



HAL
open science

Modèles multiplicatifs du risque pour des événements successifs en présence d'hétérogénéité

Juliette Pénichoux

► **To cite this version:**

Juliette Pénichoux. Modèles multiplicatifs du risque pour des événements successifs en présence d'hétérogénéité. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA11T036 . tel-00997551

HAL Id: tel-00997551

<https://theses.hal.science/tel-00997551>

Submitted on 28 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11
UFR DE MÉDECINE
ÉCOLE DOCTORALE DE SANTÉ PUBLIQUE ED420

Année : 2012

Numéro attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

THÈSE

en vue d'obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11
en **SANTÉ PUBLIQUE**
Spécialité : **BIostatistiques**

présentée et soutenue publiquement par :

Juliette PÉNICHOUX

le 17/09/2012

**MODÈLES MULTIPLICATIFS DU RISQUE POUR DES
ÉVÉNEMENTS SUCCESSIFS EN PRÉSENCE D'HÉTÉROGÉNÉITÉ**

Directeurs de thèse : MM. Thierry Moreau et Aurélien Latouche

Jury :

M. Jean-Christophe THALABARD, Pr.	Président
M. Jean-François DUPUY, Pr.	Rapporteur
Mme. Virginie RONDEAU, Dr.	Rapporteur
M. Luc DUCHATEAU, Pr.	Examinateur
Mme. Agathe GUILLOUX, Dr.	Examinateur
M. Xavier PAOLETTI, Dr.	Examinateur
M. Aurélien LATOUCHE, Pr.	Directeur de thèse
M. Thierry MOREAU, Dr.	Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier chaleureusement mes directeurs de thèse, Thierry Moreau et Aurélien Latouche. Ce fut un plaisir de travailler avec eux et je leur suis profondément reconnaissante de m'avoir guidée et encouragée pendant ces quatre ans. Je remercie Thierry pour m'avoir proposé ce sujet, pour sa bienveillance et tout le temps qu'il m'a accordé, nos nombreuses discussions ont toujours été enrichissantes. Merci à Aurélien de m'avoir donné la formidable opportunité de passer quelques mois à Copenhague, merci pour son humour et ses conseils avisés qui m'ont été précieux tout au long de ce parcours.

Je remercie les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'évaluer ce travail. Merci à Jean-Christophe Thalabard qui a accepté de présider le jury, merci à Jean-François Dupuy et Virginie Rondeau d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Merci enfin à Luc Duchateau, Agathe Guilloux et Xavier Paoletti qui ont accepté de participer au jury.

Je remercie Pascale Tubert-Bitter et Michel Chavance, ainsi que l'ensemble de l'équipe de biostatistiques, de m'avoir accueillie au sein de leur équipe. Merci à Ghislaine pour sa patience chaque fois que j'ai eu besoin de son aide. Merci également aux membres de l'équipe Epidémiologie respiratoire et environnementale, avec qui c'est un plaisir de partager un bout d'étage.

Je tiens à remercier également Catherine Huber et Joseph Lellouch pour leurs conseils et leurs remarques constructives, et l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Un grand merci à tous les étudiants, doctorants et post-doctorants que j'ai eu le

plaisir de côtoyer au cours de ces quatre ans, tout particulièrement à Dorota, Ismaïl, Fanny, Margarita, Helena, Oriane, Margaux, Anabelle, Elsa, Yves, Pierre-Antoine.

Mes remerciements s'adressent ensuite à tous les membres du département de biostatistiques de l'université de Copenhague pour leur accueil chaleureux, en particulier Per Kragh Andersen pour ses conseils inestimables, Thomas Gerds parce que Copenhague sans vélo, ce n'est pas vraiment Copenhague, Susanne Laupstad pour son aide, Vladimir, Giuliana, Nina, Aksel avec qui j'ai le plus eu l'occasion d'échanger. Et enfin j'adresse un remerciement tout particulier à Ulla avec qui ça a été un plaisir de partager cette expérience d'échange entre universités.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Jean-Pierre Pignon et Stefan Michiels qui ont continué à s'intéresser au travail que nous avons réalisé ensemble après que mon stage à l'IGR se soit terminé.

Je remercie Marie Chanchole et Julyan Arbel à l'ENSAE, Nicolas Brunel à l'ENSIIE, Mounia Hocine, David Moreau et Gilbert Saporta au CNAM pour m'avoir donné l'opportunité d'enseigner. Ce fut une excellente expérience. Je remercie vivement France Mentré de m'avoir accordé un poste d'ATER. Elle m'a permis de terminer ce travail dans de bonnes conditions tout en enseignant dans une équipe agréable. Merci à mes collègues de Paris 7 : Cédric, Tiffany, Claire, Benoît, Cyrielle, Thu Thuy, pour tous les bons moments partagés autour d'un café de bon matin.

Je remercie le fonds AXA pour la recherche qui a financé les trois premières années de ce travail, et l'équipe de biostatistiques qui a participé au financement de la quatrième année.

Mes derniers remerciements et non les moindres vont à mes proches : en particulier à mes parents pour leur soutien sans faille, qui m'est si indispensable, et pour m'avoir toujours encouragée dans mes choix. Merci à mes amis qui m'ont encouragée tout du long, avec une mention spéciale à Thu Thuy, Natacha, Inès et Dalila, qui, si elles se sont lassées de m'entendre (trop) parler de cette thèse, ne s'en sont jamais plaintes. Enfin, un grand merci à Emmanuel qui m'accompagne et me soutient au quotidien.

Résumé

L'analyse du risque de survenue d'événements récurrents est une motivation majeure dans de nombreuses études de recherche clinique ou épidémiologique. En cancérologie, certaines stratégies thérapeutiques doivent être évaluées au cours d'essais randomisés où l'efficacité est mesurée à partir de la survenue d'événements successifs marquant la progression de la maladie. L'état de santé de patients infectés par le VIH évolue en plusieurs étapes qui ont pu être définies par la survenue d'événements cliniques successifs.

Ce travail de thèse porte sur les modèles de régression du risque pour l'analyse de la survenue d'événements successifs. En pratique, la présence de corrélations entre les temps d'attente séparant les événements successifs est une hypothèse qui peut rarement être écartée d'emblée. L'objectif de la thèse porte sur le développement de modèles de régression permettant d'évaluer une telle corrélation. Dans ce cadre, la méthode la plus souvent utilisée suppose que la corrélation entre les délais successifs a pour origine une hétérogénéité aléatoire, non observée, entre sujets. Le modèle correspondant définit le risque instantané individuel en fonction d'un terme aléatoire, ou « fragilité », de distribution gamma et dont la variance quantifie l'hétérogénéité entre sujets et donc la corrélation entre délais d'un même sujet. Cependant, l'utilisation de ce modèle pour évaluer l'ampleur des corrélations présente l'inconvénient de conduire à une estimation biaisée de la variance de la fragilité.

Une première approche a été définie pour deux événements successifs dans une échelle de temps « par intervalles », c'est-à-dire où le risque est exprimé en fonction

du temps écoulé depuis l'événement précédent. L'approche mise au point a été obtenue à partir d'une approximation du risque de second événement conditionnellement au premier délai dans un modèle à fragilité pour plusieurs distributions de fragilité. Une seconde approche a été définie en échelle de temps « calendaire », où le risque est exprimé en fonction du temps écoulé depuis le début du suivi du sujet. L'approche retenue a été obtenue à partir d'une approximation de l'intensité conditionnelle au passé dans un modèle à fragilité. Dans les deux échelles de temps, l'approche mise au point consiste à introduire une covariable interne, calculée sur le passé du processus, qui correspond à la différence entre le nombre d'événements observés pour le sujet sur la période passée, et le nombre attendu d'événements pour ce sujet sur la même période compte tenu de ses covariables externes.

Une revue de la littérature des études de simulations a montré que le cas d'une hétérogénéité dans la population face au risque d'événement était souvent envisagé par les auteurs. En revanche, dans beaucoup d'études de simulations, le cas d'un risque dépendant du temps, ou d'une dépendance entre événements, n'étaient pas considérés. Des études de simulations ont permis de montrer dans les deux échelles de temps considérées un gain de puissance du test mis au point par rapport au test d'homogénéité correspondant au modèle à fragilité gamma. Ce gain est plus marqué en échelle de temps par intervalles. Par ailleurs, dans cette échelle de temps, le modèle proposé permet une amélioration de l'estimation de la variance de la fragilité dans le cas d'une hétérogénéité faible ou modérée, plus particulièrement pour de petits échantillons.

L'approche développée en échelle de temps par intervalles a été utilisée pour analyser les données d'une cohorte de patients infectés par le VIH, montrant une corrélation négative entre le délai entre infection et première manifestation mineure d'immunodéficience et le délai entre première manifestation mineure d'immunodéficience et stade SIDA déclaré. L'approche développée en échelle de temps calendaire a été appliquée à l'analyse de la survenue de progressions et de toxicités sévères dans le cadre d'un essai thérapeutique chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Dans cet exemple, elle corroborait les résultats obtenus à partir d'un modèle à fragilité gamma

en concluant à une hétérogénéité significative.

Abstract

The risk analysis for the occurrence of recurrent events is a major concern in many clinical research studies or epidemiological studies. In the field of oncology, therapeutic strategies are evaluated in randomised clinical trials in which efficacy is assessed through the occurrence of sequential events that define the progression of the disease. In HIV-infected patients, the infection evolves in several stages that have been defined by the occurrence of successive clinical events.

The frame of this work is the regression models for the risk of multiple successive events. In practice, the hypothesis of existing correlations between the inter-event times cannot be a priori discarded. The aim of this work is to develop a regression model that would assess such correlations. In this setting, the most common method is to assume that correlations between inter-event times are induced by a random, unobserved heterogeneity across individuals. The corresponding model defines the individual hazard as a function of a random variable, or "frailty", assumed to be gamma-distributed with a variance that quantifies the heterogeneity across individuals and incidentally the correlations between inter-event times. However, the use of this model when evaluating the correlations has the drawback that it tends to underestimate the variance of the frailty.

A first approach was proposed for two sequential events in a "gap-timescale", in which the risk is defined as a function of the time elapsed since the previous event. The proposed method was derived from an approximation of the risk of second event given the first time-to-event in a frailty model for various frailty distributions. Another

approach was defined in "calendar-time", in which the risk is expressed as a function of the time elapsed since the beginning of the subject's follow-up. The proposed method was derived from an approximation of the intensity conditional on the past in a frailty model. In both timescales, the method that was developed consists in including in the model an internal covariate, that is calculated on the history of the process, and that corresponds to the difference between the observed number of events and the expected number of events in the past period given the individual's other covariates.

A review of the literature involving simulation studies showed that when defining the generation processes, most authors considered the case of heterogeneity in the population. However, in many simulation studies, only constant hazards are considered, and no event-dependence is introduced. Simulation studies showed that in both timescales, the test of the effect of the internal covariate in the proposed model proved more powerful than the usual test of homogeneity in the gamma frailty model. This gain of power is more noticeable in gap-time. Additionally, in this timescale, the proposed model provides a better estimation of the variance of the frailty when heterogeneity is low or moderate, more particularly in small samples.

The method developed in gap-time was used to analyse data from a cohort of HIV-infected patients. It showed a negative correlation between the time from infection to first minor manifestation of immunodeficiency and the time from first minor manifestation of immunodeficiency to AIDS. The method developed in calendar-time was used to study the occurrence of repeated progressions and severe toxicities in a clinical trial for patients with advanced colorectal cancer. In this example, the method corroborated the results obtained with a gamma frailty model which showed a significant heterogeneity.

Valorisation scientifique

Articles

Pénichoux J, Moreau T, Meyer L, Boufassa F, Huber C, Latouche A. Testing independence between two sequential gap times in the presence of covariates. Sous presse. *Biometrical Journal*.

Pénichoux J, Michiels S, Bouché O, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Rougier P, Ducreux M, Pignon JP. Taking into account successive treatment lines in the analysis of a colorectal cancer randomized trial. En révision à *European Journal of Cancer*.

Pénichoux J, Latouche A, Moreau T. Simulating recurrent events while matching for actual events dynamic. En préparation.

Communications orales

Pénichoux J, Latouche A, Moreau T. Heterogeneity in the presence of recurrent or ordered events. Séminaire du département de biostatistiques de l'université de santé publique de Copenhague, 2010, Copenhague.

Pénichoux J, Pignon JP, Ducreux M, Bouché O, Michiels S. Prise en compte d'événements répétitifs dans l'analyse d'un essai randomisé : exemple de l'essai FFCD 2000-05 comparant deux séquences de trois chimiothérapies chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. *17ème Journées des Statisticiens des Centres de Lutte contre le Cancer - 4ème Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique*, 2010, Paris.

Pénichoux J, Latouche A, Moreau T. A regression model for recurrent events with distribution-free correlation structure. *30th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, 2009, Pragues.

Pénichoux J, Ducreux M, Bouché O, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Bedenne L, Rougier P, Pignon JP, Gargot D, Gasmi M, Michiels S. Etudes statistiques complémentaires de l'essai stratégique FFCD 2000-05 : Une monochimiothérapie d'emblée ne fait pas courir de risque au patients ayant un cancer colorectal métastasé. *Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive*,2009, Paris.

Table des matières

Remerciements	iii
Résumé	v
Abstract	ix
Valorisation scientifique	xi
Table des matières	xiii
Liste des tableaux	xix
Liste des figures	xxiii
Introduction	1
1 Les événements récurrents	5
1.1 Premières définitions	5
1.2 Choix d'une échelle de temps - intervalles à risque	6
1.3 Dépendance et hétérogénéité	9
1.3.1 L'hétérogénéité	9
1.3.2 Difficultés liées à la présence d'hétérogénéité sur l'estimation des facteurs de risque	11
1.3.3 Dépendance causale entre événements	12
1.3.4 Distinction entre hétérogénéité et dépendance causale	13

2	Modélisation de l'intensité	15
2.1	Rappel et notations sur les modèles d'intensité	16
2.1.1	Introduction - définitions	16
2.1.2	Vraisemblance	18
2.1.3	Modèles de régression	19
2.2	Modèles canoniques	20
2.2.1	Temps calendaire : processus de Poisson strict	20
2.2.2	Temps par intervalles : Modèle de renouvellement strict	25
2.3	Modèles à effets aléatoires et vraisemblances	27
2.3.1	Processus de Poisson à effets aléatoires : la fragilité en temps calendaire	27
2.3.2	Modèle de renouvellement avec effets aléatoires : modèle à fragi- lités partagées	33
2.4	Inférence pour les modèles à fragilité gamma	38
2.4.1	Algorithme EM	39
2.4.2	Vraisemblance partielle pénalisée	44
2.4.3	Propriétés des estimations obtenues	47
2.4.4	Tester l'indépendance dans le modèle à fragilité	48
2.5	Modèles avec covariables dynamiques	50
2.5.1	Modèles dynamiques en temps calendaire	50
2.5.2	Modèles de renouvellement modulés	53
2.5.3	Interprétation de l'effet des facteurs de risque : effet direct et indirect	55
2.5.4	Remarque sur l'interprétation de la covariable dynamique : hété- rogénéité ou dépendance causale	56
2.6	Conclusion	60
3	Approche proposée	63
3.1	Distributions de fragilité considérées	64

3.1.1	La famille PVF de fragilités	64
3.1.2	Fragilité binaire	67
3.2	Echelle de temps par intervalles : le modèle de renouvellement modulé-PV	68
3.2.1	Risque de second événement conditionnellement au premier temps d'attente	68
3.2.2	Approximation dans le cas d'une fragilité PVF	70
3.2.3	Approximation à partir de la copule associée à une fragilité PVF	72
3.2.4	Approximation dans le cas d'une fragilité binaire	74
3.2.5	Définition du modèle	77
3.3	Echelle de temps calendaire : le modèle dynamique-PV	81
3.3.1	Approximation de l'intensité d'un modèle à fragilité PVF ou binaire	81
3.3.2	Définition du modèle	84
3.4	Conclusion	86
4	Simulations	89
4.1	Générer des données d'événements récurrents	89
4.1.1	Etudes de simulations dans la littérature	90
4.1.2	Générer un processus d'événements récurrents à partir de son intensité	92
4.2	Etude par simulations des propriétés du modèle de renouvellement modulé- PV	102
4.2.1	Plan de simulations	102
4.2.2	Résultats	104
4.3	Etude par simulations des propriétés du modèle dynamique-PV	115
4.3.1	Plan de simulations	116
4.3.2	Résultats	117
5	Applications	127
5.1	La cohorte SEROCO : stades de l'infection par le VIH	127

5.2	L'essai FFCD 2000-05 : Progressions et toxicités récurrentes chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique	131
5.2.1	L'essai FFCD 2000-05	132
5.2.2	Modélisation des événements répétés	135
	Discussion	141
	Références	145
	Annexes	153
A	Compléments mathématiques	155
A.1	Théorème d'innovation	155
A.2	Calcul de l'espérance de la fragilité conditionnellement au passé	156
B	Liste des articles considérés dans la revue de littérature sur les études de simulations	159
C	Résultats de simulations complémentaires sur le modèle en échelle de temps par intervalles	169
C.1	Tailles d'échantillon alternatives	169
C.2	Taux de censure élevé	175
C.3	Risque de base Weibull	179
C.4	Distributions de fragilité alternatives	183
D	Résultats complémentaires de simulations sur le modèle en échelle de temps calendaire	189
D.1	Tailles d'échantillon alternatives	190
D.2	Taux de censure élevé	191
D.3	Intensité de base Weibull	192
D.4	Distributions de fragilité alternatives	194
D.5	Ecart-type des estimateurs $\hat{\beta}$	196

E	Classification clinique de l'infection par le VIH : classification 1993 du CDC	199
F	Informations supplémentaires sur l'essai FFCD2000-05	203
F.1	Indice OMS de l'état général	203
F.2	Critères d'inclusion et d'exclusion	204
F.3	Evaluation des réponses OMS	205
F.4	Score pronostique de Köhne	208
F.5	Résultats obtenus par le package <i>frailtypack</i>	208
G	Publications et articles soumis	211

Liste des tableaux

4.1	Résultats de la revue de littérature des études de simulations : types de processus générés (scénarios non exclusifs) classés par échelle de temps et type de population (homogène/hétérogène)	91
4.2	Résultats de la revue de littérature des études de simulations : types de processus générés (scénarios non exclusifs) classés par échelle de temps et inclusion ou non d'une dépendance entre événements	91
4.3	Estimation des paramètres et risque de première espèce sous l'hypothèse nulle $\{\varphi = 0\}$: résultats de simulations pour $N = 100, \beta = 0.4, C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	107
4.4	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité gamma : résultats de simulations pour $N = 100, \beta = 0.4, \varphi \in \{0.2, 0.6\}, C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	108
4.5	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma (4.6) : résultats de simulations pour $N = 50, \beta = 0.4, C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	118
4.6	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus à covariable dynamique $\sqrt{\frac{N(t^-)}{t}}$ (4.7) : résultats de simulations pour $N = 50, \beta = 0.4, C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	120
4.7	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus à covariable dynamique $\min(N(t^-), 3)$ (4.8) : résultats de simulations pour $N = 50, \beta = 0.4, C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	121
5.1	Cohorte Seroco : Rapports de risque de progression associés à un incrément de 10 ans de l'âge à l'infection estimés* à partir d'un modèle de Cox, à fragilité gamma et par l'approche proposée, et paramètres d'association entre délais	130
5.2	Rapports de risque pour les différents facteurs considérés dans la survenue de progressions	137
5.3	Rapports de risque pour les différents facteurs considérés dans la survenue de toxicités sévères	138
C.1	Estimation des paramètres d'association et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité gamma : résultats de simulation pour $N = 500, \varphi \in \{0.2, 0.6\}, C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	174

C.2	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité gamma : résultats de simulations pour $N = 100$, $\beta = 0.4$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$	178
C.3	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité gamma avec risque de Weibull : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$	182
C.4	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité lognormale : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	184
C.5	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité binaire : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	185
C.6	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité inverse gaussienne : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	186
C.7	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité de Poisson composée : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	187
D.1	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma : résultats de simulations pour $N = 100$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	190
D.2	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$	191
D.3	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma et intensité de base Weibull : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	192
D.4	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus à covariable dynamique $\min(N(t^-), 3)$ et d'intensité de base Weibull : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	193
D.5	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité binaire : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	194
D.6	Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité inverse gaussienne : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	195
D.7	Estimation du paramètre β : moyenne des écart-types estimés de l'estimateur $\hat{\beta}$ ($\tilde{\sigma}_{\hat{\beta}}$) et écart-type des estimations de $\hat{\beta}$ sur l'ensemble des jeux de données (ET($\hat{\beta}$)) sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma (4.6) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$	196

-
- D.8 Estimation du paramètre β : moyenne des écart-types estimés de l'estimateur $\hat{\beta}$ ($\hat{\sigma}_{\hat{\beta}}$) et écart-type des estimations de $\hat{\beta}$ sur l'ensemble des jeux de données (ET($\hat{\beta}$)) sous des processus à covariable dynamique $\sqrt{\frac{N(t^-)}{t}}$ (4.7) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$. . . 197
- D.9 Estimation du paramètre β : moyenne des écart-types estimés de l'estimateur $\hat{\beta}$ ($\hat{\sigma}_{\hat{\beta}}$) et écart-type des estimations de $\hat{\beta}$ sur l'ensemble des jeux de données (ET($\hat{\beta}$)) sous des processus à covariable dynamique $\min(N(t^-), 3)$ (4.8) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$ 198
- F.1 Rapports de risque estimés par le package frailtypack pour les différents facteurs considérés dans la survenue des progressions et des toxicités sévères 209

Liste des figures

1	Exemple de processus d'événements récurrents pour un sujet en présence de censure à droite	2
1.1	Intervalles à risque selon l'échelle de temps	7
1.2	Effets directs et indirects d'une covariable X	13
2.1	Simulations de 20 processus de Polya d'intensité $\lambda_i(t) = \frac{1+0.5N_i(t^-)}{1+0.5t}$	60
2.2	Simulations de 20 processus de Polya d'intensité $\lambda_i(t) = \frac{1+0.5N_i(t^-)}{1+0.5t}$: zoom sur la période $[0; 10]$	61
2.3	Simulations de 20 processus de Poisson d'intensité $\lambda_i(t) = u_i$ où u_i suit une distribution gamma d'espérance 1 et de variance $\varphi = 0.5$	62
4.1	Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 100$	105
4.2	Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 100$	106
4.3	Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$	110
4.4	Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$	111
5.1	Les stades de l'infection par le VIH	127
5.2	Les stratégies thérapeutiques	133
C.1	Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 50$	170
C.2	Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 50$	170
C.3	Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 50$	171
C.4	Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 50$	171
C.5	Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 200$	172

C.6	Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 200$	172
C.7	Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chacun des deux événements, $N = 200$	173
C.8	Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chacun des deux événements, $N = 200$	173
C.9	Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 100$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$	175
C.10	Estimation de θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 100$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$	176
C.11	Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$	176
C.12	Estimation de θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$	177
C.13	Puissance du test sur θ ou φ sous un modèle à fragilité gamma où le risque Weibull est commun aux deux événements, $N = 100$	179
C.14	Estimation de θ ou φ sous un modèle à fragilité gamma où le risque Weibull est commun aux deux événements, $N = 100$	180
C.15	Puissance du test sur θ ou φ sous un modèle à fragilité gamma où les risques de Weibull sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$	180
C.16	Estimation de θ ou φ sous un modèle à fragilité gamma où les risques de Weibull sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$	181
F.1	Score pronostique de Köhne	208

Introduction

Pour de nombreuses études épidémiologiques ou de recherche clinique, l'objet principal d'intérêt est le risque de survenues répétées d'événements de même type pouvant se produire au cours du suivi de chaque sujet. De tels événements récurrents peuvent être par exemple les colonisations pulmonaires successives par certains germes chez des patients atteints de mucoviscidose, ou les crises d'asthme chez des sujets asthmatiques, ou des progressions répétées chez des patients atteints d'un cancer colorectal. Une situation très similaire est celle d'événements non identiques, mais qui surviennent de façon successive, comme la progression au stade symptomatique puis au stade SIDA chez des sujets séropositifs au VIH.

Les objectifs de ces études peuvent être de décrire l'évolution du risque de survenue d'événement au cours du temps, ou de déterminer l'effet de certains facteurs, ou covariables, sur le risque. Les covariables considérées peuvent être fixes, comme le sexe ou l'appartenance à un groupe de traitement, ou dépendantes du temps. Les covariables dépendantes du temps se divisent en deux types. Elles sont *externes* si elles ne sont pas affectées par le processus des événements individuels. C'est le cas par exemple de la pollution de l'air en tant que facteur de risque de crises d'asthme. Dans le cas contraire, la covariable est dite *interne*. En particulier, des covariables internes dites *dynamiques* peuvent être définies en chaque temps à partir de l'histoire passée du sujet (Kalbfleisch et Prentice, 2002).

Les méthodes et modèles statistiques pour l'analyse du risque d'événements récurrents prolongent ceux qui sont utilisés pour l'analyse de survie classique où un seul

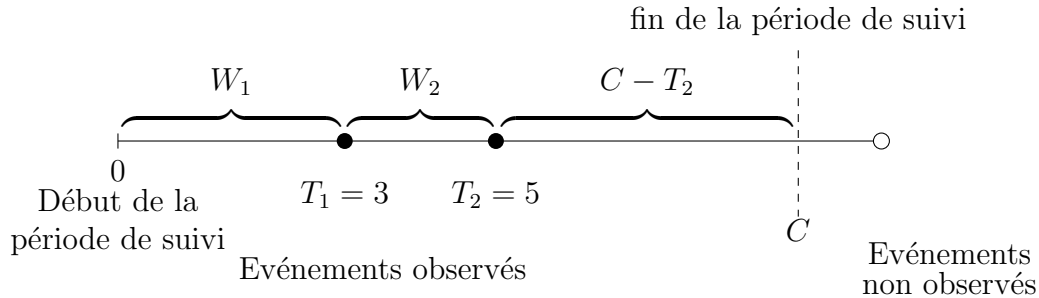


FIGURE 1 – Exemple de processus d'événements récurrents pour un sujet en présence de censure à droite

événement, comme le décès, est observé. En particulier, le modèle de régression de Cox (1972) connaît de nombreuses extensions permettant l'analyse de données d'événements récurrents. Ce sont ces extensions qui constituent le cadre des méthodes discutées ou présentées dans la suite de ce travail.

Les données relatives aux délais de survenue d'événements récurrents partagent avec les durées de survie classiques la caractéristique d'être affectées par un phénomène de censure. Dans le cadre de ce travail, seule la censure à droite est considérée. Elle découle habituellement du schéma de l'enquête, dont les dates de début et de fin sont fixées, et dans laquelle les sujets entrent au fur et à mesure de son déroulement. Il s'en suit que chaque sujet est suivi pendant une durée au-delà de laquelle les événements pouvant survenir ne sont pas observés. La figure 1 représente le suivi d'un sujet pour lequel deux événements sont observés aux temps T_1 et T_2 après son inclusion. Le sujet est suivi pendant une durée C , et les événements qui pourraient survenir plus tardivement ne sont pas observés. On note W_1 la durée écoulée entre le début de suivi et le premier événement, et W_2 la durée écoulée entre le premier et le deuxième événement.

Une revue des méthodes adaptées à la situation d'événements récurrents a été réalisée par Cook et Lawless (2002, 2007). Deux types de modèles se distinguent : les modèles marginaux, et les modèles d'intensité.

Les modèles marginaux portent sur la population plutôt que sur le sujet. Ils permettent ainsi d'estimer l'effet de covariables externes, par exemple un effet traitement, sans spécifier la structure de dépendance entre événements. Ainsi, ils ne reposent pas sur des hypothèses particulières sur la dépendance entre événements, et sont utiles si l'on ne s'intéresse pas à cette dépendance.

L'approche alternative consiste à modéliser l'intensité conditionnellement à l'histoire individuelle. Cette approche vise à modéliser la dynamique du processus, et est donc particulièrement utile lorsque l'histoire d'un individu est pronostique de futurs événements. C'est à ce second type d'approche que l'on s'intéressera plus particulièrement.

L'hypothèse d'une corrélation entre les délais successifs peut rarement être écartée d'emblée. En particulier, ces délais sont corrélés en présence d'une hétérogénéité dans la population. L'objectif de la thèse porte sur la mise au point de modèles de régression permettant de tester la présence d'une telle corrélation, dont l'étude peut être centrale.

Le chapitre 1 présente les particularités des événements récurrents qui exigent des méthodes d'analyse spécifiques. Le chapitre 2 présente un aperçu des extensions au modèle de Cox qui ont été proposées dans un contexte d'événement récurrents. Le chapitre 3 présente l'approche qui a été développée dans le cadre de cet thèse. Le chapitre 4 présente des méthodes de simulation de processus d'événements récurrents et des études de simulations sur les modèles considérés. Le chapitre 5 présente des applications des modèles décrits à des données de progression vers les stades cliniques successifs pour des patients séropositifs au VIH, et à des données de progressions et toxicités répétées dans un essai thérapeutique chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Enfin le manuscrit s'achève par une discussion de la méthode proposée et une conclusion sur le travail réalisé.

Chapitre 1

Les événements récurrents

1.1 Premières définitions

Soit $N^*(t)$ un processus de comptage, continu à droite, qui représente le nombre d'événements survenus pour un sujet sur l'intervalle $[0, t]$. Ce processus est soumis à une censure à droite C . On note $Y(t) = I(t \leq C)$ l'indicateur qui vaut 1 si le processus est observé au temps t et 0 sinon et $N(t) = \int_0^t Y(s) dN^*(s)$ le processus représentant le nombre d'événements observés sur l'intervalle $[0, t]$.

L'intensité du processus $N(t)$ est définie par :

$$Y(t)\lambda(t) = \frac{E(dN(t)|\mathcal{F}_{t-})}{dt}, \quad (1.1)$$

où $dN(t)$ correspond au nombre d'événements survenus sur l'intervalle $[t; t + dt[$, et \mathcal{F}_{t-} désigne l'histoire du sujet jusque juste avant l'instant t .

On note $T_{i1} < T_{i2} < \dots$ les temps auxquels des événements surviennent pour le sujet i et $W_{ij} = T_{ij} - T_{i,j-1}$, où $j \geq 1$ et $T_{i0} = 0$, les délais entre événements successifs, appelés temps d'attente. Plus l'intensité est élevée, plus les temps d'attente W_{ij} tendent à être courts.

1.2 Choix d'une échelle de temps - intervalles à risque

La modélisation des processus d'événements récurrents repose sur la modélisation du risque dans le temps, qui peut s'écrire selon deux échelles de temps : l'échelle de temps calendaire, et l'échelle de temps par intervalles.

L'échelle de temps la plus courante est l'échelle de temps *par intervalles*, où le temps correspond pour le premier événement au temps écoulé depuis le début du suivi, et pour les événements suivants au temps écoulé depuis l'événement précédent. Le temps est donc « remis à 0 » à chaque survenue d'événements. Ainsi, dans une échelle de temps par intervalles, les temps d'événements correspondant au sujet considéré à la figure 1 (voir introduction) sont les délais entre événements $W_1 = 3$ et $W_2 = 2$. Le délai entre le deuxième événement et un potentiel troisième événement est censuré en $C - W_2$.

L'approche en temps *calendaire* en revanche considère le temps écoulé depuis le début du suivi. Ainsi, pour le sujet hypothétique considéré à la figure 1, les temps d'événements en échelle de temps calendaire sont $T_1 = 3$ et $T_2 = 5$.

Les intervalles à risque définissent sur quelles périodes un sujet est considéré comme à risque d'événement. La figure 1.1 représente ces intervalles pour le sujet considéré à la figure 1 selon l'échelle de temps. Il apparaît que les intervalles à risque d'un même événement ont la même durée dans les deux échelles. La différence tient à l'origine de chaque intervalle pour les événements postérieurs au premier. Dans une échelle de temps par intervalles, le temps est réinitialisé à chaque survenue d'événement, et tous les intervalles commencent donc en 0. En temps calendaire, le sujet peut être considéré comme à risque du k -ième événement depuis l'origine (Wei *et al.*, 1989) ou depuis la survenue du $(k-1)$ -ième (Kelly et Lim, 2000). C'est cette deuxième approche « à entrées retardées », dont l'interprétation est plus naturelle, qui est considérée ici. Ainsi, le sujet de la figure 1.1 n'est à risque de deuxième événement qu'à partir du temps 3 et à risque de troisième événement qu'à partir du temps 5.

Le choix de l'échelle de temps n'est en général pas aisé. Le plus souvent, les deux

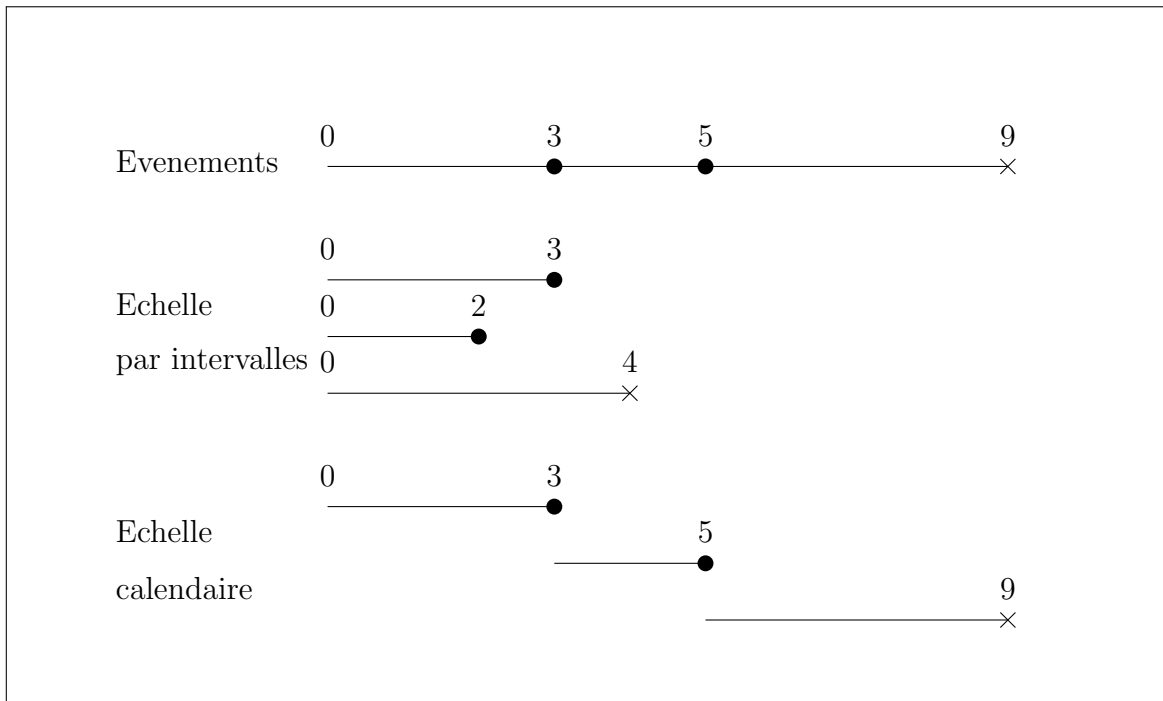


FIGURE 1.1 – Intervalles à risque selon l'échelle de temps

échelles de temps possibles sont pertinentes et apportent des informations complémentaires.

L'échelle de temps calendaire est la plus naturelle dans les cas où une tendance dans l'évolution d'une maladie est vraisemblable. Ainsi, (Cook et Lawless, 2007, p233) préfèrent l'échelle de temps calendaire dans leur analyse des survenues d'exacerbations chez des patients atteints de bronchite chronique. En effet, les exacerbations peuvent être liées à une détérioration progressive des poumons avec à la maladie.

On utilise plutôt l'échelle par intervalles quand on s'intéresse à la prédiction du temps d'attente entre deux événements, ou quand un événement entraîne une forme de « renouvellement » de l'état de l'individu. C'est par exemple le cas pour l'analyse de survenues de pannes dans des systèmes réparables, où les réparations à chaque erreur remettent le système en état de marche (Cook et Lawless, 2007, p12). Dans le domaine médical les sujets peuvent rarement être considérés comme « remis à neuf » après un événement, mais l'échelle par intervalles est toutefois pertinente dans certains

cas. Ainsi, dans une étude concernant des patients atteints de cancer de la vessie, qui a été fréquemment analysée dans la littérature sur les événements récurrents, la résection trans-urétrale des lésions à chaque récurrence rend l'analyse par temps d'attente raisonnable (Strawderman, 2005). Une étude sur les contractions successives de l'intestin grêle (Husebye *et al.*, 1990) a aussi régulièrement été analysée dans une échelle de temps par intervalles (Aalen et Husebye, 1991; Peña *et al.*, 2001; Gonzalez *et al.*, 2010). On s'attend en effet à ce que ces contractions suivent un cycle qui se répète à l'identique plutôt qu'une tendance à long terme. Par ailleurs, on peut envisager un risque différent pour les événements successifs, en stratifiant le modèle sur le rang de l'événement. Cela évite d'exiger que le risque retourne à sa valeur initiale après chaque événement.

Il est possible de combiner les deux échelles de temps dans un modèle, avec le risque de base spécifié dans une échelle, et le temps écoulé dans l'autre échelle introduit comme covariable (Cook et Lawless, 2007, p161). Ainsi, Aalen *et al.* (2004) étudient les données sur les contractions de l'intestin grêle dans un modèle où l'intensité est exprimée en temps calendaire, mais le temps écoulé depuis l'événement précédent est introduit comme covariable.

Dans certains cas, il est pertinent d'utiliser une échelle de temps calendaire pour certains événements, et pour d'autres de réinitialiser le temps à 0. Ainsi, Gonzalez *et al.* (2005) proposent en oncologie des modèles pour lesquels le risque de base n'est pas spécifié en fonction du temps, mais de « l'âge effectif », hybride entre le temps calendaire et le temps par intervalles, qui est remis à zéro seulement à la suite d'événements qui occasionnent une intervention engendrant une rémission complète.

Les conséquences du choix de l'échelle de temps sont étudiées par Duchateau *et al.* (2003) dans une étude sur la survenue de crises d'asthme chez des jeunes enfants suivis dans un essai préventif. Une analyse en échelle de temps calendaire ne serait pas utile dans l'étude des survenues de crises d'asthme chez les adultes, dans la mesure où l'on ne s'attend pas à une évolution notable de la maladie dans le temps. En revanche, une telle évolution chez les jeunes enfants ne peut être exclue d'emblée. En comparant dans cette étude les résultats obtenus par les deux approches, il apparaît que les résultats

obtenus sont relativement différents selon l'échelle de temps choisie.

Le choix de l'échelle de temps considérée a donc des conséquences importantes sur l'interprétation et l'estimation de l'effet des facteurs de risque.

1.3 Dépendance et hétérogénéité

Box-Steffensmeier et De Boef (2006) distinguent deux caractéristiques des événements récurrents qui en font des données complexes : l'hétérogénéité entre sujets face au risque d'événement, et la dépendance causale entre événements.

1.3.1 L'hétérogénéité

On parle d'hétérogénéité dans la population lorsque certains sujets sont plus à risque que d'autres de subir des événements. Cette hétérogénéité peut être liée à des facteurs de risques observés, mais aussi à des facteurs inconnus, non mesurés ou non mesurables. Ainsi, des sujets qui ont une prédisposition génétique à développer une maladie vont avoir tendance à subir des récurrences de cette maladie plus fréquemment que le reste de la population. Par abus de langage, dans la suite, le terme *hétérogénéité* désigne l'hétérogénéité non expliquée par les covariables observées.

La conséquence première d'une hétérogénéité dans la population est une corrélation intra-sujet positive entre les délais : les délais entre événements successifs d'un même sujet sont plus semblables que les délais de sujets différents, car ils partagent le risque intrinsèque du sujet.

Mais l'hétérogénéité se manifeste aussi de manière moins directe en induisant une sélection d'événement en événement et une censure dépendante sur les intervalles postérieurs au premier, ainsi que le rapportent notamment Lin *et al.* (1999). En effet, on ne suit jamais les sujets sur une durée infinie, observant pour chacun un nombre infini d'événements. En pratique, chaque sujet est suivi pendant une période finie, et subit pendant cette période un certain nombre d'événements. Tous les sujets sont observés sur

une période à risque de premier événement, et pourvu que la censure soit indépendante du processus des événements, la distribution des délais de premier événement peut être estimée. En revanche, seuls les sujets ayant subi un premier événement sont observés sur une période où ils sont considérés à risque de deuxième événement. Or en cas d'hétérogénéité, il est probable que le sous-ensemble de l'échantillon constitué des sujets ayant présenté au moins un événement pendant leur période de suivi soit constitué de sujets plus « fragiles » que l'échantillon entier, qui peut contenir aussi des sujets qui ont vécu toute leur période de suivi sans présenter aucun événement. Le sous-ensemble des sujets sur lesquels on peut évaluer la distribution des délais de deuxième événement est donc un sous-ensemble constitué de sujets plus fragiles que l'ensemble de la population. La distribution des temps d'attente correspondant au second événement évaluée sur ce sous-ensemble sera donc sous-estimée. De la même manière, les sujets à risque de troisième événement seront les plus fragiles parmi ceux qui étaient à risque de deuxième événement, etc. Ignorer la présence d'hétérogénéité conduit donc à surévaluer de plus en plus le risque d'événements successifs.

D'après ce qui précède, on peut s'attendre à constater en présence d'hétérogénéité un raccourcissement des délais successifs moyens observés. On pourrait être tenté d'interpréter ce raccourcissement comme une augmentation du risque, d'événement en événement, alors que ce phénomène peut n'être qu'une conséquence de l'hétérogénéité en présence de censure.

Par ailleurs, en notant C le temps de censure en échelle calendaire, chaque temps d'attente W_k ayant pour origine $T_{k-1} = \sum_{j=1}^{k-1} W_j$ admet pour temps de censure potentiel $C - \sum_{j=1}^{k-1} W_j$. Si les temps d'attente sont corrélés entre eux, ce temps de censure n'est pas indépendant de W_k . En particulier, en cas de corrélation positive entre les temps d'attente d'un même sujet, comme c'est le cas en présence d'hétérogénéité, les temps d'attente W_k sont corrélés négativement aux délais de censure correspondants.

Enfin, l'hétérogénéité se manifeste en induisant une chute du risque marginal lors-

qu'il est exprimé en échelle de temps par intervalles. Ce phénomène est décrit par Follmann et Goldberg (1988). C'est un phénomène similaire au précédent, lié à une sélection : les sujets les plus fragiles tendent à subir des événements plus rapidement, ceux restant pour contribuer à l'ensemble à risque pour des intervalles plus longs sont un sous-ensemble de la population constitué des sujets les moins fragiles. Ainsi, si l'on considère des événements issus d'un risque individuel constant, identique pour tous les événements successifs, le risque marginal sera décroissant, à cause de l'évolution dans le temps de la distribution de la « fragilité » non observée.

1.3.2 Difficultés liées à la présence d'hétérogénéité sur l'estimation des facteurs de risque

L'hétérogénéité entre sujets induit des corrélations intra-sujets positives. Si ces corrélations ne sont pas prises en compte, les variances des estimateurs de l'effet des covariables sont sous-estimées, ce qui aboutit à des conclusions erronées sur la significativité statistique des effets des facteurs de risque.

Par ailleurs, de nombreux travaux sur le modèle de Cox univarié montrent qu'une hétérogénéité non prise en compte conduit à une sous-estimation de l'effet des facteurs de risque (Schumacher *et al.*, 1987; Aalen, 1988; Bretagnolle et Huber-Carol, 1988; Schmoor et Schumacher, 1997; Keiding *et al.*, 1997; Hougaard, 2000). En effet, si l'on considère une population constituée d'une sous-population à haut risque et d'une sous-population à faible risque, la proportion de sujets à fort risque chute dans le temps car les sujets à fort risque tendent à subir plus rapidement un événement (voir partie 1.3.1). Mais la distribution de la « fragilité » évolue différemment pour chaque valeur des covariables incluses. Si l'on considère l'exemple du traitement ayant un effet protecteur, la proportion de sujet à haut risque chuterait moins vite dans le groupe traité que dans le groupe non traité. Ainsi, si les risques sont proportionnels pour les covariables conditionnellement à la fragilité individuelle, la proportionnalité n'est pas conservée marginalement, et il s'en suit un biais négatif dans l'estimation des paramètres des

covariables.

Ce biais, du à l'évolution de la distribution de la fragilité parmi les survivants, est observé de la même manière dans le cas de donnée de survie multivariées (Henderson et Oman, 1999). Les événements récurrents ont cela de particulier qu'après un événement, le sujet reste à risque de nouveaux événements jusqu'à une date de censure. Ainsi, si tant est que la censure est indépendante de la fragilité, la fragilité n'entraîne pas de biais dans l'analyse des événements récurrents en échelle de temps calendaire. L'échelle de temps par intervalles se rapproche de la situation multivariée : la distribution de la fragilité n'est pas constante dans une échelle de temps par intervalles puisque les sujets les plus fragiles ont en général des intervalles à risque courts.

1.3.3 Dépendance causale entre événements

Un autre facteur de complexité propre aux événements récurrents est la dépendance causale entre les événements successifs : la survenue d'un événement peut provoquer une augmentation ou une diminution du risque associé à la survenue des événements ultérieurs. Cette dépendance causale peut être liée par exemple à un phénomène d'usure ou de dégradation, ou au contraire à un processus d'apprentissage ou d'immunité, ou encore aux interventions associées à un événement. La dépendance entre événements peut aussi prendre des formes plus complexes, comme n'augmenter, ou ne diminuer le risque d'événements ultérieurs que pendant un certain temps.

D'autre part, les situations correspondant à une échelle de temps par intervalles, où la survenue d'un événement entraîne un retour du risque à une valeur initiale, constituent une forme de dépendance entre événements, puisque la survenue d'un événement est suivie d'un « renouvellement » de l'état du sujet qui modifie le risque ultérieur.

La dépendance entre événements rend complexe l'interprétation de l'effet des facteurs de risque (Aalen *et al.*, 2008; Cheung *et al.*, 2010). En effet, dans le cas d'une dépendance causale entre événements, l'effet des facteurs de risque peut se décomposer en deux : un effet direct et un effet indirect. Par exemple, si la survenue d'un événement

accroît le risque d'événements ultérieurs, un traitement efficace protège d'événements qui eux-mêmes auraient accru le risque par la suite s'ils étaient survenus. Ainsi, ce traitement aura un effet protecteur indirect au temps t_k par l'intermédiaire de l'effet direct au temps $t_j, j < k$. Dans la figure 1.2, l'effet de X sur le risque $dN(t)$ correspond à l'effet direct, et l'effet passant par le processus de comptage $N(t^-)$ à l'effet indirect.

Selon le modèle utilisé, l'effet estimé d'un facteur de risque s'interprétera comme un effet direct ou comme un effet total englobant l'effet indirect lié à l'effet que ce facteur de risque a eu sur la survenue d'événements passés. Dans le cadre d'un essai thérapeutique où l'on teste l'efficacité d'un traitement, l'intérêt porte en général sur l'effet total. Dans d'autres situations, on s'intéresse à la dynamique du processus en séparant l'effet direct et l'effet indirect dans le modèle.

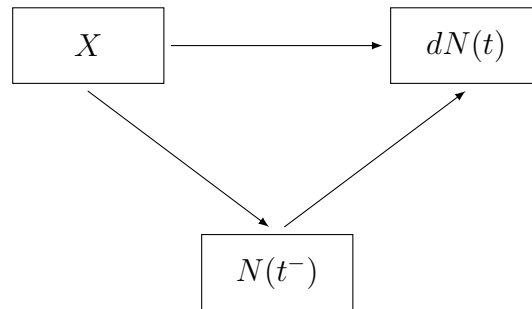


FIGURE 1.2 – Effets directs et indirects d'une covariable X

1.3.4 Distinction entre hétérogénéité et dépendance causale

Bien que l'hétérogénéité et la dépendance entre événements soient deux phénomènes distincts, il n'est pas toujours possible au vu des données de distinguer les mécanismes sous-jacents, hétérogénéité ou dépendance causale entre événements, et bien souvent la conjonction des deux. En effet, ainsi qu'il a été mentionné dans la partie 1.3.1, la censure dépendante induite en cas d'hétérogénéité pour les événements postérieurs au premier fait que les événements successifs ont tendance à être de plus en plus rapprochés en présence d'hétérogénéité, car concernant des sujets de plus en plus fragiles. Un risque

accru d'événement lié à des événements antérieurs dans le cas d'une dépendance causale se manifestera de la même manière par des délais moyens raccourcis pour les événements successifs.

Un exemple concerne la survenue de dépressions ou de troubles bipolaires, où une théorie consistait à considérer l'existence d'un phénomène de « sensibilisation », lié au fait que la survenue d'un épisode affecte le système nerveux central d'une telle façon que la sensibilité du cerveau aux sources de stress serait accrue, et la survenue des épisodes ultérieurs serait donc rendue plus probable. Des études anciennes (Post *et al.*, 1986; Kessing *et al.*, 1998) s'intéressant à cette théorie montraient un effet très net du nombre d'événements passés qui augmentait le risque de nouvel événement. Puis les conséquences de l'hétérogénéité dans le cadre des événements récurrents sont devenues plus connues, et des études plus récentes ont étudié l'effet des événements antérieurs tout en ajustant sur l'hétérogénéité par un effet aléatoire (Kessing *et al.*, 1999). On n'observait alors plus d'effet significatif des événements antérieurs sur le risque d'épisodes de dépression, et un effet significatif mais moindre que celui précédemment estimé pour les troubles bipolaires.

La distinction entre hétérogénéité et dépendance causale sera abordée plus en détail dans le chapitre 2, partie 2.5.4.

Chapitre 2

Modélisation de l'intensité

Dans ce chapitre, les modèles usuels généralisant le modèle de Cox au cadre des événements récurrents sont décrits, plus particulièrement les modèles reposant sur l'intensité conditionnelle à l'histoire.

Les concepts utilisés sont introduits dans la partie 2.1. Les modèles les plus simples pour chaque échelle de temps sont ensuite décrits (partie 2.2). Ces modèles reposent sur des hypothèses fortes, d'incrémentants indépendants en échelle de temps calendaire, et de temps d'attente indépendants en échelle de temps par intervalles. Deux types de généralisations de ces modèles sont alors présentés, qui visent à prendre en compte la possibilité d'une hétérogénéité non observée, ou d'une dépendance entre les événements. Pour tenir compte de l'hétérogénéité, il est courant d'introduire dans le modèle un effet aléatoire, appelé fragilité. Cette fragilité peut s'interpréter comme étant l'effet des covariables oubliées ou non observées (Vaupel *et al.*, 1979; Hougaard, 1984, 1987). Les modèles à fragilité sont décrits dans la partie 2.3 et leur inférence est détaillée dans la partie 2.4. Le second type de modèles, dits modèles *dynamiques*, consistent à s'intéresser à la façon dont le passé peut influencer ou expliquer le présent et le futur (Aalen *et al.*, 2008), en introduisant dans le modèle des covariables qui retracent l'histoire. Ces modèles sont présentés dans la partie 2.5. Par ailleurs, cette dernière partie contient une discussion de la relation entre fragilité et effets dynamiques, dans

laquelle sont présentées des pistes de réflexion qui sont utiles par la suite, mais qui ne sont pas complètement résolues.

2.1 Rappel et notations sur les modèles d'intensité

2.1.1 Introduction - définitions

Soit $N^*(t)$ le processus de comptage représentant le nombre d'événements survenus sur l'intervalle $[0; t]$, $N(t)$ le processus de comptage représentant le nombre d'événements observés et $Y(t)$ l'indicateur d'observation (voir notations au chapitre 1, partie 1.1). On note \mathcal{F}_t une filtration engendrée au minimum par les processus $Y(t)$ et $N(t)$: ($\mathcal{F}_t = \sigma\{(N(s), Y(s)); 0 \leq s \leq t\}$). La filtration considérée peut par ailleurs inclure l'information apportée par des processus de covariables. La filtration \mathcal{F}_t s'interprète comme l'histoire, c'est-à-dire toute l'information accumulée jusqu'au temps t . Les processus $N(t)$ et $Y(t)$ sont alors *adaptés* à la filtration \mathcal{F}_t , c'est-à-dire qu'ils sont \mathcal{F}_t -mesurables.

Un processus de comptage est un processus croissant. En conséquence, c'est une sous-martingale, c'est-à-dire un processus tel que :

$$\forall t > s, E(N(t)|\mathcal{F}_s) \geq N(s). \quad (2.1)$$

A ce titre, la décomposition de Doob-Meyer (Doob, 1953; Meyer, 1966) indique que tout processus de comptage peut se décomposer de façon unique comme la somme d'une martingale $M(t)$ et d'un compensateur $\Lambda(t)$:

$$N(t) = \Lambda(t) + M(t). \quad (2.2)$$

Le processus $M(t)$ est une martingale par rapport à la filtration \mathcal{F}_t , ce qui se traduit par :

$$E(dM(t)|\mathcal{F}_{t-}) = 0.$$

Le compensateur $\Lambda(t)$ est appelé intensité cumulée. C'est un processus croissant et *prédictible*, c'est-à-dire que sa valeur est connue juste avant l'instant t . Formellement, une condition suffisante à la prédictibilité est que le processus soit adapté à la filtration \mathcal{F}_t et continu à gauche. On considère les cas où cette intensité cumulée est absolument continue. Il existe alors un processus prédictible $\lambda(t)$ tel que :

$$\Lambda(t) = \int_0^t Y(s)\lambda(s)ds.$$

Le processus $Y(t)\lambda(t)$ est appelé intensité du processus de comptage.

L'incrément $dN(t)$ du processus de comptage, qui désigne le nombre de sauts du processus $N(t)$ dans l'intervalle $[t, t + dt[$, se décompose donc en :

$$dN(t) = Y(t)\lambda(t)dt + dM(t), \quad (2.3)$$

où $dM(t)$ correspond à un bruit. La martingale $M(t) = \int_0^t dM(s)$ correspond à un bruit cumulé.

L'intensité $Y(t)\lambda(t)$ du processus $N(t)$ relativement à l'histoire \mathcal{F}_{t-} correspond donc à :

$$Y(t)\lambda(t) = \frac{E(dN(t)|\mathcal{F}_{t-})}{dt}. \quad (2.4)$$

Le processus $\lambda(t)$ est donc défini conditionnellement à l'histoire, le conditionnement étant implicite dans la notation : $\lambda(t)$ est en fait $\lambda(t|\mathcal{F}_{t-})$.

Dans l'expression (2.4) de l'intensité, l'intervalle de largeur dt est supposé suffisamment court pour qu'un seul événement au plus y survienne, et $dN(t)$ est donc égal à 0 ou 1. L'intensité peut donc aussi s'écrire :

$$Y(t)\lambda(t) = \frac{P\{dN(t) = 1|\mathcal{F}_{t-}\}}{dt}. \quad (2.5)$$

Sous l'hypothèse d'une censure conditionnellement indépendante, c'est-à-dire si $Y(t)$ et $dN(t)$ sont indépendants conditionnellement au passé, alors si le processus complet $N^*(t)$ est d'intensité $\lambda(t)$, le processus observable $N(t)$ est d'intensité $Y(t)\lambda(t)$.

L'inférence statistique à partir de l'intensité des processus de comptage s'appuie sur les propriétés des martingales.

Notons qu'en omettant le conditionnement par rapport au passé, on peut définir le modèle marginal :

$$Y(t)\rho(t) = \frac{E(dN(t))}{dt}. \quad (2.6)$$

On parlera alors de modèle sur le « taux » plutôt que sur l'intensité. Pour que la forme du taux soit conservée en présence de censure, c'est-à-dire pour que $Y(t)\rho(t)$ corresponde au taux du processus observé lorsque le processus complet $N^*(t)$ a un taux $\rho(t)$, il faut que $Y(t)$ et $dN(t)$ soient indépendants. C'est une hypothèse plus forte que dans la modélisation de l'intensité où la censure peut dépendre du passé du processus. La décomposition (2.3) devient alors :

$$dN(t) = Y(t)\rho(t)dt + dr(t), \quad (2.7)$$

et $E(dr(t)) = 0$.

Par ailleurs, $\int_0^t dr(s) = N(t) - \int_0^t Y(s)\rho(s)ds$ n'est pas une martingale ce qui implique une inférence différente. Les modèles marginaux seront brièvement abordés conjointement avec les modèles d'intensité canoniques pour lesquels le passé n'intervient pas dans l'intensité.

2.1.2 Vraisemblance

On note τ une durée de suivi maximale (e.g. $\tau = \infty$, ou $\tau =$ durée totale de l'étude). On note C le délai de censure du processus ($C \leq \tau$), et $Y(t) = I(t \leq C)$ l'indicatrice d'observation à l'instant t . La densité de probabilité associée au résultat : k événements surviennent aux dates $t_1 < \dots < t_k$ est :

$$L = \prod_{j=1}^k \lambda(t_j) \exp \left\{ - \int_0^\tau Y(s)\lambda(s)ds \right\}. \quad (2.8)$$

Cette expression peut être obtenue comme un produit de contributions, conditionnelles au passé, sur une partition de petits intervalles (Aalen *et al.*, 2008, p210).

En considérant un ensemble de n processus individuels associés à n sujets, la vraisemblance est alors le produit de contributions individuelles de la forme (2.8).

Dans le cadre d'une modélisation où l'intensité $\lambda(t)$ est exprimée en fonction de paramètres à estimer, l'inférence sur ces paramètres à partir de la vraisemblance (2.8) repose sur l'hypothèse d'une censure indépendante des événements conditionnellement au passé. Dans le cas d'un modèle semi-paramétrique, une vraisemblance partielle peut être utilisée dans le but de s'affranchir d'une spécification du risque de base, ainsi qu'on le verra par la suite.

2.1.3 Modèles de régression

Notons $\mathbf{x}(t)$ un vecteur de covariables *externes*, éventuellement dépendantes du temps. On suppose souvent un effet multiplicatif des covariables sur l'intensité :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)g(\mathbf{x}(t), \boldsymbol{\beta}),$$

où $\lambda_0(t)$ est l'intensité de base. Le plus souvent on utilise $g(\mathbf{x}(t), \boldsymbol{\beta}) = \exp\{\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}(t)\}$.

Dans un modèle d'intensité visant à estimer l'effet de covariables, la dépendance de l'intensité par rapport au processus histoire doit être spécifiée. Selon l'échelle de temps choisie, les modèles spécifiés généralisent l'un de deux modèles canoniques : les modèles de Poisson et les modèles correspondant à des processus de renouvellement.

Les modèles de Poisson supposent que l'intensité (2.5) ne dépend pas des événements précédents mais seulement de t , et sont donc formulés en échelle de temps calendaire.

Les processus de renouvellement quant à eux supposent que l'intensité ne dépend que du temps écoulé depuis le dernier événement, et sont donc formulés dans une échelle de temps par intervalles :

$$\lambda(t) = h(t - T_{N(t-)}). \quad (2.9)$$

Les temps d'attente entre événements successifs sont alors indépendants et identiquement distribués, ce qui exclut l'inclusion de covariables dépendantes du temps.

2.2 Modèles canoniques

Par la suite, on considère que l'on observe n processus individuels $N_i(t)$, ($i = 1, \dots, n$), comptant les survenues d'événements pour chaque sujet i d'un échantillon de taille n . On note $n_i = N_i(\tau)$ le nombre d'événements observés pour le sujet i sur l'ensemble de sa période de suivi, $Y_i(t)$ l'indicateur d'observation du sujet i , $T_{i1} < \dots < T_{in_i}$ ses temps d'événements en échelle de temps calendaire, et δ_{ij} l'indicatrice égale à 1 si le sujet i a un j -ème événement observé.

2.2.1 Temps calendaire : processus de Poisson strict

En modélisant le processus de comptage $N_i(t)$ par un processus de Poisson, on suppose que ses sauts (correspondants aux survenues d'événements) sont indépendants, ce qui revient à considérer que l'intensité du processus ne dépend pas de l'histoire \mathcal{F}_{t-} :

$$\begin{aligned} \lambda_i(t) &= \frac{P\{dN_i(t) = 1 | \mathcal{F}_{t-}\}}{dt} \\ &= \frac{P\{dN_i(t) = 1\}}{dt} \\ &= \rho_i(t), \end{aligned}$$

où la notation $\rho_i(t)$ désigne le taux marginal (2.6). Dans ce cas, le modèle d'intensité sur $\lambda_i(t)$ coïncide avec le modèle marginal sur $\rho_i(t)$. Un processus de Poisson est dit *homogène* si son intensité est constante dans le temps.

Si le processus est un processus de Poisson d'intensité $\rho_i(\cdot)$, le nombre d'événements survenant pendant un intervalle $[s, t]$ suit une distribution de Poisson d'espérance :

$$E[N_i(s, t)] = \int_s^t \rho_i(u) du.$$

La contribution à la vraisemblance du sujet i est alors :

$$L_i = \prod_j^{n_i} \lambda_i(t_{ij})^{\delta_{ij}} \exp\left\{-\int_0^\tau Y_i(s) \lambda_i(s) ds\right\}. \quad (2.10)$$

Notons que dans l'écriture de la vraisemblance (2.10), les termes δ_{ij} sont tous égaux à 1, n_i étant le nombre d'événements observés pour le sujet i . Une écriture équivalente de la vraisemblance est donc :

$$L_i = \prod_j^{n_i+1} \lambda_i(t_{ij})^{\delta_{ij}} \exp\left\{-\int_0^\tau Y_i(s)\lambda_i(s)ds\right\},$$

où $\delta_{in_i+1} = 0$.

2.2.1.1 Estimation non paramétrique : La Fonction de Moyenne Cumulée d'un échantillon (ou estimateur de Nelson-Aalen dynamique)

L'estimateur usuel de Nelson-Aalen (Nelson, 1972; Aalen, 1978) peut être étendu aux événements récurrents à partir de la décomposition (2.3), où, dans le cas d'un processus de Poisson :

$$\begin{aligned} E(dM(t)|\mathcal{F}_{t-}) &= 0 \\ &= E(dM(t)). \end{aligned}$$

Par agrégation de n processus individuels, si l'on considère une intensité commune $\lambda(t)$, la décomposition (2.3) devient :

$$dN.(t) = Y.(t)\lambda(t) + dM.(t),$$

où $N.(t)$ est la somme des processus de comptage individuels, $Y.(t)$ le nombre de sujets à risque à l'instant t , et $dM.(t)$ la somme des résidus $dM_i(t)$ individuels. L'intensité cumulée est alors estimée par :

$$\hat{\Lambda}(t) = \int_0^t \frac{dN.(s)}{Y.(s)}. \quad (2.11)$$

Cet estimateur peut être obtenu comme estimateur non-paramétrique du maximum de vraisemblance (2.10) pour un processus de Poisson.

Notons que l'estimateur de Nelson-Aalen peut être utilisé dans le cas de processus non Poisson. Dans ce cas, il permet d'estimer le taux cumulé et non l'intensité cumulée.

Il découle alors de la décomposition (2.7) où $E(dr(t))=0$ même si le processus n'est pas un processus de Poisson. Si on note $\mu(t) = \int_0^t \rho(s)ds$, le taux cumulé estimé est ainsi :

$$\hat{\mu}(t) = \int_0^t \frac{dN.(s)}{Y.(s)},$$

Ce taux cumulé est appelé fonction de moyenne cumulée (Lawless et Nadeau, 1995), car il correspond au nombre attendu d'événements pour un sujet suivi sur une durée t .

2.2.1.2 Modèles de régression semi-paramétriques

Des covariables externes peuvent être incluses dans la modélisation de l'intensité d'un processus de Poisson. Le plus souvent, on considère le modèle de régression multiplicatif :

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i), \quad (2.12)$$

où \mathbf{x}_i est un vecteur de covariables et $\boldsymbol{\beta}$ le vecteur des paramètres associés. Dans un souci de simplicité des notations, les covariables sont supposées indépendantes du temps, mais la généralisation à des covariables externes dépendantes du temps (Kalbfleisch et Prentice, 2002) est immédiate. On considère ici des modèles semi-paramétriques, où l'intensité de base $\lambda_0(\cdot)$ est non spécifiée, et considérée comme un paramètre de nuisance.

Le vecteur $\boldsymbol{\beta}$ peut être estimé par maximisation de la vraisemblance partielle de Cox (1972) :

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)}{\sum_{l=1}^n Y_l(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l)} \right\}^{\delta_{ij}},$$

plutôt que de la vraisemblance (2.10) qui dépend de $\lambda_0(\cdot)$.

La différenciation de $\log L(\boldsymbol{\beta})$ par rapport à $\boldsymbol{\beta}$ conduit à un score égal à :

$$U_{\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} Y_i(s) \mathbf{W}_i(s, \boldsymbol{\beta}) dN_i(s), \quad (2.13)$$

où

$$\mathbf{W}_i(s, \boldsymbol{\beta}) = \mathbf{x}_i - \frac{\sum_{l=1}^n Y_l(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l) \mathbf{x}_l}{\sum_{l=1}^n Y_l(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l)}.$$

L'estimateur $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ est alors obtenue par résolution de $U_{\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{\beta}) = 0$.

Asymptotiquement, $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ suit une loi normale multivariée d'espérance $\boldsymbol{\beta}$ et de variance $\mathcal{I}_{\boldsymbol{\beta}\boldsymbol{\beta}}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ où

$$\mathcal{I}_{\boldsymbol{\beta}\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{\beta}) = E[U_{\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{\beta})U_{\boldsymbol{\beta}}^t(\boldsymbol{\beta})].$$

Dans le cas où les processus individuels sont des processus de Poisson, l'indépendance des incréments conduit à :

$$\begin{aligned} \mathcal{I}_{\boldsymbol{\beta}\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{\beta}) &= \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} Y_i(s) \mathbf{W}_i(s, \boldsymbol{\beta}) \mathbf{W}_i^t(s, \boldsymbol{\beta}) \text{Var}(dN_i(s)) \\ &= \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau} Y_i(s) \mathbf{W}_i(s, \boldsymbol{\beta}) \mathbf{W}_i^t(s, \boldsymbol{\beta}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) d\Lambda_0(s), \end{aligned} \quad (2.14)$$

et $\mathcal{I}_{\boldsymbol{\beta}\boldsymbol{\beta}}(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ est obtenue en remplaçant $\boldsymbol{\beta}$ par son estimation, et $d\Lambda_0$ par :

$$d\hat{\Lambda}_0(s) = \frac{dN.(s)}{\sum_i^n Y_i(s) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^t \mathbf{x}_i)};$$

l'estimateur

$$\hat{\Lambda}_0(t) = \int_0^t \frac{dN.(s)}{\sum_i^n Y_i(s) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^t \mathbf{x}_i)}, \quad (2.15)$$

aussi appelé estimateur de Breslow (Breslow, 1974), correspondant à la généralisation de l'estimateur (2.11) au cas avec covariables.

Une autre façon d'estimer la matrice de covariance de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ est par l'inverse de la matrice $I(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ où $I(\boldsymbol{\beta})$ est la matrice d'information de Fisher observée définie par :

$$I(\boldsymbol{\beta}) = \left\{ \frac{\partial^2 \log L(\boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_k \partial \beta_l} \right\}. \quad (2.16)$$

L'estimation des paramètres d'une intensité multiplicative dans le cadre des processus de comptage par maximisation de la vraisemblance partielle a été proposée par Andersen et Gill (1982), qui démontrent les propriétés asymptotiques des estimateurs obtenus en utilisant une approche fondée sur les martingales. Les estimateurs des paramètres du modèle (2.12) sont ainsi asymptotiquement normaux, sans biais, et de matrice de covariance estimable par la matrice d'information de Fisher, sous l'hypothèse, très restrictive, de sauts du processus indépendants conditionnellement aux covariables observées.

2.2.1.3 Cas d'une dépendance non spécifiée : le modèle marginal

Dans le cas où l'on s'affranchit de l'hypothèse d'un processus de Poisson, un risque marginal peut être défini, en ignorant la dépendance éventuelle. Ce risque marginal peut s'écrire en échelle de temps calendaire sous la même forme que l'intensité 2.12 :

$$\rho_i(t) = \rho_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i). \quad (2.17)$$

Contrairement à l'expression (2.12), l'expression (2.17) n'exclut pas qu'une dépendance entre événements puisse exister, mais elle n'est pas explicitée par le modèle. Les résidus ne sont plus des martingales et la théorie des processus de comptage ne s'applique plus. L'inférence sur $\boldsymbol{\beta}$ s'appuie alors sur la théorie des processus empiriques (Lin *et al.*, 2000). Si la censure est complètement indépendante des événements, (2.13) peut encore être utilisé pour obtenir un estimateur sans biais de β . En revanche, l'estimation usuelle de la variance de $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ par $\mathcal{I}_{\beta\beta}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ où $\mathcal{I}_{\beta\beta}(\boldsymbol{\beta})$ est donnée par (2.14) n'est plus valide. On utilise un estimateur robuste de type « sandwich » :

$$\widehat{Var}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = \mathcal{I}_{\beta\beta}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) \hat{B} \mathcal{I}_{\beta\beta}^{-1}(\hat{\boldsymbol{\beta}}), \quad (2.18)$$

où $\mathcal{I}_{\beta\beta}^{-1}(\hat{\beta})$ est la variance usuelle calculée précédemment, qui correspond à l'inverse de la matrice d'information de Fisher, et \hat{B} est un facteur de correction :

$$\hat{B} = \sum_{i=1}^n \left\{ \int_0^\tau Y_i(s) \mathbf{W}_i(s, \hat{\beta}) d\hat{M}_i(s) \cdot \int_0^\tau Y_i(s) \mathbf{W}_i^t(s, \hat{\beta}) d\hat{M}_i(s) \right\}.$$

Les estimations robustes de la variance sont en général plus élevées que les estimateurs « naïfs » reposant sur $\mathcal{I}_{\beta\beta}^{-1}(\hat{\beta})$, ce qui est du à une corrélation intra-sujet le plus souvent positive. Si l'on ne fait pas l'hypothèse d'un processus de Poisson, l'estimateur de Breslow (2.15) estime le taux de base cumulé $\mu_0(t) = \int_0^t \rho_0(s) ds$, et non plus l'intensité de base cumulée.

2.2.2 Temps par intervalles : Modèle de renouvellement strict

Les processus de renouvellement sont des processus tels que les temps d'attente successifs d'un même sujet W_{i1}, W_{i2}, \dots sont indépendants et identiquement distribués. Les variables W_j ont donc une densité commune $f(w)$ et une fonction de survie $S(w) = P(W \geq w)$. L'intensité d'un processus de renouvellement s'écrit sous la forme (2.9) en fonction du temps écoulé depuis l'intervalle précédent $w = t - T_{N(t-)}$, et la fonction de risque $h(w)$ s'écrit :

$$h(w) = \frac{f(w)}{S(w)} = \frac{P(W < w + dw | W \geq w)}{dw}. \quad (2.19)$$

La vraisemblance est de la forme :

$$\begin{aligned} L &= \prod_{i=1}^n \left\{ \prod_{j=1}^{n_i} f_i(w_{ij})^{\delta_{ij}} \right\} S_i(w_{i, n_i+1}) \\ &= \prod_{i=1}^n \left\{ \prod_{j=1}^{n_i} \{h_i(w_{ij}) \exp(-H_i(w_{ij}))\}^{\delta_{ij}} \right\} \exp(-H_i(w_{i, n_i+1})), \end{aligned}$$

où $n_i = N_i(\tau)$ est le nombre d'événements observés pour le sujet i , $H(w) = \int_0^w h(s) ds$ la fonction de risque cumulé, $f(w) = h(w) \exp\{-H(w)\}$ la densité et $S(w) = \exp\{-H(w)\}$ la fonction de survie.

Dans cette expression, $h_i(\cdot)$ peut être exprimée en fonction de covariables fixes \mathbf{X}_i , selon le modèle multiplicatif :

$$h_i(w) = h_0(w) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i). \quad (2.20)$$

Les paramètres $\boldsymbol{\beta}$ peuvent alors être maximisés par maximisation de la vraisemblance :

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)}{\sum_{l=1}^n \sum_k^{n_l+1} I(w_{lk} \geq w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l)} \right\}^{\delta_{ij}}. \quad (2.21)$$

Le risque de base peut être estimé par un estimateur de Breslow :

$$\hat{H}_0(w) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{I(w_{ij} \leq w)}{\sum_{l=1}^n \sum_{k=1}^{n_l+1} I(w_{lk} \geq w_{ik}) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^t \mathbf{x}_l)} \right\}^{\delta_{ij}}.$$

Des modèles semiparamétriques estimés par maximisation de la vraisemblance (2.21) ont souvent été utilisés (Kalbfleisch et Prentice, 2002; Gail *et al.*, 1980; Prentice *et al.*, 1981) bien que l'expression (2.21) ne puisse être obtenue par le développement en vraisemblance partielle habituel au modèle de Cox, qui repose sur la théorie des martingales. Cette approche n'est pas valable en échelle par temps d'attente car les individus peuvent contribuer à l'ensemble à risque en un temps donné pour plusieurs intervalles. Néanmoins, l'inférence sur $\boldsymbol{\beta}$ dans le cadre des processus de renouvellement peut reposer sur la maximisation de (2.21), ainsi qu'il a été montré par Dabrowska *et al.* (1994); Oakes et Cui (1994); Lawless *et al.* (2001).

Contrairement à l'échelle de temps calendaire pour laquelle l'estimation de l'effet des facteurs de risque externes était asymptotiquement sans biais même dans le cas où l'hypothèse de sauts indépendants n'était pas vérifiée, et où seul l'estimateur naïf de la variance était biaisé, les estimateurs des paramètres du modèle (2.20) sont biaisés en

présence de censure si l'hypothèse d'indépendance entre les temps d'attente n'est pas vérifiée, en raison de la censure dépendante induite pour les temps d'attente postérieurs au premier selon le phénomène décrit au chapitre 1 (Cook et Lawless, 2007, p 124).

Deux types de modèles ont été introduits qui généralisent les modèles canoniques (2.12) et (2.20) en s'affranchissant d'une partie des contraintes liées aux processus de Poisson ou de renouvellement : les modèles à effets aléatoires sujets (sections 2.3 et 2.4) et les modèles à covariables dynamiques (section 2.5).

2.3 Modèles à effets aléatoires et vraisemblances

Les modèles à fragilité (Hougaard, 1986a; Clayton, 1978; Clayton et Cuzick, 1985; Oakes, 1989) ont à l'origine été introduits pour représenter les corrélations entre les temps d'événements de sujets appartenant à un même groupe (par exemple des événements pour des sujets d'une même famille). Leur utilisation s'est ensuite étendue aux événements récurrents, où la fragilité correspond à un effet sujet et induit une corrélation intra-sujet positive entre les temps d'attente.

Cette partie introduit les modèles à fragilité et leurs vraisemblances ; l'inférence est détaillée dans la partie 2.4.

2.3.1 Processus de Poisson à effets aléatoires : la fragilité en temps calendaire

Définition du modèle

Les modèles à fragilité dans le cadre des processus de comptage ont été introduits par Nielsen *et al.* (1992). On considère ici que chaque processus individuel $N_i(t)$ est un processus de Poisson, mais d'intensité variable entre les sujets. Cette variabilité est représentée par un effet aléatoire multiplicatif U_i sur l'intensité :

$$\lambda_i(t|u_i) = u_i \alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) = u_i \alpha_i(t), \quad (2.22)$$

où les variables de fragilité $U_i, i = 1, \dots, n$ sont non observées, indépendantes et identiquement distribuées de densité $f_U(\cdot)$. On peut sans perte de généralité considérer cette distribution d'espérance 1, et on note $\varphi = \text{Var}(U_i)$. Conditionnellement à la fragilité, chacun des processus individuels est un processus de Poisson. Marginalement par rapport à cette fragilité, $N_i(t)$ est un processus dont les sauts ne sont plus indépendants. Intuitivement, les événements passés renseignent sur la fragilité inconnue et donc sur le risque propre au sujet. On parle de processus de Poisson mixtes.

Intensité du modèle et vraisemblances

Marginalement par rapport à la fragilité, l'intensité conditionnelle au passé est obtenue grâce au théorème d'innovation (Andersen *et al.*, 1993; Aalen *et al.*, 2008), décrit en annexe A.1, qui conduit à :

$$\lambda_i(t) = \alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) E(U_i | \mathcal{F}_{t-}). \quad (2.23)$$

– *Vraisemblances conditionnelles et marginales*

Si les fragilités U_i étaient observées, la vraisemblance des observations $(n_i, u_i, t_{i1}, \dots, t_{in_i})$ pour le sujet i serait :

$$L_i(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta} | u_i) f_U(u_i) = \left[\prod_j^{n_i} (u_i \alpha_0(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i))^{\delta_{ij}} \exp \left\{ - \int_0^\tau Y_i(s) u_i \alpha_0(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) ds \right\} \right] f_U(u_i). \quad (2.24)$$

La vraisemblance marginale pour les observations $(n_i, t_{i1}, \dots, t_{in_i})$ est donc :

$$L_{\text{marg},i}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}, \varphi) = \int_0^\infty \left[\prod_j^{n_i} (u_i \alpha_0(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i))^{\delta_{ij}} \exp \left\{ - \int_0^\tau Y_i(s) u_i \alpha_0(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) ds \right\} \right] f_U(u_i) du_i. \quad (2.25)$$

– *Espérance de la fragilité conditionnellement au passé*

Dans un premier temps la densité de la fragilité conditionnellement aux observations passées est calculée à partir de la formule de Bayes :

$$f_{U_i}(u|\mathcal{F}_{t^-}) = \frac{L_i^{\mathcal{F}_{t^-}}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}|u)f_U(u)}{L_{marg,i}^{\mathcal{F}_{t^-}}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}, \varphi)},$$

où les termes $L_i^{\mathcal{F}_{t^-}}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}|u)$ et $L_{marg,i}^{\mathcal{F}_{t^-}}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}, \varphi)$ correspondent aux vraisemblances, respectivement conditionnelle à la fragilité et marginale, des observations jusqu'à la date t non comprise (Notons que $L_i^{\mathcal{F}_\tau}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}|u) = L_i(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}|u)$ et de même $L_{marg,i}^{\mathcal{F}_\tau}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}, \varphi) = L_{marg,i}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}, \varphi)$).

En notant $A_i(t) = \int_0^t Y_i(s)\alpha_0(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) ds$ et $\mathcal{L}(s) = E[\exp(-Us)] = \int_0^\infty \exp(-us)f_U(u)du$ la transformée de Laplace de la fragilité, on obtient l'espérance de la fragilité conditionnellement au passé par un calcul détaillé en annexe A.2 :

$$E(U_i|\mathcal{F}_{t^-}) = \frac{-\mathcal{L}^{(N_i(t^-)+1)}(A_i(t))}{\mathcal{L}^{(N_i(t^-))}(A_i(t))}. \quad (2.26)$$

Conditionnellement aux observations sur l'ensemble du temps de suivi, l'espérance de la fragilité est donc :

$$E(U_i|\mathcal{F}_\tau) = \frac{-\mathcal{L}^{(n_i+1)}(A_i(\tau))}{\mathcal{L}^{(n_i)}(A_i(\tau))}. \quad (2.27)$$

– *Estimation dans un cadre semi-paramétrique*

Dans un cadre semi-paramétrique où l'intensité de base $\alpha_0(\cdot)$ est considérée comme un paramètre de nuisance, une estimation par maximisation d'une vraisemblance partielle est possible. L'estimation des paramètres est décrite dans la partie 2.4 dans le cas d'une fragilité supposée distribuée selon une loi gamma.

Taux marginal d'événement

Conditionnellement à la fragilité u_i , le processus considéré est un processus de Poisson d'intensité $Y_i(t)\lambda_i(t)$ où $\lambda_i(t)$ est donné par l'expression (2.22). Sur l'intervalle $[0; t]$, la distribution du nombre d'événements $N_i(t)$ est donc d'espérance :

$$\begin{aligned}
E(N_i(t)) &= E\{E[N_i(t)|u_i]\} \\
&= E\left\{\int_0^t Y_i(s)u_i\alpha_0(s)\exp(\boldsymbol{\beta}^t\mathbf{x}_i)ds\right\} \\
&= A_i(t),
\end{aligned}$$

Ainsi, si un modèle à risques proportionnels pour les covariables \mathbf{X}_i est supposé sur le risque conditionnel à la fragilité, l'intensité (2.23) n'est plus à risques proportionnels, mais le taux marginal d'événement l'est :

$$\rho_i(t) = \frac{E(dN_i(t))}{dt} = \alpha_0(t)\exp(\boldsymbol{\beta}^t\mathbf{x}_i).$$

Par ailleurs,

$$\begin{aligned}
Var(N_i(t)) &= E\{Var[N_i(t)|u_i]\} + var\{E[N_i(t)|u_i]\} \\
&= \int_0^t Y_i(s)\alpha_i(s)ds + Var\left(\int_0^t Y_i(s)\alpha_i(s)u_i ds\right) \\
&= A_i(t) + \varphi[A_i(t)]^2.
\end{aligned}$$

Le premier terme correspond à la variance d'un processus de Poisson d'intensité $Y_i(t)\alpha_i(t)$. Le second terme correspond à la variabilité extra-poissonnienne.

Cas d'une distribution gamma de la fragilité

Le plus souvent, on suppose la variable de fragilité distribuée selon une loi gamma, pour des raisons de simplicité de l'expression de la transformée de Laplace et de la vraisemblance marginale (Cook et Lawless, 2007).

La distribution gamma peut être paramétrée par un paramètre de forme η , et un paramètre d'échelle ν . La densité de la distribution est alors :

$$f_U(u) = \frac{\nu^\eta u^{\eta-1} \exp(-\nu u)}{\Gamma(\eta)}.$$

L'espérance d'une variable U de distribution gamma de paramètres ν et η est :

$$E(U) = \frac{\eta}{\nu},$$

et sa variance :

$$Var(U) = \frac{\eta}{\nu^2}.$$

En considérant une distribution de fragilité d'espérance 1, on a $\nu = \eta$ et on peut alors paramétrer la distribution gamma de la fragilité par la seule variance $\varphi = \frac{1}{\nu}$, d'où une densité :

$$f_U(u) = \frac{u^{\frac{1}{\varphi}-1} \exp(-\frac{u}{\varphi})}{\varphi^{\frac{1}{\varphi}} \Gamma(\frac{1}{\varphi})}.$$

Le nombre d'événements survenant sur une période donnée est alors distribué selon une loi binomiale négative.

La transformée de Laplace a pour expression :

$$\mathcal{L}(s) = (1 + \varphi s)^{-\frac{1}{\varphi}}. \quad (2.28)$$

L'expression de l'espérance de la fragilité conditionnellement aux observations passées (2.26) devient :

$$E(U_i | \mathcal{F}_{t^-}) = \frac{1 + \varphi N_i(t^-)}{1 + \varphi A_i(t)}, \quad (2.29)$$

et l'intensité (2.23) :

$$\lambda_i(t) = Y_i(t) \alpha_i(t) \frac{1 + \varphi N_i(t^-)}{1 + \varphi A_i(t)}. \quad (2.30)$$

Cette formule montre comment l'intensité peut être « mise à jour » selon les événements survenus. Ainsi, au temps t , à un sujet ayant subi un grand nombre d'événements correspondra une valeur de $N_i(t^-)$ et donc une intensité élevée, indiquant que le risque de nouveaux événements est accru.

La contribution à la vraisemblance marginale du sujet i est alors :

$$\begin{aligned}
L_{marg,i}(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}, \varphi) &= \int_0^\infty \left[\left\{ \prod_j^{n_i} (u\alpha_i(t_{ij}))^{\delta_{ij}} \right\} \exp \left\{ - \int_0^\tau Y_i(s) u \alpha_i(s) ds \right\} \right] f_U(u) du \\
&= \int_0^\infty \left[\left\{ \prod_j^{n_i} (u\alpha_0(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i))^{\delta_{ij}} \right\} \right. \\
&\quad \left. \exp \left\{ - \int_0^\tau Y_i(s) u \alpha_0(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) ds \right\} \right] \frac{u^{\frac{1}{\varphi}-1} \exp(-\frac{u}{\varphi})}{\varphi^{\frac{1}{\varphi}} \Gamma(\frac{1}{\varphi})} du \\
&= \frac{\varphi^{n_i} \Gamma(\frac{1}{\varphi} + n_i)}{\Gamma(\frac{1}{\varphi})} \frac{\prod_j^{n_i} (\alpha_0(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i))^{\delta_{ij}}}{(1 + \varphi \int_0^\tau Y_i(s) \alpha_0(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) ds)^{\frac{1}{\varphi} + n_i}}. \tag{2.31}
\end{aligned}$$

La validité de l'inférence sur $\boldsymbol{\beta}$ et φ à partir de cette vraisemblance repose sur l'hypothèse que conditionnellement à la fragilité U_i , la censure est indépendante des événements et non informative sur la fragilité. L'estimation des paramètres du modèle à fragilité sera abordée à la section 2.4.

Stratification du risque de base sur le rang de l'événement

Une généralisation du modèle (2.22) peut consister à stratifier le risque de base sur le nombre d'événements passés :

$$\lambda_i(t|N_i(t^-) = j - 1, u_i) = u_i \alpha_{j0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i), \tag{2.32}$$

Le processus considéré n'est alors plus un processus de Poisson, même conditionnellement à la fragilité, puisque la survenue d'un événement modifie le risque de survenue de nouveaux événements. Le modèle comporte donc un terme d'hétérogénéité u_i et une dépendance entre événement par la stratification du risque de base. Toutefois, ce modèle est peu utilisé en pratique.

2.3.2 Modèle de renouvellement avec effets aléatoires : modèle à fragilités partagées

De même qu'en temps calendaire, une extension au modèle correspondant à des processus de renouvellement stricts consiste à introduire un effet aléatoire spécifique au sujet, qui induit une association entre les temps d'attente. Aalen et Husebye (1991) introduisent l'utilisation de modèles à fragilité dans le cadre des processus de renouvellement. Conditionnellement à l'effet aléatoire sujet U_i , les temps d'attente W_{ij} ($j = 1, 2, \dots$) sont supposés indépendants. On considère ainsi que les événements survenant pour un individu particulier sont indépendants entre eux, mais qu'une hétérogénéité entre les sujets crée une corrélation entre ces temps d'attente : les temps d'attente d'un même sujet sont plus « semblables » que les temps d'attente de sujets différents.

Les modèles supposant un effet aléatoire identique pour tous les intervalles d'un sujet sont des modèles à fragilité partagée. Le modèle à fragilité à risques proportionnels est une extension directe du modèle de renouvellement (2.20) avec un risque conditionnel de j -ème ($j = 1, 2, \dots$) événement pour le sujet i qui s'écrit :

$$h_{ij}(w|u_i) = u_i h_0(w) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i). \quad (2.33)$$

L'effet $\boldsymbol{\beta}$ des covariables sur le risque est conditionnel à la fragilité u_i . Il est possible d'obtenir un risque marginal par intégration de (2.33) sur la distribution de fragilité, mais il n'a pas, en général, de forme multiplicative pour l'effet des covariables.

Vraisemblances conditionnelles et marginales

Si les fragilités u_i étaient observées, la probabilité associée au résultat $(n_i, u_i, w_{i1}, \dots, w_{in_i})$ pour le modèle (2.33) serait :

$$\left\{ \prod_{j=1}^{n_i} f(w_{ij}|u_i)^{\delta_{ij}} \right\} S(w_{in_i+1}|u_i) f_U(u_i) = \left\{ \prod_{j=1}^{n_i} (u_i h_0(w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i))^{\delta_{ij}} \right\} \exp \left(-u_i \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) \sum_{j=1}^{n_i+1} H_0(w_{ij}) \right) f_U(u_i). \quad (2.34)$$

Les effets aléatoires étant inobservés, la vraisemblance marginale pour les observations $(n_i, w_{i1}, \dots, w_{in_i})$ correspond à l'intégration de (2.34) sur la distribution de fragilité :

$$\begin{aligned} L_{marg,i} &= \prod_{i=1}^n \int_0^\infty \left\{ \prod_{j=1}^{n_i} f(w_{ij}|u_i)^{\delta_{ij}} \right\} S(w_{in_i+1}|u_i) f_U(u_i) du_i \\ &= \int_0^\infty \left\{ \prod_{j=1}^{n_i} (u_i h_0(w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i))^{\delta_{ij}} \right\} \exp \left(-u_i \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) \sum_{j=1}^{n_i+1} H_0(w_{ij}) \right) f_U(u_i) du_i. \end{aligned}$$

De tels processus de renouvellement avec effet aléatoire ont été utilisés notamment par Aalen et Husebye (1991) et Lawless et Fong (1999) dans le cadre de modèles paramétriques, puis ont été élargis à un risque de base non paramétrique (Hougaard (2000); Therneau et Grambsch (2000); Peña *et al.* (2001)). L'inférence dans un cadre semi-paramétrique, à partir d'une maximisation d'une vraisemblance partielle, est décrite dans la partie 2.4.

Cas d'une distribution gamma de la fragilité

De même qu'en échelle calendaire, la distribution gamma est la plus largement utilisée pour la fragilité, car elle permet une expression simple pour la vraisemblance. Plus récemment, Abbring et Van den Berg (2007) ont justifié ce choix dans le cadre des modèles à fragilité partagées par le fait que la distribution d'une hétérogénéité inobservée à support continu parmi les survivants converge lorsque la durée d'observation tend vers l'infini vers une distribution gamma sous de faibles hypothèses de régularité. Leur raisonnement ne s'étend pas aux événements récurrents en échelle calendaire, car les sujets restent à risque après un événement. En revanche, l'échelle par intervalles se

ramène à leur cadre, la distribution de l'hétérogénéité parmi les sujets encore à risque au temps w convergeant vers une distribution gamma lorsque w tend vers l'infini.

Dans le cas d'une fragilité gamma, la contribution à la vraisemblance marginale du sujet i s'écrit :

$$L_{marg,i} = \frac{\varphi^{n_i} \Gamma(\frac{1}{\varphi} + n_i)}{\Gamma(\frac{1}{\varphi})} \frac{\prod_j^{n_i} (h_0(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i))^{\delta_{ij}}}{(1 + \varphi \sum_{j=1}^{n_i+1} H_0(w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i))^{\frac{1}{\varphi} + n_i}}. \quad (2.35)$$

Mesure de la corrélation entre temps d'attente d'un même sujet

Une mesure de la corrélation entre les temps d'attente d'un même sujet est donnée en l'absence de covariables par le coefficient du tau de Kendall (Kendall, 1938), défini pour deux paires de temps d'attentes (W_{i1}, W_{i2}) et (W_{k1}, W_{k2}) appartenant à deux sujets i et k , par

$$\tau_K = E[\text{sign}\{(W_{i1} - W_{k1})(W_{i2} - W_{k2})\}], \quad (2.36)$$

où $\text{sign}(x) = -1, 0, 1$ pour $x < 0, = 0, > 0$ respectivement. Dans le cadre des modèles à fragilité partagée, le tau de Kendall est donné par (Oakes, 1989) :

$$\tau_K = 4 \int_0^\infty s \mathcal{L}(s) \mathcal{L}^{(2)}(s) ds - 1, \quad (2.37)$$

où $\mathcal{L}(\cdot)$ est la transformée de Laplace de la distribution de fragilité, et dans le cas particulier d'une fragilité gamma : $\tau_K = \frac{\varphi}{\varphi+2}$ (Duchateau et Janssen, 2008, p139).

L'estimation des paramètres des modèles (2.22) et (2.33) sera abordée à la section suivante.

Stratification du risque de base sur le rang de l'événement

Une généralisation du modèle (2.33) peut consister à stratifier le risque de base sur le nombre d'événements passés. Pour le j -ème événement, le risque est alors défini par :

$$h_{ij}(w|u_i) = u_i h_{0j}(w) \exp(\beta^t \mathbf{x}_i). \quad (2.38)$$

Conditionnellement à la fragilité, les délais ne sont plus identiquement distribués, et le processus correspondant n'est donc pas un processus de renouvellement. La stratification permet de tenir compte d'une éventuelle dépendance entre événements.

Ce modèle, suggéré par Box-Steffensmeier et De Boef (2006), est assez général puisque d'une part il permet la prise en compte d'une éventuelle d'hétérogénéité, et que d'autre part l'hypothèse de retour du risque à une valeur d'origine propre à l'échelle de temps par intervalles est allégée par la stratification.

Ecriture de la fonction de survie conjointe sous forme de copule

La dépendance induite par la fragilité sur les temps d'attente s'exprime aussi à travers la fonction de survie conjointe, qui peut être obtenue à partir de la transformée de Laplace de la distribution de fragilité.

En effet, conditionnellement à la fragilité, les temps d'attente sont considérés comme indépendants. Dans le cas d'un nombre K fixé de temps d'attente successifs, la fonction de survie conjointe conditionnellement à la fragilité s'écrit :

$$\begin{aligned} S(w_1, \dots, w_K|u) &= P(W_1 > w_1, \dots, W_K > w_K|u) \\ &= \prod_{j=1}^K S_j(w_j|u) \\ &= \exp \left\{ -u \sum_{j=1}^K H_j(w_j) \right\}. \end{aligned}$$

La fonction de survie conjointe marginale est alors :

$$\begin{aligned} S_m(w_1, \dots, w_K) &= E \left[\exp \left\{ -U \sum_{j=1}^K H_j(w_j) \right\} \right] \\ &= \mathcal{L} \left(\sum_{j=1}^K H_j(w_j) \right). \end{aligned}$$

Or les fonctions de survies marginales pour chaque temps d'attente s'écrivent :

$$S_{jm}(w) = E[-UH_j(w)] = \mathcal{L}(H_j(w)),$$

et la fonction de survie conjointe marginale s'écrit donc :

$$S_m(w_1, \dots, w_K) = \mathcal{L} \left(\sum_{j=1}^K \mathcal{L}^{-1}(S_{jm}(w_j)) \right).$$

La survie conjointe s'écrit donc en fonction des survies marginales et des paramètres φ associés à la distribution de fragilité :

$$S_m(w_1, \dots, w_K) = C(S_{1m}(w_1), \dots, S_{Km}(w_K), \varphi).$$

où C est une fonction multivariée, appelée copule, dont les marges sont uniformes sur $[0, 1]$, qui prend ses valeurs dans $[0, 1]$, et φ est un paramètre (ou un vecteur de paramètres) représentant la dépendance (Duchateau et Janssen, 2008, p95).

Dans le cas d'une distribution gamma de la fragilité, d'espérance 1 et de variance φ , la transformée de Laplace est donnée par (2.28), et on obtient ainsi :

$$S_m(w_1, \dots, w_K) = \left\{ \sum_{j=1}^K S_{jm}(w_j)^{-\varphi} - (K-1) \right\}^{-\frac{1}{\varphi}}, \quad (2.39)$$

ce qui correspond à la copule introduite par Clayton (1978) et Oakes (1982).

La modélisation par des copules, en particulier la copule de Clayton, est fréquemment utilisée dans le cadre de données de survies corrélées, en ayant recours à des procédures en deux étapes : les survies marginales sont modélisées dans un premier temps, puis les estimations obtenues sont utilisées pour estimer le paramètre de dépendance φ dans un second temps. Dans le cadre des événements récurrents, la dépendance

entre les survies marginales des délais successifs peut être exprimée par une copule. En revanche, l'estimation des paramètres d'un modèle de copule serait problématique dans ce cadre, car elle repose sur l'estimation des fonctions de survies marginales $S_{jm}(\cdot)$. Or, ainsi qu'il a été mentionné précédemment (chapitre 1, partie 1.3.1), les distributions des temps de survie pour les temps d'attente postérieurs au premier ne sont pas estimables simplement dans le cadre des événements récurrents à cause de la censure dépendante induite par l'hétérogénéité.

Par ailleurs, notons que si la survie conjointe a la même forme fonctionnelle dans un modèle à fragilité gamma et dans un modèle de copule de Clayton, ces modèles ne sont pas équivalents. Dans un modèle à fragilité gamma, le risque conditionnel est modélisé, par exemple par un modèle à risques proportionnels, auquel cas les risques marginaux correspondants ne sont pas à risques proportionnels. Dans un modèle de copule, ce sont les distributions marginales qui sont modélisées, par exemple en supposant des risques marginaux proportionnels pour les covariables. Dans ce cas, les distributions conditionnelles sont alors plus difficiles à interpréter.

2.4 Inférence pour les modèles à fragilité gamma

En considérant un modèle à fragilité avec un risque de base paramétrique, l'estimation des paramètres du modèle peut se faire directement par maximisation de la vraisemblance marginale (2.25) en échelle calendaire ou (2.35) en échelle par intervalles. Dans un modèle semiparamétrique où le risque de base n'est pas spécifié, l'estimation directe n'est plus possible. Deux approches sont alors souvent utilisées : l'algorithme EM ou la vraisemblance pénalisée. Ces approches sont décrites ici pour les modèles en échelle calendaire (2.22) et en échelle par intervalles (2.33). L'inférence pour les modèles correspondants stratifiés sur le nombre d'événements (2.32) et (2.38) est très similaire.

2.4.1 Algorithme EM

L'algorithme EM introduit par Dempster *et al.* (1977) permet d'obtenir des estimations par maximisation de la vraisemblance dans le cas de données incomplètes. L'utilisation de l'algorithme EM dans le cadre des modèles à fragilité gamma a été proposée par Gill (1985) et développée par Nielsen *et al.* (1992); Klein (1992); Guo et Rodriguez (1992).

Nielsen *et al.* (1992) conjecturent que les estimateurs ont les propriétés habituelles des estimateurs obtenus par maximum de vraisemblance. Cela a été démontré par la suite par Murphy (1995).

2.4.1.1 Echelle de temps calendaire

Si les fragilités u_i étaient observées, la vraisemblance jointe complète à maximiser serait la vraisemblance (2.24).

Les fragilités individuelles peuvent être vues comme des données manquantes, d'où l'utilité de l'algorithme EM. A l'étape E, l'espérance des fragilités conditionnellement aux observations est calculée. A l'étape M, les fragilités sont remplacées par les valeurs calculées à l'étape E et la vraisemblance partielle est maximisée comme si les fragilités étaient connues. Ces étapes sont répétées jusqu'à convergence de l'algorithme.

Etape M : maximisation

La log-vraisemblance correspondant à la vraisemblance (2.24) pour les observations $(U, N(t), Y(t))$ peut se décomposer en deux parties, l'une impliquant les paramètres β et le risque de base, l'autre le paramètre φ associé à la fragilité :

$$l_{compl}(\alpha_0(\cdot), \varphi, \beta) = l_1(\alpha_0(\cdot), \beta) + l_2(\varphi),$$

où

$$l_1(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \left[\sum_j^{n_i} \delta_{ij} \log\{u_i \alpha_0(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)\} - \int_0^\tau Y_i(s) u_i \alpha_0(s) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) ds \right],$$

et

$$\begin{aligned} l_2(\varphi) &= \sum_{i=1}^n \log(f_U(u_i)) \\ &= \sum_{i=1}^n \left[\left(\frac{1}{\varphi} - 1 \right) \log(u_i) - \frac{u_i}{\varphi} - \frac{1}{\varphi} \log(\varphi) - \log \left\{ \Gamma \left(\frac{1}{\varphi} \right) \right\} \right]. \end{aligned} \quad (2.40)$$

Le vecteur de paramètres $\boldsymbol{\beta}$ n'intervient que dans la première partie $l_1(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta})$ de cette vraisemblance. Dans un cadre semi-paramétrique où le risque de base $\alpha_0(\cdot)$ est considéré comme un paramètre de nuisance, si les fragilités u_i étaient observées, l'estimation de $\boldsymbol{\beta}$ pourrait être obtenue par maximisation de la vraisemblance partielle de Cox :

$$\prod_i^n \prod_{j=1}^{n_i} \left(\frac{u_i \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)}{\sum_{l=1}^n Y_l(t_{ij}) u_l \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l)} \right)^{\delta_{ij}}.$$

D'où la log-vraisemblance partielle :

$$l_{part,1}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_i^n \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \left\{ \log(u_i) + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i - \log \left(\sum_{l=1}^n Y_l(t_{ij}) u_l \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l) \right) \right\}. \quad (2.41)$$

A l'étape initiale, l'estimateur $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)}$ du vecteur de paramètres $\boldsymbol{\beta}$ et l'estimateur $\hat{A}_0^{(0)}(t)$ sont obtenus à partir d'un modèle où toutes les fragilités individuelles seraient égales à 1. Pour les itérations suivantes, u_i et $\log(u_i)$ sont remplacés dans l'expression (2.41) par leurs espérances calculées à l'étape E (voir paragraphe suivant). Ainsi, à l'itération k , une estimation $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)}$ de $\boldsymbol{\beta}$ est obtenue par maximisation de :

$$l_{part,1}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_i^n \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \left\{ E_{(k)}(\log u_i) + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i - \log \left(\sum_{l=1}^n Y_l(t_{ij}) E_{(k)}(u_l) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l) \right) \right\}.$$

Le risque cumulé de base conditionnel $A_0(t)$ est alors estimé par un estimateur similaire à l'estimateur de Breslow :

$$\hat{A}_0^{(k)}(t) = \int_0^t \frac{dN.(s)}{\sum_i^n Y_i(s) E_{(k)}(U_i) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)t} \mathbf{x}_i)},$$

où $N.(t)$ est le processus de comptage qui compte les événements de tous les sujets : $N.(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t)$. Le risque de base estimé $\hat{\alpha}_0^{(k)}(t)$ correspond alors aux sauts du processus $\hat{A}_0^{(k)}(t)$.

L'estimation du paramètre φ associé à la fragilité peut être obtenue de deux manières différentes. Une première façon consiste à maximiser $l_2(\varphi)$ en remplaçant de la même manière que pour la maximisation de $l_1(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta})$ les fragilités u_i et $\log(u_i)$ par leurs espérances calculées à l'étape E. Toutefois, cette procédure peut être longue et Nielsen *et al.* (1992) recommandent plutôt de recourir à la maximisation d'une vraisemblance profilée. Il s'agit d'utiliser l'algorithme EM décrit ci-dessus pour une série de valeurs fixées de φ . La vraisemblance marginale profilée est obtenue pour ces valeurs de φ en remplaçant dans l'expression (2.31) $\alpha_0(\cdot)$ et $\boldsymbol{\beta}$ par leurs estimations issues de l'algorithme EM. L'estimateur de φ retenu est celui qui maximise la vraisemblance profilée, déterminé graphiquement ou numériquement. L'algorithme EM est alors relancé si nécessaire pour la valeur retenue de φ .

Etape E : espérance des fragilités individuelles

L'espérance des fragilités conditionnellement aux observations est donnée par (2.27) pour une distribution quelconque de la fragilité. D'après l'expression (2.30), lorsque les fragilités suivent une distribution gamma, on obtient :

$$E(U_i | A_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}) = \frac{1 + \varphi N_i(\tau)}{1 + \varphi A_0(\tau) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)}. \quad (2.42)$$

D'où à la k-ième itération :

$$E_{(k)}(U_i) = \frac{1 + \varphi N_i(\tau)}{1 + \varphi \hat{A}_0^{(k-1)}(\tau) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k-1)t} \mathbf{x}_i)}.$$

Dans cette expression, la variance φ est soit fixée (dans le cas où l'on utilise l'algorithme EM pour une série de valeurs fixes de φ avant de maximiser la vraisemblance marginale profilée) soit correspond à la valeur estimée $\hat{\varphi}^{(k)}$ à l'étape M par maximisation de $l_2(\varphi)$.

Les fragilités U_i étant distribuées selon une loi gamma conditionnellement aux observations, de paramètre de forme $\left(\frac{1}{\varphi} + N_i(\tau)\right)$ et de paramètre d'échelle $\left(\frac{1}{\varphi} + A_0(\tau) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)\right)$ (ce qui correspond à l'espérance (2.42)), on peut montrer que $\log(U_i)$ est d'espérance :

$$E_{(k)}(\log(U_i)) = \frac{\Gamma'(\frac{1}{\varphi} + N_i(\tau))}{\Gamma(\frac{1}{\varphi} + N_i(\tau))} - \log\left(\frac{1}{\varphi} + A_0^{(k-1)}(\tau) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k-1)t} \mathbf{x}_i)\right).$$

L'alternance entre les étapes E et M se poursuit jusqu'à ce que la différence de logvraisemblance marginale pour les valeurs estimées $l_{marg}(\hat{\alpha}_0^{(k)}, \hat{\varphi}^{(k)}, \hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)})$ entre deux itérations soit inférieure à une valeur ε fixée.

2.4.1.2 Echelle par intervalles

L'algorithme EM décrit par Nielsen *et al.* (1992) pour les processus de comptage a été adapté à l'échelle de temps par intervalles par Peña *et al.* (2001). De façon similaire à ce qui a été présenté pour l'échelle de temps calendaire, il s'agit de calculer à l'étape E l'espérance des fragilités conditionnellement aux observations, et à l'étape M, de maximiser la vraisemblance où les fragilités sont considérées connues.

Etape de maximisation

La vraisemblance complète (2.34) peut se décomposer en un premier terme $l_1(h_0(\cdot), \boldsymbol{\beta})$ et un second terme $l_2(\varphi)$. Le terme $l_2(\varphi)$, qui correspond à la distribution de la fragilité, est inchangé par rapport à l'échelle de temps calendaire et donné par (2.40). Par ailleurs :

$$l_1(h_0, \boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \left[\sum_j^{n_i} \delta_{ij} \log \{u_i h_0(w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)\} - u_i \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) \sum_{j=1}^{n_i+1} H_0(w_{ij}) \right],$$

d'où une vraisemblance partielle de Cox pour estimer $\boldsymbol{\beta}$ si les fragilités u_i étaient connues :

$$\prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{u_i \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)}{\sum_{l=1}^n \sum_{k=1}^{n_l+1} I(w_{lk} \geq w_{ij}) u_l \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l)} \right\}^{\delta_{ij}}.$$

Les valeurs initiales $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)}$ et $\hat{H}_0^{(0)}(w)$ sont obtenues à partir d'un modèle où tous les sujets auraient une fragilité égale à 1. L'estimation $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)}$ de $\boldsymbol{\beta}$ à la k-ième itération est donc obtenue par maximisation de :

$$l_{part,1}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_i^n \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \left\{ E_{(k)}(\log u_i) + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i - \log \left(\sum_{l=1}^n \sum_{k=1}^{n_l+1} I(w_{lk} \geq w_{ij}) E_{(k)}(u_l) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l) \right) \right\},$$

où les u_i et $\log(u_i)$ sont remplacés par leurs espérances calculées à l'étape E, à l'itération k. Le risque de base conditionnel est estimé par :

$$\hat{H}_0^{(k)}(w) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{I(w_{ij} \leq w)}{\sum_{l=1}^n \sum_{k=1}^{n_l+1} I(w_{lk} \geq w_{ik}) E_{(k)}(u_l) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)t} \mathbf{x}_l)} \right\}^{\delta_{ij}}.$$

De même qu'en échelle de temps calendaire, l'estimation de φ peut-être obtenue soit de manière conjointe par maximisation de $l_2(\varphi)$ où U_i et $\log(U_i)$ sont remplacées par leurs espérances calculées à l'étape E, soit par maximisation de la vraisemblance marginale profilée.

Etape E

En procédant de la même manière qu'en échelle de temps calendaire (annexe A.2), on peut montrer que conditionnellement aux observations sur toute la période de suivi :

$$E(U_i | H_0(), \boldsymbol{\beta}) = \frac{1 + \varphi N_i(\tau)}{1 + \varphi \sum_{j=1}^{n_i+1} H_0(w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i)}.$$

D'où pour la k-ième itération :

$$E_{(k)}(U_i) = \frac{1 + \varphi N_i(\tau)}{1 + \varphi \sum_{j=1}^{n_i+1} \hat{H}_0^{(k-1)}(w_{ij}) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k-1)t} \mathbf{x}_i)},$$

et

$$E_{(k)}(\log(U_i)) = \frac{\Gamma'(\frac{1}{\varphi} + N_i(\tau))}{\Gamma(\frac{1}{\varphi} + N_i(\tau))} - \log\left(\frac{1}{\varphi} + \sum_{j=1}^{n_i+1} \hat{H}_0^{(k-1)}(w_{ij}) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k-1)t} \mathbf{x}_i)\right).$$

2.4.2 Vraisemblance partielle pénalisée

L'approche par vraisemblance pénalisée a été proposée dans un premier temps pour des fragilités de distribution lognormales par McGilchrist et Aisbett (1991); McGilchrist (1993); Ripatti et Palmgren (2000) mais est utilisable également pour des fragilités gamma (Therneau et Grambsch, 2000; Therneau *et al.*, 2003; Duchateau et Janssen, 2008, p 214).

Il est plus simple pour l'approche par vraisemblance pénalisée de réécrire le modèle en notant $v_i = \log(u_i)$, d'où en échelle de temps calendaire :

$$\lambda_i(t|v_i) = \alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i + v_i),$$

et en échelle de temps par intervalles :

$$h_{ij}(w|v_i) = h_0(w) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i + v_i).$$

On appellera, pour les différencier, fragilité le terme u_i et effet aléatoire le terme v_i . On note φ la variance des fragilités u_i .

La log-vraisemblance complète pour $(N(t), Y(t), V)$ peut se décomposer de manière similaire à ce qui a été vu dans l'EM :

$$l_{compl}(\alpha_0(\cdot), \varphi, \boldsymbol{\beta}) = l_1(\alpha_0(\cdot), \boldsymbol{\beta}) + l_2(\varphi),$$

où $\alpha_0(\cdot)$ est remplacé par $h_0(\cdot)$ en temps par intervalles.

Dans le cadre d'une estimation semi-paramétrique où $\alpha_0(\cdot)$ est considéré comme un paramètre de nuisance, la première partie de cette vraisemblance peut être remplacée par une vraisemblance partielle, d'où en échelle calendaire :

$$l_{part,1}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_i^n \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \left\{ v_i + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i - \log \left(\sum_{l=1}^n \sum_{k=1}^{n_l+1} Y_{lk}(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l + v_l) \right) \right\},$$

et en échelle par intervalles :

$$l_{part,1}(\boldsymbol{\beta}) = \sum_i^n \sum_{j=1}^{n_i} \delta_{ij} \left\{ v_i + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i - \log \left(\sum_{l=1}^n \sum_{k=1}^{n_l+1} I(w_{lk} \geq w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l + v_l) \right) \right\}.$$

Le second terme correspond à la distribution des fragilités et s'écrit :

$$l_2(\varphi) = \sum_{i=1}^n \log f_V(v_i).$$

Ce second terme est ici considéré comme un terme de pénalité et par la suite noté $l_{pen}(v, \varphi)$.

La log-vraisemblance partielle pénalisée s'écrit alors :

$$l_{ppi}(\varphi, \boldsymbol{\beta}, v) = l_{1,part}(\boldsymbol{\beta}, w) - l_{pen}(v, \varphi). \quad (2.43)$$

Sous l'hypothèse d'une distribution gamma de la fragilité, d'espérance 1 et de variance φ , la densité de l'effet aléatoire V est :

$$f_V(v) = \frac{\exp(v)^{\frac{1}{\varphi}} \exp\left(-\frac{\exp(v)}{\varphi}\right)}{\varphi^{\frac{1}{\varphi}} \Gamma\left(\frac{1}{\varphi}\right)}.$$

La procédure consiste à estimer, pour une variance φ fixée, les effets aléatoires v_i et le vecteur des paramètres associés aux covariables β , par maximisation de la vraisemblance partielle pénalisée.

Le dénominateur de la densité $f_V(\cdot)$ ne contient pas l'effet aléatoire, par conséquent il ne participe pas à la procédure d'optimisation à φ fixée. Il peut donc être omis dans le terme de pénalité, d'où :

$$l_{pen}(v, \varphi) = -\frac{1}{\varphi} \sum_{i=1}^n (v_i - \exp(v_i)),$$

dans l'expression (2.43).

Le terme $-(v_i - \exp(v_i))$ a son minimum en $v_i = 0$. Dans l'estimation des effets aléatoires v_i et de β à partir de (2.43), les valeurs de v_i sont donc d'autant plus pénalisées qu'elles sont éloignées de 0. La variance de l'effet aléatoire correspond au paramètre de « réglage », c'est-à-dire qu'elle détermine l'importance de la pénalité. Si la variance est faible, le terme de pénalité est important, et donc des valeurs de l'effet aléatoire éloignées de 0 sont très pénalisées. Si la variance est élevée, le terme de pénalité contribue moins à la vraisemblance complète, et ainsi on autorise l'effet aléatoire à s'éloigner davantage de 0.

La maximisation de (2.43) pour φ fixée permet l'estimation des effets aléatoires v_i et du paramètre β . La variance φ est estimée en maximisant la vraisemblance marginale profilée pour le paramètre φ . Pour une valeur particulière de φ , la vraisemblance marginale profilée est obtenue en remplaçant dans l'expression de la vraisemblance marginale (2.31) (ou 2.35) le paramètre β par l'estimateur obtenu, et les risques et risques cumulés par leur estimations où les effets aléatoires sont ceux estimés par maximisation de la vraisemblance partielle pénalisée.

La seconde étape consiste à estimer la variance φ de l'effet aléatoire. Elle est estimée en maximisant la vraisemblance marginale profilée, obtenue de manière similaire à celle de l'algorithme EM en remplaçant dans l'expression de la vraisemblance marginale (2.31) ou (2.35) le vecteur β par l'estimation obtenue à l'étape précédente, et le risque

de base cumulé par :

$$\hat{A}_0(t) = \int_0^t \frac{dN.(s)}{\sum_i^n Y_i(s) \exp(\hat{\beta}^t \mathbf{x}_i) + \hat{v}_i},$$

où

$$\hat{H}_0(w) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{I(w_{ij} \leq w)}{\sum_{l=1}^n \sum_{k=1}^{n_l+1} I(w_{lk} \geq w_{ik}) \exp(\hat{\beta}^t \mathbf{x}_l + \hat{v}_l)} \right\}^{\delta_{ij}},$$

selon l'échelle de temps. Le risque de base estimé $\hat{\alpha}_0(\cdot)$ ou $\hat{h}_0(\cdot)$ correspond alors aux sauts de $\hat{A}_0(\cdot)$ ou $\hat{H}_0(\cdot)$.

On itère entre les deux étapes jusqu'à ce que la différence entre deux valeurs successives de φ soit inférieure à un certain seuil.

Dans le cadre d'un modèle à fragilité distribuée selon une loi gamma, les estimateurs des paramètres du modèle obtenus par vraisemblance pénalisée sont identiques à ceux obtenus via l'algorithme EM, ainsi qu'il a été montré par Therneau *et al.* (2003). L'approche par vraisemblance pénalisée est plus rapide que l'algorithme EM.

Une approche alternative par vraisemblance pénalisée a été proposée par Rondeau *et al.* (2003) et Rondeau et Gonzalez (2005). Cette approche repose sur la vraisemblance marginale (après intégration sur la distribution des fragilités), dans laquelle le risque de base $\alpha_0(\cdot)$ (ou $h_0(\cdot)$) est estimé de façon non-paramétrique et approché par des splines. Un terme de pénalité sur les fluctuations de la fonction de risque conduit à pénaliser les risques les moins lisses.

2.4.3 Propriétés des estimations obtenues

La robustesse des coefficients de régression estimés au choix de la distribution de fragilité a été évaluée dans de nombreuses études de simulations. La plupart d'entre

elles semblent indiquer que faire l'hypothèse d'une distribution gamma de la fragilité permet d'obtenir des estimations satisfaisantes tant que la vraie distribution est continue et unimodale (Manton *et al.*, 1986; Guo et Rodriguez, 1992; Klein, 1992; Agresti *et al.*, 2004). D'autres études indiquent cependant une divergence entre les estimations obtenues en supposant différentes distributions de fragilité quand l'hétérogénéité est importante, en particulier concernant l'estimation de l'effet associé à une covariable dynamique telle le nombre d'événements précédents $N(t^-)$ (Kessing *et al.*, 1999; Olesen et Parner, 2006). Kvist *et al.* (2007) proposent une méthode pour tester l'hypothèse de distribution gamma de la fragilité. Malheureusement, leurs résultats montrent que cette méthode ne permet de distinguer la distribution gamma d'une autre distribution qu'en cas d'événements fréquents avec une faible hétérogénéité entre sujets. Par ailleurs, des études de simulations (Duchateau et Janssen, 2008, p224) ont montré que la variance de la fragilité est sous-estimée par le modèle à fragilité gamma.

2.4.4 Tester l'indépendance dans le modèle à fragilité

En pratique, il est souvent utile de tester l'absence de corrélations, que ce soit pour savoir si l'inclusion d'une fragilité aléatoire est nécessaire ou parce que l'existence d'une association entre délais d'un même sujet est elle-même d'intérêt.

Un certain nombre de tests d'homogénéité ont été proposés. Dans le cadre d'un modèle à fragilité partagée, l'hypothèse nulle $H_0 : \{\varphi = 0\}$ correspond à une homogénéité dans la population face au risque d'événement. L'alternative est une hétérogénéité dans la population, qui se traduit par une fragilité de variance positive $\varphi > 0$. Dans cette situation, le choix d'un test unilatéral semble naturel :

$$H_0 : \varphi = 0 \text{ versus } H_1 : \varphi > 0.$$

Une idée simple pour tester H_0 est d'utiliser la statistique du rapport de vraisemblance :

$$-2 \log Q = 2(\log L(\hat{\varphi}) - \log L(0)), \quad (2.44)$$

où $L(\cdot)$ correspond à la vraisemblance marginale profilée.

Le problème est alors que l'hypothèse H_0 correspond pour le paramètre φ à la limite de son espace de définition, une variance ne pouvant pas être négative. Dans ce cas, la distribution asymptotique de cette statistique de test n'est pas la distribution du χ^2 à un degré de liberté usuelle. La statistique du rapport de vraisemblance a une distribution asymptotique sous H_0 qui est un mélange d'un point de masse 0.5 en 0 et d'une distribution du χ^2 à un degré de liberté, et qui est souvent notée $0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$.

Cette distribution asymptotique a été démontrée dans le cadre des modèles paramétriques à fragilité gamma ou positive stable, en supposant une distribution Weibull des délais, d'abord dans le cas sans covariable et en présence de censure par Maller et Zhou (2003) puis par Claeskens *et al.* (2008) dans un cas avec covariables, mais sans censure. Ce résultat n'est pas rigoureusement démontré dans le cadre des modèles semi-paramétriques, mais des études de simulations de Duchateau *et al.* (2002) et Vu *et al.* (2001) pour des fragilités gamma et Vu et Knuiman (2002) pour des fragilités lognormales suggèrent que cette distribution reste valable dans ce cadre. La p-value associée au test pour une statistique observée d est donc, en notant $Q \sim 0.5\chi_0^2 + 0.5\chi_1^2$:

$$\begin{aligned}
 P(Q \geq d) &= 1 - P(Q < d) \\
 &= 1 - \{P(Q = 0) + P(0 < Q < d)\} \\
 &= 1 - \{0.5 + P(0 < Q)P(Q < d|Q > 0)\} \\
 &= 1 - \{0.5 + 0.5P(\chi_1^2 < d)\} \\
 &= 0.5P(\chi_1^2 \geq d).
 \end{aligned}$$

Une alternative au test unilatéral est d'utiliser un test bilatéral (Nielsen *et al.*, 1992), en considérant que dans l'expression (2.30), le paramètre φ n'est pas nécessairement positif. Il faut seulement que l'intensité soit positive pour tout t . Les processus $N_i(t)$ et $A_i(t)$ étant croissants, c'est le cas pour $\varphi > \max(-(N_i(\tau))^{-1}, -(A_i(\tau))^{-1})$. Cette borne inférieure qui doit être vérifiée pour tous les sujets est aléatoire et peut tendre vers 0 quand la taille de l'échantillon tend vers l'infini. Par ailleurs, $\varphi < 0$ peut s'interpréter comme une corrélation négative entre les délais d'un même sujet, mais le modèle perd alors l'interprétation de modèle à fragilité. Si l'on autorise φ à être négatif et si l'on

utilise un test bilatéral, la distribution de la statistique de test (2.44) est un χ_1^2 et le test du rapport de vraisemblance habituel peut être utilisé.

Dans un cadre similaire, celui des données corrélées, d'autres tests d'homogénéité ont été proposés, comme celui de Commenges et Andersen (1995).

2.5 Modèles avec covariables dynamiques

Il s'agit ici d'introduire dans la modélisation de l'intensité une covariable interne qui retrace la contribution du passé. Cette covariable est dite *dynamique*. Ainsi qu'il a été mentionné dans le chapitre 1, partie 1.3.4, l'influence causale du passé sur le risque de nouveaux événements est difficilement distinguable au vu des données d'une hétérogénéité. Ainsi, dans le cadre des modèles à covariables dynamiques, une dépendance statistique de l'intensité par rapport au passé peut être expliquée par un effet causal, mais peut aussi refléter une hétérogénéité. En échelle de temps calendaire, les modèles incluant une covariable dynamique sont dits *modèles dynamiques*. En échelle de temps par intervalles, on parle de *modèles de renouvellement modulés*.

2.5.1 Modèles dynamiques en temps calendaire

L'existence des modèles dynamiques vient de la décomposition de Doob-Meyer (2.2), vue dans la partie 2.1, qui garantit l'existence d'un processus d'intensité $\lambda_i(t)$ tel que :

$$E(dN_i(t)|\mathcal{F}_{t-}) = Y_i(t)\lambda_i(t)dt,$$

où la filtration \mathcal{F}_{t-} retrace l'histoire des événements observés, des censures, et éventuellement de covariables (fixes ou dépendantes du temps) jusqu'au temps t . A l'exception du cas des processus de Poisson, l'intensité dépend des événements passés. Les covariables dynamiques sont introduites pour capturer cette dépendance.

Les modèles dynamiques en échelle de temps calendaire sont souvent additifs (Aalen *et al.*, 2004). Cependant, il a été montré par Andersen et Gill (1982) que l'estimation

des paramètres d'une intensité multiplicative de type modèle de Cox, où la dépendance est représentée par des covariables dynamiques, calculées sur l'histoire du processus, est possible par maximisation de la vraisemblance partielle et que l'estimateur obtenu jouit des propriétés asymptotiques usuelles aux estimateurs du maximum de vraisemblance. Ces covariables doivent être prédictibles, c'est-à-dire que leur valeur au temps t soit connu juste avant l'instant t .

Une covariable dynamique naturelle, utilisée par Kalbfleisch et Prentice (2002), Peña (2006), Peña *et al.* (2007), Miloslavsky *et al.* (2004) est le nombre d'événements précédents. Un paramètre positif associé à cette covariable signifie qu'un sujet ayant subi un grand nombre d'événements a un risque accru d'événement, ce que l'on peut interpréter de deux manières : c'est un sujet plus prédisposé à subir des événements, ou bien, « fragilisé » par les événements précédents, il est davantage à risque d'en subir de nouveaux.

Gjessing *et al.* (2010) remarquent que le processus dont l'intensité serait définie par un modèle de Cox où $N_i(t^-)$ serait inclus comme covariable est un processus « explosif », ce qui se traduit par $\lim_{t \rightarrow T} N(t) = \infty$ pour un temps T fini. La plupart des processus d'événements récurrents étudiés en recherche biomédicale ne présentent pas de comportement d'explosion. On peut alors s'attendre à ce que les données conduisent à des paramètres estimés qui limitent le risque d'explosion du processus associé au modèle dans l'intervalle de temps considéré. Il est cependant préférable de considérer comme covariables dynamiques des covariables qui conduisent à un modèle présentant un risque d'explosion moindre. Ils proposent ainsi d'inclure plutôt comme covariable $\frac{N_i(t^-)}{t}$ ou $\log N_i(t^-)$.

Un autre exemple de covariable dynamique, en échelle de temps calendaire, serait la durée écoulée depuis l'événement précédent. Cela permet d'introduire une dépendance par rapport au temps en échelle par intervalles, tout en conservant un risque de base dépendant du temps considéré en échelle calendaire.

La plupart des exemples de covariables dynamiques portent sur le passé du sujet concerné. Cependant, rien n'empêche de considérer un processus d'intensité qui dé-

pende aussi du passé d'autres processus parallèles, comptant les survenues d'événements d'autres sujets par exemple.

En notant $Z(t)$ le vecteur de covariables qui peut inclure des covariables dynamiques et d'autres covariables internes ou externes, et φ le vecteur de paramètres associé, le modèle d'Andersen-Gill s'écrit :

$$\lambda_i(t) = Y_i(t)\lambda_0(t) \exp(\varphi^t z(t)), \quad (2.45)$$

et φ peut être estimé par maximisation de la vraisemblance partielle de Cox :

$$L(\varphi) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{\exp(\varphi^t z_i(t_{ij}))}{\sum_{l=1}^n Y_l(t_{ij}) \exp(\varphi^t z_l(t_{ij}))} \right\}^{\delta_{ij}}.$$

Dans le cas où l'on veut se libérer de l'hypothèse d'indépendance des incréments, mais où l'on ne s'intéresse pas à l'effet du passé, on peut stratifier l'intensité de base sur le nombre d'événements. En notant $Y_{ij}(t)$ l'indicateur qui vaut 1 si le sujet est observé et à risque de j -ème événement au temps t , c'est-à-dire $Y_{ij}(t) = I(N_i(t^-) = j - 1)Y_i(t)$, l'intensité s'écrit :

$$\lambda_i(t) = \sum_{j=0}^K Y_{ij}(t)\lambda_{j0}(t) \exp(\varphi^t z_i(t)), \quad (2.46)$$

où K correspond au nombre maximal d'événements. Le vecteur φ peut alors être estimé par maximisation de la vraisemblance partielle de Cox :

$$L(\varphi) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{\exp(\varphi^t z_i(t_{ij}))}{\sum_{l=1}^n Y_{lj}(t_{ij}) \exp(\varphi^t z_l(t_{ij}))} \right\}^{\delta_{ij}}. \quad (2.47)$$

Notons ici que si le vecteur de covariables $Z(t)$ dans le modèle stratifié (2.46) peut contenir des covariables dynamiques, elles doivent être cohérentes avec le fait que l'intensité de base du modèle (2.47) est déjà spécifique à chacun des événements successifs.

Ainsi, ça n'aurait pas de sens d'inclure le nombre d'événements passés comme covariable dans ce modèle.

Par ailleurs, il est aussi possible de considérer des effets covariables différents pour les événements successifs. L'intensité s'écrit alors :

$$\lambda_i(t) = \sum_{j=0}^K Y_{ij}(t) \lambda_{j0}(t) \exp(\boldsymbol{\varphi}_j^t \mathbf{z}_i(t)),$$

et la vraisemblance partielle de Cox devient :

$$L(\boldsymbol{\varphi}_j) = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\varphi}_j^t \mathbf{z}_i(t_{ij}))}{\sum_{l=1}^n Y_{lj}(t_{ij}) \exp(\boldsymbol{\varphi}_j^t \mathbf{z}_l(t_{ij}))} \right\}^{\delta_{ij}}.$$

2.5.2 Modèles de renouvellement modulés

De même qu'en échelle de temps calendaire, on a souvent recours en échelle par intervalles à des modèles qui assouplissent l'hypothèse de temps d'attente indépendants et identiquement distribués en incluant des covariables dynamiques qui permettent d'introduire une association entre le passé et la survenue de nouveaux événements. Les processus associés incluent les processus de renouvellement comme cas particulier.

On peut ainsi élargir le modèle à risque multiplicatif (2.20) pour y inclure des covariables dépendantes du temps qui retracent l'information apportée par le passé. On parle alors de processus de renouvellement modulés. L'intensité s'écrit :

$$\lambda(t) = h_0(t - T_{N(t^-)}) \exp(\boldsymbol{\varphi}^t \mathbf{z}(t)),$$

où t représente le temps en échelle calendaire, $T_{N(t^-)}$ la date de l'événement précédent, et $\mathbf{z}(t)$ est un vecteur de covariables qui peut contenir l'information de covariables externes, et du passé du processus. La fonction de risque pour le j -ème temps d'attente, conditionnellement aux covariables et au passé, est alors :

$$h_j(w) = h_0(w) \exp(\boldsymbol{\varphi}^t \mathbf{z}(t_{j-1} + w)). \quad (2.48)$$

Le plus souvent, les covariables visant à introduire la dépendance entre événements sont constantes sur chaque intervalle entre événements successifs (c'est le cas par exemple du nombre d'événements passés), et le modèle (2.48) s'écrit simplement : $h_j(w) = h_0(w) \exp(\boldsymbol{\varphi}^t \mathbf{z}_j)$.

Si le modèle est semi-paramétrique avec un risque de base $h_0(\cdot)$ inconnu mais supposé commun à tous les intervalles, la vraisemblance à maximiser est :

$$L(\boldsymbol{\varphi}) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\varphi}^t \mathbf{z}_i(t_{ij}))}{\sum_{l=1}^n \sum_k^{n_l+1} I(w_{lk} \geq w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\varphi}^t \mathbf{z}_l(t_{l,k-1} + w_{ij}))} \right\}^{\delta_{ij}}. \quad (2.49)$$

Une covariable possible est le nombre d'événements précédents $N(t^-)$. Une alternative pour éviter un risque d'explosion du processus associé au modèle est de supposer que les événements ont la même intensité à partir du K_0 -ième événement. La covariable devient alors $\min(N(t^-), K_0)$.

De même qu'en échelle de temps calendaire, si l'on veut se libérer de l'hypothèse de temps d'attente identiquement distribués sans s'intéresser à l'effet des événements passés sur les temps d'attente ultérieurs, le risque de base peut être considéré spécifique à chaque intervalle. Le modèle est alors stratifié sur l'indice du temps d'attente. Il s'écrit :

$$h_j(w) = h_{0j}(w) \exp(\boldsymbol{\varphi}^t \mathbf{z}(t_{j-1} + w)),$$

et la vraisemblance partielle devient :

$$L(\boldsymbol{\varphi}) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{n_i} \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\varphi}^t \mathbf{z}_i(t_{ij}))}{\sum_{l=1}^n I(w_{lj} \geq w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\varphi}^t \mathbf{z}_l(t_{l,j-1} + w_{ij}))} \right\}^{\delta_{ij}}.$$

Là encore, les covariables introduites peuvent être des covariables internes, pourvu qu'elles ne soient pas redondantes avec le risque de base stratifié sur le rang de l'événement. Par ailleurs, on peut considérer un effet des covariables spécifique à chaque temps d'attente. Le modèle s'écrit alors :

$$h_j(w) = h_{0j}(w) \exp(\boldsymbol{\varphi}_j^t \mathbf{z}(t_{j-1} + w)),$$

et la vraisemblance partielle devient :

$$L(\boldsymbol{\varphi}_j) = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\exp(\boldsymbol{\varphi}_j^t \mathbf{z}_i(t_{ij}))}{\sum_{l=1}^n I(w_{lj} \geq w_{ij}) \exp(\boldsymbol{\varphi}_j^t \mathbf{z}_l(t_{l,j-1} + w_{ij}))} \right\}^{\delta_{ij}}.$$

2.5.3 Interprétation de l'effet des facteurs de risque : effet direct et indirect

Ainsi qu'il a été évoqué dans le chapitre 1, partie 1.3.3, la définition de l'effet des facteurs de risque dans le cas d'une influence éventuelle de la survenue d'événements sur le risque ultérieur de nouveaux événements est complexe. Une difficulté inhérente aux modèles incluant des covariables dynamiques est donc l'interprétation de l'effet des facteurs de risque.

Typiquement, la valeur d'une covariable dynamique est affectée par les covariables externes, et elle risque d'« absorber » une partie de l'effet de ces covariables et ainsi d'atténuer leur effet observé. Ainsi, dans un modèle visant à estimer l'effet β d'un traitement, on constate que si l'on introduit le nombre d'événements passés $N(t^-)$ comme covariable dans le modèle, on obtient en général un effet traitement estimé moindre que l'effet traitement estimé dans un modèle sans covariable dynamique (Aalen *et al.*, 2008, p307-308). Ces effets s'interprètent différemment. Le modèle sans covariable dynamique estime l'effet total du traitement, qui peut aussi passer en partie par la prévention d'événements qui eux-mêmes auraient accru le risque d'événements ultérieurs. En revanche,

l'effet traitement estimé dans le modèle incluant $N(t^-)$ comme covariable dynamique est l'effet direct sur le risque de nouveaux événements pour un sujet conditionnellement à son histoire.

2.5.4 Remarque sur l'interprétation de la covariable dynamique : hétérogénéité ou dépendance causale

2.5.4.1 Parallèles entre hétérogénéité et effets dynamiques

Les modèles dynamiques permettent d'utiliser l'information contenue dans le passé pour expliquer le risque de futurs événements. L'interprétation d'une dépendance statistique par rapport au passé est complexe, puisque cette dépendance peut être attribuée à deux phénomènes très différents : la première possibilité est que les covariables externes ne suffisent pas à expliquer la susceptibilité du sujet à subir des événements, les événements passés apportant alors une information complémentaire sur cette susceptibilité ; une deuxième explication est que les événements passés ont des conséquences sur la survenue des suivants. Dans la plupart des cas, il est vraisemblable qu'il y ait à la fois une hétérogénéité entre sujets et une dépendance causale entre événements.

L'interprétation d'un modèle dynamique peut donc être double : soit la survenue d'un événement modifie la probabilité de survenue d'un nouvel événement, soit il ne fait qu'actualiser les connaissances sur la vulnérabilité d'un sujet. A ce titre, les modèles dynamiques peuvent avoir une valeur prédictive.

Ce problème de distinction entre hétérogénéité et dépendance causale est connu. Par exemple, Feller (1971, p 57-58) évoque le phénomène de fausse contagion, expliquant que le processus de Polya, défini par une intensité :

$$\lambda(t) = \alpha \frac{1 + \varphi N(t^-)}{1 + \varphi \alpha t}, \quad (2.50)$$

peut être considéré soit comme un processus de contagion, où chaque cas accroît la probabilité de nouveaux cas, soit comme un mélange de processus de Poisson sans contagion. Ainsi, une adéquation à ce processus a été longtemps utilisée pour tester la

présence de contagion, tandis que cette même distribution a été proposée par ailleurs par Greenwood et Yule (1920) pour tester l'absence de contagion, une bonne adéquation correspondant à une adéquation à des processus de Poisson mixtes, qui impliquent une absence d'effet des événements sur le risque ultérieur. Feller affirme donc qu'une bonne adéquation à la même distribution peut être interprétée « de deux façon diamétralement opposées par leurs natures et leurs implications pratiques ».

Le problème se pose également en économie. Heckman (2000) discute dans sa conférence de remise de prix Nobel du problème de la distinction entre hétérogénéité et dépendance. Il considère qu'on ne peut séparer des effets dynamiques causaux d'une hétérogénéité individuelle qu'en faisant des hypothèses fortes sur la forme de l'hétérogénéité et de la dépendance entre événements. Plus particulièrement, certains types d'effets causaux sont plus facilement séparables de l'hétérogénéité que d'autres : en particulier, identifier un effet du nombre d'événements passés nécessiterait moins d'hypothèses qu'identifier l'effet du temps passé dans un état. Il montre qu'évaluer une dépendance liée au nombre d'événements précédents (mais pas à leur date de survenue) sans faire d'hypothèse sur la forme de l'hétérogénéité est possible si l'on suppose un risque paramétrique et dans un cas où tous les sujets présentent un certain nombre d'événements non censurés. Pour évaluer une dépendance liée aux temps d'événements en revanche, il est nécessaire de faire une hypothèse sur la distribution de l'hétérogénéité. Heckman s'intéresse notamment au chômage : partant de recherches montrant que les personnes ayant été souvent au chômage ont davantage de risque de l'être à nouveau, il cherche à déterminer si une période de chômage est une cause de chômage futur ou est seulement le signal d'une susceptibilité à être au chômage. Il conclut plutôt en faveur de cette dernière hypothèse (Heckman et Borjas, 1980).

Dans l'exemple des dépressions et troubles bipolaires mentionné au chapitre 1, partie 1.3.4, l'hypothèse d'intérêt est une sensibilisation liée aux événements passés, c'est-à-dire une dépendance causale. De premières études avaient permis de constater un effet significatif du nombre d'événements précédents sur le risque de nouvel événement. Ceci avait été interprété dans un premier temps d'une façon causale en supposant que le

système nerveux central était affecté par chaque épisode d'une façon qui rendait la survenue des suivants plus probable. Néanmoins, il ne pouvait être exclu qu'une part au moins de l'effet constaté était en fait liée à une hétérogénéité entre sujets. L'effet du nombre d'événements précédents $N(t^-)$ a alors été testé par Kessing *et al.* (1999, 2004) dans un modèle incluant une fragilité gamma afin de séparer l'hétérogénéité de la sensibilisation. L'effet du nombre d'événements passés estimé après l'introduction d'une fragilité est considéré comme l'effet causal. L'effet des événements passés observé était alors moindre, bien qu'encore significatif en général. Dans certains cas, par exemple pour les troubles unipolaires chez les hommes, il n'y avait plus d'effet significatif du passé. Un inconvénient de cette modélisation réside dans le fait que l'effet de la covariable dynamique est relativement sensible au choix de la distribution de fragilité. Or, ainsi qu'il a été mentionné dans la partie 2.4.3, il est difficile de tester la distribution de fragilité.

2.5.4.2 Connexion entre modèles à fragilité et modèles dynamiques

L'expression (2.30) montre comment un processus de Poisson mixte où la fragilité individuelle inconnue est supposée distribuée selon une loi gamma, se transcrit par une intensité qui dépend du nombre d'événements passés.

Il serait possible pour toute autre distribution de fragilité de déduire une intensité marginale conditionnelle au passé qui s'exprime de façon dynamique. Cette intensité peut être obtenue d'après le théorème d'innovation en remplaçant la fragilité inconnue par son espérance conditionnellement au passé (2.26). L'hétérogénéité est ainsi transcrite par un effet dynamique.

Dans l'autre sens, il est possible de relier un modèle dynamique à un modèle à fragilité (Aalen *et al.*, 2008). Ainsi, si l'on considère le processus de Polya d'intensité (2.50), on peut d'emblée constater que cette intensité est identique à l'intensité du modèle à fragilité gamma (2.30) dans le cas où $\alpha_i(t) = \alpha$ (et donc $A_i(t) = \alpha t$). Par ailleurs, Chiang (1968) montre que dans le cas d'un processus de Polya, le nombre d'événements $N(t)$ survenus sur une période $[0; t]$ a une distribution binomiale négative,

c'est-à-dire la même distribution qu'un processus à fragilité gamma (voir partie 2.3.1), de transformée de Laplace :

$$\mathcal{L}_{N(t)}(s) = \exp\left(\frac{s}{\varphi}\right) \{1 + (\exp(s) - 1)(1 + \alpha\varphi t)\}^{-\frac{1}{\varphi}}.$$

L'intensité (2.50) est une fonction affine de $N(t^-)$, ce qui permet d'obtenir sa transformée de Laplace :

$$\mathcal{L}_{\lambda(t)}(s) = \exp\left(\frac{2\alpha s}{1 + \alpha\varphi t}\right) \left[1 + \left\{\exp\left(\frac{\alpha\varphi s}{1 + \alpha\varphi t}\right) - 1\right\} \{1 + \alpha\varphi t\}\right]^{-\frac{1}{\varphi}},$$

dont la limite quand t tend vers l'infini est :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathcal{L}_{\lambda(t)}(s) = (1 + \alpha\varphi s)^{-\frac{1}{\varphi}}.$$

Cette dernière expression correspond à la transformée de Laplace d'une distribution gamma, d'espérance α et de variance $\varphi\alpha^2$, c'est-à-dire la même distribution que celle de l'intensité d'un processus de Poisson mixte, homogène d'intensité conditionnelle α et de fragilité gamma d'espérance 1 et de variance φ .

Simulations de processus de Polya et de processus de Poisson mixtes

Pour illustrer cette similitude, des simulations ont été réalisées pour comparer le nombre d'événements observés à partir d'intensité correspondant à des processus de Poisson mixtes, et à partir de l'intensité du processus de Polya. Des procédures pour générer des processus dynamiques sont décrites au chapitre 4 (partie 4.1). Les processus ainsi générés sont représentés par les figures 2.1, 2.2 et 2.3.

On constate que les processus générés selon l'intensité dynamique du processus de Polya et les processus de Poisson mixtes ont des allures très similaires. Les trajectoires suivies par les différents sujets sont des droites de pentes variables. Cette trajectoire est attendue pour les processus de Poisson mixtes : chaque sujet a une intensité constante qui lui est spécifique et qui correspond à la pente de la droite. Pour les processus de

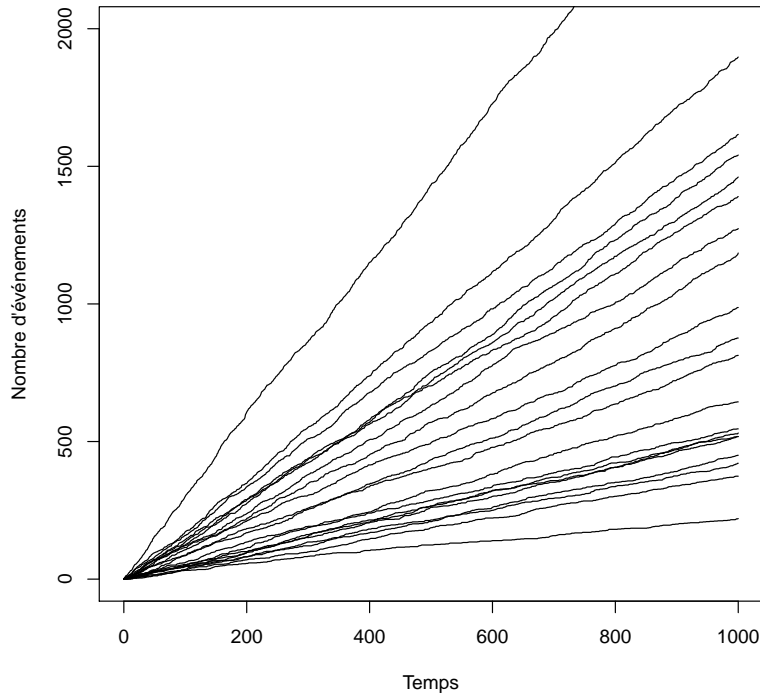


FIGURE 2.1 – Simulations de 20 processus de Polya d'intensité $\lambda_i(t) = \frac{1+0.5N_i(t^-)}{1+0.5t}$

Polya, cette allure est révélatrice du fait que l'intensité converge vers une distribution de fragilité : ainsi les processus individuels $\lambda_i(t)$ partent dans des trajectoires différentes, convergeant pour chaque sujet vers une fragilité spécifique. Au vu des simulations, la trajectoire suivie par chaque individu semble déterminée assez rapidement : les premiers événements passés (figure 2.2), il y a peu de variations.

2.6 Conclusion

Dans ce chapitre, deux types de modèles ont été introduits qui permettent dans une certaine mesure d'alléger les hypothèses propres aux processus de Poisson ou de renouvellement : les modèles à fragilité et les modèles dynamiques. Les modèles à fragilité visent à considérer la possibilité d'une hétérogénéité dans la population en introduisant

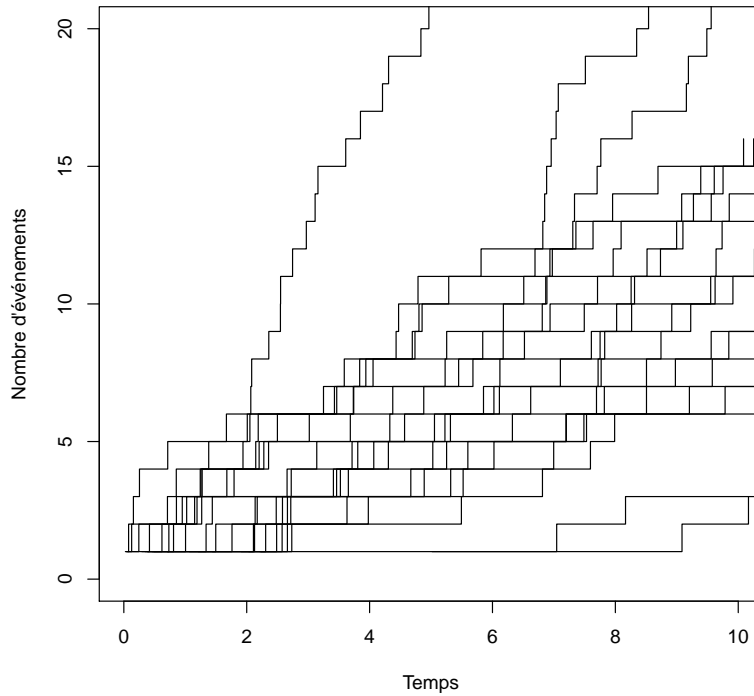


FIGURE 2.2 – Simulations de 20 processus de Polya d'intensité $\lambda_i(t) = \frac{1+0.5N_i(t^-)}{1+0.5t}$: zoom sur la période $[0; 10]$

un effet aléatoire sujet. Les modèles dynamiques consistent à modéliser la dépendance du risque de nouveaux événements par rapport au passé. Bien que correspondants conceptuellement à des phénomènes différents a priori, ces deux types de modèles sont reliés par l'écriture de l'intensité conditionnelle à l'histoire des modèles à fragilité.

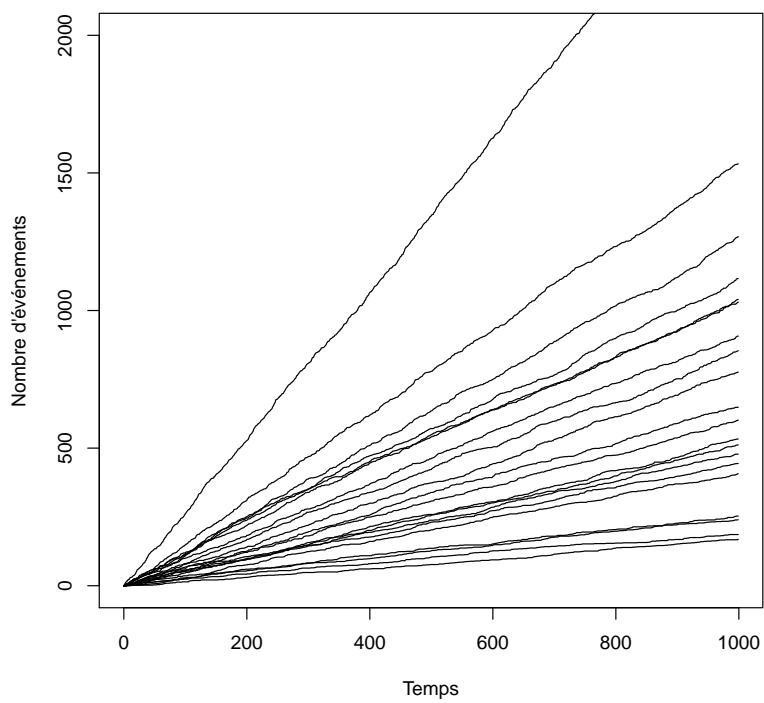


FIGURE 2.3 – Simulations de 20 processus de Poisson d'intensité $\lambda_i(t) = u_i$ où u_i suit une distribution gamma d'espérance 1 et de variance $\varphi = 0.5$

Chapitre 3

Approche proposée

L'objectif de ce travail consiste à proposer à partir de modèles à fragilité un modèle dynamique simple. On considère des modèles à fragilité dont la distribution de fragilité appartient à la famille de lois PVF (« Power Variance Function ») ou est binaire. En notant φ la variance de la fragilité, le cas $\{\varphi = 0\}$ correspond à une homogénéité de la population face au risque d'événement. Dans le cas contraire, il s'en suit une corrélation positive entre les temps d'attente d'un même sujet, qui est d'autant plus importante que φ est élevée.

Il s'agit ici de proposer une méthode d'inférence sur φ dans des modèles dynamiques obtenus comme approximation d'un modèle à fragilité au voisinage de $\{\varphi = 0\}$.

Dans un premier temps (partie 3.1), les distributions de fragilité à partir desquelles les modèles dynamiques sont obtenus sont présentées. Pour ces distributions, les transformées de Laplace et leurs dérivées successives, qui sont nécessaires par la suite, sont calculées. Puis un premier modèle est obtenu en échelle de temps par intervalles, dans le cas de deux événements successifs (partie 3.2). Un second modèle est développé en échelle de temps calendaire, pour un nombre quelconque d'événements (partie 3.3).

3.1 Distributions de fragilité considérées

3.1.1 La famille PVF de fragilités

Afin de pouvoir calculer l'espérance de la fragilité conditionnellement aux observations, il est judicieux de choisir une distribution de fragilité qui a une transformée de Laplace explicite. C'est le cas des distributions de la famille PVF (« Power Variance Function »), une famille de distributions de fragilité qui a été proposée par Hougaard (1986b) puis élargie aux distributions de Poisson composées par Aalen (1992) et qui regroupe plusieurs distributions usuelles.

La famille PVF peut être définie par une transformée de Laplace :

$$\mathcal{L}_{PVF}(s; \rho, \nu, m) = \exp \left[-\rho \left\{ 1 - \left(\frac{\nu}{\nu + s} \right)^m \right\} \right], \quad (3.1)$$

où $\nu > 0$, $m > -1$, et $m\rho > 0$.

Outre la simplicité de la transformée de Laplace, cette famille de lois a l'avantage d'englober plusieurs distributions usuelles comme cas particuliers ou comme cas limites.

L'espérance d'une variable U de distribution appartenant à la famille PVF, de transformée de Laplace (3.1), est :

$$E(U) = \frac{\rho m}{\nu},$$

et sa variance :

$$Var(U) = \frac{\rho m}{\nu} \frac{m + 1}{\nu}.$$

3.1.1.1 Cas particuliers et cas limites de la famille PVF

– **Distribution Gamma :**

Si $\rho \rightarrow \infty$ et $m \rightarrow 0$ de telle façon que $\rho m \rightarrow \eta$, la transformée de Laplace (3.1) tend vers la transformée de Laplace d'une distribution gamma, de paramètre d'échelle ν et de paramètre de forme η :

$$\mathcal{L}_{Gamma}(s; \nu, \eta) = \left(\frac{\nu}{\nu + s} \right)^\eta.$$

– **Distribution de Poisson composée :**

La distribution de Poisson composée correspond au cas où $m > 0$. Cette distribution est un mélange d'une loi discrète avec une probabilité non nulle en 0 et d'une loi continue, obtenue de la façon suivante : si U distribuée selon une loi de Poisson composée,

$$U = \begin{cases} X_1 + X_2 + \dots + X_N, & \text{si } N > 0 \\ 0, & \text{si } N = 0, \end{cases}$$

où N suit une loi de Poisson d'espérance ρ , et X_1, \dots, X_N sont indépendantes, distribuées selon des lois gamma de paramètre d'échelle ν et de paramètre de forme m .

La loi de Poisson composée est donc un mélange d'une loi discrète avec une probabilité non nulle en 0 et d'une loi continue. Elle est ainsi pertinente dans le cas où certains sujets ne peuvent pas subir les événements d'intérêt (Price et Manatunga, 2001).

– **Distribution inverse gaussienne :**

La distribution inverse gaussienne correspond à $m = -\frac{1}{2}$ et $\rho < 0$. Elle a été introduite par Hougaard (1984) comme choix alternatif à la distribution gamma.

– **Distribution stable positive :**

La distribution stable correspond à $-1 < m < 0$, et $\nu \rightarrow 0$ de telle façon que $-\nu^m \rho$ converge vers une constante positive a . La transformée de Laplace converge alors vers

$$\mathcal{L}_{Stable}(s; m, a) = \exp(-as^{-m}).$$

L'atout de cette distribution est qu'elle conserve la proportionnalité des risques entre les modèles conditionnels et marginaux : ainsi, si l'on considère un modèle

à fragilité à risques conditionnels proportionnels pour les covariables, les risques marginaux sont aussi proportionnels, bien que les paramètres associés aux covariables changent (Hougaard, 2000).

– **Distribution normale :**

Dans le cas où $\rho \rightarrow \pm\infty$, $\nu \rightarrow \infty$ de telle façon que $\frac{\rho}{\nu}$ converge vers une constante ξ , la distribution de fragilité peut être approchée par une loi normale d'espérance ξm et de variance $\frac{\xi m(m+1)}{\nu}$.

3.1.1.2 Dérivées de la transformée de Laplace

Pour toute distribution de fragilité d'espérance finie, on peut sans perte de généralité considérer que l'espérance vaut 1. On note φ sa variance. On peut alors re-paramétriser la transformée de Laplace de la distribution PVF (3.1) en fonction de φ , et d'un seul autre paramètre (par exemple m) :

$$\mathcal{L}_{PVF}(s; \varphi, m) = \exp \left[-\frac{m+1}{m\varphi} \left\{ 1 - \left(\frac{m+1}{m+1+\varphi s} \right)^m \right\} \right]. \quad (3.2)$$

Notons que cela exclut la distribution stable positive dont l'espérance et la variance sont infinies. Les dérivées première et seconde s'écrivent :

$$\mathcal{L}'_{PVF}(s; \varphi, m) = \exp \left[-\frac{m+1}{m\varphi} \left\{ 1 - \left(\frac{m+1}{m+1+\varphi s} \right)^m \right\} \right] \left\{ - \left(\frac{m+1}{m+1+\varphi s} \right)^{m+1} \right\}, \quad (3.3)$$

$$\mathcal{L}''_{PVF}(s; \varphi, m) = \exp \left[-\frac{m+1}{m\varphi} \left\{ 1 - \left(\frac{m+1}{m+1+\varphi s} \right)^m \right\} \right] \quad (3.4)$$

$$\left\{ \left(\frac{m+1}{m+1+\varphi s} \right)^{2m+2} + \varphi \left(\frac{m+1}{m+1+\varphi s} \right)^{m+2} \right\}, \quad (3.5)$$

et par récurrence, la dérivée k-ième est :

$$\forall k \in \mathbb{N}^*, \mathcal{L}_{PVF}^{(k)}(s; \varphi, m) = (-1)^k \mathcal{L}_{PVF}(s; \varphi, m) \sum_{j=1}^k a_{k,j}(m) \left(\frac{m+1}{\varphi} \right)^{j-k} \left(\frac{m+1}{m+1+\varphi s} \right)^{jm+k}, \quad (3.6)$$

où les coefficients $a_{k,j}(m)$ sont définis de façon récursive (voir Hougaard (2000, p505) avec une autre paramétrisation) par :

$$a_{k,1}(m) = \frac{\Gamma(k+m)}{\Gamma(1+m)}, \quad a_{k,k}(m) = 1, \quad (3.7)$$

$$\forall j, 1 < j < k, \quad a_{k,j}(m) = a_{k-1,j-1}(m) + a_{k-1,j}(m)(k-1+jm). \quad (3.8)$$

3.1.2 Fragilité binaire

On peut considérer le cas de fragilités binaires, qui pourraient refléter par exemple la présence ou non d'un caractère génétique. Pour que la distribution soit d'espérance 1 et de variance φ , les deux modalités, associées à des probabilités p et $(1-p)$ doivent être :

$$Z_1 = 1 + \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}}; \quad Z_2 = 1 - \sqrt{\frac{\varphi p}{(1-p)}}, \quad (3.9)$$

ou

$$Z_1 = 1 - \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}}; \quad Z_2 = 1 + \sqrt{\frac{\varphi p}{(1-p)}}, \quad (3.10)$$

Afin d'assurer une intensité conditionnelle positive, la variable de fragilité ne doit prendre que des valeurs positives. Il faut pour cela se restreindre à $\varphi \leq \frac{1-p}{p}$ pour la solution (3.9) ou $\varphi \leq \frac{p}{1-p}$ pour la solution (3.10). Ainsi, pour une fragilité binaire à valeurs équiprobables ($p = \frac{1}{2}$), il faut $\varphi \leq 1$.

La transformée de Laplace d'une variable binaire égale à Z_1 avec une probabilité p ou Z_2 avec une probabilité $(1-p)$ est :

$$\mathcal{L}_{Bin}(s; \varphi) = p \exp(-sZ_1) + (1 - p) \exp(-sZ_2). \quad (3.11)$$

D'où des dérivées successives :

$$\forall k \in \mathbb{N}^*, \mathcal{L}_{Bin}^{(k)}(s; \varphi) = p(-Z_1)^k \exp(-sZ_1) + (1 - p)(-Z_2)^k \exp(-sZ_2). \quad (3.12)$$

3.2 Echelle de temps par intervalles : le modèle de renouvellement modulé-PV

Dans un premier temps, on se place dans une échelle de temps par intervalles, et l'on considère deux événements successifs. L'objectif est de proposer une méthode d'inférence sur la dépendance entre les deux temps d'attente consécutifs. Pour cela, un modèle de renouvellement modulé est proposé, où le risque de second événement est défini conditionnellement au premier délai. Ce modèle est obtenu par une approximation au voisinage de $\{\varphi = 0\}$ du risque de second événement conditionnellement au premier délai dans un modèle à fragilité, dont la distribution de fragilité appartient à la famille PVF ou est binaire.

3.2.1 Risque de second événement conditionnellement au premier temps d'attente

On note W_1 et W_2 les deux temps d'attente successifs, issus d'un modèle à fragilité (2.33). Le risque de second événement, conditionnellement au premier temps d'attente, s'écrit :

$$\begin{aligned} h_2^*(w|w_1) &= \frac{f_2^*(w|w_1)}{S_2^*(w|w_1)} \\ &= \frac{f_m(w_1, w)/f_{1m}(w_1)}{-\frac{\partial S_m(w_1, w)/\partial w_1}{f_{1m}(w_1)}} \end{aligned} \quad (3.13)$$

$$= \frac{\partial^2 S_m(w_1, w)/\partial w_1 \partial w}{-\partial S_m(w_1, w)/\partial w_1}. \quad (3.14)$$

où $f_m(w_1, w_2)$; $S_m(w_1, w_2)$ sont respectivement la fonction de densité et la fonction de survie conjointes et $f_{1m}(w_1)$ est la fonction de densité marginale pour le premier temps d'attente. Dans un modèle à fragilité, les temps d'attente étant indépendants conditionnellement à la fragilité, la fonction de survie conjointe conditionnelle s'écrit :

$$S(w_1, w_2|u) = \exp\{-u(H_1(w_1) + H_2(w_2))\},$$

où $H_j(\cdot)$ est le risque cumulé conditionnel pour le j-ème temps d'attente ($j = 1, 2$).

Il en découle une fonction de survie conjointe marginale :

$$\begin{aligned} S_m(w_1, w_2) &= E[\exp\{-U(H_1(w_1) + H_2(w_2))\}] \\ &= \mathcal{L}(H_1(w_1) + H_2(w_2)), \end{aligned}$$

où $\mathcal{L}(\cdot)$ est la transformée de Laplace de la distribution de fragilité. La fonction de survie conjointe marginale a donc pour dérivées :

$$\frac{\partial S_m(w_1, w_2)}{\partial w_1} = h_1(w_1)\mathcal{L}'(H_1(w_1) + H_2(w_2)),$$

et

$$\frac{\partial^2 S_m(w_1, w_2)}{\partial w_1 \partial w_2} = h_1(w_1)h_2(w_2)\mathcal{L}''(H_1(w_1) + H_2(w_2)),$$

où $h_j(\cdot)$ est le risque instantané conditionnel pour le j-ème temps d'attente. Finalement, le risque de second événement conditionnellement au premier temps d'attente (3.14) peut s'écrire :

$$h_2^*(w|w_1) = -h_2(w) \frac{\mathcal{L}''(H_1(w_1) + H_2(w))}{\mathcal{L}'(H_1(w_1) + H_2(w))}. \quad (3.15)$$

Par ailleurs, les fonctions de survie marginales pour chacun des deux événements s'écrivent :

$$S_{jm}(w) = E[\exp(-UH_j(w))] = \mathcal{L}(H_j(w)), \quad j = 1, 2.$$

Il en découle une relation entre le risque cumulé marginal $H_{jm}(\cdot)$ et le risque cumulé conditionnel à la fragilité $H_j(\cdot)$:

$$\exp(-H_{jm}(w)) = \mathcal{L}(H_j(w)). \quad (3.16)$$

3.2.2 Approximation dans le cas d'une fragilité PVF

Dans le cas d'une fragilité appartenant à la famille PVF, les dérivées de la transformée de Laplace données par les expressions (3.3) et (3.4) conduisent par (3.15) à l'expression du risque de second événement conditionnellement au premier temps d'attente :

$$h_2^*(w|w_1) = h_2(w) \left\{ \left(\frac{1}{1 + \varphi \frac{H_1(w_1) + H_2(w)}{m+1}} \right)^{m+1} + \varphi \frac{1}{1 + \varphi \frac{H_1(w_1) + H_2(w)}{m+1}} \right\}.$$

Un développement de Taylor au premier ordre au voisinage de $\varphi = 0$ de cette expression donne :

$$h_2^*(w|w_1) = h_2(w) \left[\exp \left\{ (m+1) \ln \left(1 - \frac{\varphi(H_1(w_1) + H_2(w))}{m+1} + o(\varphi) \right) \right\} \right] \quad (3.17)$$

$$\begin{aligned} & + \varphi \left(1 - \frac{\varphi(H_1(w_1) + H_2(w))}{m+1} + o(\varphi) \right) \Big] \\ & = h_2(w) \left[\exp \left\{ (m+1) \left(-\frac{\varphi(H_1(w_1) + H_2(w))}{m+1} + o(\varphi) \right) \right\} + (\varphi + o(\varphi)) \right] \\ & = h_2(w) [1 - \varphi(H_1(w_1) + H_2(w)) + \varphi + o(\varphi)] \\ & = h_2(w) [1 + \varphi\{1 - (H_1(w_1) + H_2(w))\} + o(\varphi)]. \end{aligned} \quad (3.18)$$

L'expression (3.18) ne dépend pas du paramètre m de la distribution la famille PVF et est donc valable pour n'importe quelle distribution de cette famille, d'espérance 1 et de variance φ .

Les risques conditionnels $h_j(w)$ et les risques conditionnels cumulés $H_j(w)$ n'étant pas observables, une relation similaire à (3.18) exprimée en terme de risques marginaux $h_{jm}(w)$ (resp. cumulés $H_{jm}(w)$) doit être définie. Une telle expression peut être obtenue à partir de la relation (3.16) où la transformée de Laplace $\mathcal{L}(\cdot)$ est donnée par l'expression (3.2).

On obtient ainsi :

$$H_j(w) = \frac{m+1}{\varphi} \left\{ \left(1 - \frac{m\varphi}{m+1} H_{jm}(w) \right)^{-\frac{1}{m}} - 1 \right\},$$

et

$$h_j(w) = \left(1 - \frac{m\varphi}{m+1} H_{jm}(w) \right)^{-\frac{m+1}{m}} h_{jm}(w).$$

Au voisinage de $\{\varphi = 0\}$, on a alors :

$$H_j(w) = H_{jm}(w) + o(1), \tag{3.19}$$

et

$$h_j(w) = h_{jm}(w)(1 + \varphi H_{jm}(w) + o(\varphi)). \tag{3.20}$$

En remplaçant les risques conditionnels par leur expression en terme de risque marginal, le développement de Taylor (3.18) devient :

$$h_2^*(w|w_1) = h_{2m}(w) \{1 + \varphi(1 - H_{1m}(w_1)) + o(\varphi)\}. \tag{3.21}$$

Par ailleurs, dans le cas où $m > 0$, le tau de Kendall entre les temps d'attente d'un même sujet pour une fragilité de la famille PVF et en l'absence de covariables peut être calculé à partir de l'expression (2.37). On obtient :

$$\tau_K = (m+1) - \frac{2(m+1)}{\varphi} - \frac{4}{m} \left(\frac{m+1}{\varphi} \right)^2 \exp\left(-\frac{2(m+1)}{m\varphi}\right) \int_1^\infty t^{\frac{m+1}{m}} \exp\left(\frac{2(m+1)}{m\varphi}t\right) dt.$$

Ce tau de Kendall n'est pas valable pour les fragilités qui suivent une distribution de Poisson composée, pour lesquels l'expression (2.37) est problématique à cause de la probabilité non nulle associée à des temps infinis.

3.2.3 Approximation à partir de la copule associée à une fragilité PVF

Dans le cas d'une fragilité distribuée selon une loi gamma d'espérance 1 et de variance φ , il a été mentionné au chapitre 2 que la distribution de survie marginale conjointe pour K temps d'attente s'écrit selon la copule de Clayton (2.39). Dans le cas plus général d'une fragilité distribuée selon une loi de la famille PVF, la fonction de survie conjointe peut aussi être exprimée comme une copule. Les modèles à fragilité et les copules associées ne sont pas équivalents car les fonctions de survie marginales dans les copules ne dépendent pas de la copule choisie pour modéliser la dépendance, tandis que dans un modèle à fragilité les fonctions de survie marginales découlent de la modélisation des fonctions de survie conditionnelles à la fragilité. Dans cette partie, l'on cherche à exprimer le risque de second événement conditionnellement au premier délai dans le cas où la survie marginale conjointe est donnée par la copule correspondant à la famille PVF de distribution de fragilités.

Pour deux temps d'attente, dans le cas d'une fragilité appartenant à la famille PVF, d'espérance 1 et de variance φ , la fonction de survie conjointe s'écrit comme la copule (Hougaard, 2000) :

$$S_m(w_1, w_2) = \exp \left[-\frac{1+m}{\varphi m} \left\{ 1 - \left((1 + \varphi \frac{m}{1+m} \log S_{1m}(w_1))^{-\frac{1}{m}} + (1 + \varphi \frac{m}{1+m} \log S_{2m}(w_2))^{-\frac{1}{m}} - 1 \right)^{-m} \right\} \right], \quad (3.22)$$

Notons que si m tend vers 0, ce qui correspond pour la famille PVF au cas particulier d'une fragilité gamma, la fonction de survie conjointe (3.22) tend vers :

$$S_m(w_1, w_2) = \{S_{1m}^{-\varphi}(w_1) + S_{2m}^{-\varphi}(w_2) - 1\}^{-\frac{1}{\varphi}},$$

qui correspond à la copule de Clayton (2.39) pour deux temps d'attente.

En calculant le risque conditionnel de second événement (3.14) dans le cas où la fonction de survie conjointe est donnée par (3.22), on obtient :

$$\begin{aligned} h_2^*(w|w_1) &= h_{2m}(w) \left(1 - \varphi \frac{m}{1+m} H_{2m}(w_2) \right)^{-\frac{1}{m}-1} \\ &\times \left\{ \left((1 - \varphi \frac{m}{1+m} H_{1m}(w_1))^{-\frac{1}{m}} + (1 - \varphi \frac{m}{1+m} H_{2m}(w_2))^{-\frac{1}{m}} - 1 \right)^{-(m+1)} \right. \\ &\left. + \varphi \left((1 - \varphi \frac{m}{1+m} H_{1m}(w_1))^{-\frac{1}{m}} + (1 - \varphi \frac{m}{1+m} H_{2m}(w_2))^{-\frac{1}{m}} - 1 \right)^{-1} \right\}, \end{aligned}$$

et le développement de Taylor au premier ordre de cette expression donne :

$$\begin{aligned}
h_2^*(w|w_1) &= h_{2m}(w) (1 + \varphi H_{2m}(w) + o(\varphi)) \\
&\quad \times \left\{ \exp \left[-(m+1) \ln \left(\left(1 - \varphi \frac{m}{1+m} H_{1m}(w)\right)^{-\frac{1}{m}} + \left(1 - \varphi \frac{m}{1+m} H_{2m}(w)\right)^{-\frac{1}{m}} - 1 \right) \right] \right. \\
&\quad \left. + \varphi \exp \left[-\ln \left(1 + \frac{\varphi}{1+m} (H_{1m}(w_1) + H_{2m}(w)) + o(\varphi) \right) \right] \right\} \\
&= h_{2m}(w) (1 + \varphi H_{2m}(w) + o(\varphi)) \\
&\quad \times \left\{ \exp \left[-(m+1) \ln \left(1 + \frac{\varphi}{1+m} (H_{1m}(w_1) + H_{2m}(w)) + o(\varphi) \right) \right] \right. \\
&\quad \left. + \varphi \exp \left[-\frac{\varphi}{1+m} (H_{1m}(w_1) + H_{2m}(w)) + o(\varphi) \right] \right\} \\
&= h_{2m}(w) (1 + \varphi H_{2m}(w) + o(\varphi)) \\
&\quad \times \{ \exp [-\varphi (H_{1m}(w_1) + H_{2m}(w)) + o(\varphi)] + \varphi + o(\varphi) \} \\
&= h_{2m}(w) (1 + \varphi H_{2m}(w) + o(\varphi)) (1 - \varphi (H_{1m}(w_1) + H_{2m}(w)) + \varphi + o(\varphi)) \\
&= h_{2m}(w) \{ 1 + \varphi (1 - H_{1m}(w_1)) + o(\varphi) \},
\end{aligned}$$

qui correspond à la relation (3.21) obtenue dans le cas d'une fragilité PVF.

Ainsi, cette approximation du risque de second événement conditionnellement au premier temps d'attente peut être obtenue que l'on modélise le risque conditionnel à la fragilité $h_j(\cdot)$ ou le risque marginal $h_{jm}(\cdot)$. Rappelons-ici que si un modèle à risque proportionnels est supposé pour le risque conditionnel à la fragilité, la proportionnalité n'est pas conservée pour les risques marginaux (cf 2.3.2), et inversement. En revanche, ainsi que le montrent les relations (3.19) et (3.20), les risques marginaux et conditionnels sont équivalents au voisinage de $\varphi = 0$.

3.2.4 Approximation dans le cas d'une fragilité binaire

Dans le cas d'une fragilité binaire, pour Z_1 et Z_2 donnés par les expressions (3.9), les dérivées de la transformée de Laplace données par l'expression (3.12) peuvent être approximées au voisinage de $\{\varphi = 0\}$ par :

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}'(s) &= p(-Z_1) \exp(-Z_1 s) + (1-p)(-Z_2) \exp(-Z_2 s) \\
 &= p(-1) \left(1 + \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}} \right) \exp \left\{ -s \left(1 + \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}} \right) \right\} \\
 &\quad + (1-p)(-1) \left(1 - \sqrt{\frac{\varphi p}{(1-p)}} \right) \exp \left\{ -s \left(1 - \sqrt{\frac{\varphi p}{(1-p)}} \right) \right\} \\
 &= (-1) \exp(-s) \left\{ p \left(1 + \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}} \right) \left(1 - \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}} s + \frac{\varphi(1-p)}{2p} s^2 + o(\varphi) \right) \right. \\
 &\quad \left. + (1-p) \left(1 - \sqrt{\frac{\varphi p}{(1-p)}} \right) \left(1 + \sqrt{\frac{\varphi p}{(1-p)}} s + \frac{\varphi p}{2(1-p)} s^2 + o(\varphi) \right) \right\} \\
 &= (-1) \exp(-s) \left\{ 1 + \varphi \left(-s + \frac{s^2}{2} \right) + o(\varphi) \right\},
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}''(s) &= p(-Z_1)^2 \exp(-Z_1 s) + (1-p)(-Z_2)^2 \exp(-Z_2 s) \\
 &= \exp(-s) \left[p \left(1 + 2\sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}} + \frac{\varphi(1-p)}{p} + o(\varphi) \right) \left(1 - s\sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}} + \frac{s^2}{2} \frac{\varphi(1-p)}{p} + o(\varphi) \right) \right. \\
 &\quad \left. + (1-p) \left(1 - 2\sqrt{\frac{\varphi p}{1-p}} + \frac{\varphi p}{1-p} + o(\varphi) \right) \left(1 + s\sqrt{\frac{\varphi p}{1-p}} + \frac{s^2}{2} \frac{\varphi p}{1-p} + o(\varphi) \right) \right] \\
 &= \exp(-s) \left\{ 1 + \varphi \left(1 - 2s + \frac{s^2}{2} \right) + o(\varphi) \right\}.
 \end{aligned}$$

On en déduit le développement de Taylor pour l'expression du risque de second événement conditionnellement au premier temps d'attente (3.15) :

$$\begin{aligned}
 h_2^*(w|w_1) &= h_2(w) \left[1 + \varphi \left\{ 1 - 2(H_1(w_1) + H_2(w)) + \frac{(H_1(w_1) + H_2(w))^2}{2} \right\} + o(\varphi) \right] \times \\
 &\quad \left[1 - \varphi \left\{ -(H_1(w_1) + H_2(w)) + \frac{(H_1(w_1) + H_2(w))^2}{2} \right\} + o(\varphi) \right] \\
 &= h_2(w) [1 + \varphi \{1 - (H_1(w_1) + H_2(w))\} + o(\varphi)], \tag{3.23}
 \end{aligned}$$

qui est identique à la relation (3.18) obtenue dans le cas des fragilités PVF.

Une relation entre les risques conditionnels cumulés $H_j(w)$ et les risques marginaux cumulés $H_{jm}(w)$ peut être obtenue à partir de l'égalité (3.16) où la transformée de Laplace $\mathcal{L}(\cdot)$ est donnée par l'expression (3.11).

On obtient ainsi :

$$\exp(-H_{jm}(w)) = \exp(-H_j(w)) \left\{ p \exp\left(-H_j(w) \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}}\right) + (1-p) \exp\left(H_j(w) \sqrt{\frac{\varphi p}{1-p}}\right) \right\}.$$

D'où au voisinage de $\{\varphi = 0\}$:

$$\begin{aligned} H_{jm}(w) &= H_j(w) - \ln \left\{ p \left(1 - H_j(w) \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}} + H_j^2(w) \frac{\varphi(1-p)}{2p} + o(\varphi) \right) \right. \\ &\quad \left. + (1-p) \left(1 + H_j(w) \sqrt{\frac{\varphi p}{1-p}} + H_j^2(w) \frac{\varphi p}{2(1-p)} + o(\varphi) \right) \right\} \\ &= H_j(w) - \ln \left\{ 1 + \varphi \frac{H_j^2(w)}{2} + o(\varphi) \right\} \\ &= H_j(w) - \varphi \frac{H_j^2(w)}{2} + o(\varphi), \end{aligned}$$

et

$$h_{jm}(w) = h_j(w)(1 - \varphi H_j(w) + o(\varphi)).$$

Le développement de Taylor (3.23) peut alors s'écrire :

$$\begin{aligned} h_2^*(w|w_1) &= \frac{h_{2m}(w)}{1 - \varphi H_2(w)} [1 + \varphi(1 - H_1(w_1) - H_2(w)) + o(\varphi)] \\ &= h_{2m}(w) \{1 + \varphi(1 - H_1(w_1)) + o(\varphi)\} \\ &= h_{2m}(w) \{1 + \varphi(1 - H_{1m}(w_1)) + o(\varphi)\}, \end{aligned}$$

qui correspond à la relation (3.21) obtenue dans le cas d'une fragilité PVF. Notons que cette relation peut être obtenue de façon similaire dans le cas où les deux modalités Z_1 et Z_2 sont données par (3.10).

Par ailleurs, le tau de Kendall entre les temps d'attente d'un même sujet dans un cas sans covariable avec une fragilité binaire à deux modalités Z_1 et Z_2 peut être calculé à partir de l'expression (2.37). On obtient :

$$\tau_K = p^2 + (1 - p)^2 + 4p(1 - p) \frac{Z_1^2 + Z_2^2}{(Z_1 + Z_2)^2} - 1.$$

Dans le cas où $p = \frac{1}{2}$ et Z_1 et Z_2 sont donnés par (3.9) ou (3.10), on trouve ainsi $\tau_K = \frac{\varphi}{2}$. Dans ce cas, d'après la contrainte $\varphi \leq 1$ pour assurer une fragilité positive (voir partie 3.1.2), la fragilité ne peut pas conduire à un tau de Kendall supérieur à $\frac{1}{2}$, ce qui a été montré dans un autre contexte par Van den Berg (1997).

3.2.5 Définition du modèle

On écrit la fonction de risque de premier événement en fonction du vecteur de covariables \mathbf{X}_i selon un modèle de Cox :

$$h_1^*(w|\mathbf{x}_i) = h_{01m}(w) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i).$$

Le risque de second événement conditionnellement au premier temps d'attente est défini selon l'approximation au voisinage de $\{\varphi = 0\}$ du risque de second événement conditionnellement au premier temps d'attente dans un modèle à fragilité PVF ou binaire (3.21). Au voisinage de $\{\varphi = 0\}$, le terme $[1 + \varphi\{1 - H_{1m}(w_1)\}]$ peut être approximé par $\exp[\varphi\{1 - H_{1m}(w_1)\}]$ et l'expression (3.21) peut ainsi être remplacée par une formulation équivalente qui correspond à un modèle de Cox.

Le risque de second événement serait ainsi défini, en associant un paramètre θ à la covariable dynamique $\{1 - H_{1m}(w_1)\}$, par :

$$h_{i2}^*(w|w_{i1}, \mathbf{x}_i) = h_{02m}(w) \exp [\theta \{1 - H_{1mi}(w_{i1})\} + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i]$$

Cependant, le terme $\{1 - H_{1m}(w_1)\}$ ne peut pas être inclus directement comme covariable du modèle car la fonction de risque cumulé $H_{1m}(\cdot)$ est inconnue dans le

cadre semi-paramétrique dans lequel on se place ici, et doit donc être estimée. L'estimateur de Breslow usuel ne convient pas, car il inclut l'estimation de $\boldsymbol{\beta}$ obtenue sur l'échantillon entier des premiers événements, certains pouvant être postérieurs à W_{i1} pour un sujet i donné. En effet, la covariable dynamique associée à un sujet i : $Z_i(t) = \{1 - I(t \leq w_{i1})\}\{1 - \hat{H}_{1mi}(w_{i1})\}$ doit être prédictible, et pour cela ne doit inclure des informations sur les processus individuels $N_l(t)$ ($l = 1, \dots, N$) que jusqu'au temps t . La prédictibilité est assurée sur le premier intervalle où la covariable $Z_i(t)$ est nulle. Sur le second intervalle, l'estimation $\hat{H}_{1mi}(w_{i1}) = \hat{H}_{01mi}(w_{i1}) \exp(\tilde{\boldsymbol{\beta}}_i)$ est obtenue par un estimateur de Breslow où $\tilde{\boldsymbol{\beta}}_i$ est estimé en utilisant toute l'information jusqu'en w_{i1} mais pas postérieure. En pratique, en considérant que tous les premiers événements postérieurs à w_{i1} sont censurés en w_{i1} , $\tilde{\boldsymbol{\beta}}_i$ est obtenu par maximisation de la log-vraisemblance partielle :

$$\sum_{j/w_{j1} \leq w_{i1}} \delta_{j1} \left[\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_j - \log \left\{ \sum_{l=1}^N I(w_{l1} \geq w_{j1}) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_l) \right\} \right].$$

Finalement, le modèle proposé est défini par les fonction de risques suivantes :

$$\begin{cases} h_{i1}^*(w|\mathbf{x}_i) & = h_{01m}(w) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) \\ h_{i2}^*(w|w_{i1}, \mathbf{x}_i) & = h_{02m}(w) \exp \left[\theta \left\{ 1 - \hat{H}_{1mi}(w_{i1}) \right\} + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i \right], \end{cases} \quad (3.24)$$

où le paramètre θ est associé à la covariable dynamique introduite, et où le risque de base peut être spécifique à chaque événement ou identique pour les deux événements successifs si $h_{01m}(\cdot) = h_{02m}(\cdot)$. Le modèle (3.24) est un modèle de renouvellement modulé (voir chapitre 2, partie 2.5.2), et est appelé par la suite modèle de renouvellement modulé-PV en raison de son lien avec la famille PVF de fragilités.

Le paramètre θ approxime au voisinage de 0 la variance φ du modèle à fragilité correspondant, de fragilité appartenant à la famille PVF ou binaire. Par ailleurs, θ apparaît comme un paramètre d'association entre les deux temps d'attente. En effet, la covariable $Z_i(w_{i1})$ sur le second intervalle correspond à la différence entre le nombre d'événements observés sur le premier intervalle, c'est-à-dire un événement, et le nombre

d'événements attendus sous le modèle. Ainsi, dans le cas $\theta > 0$, une valeur positive (respectivement négative) de la covariable accroît (resp. décroît) le risque du sujet sur son second intervalle, de sorte que W_{i1} et W_{i2} sont corrélés positivement. Par ailleurs, le modèle (3.24) permet des valeurs négatives de θ . Dans ce cas, qui n'est pas compatible avec l'interprétation d'une fragilité partagée, les temps d'attente W_{i1} et W_{i2} sont corrélés négativement.

Le modèle (3.24) étant un modèle de renouvellement modulé, ses paramètres θ et β peuvent être estimés dans le cas où $h_{01}(\cdot) = h_{02}(\cdot)$ par maximisation de la vraisemblance :

$$L(\theta, \beta) = \prod_{i=1}^N \prod_{j=1}^2 \left\{ \frac{\exp \{ \theta z_i(w_{ij}) + \beta^t \mathbf{x}_i \}}{\sum_{l=1}^N \sum_{r=1}^2 I(w_{lr} \geq w_{ij}) \exp \{ \theta z_l(w_{lr}) + \beta^t \mathbf{x}_l \}} \right\}^{\delta_{ij}}. \quad (3.25)$$

Si les risques de base sont spécifiques à chaque événement ($h_{01m}(\cdot) \neq h_{02m}(\cdot)$), la vraisemblance devient :

$$L(\theta, \beta) = \prod_{i=1}^N \prod_{j=1}^2 \left\{ \frac{\exp \{ \theta z_i(w_{ij}) + \beta^t \mathbf{x}_i \}}{\sum_{l=1}^N I(w_{lj} \geq w_{ij}) \exp \{ \theta z_l(w_{lj}) + \beta^t \mathbf{x}_l \}} \right\}^{\delta_{ij}}. \quad (3.26)$$

La validité des estimations obtenues à partir des vraisemblances (3.25) et (3.26) repose sur l'hypothèse que la structure de corrélation entre W_{i1} et W_{i2} est correctement spécifiée. Si W_{i1} et W_{i2} ne sont pas indépendants conditionnellement aux covariables incluses (dont la covariable dynamique), le phénomène de censure dépendante induite pour le second intervalle conduirait à un biais dans les estimations des paramètres (Cook et Lawless, 2007, p184).

L'hypothèse nulle $\{\theta = 0\}$ est l'hypothèse d'indépendance entre W_{i1} et W_{i2} . Elle correspond à l'hypothèse $\{\varphi = 0\}$ du modèle à fragilité. Le test unilatéral de l'hypothèse

nulle versus l'hypothèse alternative $\{\theta > 0\}$ est donc proposé pour tester l'indépendance contre une alternative $\{\varphi > 0\}$ dans le contexte des modèles à fragilité. On utilise pour cela un test de Wald unilatéral à partir de l'estimateur du maximum de vraisemblance de θ . De plus, pour de faibles valeurs de φ , on peut s'attendre à ce que l'estimateur du maximum de vraisemblance pour θ soit peu biaisé pour l'estimation de φ . Dans le cadre d'une estimation de la variance φ , l'estimateur $\hat{\theta}$ retenu pour le paramètre θ est le maximum entre 0 et l'estimateur du maximum de vraisemblance $\hat{\theta}_{ML}$ qui peut être négative. Si une dépendance négative est plausible, θ est estimé par l'estimateur du maximum de vraisemblance $\hat{\theta}_{ML}$ sans contrainte de positivité. Dans ce cas, un test de Wald bilatéral de l'hypothèse $\{\theta = 0\}$ peut être utilisé.

Ici, la covariable dynamique ne vise pas à capturer une augmentation du risque sur le deuxième intervalle. Elle est de moyenne nulle et doit être vue comme une actualisation des connaissances sur le sujet, consécutive au premier événement. Pour cette raison, une stratification du risque sur le rang de l'événement peut permettre de prendre en compte une éventuelle dépendance causale, par exemple le cas d'un risque accru pour le second événement, tout en incluant la covariable dynamique.

Cette méthode est restreinte au cas de deux événements successifs à cause de difficultés théoriques à assurer la prédictibilité de la covariable dynamique lorsque davantage d'événements sont considérés. En effet, la covariable $Z_i(t)$ doit être prédictible selon le temps calendaire. Or l'estimation des risques de base pour les événements postérieurs au premier peut faire intervenir des événements d'autres sujets ultérieurs au temps t . Par ailleurs, l'estimation des distributions marginales pour les événements postérieurs au premier est problématique en présence de censure (chapitre 1, partie 1.3.1).

Les propriétés du modèle de renouvellement modulé-PV sont étudiées par des simulations présentées au chapitre 4 (partie 4.2).

3.3 Echelle de temps calendaire : le modèle dynamique-PV

Dans un second temps, on se place dans une échelle de temps calendaire, et l'on considère un nombre quelconque d'événements successifs.

L'objectif est de proposer une méthode d'inférence sur la variance φ de la fragilité dans un modèle de Poisson mixte, où la fragilité a une distribution appartenant à la famille PVF ou binaire. Le cas où $\{\varphi = 0\}$ correspond au cas où il n'y a pas d'hétérogénéité non observée dans l'échantillon : dans ce cas, en l'absence de dépendance causale entre événements, le passé n'apporte pas d'information sur le risque ultérieur d'événements.

L'idée est ici d'approximer l'intensité dans un modèle à fragilité pour en faire un modèle dynamique avec une covariable simple.

3.3.1 Approximation de l'intensité d'un modèle à fragilité PVF ou binaire

D'après le théorème d'innovation, l'intensité dans un modèle à fragilité est donné par l'expression (2.23), où l'espérance de la fragilité conditionnellement au passé est donnée par l'expression (2.26), et $\mathcal{L}(\cdot)$ est la transformée de Laplace de la distribution de fragilité.

Dans le cas particulier d'une distribution gamma de la fragilité, l'espérance de la fragilité conditionnellement au passé est donné par l'expression (2.29). Dans le cas plus général d'une distribution de la fragilité appartenant à la famille PVF, les dérivées de la transformée de Laplace données par l'expression (3.6) peuvent être approximées au voisinage de $\{\varphi = 0\}$ selon :

$\forall k \in \mathbb{N}^*$,

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}_{PVF}^{(k)}(s; \varphi, m) &= (-1)^k \mathcal{L}_{PVF}(s; \varphi, m) \sum_{j=1}^k a_{k,j}(m) \left(\frac{m+1}{\varphi} \right)^{j-k} \left(\frac{1}{1 + \varphi \frac{s}{m+1}} \right)^{jm+k} \\
&= (-1)^k \mathcal{L}_{PVF}(s; \varphi, m) \sum_{j=1}^k a_{k,j}(m) \left(\frac{\varphi}{m+1} \right)^{k-j} \left(1 - \varphi \frac{s}{m+1} + o(\varphi) \right)^{jm+k} \\
&= (-1)^k \mathcal{L}_{PVF}(s; \varphi, m) \sum_{j=1}^k a_{k,j}(m) \left(\frac{\varphi}{m+1} \right)^{k-j} \left(1 - (jm+k) \varphi \frac{s}{m+1} + o(\varphi) \right) \\
&= (-1)^k \mathcal{L}_{PVF}(s; \varphi, m) \left\{ \frac{a_{k,k-1}(m)\varphi}{m+1} + a_{k,k}(m) \left(1 - (km+k) \frac{\varphi s}{m+1} \right) + o(\varphi) \right\} \\
&= (-1)^k \mathcal{L}_{PVF}(s; \varphi, m) \left\{ a_{k,k}(m) + \varphi \left(\frac{a_{k,k-1}(m)}{m+1} - (km+k) \frac{a_{k,k}(m)s}{m+1} \right) + o(\varphi) \right\}.
\end{aligned}$$

D'après (3.7), les coefficients $a_{k,k}(m)$ sont égaux à 1. L'espérance de la fragilité conditionnellement aux observations passées, donnée par l'expression (2.26), s'écrit alors :

$$\begin{aligned}
E(U_i | \mathcal{F}_t^-) &= \frac{1 + \varphi \left(\frac{a_{N_i(t^-)+1, N_i(t^-)}(m)}{m+1} - (N_i(t^-) + 1) A_i(t) \right) + o(\varphi)}{1 + \varphi \left(\frac{a_{N_i(t^-), N_i(t^-)-1}(m)}{m+1} - N_i(t^-) A_i(t) \right) + o(\varphi)} \\
&= \left\{ 1 + \varphi \left(\frac{a_{N_i(t^-)+1, N_i(t^-)}(m)}{m+1} - (N_i(t^-) + 1) A_i(t) \right. \right. \\
&\quad \left. \left. - \frac{a_{N_i(t^-), N_i(t^-)-1}(m)}{m+1} + N_i(t^-) A_i(t) \right) + o(\varphi) \right\},
\end{aligned}$$

et d'après (3.8), $a_{N_i(t^-)+1, N_i(t^-)}(m) = a_{N_i(t^-), N_i(t^-)-1}(m) + N_i(t^-)(m+1)$, d'où, quel que soit m :

$$E(U_i | \mathcal{F}_t^-) = 1 + \varphi(N_i(t^-) - A_i(t)) + o(\varphi). \quad (3.27)$$

Dans le cas d'une fragilité binaire, pour Z_1 et Z_2 donnés par les expressions (3.9), les dérivées de la transformée de Laplace données par l'expression (3.12) peuvent être approximées au voisinage de $\{\varphi = 0\}$ par :

$$\begin{aligned}
 \forall k \in \mathbb{N}^*, \mathcal{L}_{Bin}^{(k)}(s) &= p(-Z_1)^k \exp(-Z_1 s) + (1-p)(-Z_2)^k \exp(-Z_2 s) \\
 &= p(-1)^k \left(1 + \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}}\right)^k \exp\left\{-s \left(1 + \sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}}\right)\right\} + \\
 &\quad (1-p)(-1)^k \left(1 - \sqrt{\frac{\varphi p}{1-p}}\right)^k \exp\left\{-s \left(1 - \sqrt{\frac{\varphi p}{1-p}}\right)\right\} \\
 &= (-1)^k \exp(-s) \left\{ \left(p + k\sqrt{\varphi p(1-p)} + \frac{k(k-1)}{2}\varphi(1-p) + o(\varphi) \right) \times \right. \\
 &\quad \left(1 - s\sqrt{\frac{\varphi(1-p)}{p}} + \frac{s^2}{2}\frac{\varphi(1-p)}{p} + o(\varphi) \right) + \\
 &\quad \left(1 - p + k\sqrt{\varphi p(1-p)} + \frac{k(k-1)}{2}\varphi p + o(\varphi) \right) \times \\
 &\quad \left. \left(1 + s\sqrt{\frac{\varphi p}{1-p}} + \frac{s^2}{2}\frac{\varphi p}{1-p} + o(\varphi) \right) \right\} \\
 &= (-1)^k \exp(-s) \left\{ 1 + \varphi \left(\frac{k(k-1)}{2} + \frac{s^2}{2} - ks \right) + o(\varphi) \right\}.
 \end{aligned}$$

D'où l'espérance de la fragilité conditionnellement aux observations passées :

$$\begin{aligned}
 E(U_i | \mathcal{F}_t^-) &= \frac{-\mathcal{L}_{Bin}^{(N_i(t^-)+1)}(A_i(t); \varphi)}{\mathcal{L}_{Bin}^{(N_i(t^-))}(A_i(t); \varphi)} \\
 &= \frac{(-1)^{(N_i(t^-)+1)} \exp(-A_i(t)) \left\{ 1 + \varphi \left(\frac{(N_i(t^-)+1)N_i(t^-)}{2} + \frac{A_i(t)^2}{2} - (N_i(t^-) + 1)A_i(t) \right) + o(\varphi) \right\}}{(-1)^{N_i(t^-)} \exp(-A_i(t)) \left\{ 1 + \varphi \left(\frac{N_i(t^-)(N_i(t^-)-1)}{2} + \frac{A_i(t)^2}{2} - N_i(t^-)A_i(t) \right) + o(\varphi) \right\}} \\
 &= 1 + \varphi(N_i(t^-) - A_i(t)) + o(\varphi),
 \end{aligned}$$

qui est identique à l'approximation (3.27) obtenue dans le cas des fragilités appartenant à la famille PVF.

De façon analogue au modèle de renouvellement modulé-PV, $\{1 + \varphi(N_i(t^-) - A_i(t))\}$ est remplacé par un équivalent au voisinage de $\{\varphi = 0\}$: $\exp\{\varphi(N_i(t^-) - A_i(t))\}$. L'intensité dans un modèle de fragilité où la fragilité appartient à la famille PVF ou

est binaire, et où l'on suppose des risques proportionnels par rapport à un vecteur de covariables \mathbf{X}_i peut donc être approximée par :

$$Y_i(t)\alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) \exp\{\varphi(N_i(t^-) - A_i(t))\}.$$

Cette expression correspond à l'équivalent en temps calendaire de l'expression (3.18).

3.3.2 Définition du modèle

On note $Z_i(t) = N_i(t^-) - A_i(t)$. L'intensité :

$$\lambda_i(t) = Y_i(t)\alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i) \exp\{\theta Z_i(t)\}, \quad (3.28)$$

est l'intensité d'un modèle dynamique, désigné par la suite sous le nom de modèle dynamique-PV.

Le processus est modélisé par une intensité qui suit une régression de Cox avec une covariable interne $Z_i(t)$, où $Z_i(t)$ est prédictible. Le modèle (3.28) est un donc cas particulier du modèle d'Andersen-Gill (2.45).

Cependant, dans un cadre semi-paramétrique, l'intensité de base $\alpha_0(t)$ est inconnue, et la covariable interne $Z_i(t)$ n'est donc pas observée et doit être estimée. L'intensité cumulée $A_0(t)$ dans le modèle est conditionnelle à la covariable interne $Z_i(t)$ qui la fait elle-même intervenir, et $A_0(t)$ ne peut donc pas être estimée directement. On procède alors par itérations, avec une alternance entre une étape de calcul de la covariable dynamique et une étape d'estimation.

A l'étape initiale, l'intensité cumulée est estimée par l'estimateur de Nelson-Aalen $\hat{A}_0(t)$ (2.11). Il s'en suit une valeur initiale pour la covariable dynamique :

$$Z_i^{(0)}(t) = N_i(t^-) - \hat{A}_0(t).$$

Les premières estimations des paramètres $\hat{\theta}^{(0)}$ et $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(0)}$ sont obtenues par maximisation de la vraisemblance partielle correspondant au modèle :

$$\lambda_i(t) = Y_i(t)\alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta} \mathbf{x}_i + \theta Z_i^{(0)}(t)).$$

A chaque itération k , l'intensité cumulée pour le sujet i , $A_i(t)$, est estimée par un estimateur de Breslow, en tenant compte des covariables externes \mathbf{X}_i et internes $Z_i^{(k-1)}(t)$, avec les paramètres $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k-1)}$ et $\hat{\theta}^{(k-1)}$ estimés à l'itération précédente :

$$\hat{A}_i^{(k)}(t) = \int_0^{t^-} Y_i(s) \frac{dN.(s)}{\sum_j Y_j(s) \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k-1)} \mathbf{x}_j + \hat{\theta}^{(k-1)} Z_j^{(k-1)}(s))} \exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k-1)} \mathbf{x}_i), \quad (3.29)$$

ce qui conduit à une nouvelle estimation de la covariable dynamique :

$Z_i^{(k)}(t) = N_i(t^-) - \hat{A}_i^{(k)}(t)$. Les estimateurs des paramètres, $\hat{\theta}^{(k)}$ and $\hat{\boldsymbol{\beta}}^{(k)}$, sont alors obtenus à partir du modèle :

$$\lambda_i(t) = Y_i(t) \alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta} \mathbf{x}_i + \theta Z_i^{(k)}(t)).$$

Les itérations se poursuivent en alternant entre estimation de la covariable dynamique et estimation des paramètres du modèle. Par analogie avec l'algorithme EM, la procédure par itérations est stoppée lorsque la différence entre deux log-vraisemblances partielles successives est inférieure à une valeur fixée ε . On considère alors que l'algorithme a convergé. Notons que d'autres critères prenant en compte la stabilité de la covariable dynamique ou des paramètres estimés pourraient être envisagés. Dans la suite, on fixe $\varepsilon = 10^{-6}$, et en l'absence de convergence, la procédure est interrompue après 100 itérations.

Dans le modèle à fragilité, l'intensité cumulée $A_i(t)$ correspond au nombre attendus d'événements sur l'intervalle $[0, t]$ pour un sujet de fragilité 1 qui aurait des caractéristiques externes identiques à celles du sujet i . La covariable dynamique correspond donc à un excès (ou un défaut) d'événements par rapport à ce qui est attendu pour un sujet compte tenu de ses caractéristiques externes, et le paramètre θ peut donc être interprété comme l'effet de ce surplus (ou de ce défaut) d'événements. Si l'on compare au temps t deux sujets ayant les mêmes valeurs observées des covariables externes, un sujet ayant subi un événement supplémentaire a un risque multiplié par $\exp(\theta)$. Notons que cela ne permet pas de déterminer si l'effet de ce surplus est causal, ou lié à l'hétérogénéité, bien que le modèle soit obtenu comme une approximation d'un modèle à hétérogénéité sans

effet causal du passé. Le modèle peut aussi être vu comme un modèle où la covariable $N_i(t)$ est centrée par rapport aux caractéristiques du sujet, ce qui présente une alternative aux covariables dynamiques $\frac{N_i(t)}{t}$ ou $\log(N_i(t))$ utilisées pour éviter un risque d'explosion du modèle quand $N_i(t)$ est covariable.

Un test de Wald sur le paramètre θ peut être employé à partir du modèle final. Ce test peut être unilatéral, pour tester l'hypothèse nulle $\{\theta = 0\}$ contre une alternative $\{\theta > 0\}$, qui est attendue en présence d'hétérogénéité, ou bilatéral. La covariable dynamique étant une fonction du nombre d'événements passés $N_i(t)$, le test peut être vu comme un test de l'indépendance des incréments propre au processus de Poisson, dont une alternative est l'hétérogénéité, et une autre une forme de dépendance causale.

Dans le cadre d'une estimation de la variance φ d'une fragilité, l'estimateur $\hat{\theta}$ retenu pour θ est là encore le maximum entre 0 et l'estimateur du maximum de vraisemblance $\hat{\theta}_{ML}$ qui peut prendre des valeurs négatives. Dans le cas où une dépendance négative est plausible, le paramètre θ est estimé par l'estimateur du maximum de vraisemblance $\hat{\theta}_{ML}$ sans contrainte de positivité. Dans ce cas, un test de Wald bilatéral peut être utilisé.

Par ailleurs, du fait que la variable est centrée par rapport à $A_i(t)$, qui tient compte des caractéristiques du sujets, on peut espérer limiter le phénomène d'absorption de l'effet des covariables fixes par la covariable dynamique, qui a été décrit au chapitre 2 (partie 2.5.3).

Les propriétés du modèle dynamique-PV sont étudiées par des simulations présentées au chapitre 4 (partie 4.3).

3.4 Conclusion

Deux modèles ont été développés, l'un en échelle de temps par intervalles, l'autre en échelle de temps calendaire. Ces modèles incluent une covariable dynamique, obtenue par approximation d'un modèle à fragilité, qui permet dans le cas d'une hétérogénéité entre sujets d'évaluer « la fragilité individuelle ».

Le modèle en échelle de temps par intervalles repose sur une équivalence au voisinage

de $\{\varphi = 0\}$ entre le risque marginal et le risque conditionnel pour chaque événement. En échelle de temps calendaire, la covariable dynamique inclut l'intensité conditionnelle à la fragilité, estimée grâce à un processus itératif similaire à l'algorithme EM utilisé dans le cadre du modèle à fragilité gamma.

Un inconvénient propre à l'approche développée en échelle de temps par intervalles est la difficulté à étendre ce modèle à plus de deux événements. Ce problème ne se pose pas en échelle de temps calendaire, qui est l'échelle de temps naturelle par rapport à la notion de prédictibilité. Par ailleurs, le fait d'utiliser une estimation de l'intensité cumulée $A_i(t)$ sur toute la période $[0, t]$, et non des estimations séparées sur chaque intervalle, permet d'éviter le problème de l'estimation des distributions marginales pour chaque événement. En revanche, un inconvénient qui en découle est que le modèle en échelle de temps calendaire n'est pas stratifié sur le rang de l'événement, et ne permet donc pas de rendre compte d'une dépendance causale qui ne serait pas représentée par la covariable dynamique.

Chapitre 4

Simulations

Dans ce chapitre, une première partie (4.1) est consacrée à la génération de processus d'événements récurrents. Dans ce but, une revue de la littérature des études de simulations est réalisée, et des méthodes de simulations sont décrites pour les différents scénarios considérés. La partie 4.2 est ensuite consacrée à une étude de simulations sur les propriétés du modèle de renouvellement modulé-PV, présenté au chapitre 3, partie 3.2, puis la partie 4.3 présente une étude de simulations sur le modèle dynamique-PV, présenté au chapitre 3, partie 3.3.

4.1 Générer des données d'événements récurrents

Il est couramment admis que dans de nombreuses études cliniques, il existe une hétérogénéité non observée face au risque d'événement, et qu'il peut y avoir par ailleurs une dépendance causale entre événements dans le sens où la survenue d'un événement modifie le risque de survenue des suivants (Box-Steffensmeier et De Boef, 2006). Il est alors naturel, dans des études de simulations destinées à évaluer le comportement des modèles statistiques, de considérer des processus générés selon ces éventualités. Dans un premier temps, une étude de la littérature a été conduite afin de déterminer comment les processus d'événements sont le plus souvent générés. Dans un second, des méthodes de simulations sont présentées pour chaque scénario considéré.

4.1.1 Etudes de simulations dans la littérature

Cette revue des études de simulation a été effectuée à partir de six journaux : *Biometrics*, *Biometrika*, *Computation Statistics and Data Analysis*, *Journal of the American Statistical Association*, *Lifetime Data Analysis* et *Statistics in Medicine*. Elle a été effectuée à partir des sites internet des journaux le 10 octobre 2011, en se concentrant sur les articles publiés après 1996. Au total, 135 articles ont été trouvés qui présentaient les termes « *recurrent events* », « *repeated events* » ou « *repeated failures* », dans le titre ou les mots-clés. Parmi eux, 102 articles présentaient une étude de simulations sur des événements récurrents. La plupart de ces études de simulation s'appuyaient sur des processus d'événements récurrents générés à partir de leur intensité, ou qui pouvaient facilement s'y ramener, et qui pouvaient être classés selon l'échelle de temps, le fait d'introduire de l'hétérogénéité par un effet aléatoire spécifique au sujet, et le fait d'introduire une dépendance causale entre événements. Au total, 92 articles ont pu être classés ainsi. L'étude suivante porte sur ces 92 articles. Les 10 articles restants n'ont pas été classés, par exemple parce que ils ne généraient pas des dates d'événements mais seulement un nombre d'événements par intervalle.

Les résultats sont résumés dans le tableau 4.1, qui classe les articles selon les échelles de temps utilisées, et les types de population (homogène ou hétérogène) considérées, et le tableau 4.2, qui classe les articles selon les échelles de temps considérées, et l'inclusion ou non d'une dépendance causale entre événements dans les processus générés. Chaque article peut apparaître dans plusieurs cases de ces tableaux si plusieurs scénarios sont envisagés par les auteurs dans leurs simulations.

Parmi ces 92 articles, 54 (59%) présentaient uniquement des processus avec un risque de base constant (qui n'exclut pas des covariables dépendantes du temps). Seuls 13 (14%) considéraient des processus dont le risque de base dépendait du temps écoulé depuis l'événement précédent (échelle de temps par intervalles) et 28 (30%) présentaient des processus dont le risque de base dépendait du temps écoulé dans une échelle de temps calendaire. Cette constatation corrobore les observations de Bender *et al.* (2005),

	Homogénéité	Hétérogénéité	Total
Risque de base constant	28 (30%)	62 (67%)	70 (76%)
Echelle par intervalles	8 (9%)	7 (8%)	13 (14%)
Echelle calendaire	12 (13%)	25 (27%)	28 (30%)
Total	38 (41%)	80 (87%)	92

TABLEAU 4.1 – Résultats de la revue de littérature des études de simulations : types de processus générés (scénarios non exclusifs) classés par échelle de temps et type de population (homogène/hétérogène)

	Pas de dépendance	Dépendance entre événements	Total
Risque de base constant	64 (70%)	13 (14%)	70 (76%)
Echelle par intervalles	12 (13%)	3 (3%)	13 (14%)
Echelle calendaire	27 (30%)	2 (2%)	28 (30%)
Total	83 (90%)	14 (15%)	92

TABLEAU 4.2 – Résultats de la revue de littérature des études de simulations : types de processus générés (scénarios non exclusifs) classés par échelle de temps et inclusion ou non d'une dépendance entre événements

qui remarquent que les études de simulations sur des durées de survie présentent peu souvent des risques dépendants du temps. Parmi les articles considérant un risque de base dépendant du temps, 3 articles (Agustin et Pena, 2001; Gonzalez *et al.*, 2005; Han *et al.*, 2007) ont aussi considéré une échelle de temps intermédiaire entre l'échelle de temps calendaire et l'échelle de temps par intervalles : certains événements occasionnaient une « réparation parfaite » qui conduisait à un retour du risque de base à sa valeur initiale, tandis qu'après d'autres événements le temps continuait de s'écouler comme dans une échelle de temps calendaire.

L'hétérogénéité entre sujets était largement considérée : 80 articles (87%) incluaient un effet aléatoire sujet, le plus souvent distribué selon une loi gamma. La dépendance entre événements était plus rarement considérée : seuls 14 articles (15%) envisageaient ce scénario. La dépendance entre événements était alors représentée par une covariable

interne, un risque de base spécifique à chaque événement ou un effet aléatoire spécifique à l'événement.

Par ailleurs, le tableau 4.1 suggère que le cas d'une population hétérogène était moins largement considéré parmi les études générant des processus selon un risque dépendant du temps en échelle par intervalles (dans 7 articles parmi les 13 utilisant cette échelle de temps). Le tableau 4.2 suggère quant à elle que le cas d'une dépendance entre événements était moins considéré dans les études générant un processus selon un risque dépendant du temps en échelle calendaire (dans 2 articles parmi les 28 utilisant cette échelle de temps).

La liste des articles considérés dans cette étude est fournie dans l'annexe B.

4.1.2 Générer un processus d'événements récurrents à partir de son intensité

Les études de simulations décrites dans la partie 4.1.1 portaient sur des processus générés à partir de leur intensité, ou pour lesquels l'intensité correspondante était facilement obtenue. Des modèles de vie accélérée (AFT) étaient parfois utilisés, et correspondent à une intensité non multiplicative pour les covariables. Dans cette partie, on explicite des méthodes possibles pour générer des processus selon les scénarios envisagés. On s'intéresse plus particulièrement aux intensités multiplicatives, proportionnelles pour les covariables.

La première étape est de générer une date de censure C , et éventuellement des covariables externes \mathbf{X} . Il s'agit ensuite de générer les dates des événements successifs jusqu'à la date de censure. Le plus souvent, la censure est simulée selon une distribution uniforme ou exponentielle.

4.1.2.1 Processus canonique dans chaque échelle de temps

Si le risque de base est constant, le processus peut être considéré indifféremment comme un processus de Poisson homogène, ou comme une succession de temps d'attente

exponentiels. Le risque de base constant est le scenario le plus fréquemment considéré dans les études de simulations. Cependant, il est souvent judicieux d'envisager des situations alternatives où le risque de base dépend du temps écoulé selon l'une des deux échelles de temps définies précédemment.

Intensité dépendant du temps en échelle calendaire

Dans une échelle de temps calendaire, le processus le plus simple est le processus de Poisson (2.12). Si l'intensité n'est pas constante, le processus de Poisson est *non homogène*. Le choix le plus courant est de considérer un processus de Weibull, dont l'intensité de base $\lambda_0(t)$ s'écrit :

$$\lambda_0(t) = \lambda \nu t^{\nu-1} \quad (4.1)$$

où λ est un paramètre d'échelle et ν un paramètre de forme. Dans ce cas, l'intensité est croissante si $\nu > 1$ et décroissante si $\nu < 1$.

Un processus de Poisson non homogène peut être généré de plusieurs façons.

Une première méthode consiste à considérer le processus de Poisson comme une succession de temps d'attente indépendants, et s'appuie sur le fait qu'en notant $F_j(\cdot)$ la fonction de répartition du j -ème temps d'attente W_j , alors $F_j(W_j)$ suit une loi uniforme sur $[0; 1]$. Or, $F_j(\cdot)$ est définie par :

$$F_j(w) = 1 - \exp \left(- \int_{T_{j-1}}^{T_{j-1}+w} \lambda(u) du \right), \quad (4.2)$$

ce qui permet de générer W_j de la façon suivante :

1. On pose $T_0 = 0$.
2. Pour le j -ème événement ($j = 1, 2, \dots$), on génère $V \sim \mathcal{U}[0; 1]$.
3. On obtient $W_j = F_j^{-1}(V)$ et $T_j = T_{j-1} + W_j$.
4. On retourne à l'étape 2 pour générer l'événement suivant.

On génère ainsi les événements successifs jusqu'à ce que le temps écoulé depuis T_0 dépasse le délai de censure : le dernier événement généré est alors censuré.

Une limite de cette méthode est qu'elle nécessite que $F_j(\cdot)$, donné par l'expression (4.2), soit inversible analytiquement. C'est le cas pour la distribution de Weibull : pour le modèle (2.12) où l'intensité de base est donnée par (4.1), les temps d'événements générés sont donnés par :

$$T_j = T_{j-1} + W_j = \left(-\frac{\log(1-V)}{\lambda \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X})} + T_{j-1}^\nu \right)^{\frac{1}{\nu}}.$$

Notons que si $V \sim \mathcal{U}[0; 1]$, alors $1-V$ aussi, et $\log(1-V)$ dans l'expression précédente peut donc être remplacé par $\log(V)$.

Si $F_j(\cdot)$ n'est pas inversible, des méthodes numériques peuvent être utilisées pour obtenir W_j tel que $F_j(W_j) = V$.

Une deuxième méthode s'appuie sur un algorithme d'acceptation-rejet, adapté au processus de Poisson non homogènes par Lewis et Shedler (1979). Elle consiste à supposer qu'il existe une valeur $\bar{\lambda}$ telle que $\forall t, \lambda(t) \leq \bar{\lambda}$. On génère T_1^*, T_2^*, \dots , des dates d'événements successifs d'un processus de Poisson homogène de paramètre $\bar{\lambda}$. Cela correspond à générer des temps d'attente successifs exponentiels de paramètre $\bar{\lambda}$. Le processus voulu est alors obtenu de la façon suivante : la date T_j^* est acceptée comme date d'événement avec une probabilité $\frac{\lambda(T_j^*)}{\bar{\lambda}}$. Le processus $N(t)$ incrémenté d'un événement à chaque date acceptée est un processus de Poisson non homogène d'intensité $\lambda(t)$. Plus précisément, l'algorithme suivi est le suivant :

1. On pose $T_0 = 0$ et $T^* = 0$, $j = 1$
2. On génère $E \sim \text{Exp}(\bar{\lambda})$, et on pose $T^* = T^* + E$
3. On génère $V \sim \mathcal{U}[0; 1]$: Si $V \leq \frac{\lambda(T_j^*)}{\bar{\lambda}}$, $T^* = T_j^*$ est la date du j -ème événement.
On itère alors $j = j + 1$, et on retourne à l'étape 2. Si $V > \frac{\lambda(T_j^*)}{\bar{\lambda}}$, T^* n'est pas une date d'événement et on retourne directement à l'étape 2.

Bien qu'il puisse sembler restrictif de considérer l'intensité $\lambda(t)$ comme étant majorée, on s'intéresse en général à des processus d'événements générés sur une période de suivi maximale $[0; \tau]$ sur laquelle l'intensité est bornée.

Cette deuxième méthode est plus longue, et est en général utilisée lorsque la fonction réciproque de la fonction de répartition $F_j(\cdot)$ n'est pas aisément calculable.

Processus en temps par intervalles

En échelle de temps par intervalles, le processus le plus simple est le processus de renouvellement (2.20). Le plus courant est de considérer des temps d'attente qui suivent une distribution de Weibull, ce qui correspond à un risque de base qui augmente ou diminue en fonction du temps écoulé depuis l'événement précédent. Le risque de base s'écrit :

$$h_0(w) = \lambda \nu w^{\nu-1}. \quad (4.3)$$

Les temps d'attente successifs sont alors générés de la même façon que des durées de survie lorsque le risque est dépendant du temps (Bender *et al.*, 2005). La fonction de répartition pour le j -ème temps d'attente dans le cas du processus de renouvellement (2.20) s'écrit :

$$\begin{aligned} F_j(w) &= 1 - \exp \left\{ - \int_0^w h_0(u) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X}) du \right\} \\ &= 1 - \exp \{ -H_0(w) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X}) \}. \end{aligned}$$

Or soit W_j le j -ème temps d'attente, $F_j(W_j)$ suit une distribution uniforme sur $[0; 1]$, donc $\exp \{ -H_0(W_j) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X}) \}$ suit une distribution uniforme sur $[0; 1]$. Le temps d'attente W_j est alors obtenu de la façon suivante : on génère $V \sim \mathcal{U}[0; 1]$, et on prend $W_j = H_0^{-1} \left[-\frac{\log(V)}{\exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X})} \right]$.

De la même manière qu'en échelle de temps calendaire, on génère ainsi les événements successifs jusqu'à ce que la somme des temps d'attente dépasse le délai de censure : le dernier événement est alors censuré.

Dans le cas du risque Weibull (4.3), on obtient ainsi : $W_j = \left(-\frac{\log(V)}{\lambda \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X})} \right)^{\frac{1}{\nu}}$.

Dans le cas où l'on n'a pas de fonction réciproque explicite pour $H_0(\cdot)$, une possibilité est de recourir à des méthodes numériques pour obtenir W_j tel que $H_0(W_j) \approx -\frac{\log(V)}{\exp(\beta^t \mathbf{X})}$. Une alternative est là encore d'utiliser une procédure de type acceptation-rejet : la procédure proposée par Lewis et Shedler (1979) pour les processus de Poisson non homogènes peut être adaptée pour générer des délais univariés à partir de la fonction de risque (Leemis, 2006, p170). Les processus de renouvellements étant constitués de temps d'attente indépendants et identiquement distribués, il suffit alors de générer plusieurs temps d'attente de manière indépendante. On pose \bar{h} un majorant du risque $h(t)$ sur la période de suivi considérée.

La procédure pour chaque temps d'attente W_j est alors la suivante :

1. On pose $W_0 = 0$ et $W^* = 0$
2. On génère $E \sim Exp(\bar{h})$, et on pose $W^* = W^* + E$
3. On génère $V \sim \mathcal{U}[0; 1]$: Si $V \leq \frac{h(W^*)}{\bar{h}}$, $W_j = W^*$ est le temps d'attente généré. Si $V > \frac{h(W^*)}{\bar{h}}$, on retourne à l'étape 2.

De nouveaux temps d'attente sont générés jusqu'à ce que leur somme excède le temps de censure.

4.1.2.2 Simuler une hétérogénéité dans la population

Il a été vu précédemment que l'hétérogénéité ignorée peut être problématique (voir chapitre 1, partie 1.3). Il est donc important dans l'évaluation des propriétés d'une méthode statistique de considérer le comportement de cette méthode en présence d'hétérogénéité. L'étude de la littérature montre par ailleurs que cette situation est envisagée dans la plupart des études de simulations.

L'hétérogénéité est le plus souvent introduite en générant un effet aléatoire sujet U , en général suivant une distribution gamma ou lognormale. Le cas d'une fragilité binaire est rarement considéré, mais peut être intéressant pour représenter par exemple la présence d'un caractère génétique.

En échelle de temps calendaire, en considérant à nouveau une intensité multiplicative pour les covariables, l'intensité individuelle s'écrit :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t)U \exp(\beta^t \mathbf{X}).$$

Il s'agit donc de générer des processus de Poisson avec une intensité spécifique à chaque sujet, ce qui peut être fait comme décrit précédemment.

En échelle de temps par intervalles, il s'agit alors pour chaque sujet d'un processus de renouvellement, avec un risque spécifique au sujet :

$$h(w) = h_0(w)U \exp(\beta^t \mathbf{X}),$$

qui peut être généré comme décrit précédemment.

4.1.2.3 Simuler une dépendance entre événements

L'étude de la littérature a montré que la dépendance entre événements est peu considérée dans les études de simulations. Pourtant, il est souvent réaliste de considérer que la survenue d'un événement altère le risque de survenue de nouveaux événements, comme dans le cas de la sensibilisation lors de troubles bipolaires (voir chapitre 1, partie 1.3.4). Les méthodes statistiques peuvent être affectées par cette dépendance (Metcalf et Thompson, 2006). Il est donc important d'évaluer les propriétés de ces méthodes dans des situations de dépendance entre événement.

Introduire une dépendance entre événements lorsque le risque de base est défini en échelle de temps par intervalles (processus de renouvellement modulé)

Remarquons d'abord qu'un risque de base dépendant du temps en échelle par intervalles constitue une forme de dépendance entre événements, puisque la survenue d'un événement entraîne un retour du risque à sa valeur initiale. Cependant, il est utile de considérer par ailleurs d'autres forme de dépendance : une hypothèse simple est de

considérer que la survenue d'un événement augmente ou diminue le risque de survenue des événements suivants. Une façon simple de simuler ce type de données est de considérer un risque de base spécifique à chacun des événements, qui peut par exemple être accru ou diminué pour chaque événement successif. Ce cas a été considéré notamment par Cook *et al.* (2009); Gonzalez *et al.* (2005) dans leurs études de simulations.

Un exemple simple est de multiplier le risque de base par α^{j-1} , où $j-1$ est le nombre d'événements précédents. Choisir $\alpha < 1$ (resp. $\alpha > 1$) conduit à un risque décroissant (resp. croissant) avec le nombre d'événements passés. Cela correspond à introduire le nombre d'événements passés comme covariable avec un paramètre associé $\ln(\alpha)$.

Certains processus incluant une dépendance entre événements comportent un risque d'explosion (voir chapitre 2, partie 2.5), avec un nombre d'événements qui tend vers l'infini pour un temps t fini. C'est en particulier le cas si le risque s'accroît exponentiellement avec le nombre d'événements. Une solution souvent mise en œuvre est de considérer le risque comme stabilisé après un certain nombre d'événements. En considérant un risque de base Weibull, et un risque stable après K_0 événements (par exemple $K_0 = 4$), le modèle de génération des données sans covariables devient :

$$h_{0j}(w) = \begin{cases} \lambda \nu w^{\nu-1} \alpha^{j-1} & j = 1, 2, \dots, K_0 \\ \lambda \nu w^{\nu-1} \alpha^{K_0} & j > K_0. \end{cases}$$

En supposant un modèle de Cox pour un vecteur \mathbf{X} de covariables externes, le risque associé au j -ème événement s'écrit $h_{0j}(w) \exp(\beta^t \mathbf{X})$. Les temps d'attente successifs peuvent alors être générés selon la méthode d'inversion du risque de base ou la méthode reposant sur l'algorithme d'acceptation-rejet, suggérées dans la partie 4.1.2.1.

Le plus souvent, lorsque l'on s'intéresse à une échelle de temps par intervalles, les covariables dynamiques considérées sont constantes par intervalles et dépendent du passé seulement à travers le nombre ou la durée des intervalles précédents. Les temps d'attente successifs peuvent alors être générés selon la procédure décrite dans la partie 4.1.2.1, avec pour chaque événement un risque de base obtenu à partir des précédents.

Cependant, il est possible de générer des processus plus généraux, pour lesquels la

dépendance s'exprime par des covariables dynamiques non constantes par intervalles. Les méthodes pour générer ce type de processus rejoignent alors les méthodes utilisées en échelle de temps calendaire qui sont détaillées dans la partie suivante.

Introduire une dépendance entre événements lorsque le risque de base est défini en échelle de temps calendaire

En échelle de temps calendaire, introduire une dépendance entre événements se fait le plus souvent par l'intermédiaire de covariables dynamiques dépendants du passé. Un choix naturel est $N(t^-)$, ce qui permet une intensité accrue ou diminuée par les survenues d'événements passés. Ce scénario a par exemple été considéré par Gonzalez *et al.* (2005). Toutefois, un processus d'intensité $\lambda_0(t) \exp\{\varphi N(t^-)\}$, où φ positif, explose systématiquement en temps fini (Gjessing *et al.*, 2010). Une alternative peut être d'introduire comme covariable dynamique induisant la dépendance $\frac{N(t^-)}{t}$ ou $\sqrt{\frac{N(t^-)}{t}}$, pour générer des processus où chaque événement accroît le risque de nouveaux événements, mais cette augmentation s'atténue avec le temps, $\min(N(t^-), K_0)$ pour considérer une stabilisation à partir de K_0 événements, ou encore $\frac{N(t^-) - N(t-u)}{u}$ où $u \leq t$ pour ne considérer que l'histoire récente (sur une durée u), ce qui a été proposé par Elgmati *et al.* (2010).

La procédure par inversion de l'intensité cumulée décrite dans la partie 4.1.2.1 pour les processus de Poisson non homogène peut être utilisée également pour des processus plus généraux dont l'intensité dépend du passé. En effet Cook et Lawless (2007, p30) démontrent que :

$$P(W_j > w | \mathcal{F}_{t_{j-1}^+}) = \exp\left(-\int_{t_{j-1}}^{t_{j-1}+w} \lambda(u | \mathcal{F}_{u^-}) du\right), \quad (4.4)$$

où $\mathcal{F}_{t_{j-1}^+}$ représente l'histoire jusqu'à la survenue de l'événement $j-1$ inclus, ce qui revient à considérer l'intensité comme déterministe sur l'intervalle $[t_{j-1}^+, t_{j-1} + w]$.

On peut donc simuler un processus d'événement défini par une intensité conditionnelle au passé de manière similaire aux processus de Poisson non homogènes par la mé-

thode d'inversion, en générant une loi uniforme pour $F_j(W_j)$ où $F_j(w) = P(W_j \leq w | \mathcal{F}_{t_{j-1}^+})$.

On rappelle que le conditionnement est omis dans la notation de l'intensité : $\lambda(u) = \lambda(u | \mathcal{F}_{u^-})$.

Par exemple, pour générer un processus d'intensité :

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X} + \varphi N(t^-)),$$

on a pour le j -ème temps d'attente :

$$F_j(w) = 1 - \exp\left(-\int_{t_{j-1}}^{t_{j-1}+w} \lambda_0(u) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X} + \varphi(j-1)) du\right).$$

Dans le cas d'une intensité de base Weibull donnée par (4.1), en générant $F_j(W_j) = V \sim \mathcal{U}[0; 1]$, on obtient :

$$T_j = T_{j-1} + W_j = \left(-\frac{\log(1-V)}{\lambda \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X} + \varphi(j-1))} + T_{j-1}^\nu\right)^{\frac{1}{\nu}}.$$

Si l'on considère une stabilisation à partir du K_0 -ième événement, avec une co-variable dynamique $\min(N(t^-), K_0)$, on obtient dans le cas d'une intensité de base Weibull :

$$T_j = T_{j-1} + W_j = \left(-\frac{\log(1-V)}{\lambda \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X} + \varphi(\min(j-1, K_0)))} + T_{j-1}^\nu\right)^{\frac{1}{\nu}}.$$

Plus généralement, une intensité dépendant du temps écoulé en échelle calendaire, du nombre d'événements passés, et du temps écoulé depuis l'événement précédent, qui s'écrirait sous la forme (Cook et Lawless, 2007, p45) :

$$\lambda(t) = \exp(g_0(t) + I(N(t^-) > 0)g_1(t - N(t^-)) + g_2(N(t^-)) + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X}),$$

conduit pour le j -ème temps d'attente à :

$$F_j(w) = \exp\left(-\int_0^w \exp\{g_0(t_{j-1} + u) + I(j-1 > 0)g_1(u) + g_2(j-1) + \boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X}\} du\right). \quad (4.5)$$

Il s'agit ensuite de générer $F_j(W_j)$ suivant une loi uniforme sur $[0; 1]$ et d'obtenir W_j en résolvant (4.5) explicitement ou par des méthodes numériques. Dans le cas des covariables suggérées $\frac{N(t^-)}{t}$ et $\frac{N(t^-) - N(t-u)}{u}$, W_j ne peut pas être obtenu explicitement de manière simple.

Par ailleurs, la procédure d'acceptation-rejet décrite par Lewis et Shedler (1979) pour les processus de Poisson non homogènes a été démontrée comme étant valable pour les processus dont l'intensité dépend du passé par Ogata (1981), et constitue donc une alternative ne nécessitant pas la résolution de (4.4). Dans la procédure décrite dans la partie (4.1.2.1), $\lambda(T^*)$ peut donc dépendre de l'histoire.

Une dernière alternative simple, ne nécessitant ni majorant ni résolution numérique, est de recourir à une approximation discrète. On écrit une partition du temps en intervalles de durée $\Delta t : [k\Delta t, (k+1)\Delta t], k = 0, 1, 2, \dots$. On prend Δt petit, de manière à pouvoir supposer qu'un sujet ne peut pas avoir plus d'un événement par intervalle $[k\Delta t, (k+1)\Delta t]$. On simule alors la survenue d'un événement sur l'intervalle $[k\Delta t, (k+1)\Delta t]$ par une variable binaire avec une probabilité $\lambda_i(k\Delta t)\Delta t$. Puis l'intensité est actualisée pour l'intervalle suivant en fonction des événements survenus. Par exemple, Δt peut correspondre à une journée, et on simule alors chaque jour la survenue ou non d'un événement. Par cette approximation, simuler un processus d'intensité $\lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X} + \varphi \frac{N(t^-)}{t})$, où $\lambda_0(\cdot)$ est exprimé en fonction du temps en jours, revient à considérer que le sujet a un événement le k -ième jour avec une probabilité $\lambda_0(k) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{X} + \varphi \frac{N(k-1)}{k-1})$.

Se placer dans une approximation discrète se justifie car la mesure du temps n'est jamais vraiment continue. Ainsi, dans un jeu de donné, le temps écoulé est typiquement donné en jours, en considérant qu'un sujet ne peut pas subir plus d'un événement par jour. En revanche, ce type de simulations peut être relativement long. Cette dernière méthode a été utilisée pour générer des processus de Polya (figure 2.1).

4.2 Etude par simulations des propriétés du modèle de renouvellement modulé-PV

Des simulations ont été réalisées pour évaluer les propriétés du test d'indépendance associé au modèle (3.24) et de l'estimateur du paramètre d'association θ comme estimateur de la variance φ d'une fragilité, comparées aux propriétés du test usuel reposant sur le modèle à fragilité gamma et de l'estimateur de φ associé. L'estimation de l'effet des covariables a aussi été étudié.

Les estimations de l'effet des covariables, de la vraisemblance marginale, et de la variance φ dans les modèles à fragilité ont été obtenues en utilisant l'option `frailty` de la fonction `coxph` qui fait partie du package R `survival`.

4.2.1 Plan de simulations

Quatre principaux cas ont été considérés :

- Panel A : absence d'hétérogénéité et risque de base commun aux deux événements
- Panel B : absence d'hétérogénéité et risques de base spécifiques à chacun des deux événements
- Panel C : hétérogénéité et risque de base commun aux deux événements
- Panel D : hétérogénéité et risques de base spécifiques à chacun des deux événements

Ce plan de simulations est similaire à celui considéré par Box-Steffensmeier et De Boef (2006).

Les temps d'attente ont été générés selon des modèles à fragilité partagés.

Pour chaque sujet i , un effet aléatoire $U_i = u_i$ était d'abord généré, ainsi qu'une covariable binaire $X_i = x_i$ suivant une loi de Bernouilli de probabilité $p = \frac{1}{2}$.

Les temps d'attente W_{ij} , $j = 1, 2$ étaient alors générés selon des fonctions de risque $h_{ij}(t) = h_{0j}(t)u_i \exp(\beta x_i)$. Pour chaque sujet, un temps de censure était généré selon une distribution uniforme. Les temps d'attente observés étaient alors : $\tilde{W}_{i1} = W_{i1} \wedge C_i$

et si W_{i1} était observé, $\tilde{W}_{i2} = ((W_{i1} + W_{i2}) \wedge C_i) - \tilde{W}_{i1}$.

Les fragilités étaient générées selon des distributions gamma, lognormales, inverses gaussiennes, binaires ou de Poisson composée, d'espérance 1 et de variance φ variant entre 0 et 3, avec un incrément de 0.05. A titre indicatif, dans le cas d'une fragilité gamma et en l'absence de covariables, cela correspond à un tau de Kendall maximal $\tau_K = 0.6$. Le cas où $\varphi = 0$ correspond à une absence d'hétérogénéité. Dans ce cas la fragilité U_i vaut 1 pour tous les sujets.

Dans un premier temps, le risque de base était constant sur chaque intervalle, avec $h_{01}(\cdot) = h_{02}(\cdot) = 1$ dans le cas d'un risque de base commun aux deux événements, et $h_{01}(\cdot) = 1$ et $h_{02}(\cdot) = 2$ dans le cas de risques de base spécifiques. Dans un second temps un risque de base de Weibull a été considéré. Le paramètre de forme était alors $\nu = 0.7$ et le paramètre d'échelle était dans le cas d'un risque de base commun aux deux événements $\lambda = 1$, et dans le cas de risques de base spécifiques $\lambda_1 = 1$ sur le premier intervalle, et $\lambda_2 = 2$ sur le second intervalle.

Dans tous les cas, le paramètre β considéré était égal à 0.4, ce qui correspond à un rapport de risque $\exp(0.4) \approx 1.5$. Dans le cas de temps d'attente exponentiels, la censure était distribuée selon une loi uniforme $[0; 6]$ quand le risque était commun aux deux événements, et $[0; 4]$ lorsque le risque était doublé pour le second événement. Dans le cas de temps d'attente Weibull, la censure était distribuée selon une uniforme $[0; 6]$ que le risque soit commun ou spécifique à chaque événement.

Les tailles d'échantillons considérées étaient $N = 50$, $N = 100$, $N = 200$ et $N = 500$.

Les résultats détaillés ici correspondent à des fragilités gamma, des temps d'attente exponentiels, et des tailles d'échantillon $N = 100$, les autres résultats étant fournis en annexe C.

Les taux de censure obtenus dans le cas d'une fragilité gamma et des temps d'attente exponentiels étaient les suivants : 14% des premiers événements et 16% des seconds événements étaient censurés dans le panel A, 20% des premiers événements et 13% des seconds événements étaient censurés dans le panel B. Pour les panels C et D, ces taux variaient de 10% à 30% selon la valeur de φ . Par exemple, pour $\varphi = 0.2$, les taux de

censure étaient de 17% et 19% dans le panel C, et 24% et 15% dans le panel D. Pour $\varphi = 0.6$, il étaient de 23% et 22% dans le panel C et 31% et 17% dans le panel D.

Pour chaque jeu de données générés étaient estimés les paramètres du modèle correspondant au processus de renouvellement (2.20) et de l'extension de ce modèle stratifiée sur le rang de l'événement, ainsi que d'un modèle à fragilité gamma partagée, et du modèle de renouvellement modulé-PV, chacun avec des risques de base communs ou spécifiques à chaque événement. L'hypothèse nulle d'indépendance était testée dans les modèles à fragilité par le test unilatéral de l'hypothèse $\{\varphi = 0\}$ et dans les modèles de renouvellement modulé-PV par le test unilatéral de $\{\theta = 0\}$. La variance φ dans les modèles à fragilité était estimée, ainsi que le paramètre θ , qui était estimé comme le maximum entre 0 et l'estimateur du maximum de vraisemblance : ces paramètres sont désignés comme « paramètres d'association » dans les tableaux de résultats.

Pour chaque configuration, 1000 jeux de données étaient générés lorsque la taille d'échantillon était de 50 ou 100, et 500 jeux de données étaient générés lorsque la taille d'échantillon était de 200 ou 500. Les moyennes des paramètres estimés $\hat{\beta}$, $\hat{\theta}$, $\hat{\varphi}$, $\hat{\sigma}_{\beta}$ ont été calculées sur ces répliques. La puissance et le risque de première espèce des tests sont ont été calculés pour un risque nominal de 5%.

4.2.2 Résultats

4.2.2.1 Propriétés du test d'indépendance et estimation des paramètres d'association

Les figures 4.1 et 4.2 présentent les résultats obtenus sur des échantillons générés à partir de modèles à fragilité gamma dans le cas d'un risque constant commun aux deux événements. Les figures 4.3 et 4.4 présentent les résultats obtenus sur des échantillons générés à partir de modèles à fragilité gamma dans le cas de risques spécifiques à chacun des deux événements. Des résultats numériques pour $\varphi = 0, \varphi = 0.2, \varphi = 0.6$ sont présentés dans les tableaux 4.3 et 4.4.

Cas d'un risque de base commun aux deux événements

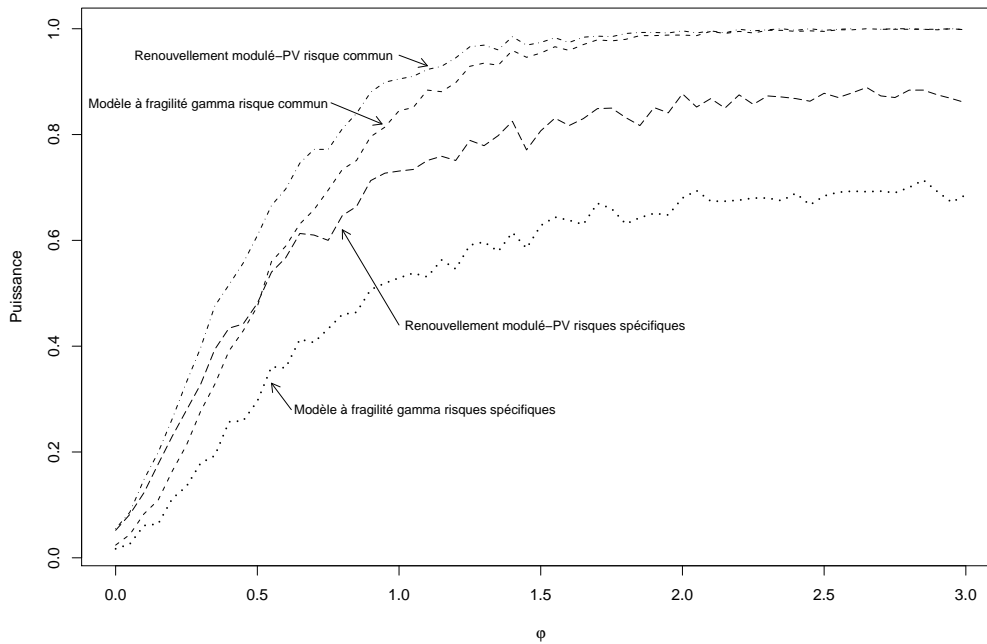


FIGURE 4.1 – Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 100$

La figure 4.1, le panel A du tableau 4.3, et les panels C.1 et C.2 du tableau 4.4 indiquent les taux de rejets pour les quatre tests d'indépendance en fonction de φ . L'erreur de première espèce (cas $\varphi = 0$: tableau 4.3, panel A) pour le test correspondant au modèle renouvellement modulé-PV, à risques communs ou spécifiques, est proche du niveau nominal 5%, tandis que le taux de rejet par le modèle à fragilité gamma supposant des risques communs ou spécifiques est nettement inférieur au risque nominal (2.4% et 1.7% respectivement).

Pour $\varphi > 0$, il apparaît que la puissance du test associé au modèle de renouvellement modulé-PV est améliorée par rapport à la puissance du test associé au modèle à fragilité, que les risques soient supposés communs ou spécifiques à chaque événement. Par exemple, pour $\varphi = 0.6$, la puissance est supérieure de 11 points lorsque les modèles supposent un risque commun aux deux événements, et de 19 points lorsque les modèles

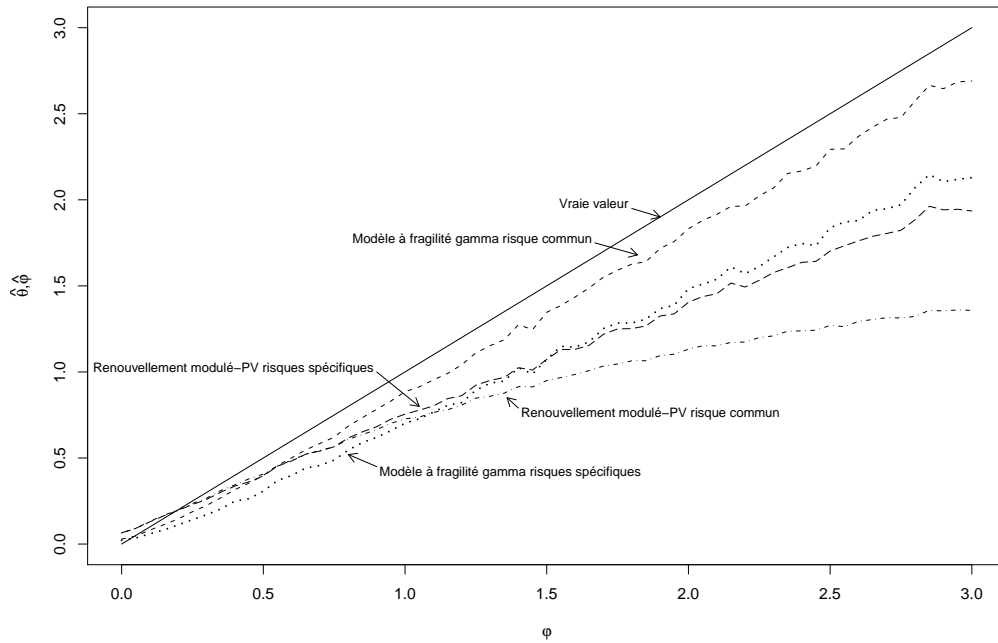


FIGURE 4.2 – Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 100$

supposent un risque spécifique à chaque événement.

Lorsqu'on suppose un risque commun, le modèle de renouvellement modulé-PV et le modèle à fragilité gamma atteignent une puissance proche de 1 aux alentours de $\varphi = 2$, tandis que supposer des risques spécifiques conduit à une puissance qui ne dépasse pas 90% pour le modèle de renouvellement modulé-PV et 70% pour le modèle à fragilité sur l'intervalle de valeurs considéré.

La figure 4.2 représente la moyenne des estimations du paramètre φ obtenues par des modèles à fragilité, et des estimations de θ dans les modèles de renouvellement modulés-PV. Lorsqu'un risque commun est supposé, le modèle de renouvellement modulé-PV fournit une meilleure estimation de φ que le modèle à fragilité gamma jusqu'à $\varphi = 0.55$ (dans un cas sans covariable, cela correspond à un tau de Kendall $\tau_K = 0.22$). L'inverse est vrai pour les valeurs de φ supérieures à 0.55, et l'écart entre les estimations se creuse quand φ augmente. En supposant des risques spécifiques à chaque événement, le modèle

TABLEAU 4.3 – Estimation des paramètres et risque de première espèce sous l’hypothèse nulle $\{\varphi = 0\}$: résultats de simulations pour $N = 100$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
Panel A : pas d’hétérogénéité, risque commun				
Renouvellement risque commun	0.404	0.161	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.403	0.162	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.414	0.168	0.029	0.024
Fragilité gamma risques spécifiques	0.411	0.169	0.022	0.017
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.408	0.164	0.065	0.055
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.406	0.166	0.065	0.052
Panel B : pas d’hétérogénéité, risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.385	0.168	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.397	0.167	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.400	0.177	0.056	0.034
Fragilité gamma risques spécifiques	0.403	0.174	0.019	0.009
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.395	0.169	0.264	0.284
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.399	0.172	0.064	0.039

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de renouvellement sont les écarts-type robustes

de renouvellement modulé-PV fournit une meilleure estimation de φ jusqu’à $\varphi = 1.5$ ($\tau = 0.43$). Pour des valeurs plus élevées de φ , le modèle à fragilité fournit une meilleure estimation, mais l’écart entre ce modèle et le modèle de renouvellement modulé-PV est modéré par rapport à l’écart observé en supposant un risque commun.

Des simulations similaires ont été réalisées pour d’autres tailles d’échantillon. Les figures C.1 et C.2 en annexe représentent les résultats pour $N = 50$. Dans ce cas, le modèle de renouvellement modulé-PV fournit une estimation moins biaisée de φ jusqu’à $\varphi = 0.9$ ($\tau_K \approx 0.31$) en supposant un risque commun, et sur tout l’intervalle de valeurs considérées lorsque les risques sont supposés spécifiques. Les figures C.5 et C.6 représentent les résultats pour $N = 200$. Dans ce cas, le modèle de renouvellement modulé-PV fournissait une estimation moins biaisée de φ jusqu’à $\varphi = 0.35$ ($\tau_K \approx 0.15$) en supposant un risque commun, et jusqu’à $\varphi = 0.55$ ($\tau_K \approx 0.22$) lorsque les risques

TABLEAU 4.4 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité gamma : résultats de simulations pour $N = 100$, $\beta = 0.4$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
Panel C.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.350	0.172	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.349	0.172	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.390	0.190	0.149	0.176
Fragilité gamma risques spécifiques	0.381	0.186	0.111	0.112
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.360	0.168	0.200	0.266
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.360	0.169	0.194	0.242
Panel C.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.280	0.186	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.278	0.183	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.386	0.243	0.515	0.601
Fragilité gamma risques spécifiques	0.366	0.230	0.403	0.367
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.302	0.175	0.493	0.711
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.303	0.177	0.483	0.554
Panel D.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.341	0.180	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.343	0.177	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.403	0.213	0.288	0.270
Fragilité gamma risques spécifiques	0.371	0.190	0.100	0.066
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.360	0.174	0.547	0.741
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.355	0.176	0.202	0.184
Panel D.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.288	0.194	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.284	0.188	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.419	0.280	0.829	0.791
Fragilité gamma risques spécifiques	0.359	0.229	0.355	0.231
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.321	0.182	0.948	0.970
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.310	0.184	0.481	0.449

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de renouvellement sont les écarts-type robustes

étaient supposés spécifiques. Le tableau C.1 présente des résultats pour $\varphi = 0.2$ et $\varphi = 0.6$ lorsque $N = 500$. Pour $\varphi = 0.2$, le modèle de renouvellement modulé-PV permet une meilleure estimation de φ tandis que pour $\varphi = 0.6$, le modèle à fragilité gamma

conduit à la meilleure estimation. Quelle que soit la taille d'échantillon et l'ampleur de l'hétérogénéité considérées, la puissance du modèle de renouvellement modulé-PV est supérieure.

Le cas d'un taux de censure très élevé a été considéré en générant une censure uniforme sur $[0; 2]$, ce qui conduit à un taux de censure de l'ordre de 50% à 60%. Les résultats sont présentés en annexe par les figures C.9 et C.10. Un risque de base Weibull a également été envisagé. Les résultats sont présentés en annexe figures C.13 et C.14. Les conclusions en terme de puissance et d'estimation de φ sont similaires dans ces situations.

Des résultats de simulations sous des distributions alternatives de fragilité sont présentés en annexe C. Le biais négatif dans l'estimation de φ observé pour le modèle à fragilité gamma et le modèle de renouvellement modulé-PV est accru pour une fragilité lognormale ou inverse gaussienne (tableaux C.4, C.6, panels C.1 et C.2) par rapport au cas d'une fragilité gamma, et la puissance est diminuée. Sous ces distributions, le modèle de renouvellement modulé-PV permet à nouveau un gain de puissance, tandis que l'estimation de φ est meilleure qu'avec le modèle à fragilité gamma pour $\varphi = 0.2$, et proche de celle obtenue avec le modèle à fragilité gamma pour $\varphi = 0.6$. Les distributions binaires et de Poisson composée (tableaux C.5, C.7, panels C.1 et C.2) se distinguent par une variance estimée $\hat{\varphi}$ plus élevée, voire nettement sur-estimée, et une puissance accrue par rapport au cas d'une fragilité gamma. L'estimation de φ par le modèle de renouvellement modulé-PV est meilleure ou similaire à celle obtenue par le modèle à fragilité gamma pour les valeurs considérées, et le modèle de renouvellement modulé-PV permet à nouveau un gain de puissance.

Cas d'un risque de base spécifique à chaque événement

La figure 4.3, le panel B du tableau 4.3, et les panels D.1 et D.2 du tableau 4.4 indiquent les taux de rejets pour les quatre tests d'indépendance en fonction de φ . Dans le cas $\{\varphi = 0\}$ (tableau 4.2, panel B), le taux de rejet du test correspondant au modèle à fragilité gamma est légèrement inférieur au risque nominal 5% dans le

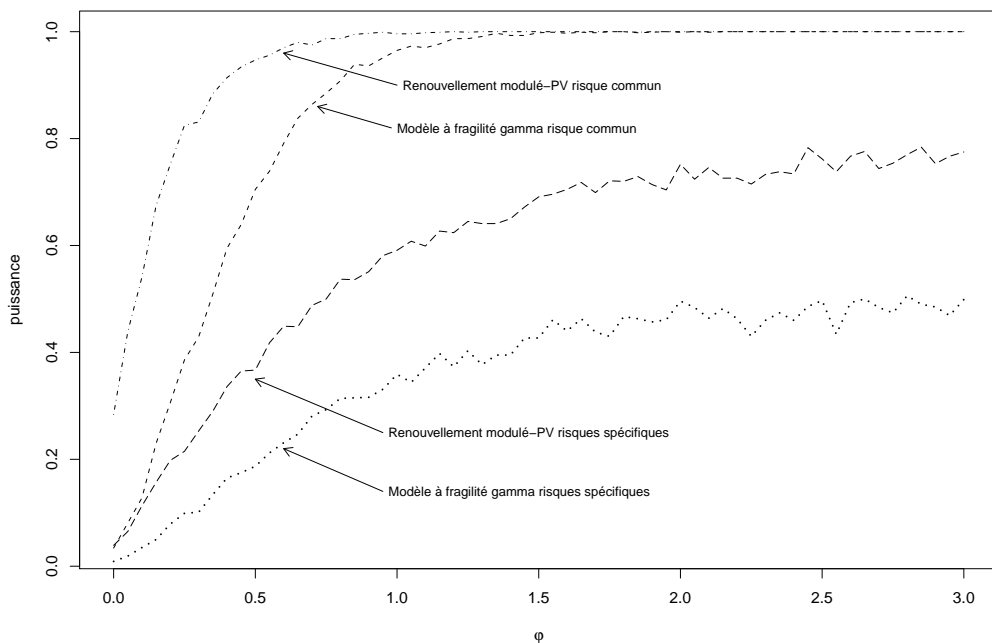


FIGURE 4.3 – Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$

cas où un risque commun est supposé à tort (3.4%), et nettement inférieur au risque nominal en considérant un risque spécifique à chaque événement (0.9%). Le taux de rejet correspondant au modèle de renouvellement modulé-PV avec un risque spécifique à chaque événement est proche de 5% (3.9%), tandis qu'il est largement supérieur lorsqu'un risque commun est supposé (28.4%).

Lorsque $\varphi > 0$, c'est-à-dire en présence d'hétérogénéité, les quatre courbes de puissance (figure 4.3) présentent la même hiérarchie que dans le cas d'un risque commun. En supposant le risque spécifique à chaque événement, la puissance observée du test associé au modèle de renouvellement modulé-PV est supérieure à celle du test correspondant au modèle à fragilité gamma, atteignant pour ces modèles respectivement 75% et 50% pour $\varphi = 2$, et augmentant peu avec φ pour des valeurs supérieures à 2. En supposant le risque commun aux deux événements, la puissance est plus élevée, et cette augmentation est plus prononcée dans le cas du modèle de renouvellement modulé-PV.

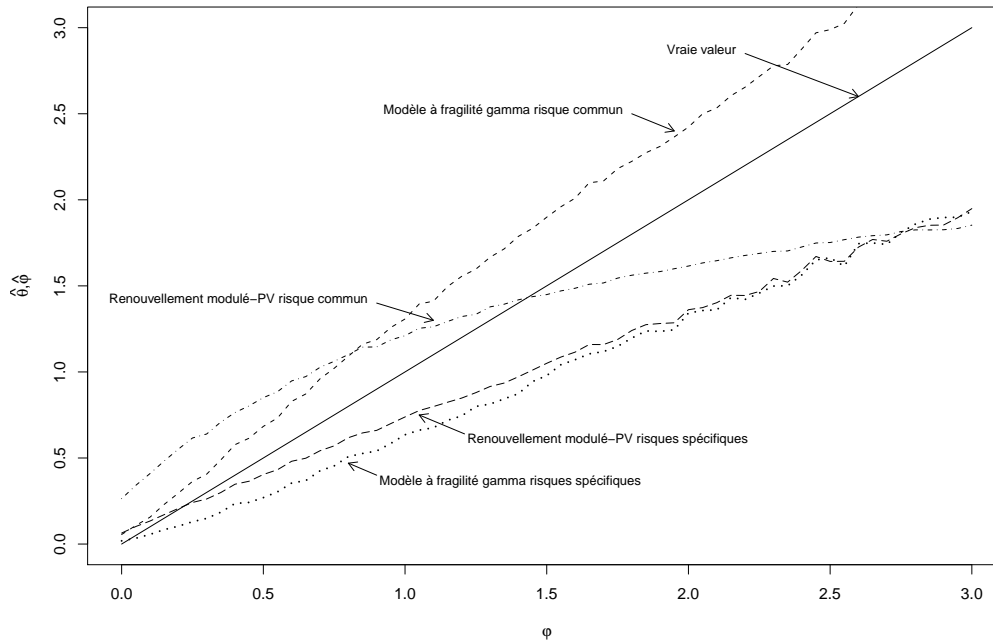


FIGURE 4.4 – Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$

Aux alentours de $\varphi = 1.3$, le test associé au modèle de renouvellement modulé-PV et le test correspondant au modèle à fragilité gamma atteignent une puissance proche de 1.

Les estimations de φ obtenues à partir des différents modèles sont présentées figure 4.4. Il apparaît tout d'abord que, en supposant à tort le risque commun aux deux événements, le modèle à fragilité gamma et le modèle de renouvellement modulé-PV conduisent à des estimateurs biaisés. En supposant le risque spécifique à chaque événement, les deux modèles tendent à sous-estimer φ . Cependant, le modèle de renouvellement modulé-PV présente un biais moindre lorsque φ est entre 0 et 2.5 ($\tau_K = 0.56$), et les deux modèles aboutissent à des estimations similaires pour φ entre 2.5 et 3.

Les figures C.3 et C.4 en annexe représentent les résultats pour $N = 50$. En supposant les risques spécifiques, les deux approches conduisent à une sous-estimation de φ , mais le modèle de renouvellement modulé-PV permet une meilleure estimation que le modèle à fragilité gamma. Les figures C.7 et C.8 représentent les résultats pour $N = 200$.

Dans ce cas, le modèle de renouvellement modulé-PV fournissait une estimation moins biaisée de φ jusqu'à $\varphi = 0.55$ ($\tau_K \approx 0.22$) lorsque les risques sont supposés spécifiques. Le tableau C.1 présente des résultats pour $N = 500$, avec $\varphi = 0.2$ et $\varphi = 0.6$. Pour $\varphi = 0.2$, le modèle de renouvellement modulé-PV permet une meilleure estimation de φ tandis que pour $\varphi = 0.6$, le modèle à fragilité gamma conduit à la meilleure estimation. Quelle que soit la taille d'échantillon et l'ampleur de l'hétérogénéité considérées, la puissance est supérieure avec le modèle de renouvellement modulé-PV.

Des résultats de simulations sous des distributions alternatives de fragilité sont présentés en annexe C (tableaux C.4, C.6, C.5, C.7). Pour toutes les distributions considérées, le fait de supposer à tort un risque commun conduit à une augmentation de la valeur estimée du paramètre d'association, jusqu'à un large biais positif, tandis que le modèle à risques spécifiques présente un biais négatif, et à une augmentation de la puissance. En supposant des risques spécifiques, le modèle de renouvellement modulé-PV permet un gain de puissance par rapport au modèle à fragilité gamma. Pour les valeurs considérées $\varphi = 0.2$ et $\varphi = 0.6$, qui correspondent à une hétérogénéité modérée, le modèle de renouvellement modulé-PV à risques spécifiques permet une meilleure estimation de φ que le modèle à fragilité gamma pour les fragilités lognormale, inverse gaussienne, ou de Poisson composée, tandis que sous une fragilité binaire, φ est à nouveau surestimé.

Les figures C.11 et C.12 en annexe présentent les résultats obtenus pour une censure uniforme sur $[0; 2]$ ce qui correspond à un taux de censure de l'ordre de 60% à 70%. Les conclusions en terme de puissance sont inchangées dans cette situation. Les estimations de φ obtenues par les approches supposant un risque commun sont à nouveau biaisées. Les modèles supposant un risque spécifique à chaque événement sous-estiment le paramètre φ , mais le modèle de renouvellement modulé-PV conduit à un biais moins important que le modèle à fragilité gamma.

Un risque de base Weibull a également été envisagé. Les résultats sont présentés en annexe figures C.15 et C.16. Les conclusions en terme de puissance sont similaires dans cette situation. En supposant à tort le risque commun aux deux événements, le modèle

à fragilité gamma et le modèle de renouvellement modulé-PV conduisent là encore à des estimateurs biaisés. Les modèles supposant un risque spécifique à chaque événement tendent à sous-estimer le paramètre φ , mais le modèle de renouvellement modulé-PV conduit à un biais moins important que le modèle à fragilité gamma jusqu'à $\varphi \approx 1.5$, tandis que l'inverse est vrai pour des valeurs plus élevées de φ .

4.2.2.2 Estimation de l'effet des covariables

Pour chaque situation envisagée, la moyenne des estimations du paramètre β associé à la covariable, et l'écart-type estimé moyen ont été calculés pour les six modèles considérés.

Pas d'hétérogénéité, risque commun aux deux événements (panel A) Les résultats sont présentés dans le tableau 4.3, panel A. L'estimation de β est proche de la vraie valeur 0.4 pour tous les modèles. La variance estimée est légèrement supérieure lorsque les modèles à fragilité ou le modèle de renouvellement modulé-PV étaient utilisés, par comparaison aux modèles de renouvellement. Supposer un risque commun ou spécifique à chaque événement a peu de conséquences sur la variance des estimateurs.

Pas d'hétérogénéité, risque spécifique à chaque événement (panel B) Les résultats sont présentés dans le tableau 4.3, panel B. Les trois approches (modèle de renouvellement, modèle à fragilité, modèle de renouvellement modulé-PV) fournissent une bonne estimation de β lorsque le risque est supposé spécifique à chaque événement, ce qui correspond aux recommandations de Box-Steffensmeier et De Boef (2006). En supposant un risque commun, le modèle de renouvellement et dans une moindre mesure le modèle de renouvellement modulé-PV présentent un léger biais négatif, tandis que le modèle à fragilité gamma fournit une bonne estimation de β .

Hétérogénéité, risque commun aux deux événements (panel C) Les résultats sont présentés dans le tableau 4.4, sous une fragilité gamma de variance $\varphi = 0.2$ (panel

C.1) et sous une fragilité de variance $\varphi = 0.6$ (panel C.2). Le modèle à fragilité gamma permet une bonne estimation de β que le risque soit supposé commun ou spécifique à chaque événement. Le modèle de renouvellement et le modèle de renouvellement modulé-PV sous-estiment le paramètre β , avec un biais croissant avec φ . Pour $\varphi = 0.6$, le biais relatif (biais/vraie valeur) était de 30% pour le modèle de renouvellement et de 25% pour le modèle de renouvellement modulé-PV. Pour chaque approche, les modèles à risque commun et à risque spécifique se comportent de manière similaire.

Hétérogénéité, risque spécifique à chaque événement (panel D) Les résultats sont présentés dans le tableau 4.4, sous une fragilité gamma de variance $\varphi = 0.2$ (panel D.1) et sous une fragilité de variance $\varphi = 0.6$ (panel D.2). Une observation inattendue est que le modèle à fragilité gamma supposant un risque spécifique à chaque événement présente un biais négatif tandis que le modèle supposant un risque commun permet une meilleure estimation de β . En revanche la variance est accrue en supposant un risque commun. Les estimations obtenues à partir du modèle de renouvellement ou du modèle de renouvellement modulé-PV présentent un biais négatif d'autant plus marqué que la variance φ est élevée.

Les résultats de simulations sous des distributions de fragilité lognormale et inverse gaussienne présentent peu de différences par rapport aux simulations sous des modèles à fragilité gamma (tableaux C.4,C.6). Les simulations réalisées sous des fragilités binaire et de Poisson composée indiquent pour ces distributions une sous-estimation du paramètre β un peu plus marquée dans le cas du modèle de renouvellement et dans une moindre mesure dans le cas du modèle de renouvellement modulé-PV.

4.2.2.3 Conclusion de l'étude de simulations

Cette étude de simulations montre que, en supposant des risques spécifiques à chaque événement, le test associé au modèle de renouvellement modulé-PV a un risque de première espèce proche du risque nominal de 5%, tandis que le test associé au modèle à fragilité gamma est plus conservatif. La puissance du test associé au modèle de renou-

vement modulé-PV est nettement plus élevée que celle du modèle à fragilité gamma dans toutes les situations considérées, que le risque soit en réalité commun ou spécifique à chaque événement. Supposer un risque commun lorsque cette hypothèse est vraie aboutit à des résultats similaires, mais supposer à tort un risque commun conduit à une augmentation du risque de première espèce et de la puissance du test associé au modèle de renouvellement modulé-PV. De même, le modèle à fragilité gamma supposant un risque commun à tort a un risque de première espèce et une puissance plus élevés que le modèle supposant des risques spécifiques, même si le risque nominal est préservé. Cela suggère qu'en supposant un risque commun à tort, les modèles « confondent » la spécificité et l'hétérogénéité, rendant ainsi la puissance artificiellement élevée. Dans le cadre d'un test d'homogénéité du risque dans la population, il est donc préférable de s'en tenir aux modèles supposant des risques spécifiques, et le modèle de renouvellement modulé-PV permet dans ce cas un gain de puissance par rapport au modèle à fragilité gamma. L'estimation de la variance φ de la distribution de l'hétérogénéité est améliorée par le modèle de renouvellement modulé-PV pour des valeurs faibles ou modérées de φ , et pour des tailles d'échantillon peu importantes, tandis que l'estimation obtenue par le modèle à fragilité gamma est meilleure dans le cas contraire. Par ailleurs, dans le cadre d'une estimation de l'effet de covariables, le modèle à fragilité gamma à risques spécifiques semble un choix judicieux.

4.3 Etude par simulations des propriétés du modèle dynamique-PV

Des simulations ont été réalisées pour évaluer les propriétés du test de l'hypothèse $\{\theta = 0\}$ associé au modèle dynamique-PV (3.28) et de l'estimateur du paramètre d'association θ comme estimateur de la variance φ d'une fragilité, comparées aux propriétés du test usuel sur l'effet aléatoire dans des processus de Poisson mixtes et de l'estimateur de φ associé. L'estimation de l'effet des covariables a aussi été étudié.

Les estimations de l'effet des covariables, de la vraisemblance marginale, et de la variance φ dans les modèles de Poisson mixtes ont été obtenues en utilisant l'option `frailty` de la fonction `coxph` qui fait partie du package `R survival`.

4.3.1 Plan de simulations

Des processus d'événements récurrents ont été générés selon les intensités suivantes :

$$\lambda_i(t) = u_i \lambda_0(t) \exp(\beta^t x_i) \quad (4.6)$$

$$\lambda_i(t) = u_i \lambda_0 \exp(\beta^t x_i + \gamma \sqrt{\frac{N(t^-)}{t}}) \quad (4.7)$$

$$\lambda_i(t) = u_i \lambda_0(t) \exp(\beta^t x_i + \gamma \min(N(t^-), 3)) \quad (4.8)$$

Le processus (4.6) est un processus de Poisson mixte correspondant au cas d'une hétérogénéité entre sujets. Les processus dynamiques (4.7) et (4.8) introduisent en plus une dépendance entre événements par l'intermédiaire des covariables dynamiques, associées à un paramètre γ .

Pour chaque sujet, un temps de censure était généré selon une distribution uniforme. La covariable binaire $X_i = x_i$ était générée suivant une loi de Bernoulli de probabilité $p = \frac{1}{2}$. Les fragilités $U_i = u_i$ étaient générées selon des distributions gamma, inverses gaussiennes, ou binaires, d'espérance 1 et de variance φ . Les valeurs de φ considérées étaient 0, 0.2, 0.6, 1. Le cas où $\varphi = 0$ correspond à une absence d'hétérogénéité.

L'intensité de base pour les processus (4.6) et (4.7) était soit constante égale à 1, soit de Weibull de paramètres $\lambda = 1$ et $\nu = 0.7$.

Le paramètre β considéré était égal à 0.4. Le paramètre γ associé à la covariable dynamique était égal à 0.05 dans le cas du processus (4.7) et égal à 0.2 dans le cas du processus (4.8). La censure était distribuée selon une loi uniforme $[0; 3]$ ou $[0; 2]$. Il en résultait un nombre moyen d'événements observés entre 1 et 3 selon les cas (ce qui correspond à un nombre moyen d'intervalles à risque par sujets entre 2 et 4 selon

les cas). Le taux d'intervalles censurés correspondant variait de 25% à 35% pour une censure uniforme $[0; 3]$, et était de l'ordre de 45% pour une censure uniforme $[0; 2]$.

Les tailles d'échantillons considérées étaient $N = 50$ et $N = 100$.

Pour chaque jeu de données généré étaient estimés les paramètres du modèle correspondant à un processus de Poisson (2.12), du modèle à fragilité gamma (2.22), et de deux modèles dynamiques : le modèle dynamique-PV (3.28) et un modèle incluant pour covariable dynamique $N(t^-)$, d'intensité :

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta^t x_i + \theta N_i(t^-)). \quad (4.9)$$

Pour chaque configuration, 500 jeux de données étaient générés. Les moyennes des paramètres estimés $\hat{\beta}$, $\hat{\theta}$, $\hat{\varphi}$, $\hat{\sigma}_{\beta}$ ont été calculées sur ces répliques. La puissance et le risques de première espèce des tests ont été calculés pour un risque nominal de 5%.

Les résultats sont détaillés pour des échantillons de taille $N = 50$, une censure uniforme $[0; 3]$, et un risque de base constant. Les autres résultats sont fournis en annexe D.

4.3.2 Résultats

Le modèle dynamique-PV a systématiquement convergé avant la limite fixée à 100 itérations, et le nombre moyen d'itérations avant convergence varie entre 5 et 10 selon les cas.

4.3.2.1 Propriétés du test d'indépendance et estimation des paramètres d'association

Cas d'une hétérogénéité seule : processus (4.6)

Le tableau 4.5 rassemble les résultats obtenus lorsque les données sont générées selon des processus de Poisson mixtes (4.6) pour différentes valeurs de la variance φ de l'effet aléatoire. Pour $\varphi = 0$, c'est-à-dire en l'absence d'hétérogénéité, les erreurs de première espèce des tests associés au modèle à fragilité gamma et aux deux modèles dynamiques

TABLEAU 4.5 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma (4.6) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
$\varphi = 0$				
Poisson risque commun	0.418	0.209	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.417	0.224	0.026	0.024
Modèle dynamique-PV	0.416	0.219	0.026	0.032
Modèle dynamique-N(t^-)	0.431	0.225	0.027	0.030
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.402	0.250	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.401	0.255	0.175	0.416
Modèle dynamique-PV	0.390	0.219	0.111	0.452
Modèle dynamique-N(t^-)	0.349	0.224	0.109	0.450
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.428	0.320	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.426	0.326	0.564	0.924
Modèle dynamique-PV	0.382	0.226	0.208	0.942
Modèle dynamique-N(t^-)	0.309	0.229	0.206	0.944
$\varphi = 1$				
Poisson risque commun	0.392	0.366	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.393	0.384	0.924	0.994
Modèle dynamique-PV	0.319	0.229	0.234	0.994
Modèle dynamique-N(t^-)	0.255	0.231	0.232	0.992

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

(3.28) et (4.9) étaient inférieures au risque nominal de 5%, et ce plus nettement pour le modèle à fragilité gamma (2.4%) que pour les deux autres modèles (3.2% et 3%).

Dans le cas $\varphi > 0$, il apparaît que la puissance du test associé aux modèles dynamiques est améliorée par rapport à la puissance du test associé au modèle à fragilité gamma. Par ailleurs, le test portant sur le coefficient de la covariable dynamique $N(t^-)$ est d'une puissance voisine de celle du test correspondant au modèle dynamique-PV. Entre le test de la fragilité, et le test sur l'effet de la covariable dynamique-PV, la puissance est améliorée de 4 points lorsque $\varphi = 0.2$ et de 2 points lorsque $\varphi = 0.6$. Les trois tests atteignent une puissance voisine de 1 pour $\varphi = 1$.

Le modèle à fragilité gamma et le modèle dynamique-PV conduisent tous deux à une sous-estimation de φ si l'on considère l'estimateur de θ dans le modèle dynamique comme un estimateur de la variance de la fragilité. L'estimation obtenue par le modèle à fragilité gamma est cependant nettement plus proche de la vraie valeur φ de cette variance que l'estimation obtenue par le modèle dynamique-PV. Par ailleurs, l'estimation du coefficient associé à la covariable dynamique $N(t^-)$ est dans tous les cas très proche de l'estimation du coefficient associé à la covariable dynamique dans le modèle dynamique-PV.

Des simulations similaires ont été réalisées pour des échantillons de taille $N = 100$. Les résultats sont présentés en annexe (tableau D.1). Dans ce cas, les trois tests atteignent une puissance voisine de 1 pour $\varphi = 0.6$, le test associé au modèle dynamique-PV étant à nouveau le plus puissant. Le modèle à fragilité gamma fournit là encore une meilleure estimation de φ que le modèle dynamique-PV.

Les résultats supplémentaires présentés en annexe, obtenus dans le cas d'une censure plus précoce (tableau D.2), dans le cas d'une intensité de base Weibull (tableau D.3), et sous différentes distributions de fragilité (tableaux D.5 et D.6) mènent à des conclusions similaires.

Cas d'une hétérogénéité accompagnée d'une dépendance entre événements : processus dynamiques (4.7) et (4.8)

Les tableaux 4.6 et 4.7 présentent les résultats obtenus sous des processus dynamiques (4.7) et (4.8) respectivement. Le processus (4.7) correspond au cas d'une dépendance causale où chaque survenue d'événement augmente le risque, mais où cette augmentation se tasse dans le temps. Le processus (4.8) correspond au cas où les premières survenues d'événements s'accompagnent d'une augmentation du risque, mais où le risque est stabilisé après trois événements. Dans le cas d'une absence d'hétérogénéité ($\varphi = 0$), le taux de rejet de l'hypothèse $\{\theta = 0\}$ dans le modèle dynamique-PV est augmenté par rapport au cas du processus de Poisson mixte, légèrement dans le cas du processus (4.7) avec $\gamma = 0.05$, et plus nettement dans le cas du processus (4.8) avec

TABLEAU 4.6 – Estimation des paramètres et puissance du test d’indépendance sous des processus à covariable dynamique $\sqrt{\frac{N(t^-)}{t}}$ (4.7) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
$\varphi = 0$				
Poisson risque commun	0.412	0.213	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.413	0.223	0.038	0.044
Modèle dynamique-PV	0.411	0.215	0.035	0.046
Modèle dynamique-N(t^-)	0.413	0.220	0.035	0.048
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.434	0.256	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.433	0.259	0.212	0.526
Modèle dynamique-PV	0.417	0.216	0.123	0.566
Modèle dynamique-N(t^-)	0.366	0.221	0.121	0.570
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.422	0.326	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.424	0.332	0.631	0.956
Modèle dynamique-PV	0.364	0.220	0.206	0.956
Modèle dynamique-N(t^-)	0.290	0.223	0.203	0.956
$\varphi = 1$				
Poisson risque commun	0.415	0.377	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.415	0.401	1.063	0.998
Modèle dynamique-PV	0.337	0.223	0.229	0.998
Modèle dynamique-N(t^-)	0.267	0.226	0.228	0.998

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

$\gamma = 0.2$. Dans ce dernier cas le taux de rejet est largement au dessus du risque nominal de 5%, ce qui confirme que le test n’est pas seulement un test d’hétérogénéité mais plus largement un test de l’hypothèse d’indépendance des incréments propre aux processus de Poisson, dont une alternative possible est l’hétérogénéité, une autre la dépendance entre événements. Le taux de rejet du test sur l’effet aléatoire dans le modèle à fragilité est lui aussi augmenté par rapport au cas sans dépendance entre événements, tout en étant inférieur à celui du test proposé. Ainsi, le modèle à fragilité gamma a tendance à interpréter la dépendance causale présente dans les données générées comme une hétérogénéité. Le test sur l’hypothèse $\{\theta = 0\}$ dans le modèle à covariable dynamique $N(t^-)$

TABLEAU 4.7 – Estimation des paramètres et puissance du test d’indépendance sous des processus à covariable dynamique $\min(N(t^-), 3)$ (4.8) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
$\varphi = 0$				
Poisson risque commun	0.480	0.223	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.482	0.225	0.133	0.384
Modèle dynamique-PV	0.474	0.194	0.078	0.388
Modèle dynamique-N(t^-)	0.425	0.200	0.077	0.396
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.491	0.276	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.492	0.281	0.407	0.932
Modèle dynamique-PV	0.459	0.196	0.147	0.940
Modèle dynamique-N(t^-)	0.370	0.200	0.145	0.934
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.471	0.347	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.475	0.370	0.913	1.000
Modèle dynamique-PV	0.389	0.197	0.182	1.000
Modèle dynamique-N(t^-)	0.301	0.200	0.180	1.000
$\varphi = 1$				
Poisson risque commun	0.464	0.404	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.461	0.465	1.433	1.000
Modèle dynamique-PV	0.345	0.198	0.192	1.000
Modèle dynamique-N(t^-)	0.267	0.200	0.191	1.000

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

semble être légèrement plus puissant que le test correspondant au modèle dynamique-PV dans les cas sans hétérogénéité, où la seule violation de l’hypothèse des incréments indépendants vient de la dépendance causale entre événements, et légèrement moins puissant dans les cas où une hétérogénéité existe.

Contrairement au cas d’une hétérogénéité seule, le modèle à fragilité gamma tend à surestimer la variance φ de l’hétérogénéité, très légèrement dans le cas du processus (4.7) avec $\gamma = 0.05$, et très nettement dans le cas du processus (4.8) avec $\gamma = 0.2$. Cette observation confirme que le modèle à fragilité gamma tend à considérer la dépendance causale induite par les processus dynamiques comme une hétérogénéité. A nouveau,

l'estimation du paramètre θ associé à la covariable dynamique est très similaire dans le modèle dynamique-PV et dans le modèle à covariable dynamique $N(t^-)$, et sa valeur est largement inférieure à la variance φ de la fragilité.

Des résultats supplémentaires obtenus dans le cas d'une intensité de base Weibull sous le processus (4.8) sont présentés en annexe (tableau D.4), et mènent à des conclusions similaires.

4.3.2.2 Estimation de l'effet des covariables

Cas d'une hétérogénéité seule : processus (4.6)

Les résultats sont présentés dans le tableau 4.5. Chacun des trois modèles conduit à une estimation de β proche de la vraie valeur 0.4 lorsque $\varphi = 0$. On constate en revanche que les deux modèles dynamiques tendent à sous-estimer β lorsque l'hétérogénéité est importante, avec un biais relatif lorsque $\varphi = 1$ de l'ordre de 20% pour le modèle dynamique-PV, et de l'ordre de 35% pour le modèle à covariable dynamique $N(t^-)$. Ce biais négatif est plus marqué pour le modèle à covariable $N(t^-)$ que pour le modèle dynamique-PV.

La variance de l'estimateur $\hat{\beta}$ associé au modèle à fragilité est la plus élevée des quatre modèles tandis que la variance de l'estimateur dans le cas des modèles dynamiques est nettement plus faible. Il faut noter qu'un estimateur robuste de la variance de l'estimateur $\hat{\beta}$ (2.18) est utilisé dans le cas du modèle correspondant au processus de Poisson, tandis que la variance estimée dans les modèles dynamiques est obtenue à partir de l'estimateur usuel de la variance reposant sur la théorie des martingales. Afin de déterminer si la moyenne des écart-types estimés observée est particulièrement peu élevée pour les modèles dynamiques à cause d'une sous-estimation de ces écart-types ou bien si la variance est effectivement nettement inférieure pour ces modèles, l'écart-type des estimations $\hat{\beta}$ obtenues sur les 500 jeux de données est calculé dans un tableau fourni en annexe (D.7). L'observation des écart-types des valeurs $\hat{\beta}$ estimées sur l'ensemble des jeux de données indique que les deux modèles dynamiques présentent une

variance moindre pour l'estimateur de β que le modèle correspondant au processus de Poisson et le modèle à fragilité. Cependant, l'écart observé pour les deux modèles dynamiques entre moyenne des écart-types estimés sur chaque jeu de données, et écart-type des estimations $\hat{\beta}$ sur l'ensemble des jeux de données, conduit à conclure que la variance de β est effectivement sous-estimée par ces modèles. Dans le cadre d'une inférence sur β , il pourrait donc être préférable de recourir à un estimateur robuste de la variance de $\hat{\beta}$ malgré l'inclusion des covariables dynamiques.

Cas d'une hétérogénéité accompagnée d'une dépendance entre événements : processus dynamiques (4.7) et (4.8)

Les résultats sont présentés dans le tableau 4.6 pour le processus (4.7) et dans le tableau 4.7 pour le processus (4.8). Il apparaît que le modèle correspondant à un processus de Poisson et le modèle à fragilité gamma surestiment β , légèrement dans le cas du processus (4.7) (biais relatif inférieur à 10%), et plus nettement dans le cas du processus (4.8) (biais relatif entre 15% et 20%). Le modèle dynamique-PV surestime aussi β lorsque l'hétérogénéité est inexistante ou faible, tandis que le biais négatif observé en cas d'hétérogénéité seule se retrouve lorsque la dépendance est accompagnée d'une hétérogénéité importante (biais relatif de 15% pour $\varphi = 1$). Le modèle à covariable dynamique $N(t^-)$ conduit à une bonne estimation de β en l'absence d'hétérogénéité et à une sous-estimation de β sinon.

La variance de l'estimateur de β estimée par les modèles dynamiques est là encore inférieure à celle des deux autres modèles, ce qui est en partie dû à une sous-estimation de cette variance, et en partie au fait que l'estimateur $\hat{\beta}$ dans les modèles dynamiques est effectivement moins dispersé.

Conclusion de l'étude de simulation sur le modèle en échelle calendaire

Cette étude de simulations montre que le test sur le paramètre de la covariable dynamique dans le modèle dynamique-PV est légèrement plus puissant que le test de l'effet aléatoire dans un modèle à fragilité gamma en temps calendaire pour tester l'in-

dépendance des incréments contre une alternative d'hétérogénéité. L'amélioration ainsi observée n'est cependant pas aussi importante que le gain que puissance observé pour le modèle en échelle de temps par intervalles. Par ailleurs, ce test a démontré une puissance non négligeable dans le cas d'une alternative de dépendance causale entre événements correspondant à des données générées sous des processus dynamiques. Le taux de rejet de l'hypothèse d'indépendance était élevé également dans le cas du modèle à fragilité gamma, ce qui indique que le modèle « interprète » la dépendance entre événements comme une hétérogénéité. Le test sur le paramètre d'une covariable dynamique $N(t^-)$ s'est révélé avoir des propriétés similaires à celles du test proposé, bien qu'il soit légèrement moins puissant contre les alternatives d'hétérogénéité et plus puissant contre les alternatives de dépendance causale entre événements.

Dans le cas d'une alternative d'hétérogénéité, le modèle dynamique-PV ne permettait en revanche pas d'obtenir une bonne estimation de la variance φ de la fragilité, contrairement au modèle à fragilité gamma.

Concernant l'estimation de l'effet d'une covariable externe, le modèle incluant $N(t^-)$ comme covariable dynamique s'est avéré sous-estimer β en présence d'hétérogénéité importante, ce qui n'était pas le cas du modèle correspondant à un processus de Poisson, ni du modèle à fragilité gamma. Ceci illustre une remarque faite au chapitre 2, dans la partie 2.5.3 sur le fait que les covariables dynamiques ont parfois tendance à « absorber » une partie de l'effet des covariables externes. C'est aussi le cas pour le modèle dynamique-PV, mais dans une moindre mesure : le fait de prendre comme covariable le surplus d'événements par rapport au nombre d'événements attendus étant données les valeurs prises par les covariables pour le sujet considéré plutôt que le seul nombre d'événements passés semble permettre dans une certaine mesure d'éviter ce phénomène.

Par ailleurs, en présence de dépendance entre événements, le modèle correspondant à un processus de Poisson, le modèle à fragilité gamma, et dans une certaine mesure le modèle dynamique-PV tendent à sur-estimer β . Ceci peut s'expliquer par le fait que, dans cette situation, le paramètre $\beta = 0.4$ ayant servi à générer les données correspond à un effet direct selon la terminologie utilisée dans la partie 2.5.3. Pour les modèles dans

lesquels l'augmentation du risque liées aux événements passés n'est pas modélisée, un effet indirect vient s'ajouter l'effet direct, conduisant à une valeur estimée du paramètre β plus élevée. C'est le cas dans une certaine mesure pour le modèle dynamique-PV, qui rapporte le nombre d'événements passés au nombre d'événements attendus sur la période, et ne correspond donc pas à une intensité accrue d'événement en événement.

Cela rend difficile de proposer des recommandations générales pour l'estimation de l'effet de covariables dans le cadre d'une modélisation en échelle de temps calendaire. En effet, en présence d'hétérogénéité, les modèles dynamiques tendent à sous-estimer cet effet, tandis qu'en présence de dépendance causale les modèles non dynamiques tendent à surestimer cet effet, ou plus exactement à y ajouter un effet indirect. Or, il est particulièrement difficile, en échelle de temps calendaire, de distinguer l'hétérogénéité de la dépendance causale.

Chapitre 5

Applications

5.1 La cohorte SEROCO : stades de l'infection par le VIH



FIGURE 5.1 – Les stades de l'infection par le VIH

Les patients infectés par le VIH peuvent être classés en trois catégories cliniques (Centers for Disease Control and Prevention, 1992), représentées par la figure 5.1 :

- La catégorie A correspond au stade asymptomatique de l'infection
- La catégorie B correspond à des manifestations mineures d'immunodéficience
- La catégorie C correspond à des manifestations majeures d'immunodéficience qui définissent le stade du SIDA.

La liste des pathologies correspondant à chaque catégorie est fournie en annexe E. Cette classification est hiérarchique dans la mesure où un sujet de catégorie B ou C ne revient pas dans la catégorie précédente à la disparition des symptômes.

Deux événements successifs sont considérés dans une étude de Belanger *et al.* (1997) : le passage de l'infection (entrée dans la catégorie A) à la catégorie B, puis le passage de la catégorie B à la catégorie C. Leur étude porte sur un sous-échantillon de 393 sujets séropositifs de la cohorte SEROCO, de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS), suivie jusqu'en novembre 1994. Les sujets sélectionnés étaient les sujets avec une date d'infection raisonnablement connue (intervalle inférieur à deux ans entre la dernière sérologie négative et la première sérologie positive), en excluant les sujets dont le premier événement répertorié était de catégorie C. L'âge à l'infection est le facteur de risque le plus connu de progression au stade du SIDA. Cette étude porte sur l'effet de l'âge sur le passage à la catégorie B et au stade SIDA. L'effet de l'âge sur le risque de progression à la catégorie B et sur le risque de progression à la catégorie C était analysé par deux modèles de Cox séparés. Les résultats montraient que l'effet de l'âge à l'infection, ajusté sur les autres facteurs de risque considérés, était non significatif pour la progression à la catégorie B, avec un rapport de risque pour un incrément de 10 ans de l'âge de 1.09 ($IC_{95\%} = [0.89; 1.36]$, $p = 0.39$), tandis qu'il était significatif et important pour le passage de la catégorie B à la catégorie C avec un rapport de risque pour un incrément de 10 ans de l'âge de 1.97 ($IC_{95\%} = [1.37; 2.79]$, $p < 0.001$).

Les résultats présentés ici concernent une actualisation de la cohorte SEROCO, suivie jusqu'en janvier 1996. Cette analyse porte sur 597 sujets, incluant les 393 sujets considérés dans l'étude de Belanger *et al.* (1997). Les sujets ont été sélectionnés selon les mêmes critères. La date de point pour l'analyse était le 1^{er} janvier 1996, car la multithérapie s'est répandue après cette date. Parmi les 597 sujets considérés, 137 ont bénéficié d'une multithérapie avant 1996. Pour ces sujets, la date de début du traitement par multithérapie était considérée comme une date de censure. Un événement déterminant le passage à la catégorie B a été répertorié chez 234 sujets, et un événement déterminant le passage à la catégorie C a été répertorié chez 107 sujets.

Dans la mesure où les deux événements successifs sont différents, les modèles étaient exprimés en échelle de temps par intervalles, avec des risques spécifiques à chaque

événement. Par ailleurs, les coefficients des covariables pouvaient être différents pour les deux transitions. Ainsi, un premier risque est modélisé pour le passage de l'infection à la catégorie B, puis un second risque est modélisé pour le passage de la catégorie B à la catégorie C.

Trois modélisations ont été comparées :

- un modèle de Cox pour chacun des deux événements.
- un modèle à fragilité gamma où le risque et les effets covariables étaient spécifiques à chaque transition, mais les deux transitions partageaient la fragilité individuelle : ce modèle est obtenu en introduisant une interaction entre chaque covariable et la transition.
- un modèle de renouvellement modulé-PV où le risque et les effets covariables étaient spécifiques à chaque transition : ce modèle correspond à des modèles de Cox séparés pour chacun des deux événements ; pour le deuxième délai, la covariable dynamique est calculée à partir du premier intervalle de la manière décrite dans le chapitre 3.

Le modèle de renouvellement modulé-PV était utilisé sans contrainte de positivité sur le paramètre θ , et avec un test associé bilatéral, dans la mesure où une corrélation négative ne pouvait être exclue d'emblée.

Comme dans l'étude de Belanger *et al.* (1997), les covariables incluses dans les modèles étaient l'âge, les préférences sexuelles, le taux de CD4+ et le genre, et les modèles étaient stratifiés sur le caractère symptomatique ou non de l'infection primaire. De plus, les modèles étaient à entrées retardées pour tenir compte du phénomène de troncature à gauche : en effet, les sujets inclus dans la cohorte sont séropositifs, et la date d'origine (la date d'infection) est donc antérieure à la date d'entrée dans l'étude.

Les résultats sont présentés dans la table 5.1. Le modèle à fragilité gamma conduit à une variance de la fragilité estimée inférieure à 10^{-6} ($p = 0.50$). Le paramètre θ de l'approche proposée est estimé égal à -1.72 ($p = 0.01$), ce qui indique une corrélation négative significative entre les deux délais.

Les rapports de risque associés à un incrément de dix ans de l'âge à l'infection

pour la progression à la catégorie B et à la catégorie C sont estimés par les différents modèles, ajustés sur les autres covariables. Les trois modèles conduisent à des résultats semblables : les rapports de risque estimés sont proches de 1 et non significatifs pour la progression à la catégorie B, ce qui corrobore les résultats de l'étude de Belanger *et al.* (1997) ($RR = 1.09, p = 0.39$). Les rapports de risque pour la progression à la catégorie B sont identiques entre le modèle de Cox et l'approche proposée puisque les deux modèles définissent la même fonction de risque pour le premier délai. Concernant la progression de la catégorie B à la catégorie C, les trois modèles conduisent à des résultats là encore très similaires sur l'effet de l'âge. Le rapport de risque dans le modèle de renouvellement modulé-PV est très légèrement réduit par rapport au modèle de Cox (1.26 versus 1.27). Les estimations obtenues sont inférieures à celles de l'étude antérieure ($RR = 1.97, p < 0.001$), mais sont significatives au risque 5%.

TABLEAU 5.1 – Cohorte Seroco : Rapports de risque de progression associés à un incrément de 10 ans de l'âge à l'infection estimés* à partir d'un modèle de Cox, à fragilité gamma et par l'approche proposée, et paramètres d'association entre délais

Modèle	Progression				Paramètres d'association ; p-value
	De l'infection à la catégorie B		De la catégorie B à la catégorie C		
	RR (IC95%)	p-value	RR (IC95%)	p-value	
Cox	1.06 (0.92-1.22)	0.41	1.27 (1.03-1.55)	0.02	
Fragilité gamma	1.06 (0.92-1.22)	0.41	1.27 (1.04-1.63)	0.02	$\hat{\varphi} = 10^{-6}; p = 0.500$
Renouvellement modulé-PV	1.06 (0.92-1.22)	0.41	1.26 (1.03-1.54)	0.03	$\hat{\theta} = -1.72; p = 0.007$

* Rapports de risque estimés après ajustement sur les préférences sexuelles, le genre, le taux de CD4+ et stratification sur l'infection primaire symptomatique

Cette étude est un exemple de situation de deux événements de types différents, ce qui est pris en compte par un risque de base et des coefficients de covariables différents entre les deux événements. Dans ce cas, le premier modèle, définissant chacune des deux intensités comme un modèle de Cox en fonction du temps en échelle de temps par intervalles correspond à un modèle multi-états semi-Markovien, dans la mesure

où le risque ne dépend que de l'état (la catégorie actuelle) et du temps écoulé dans cet état. L'utilisation des modèles à fragilités dans ce cadre est récente (Putter et van Houwelingen, 2011).

Les résultats obtenus illustrent le cas d'une association négative entre deux délais successifs, ce qui n'a pas d'interprétation dans un cadre de modèle à fragilité. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que les événements déterminants le passage à la catégorie B ne sont pas toujours bien répertoriés, car les symptômes sont relativement légers. Par conséquent, le délai observé entre la date d'infection et la progression à la catégorie B peut être plus long que sa vraie valeur, et le délai considéré entre la progression à la catégorie B et la progression à la catégorie C est alors sous-évalué. La classification en catégorie B / catégorie C est d'ailleurs moins utilisée depuis quelques années, et ces résultats ne sont pas en la faveur de cette classification.

5.2 L'essai FFCD 2000-05 : Progressions et toxicités récurrentes chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique

On s'intéresse ici à un essai randomisé comparant deux stratégies thérapeutiques en plusieurs lignes pour le traitement du cancer colorectal métastatique, l'essai FFCD2000-05 conduit par la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. L'analyse principale de l'essai reposait sur la survenue d'une première progression ou du décès, séparément pour chaque ligne. Dans ce cadre, une analyse complémentaire est proposée qui s'intéresse à la survenue des progressions et toxicités répétées.

5.2.1 L'essai FFCD 2000-05

5.2.1.1 Présentation de l'essai

Un des traitements de référence du cancer colorectal métastatique est une association de 5-Fluorouracil et leucovorine (LV5FU2), combinée à de l'oxaliplatine (régime FOLFOX) ou à de l'irinotécan (régime FOLFIRI) pour en améliorer l'efficacité. Pourtant, la question de savoir s'il est bénéfique d'administrer une des combinaisons FOLFOX ou FOLFIRI en traitement d'attaque est source de débats, à cause d'une toxicité accrue par rapport au LV5FU2 seul (De Gramont *et al.*, 2000; Douillard *et al.*, 2000; Goldberg *et al.*, 2004; Tournigand *et al.*, 2004).

L'essai FFCD 2000-05 est un essai randomisé de phase III, incluant 410 patients, et comparant l'efficacité d'une stratégie consistant à administrer du LV5FU2 en première ligne, puis le régime FOLFOX en deuxième ligne et le régime FOLFIRI en troisième ligne (bras séquentiel) à une stratégie consistant à administrer le régime FOLFOX d'emblée suivi du régime FOLFIRI puis d'une troisième ligne au choix de l'investigateur (bras combiné).

5.2.1.2 Patients et méthodes

Les patients inclus dans l'essai devaient vérifier plusieurs critères d'inclusion. Ils devaient présenter des métastases d'un adénocarcinome du côlon ou du rectum histologiquement prouvé, non traitables chirurgicalement et évaluables selon les critères OMS. En revanche, ils ne devaient pas présenter de métastases du système nerveux central. Ils devaient ne pas avoir reçu de chimiothérapie autre qu'une chimiothérapie adjuvante datant d'au moins 6 mois. Ils devaient être âgés de 18 ans à 75 ans et avoir un indice d'état général OMS (annexe F.1) inférieur ou égal à 2, c'est-à-dire être alités moins de 50% du temps de veille. Les patients devaient avoir rempli le questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ C30 et signé un consentement éclairé. La liste exhaustive des critères d'inclusion et d'exclusion est disponible en annexe F.2.

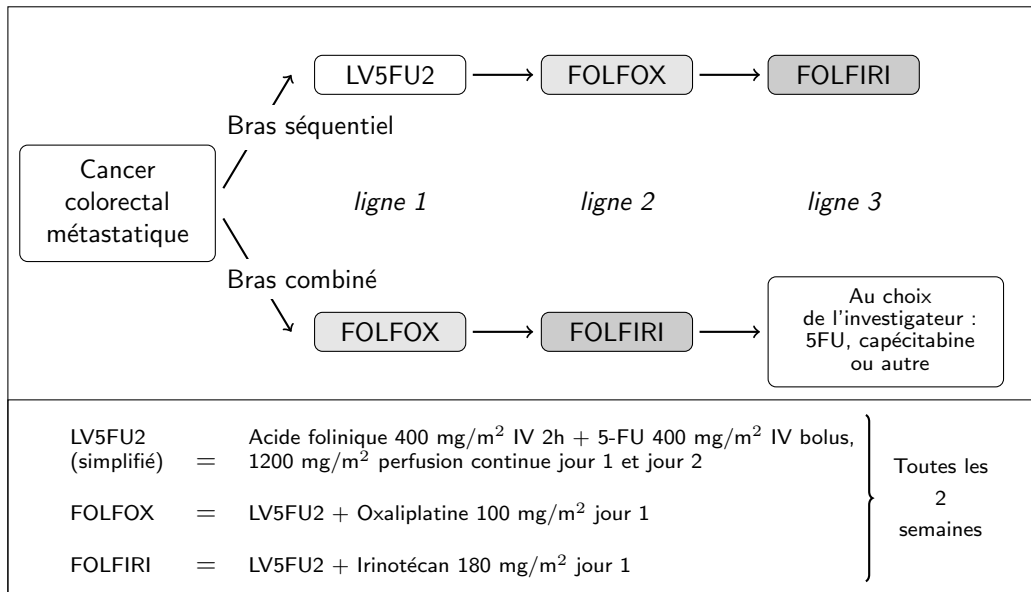


FIGURE 5.2 – Les stratégies thérapeutiques

5.2.1.3 Plan expérimental et traitement

Les patients étaient randomisés entre un bras *séquentiel* et un bras *combiné*. Dans le bras séquentiel, le traitement de première ligne était l'association 5FU et leucovorine (LV5FU2) seule, en seconde ligne le LV5FU2 était combiné à de l'oxaliplatine (FOLFOX) puis à de l'irinotécan en troisième ligne (FOLFIRI). Dans le bras combiné, le traitement de première ligne était d'emblée une combinaison FOLFOX et le traitement de seconde ligne une combinaison FOLFIRI (Figure 5.2). Dans ce bras, la capécitabine était recommandée en traitement de troisième ligne, mais d'autres choix étaient autorisés. En particulier, il a été possible de recourir à du cetuximab seul ou combiné à de l'irinotécan à partir du moment où ce traitement est devenu disponible en France.

Dans les deux bras, les patients poursuivaient leur traitement jusqu'à ce qu'une progression (augmentation de plus de 25% de la taille d'une lésion ou apparition d'une nouvelle lésion), ou une toxicité inacceptable, survienne. Le traitement de la ligne suivante était alors entrepris, éventuellement avec des réductions de dose en cas de changement de ligne pour toxicité. En cas de réponse complète ou de résection des métastases après

une réponse importante, le traitement était poursuivi pendant six mois. En l'absence de récurrence durant les six mois, le traitement était interrompu, le patient restant dans l'essai. Si la maladie récidivait dans les six mois suivants, le traitement de la ligne suivante était entrepris. Si la récurrence intervenait plus de six mois après, le traitement était repris dans la même ligne.

Le passage d'une ligne de traitement à une autre était donc principalement déterminé par l'échec du traitement (la progression) ou l'impossibilité de poursuivre le traitement en cours (la toxicité). Les pauses thérapeutiques étaient autorisées en cas de traitement prolongé et de contrôle de la maladie (réponse partielle ou stabilité). Pour la reprise du traitement, les mêmes règles s'appliquaient que pour une réponse complète.

L'évaluation des progressions et réponses était faite selon les critères de l'OMS (annexe F.3). L'évaluation des toxicités suivait les critères de toxicité NCI-CTC (US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) version 2.

5.2.1.4 Résultats descriptifs et de l'analyse principale de l'essai (Ducreux *et al.*, 2011)

Quatre cent dix patients ont été randomisés entre Février 2002 et 2006, dans 53 centres. La date de point pour l'analyse était le 1^{er} Janvier 2007. Parmi ces 410 patients, 306 (75%) ont reçu la seconde ligne de traitement prévue (76% dans le bras séquentiel et 73% dans le bras combiné), et 203 (50%) ont reçu la troisième ligne. Le suivi médian (proche de 35 mois) était similaire dans les deux bras, et 322 patients (79%) étaient décédés à la date de point.

L'analyse de la survie sans progression (PFS1) était en faveur du bras combiné ($RR = 0.70$, $IC95\% = [0.57; 0.85]$, $P < 0.001$).

Le critère principal de l'essai était la survie sans progression après la seconde ligne (PFS2). Ce critère considérait comme événements la première progression survenant à partir du début de la seconde ligne ou le décès, ou la survie sans progression (PFS1) pour les patients qui ne recevaient pas de seconde ligne. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur ce critère ($RR = 0.95$, $IC95\% = [0.77; 1.16]$, $P = 0.63$).

L'analyse principale n'a pas non plus permis de montrer de différence en terme de survie globale (RR= 1.02, IC95% = [0.82; 1.27], $P = 0.85$), ni en terme de survie sans progression après trois lignes (PFS3).

Le nombre médian de progressions au cours du suivi était de 2. De manière prévisible, un taux plus élevé de toxicités sévères en première ligne a été observé dans le bras combiné (28% versus 85%, $P < 0.0001$). le nombre médian de toxicités au cours du suivi était de 2.

L'objectif de l'analyse complémentaire était essentiellement d'évaluer le risque global de progression et de toxicité sévère dans chaque bras, événements qui surviennent de manière répétée au cours du suivi.

Ainsi, on tient compte de toute l'information disponible plutôt que de ne considérer que le premier événement survenant à partir d'une date donnée. Par ailleurs, cela permet d'évaluer le risque global lié à la stratégie, et non à une ligne donnée.

5.2.2 Modélisation des événements répétés

Les progressions et toxicités répétées ont été modélisées afin de déterminer quelle stratégie thérapeutique minimisait leur survenue. Toutes les progressions ont été considérées dans cette analyse, qu'elles aient ou non conduit à un changement de ligne. Pour la modélisation des toxicités répétées, toutes les toxicités sévères (de grade 3 ou 4) ont été considérées. Plusieurs pouvaient survenir pendant la même ligne. Le décès a été considéré comme une ultime progression, en accord avec les recommandations de la Food and Drug Administration (2007).

Des modèles en échelle de temps calendaire ont été utilisés car cette échelle est plus adaptée à une comparaison de stratégies thérapeutiques en plusieurs lignes. Les modèles comparent donc des sujets qui ont la même durée de suivi depuis leur randomisation.

Des modèles à fragilité gamma ont été utilisés, ainsi que le modèle dynamique-PV. Les tests sur la variance de la fragilité dans le modèle à fragilité gamma, et sur le paramètre associé à la covariable dynamique dans le modèle dynamique-PV étaient

unilatéraux : en effet, les alternatives les plus probables à une indépendance des incréments dans ce cas étaient une hétérogénéité entre sujets face au risque de progressions, ou une détérioration de l'état après une progression pouvant accélérer la survenue des suivantes.

Les modèles étaient ajustés sur le recours à une chimiothérapie adjuvante antérieure, le sexe et le score pronostique de Köhne, qui est un score à 3 niveaux, le niveau 1 correspondant au niveau de gravité maximal, et le niveau 3 de gravité minimal, qui tient compte de l'indice OMS d'état général, du nombre d'organes avec métastases, des taux de leucocytes et de phosphatases alcalines (voir annexe F figure F.1).

5.2.2.1 Modélisation des progressions répétées

Les résultats de la modélisation des progressions répétées sont présentés dans le tableau 5.2.

Le modèle à fragilité gamma estime un risque réduit d'environ un quart pour les patients traités antérieurement par une chimiothérapie adjuvante. Il est doublé pour les patients dont le score de Köhne est de niveau 1 par rapport au score de référence de niveau 3. Le risque de progression n'est pas significativement différent entre les deux bras, bien que le risque estimé soit légèrement inférieur dans le bras combiné ($RR = 0.91$, $IC95\% = [0.78; 1.08]$). Par ailleurs, le modèle à fragilité gamma conclut à une hétérogénéité significative, de variance estimée $\hat{\phi} = 0.23$ ($P < 0.001$ pour le test du rapport de vraisemblance unilatéral).

Le modèle dynamique-PV conduit à des estimations similaires sur les facteurs de risque, avec un risque de progression accru avec le niveau de gravité du score de Köhne, un risque moindre pour les patients traités antérieurement par une chimiothérapie adjuvante, tandis que le sexe ne semble pas avoir d'effet sur le risque de progressions. Le risque est là encore non significativement différent entre les deux bras de traitement, avec un rapport de risque semblable à celui estimé par le modèle à fragilité gamma ($RR = 0.91$, $IC95\% = [0.81; 1.03]$). Par ailleurs, le paramètre associé à la covariable dynamique est significatif ($P = 0.02$), ce qui conduit à rejeter l'hypothèse d'indépendance

des incréments.

	Modèle à fragilité gamma			Modèle dynamique-PV		
	RR	IC95%(RR)	P value*	RR	IC95%(RR)	P value*
Bras de traitement						
Séquentiel	1	.	.	1	.	.
Combiné	0.91	[0.78 ; 1.08]	0.30	0.91	[0.81 ; 1.03]	0.13
Chimiothérapie adjuvante antérieure						
Non	1	.	.	1	.	.
Oui	0.78	[0.60 ; 1.01]	0.06	0.79	[0.65 ; 0.97]	0.04
Score de Köhne						
Niveau 1	2.01	[1.59 ; 2.54]	<0.001	1.86	[1.55 ; 2.23]	<0.001
Niveau 2	1.06	[0.89 ; 1.28]	0.50	1.11	[0.97 ; 1.27]	0.14
Niveau 3	1	.	.	1	.	.
Sexe						
Homme	1	.	.	1	.	.
Femme	0.98	[0.83 ; 1.16]	0.84	0.96	[0.85 ; 1.09]	0.51
Paramètre d'association						
	$\hat{\varphi} = 0.23$		<0.001	$\hat{\theta} = 0.06$		0.02

* Tests de Wald bilatéraux pour les facteurs de risque.

Tests unilatéraux pour les paramètres d'association

TABLEAU 5.2 – Rapports de risque pour les différents facteurs considérés dans la survenue de progressions

5.2.2.2 Modélisation des toxicités répétées

Les résultats de la modélisation des toxicités répétées sont présentés dans le tableau 5.3.

Le modèle à fragilité gamma estime un risque de survenue de toxicité sévère plus élevé d'environ un quart pour les femmes par rapport aux hommes. Le risque augmente avec le niveau de gravité du score de Köhne. Le risque estimé est inférieur pour les patients ayant été traités antérieurement par une chimiothérapie adjuvante, bien que la différence ne soit pas significative ($P = 0.06$). Par ailleurs, le risque de toxicité est

significativement supérieur dans le bras combiné par rapport au bras séquentiel. Enfin, le modèle à fragilité gamma conclut à une hétérogénéité significative, de variance estimée $\hat{\varphi} = 0.40$ ($P < 0.001$).

Le modèle dynamique-PV conduit à des estimations similaires sur les facteurs de risque, avec un risque de toxicité accru avec le niveau de gravité du score de Köhne, et un risque plus élevé pour les femmes que pour les hommes. Les patients traités par une chimiothérapie adjuvante ont cette fois un risque de toxicité significativement inférieur aux autres. Le risque de toxicité est là encore significativement supérieur dans le bras combiné. Par ailleurs, le paramètre associé à la covariable dynamique est significatif ($P < 0.001$), ce qui conduit à rejeter l'hypothèse d'indépendance des incréments.

	Modèle à fragilité gamma			Modèle dynamique-PV		
	RR	IC95%(RR)	P value*	RR	IC95%(RR)	P value*
Bras de traitement						
Séquentiel	1	.	.	1	.	.
Combiné	1.39	[1.15 ; 1.68]	<0.001	1.35	[1.19 ; 1.54]	<0.001
Chimiothérapie adjuvante antérieure						
Non	1	.	.	1	.	.
Oui	0.75	[0.55 ; 1.01]	0.06	0.78	[0.63 ; 0.96]	0.02
Score de Köhne						
Niveau 1	1.44	[1.10 ; 1.88]	0.01	1.30	[1.08 ; 1.57]	0.005
Niveau 2	1.15	[0.93 ; 1.41]	0.20	1.17	[1.01 ; 1.35]	0.03
Niveau 3	1	.	.	1	.	.
Sexe						
Homme	1	.	.	1	.	.
Femme	1.23	[1.01 ; 1.48]	0.04	1.21	[1.06 ; 1.38]	0.004
Paramètre d'association						
	$\hat{\varphi} = 0.40$		<0.001	$\hat{\theta} = 0.04$		<0.001

* Tests de Wald bilatéraux pour les facteurs de risque.

Tests unilatéraux pour les paramètres d'association

TABLEAU 5.3 – Rapports de risque pour les différents facteurs considérés dans la survenue de toxicités sévères

Les paramètres des modèles à fragilité gamma pour la survenue des progressions et des toxicités sévères ont également été estimés en utilisant le programme *frailtypack*, qui consiste à maximiser la vraisemblance marginale complète, pénalisée par un terme qui prend des valeurs élevées pour une fonction de risque de base non lisse. Les résultats obtenus, fournis en annexe (tableau F.1) sont similaires à ceux présentés ici.

5.2.2.3 Conclusion sur l'essai FFCD 2000-05

Cette étude n'a pas montré de différence en terme de risque de progressions entre les deux bras. En revanche, elle a montré un risque accru du risque de toxicité dans le bras combiné. Ces résultats suggèrent qu'une stratégie démarrant par le LV5FU2 seul pourrait être envisagée, bien que la norme actuelle soit de recourir à une combinaison d'emblée malgré la toxicité des traitements. Cependant, les intervalles de confiance obtenus ne permettent pas d'exclure un risque de progression réduit de 20% dans le bras combiné. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale de cette essai, et corroborent ceux de deux autres essais (Koopman *et al.*, 2007; Seymour *et al.*, 2007), en particulier l'étude CAIRO qui comparait l'utilisation de capecitabine en première ligne à une première ligne associant capecitabine et irinotecan. Bien que les traitements considérés soient différents, l'objectif est similaire : comparer une stratégie séquentielle à une stratégie utilisant d'emblée une combinaison de traitements. Etant donné le nombre de patients relativement limité de l'essai FFCD2000-05, il pourrait être utile d'envisager une méta-analyse des trois essais afin d'obtenir une estimation plus précise des rapports de risque.

Les résultats obtenus dans cette étude par le modèle à fragilité gamma et par le modèle dynamique-PV sont similaires. Les deux modèles conduisent à rejeter l'hypothèse d'indépendance des incréments, pour la survenue des progressions et pour la survenue des toxicités. Cela suggère une hétérogénéité parmi les patients face au risque de progressions et de toxicités, bien qu'on ne puisse exclure que le rejet de l'indépendance soit dû à un effet causal des événements passés.

Discussion

L'objectif de ce travail était de mettre au point un modèle de régression du risque d'événements récurrents adapté à la présence d'hétérogénéité dans la population.

Ce travail a permis de développer une approche dans chacune des deux échelles de temps usuelles pour l'analyse des événements récurrents : l'échelle de temps par intervalles et l'échelle de temps calendaire. Les modèles proposés sont des modèles dynamiques, qui s'appuient sur l'histoire individuelle pour définir le risque de nouveaux événements. Ils sont obtenus comme approximation de modèles à fragilité au voisinage d'une variance nulle de cette fragilité dans le cas d'une distribution appartenant à la famille PVF ou binaire. Ils se caractérisent par l'inclusion dans l'intensité d'une covariable dynamique égale à la différence entre le nombre observé et le nombre attendu d'événements sur la période passée. Le paramètre associé à cette covariable correspond à la variance de la fragilité. Ils sont conceptuellement plus simples que les modèles à fragilité, car ils modélisent explicitement la dépendance par rapport au passé là où les modèles à fragilité utilisent implicitement le passé pour évaluer un effet sujet aléatoire.

Les modèles proposés permettent de tester l'indépendance par rapport au passé, à travers un test sur le paramètre associé à la covariable dynamique. Un effet significatif peut être lié soit à un effet causal du passé soit à une hétérogénéité dans la population, auquel cas la covariable représente l'information apportée par le passé sur le risque propre au sujet.

Contre une alternative d'hétérogénéité, le test associé à la covariable dynamique du modèle proposé présente une puissance plus élevée que celle du test de l'effet aléatoire

sujet dans le modèle à fragilité gamma, quelle que soit la distribution de fragilité considérée. Ce gain de puissance est plus marqué pour les modèles en échelle de temps par intervalles. Par ailleurs, l'approche proposée en échelle de temps par intervalles, pour deux événements, permettait une meilleure estimation de la variance φ de l'hétérogénéité lorsque l'hétérogénéité était modérée et/ou dans le cas de petits échantillons.

Les modèles dynamiques sont connus pour présenter l'inconvénient de sous-estimer l'effet des covariables externes incluses dans le modèle. Ce travail a permis de montrer que c'était effectivement le cas en présence d'hétérogénéité pour le modèle proposé, bien que le biais soit réduit par rapport au modèle incluant comme covariable dynamique le nombre d'événements passés.

Par ailleurs, à l'instar du modèle à fragilité gamma ou du modèle correspondant à un processus de Poisson, les paramètres des covariables du nouveau modèle tendent à être surestimés en présence de dépendance causale positive entre événements successifs. Cela correspond au fait qu'à l'effet direct des covariables s'ajoute un effet indirect lié au passé.

Comparé au modèle à fragilité gamma, qui est le plus répandu, l'approche proposée présente l'avantage de ne pas supposer explicitement une distribution paramétrique de la fragilité. Cependant, les résultats de simulations ont montré une bonne robustesse du modèle à fragilité gamma face à une mauvaise spécification de la distribution de fragilité concernant l'estimation de paramètres de covariables externes. Concernant l'inférence sur la fragilité, le modèle à fragilité gamma donnait des résultats similaires pour toutes les distributions continues considérées, la variance étant en revanche surestimée dans le cas de fragilités discrètes.

L'intérêt des approches proposées ici porte donc plutôt sur la détection d'associations entre délais, tandis que les modèles à fragilité sont plus adaptés pour ce qui est de l'estimation de l'effet de covariables. Le plus souvent, l'effet des covariables est l'objet principal d'intérêt. Cependant, la présence d'associations peut être une information importante. Ainsi, dans l'étude SEROCO, le fait de montrer l'existence d'une corrélation négative soulève le problème de la classification CDC qui utilise le stade B, alors qu'il

n'est pas toujours repérable. Un autre exemple serait l'utilisation en recherche clinique en cancérologie de critères de type « PFS-ratio » (rapport de délais de survie sans progression), qui ne sont justifiés que dans le cas d'une corrélation intra-sujet (Buyse *et al.*, 2011).

Par ailleurs, un inconvénient propre à l'approche développée en échelle de temps par intervalles est la difficulté à étendre ce modèle à plus de deux événements, d'une part pour maintenir la prédictibilité de la covariable, d'autre part car cela nécessiterait l'estimation des distributions des intervalles de temps successifs, qui est problématique en présence d'hétérogénéité.

Le modèle en échelle de temps calendaire présente quant à lui l'inconvénient de ne pas permettre une bonne estimation de la variance de la fragilité. De plus, le gain de puissance apporté par ce modèle est limité. Par ailleurs, tandis qu'en échelle de temps par intervalles, une extension stratifiée du modèle proposé permet dans une certaine mesure de séparer l'information apportée par le passé liée à l'hétérogénéité et l'effet causal du passé, une telle extension ne peut être proposée simplement en échelle de temps calendaire.

Ces travaux pourraient être prolongés dans plusieurs directions. A court terme, un programme R permettant de générer facilement des jeux de données selon les différents cas de figure possibles (notamment les cas d'hétérogénéité et de dépendance causale) devrait être développé. Par ailleurs, les propriétés communes aux distributions de la famille PVF pourraient être plus amplement étudiées. Notamment, une expression commune du tau de Kendall au voisinage de l'homogénéité pourrait être calculée. Le fait que pour toutes les distributions de la famille PVF, l'intensité ait la même approximation au voisinage de l'homogénéité pourrait expliquer en partie la robustesse du modèle à fragilité gamma à une mauvaise spécification de la fragilité. Ainsi, l'étude d'autres distributions pourrait éventuellement permettre de distinguer s'il existe des distributions pour lesquelles cette propriété d'approximation n'est pas vérifiée, ou si au contraire elle est plus largement valable.

Enfin, une situation courante qui n'a pas été abordée ici est celle où le processus

d'événements récurrents peut s'achever par un événement terminal, comme le décès. Dans ce cas, si l'intérêt principal porte encore sur les événements récurrents, les modèles dynamiques proposés restent valables si la dépendance entre le décès et le processus des événements récurrents est « capturée » par la covariable dynamique (Cook et Lawless, 2007, p219-220). Dans le cas où l'on s'intéresse à l'effet de facteurs de risque à la fois sur le risque de survenue d'événements récurrents et sur le risque de décès, des modèles à fragilité joints ont été suggérés, avec une variable de fragilité pour le risque de décès qui est une fonction déterministe de la variable de fragilité du processus d'événements récurrents (Liu *et al.*, 2004; Rondeau *et al.*, 2007). Les deux processus sont supposés indépendants conditionnellement à la fragilité. Une extension similaire des modèles dynamiques proposés pourrait être envisagée, en définissant un risque de décès comme un modèle de Cox incluant une covariable interne obtenue à partir de la fragilité dans le processus des événements récurrents, afin de tenir compte d'une dépendance liée à une fragilité entre les deux processus. Le paramètre associé à cette covariable serait en général différent du paramètre associé à la covariable dynamique pour l'intensité des événements récurrents. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour établir les propriétés d'un tel modèle.

Références

- AALEN, O. (1978). Nonparametric inference for a family of counting processes. *Annals of Statistics*, 6:701–726.
- AALEN, O. (1992). Modelling heterogeneity in survival analysis by the compound poisson distribution. *Annals of Applied Probability*, 2:951–972.
- AALEN, O., BORGAN, O. et GJESSING, H. (2008). *Survival and event history analysis : a process point of view*. Springer.
- AALEN, O. O. (1988). Heterogeneity in survival analysis. *Statistics in Medicine*, 7:1121–1137.
- AALEN, O. O., FOSEN, J., WEEDON-FEKJAER, H., BORGAN, O. et HUSEBYE, E. (2004). Dynamic analysis of multivariate failure time data. *Biometrics*, 60:764–773.
- AALEN, O. O. et HUSEBYE, E. (1991). Statistical analysis of repeated events forming renewal processes. *Statistics in Medicine*, 10:1227–1240.
- ABBRING, J. et Van den BERG, G. (2007). The unobserved heterogeneity distribution in duration analysis. *Biometrika*, 94:87–99.
- AGRESTI, A., CAFFO, B. et OHMAN-STRICKLAND, P. (2004). Examples in which misspecification of a random effects distribution reduces efficiency, and possible remedies. *Computational Statistics & Data Analysis*, 47:639–653.
- AGUSTIN, M. Z. et PENA, E. A. (2001). Goodness-of-fit of the distribution of time-to-first-occurrence in recurrent event models. *Lifetime Data Analysis*, 7:289–306.
- ANDERSEN, P., BORGAN, O., GILL, R. et KEIDING, N. (1993). *Statistical models based on counting processes*. Springer.
- ANDERSEN, P. et GILL, R. (1982). Cox’s regression model for counting processes : A large sample study. *Annals of Statistics*, 10:1100–1120.
- BELANGER, F., MEYER, L., CARRE, N., COUTELLIER, A. et DEVEAU, C. (1997). Influence of age at infection on human immunodeficiency virus disease progression to

- different clinical endpoints : the SEROCO cohort (1988-1994). The Seroco Study Group. *International Journal of Epidemiology*, 26:1340–1345.
- BENDER, R., AUGUSTIN, T. et BLETTNER, M. (2005). Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models. *Statistics in Medicine*, 24:1713–1723.
- BOX-STEFFENSMEIER, J. et DE BOEF, S. (2006). Repeated events survival models : the conditional frailty model. *Statistics in Medicine*, 25:3518–3533.
- BRESLOW, N. (1974). Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics*, 30:89–99.
- BRETAGNOLLE, J. et HUBER-CAROL, C. (1988). Effects of omitting covariates in cox's model for survival data. *Scandinavian Journal of Statistics, Theory and Applications*, 15:125–138.
- BUYSE, M., QUINAUX, E., HENDLISZ, A., GOLFINOPOULOS, V., TOURNIGAND, C. et MICK, R. (2011). Progression-free survival ratio as end point for phase II trials in advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 29:451–452.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (1992). 1993 revised classification system for hiv infection and expanded surveillance case definition for aids among adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 41:1–19.
- CHEUNG, Y., XU, Y., TAN, S., CUTTS, F. et MILLIGAN, P. (2010). Estimation of interevent effects using first or multiple episodes in clinical trials : the Andersen-Gill model re-examined. *Statistics in Medicine*, 29:328–336.
- CHIANG, C. (1968). *Introduction to Stochastic Processes in Biostatistics*. John Wiley & Sons, Inc. New York.
- CLAESKENS, G., NGUTI, R. et JANSSEN, P. (2008). One-sided tests in shared frailty models. *Test*, 17:69–82.
- CLAYTON, D. (1978). A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence. *Biometrika*, 65:141–151.
- CLAYTON, D. et CUZICK, J. (1985). Multivariate generalizations of the proportional hazards model. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, 148:82–117.
- COMMENGES, D. et ANDERSEN, P. K. (1995). Score test of homogeneity for survival data. *Lifetime Data Analysis*, 1:145–156.
- COOK, R. et LAWLESS, J. (2007). *The Statistical Analysis of Recurrent Events*. Springer.

- COOK, R., LAWLESS, J., LAKHAL-CHAIEB, L. et LEE, K. (2009). Robust estimation of mean function and treatment effects for recurrent events under event-dependent censoring and termination : Application to skeletal complications in cancer metastatic to bone. *Journal of the American Statistical Association*, 104(485):60–75.
- COOK, R. J. et LAWLESS, J. F. (2002). Analysis of repeated events. *Statistical Methods in Medical Research*, 11:141–166.
- COX, D. (1972). Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical Methodology*, 34(2):187–220.
- DABROWSKA, D., SUN, G. et HOROWITZ, M. (1994). Cox regression in a Markov renewal model : An application to the analysis of bone marrow transplant data. *Journal of the American Statistical Association*, 89:867–877.
- DE GRAMONT, A., FIGER, A., SEYMOUR, M., HOMERIN, M., HMISSI, A., CASSIDY, J., BONI, C., CORTES-FUNES, H. and Cervantes, A., FREYER, G., PAPAMICHAEL, D., LE BAIL, N., LOUVET, C., HENDLER, D., DE BRAUD, F., WILSON, C., MORVAN, F. et BONETTI, A. (2000). Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18:2938–2947.
- DEMPSTER, A., LAIRD, N. et RUBIN, D. (1977). Maximum likelihood estimation from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical Methodology*, 39:1–38.
- DOOB, J. (1953). *Stochastic Processes*. Wiley.
- DOUILLARD, J., CUNNINGHAM, D., ROTH, A., NAVARRO, M., JAMES, R., KARASEK, P., JANDIK, P., IVESON, T., CARMICHAEL, J., ALAKL, M., GRUIA, G., AWAD, L. et ROUGIER, P. (2000). Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet*, 355:1041–1047.
- DUCHATEAU, L. et JANSSEN, P. (2008). *The frailty model*. Statistics for biology and health. Springer.
- DUCHATEAU, L., JANSSEN, P., KEZIC, I. et FORTPIED, C. (2003). Evolution of recurrent asthma event rate over time in frailty models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied Statistics*, 52:355–363.
- DUCHATEAU, L., JANSSEN, P., LINDSEY, P., LEGRAND, C., NGUTI, R. et SYLVESTER, R. (2002). The shared frailty model and the power for heterogeneity tests in multicenter trials. *Computational Statistics & Data Analysis*, 40:603–620.

- DUCREUX, M., MALKA, D., MENDIBOURE, J., ETIENNE, P.-L., TEXEREAU, P., AUBY, D., ROUGIER, P., GASMI, M., CASTAING, M., ABBAS, M., MICHEL, P., GARGOT, D., AZZEDINE, A., LOMBARD-BOHAS, C., GEOFFROY, P., DENIS, B., PIGNON, J.-P., BEDENNE, L. et BOUCHÉ, O. (2011). Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05) : an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 12:1032 – 1044.
- ELGMATI, E., FAREWELL, D. et HENDERSON, R. (2010). A martingale residual diagnostic for longitudinal and recurrent event data. *Lifetime Data Analysis*, 16:118–135.
- FELLER, W. (1971). *An Introduction to Probability Theory and its Applications, volume II*. Wiley.
- FOLLMANN, D. et GOLDBERG, M. (1988). Distinguishing heterogeneity from decreasing hazard rates. *Technometrics*, 30:389–396.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2007). Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. *Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration*.
- GAIL, M. H., SANTNER, T. J. et BROWN, C. C. (1980). An analysis of comparative carcinogenesis experiments based on multiple times to tumor. *Biometrics*, 36:255–266.
- GILL, R. (1985). Discussion on the paper by D. Clayton & J. Cuzick. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*, 148:108–109.
- GJESSING, H. K., RYSLAND, K., PENA, E. A. et AALEN, O. O. (2010). Recurrent events and the exploding Cox model. *Lifetime Data Analysis*, 16:525–546.
- GOLDBERG, R. M., SARGENT, D. J., MORTON, R. F., FUCHS, C. S., RAMANATHAN, R. K., WILLIAMSON, S. K., FINDLAY, B. P., PITOT, H. C. et ALBERTS, S. R. (2004). A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22:23–30.
- GONZALEZ, J. R., PENA, E. A. et DELICADO, P. (2010). Confidence intervals for median survival time with recurrent event data. *Computational Statistics & Data Analysis*, 54:78–89.
- GONZALEZ, J. R., PENA, E. A. et SLATE, E. H. (2005). Modelling intervention effects after cancer relapses. *Statistics in Medicine*, 24:3959–3975.
- GREENWOOD, M. et YULE, G. (1920). An inquiry into the nature of frequency distributions representative of multiple happenings with particular reference to the occurrence of multiple attacks of disease or of repeated accidents. *Journal of the Royal Statistical Society*, 83:255–279.

- GUO, G. et RODRIGUEZ, G. (1992). Estimating a multivariate proportional hazards model for clustered data using the EM algorithm, with an application to child survival in Guatemala. *Journal of the American Statistical Association*, 87:969–976.
- HAN, J., SLATE, E. H. et PENA, E. A. (2007). Parametric latent class joint model for a longitudinal biomarker and recurrent events. *Statistics in Medicine*, 26:5285–5302.
- HECKMAN, J. (2000). Nobel lecture.
- HECKMAN, J. et BORJAS, G. (1980). Does unemployment cause future unemployment? definitions, questions and answers from a continuous time model of heterogeneity and state dependence. *Economica*, 47:247–283.
- HENDERSON, R. et OMAN, P. (1999). Effect of frailty on marginal regression estimates in survival analysis. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical Methodology*, 61:367 – 379.
- HOUGAARD, P. (1984). Life table methods for heterogeneous populations : Distributions describing the heterogeneity. *Biometrika*, 71(1):75–83.
- HOUGAARD, P. (1986a). A class of multivariate failure time distributions. *Biometrika*, 73(3):671–678.
- HOUGAARD, P. (1986b). Survival models for heterogeneous populations derived from stable distributions. *Biometrika*, 73(2):387–396.
- HOUGAARD, P. (1987). Modelling multivariate survival. *Scandinavian Journal of Statistics*, 14:291–304.
- HOUGAARD, P. (2000). *Analysis of multivariate survival data*. Springer.
- HUSEBYE, E., SKAR, V., AALEN, O. et OSNES, M. (1990). Digital ambulatory manometry of the small intestine in healthy adults : Estimation of the variation within and between individuals and statistical management of aborted mmc periods. *Digestive Diseases and Sciences*, 35:1057–1065.
- KALBFLEISCH, J. D. et PRENTICE, R. L. (2002). *The statistical analysis of failure time data*. Probability and statistics. Wiley.
- KEIDING, N., ANDERSEN, P. K. et KLEIN, J. P. (1997). The role of frailty models and accelerated failure time models in describing heterogeneity due to omitted covariates. *Statistics in Medicine*, 16:215–224.
- KELLY, P. et LIM, L. (2000). Survival analysis for recurrent event data : an application to childhood infectious diseases. *Statistics in Medicine*, 19:13–33.
- KENDALL, M. (1938). A new measure of rank correlation. *Biometrika*, 30:81–93.

- KESSING, L., ANDERSEN, P., MORTENSEN, P. et BOLWIG, T. (1998). Recurrence in affective disorder. i. case register study. *The British Journal of Psychiatry*, 172:23–28.
- KESSING, L. V., HANSEN, M. G., ANDERSEN, P. K. et ANGST, J. (2004). The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109:339–344.
- KESSING, L. V., OLSEN, E. W. et ANDERSEN, P. K. (1999). Recurrence in affective disorder : analyses with frailty models. *American Journal of Epidemiology*, 149:404–411.
- KLEIN, J. (1992). Semiparametric estimation of random effects using the Cox model based on the EM algorithm. *Biometrics*, 48:795–806.
- KOOPMAN, M., ANTONINI, N., DOUMA, J., WALSH, J., HONKOOP, A., ERDKAMP, F., de JONG, R., RODENBURG, C., VREUGDENHIL, G., LOOSVELD, O., van BOCHOVE, A., SINNIGE, H., CREEMERS, G.-J., TESSELAAR, M., SLEE, P., WERTER, M., MOL, L., DALESIO, O. et PUNT, C. (2007). Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (cairo) : a phase III randomised controlled trial. *The Lancet*, 370:135 – 142.
- KVIST, K., GERSTER, M., ANDERSEN, P. K. et KESSING, L. V. (2007). Non-parametric estimation and model checking procedures for marginal gap time distributions for recurrent events. *Statistics in Medicine*, 26:5394–5410.
- LAWLESS, J. et NADEAU, C. (1995). Some simple robust methods for the analysis of recurrent events (nonparametric estimation of cumulative mean functions for recurrent events). *Technometrics*, 37:158–168.
- LAWLESS, J., WIGG, M. B., TULI, S., DRAKE, J. et LAMBERTI-PASCULLI, M. (2001). Analysis of repeated failures of durations, with application to shunt failures for patients with paediatric hydrocephalus. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C, Applied Statistics*, 50:449–465.
- LAWLESS, J. F. et FONG, D. Y. (1999). State duration models in clinical and observational studies. *Statistics in Medicine*, 18:2365–2376.
- LEEMIS, L. (2006). *Hanbooks in operations research and management science, Vol.13 Simulation*, chapitre Arrival Processes, Random Lifetimes and Random Objects, pages 155–180. Elsevier North Holland.
- LEWIS, P. et SHEDLER, G. (1979). Simulation of nonhomogenous poisson processes by thinning. *Naval Research Logistics Quarterly*, 26:403–413.
- LIN, D., SUN, W. et YING, Z. (1999). Nonparametric estimation of the gap time distributions for serial events with censored data. *Biometrika*, 86:59–70.

- LIN, D., WEI, L., YANG, I. et YING, Z. (2000). Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical Methodology*, 62:711–730.
- LIU, L., WOLFE, R. A. et HUANG, X. (2004). Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics*, 60:747–756.
- MALLER, R. et ZHOU, X. (2003). Testing for individual heterogeneity in parametric models for event-history data. *Mathematical Methods of Statistics*, 12:276–304.
- MANTON, K., STALLARD, E. et VAUPEL, J. (1986). Alternative models for the heterogeneity of mortality risks among the aged. *Journal of the American Statistical Association*, 81:635–644.
- MCGILCHRIST, C. A. (1993). REML estimation for survival models with frailty. *Biometrics*, 49:221–225.
- MCGUILCHRIST, C. et AISBETT, C. (1991). Regression with frailty in survival analysis. *Biometrics*, 47(2):461–466.
- METCALFE, C. et THOMPSON, S. G. (2006). The importance of varying the event generation process in simulation studies of statistical methods for recurrent events. *Statistics in Medicine*, 25:165–179.
- MEYER, P. (1966). *Probability and potentials*. Blaisdell Pub.
- MILOSLAVSKY, M., KELES, S., v. d. L. M. et BUTLER, S. (2004). Recurrent events analysis in the presence of time-dependent covariates and dependent censoring. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical Methodology*, 66:239–257.
- MURPHY, S. (1995). Asymptotic theory for the frailty model. *Annals of Statistics*, 23:182–198.
- NELSON, W. (1972). Theory and applications of hazard plotting for censored failure data. *Technometrics*, 14:945–966.
- NIELSEN, G. G., D., G. R., ANDERSEN, P. K. et SORENSEN, T. I. A. (1992). A counting process approach to maximum likelihood estimation in frailty models. *Scandinavian Journal of Statistics, Theory and Applications*, 19(1):25–43.
- OAKES, D. (1982). A model for association in bivariate survival data. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical Methodology*, 44:414–422.
- OAKES, D. (1989). Bivariate survival models induced by frailties. *Journal of the American Statistical Association*, 84(406):487–493.
- OAKES, D. et CUI, L. (1994). On semiparametric inference for modulated renewal processes. *Biometrika*, 81:83–90.

- OGATA, Y. (1981). On Lewis' simulation method for point processes. *IEEE Transactions on Information Theory*, 27:23–31.
- OLESEN, A. V. et PARNER, E. T. (2006). Correcting for selection using frailty models. *Statistics in Medicine*, 25:1672–1684.
- PEÑA, E. (2006). Dynamic modeling and statistical analysis of event times. *Statistical Science*, 21:487–500.
- PEÑA, E., SLATE, E. et GONZÁLEZ, J. (2007). Semiparametric inference for a general class of models for recurrent events. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 137:1727–1747.
- PEÑA, E., STRAWDERMAN, R. et HOLLANDER, M. (2001). Nonparametric estimation with recurrent event data. *Journal of the American Statistical Association*, 96:1299–1315.
- POST, R., RUBINOW, D. et BALLENGER, J. (1986). Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *The British Journal of Psychiatry*, 149:191–201.
- PRENTICE, R., WILLIAMS, B. J. et PETERSON, A. V. (1981). On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika*, 68:373–379.
- PRICE, D. L. et MANATUNGA, A. K. (2001). Modelling survival data with a cured fraction using frailty models. *Statistics in Medicine*, 20(9-10):1515–1527.
- PUTTER, H. et van HOUWELINGEN, H. C. (2011). Frailties in multi-state models : Are they identifiable? Do we need them? *Statistical Methods in Medical Research*.
- RIPATTI, S. et PALMGREN, J. (2000). Estimation of multivariate frailty models using penalized partial likelihood. *Biometrics*, 56:1016–1022.
- RONDEAU, V., COMMENGES, D. et JOLY, P. (2003). Maximum penalized likelihood estimation in a gamma-frailty model. *Lifetime Data Analysis*, 9:139–153.
- RONDEAU, V. et GONZALEZ, J. (2005). frailtypack : a computer program for the analysis of correlated failure time data using penalized likelihood estimation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 80:154–164.
- RONDEAU, V., MATHOULIN-PELISSIER, S., JACQMIN-GADDA, H., BROUSTE, V. et SOUBEYRAN, P. (2007). Joint frailty models for recurring events and death using maximum penalized likelihood estimation : application on cancer events. *Biostatistics*, 8:708–721.
- SCHMOOR, C. et SCHUMACHER, M. (1997). Effect of covariate omission and categorization when analyzing randomized trials with the cox model. *Statistics in Medicine*, 16:225 – 237.

- SCHUMACHER, M., OLSCHESKI, M. et SCHMOOR, C. (1987). The impact of heterogeneity on the comparison of survival times. *Statistics in Medicine*, 6:773–784.
- SEYMOUR, M., MAUGHAN, T., LEDERMANN, J., TOPHAM, C., JAMES, R., GWYTHYR, S., SMITH, D., SHEPHERD, S., MARAVEYAS, A., FERRY, D., MEADE, A., THOMPSON, L., GRIFFITHS, G., PARMAR, M. et STEPHENS, R. (2007). Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS) : a randomised controlled trial. *The Lancet*, 370:143–152.
- STRAWDERMAN, R. (2005). The accelerated gap times model. *Biometrika*, 92:647–666.
- THERNEAU, T., GRAMBSCH, P. et PANKRATZ, V. (2003). Penalized survival models and frailty. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 12(1):156–175.
- THERNEAU, T. M. et GRAMBSCH, P. M. (2000). *Modeling survival data : extending the Cox model*. Statistics for biology and health. Springer.
- TOURNIGAND, C., ANDRE, T., ACHILLE, E., LLEDO, G., FLESH, M., MERY-MIGNARD, D., QUINAUX, E., COUTEAU, C., BUYSE, M., GANEM, G., LANDI, B., COLIN, P., LOUVET, C. et de GRAMONT, A. (2004). FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, 22:229–237.
- Van den BERG, G. (1997). Association measures for durations in bivariate hazard rate models. *Journal of Econometrics*, 79:221–245.
- VAUPEL, J. W., MANTON, K. G. et STALLARD, E. (1979). The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography*, 16:439–454.
- VU, H. et KNUIMAN, M. (2002). A hybrid ml-em algorithm for calculation of maximum likelihood estimates in semiparametric shared frailty models. *Computational Statistics & Data Analysis*, 40:173–187.
- VU, H., SEGAL, M., KNUIMAN, M. et JAMES, I. (2001). Asymptotic and small sample statistical properties of random frailty variance estimates for shared gamma frailty models. *Communications in Statistics. Simulation and Computation*, 30:581–595.
- WEI, L. J., LIN, D. Y. et WEISSFELD, L. (1989). Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *Journal of the American Statistical Association*, 84(408):1065–1073.

Annexe A

Compléments mathématiques

A.1 Théorème d'innovation

L'intensité d'un processus de comptage par rapport à une filtration $\{\mathcal{F}_t\}$ est donnée par :

$$\lambda^{\mathcal{F}}(t) = \frac{E(dN(t)|\mathcal{F}_{t-})}{dt} \quad (\text{A.1})$$

On considère l'histoire comme étant générée au minimum par le processus de comptage lui-même, mais pouvant inclure également des processus de censure ou de covariables observés parallèlement à $N(t)$. On considère les histoires $\{\mathcal{F}_t\}$ et $\{\mathcal{G}_t\}$ imbriquées, c'est-à-dire que $\{\mathcal{F}_t\} \subseteq \{\mathcal{G}_t\}$ quel que soit t . Ainsi, au temps t , toute l'information contenue dans $\{\mathcal{F}_t\}$ est aussi contenue dans $\{\mathcal{G}_t\}$, mais l'inverse n'est pas vrai. On a alors :

$$E(dN(t)|\mathcal{F}_{t-}) = E\{E(dN(t)|\mathcal{G}_{t-})|\mathcal{F}_{t-}\}$$

D'où, d'après (A.1)

$$\lambda^{\mathcal{F}}(t) = E(\lambda^{\mathcal{G}}(t)|\mathcal{F}_{t-}) \quad (\text{A.2})$$

Dans le cas d'un processus de Poisson mixte, dont l'intensité conditionnellement à la fragilité serait :

$$\lambda_i(t|u_i) = Y_i(t)u_i\alpha_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^t \mathbf{x}_i),$$

considérer une filtration $\{\mathcal{F}_t\}$ contenant les données observées jusqu'au temps t et une filtration $\{\mathcal{G}_t\}$ contenant en plus la valeur de la variable de fragilité conduit ainsi d'après (A.2) à :

$$\lambda_i^{\mathcal{F}}(t) = Y_i(t)\alpha_0(t) \exp(\beta^t \mathbf{x}_i) E(U_i | \mathcal{F}_{t-})$$

A.2 Calcul de l'espérance de la fragilité conditionnellement au passé

$$\begin{aligned} f_{U_i}(u | \mathcal{F}_{t-}) &= \frac{L_i^{\mathcal{F}_{t-}}(\alpha_i(\cdot) | u) f_U(u)}{L_{\text{marg},i}^{\mathcal{F}_{t-}}(\alpha_i(\cdot), \varphi)} \\ &= \frac{\left(\prod_{j|t_{ij} < t} u \alpha_i(t_{ij}) \right) \exp(-u A_i(t)) f_U(u)}{E_{U_i} \left\{ \left(\prod_{j|t_{ij} < t} U_i \alpha_i(t_{ij}) \right) \exp(-U_i A_i(t)) \right\}} \\ &= \frac{u^{N_i(t^-)} \exp(-u A_i(t)) f_U(u)}{E_{U_i} \left\{ U_i^{N_i(t^-)} \exp(-U_i A_i(t)) \right\}} \end{aligned}$$

Par suite, la transformée de Laplace de la distribution des fragilités conditionnellement à l'histoire s'écrit :

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}_{U_i}^{\mathcal{F}_{t^-}}(c) &= E \{ \exp(-cU_i) | \mathcal{F}_{t^-} \} \\
 &= \int_0^\infty \exp(-cu) f_{U_i}(u | \mathcal{F}_{t^-}) du \\
 &= \frac{E \left\{ U_i^{N_i(t^-)} \exp(-U_i(A_i(t) + c)) \right\}}{E \left\{ U_i^{N_i(t^-)} \exp(-U_i A_i(t)) \right\}} \\
 &= \frac{\mathcal{L}^{(N_i(t^-))}(A_i(t) + c)}{\mathcal{L}^{(N_i(t^-))}(A_i(t))}
 \end{aligned}$$

Enfin, en remarquant $\mathcal{L}_{U_i}^{\mathcal{F}_{t^-}}(c) = E \{ -U_i \exp(-cU_i) | \mathcal{F}_{t^-} \}$, l'espérance cherchée est la dérivée de la fonction $\mathcal{L}_{U_i}^{\mathcal{F}_{t^-}}(c)$ calculée en $c = 0$:

$$E(U_i | \mathcal{F}_{t^-}) = \frac{-\mathcal{L}^{(N_i(t^-)+1)}(A_i(t))}{\mathcal{L}^{(N_i(t^-))}(A_i(t))} \tag{A.3}$$

Annexe B

Liste des articles considérés dans la
revue de littérature sur les études
de simulations

- AALLEN, O. O., FOSEN, J., WEEDON-FEKJAER, H., BORGAN, O. et HUSEBYE, E. (2004). Dynamic analysis of multivariate failure time data. *Biometrics*, 60:764–773.
- AGUSTIN, M. Z. et PENA, E. A. (2001). Goodness-of-fit of the distribution of time-to-first-occurrence in recurrent event models. *Lifetime Data Analysis*, 7:289–306.
- AKACHA, M. et BENDA, N. (2010). The impact of dropouts on the analysis of dose-finding studies with recurrent event data. *Statistics in Medicine*, 29:1635–1646.
- AL-KHALIDI, Huong, F. T. (2011). Insights on the robust variance estimator under recurrent-events model. *Biometrics*, 67:1564–72.
- AMORIM, L. D., CAI, J., ZENG, D. et BARRETO, M. L. (2008). Regression splines in the time-dependent coefficient rates model for recurrent event data. *Statistics in Medicine*, 27:5890–5906.
- BALSHAW, R. F. et DEAN, C. B. (2002). A semiparametric model for the analysis of recurrent-event panel data. *Biometrics*, 58:324–331.
- BOHER, J. et COOK, R. J. (2006). Implications of model misspecification in robust tests for recurrent events. *Lifetime Data Analysis*, 12:69–95.
- BOX-STEFFENSMEIER, J. et DE BOEF, S. (2006). Repeated events survival models : the conditional frailty model. *Statistics in Medicine*, 25:3518–3533.
- CAI, J. et SCHAUBEL, D. E. (2004). Marginal means/rates models for multiple type recurrent event data. *Lifetime Data Analysis*, 10:121–138.
- CAI, J., ZENG, D. et PAN, W. (2010). Semiparametric proportional means model for marker data contingent on recurrent event. *Lifetime Data Analysis*, 16:250–270.
- CHANG, S. H. (2004). Estimating marginal effects in accelerated failure time models for serial sojourn times among repeated events. *Lifetime Data Analysis*, 10:175–190.
- CHEN, B. E. et COOK, R. J. (2009). The analysis of multivariate recurrent events with partially missing event types. *Lifetime Data Analysis*, 15:41–58.
- CHEN, B. E., COOK, R. J., LAWLESS, J. F. et ZHAN, M. (2005). Statistical methods for multivariate interval-censored recurrent events. *Statistics in Medicine*, 24:671–691.
- CHEN, E. B. et COOK, R. J. (2003). Regression modeling with recurrent events and time-dependent interval-censored marker data. *Lifetime Data Analysis*, 9:275–291.

-
- CHEUNG, Y., XU, Y., TAN, S., CUTTS, F. et MILLIGAN, P. (2010). Estimation of interevent effects using first or multiple episodes in clinical trials : the Andersen-Gill model re-examined. *Statistics in Medicine*, 29:328–336.
- CHIANG, C. T., JAMES, L. F. et WANG, M. C. (2005). Random weighted bootstrap method for recurrent events with informative censoring. *Lifetime Data Analysis*, 11:489–509.
- COOK, R., BERGERON, P., BOHER, J. et LIU, Y. (2009a). Two stage design of clinical trials involving recurrent events. *Statistics in Medicine*, 28:2617–2638.
- COOK, R., LAWLESS, J., LAKHAL-CHAIEB, L. et LEE, K. (2009b). Robust estimation of mean function and treatment effects for recurrent events under event-dependent censoring and termination : Application to skeletal complications in cancer metastatic to bone. *Journal of the American Statistical Association*, 104(485):60–75.
- COOK, R. J. et LAWLESS, J. F. (1997). Marginal analysis of recurrent events and a terminating event. *Statistics in Medicine*, 16:911–924.
- COOK, R. J., LAWLESS, J. F. et LEE, K. A. (2010). A copula-based mixed Poisson model for bivariate recurrent events under event-dependent censoring. *Statistics in Medicine*.
- COOK, R. J., LEE, K. A. et LI, H. (2007). Non-inferiority trial design for recurrent events. *Statistics in Medicine*, 26:4563–4577.
- COOK, R. J., WEI, W. et YI, G. Y. (2005). Robust tests for treatment effects based on censored recurrent event data observed over multiple periods. *Biometrics*, 61:692–701.
- DEWANJI, A. et MOOLGAVKAR, S. H. (2002). Choice of stratification in Poisson process analysis of recurrent event data with environmental covariates. *Statistics in Medicine*, 21:3383–3393.
- DU, P. (2009). Nonparametric modeling of the gap time in recurrent event data. *Lifetime Data Analysis*, 15:256–277.
- DU, P., JIANG, Y. et WANG, Y. (2011). Smoothing Spline ANOVA Frailty Model for Recurrent Event Data. *Biometrics*.
- DUNSON, D. B., HOLLOMAN, C., CALDER, C. et GUNN, L. H. (2004). Bayesian modeling of multiple lesion onset and growth from interval-censored data. *Biometrics*, 60:676–683.
- ELGMATI, E., FAREWELL, D. et HENDERSON, R. (2010). A martingale residual diagnostic for longitudinal and recurrent event data. *Lifetime Data Analysis*, 16:118–135.

- ELGMATI, E., FIACCONE, R., HENDERSON, R. et MOHAMMADI, M. (2008). Frailty modelling for clustered recurrent incidence of diarrhoea. *Statistics in Medicine*, 27: 6489–6504.
- ELLIOTT, M., RAGHUNATHAN, T. et SHOPE, J. (2002). The effect of duration and delay of licensure on risk of crash : A bayesian analysis of repeated time-to-event measures. *Journal of the American Statistical Association*, 97:420–431.
- FONG, D. Y., LAM, K. F., LAWLESS, J. F. et LEE, Y. W. (2001). Dynamic random effects models for times between repeated events. *Lifetime Data Analysis*, 7:345–362.
- FRENCH, B. et HEAGERTY, P. J. (2009). Marginal mark regression analysis of recurrent marked point process data. *Biometrics*, 65:415–422.
- FROBISH, D. et EBRAHIMI, N. (2009). Parametric estimation of change-points for actual event data in recurrent events models. *Computational Statistics & Data Analysis*, 53:671–682.
- FUNG, K. Y., KHAN, S., KREWSKI, D. et RAMSAY, T. (2007). A comparison of methods for the analysis of recurrent health outcome data with environmental covariates. *Statistics in Medicine*, 26:532–545.
- GHOSH, D. (2010). Semiparametric analysis of recurrent events : artificial censoring, truncation, pairwise estimation and inference. *Lifetime Data Analysis*, 16:509–524.
- GHOSH, D. et LIN, D. Y. (2000). Nonparametric analysis of recurrent events and death. *Biometrics*, 56:554–562.
- GHOSH, D. et LIN, D. Y. (2003). Semiparametric analysis of recurrent events data in the presence of dependent censoring. *Biometrics*, 59:877–885.
- GJESSING, H. K., RYSLAND, K., PENA, E. A. et AALEN, O. O. (2010). Recurrent events and the exploding Cox model. *Lifetime Data Analysis*, 16:525–546.
- GONZALEZ, J. R., PENA, E. A. et DELICADO, P. (2010). Confidence intervals for median survival time with recurrent event data. *Computational Statistics & Data Analysis*, 54:78–89.
- GONZALEZ, J. R., PENA, E. A. et SLATE, E. H. (2005). Modelling intervention effects after cancer relapses. *Statistics in Medicine*, 24:3959–3975.
- GUAN, Y. (2011). Second-order analysis of semiparametric recurrent event processes. *Biometrics*, 67:730–739.
- GUAN, Y., YAN, J. et SINHA, R. (2011). Variance estimation for statistics computed from single recurrent event processes. *Biometrics*, 67:711–718.

-
- HAN, J., SLATE, E. H. et PENA, E. A. (2007). Parametric latent class joint model for a longitudinal biomarker and recurrent events. *Statistics in Medicine*, 26:5285–5302.
- HOCINE, M., GUILLEMOT, D., TUBERT-BITTER, P. et MOREAU, T. (2005). Testing independence between two Poisson-generated multinomial variables in case-series and cohort studies. *Statistics in Medicine*, 24:4035–4044.
- HSIEH, J., DING, A. A. et WANG, W. (2011). Regression analysis for recurrent events data under dependent censoring. *Biometrics*, 67:719–729.
- HU, X. J., LORENZI, M., SPINELLI, J. J., YING, S. C. et MCBRIDE, M. L. (2011). Analysis of recurrent events with non-negligible event duration, with application to assessing hospital utilization. *Lifetime data analysis*, 17:215–233.
- HUANG, C. Y., QIN, J. et WANG, M. C. (2010). Semiparametric Analysis for Recurrent Event Data with Time-Dependent Covariates and Informative Censoring. *Biometrics*, 66:39–49.
- HUANG, C. Y. et WANG, M. C. (2004). Joint modeling and estimation for recurrent event processes and failure time data. *Journal of the American Statistical Association*, 99:1153–1165.
- HUANG, C. Y. et WANG, M. C. (2005). Nonparametric estimation of the bivariate recurrence time distribution. *Biometrics*, 61:392–402.
- HUANG, X. et LIU, L. (2007). A joint frailty model for survival and gap times between recurrent events. *Biometrics*, 63:389–397.
- HUANG, Y. et CHEN, Y. Q. (2003). Marginal regression of gaps between recurrent events. *Lifetime Data Analysis*, 9:293–303.
- HUANG, Y. et WANG, M. (2003). Frequency of recurrent events at failure time : Modeling and inference. *Journal of the American Statistical Association*, 98:663–670.
- JAHN-EIRRIERMACHER, A. (2008). Comparison of the Andersen-Gill model with poisson and negative binomial regression on recurrent event data. *Computational Statistics & Data Analysis*, 52:4989–4997.
- KELLY, P. et LIM, L. (2000). Survival analysis for recurrent event data : an application to childhood infectious diseases. *Statistics in Medicine*, 19:13–33.
- KIM, Y. J. et JHUN, M. (2008). Analysis of recurrent event data with incomplete observation gaps. *Statistics in Medicine*, 27:1075–1085.
- KVIST, K., ANDERSEN, P. K., ANGST, J. et KESSING, L. V. (2008). Repeated events and total time on test. *Statistics in Medicine*, 27:3817–3832.

- KVIST, K., ANDERSEN, P. K., ANGST, J. et KESSING, L. V. (2010). Event dependent sampling of recurrent events. *Lifetime Data Analysis*, 16:580–598.
- KVIST, K., GERSTER, M., ANDERSEN, P. K. et KESSING, L. V. (2007). Non-parametric estimation and model checking procedures for marginal gap time distributions for recurrent events. *Statistics in Medicine*, 26:5394–5410.
- LAWLESS, J. F. et CROWDER, M. J. (2010). Models and estimation for systems with recurrent events and usage processes. *Lifetime Data Analysis*, 16:547–570.
- LI, Y., WILEYTO, E. P. et HEITJAN, D. F. (2010). Modeling smoking cessation data with alternating states and a cure fraction using frailty models. *Statistics in Medicine*, 29:627–638.
- LIN, D., WEI, L., YANG, I. et YING, Z. (2000). Semiparametric regression for the mean and rate functions of recurrent events. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical Methodology*, 62:711–730.
- LIN, D. Y., WEI, L. J. et YING, Z. (2001). Semiparametric transformation models for point processes. *Journal of the American Statistical Association*, 96(454):620–628.
- LITTLE, R. J., YOSEF, M., CAIN, K. C., NAN, B. et HARLOW, S. D. (2008). A hot-deck multiple imputation procedure for gaps in longitudinal data on recurrent events. *Statistics in Medicine*, 27:103–120.
- LIU, L., WOLFE, R. A. et HUANG, X. (2004). Shared frailty models for recurrent events and a terminal event. *Biometrics*, 60:747–756.
- LIU, Y., WU, Y., CAI, J. et ZHOU, H. (2010). Additive-multiplicative rates model for recurrent events. *Lifetime Data Analysis*, 16:353–373.
- LUO, S., CRAINICEANU, C. M., LOUIS, T. A. et CHATTERJEE, N. (2008). Analysis of Smoking Cessation Patterns Using a Stochastic Mixed-Effects Model With a Latent Cured State. *Journal of the American Statistical Association*, 103:1002–1013.
- LUO, S., CRAINICEANU, C. M., LOUIS, T. A. et CHATTERJEE, N. (2009). Bayesian inference for smoking cessation with a latent cure state. *Biometrics*, 65:970–978.
- LUO, X. et SOROCK, G. S. (2008). Analysis of recurrent event data under the case-crossover design with applications to elderly falls. *Statistics in Medicine*, 27:2890–2901.
- MATSUI, S. (2004). Analysis of times to repeated events in two-arm randomized trials with noncompliance and dependent censoring. *Biometrics*, 60:965–976.
- MATSUI, S. et MIYAGISHI, H. (1999). Design of clinical trials for recurrent events with periodic monitoring. *Statistics in Medicine*, 18:3005–3020.

-
- METCALFE, C. et THOMPSON, S. G. (2006). The importance of varying the event generation process in simulation studies of statistical methods for recurrent events. *Statistics in Medicine*, 25:165–179.
- NIELSEN, J. et DEAN, C. (2008a). Adaptive functional mixed nhpp models for the analysis of recurrent event panel data. *Computational Statistics & Data Analysis*, 52:3670–3685.
- NIELSEN, J. D. et DEAN, C. B. (2008b). Clustered mixed nonhomogeneous Poisson process spline models for the analysis of recurrent event panel data. *Biometrics*, 64:751–761.
- NISHIKAWA, M., TANGO, T. et OGAWA, M. (2006). Non-parametric inference of adverse events under informative censoring. *Statistics in Medicine*, 25:3981–4003.
- OLESEN, A. V. et PARNER, E. T. (2006). Correcting for selection using frailty models. *Statistics in Medicine*, 25:1672–1684.
- PAN, Q. et SCHAUBEL, D. E. (2008). Flexible Estimation of Differences in Treatment-Specific Recurrent Event Means in the Presence of a Terminating Event. *Biometrics*.
- PEÑA, E., STRAWDERMAN, R. et HOLLANDER, M. (2001). Nonparametric estimation with recurrent event data. *Journal of the American Statistical Association*, 96:1299–1315.
- PULLENAYEGUM, E. M. et COOK, R. J. (2010). The analysis of treatment effects for recurring episodic conditions. *Statistics in Medicine*, 29:1539–1558.
- REBORA, P., GALIMBERTI, S. et VALSECCHI, M. G. (2010). Robust non-parametric one-sample tests for the analysis of recurrent events. *Statistics in Medicine*, 29:3137–3146.
- SATTEN, G. A. (1999). Estimating the extent of tracking in interval-censored chain-of-events data. *Biometrics*, 55:1228–1231.
- SCHAUBEL, D. E. (2005). Variance estimation for clustered recurrent event data with a small number of clusters. *Statistics in Medicine*, 24:3037–3051.
- SCHAUBEL, D. E. et CAI, J. (2005). Semiparametric methods for clustered recurrent event data. *Lifetime Data Analysis*, 11:405–425.
- SCHAUBEL, D. E., ZENG, D. et CAI, J. (2006). A semiparametric additive rates model for recurrent event data. *Lifetime Data Analysis*, 12:389–406.
- SCHAUBEL, D. E. et ZHANG, M. (2010). Estimating treatment effects on the marginal recurrent event mean in the presence of a terminating event. *Lifetime Data Analysis*, 16:451–477.

- SONG, R. et CAI, J. (2010). Joint covariate-adjusted score test statistics for recurrent events and a terminal event. *Lifetime Data Analysis*, 16:491–508.
- SONG, R., KOSOROK, M. R. et CAI, J. (2008). Robust covariate-adjusted log-rank statistics and corresponding sample size formula for recurrent events data. *Biometrics*, 64:741–750.
- SUMI, M. et TANGO, T. (2010). Inference on the rate ratio of recurrent events for the matched pairs design. *Statistics in Medicine*, 29:3186–3193.
- SUN, L. et SU, B. (2008). A class of accelerated means regression models for recurrent event data. *Lifetime Data Analysis*, 14:357–375.
- SUN, L., TONG, X. et ZHOU, X. (2011a). A class of Box-Cox transformation models for recurrent event data. *Lifetime Data Analysis*, 17:280–301.
- SUN, L., ZHOU, X. et GUO, S. (2011b). Marginal regression models with time-varying coefficients for recurrent event data. *Statistics in Medicine*, 30:2265–2277.
- TONG, X., ZHU, L. et SUN, J. (2009). Variable selection for recurrent event data via nonconcave penalized estimating function. *Lifetime Data Analysis*, 15:197–215.
- WANG, M., QIN, J. et CHIANG, C. (2001). Analyzing recurrent event data with informative censoring. *Journal of the American Statistical Association*, 96:1057–1065.
- WANG, M. C. et CHIANG, C. T. (2002). Non-parametric methods for recurrent event data with informative and non-informative censorings. *Statistics in Medicine*, 21:445–456.
- YAN, J. et HUANG, J. (2009). Partly functional temporal process regression with semi-parametric profile estimating functions. *Biometrics*, 65:431–440.
- YE, Y., KALBFLEISCH, J. D. et SCHAUBEL, D. E. (2007). Semiparametric analysis of correlated recurrent and terminal events. *Biometrics*, 63:78–87.
- ZENG, D. et CAI, J. (2010). A semiparametric additive rate model for recurrent events with an informative terminal event. *Biometrika*, 97:699–712.
- ZENG, D. et LIN, D. (2007). Semiparametric transformation models with random effects for recurrent events. *Journal of the American Statistical Association*, 102:167–180.
- ZENG, D. et LIN, D. Y. (2009). Semiparametric Transformation Models with Random Effects for Joint Analysis of Recurrent and Terminal Events. *Biometrics*, 65:746–752.
- ZHANG, H., YE, Y., DIGGLE, P. et SHI, J. (2008). Joint modeling of time series measures and recurrent events and analysis of the effects of air quality on respiratory symptoms. *Journal of the American Statistical Association*, 103:48–60.

-
- ZHANGSHENG, Y. et LIU, L. (2011). A joint model of recurrent events and a terminal event with a nonparametric covariate function. *Statistics in Medicine*, 30:2683–2695.
- ZHAO, Q. et SUN, J. (2006). Semiparametric and nonparametric analysis of recurrent events with observation gaps. *Computational Statistics & Data Analysis*, 51:1924–1933.
- ZHU, L., SUN, J., SRIVASTAVA, D. K., TONG, X., LEISENRING, W., ZHANG, H. et ROBISON, L. L. (2011). Semiparametric transformation models for joint analysis of multivariate recurrent and terminal events. *Statistics in Medicine*.
- ZHU, L., SUN, J., TONG, X. et SRIVASTAVA, D. K. (2010). Regression analysis of multivariate recurrent event data with a dependent terminal event. *Lifetime Data Analysis*, 16:478–490.

Annexe C

Résultats de simulations complémentaires sur le modèle en échelle de temps par intervalles

C.1 Tailles d'échantillon alternatives

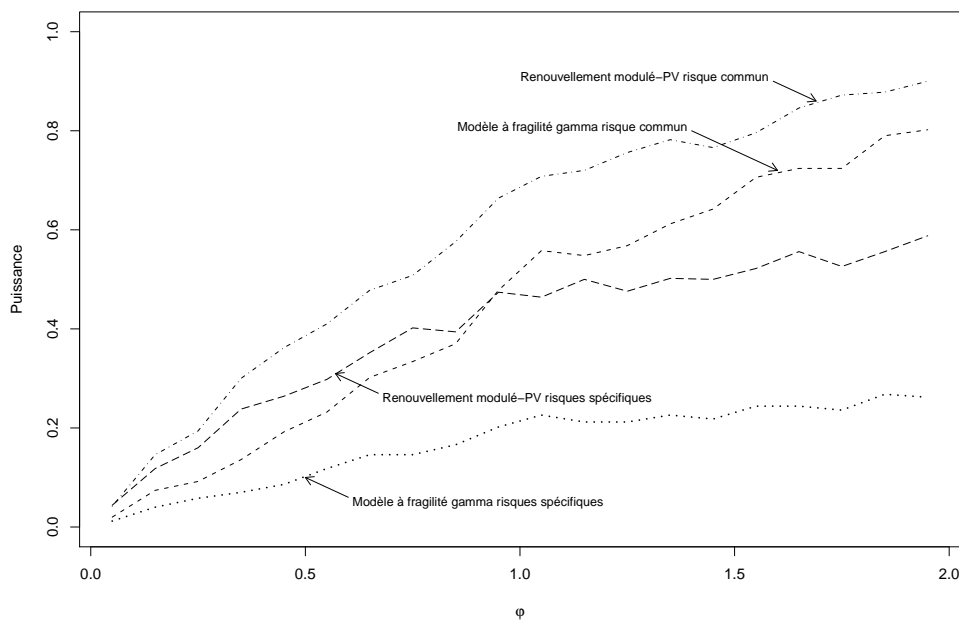


FIGURE C.1 – Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 50$

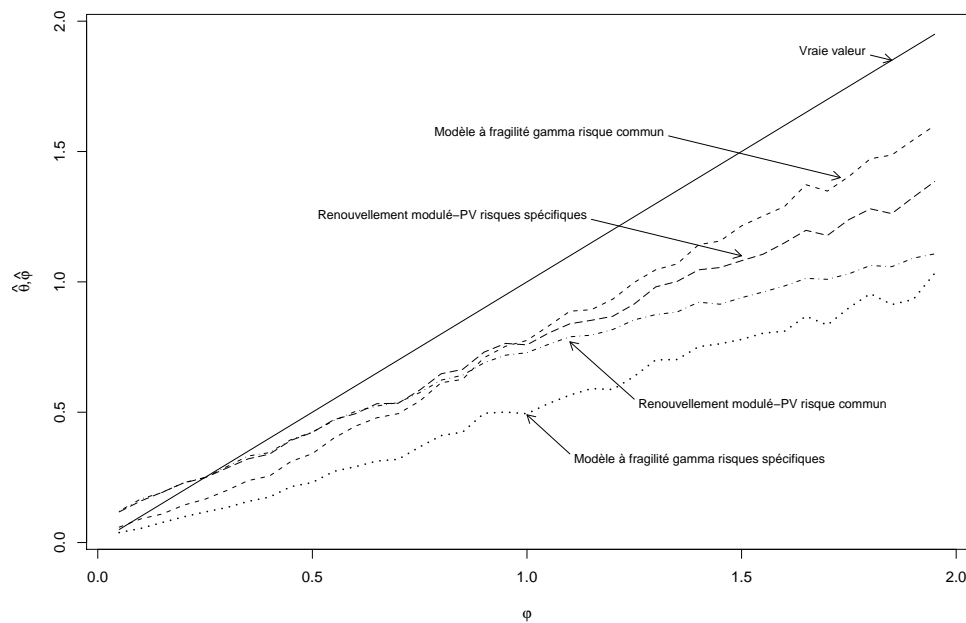


FIGURE C.2 – Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 50$

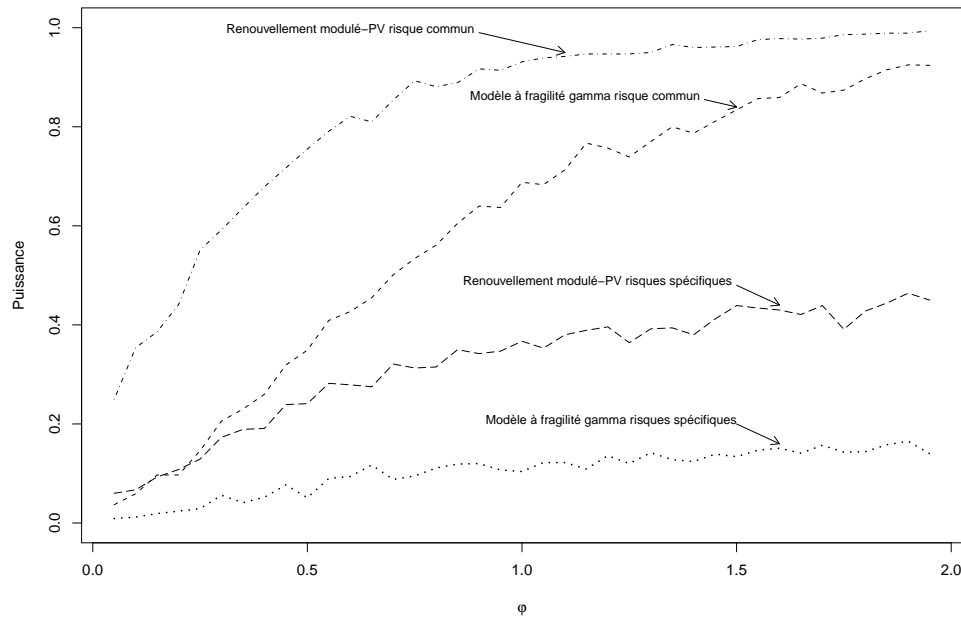


FIGURE C.3 – Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 50$

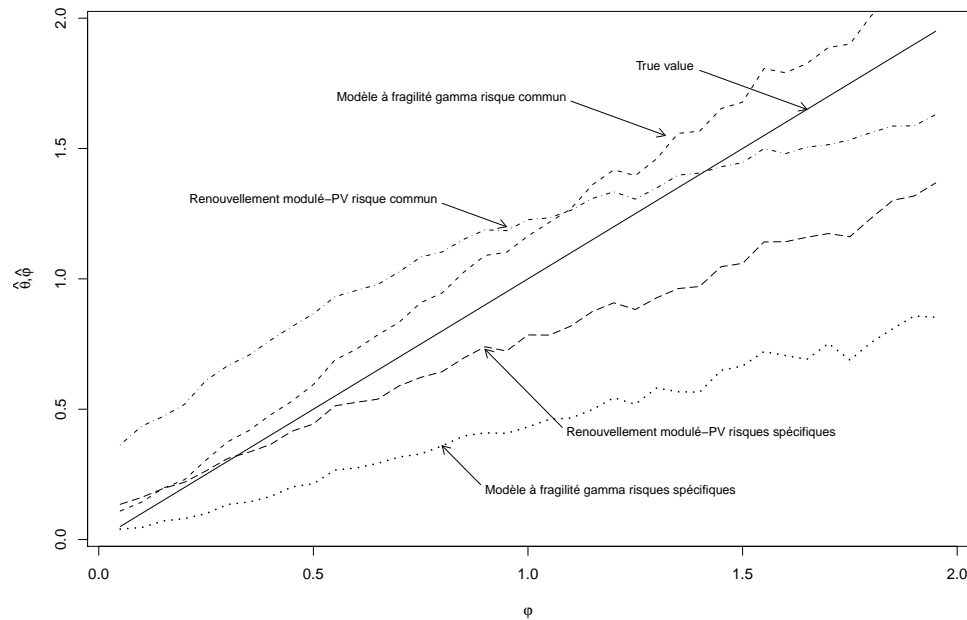


FIGURE C.4 – Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 50$

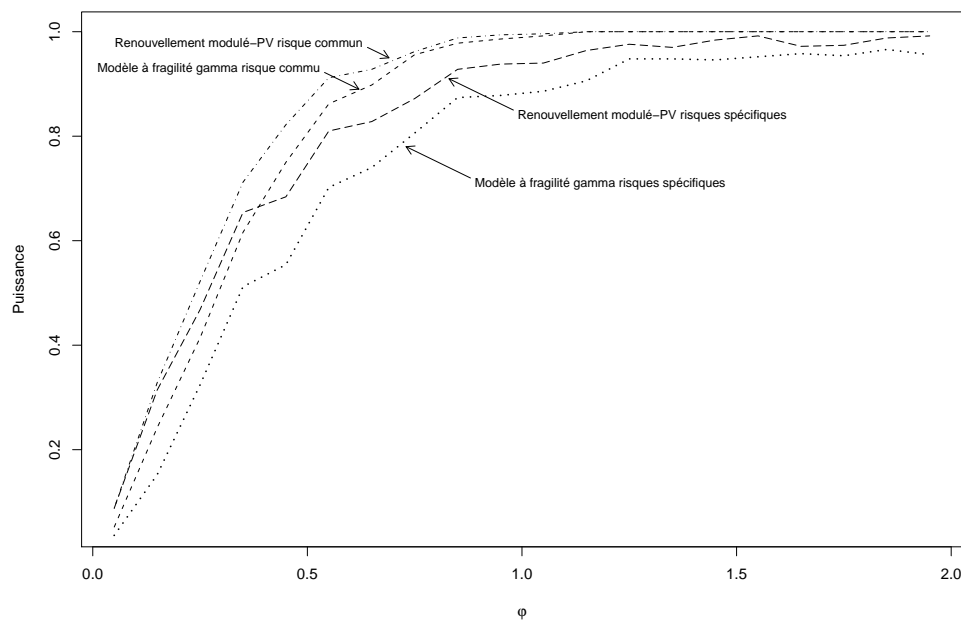


FIGURE C.5 – Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 200$

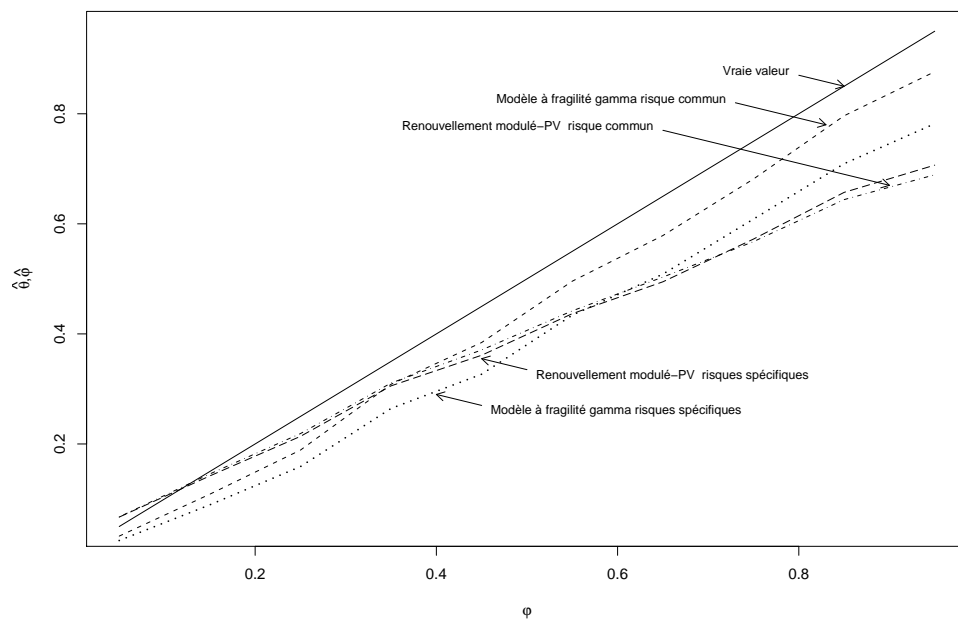


FIGURE C.6 – Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 200$

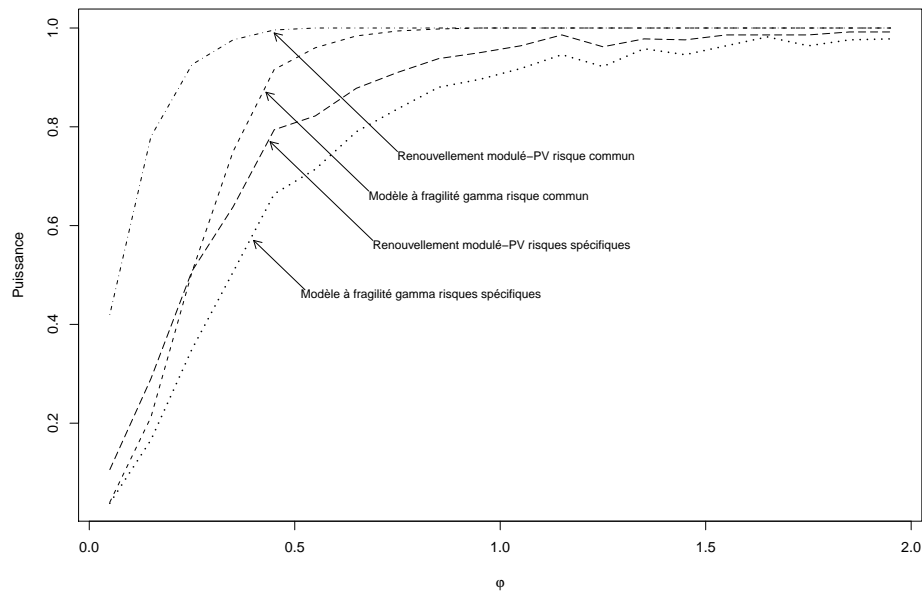


FIGURE C.7 – Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chacun des deux événements, $N = 200$

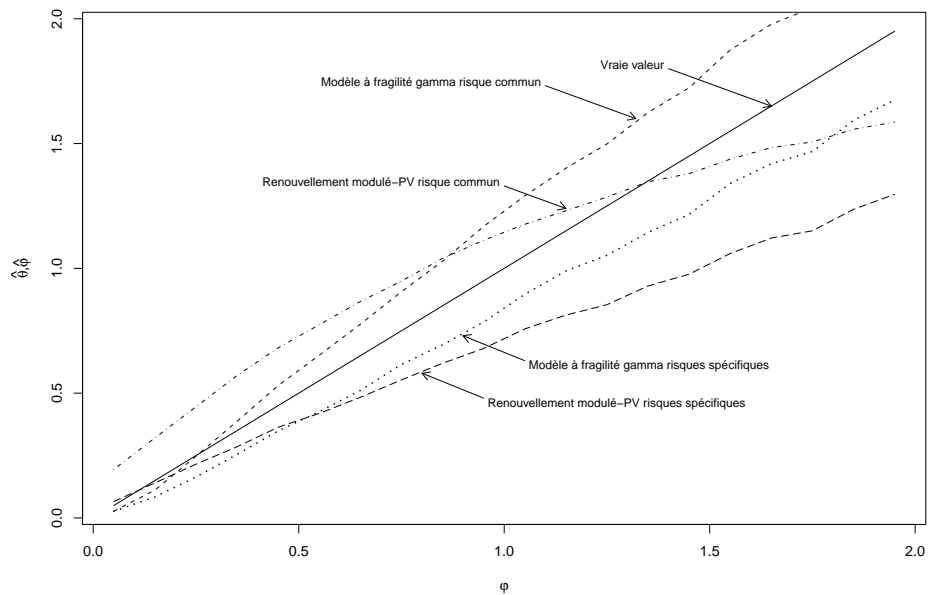


FIGURE C.8 – Estimation de θ et φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chacun des deux événements, $N = 200$

TABLEAU C.1 – Estimation des paramètres d’association et puissance du test d’indépendance sous des modèles à fragilité gamma : résultats de simulation pour $N = 500$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

Modèle	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risque commun		
Fragilité gamma risque commun	0.17	0.72
Fragilité gamma risques spécifiques	0.15	0.62
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.18	0.77
Renouvellement modulé-PV risque spécifiques	0.18	0.72
Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risque commun		
Fragilité gamma risque commun	0.57	1.00
Fragilité gamma risques spécifiques	0.54	0.99
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.47	1.00
Renouvellement modulé-PV risque spécifiques	0.47	0.99
Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)		
Fragilité gamma risque commun	0.362	0.940
Fragilité gamma risques spécifiques	0.135	0.466
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.544	1.000
Renouvellement modulé-PV risque spécifiques	0.175	0.570
Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)		
Fragilité gamma risque commun	0.950	1.000
Fragilité gamma risques spécifiques	0.536	0.942
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.956	1.000
Renouvellement modulé-PV risque spécifiques	0.472	0.970

C.2 Taux de censure élevé

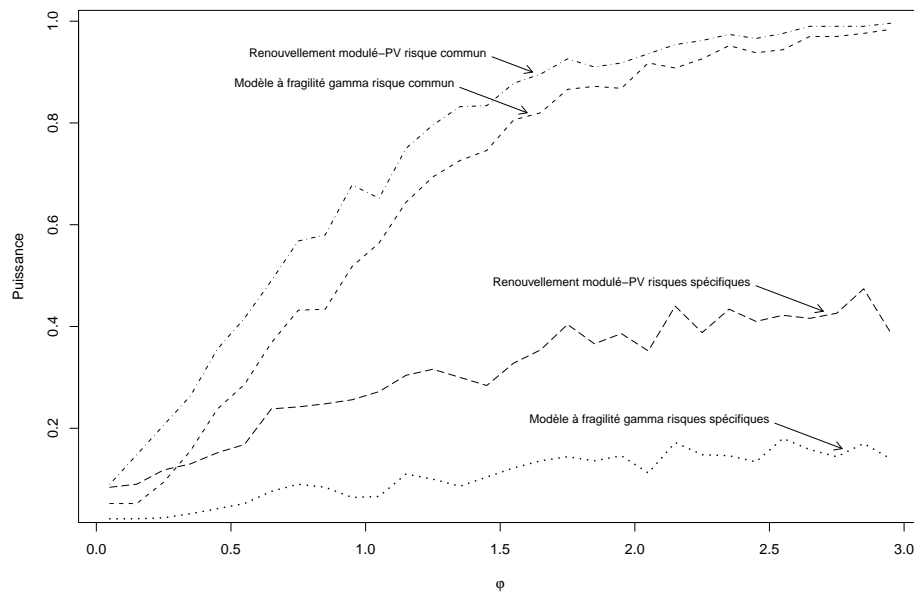


FIGURE C.9 – Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 100$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$

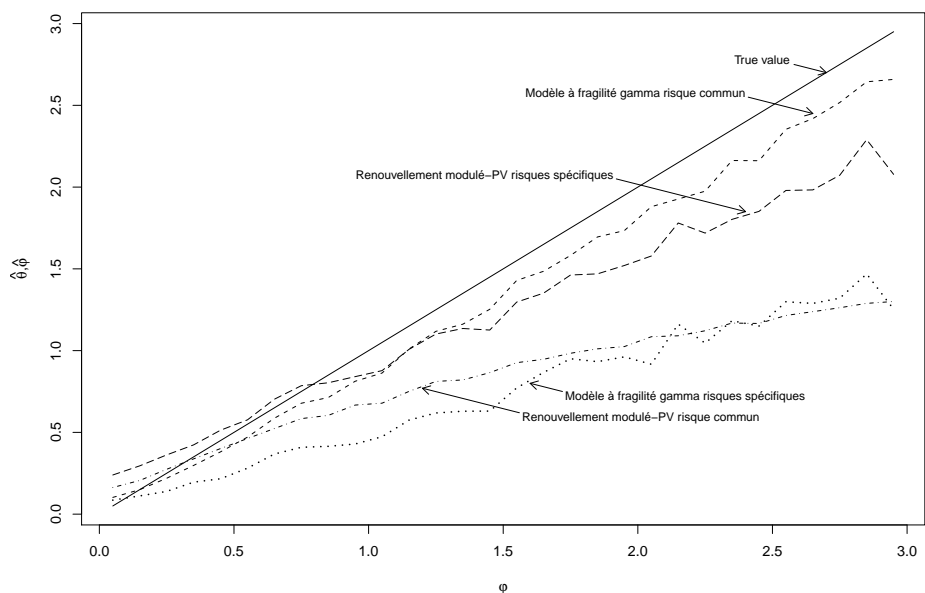


FIGURE C.10 – Estimation de θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont communs aux deux événements, $N = 100$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$

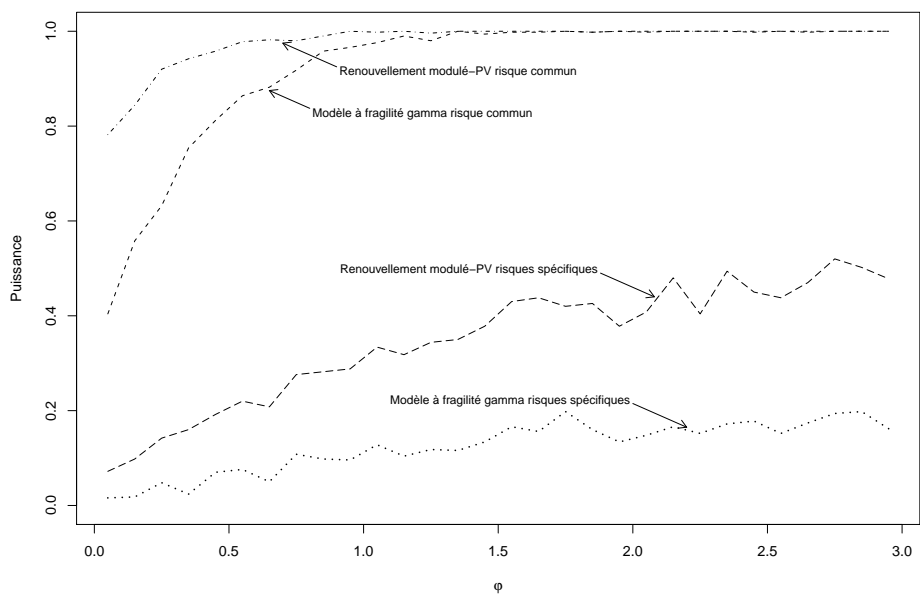


FIGURE C.11 – Puissance du test sur θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$

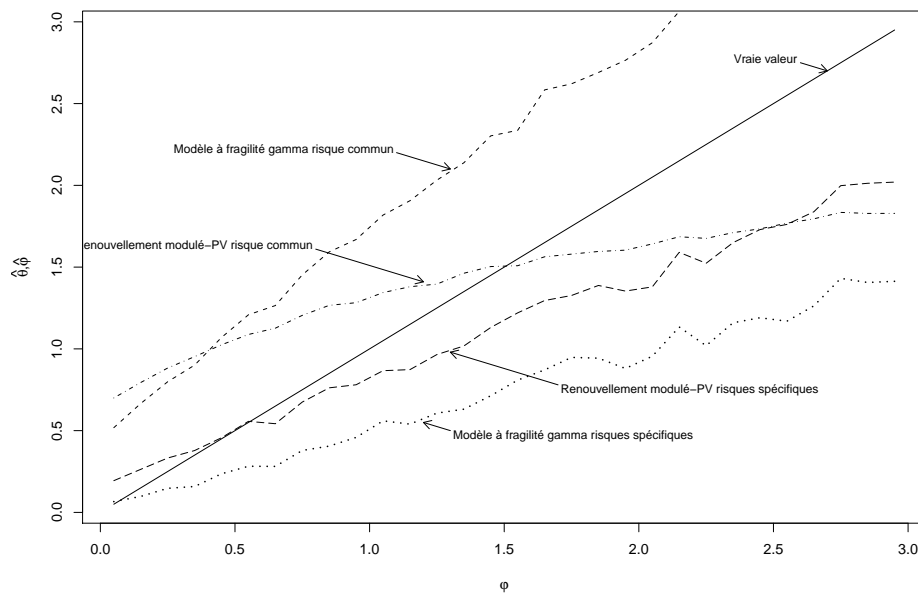


FIGURE C.12 – Estimation de θ ou φ sous des modèles à fragilités gamma où les risques sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$

TABLEAU C.2 – Estimation des paramètres et puissance du test d’indépendance sous des modèles à fragilité gamma : résultats de simulations pour $N = 100$, $\beta = 0.4$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
Panel C.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.368	0.217	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.366	0.216	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.403	0.237	0.192	0.080
Fragilité gamma risques spécifiques	0.395	0.232	0.131	0.020
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.371	0.216	0.240	0.140
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.375	0.219	0.333	0.088
Panel C.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.329	0.235	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.321	0.227	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.398	0.281	0.542	0.338
Fragilité gamma risques spécifiques	0.372	0.258	0.300	0.066
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.334	0.226	0.504	0.488
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.338	0.229	0.632	0.194
Panel D.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.365	0.218	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.355	0.206	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.478	0.289	0.756	0.642
Fragilité gamma risques spécifiques	0.377	0.220	0.115	0.024
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.389	0.206	0.873	0.894
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.366	0.209	0.304	0.114
Panel D.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.302	0.233	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.287	0.217	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.441	0.340	1.281	0.900
Fragilité gamma risques spécifiques	0.343	0.248	0.298	0.066
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.325	0.215	1.131	0.982
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.309	0.218	0.586	0.238

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Cox sont les écarts-type robustes

C.3 Risque de base Weibull

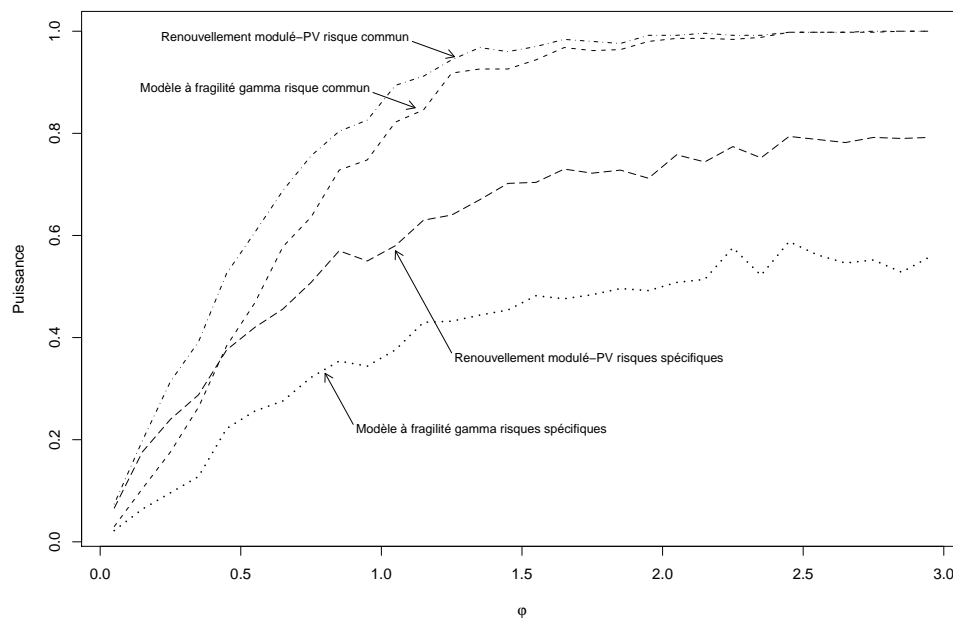


FIGURE C.13 – Puissance du test sur θ ou φ sous un modèle à fragilité gamma où le risque Weibull est commun aux deux événements, $N = 100$

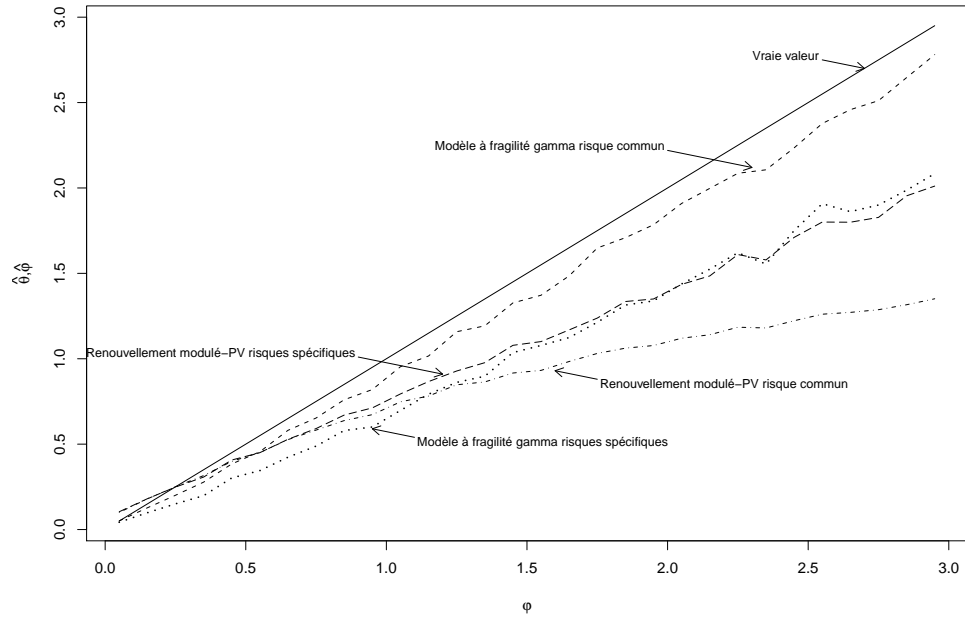


FIGURE C.14 – Estimation de θ ou φ sous un modèle à fragilité gamma où le risque Weibull est commun aux deux événements, $N = 100$

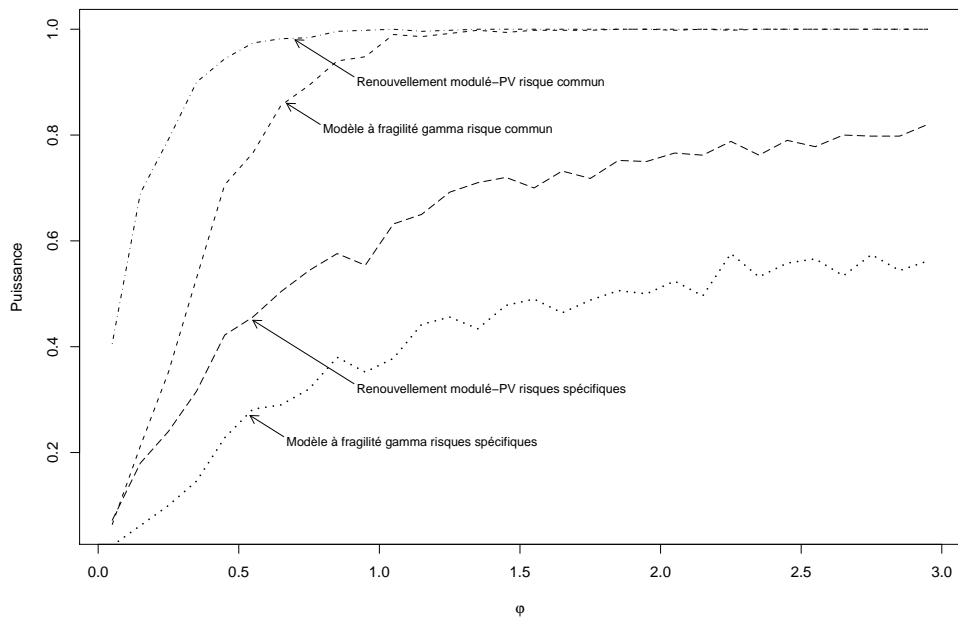


FIGURE C.15 – Puissance du test sur θ ou φ sous un modèle à fragilité gamma où les risques de Weibull sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$

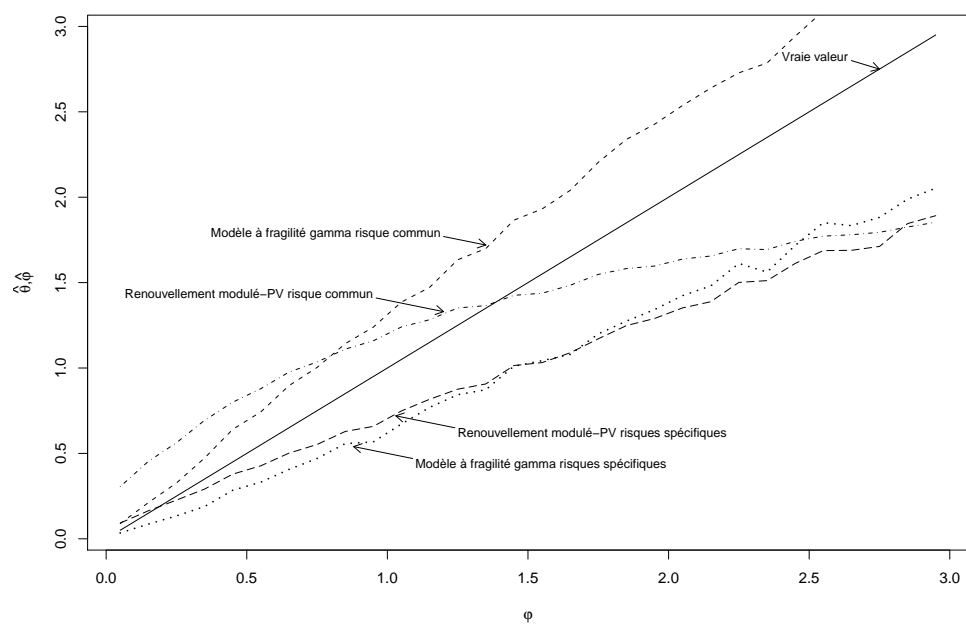


FIGURE C.16 – Estimation de θ ou φ sous un modèle à fragilité gamma où les risques de Weibull sont spécifiques à chaque événement, $N = 100$

TABLEAU C.3 – Estimation des paramètres et puissance du test d’indépendance sous des modèles à fragilité gamma avec risque de Weibull : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
Panel C.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.364	0.174	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.363	0.173	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.408	0.193	0.161	0.156
Fragilité gamma risques spécifiques	0.397	0.189	0.118	0.090
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.377	0.171	0.221	0.260
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.376	0.173	0.212	0.202
Panel C.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.302	0.189	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.299	0.185	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.403	0.243	0.514	0.544
Fragilité gamma risques spécifiques	0.380	0.228	0.376	0.248
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.325	0.180	0.493	0.668
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.326	0.182	0.488	0.448
Panel D.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.356	0.171	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.360	0.169	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.423	0.203	0.272	0.278
Fragilité gamma risques spécifiques	0.395	0.184	0.111	0.098
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.381	0.166	0.530	0.764
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.376	0.168	0.203	0.214
Panel D.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.294	0.186	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.291	0.180	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.437	0.273	0.821	0.844
Fragilité gamma risques spécifiques	0.375	0.223	0.368	0.272
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.334	0.175	0.933	0.974
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.321	0.177	0.468	0.500

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de renouvellement sont les écarts-type robustes

C.4 Distributions de fragilité alternatives

TABLEAU C.4 – Estimation des paramètres et puissance du test d’indépendance sous des modèles à fragilité lognormale : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
Panel C.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.354	0.171	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.354	0.171	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.391	0.186	0.127	0.156
Fragilité gamma risques spécifiques	0.384	0.183	0.098	0.097
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.364	0.167	0.180	0.244
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.364	0.169	0.178	0.220
Panel C.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.318	0.257	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.318	0.255	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.386	0.303	0.303	0.364
Fragilité gamma risques spécifiques	0.367	0.290	0.242	0.235
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.337	0.248	0.337	0.477
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.338	0.253	0.337	0.406
Panel D.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.340	0.178	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.344	0.175	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.395	0.207	0.252	0.244
Fragilité gamma risques spécifiques	0.369	0.188	0.092	0.065
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.359	0.173	0.501	0.678
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.355	0.175	0.188	0.181
Panel D.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.301	0.190	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.298	0.184	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.405	0.254	0.598	0.617
Fragilité gamma risques spécifiques	0.353	0.214	0.247	0.174
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.328	0.179	0.776	0.910
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.318	0.181	0.365	0.363

TABLEAU C.5 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité binaire : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
Panel C.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.350	0.174	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.349	0.174	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.397	0.194	0.173	0.209
Fragilité gamma risques spécifiques	0.387	0.190	0.138	0.142
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.361	0.168	0.229	0.329
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.361	0.170	0.229	0.302
Panel C.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.245	0.199	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.239	0.195	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.402	0.294	0.939	0.917
Fragilité gamma risques spécifiques	0.399	0.294	0.935	0.770
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.281	0.183	0.799	0.965
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.287	0.185	0.945	0.892
Panel D.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.345	0.182	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.345	0.178	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.422	0.221	0.351	0.358
Fragilité gamma risques spécifiques	0.384	0.195	0.135	0.099
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.370	0.174	0.591	0.794
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.361	0.177	0.244	0.236
Panel D.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.249	0.209	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.238	0.199	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.432	0.336	1.375	0.977
Fragilité gamma risques spécifiques	0.381	0.287	0.838	0.552
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.293	0.191	1.268	0.999
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.283	0.193	0.913	0.766

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de renouvellement sont les écarts-type robustes

TABLEAU C.6 – Estimation des paramètres et puissance du test d’indépendance sous des modèles à fragilité inverse gaussienne : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
Panel C.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.365	0.170	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.365	0.170	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.400	0.185	0.119	0.142
Fragilité gamma risques spécifiques	0.393	0.181	0.088	0.089
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.374	0.167	0.170	0.226
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.375	0.169	0.167	0.200
Panel C.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.317	0.180	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.315	0.179	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.392	0.217	0.322	0.382
Fragilité gamma risques spécifiques	0.380	0.211	0.265	0.265
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.334	0.172	0.352	0.521
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.335	0.174	0.357	0.454
Panel D.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.351	0.178	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.355	0.175	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.407	0.208	0.253	0.244
Fragilité gamma risques spécifiques	0.381	0.188	0.089	0.058
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.371	0.173	0.508	0.690
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.366	0.175	0.188	0.163
Panel D.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.310	0.190	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.308	0.185	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.418	0.259	0.631	0.663
Fragilité gamma risques spécifiques	0.367	0.216	0.262	0.200
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.341	0.180	0.798	0.929
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.330	0.182	0.389	0.387

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de renouvellement sont les écarts-type robustes

TABLEAU C.7 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des modèles à fragilité de Poisson composée : résultats de simulations pour $N = 100$, $\varphi \in \{0.2, 0.6\}$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
Panel C.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.334	0.173	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.336	0.172	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.381	0.193	0.171	0.195
Fragilité gamma risques spécifiques	0.371	0.188	0.125	0.109
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.345	0.168	0.220	0.285
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.347	0.170	0.210	0.232
Panel C.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risque commun				
Renouvellement risque commun	0.262	0.191	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.266	0.184	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.410	0.279	0.835	0.771
Fragilité gamma risques spécifiques	0.339	0.226	0.352	0.206
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.282	0.180	0.654	0.842
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.284	0.182	0.452	0.370
Panel D.1 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.2$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.337	0.180	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.342	0.177	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.407	0.218	0.327	0.326
Fragilité gamma risques spécifiques	0.370	0.191	0.109	0.069
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.358	0.174	0.589	0.774
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.354	0.176	0.210	0.187
Panel D.2 : Hétérogénéité ($\varphi = 0.6$), risques spécifiques ($h_{0k} = kh_0$)				
Renouvellement risque commun	0.255	0.200	.	.
Renouvellement risques spécifiques	0.266	0.190	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.416	0.311	1.143	0.918
Fragilité gamma risques spécifiques	0.324	0.225	0.304	0.143
Renouvellement modulé-PV risque commun	0.291	0.187	1.182	0.993
Renouvellement modulé-PV risques spécifiques	0.284	0.189	0.458	0.319

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de renouvellement sont les écarts-type robustes

Annexe D

Résultats complémentaires de
simulations sur le modèle en échelle
de temps calendaire

D.1 Tailles d'échantillon alternatives

TABLEAU D.1 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma : résultats de simulations pour $N = 100$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\hat{\beta}}$	$\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
$\varphi = 0$				
Poisson risque commun	0.412	0.182	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.412	0.190	0.019	0.040
Modèle dynamique-PV	0.411	0.187	0.022	0.050
Modèle dynamique-N(t^-)	0.421	0.190	0.028	0.038
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.407	0.178	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.405	0.178	0.168	0.616
Modèle dynamique-PV	0.395	0.153	0.113	0.668
Modèle dynamique-N(t^-)	0.349	0.156	0.110	0.664
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.410	0.229	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.412	0.227	0.579	0.996
Modèle dynamique-PV	0.364	0.155	0.201	0.996
Modèle dynamique-N(t^-)	0.290	0.157	0.199	0.996
$\varphi = 1$				
Poisson risque commun	0.431	0.370	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.436	0.386	0.937	0.996
Modèle dynamique-PV	0.366	0.231	0.237	0.996
Modèle dynamique-N(t^-)	0.289	0.234	0.236	0.996

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

D.2 Taux de censure élevé

TABLEAU D.2 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 2]$

	$\bar{\hat{\beta}}$	$\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
$\varphi = 0$				
Poisson risque commun	0.401	0.259	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.402	0.276	0.041	0.028
Modèle dynamique-PV	0.400	0.270	0.040	0.030
Modèle dynamique-N(t^-)	0.418	0.275	0.041	0.032
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.394	0.290	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.393	0.297	0.175	0.254
Modèle dynamique-PV	0.384	0.268	0.120	0.296
Modèle dynamique-N(t^-)	0.358	0.272	0.119	0.296
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.406	0.352	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.409	0.360	0.529	0.748
Modèle dynamique-PV	0.373	0.280	0.239	0.768
Modèle dynamique-N(t^-)	0.319	0.283	0.236	0.756
$\varphi = 1$				
Poisson risque commun	0.399	0.397	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.404	0.412	0.916	0.934
Modèle dynamique-PV	0.345	0.282	0.296	0.946
Modèle dynamique-N(t^-)	0.287	0.284	0.292	0.938

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

D.3 Intensité de base Weibull

TABLEAU D.3 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma et intensité de base Weibull : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
$\varphi = 0$				
Poisson risque commun	0.424	0.226	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.424	0.242	0.032	0.044
Modèle dynamique-PV	0.423	0.237	0.031	0.048
Modèle dynamique-N(t^-)	0.436	0.242	0.123	0.048
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.403	0.266	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.403	0.269	0.168	0.300
Modèle dynamique-PV	0.395	0.240	0.115	0.360
Modèle dynamique-N(t^-)	0.362	0.245	0.114	0.352
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.426	0.322	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.426	0.329	0.545	0.864
Modèle dynamique-PV	0.385	0.243	0.229	0.878
Modèle dynamique-N(t^-)	0.319	0.247	0.226	0.874
$\varphi = 1$				
Poisson risque commun	0.372	0.371	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.369	0.384	0.940	0.974
Modèle dynamique-PV	0.318	0.247	0.274	0.974
Modèle dynamique-N(t^-)	0.258	0.250	0.272	0.974

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

TABLEAU D.4 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus à covariable dynamique $\min(N(t^-), 3)$ et d'intensité de base Weibull : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
$\varphi = 0$				
Poisson risque commun	0.471	0.243	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.470	0.248	0.164	0.358
Modèle dynamique-PV	0.463	0.216	0.101	0.386
Modèle dynamique-N(t^-)	0.419	0.221	0.101	0.380
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.491	0.288	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.487	0.295	0.438	0.898
Modèle dynamique-PV	0.454	0.216	0.183	0.908
Modèle dynamique-N(t^-)	0.372	0.220	0.180	0.902
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.482	0.355	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.489	0.372	0.956	0.998
Modèle dynamique-PV	0.406	0.219	0.228	0.998
Modèle dynamique-N(t^-)	0.324	0.222	0.225	0.998
$\varphi = 1$				
Poisson risque commun	0.468	0.411	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.470	0.445	1.450	1.000
Modèle dynamique-PV	0.357	0.218	0.230	1.000
Modèle dynamique-N(t^-)	0.284	0.219	0.228	1.000

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

D.4 Distributions de fragilité alternatives

TABLEAU D.5 – Estimation des paramètres et puissance du test d’indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité binaire : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$	Paramètre d’association	Taux de rejet de l’indépendance
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.405	0.254	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.408	0.257	0.179	0.426
Modèle dynamique-PV	0.397	0.221	0.114	0.454
Modèle dynamique-N(t^-)	0.367	0.227	0.118	0.488
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.387	0.328	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.395	0.361	0.805	0.984
Modèle dynamique-PV	0.328	0.226	0.241	0.988
Modèle dynamique-N(t^-)	0.255	0.229	0.239	0.986

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

TABLEAU D.6 – Estimation des paramètres et puissance du test d'indépendance sous des processus de Poisson mixtes à fragilité inverse gaussienne : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\bar{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\beta}$	Paramètre d'association	Taux de rejet de l'indépendance
$\varphi = 0.2$				
Poisson risque commun	0.424	0.250	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.423	0.253	0.158	0.396
Modèle dynamique-PV	0.412	0.221	0.104	0.432
Modèle dynamique-N(t^-)	0.371	0.226	0.102	0.428
$\varphi = 0.6$				
Poisson risque commun	0.409	0.308	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.408	0.307	0.444	0.856
Modèle dynamique-PV	0.375	0.225	0.185	0.870
Modèle dynamique-N(t^-)	0.306	0.229	0.183	0.868
$\varphi = 1$				
Poisson risque commun	0.406	0.356	.	.
Fragilité gamma risque commun	0.404	0.355	0.736	0.956
Modèle dynamique-PV	0.339	0.228	0.217	0.962
Modèle dynamique-N(t^-)	0.273	0.231	0.215	0.960

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

D.5 Ecart-type des estimateurs $\hat{\beta}$

TABLEAU D.7 – Estimation du paramètre β : moyenne des écart-types estimés de l’estimateur $\hat{\beta}$ ($\tilde{\sigma}_{\hat{\beta}}$) et écart-type des estimations de $\hat{\beta}$ sur l’ensemble des jeux de données (ET($\hat{\beta}$)) sous des processus de Poisson mixtes à fragilité gamma (4.6) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\hat{\beta}$	$\tilde{\sigma}_{\hat{\beta}}$	ET($\hat{\beta}$)
$\varphi = 0$			
Poisson risque commun	0.418	0.209	0.223
Fragilité gamma risque commun	0.417	0.224	0.223
Modèle dynamique-PV	0.416	0.219	0.228
Modèle dynamique-N(t^-)	0.431	0.225	0.236
$\varphi = 0.2$			
Poisson risque commun	0.402	0.250	0.247
Fragilité gamma risque commun	0.401	0.255	0.246
Modèle dynamique-PV	0.390	0.219	0.240
Modèle dynamique-N(t^-)	0.349	0.224	0.224
$\varphi = 0.6$			
Poisson risque commun	0.428	0.320	0.352
Fragilité gamma risque commun	0.426	0.326	0.344
Modèle dynamique-PV	0.382	0.226	0.328
Modèle dynamique-N(t^-)	0.309	0.229	0.277
$\varphi = 1$			
Poisson risque commun	0.392	0.366	0.410
Fragilité gamma risque commun	0.393	0.384	0.386
Modèle dynamique-PV	0.319	0.229	0.347
Modèle dynamique-N(t^-)	0.255	0.231	0.283

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

TABLEAU D.8 – Estimation du paramètre β : moyenne des écart-types estimés de l'estimateur $\hat{\beta}$ ($\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$) et écart-type des estimations de $\hat{\beta}$ sur l'ensemble des jeux de données (ET($\hat{\beta}$)) sous des processus à covariable dynamique $\sqrt{\frac{N(t^-)}{t}}$ (4.7) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\hat{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$	ET($\hat{\beta}$)
$\varphi = 0$			
Poisson risque commun	0.412	0.213	0.234
Fragilité gamma risque commun	0.413	0.223	0.235
Modèle dynamique-PV	0.411	0.215	0.235
Modèle dynamique-N(t^-)	0.413	0.220	0.240
$\varphi = 0.2$			
Poisson risque commun	0.434	0.256	0.266
Fragilité gamma risque commun	0.433	0.259	0.265
Modèle dynamique-PV	0.417	0.216	0.257
Modèle dynamique-N(t^-)	0.366	0.221	0.233
$\varphi = 0.6$			
Poisson risque commun	0.422	0.326	0.337
Fragilité gamma risque commun	0.424	0.332	0.333
Modèle dynamique-PV	0.364	0.220	0.303
Modèle dynamique-N(t^-)	0.290	0.223	0.247
$\varphi = 1$			
Poisson risque commun	0.415	0.377	0.418
Fragilité gamma risque commun	0.415	0.401	0.412
Modèle dynamique-PV	0.337	0.223	0.362
Modèle dynamique-N(t^-)	0.267	0.226	0.295

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

TABLEAU D.9 – Estimation du paramètre β : moyenne des écart-types estimés de l'estimateur $\hat{\beta}$ ($\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$) et écart-type des estimations de $\hat{\beta}$ sur l'ensemble des jeux de données (ET($\hat{\beta}$)) sous des processus à covariable dynamique $\min(N(t^-), 3)$ (4.8) : résultats de simulations pour $N = 50$, $\beta = 0.4$, $C \sim \mathcal{U}[0; 3]$

	$\hat{\beta}$	$\bar{\sigma}_{\hat{\beta}}$	ET($\hat{\beta}$)
$\varphi = 0$			
Poisson risque commun	0.480	0.223	0.231
Fragilité gamma risque commun	0.482	0.225	0.230
Modèle dynamique-PV	0.474	0.194	0.229
Modèle dynamique-N(t^-)	0.425	0.200	0.211
$\varphi = 0.2$			
Poisson risque commun	0.491	0.276	0.319
Fragilité gamma risque commun	0.492	0.281	0.311
Modèle dynamique-PV	0.459	0.196	0.297
Modèle dynamique-N(t^-)	0.370	0.200	0.252
$\varphi = 0.6$			
Poisson risque commun	0.471	0.347	0.405
Fragilité gamma risque commun	0.475	0.370	0.386
Modèle dynamique-PV	0.389	0.197	0.347
Modèle dynamique-N(t^-)	0.301	0.200	0.279
$\varphi = 1$			
Poisson risque commun	0.464	0.404	0.430
Fragilité gamma risque commun	0.461	0.465	0.415
Modèle dynamique-PV	0.344	0.198	0.358
Modèle dynamique-N(t^-)	0.267	0.200	0.286

Note : les écarts-type rapportés pour les modèles de Poisson sont les écarts-type robustes

Annexe E

Classification clinique de l'infection par le VIH : classification 1993 du CDC

Catégorie A

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C :

- Infection VIH asymptomatique
- lymphadénopathie persistante généralisée
- primo infection VIH symptomatique

Catégorie B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- Angiomatose bacillaire

- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement
- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38.5°C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition de sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique, ulcères chroniques supérieures à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire ou œsophagienne
- Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- Sarcome de Kaposi

- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébrale primaire
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à *pneumocystis carinii*
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encephalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

Annexe F

Informations supplémentaires sur l'essai FFCD2000-05

F.1 Indice OMS de l'état général

0. Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.
1. Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
2. Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50% de son temps de veille.
3. Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50% de son temps de veille.
4. Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

F.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion :

- Patients ayant des métastases d'un adénocarcinome du côlon ou du rectum histologiquement prouvé
- métastases non traitables chirurgicalement et évaluables selon les critères OMS (mesure bidimensionnelle précise d'au moins une lésion de taille supérieure à 2 cm par scanner ou IRM en dehors des champs d'irradiation), bilan d'évaluation réalisé moins de 2 semaines avant le traitement
- Age ≤ 75 ans, indice de performance OMS inférieur ou égal à 2
- Fonction hématologique Neutrophiles $> 1500/\text{mm}^3$, plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$
- Fonction hépatique : Bilirubine $< 1,5$ fois la limite supérieure normale
- Fonction rénale : Créatinine $< 125\ \mu\text{mol/l}$
- Traitements antérieurs radiothérapie antérieure finie depuis plus de 3 semaines, les patients ayant une tumeur sténosante responsable d'une sub-occlusion doivent au préalable avoir une colostomie de dérivation ou une exérèse tumorale, absence de chimiothérapie antérieure autre qu'une chimiothérapie adjuvante ou qu'une radiochimiothérapie concomitante (cancer du rectum), par 5FU et acide Folinique, pour traitement de la tumeur primitive arrêtée depuis plus de 6 mois
- Questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ C30 rempli
- Consentement éclairé signé

Critères de non inclusion :

- présence de métastases du système nerveux central
- Age supérieur à 75 ans
- Chimiothérapie adjuvante combinée associant le 5FU à de l'Oxaliplatine ou de l'Irinotécan
- Pathologie associée susceptible d'empêcher le patient de recevoir le traitement, autre tumeur maligne non guérie, insuffisance cardiaque, rénale, hépatique ou respiratoire grave et invalidante, insuffisance coronarienne évolutive, maladie in-

flammatoire chronique de l'intestin

- Autre traitement à l'essai
- Femme enceinte ou allaitante
- Impossibilité de suivi régulier pour des raisons psychologiques, sociales ou géographiques

F.3 Evaluation des réponses OMS

1. Réponse par site

Idéalement, toutes les lésions qui peuvent être mesurées devraient l'être à chaque évaluation. Lorsque de multiples lésions sont présentes, ces mesures exhaustives ne sont pas possibles et des lésions cibles au nombre de 8 au maximum doivent être déterminées avant traitement.

Réponse complète (RC) : disparition de toute la maladie dans tous les sites connus, déterminée sur 2 examens morphologiques réalisés à 4 semaines d'intervalle (cela veut dire que le constat d'une réponse apparemment complète impose de programmer les mêmes examens pour 4 semaines plus tard afin de confirmer l'absence de tout signe de la maladie).

Réponse partielle (RP) : en cas de maladie mesurable en deux dimensions, diminution de 50% de la somme des produits des 2 plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables déterminée par 2 observations distantes de 4 semaines (cela veut dire que le constat d'une réponse apparemment partielle impose de programmer les mêmes examens pour 4 semaines plus tard afin d'obtenir une confirmation de cette réponse), cf exemple. Pour les tumeurs évaluables (une seule dimension peut être mesurée) diminution de plus de 50% de la somme du plus grand diamètre de toutes les lésions lors de 2 observations à 4 semaines d'intervalle. Il n'est pas nécessaire que toutes les lésions aient régressé pour affirmer une réponse partielle, mais aucune lésion ne doit avoir progressé et aucune ne doit être apparue. Les documents affirmant les réponses doivent être disponibles afin de permettre une relecture par un comité d'experts (clichés

à adresser au coordinateur de l'essai).

Stabilité : pour les lésions mesurables diminution de moins de 50% ou augmentation de moins de 25% du produit des 2 plus grands diamètres perpendiculaires, pour les lésions évaluables, diminution de moins de 50% ou augmentation de moins de 25% de la somme du plus grand diamètre des lésions.

Progression : augmentation de plus de 25% de la taille d'au moins une lésion mesurable selon une ou deux dimensions, ou apparition d'une nouvelle lésion. Les apparitions d'un épanchement pleural ou d'une ascite sont également considérés comme des signes de progression si leur nature néoplasique est affirmée par une cytologie positive. Une fracture pathologique n'est pas nécessairement un signe de progression. Un patient ne peut être considéré comme en progression que six semaines après son entrée dans l'étude. Si une évolution des lésions survient avant six semaines le patient est considéré comme en "progression précoce". La progression est mesurée par rapport à la meilleure réponse obtenue.

L'apparition de métastases cérébrales est un signe de progression quel que soit la réponse observée au niveau des autres sites tumoraux.

Exemples de variation du calendrier des TDM d'évaluation en fonction de la date d'obtention de la réponse : Si TDM à 8 semaines montrant une réponse partielle ou complète : TDM de confirmation de réponse 1 mois plus tard c'est à dire à 12 semaines environ puis reprise du rythme des évaluations toutes les 8 semaines, soit dans le cas présent à 20 semaines, 28 semaines, etc... jusqu'à progression avérée. Si la réponse partielle ou complète n'apparaît qu'à partir de la 16ème semaine, scanner de confirmation à 20 semaines puis reprise du rythme des évaluations toutes les 8 semaines soit à 28 semaines, 36 semaines, etc... jusqu'à la progression avérée.

2. La détermination de la réponse globale en fonction des réponses de différentes lésions mesurables ou évaluables doit être faite comme indiqué ci-dessous :

3. Evaluation en présence de lésions non mesurables et non évaluables

Réponse en cas de maladie mesurable	Réponse en cas de maladie évaluable	Réponse globale
Progression	Tout résultat	Progression
Tout résultat	Progression	Progression
Stabilité	Stabilité ou RP	Stabilité
Stabilité	RC	Stabilité
RP	Stabilité, RP ou RC	RP
RC	Stabilité ou RP	RP
RC	RC	RC

Les lésions non mesurables et non évaluables ne sont pas utilisées dans l'appréciation de la réponse globale en dehors des deux exceptions suivantes :

- Réponse globale complète : toutes les lésions doivent disparaître y compris des lésions pour lesquelles aucune mesure n'est possible (épanchement pleural, par exemple).
- Progression globale : en cas d'augmentation significative d'une lésion qui ne peut être mesurée ou en cas d'apparition d'une nouvelle lésion de ce type le patient doit être considéré comme en progression globale. Ces critères s'appliquent également aux lésions osseuses.

4. La meilleure réponse globale

La meilleure réponse globale est la meilleure réponse enregistrée à partir du début du traitement jusqu'à la date de progression. Les réponses partielles et complètes doivent être confirmées par la répétition des examens 4 semaines après leur mise en évidence initiale. Une stabilité n'est acceptée que si elle se maintient au moins 8 semaines (2 cycles) après le début du traitement.

5. Durée de réponse

La durée d'une réponse partielle ou d'une stabilité est calculée à partir de la date de début de traitement et jusqu'à la date de progression. La durée de réponse complète est calculée à partir de la date où cette réponse complète a été affirmée.

F.4 Score pronostique de Köhne

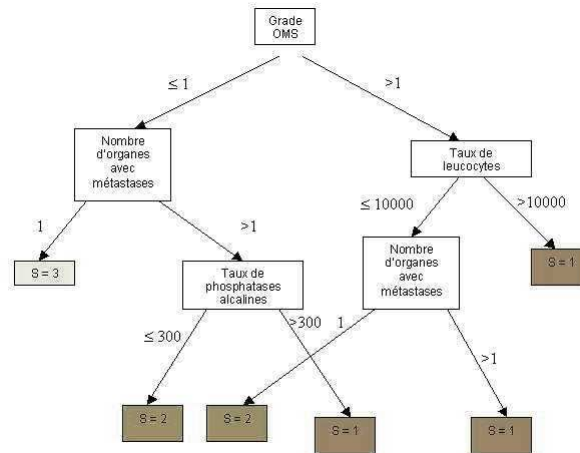


FIGURE F.1 – Score pronostique de Köhne

F.5 Résultats obtenus par le package *frailtypack*

	Progressions			Toxicités		
	RR	IC95%(RR)	P value	RR	IC95%(RR)	P value
Bras de traitement						
Séquentiel	1	.	.	1	.	.
Combiné	0.94	[0.80;1.11]	0.49	1.41	[1.17; 1.70]	<0.001
Chimiothérapie adjuvante antérieure						
Non	1	.	.	1	.	.
Oui	0.77	[0.59;1.00]	0.05	0.74	[0.54; 0.99]	0.05
Score de Köhne						
Niveau 1	2.27	[1.75;2.95]	<0.001	1.68	[1.27; 2.23]	<0.001
Niveau 2	1.07	[0.89;1.29]	0.48	1.15	[0.93; 1.41]	0.19
Niveau 3	1	.	.	1	.	.
Sexe						
Homme	1	.	.	1	.	.
Femme	1.03	[0.87;1.22]	0.75	1.24	[1.02; 1.50]	0.03
Variance de la fragilité φ						
	0.25			0.4		

TABLEAU F.1 – Rapports de risque estimés par le package frailtypack pour les différents facteurs considérés dans la survenue des progressions et des toxicités sévères

Annexe G

Publications et articles soumis