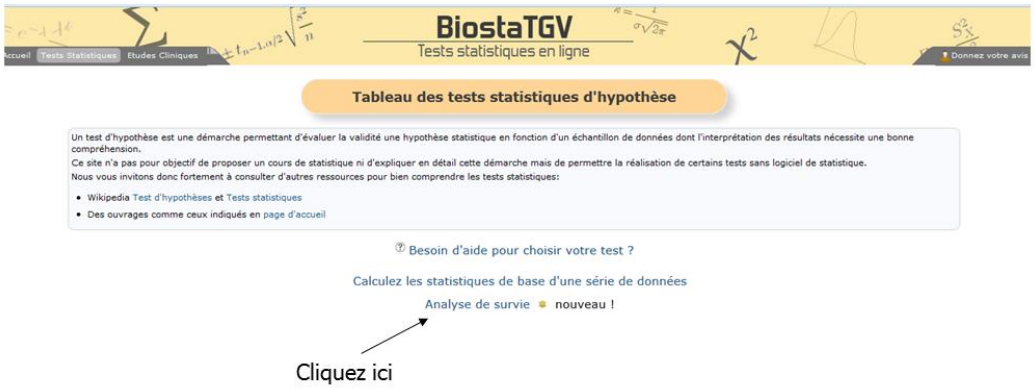

Figure 16.

Vous devez ensuite cliquer sur « Estimation d'une fonction de survie (1 seule série de données) »[8], remplir le nombre total d'individus (ceux ayant présenté l'événement ainsi que les individus censurés), puis cliquer sur « Envoyer ». Je vais illustrer l'utilisation de ce site sur l'exemple des TM sur les 6 chiennes (Figure 17).

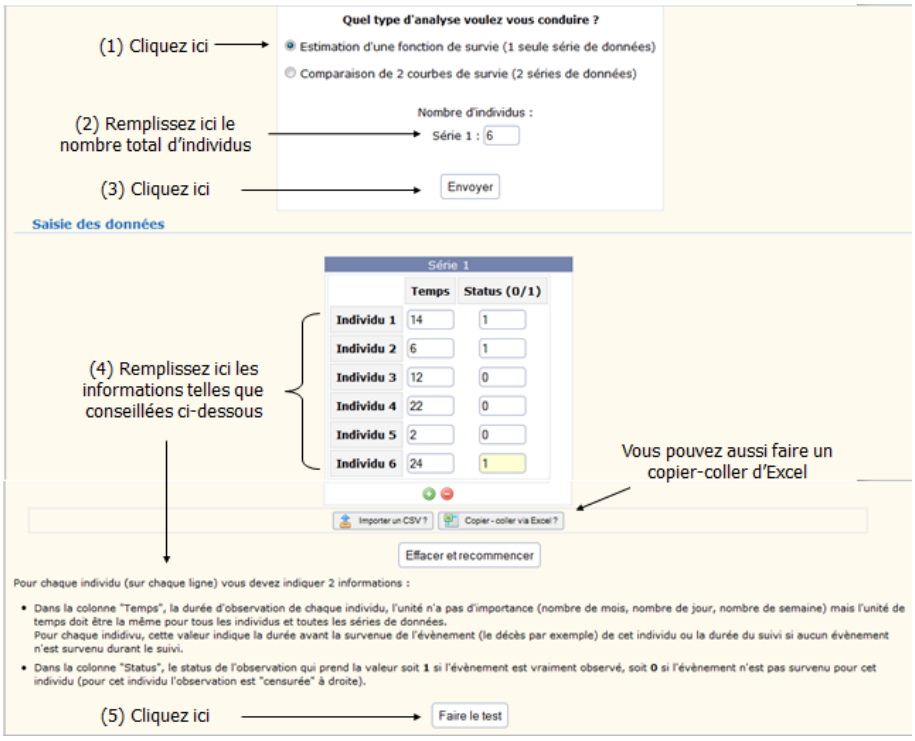

Figure 17.

[8] Sur la figure 17, vous pourrez noter que les deux seuls types d'analyse que l'on peut conduire sont (1) l'estimation d'une fonction de survie et (2) la comparaison de 2 courbes de survie. Il n'est donc (pour l'instant) pas possible de comparer 3 courbes de survie ou plus, sur ce site Internet… Dommage…

Après avoir cliqué sur « faire le test » (au passage, cela n'a pas de sens de parler de « test » dans le cas d'une seule courbe de survie, mais ce n'est pas trop grave, ce site est gratuit, et il est super ! Donc, ce couac est plus que tolérable…), vous obtenez la courbe de survie suivante (Figure 18) :

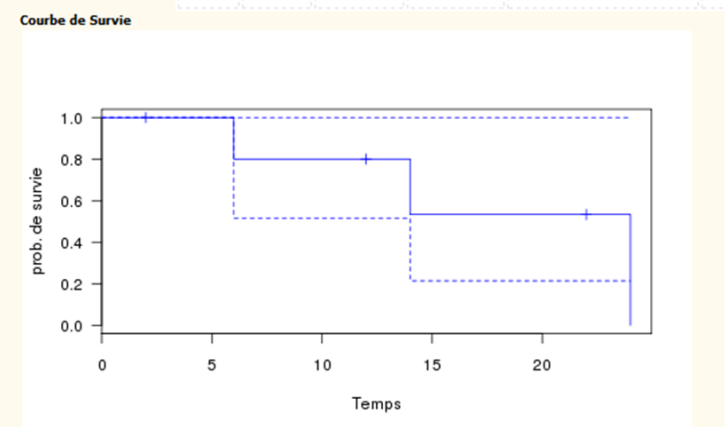

Figure 18.

Sur la figure 18, on retrouve en trait plein le tracé de la figure 12. Par ailleurs, vous pouvez voir des segments en pointillés. Ils correspondent à l'intervalle de confiance à 95% de cette courbe de survie, non calculable d'ailleurs pour le dernier événement. Je vous recommande de ne pas tenir compte de ces pointillés. Dans les articles, cet intervalle de confiance n'est quasiment jamais présenté, et n'est *a priori* pas requis par les relecteurs des articles de revues. Vous pouvez aussi voir que les censures sont représentées par des petits tirets verticaux.

IV. La comparaison de courbes de survie

A. Introduction

Maintenant que vous savez interpréter une courbe de survie de Kaplan-Meier (si si, ça, c'est fait ☺), le reste va être beaucoup plus simple ! Cette partie répond au deuxième objectif de l'analyse de survie, à savoir « fournir les outils statistiques pour tester l'association statistique entre une exposition d'intérêt et la rapidité de survenue de l'événement. » La question est de savoir s'il existe des caractéristiques de l'animal qui sont associées à la rapidité avec laquelle l'événement survient. Sans pour l'instant rentrer dans les détails, cette partie *ne* répond *pas* à la question de savoir s'il existe des caractéristiques de l'animal qui augmentent (ou diminuent) les *risques* d'une survenue plus rapide de l'événement[9]. Par notation (qui sera par ailleurs fortement utilisée dans les enseignements d'épidémiologie clinique), j'appelle **exposition** une caractéristique intrinsèque d'un individu, ou une soumission à un élément, susceptible d'être associée à la survenue d'un événement.

B. Démarche générale et interprétations

1. Introduction

Avant d'entamer la démarche, il faut s'assurer que l'exposition est binaire ou qualitative (avec un nombre relativement restreint de classes, maximum 5 ou 6 – sinon, le graphique sera purement illisible !). Si l'exposition est quantitative, il vaut la rendre qualitative (ou binaire), en fonction de seuils qui ont un sens clinique, ou selon les quartiles de l'exposition. La démarche pour répondre au second objectif de l'analyse de survie est la suivante : (1) tracer les courbes de Kaplan-Meier sur un même

[9] Cette question fait référence à de l'inférence causale, beaucoup plus difficile à y répondre !...

graphique, chacune correspondant à la classe / modalité de l'exposition, (2) fournir le temps de survie médian (s'il est atteint – s'il ne l'est pas, fournir la proportion estimée d'individus ayant déjà présenté l'événement à un temps *t* depuis J0 qui cliniquement a un sens), (3) tester avec le test du logrank si les courbes de survie sont ou non significativement différentes.

2. *Illustration sur un exemple issu de l'article de Manley et al. (2011)*

La figure 19 est issue de l'article Manley etc coll. (Manley et al., 2011). Dans cette étude, l'événement considéré était le décès toute cause. Le J0 était la date de l'initiation d'un traitement par un vaccin. Les chiens recrutés étaient des chiens atteints de mélanome du doigt (peau du doigt ou lit unguéal). L'un des objectifs de l'étude était de montrer que la survenue de décès toute cause chez les chiens atteints de mélanome du doigt est associée au stade du mélanome.

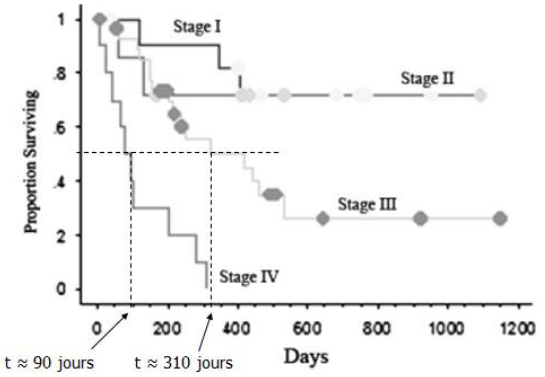

Fig 3. Kaplan-Meier survival plot for dogs with digit malignant melanoma treated with xenogeneic DNA melanoma vaccine across World Health Organization stages I–IV. Black dots are censored dogs.

Figure 19.

On peut lire de nombreuses informations sur cette figure 19 ! (1) Il y a 4 stades étudiés. (2) Les temps de survie médians pour les stades III et IV sont respectivement de 310 jours et 90 jours. Cela signifie que 90 jours et 310 jours après l'initiation du vaccin, on estime que la moitié des chiens de stades III et IV, respectivement, étaient déjà décédés. (3) Les temps de survie médians ne sont pas atteints dans les groupes « stade I » et « stade II ». (4) Il n'y avait pas (ou quasiment pas – on ne sait pas à quel stade appartient le gros point à t≈10 jours) de chiens censurés dans le groupe « stade IV » (donc tous, ou quasiment tous les chiens de stade IV sont décédés durant le suivi). Une autre information contenue dans cette figure, la plus cruciale ai-je envie d'écrire, est présentée ci-dessous.

3. *Comparaison des taux d'incidence à l'aide des courbes de Kaplan-Meier*

Sans entrer dans les détails de la formule du taux d'incidence, disons simplement que l'incidence d'un événement correspond à la rapidité avec laquelle l'événement survient. Un taux d'incidence élevé signifie que l'événement survient rapidement. On peut apprécier le taux d'incidence de l'événement étudié à partir d'une courbe de Kaplan-Meier en observant la forme de cette courbe. Nous allons tout de suite voir cela ; restons sur la figure de l'article de Manley *et al*.

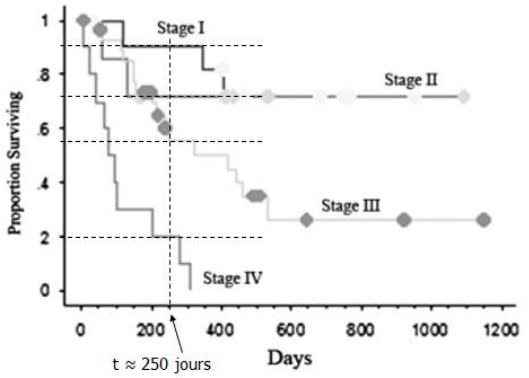

Fig 3. Kaplan-Meier survival plot for dogs with digit malignant melanoma treated with xenogeneic DNA melanoma vaccine across World Health Organization stages I–IV. Black dots are censored dogs.

Figure 20.

Vous pouvez lire sur la figure 20 que 250 jours après l'initiation du vaccin, environ 10%, 28%, 45%, et 80% (en estimation) des chiens des stades respectifs I, II, III, et IV étaient décédés (en interprétant, comme d'habitude désormais, l'axe des ordonnées comme étant « 1 – S(t) », plutôt que « S(t) »). Ainsi, plus le stade du mélanome augmente, plus la proportion de chiens décédés à un instant t=250 jours augmente. Regardez sur la figure 20, on pourrait choisir d'autres temps *t* que 250 jours, on observerait le même phénomène. Donc, on se rend compte que la rapidité avec laquelle le décès est survenu est d'autant plus importante que le stade augmente (quand il passe de I à IV). On peut généraliser cette constatation de la façon suivante : plus la courbe de survie descend rapidement vers 0, plus, à chaque temps *t* depuis J0, la proportion estimée d'individus ayant présenté l'événement à cet instant *t* est importante, donc plus l'événement survient rapidement, donc plus le taux d'incidence est élevé.

Par conséquent, on peut comparer *visuellement* les incidences de l'événement étudié entre les groupes en comparant la forme des courbes de survie de Kaplan-Meier de chaque groupe.

C. Le test statistique du logrank pour comparer les courbes de Kaplan-Meier

1. *Introduction*

On vient de voir que l'on pouvait observer, à partir de courbes de survie de Kaplan-Meier, que chez les chiens de l'étude de Manley *et al.*, la rapidité avec laquelle le décès survenait était *différente* selon les stades du mélanome. Sauf que cette observation a été conduite à partir d'un échantillon. Qui dit échantillon, dit « fluctuation d'échantillonnage », donc « intervention du hasard ». Par conséquent, la question qu'il est fondamental de se poser, et d'y répondre rigoureusement, est : « la différence [entre les courbes de survie] que j'observe a-t-elle des chances de provenir d'une différence réelle [c'est-à-dire, d'une différence réelle de taux d'incidence entre les groupes comparés] ou bien des chances de ne provenir que du hasard ? ». Comment répond-on *rigoureusement* à une telle question ? Par un test statistique !

Le test statistique quasiment exclusivement utilisé pour comparer des courbes de survie est le test du logrank.

2. *Principe du test du logrank*

Le principe est le suivant : si en vrai, il n'existait aucune différence (réelle) des taux d'incidence entre les groupes comparés, les courbes de survie se chevaucheraient parfaitement. Le test du logrank va donc quantifier l'ensemble des écarts entre les courbes de survie, et va tester si l'ensemble de ces écarts est significativement différent de 0. **L'hypothèse nulle H_0** de ce test est donc : « dans la population cible, tous les écarts entre toutes les courbes de survie sont nuls » ou bien « dans la

population cible, toutes les courbes de survie se chevauchent parfaitement ». Si le degré de signification du logrank est inférieur à α=0,05, alors H_0 est rejetée et l'on conclut de la façon suivante :

- Au niveau de l'échantillon : « dans l'échantillon, il existait une association significative entre [la variable en classe étudiée] et la survenue de [l'événement étudié] ».
- Inférence statistique : « sous l'hypothèse d'absence de biais d'association, il y a des chances pour que, dans [la population cible], il existe une association réelle entre [la variable en classe étudiée] et la survenue de [l'événement étudié] ».

Je ne vais pas du tout entrer dans les détails du calcul du test. Disons, pour faire simple, que le test va calculer, à chaque temps d'événement (en regroupant tous les groupes), l'écart entre le nombre de décès *observés* dans chacun des groupes, et le nombre de décès *attendus* sous H_0 dans chacun des groupes. Plus cet écart augmente, plus l'on s'éloigne de H_0, donc plus on va avoir tendance à rejeter H_0. Au-delà d'une certaine valeur, cet écart va être jugé « significatif », et H_0 sera alors rejetée. Cette démarche est très similaire à celle du test du Chi-2.

Notez que La comparaison (et le test) des temps de survie médians ne peut s'effectuer que par le test du logrank, et non pas des tests de Student ou de Mann-Whitney, ou autres.

Attention, le test du logrank ne teste pas de tendance !! Regardez une nouvelle fois la figure 20. On *observe* que plus le stade augmente, et plus le décès survient rapidement. Malheureusement (et de façon vraiment étonnante), l'article de Manley *et al.* ne mentionne pas le degré de signification associé au test du logrank comparant ces quatre courbes de survie. Cela dit, s'il avait été fourni, et s'il avait été inférieur à 0,05, il aurait été interdit d'écrire que « la rapidité de survenue de décès augmentait de façon significative avec le stade du mélanome ». En effet, le test du logrank ne teste pas de tendance ; il teste seulement si au moins une des courbes s'éloigne significativement des autres. (Regardez ci-dessus la définition de H_0 du test du logrank, et le rejet de H_0.) Ainsi, si on inversait purement et simplement les courbes de survie des stades I et III, la valeur du degré de signification aurait été identique, mais l'interprétation clinique n'aurait plus du tout été la même !!!

Et voilà, vous savez tout ce qu'il faut savoir pour être capable d'interpréter correctement une ou plusieurs courbes de Kaplan-Meier !

V. Références

Freeman, K.P., Hahn, K.A., Harris, F.D. and King, G.K., 2003. Treatment of dogs with oral melanoma by hypofractionated radiation therapy and platinum-based chemotherapy (1987-1997). J Vet Intern Med. 17, 96-101.

Manley, C.A., Leibman, N.F., Wolchok, J.D., Riviere, I.C., Bartido, S., Craft, D.M. and Bergman, P.J., 2011. Xenogeneic murine tyrosinase DNA vaccine for malignant melanoma of the digit of dogs. J Vet Intern Med. 25, 94-9.