

# **L**ES METHODES DE DONNEES DE SURVIE APPLICATION AU SUIVI DES TENUES DE BOUCLES DE BOVINS

C. LOPEZ [1], D. RIBAUD [2] et J. MOQUIN [1]

## **R**ESUME

Les principales méthodes de description, de modélisation et de comparaison de courbes de survie sont présentées. Une application au suivi des tenues de boucles de bovins est proposée.

## **S**UMMARY

The main survey methods and models to compare survival data are presented. An application to the survey of eartag holding persistency is proposed.

## I - INTRODUCTION

Les méthodes d'analyses de données de survie (ou de vie) sont devenues d'un usage très fréquent dans le domaine médical (essais cliniques et épidémiologie).

Ces méthodes qui ont pour objet de décrire l'apparition d'un événement au cours du temps sur un échantillon d'individus sont en fait applicables à des contextes très différents. Ainsi C. Gourieroux (Droesbeke J.J., Fichet B., 1989) a-t-il proposé d'utiliser la méthodologie d'analyses des durées de survie pour modéliser la recherche optimale d'un emploi. On peut en fait associer les premières méthodes d'analyses de durée de vie à l'apparition de la théorie de la fiabilité en contrôle de qualité.

Ces méthodes restent néanmoins encore peu utilisées en épidémiologie animale et plus généralement dans le domaine de l'élevage.

La durée de vie productive de vaches Normandes (nombre de jours séparant le premier vêlage de la mort ou de la réforme) a été étudiée à l'aide d'un

modèle de Weibull afin de mesurer l'influence d'un certain nombre de facteurs d'environnement (année de production, stade et rang de lactation, taille du troupeau) et de facteur génétique (l'effet 'père') sur le risque de réforme [V. Ducroq et coll., 1988, V. Ducroq, 1993]. Une étude a également été menée sur la durée de carrière sportive de chevaux de concours hippique à l'aide d'un modèle de Weibull en temps discrets [F. Fournet, 1992].

Après avoir rappelé les concepts de base de la survie, nous présentons l'estimation des courbes de survie par les méthodes de Kaplan-Meier et actuarielle ainsi que la comparaison de courbes de survie à l'aide du test du log-rank et la prise en compte de facteurs concomitants dans le modèle de Cox.

Ces méthodes sont illustrées par un exemple de suivi de tenue des boucles de bovins.

[1] Institut de l'Elevage, 149 rue de Bercy, 75595 Paris cedex 12, France

[2] A.C.T.A., 149 rue de Bercy, 75595 Paris cedex 12, France

## II - LES METHODES

### A - DEFINITIONS ET NOTATIONS

Dans les études de durée de survie on s'intéresse généralement à l'apparition d'un événement sur des individus <sup>(1)</sup> suivis pendant la durée de l'étude.

Cet événement est appelé généralement "décès". Ce terme doit être compris au sens large (les anglo-saxons le désignent par "failure" qui est plus adapté), il peut représenter un décès réel, l'apparition d'une maladie sur un animal, la cessation d'activité d'une exploitation agricole, le dérèglement d'une machine, ...

La variable d'intérêt est alors le délai de temps s'écoulant entre le début du suivi d'un individu (appelé date d'origine) et la date d'apparition de l'événement.

$$T = \text{Date événement} - \text{Date origine}$$

La particularité des données de vie est que l'événement peut ne pas s'être produit à la fin de l'étude pour certains individus. La variable T n'est alors pas connue pour ces individus ; la seule

chose que l'on sait est que la durée de vie est supérieure à la durée de participation de l'individu à l'étude.

On dit qu'il y a censure à droite.

#### 1. DEUX TYPES DE CENSURES

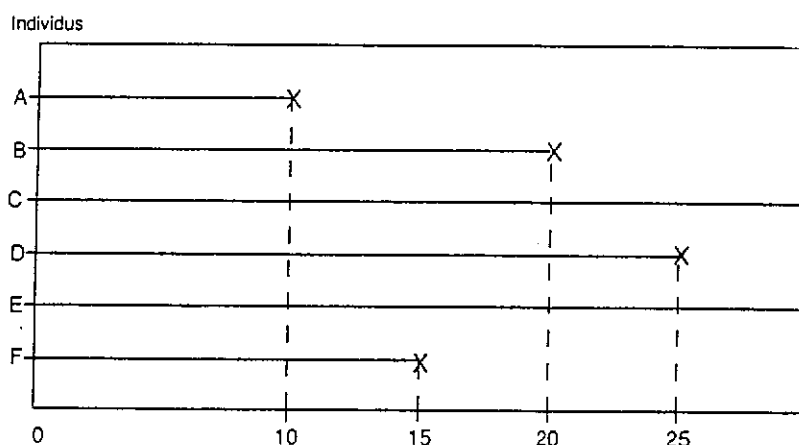
Il existe schématiquement deux types de censures à droite liées au mode de recrutement des individus dans l'étude.

##### a. Les censures de type I (temps de censure fixé)

Les individus sont tous introduits dans l'étude au même moment. Tous les individus " survivants " à la fin de l'étude ont des durées de vie censurées toutes égales à la durée de l'étude.

La figure 1 présente un exemple de censures de type I.

Figure 1 : Censures de type I



(1) La notion d'individu doit être prise au sens large : ce peut être une personne, un animal, un élevage, une machine, une ampoule...

(2) On ne parlera pas ici des censures à gauche et par intervalle

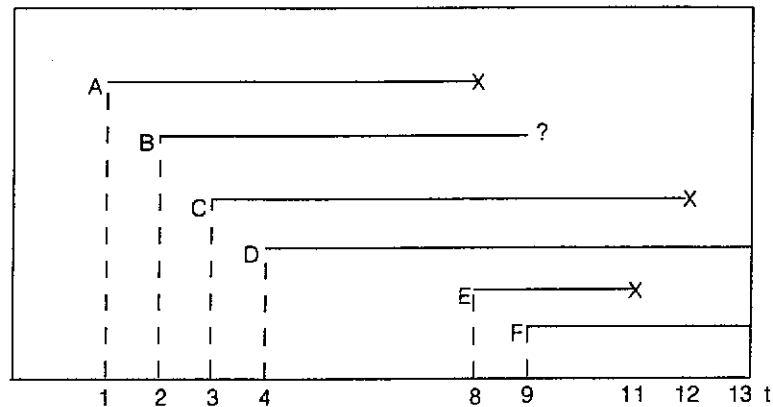
Les individus C et E sont censurés avec une durée de participation égale à t.

C'est ce qui se passe en expérimentation biologique lorsque, pour tester l'efficacité d'une molécule contre les irradiations sur un lot de souris, on sacrifie toutes les survivantes à la fin de l'étude.

**b. Les censures aléatoires progressives**

Le recrutement des individus dans l'étude est échelonné au cours du temps. C'est la situation typique des essais cliniques. Les individus censurés ont alors une censure aléatoire (Figure 2).

Figure 2 : Censures aléatoires progressives



Le délai de survie n'est alors connu exactement pour l'individu i que si  $T_i \leq L_i$ ; où  $L_i$  désigne le temps de censure, c'est le cas des individus :

- A ( $T = 7 < L = 12$ )
- C ( $T = 9 < L = 10$ )
- E ( $T = 3 < L = 5$ )

Les individus D et F, 'vivants' à la fin de l'étude, sont censurés

- D ( $L = 9 < T$ )
- F ( $L = 4 < T$ )

Ces individus sont appelés "exclus-vivants".

On peut rencontrer un type particulier de censure, représenté ici par l'individu B, dans le graphique précédent. C'est l'individu qui disparaît de l'étude sans que l'on sache s'il est décédé entre sa disparition et la fin de l'étude.

On dit qu'il est "perdu de vue". Son temps de participation dans l'étude est

$$L = 7 < T.$$

On résume alors les observations de durée sur les individus de l'échantillon par le couple  $(t_i, d_i)$  où :

$$t_i = \text{Min} (T_i, L_i) \text{ et } d_i = 0 \text{ si censure et } 1 \text{ si décès.}$$

**2. LES FONCTIONS DE SURVIE**

La variable durée de survie T (considérée comme continue ici) est une variable aléatoire positive qui peut être probabilisée. On s'intéresse en particulier à la probabilité de survivre à t.

$$S(t) = \text{Prob} (T \geq t)$$

qui, calculée à chaque temps t de suivi, décrit la courbe de survie du phénomène étudié.

Cette courbe est décroissante entre 0 et 1 avec une chute d'autant plus marquée que le risque de décès est important. Ce risque de survenue d'un décès à t est quantifié par la probabilité de décéder à t sachant que l'on a survécu jusqu'à t.

Cette quantité qui mathématiquement s'écrit :

$$h(t) = \limite_{dt \rightarrow 0} \left( \frac{\text{Prob} [t < T < t + dt / T \geq t]}{dt} \right)$$

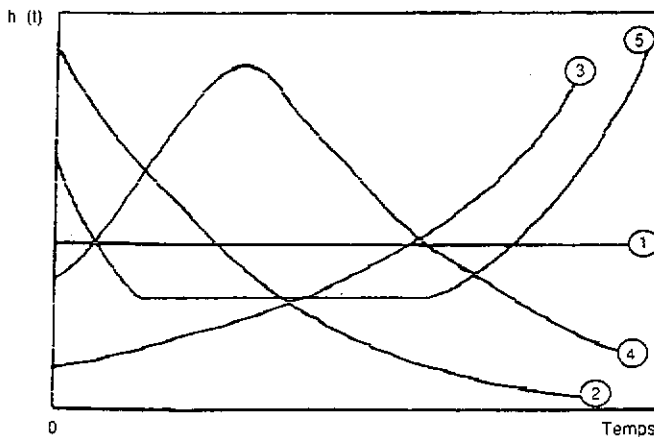
mesure le risque instantané de décès en t.

Elle est encore appelée "force de mortalité" ou "fonction de risque" ("hazard function" en anglais).

Il existe des relations entre le risque instantané de décès et la survie (voir annexe 1). En général on décrit graphiquement le phénomène étudié à l'aide des courbes de survie alors que la fonction de risque  $h(t)$  sert plutôt à modéliser le risque de décès à partir de facteurs supposés être pronostiques de la survie (voir I.C.2 le modèle de Cox).

La figure 3 ci-dessous donne quelques exemples typiques de fonctions de risque

Figure 3 : Exemples de fonctions de risque



1. Accidents entre 18 - 40 ans
2. Transplantations
3. Sida
4. Epidémies (maladies aiguës)
5. La vie

## B - L'ESTIMATION DES COURBES DE SURVIE

### 1. LES ESTIMATIONS NON PARAMETRIQUES

La fonction de survie  $S(t)$  définie dans le paragraphe précédant suppose que le temps est mesuré de façon continue. En pratique l'échelle de temps est discrète et peut varier d'un contexte à l'autre. Elle est souvent de l'ordre de la journée (par exemple en recherche clinique) mais peut être de l'ordre de la semaine, de la décade voire du mois ou plus encore.

### a. La méthode d'estimation de Kaplan-Meier

Kaplan et Meier ont proposé en 1958 une méthode d'estimation qui permet d'utiliser toute l'information recueillie notamment dans le cas d'un recrutement progressif.

La courbe de survie qui est estimée à partir d'observations présentera alors une allure discontinue par exemple sous la forme de paliers décroissants (Figure 4).

L'idée à la base de cette estimation est très simple.

Supposons que 10 individus soient suivis dès le début d'une étude avec des contrôles périodiques (par exemple annuels avec constatation des décès en fin d'année). Au bout de la première année le "décès" est constaté sur 6 individus (c'est-à-dire qu'il s'est produit entre 0 (le début de l'étude) et la fin de la première année). On constate à la fin de la deuxième année 3 décès sur les 4 individus restant en vie à un an.

La fonction survie peut alors être estimée de la façon suivante :

$$\begin{aligned} \hat{S}(t) &= 1 \text{ entre } 0 \text{ inclus et } 1 \text{ an exclus (1)} \\ &= \frac{4}{10} \text{ entre } 1 \text{ an inclus et } 2 \text{ ans} \\ &= \frac{1}{10} \text{ au delà de la } 2^{\text{ème}} \text{ année.} \end{aligned}$$

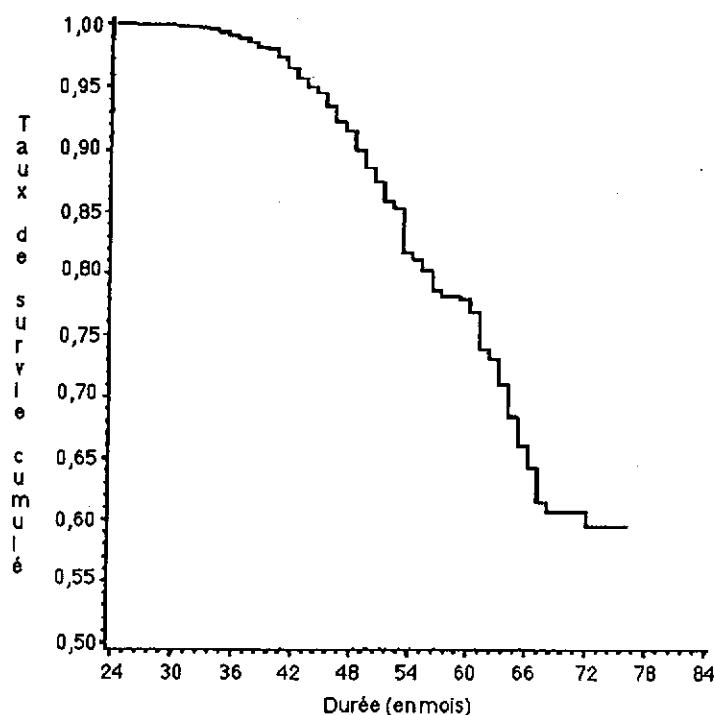
Supposons maintenant que 20 nouveaux individus aient été recrutés en début de deuxième année et que, parmi eux 15 décèdent au bout d'un an (c'est-à-dire à la fin de la 2ème année d'étude).

Ces nouveaux individus modifient la survie à 2 ans même s'ils n'ont pas deux ans de suivi !

En effet 30 individus ont un recul de suivi de 1 an, les 10 recrutés en début d'étude et les 20 nouveaux recrutés l'année suivante.

(1) Le caractère '^' sert à désigner en statistique l'estimation d'un certain paramètre

Figure 4 : Survie des boucles - Méthode Kaplan-Meier



La survie au bout d'un an de suivi est estimée par :

$$\hat{S}(1) = \frac{4 + 5}{10 + 20} = \frac{9}{30}$$

La survie à 2 ans s'estime alors en remarquant que pour survivre à 2 ans il faut ... survivre à 1 an et ne pas décéder entre 1 an et 2 ans de recul.

Ce qui s'écrit :

$$S(2) = S(1) \times \text{Prob} [T \geq 2 / T \geq 1]$$

La probabilité de ne pas décéder entre 1 et 2 ans est estimée à partir des 4 individus recrutés en début d'étude et survivants à 1 an. Parmi eux, un seul survit à 2 ans.

L'estimation de la probabilité de ne pas décéder entre 1 et 2 ans est alors de 1/4 et la survie à 2 ans est estimée par :

$$\hat{S}(2) = \frac{9}{30} \times \frac{1}{4} = 0.075$$

On calcule ainsi la survie à t en la découpant en produits de probabilités conditionnelles.

$$S(t) = \text{Prob}(T \geq 0) * \text{Prob}(T \geq 1/T \geq 0) * \dots * \text{Prob}(T \geq t / T \geq t-1)$$

On note que la méthode tient compte des censures. Ainsi, parmi les 9 vivants après une année de suivi, 5 sont censurés à 2 ans et ne sont donc pas pris en compte dans la suite.

Les qualités de l'estimateur de Kaplan et Meier sont détaillées en annexe 2.

#### b. La méthode actuarielle

Cette méthode proposée par Böhmer en 1912 propose une estimation valable uniquement lorsque les contrôles sont fixés *a priori*. Son principe est proche de celui de la méthode de Kaplan-Meier. La seule différence provient du fait que les censures entre deux contrôles successifs sont supposées être uniformément réparties dans l'intervalle de temps séparant ces deux contrôles. Les censurés dans l'intervalle sont alors comptés pour moitié dans le nombre d'exposés au risque en début d'intervalle.

Pour l'intervalle  $[t, t + 1[$

exposés au risque = vivants à  $t - \frac{1}{2}$  censurés  
dans l'intervalle

La courbe de survie estimée est alors obtenue par intrapolation linéaire entre les valeurs obtenues aux dates de contrôle.

L'estimation de la courbe de survie par les 2 méthodes a été réalisée sur l'exemple fictif suivant :

#### Durées de survie

3 4 4 4\* 5 6 7\* 8 8\* 9 11 11 12\* 13 13 14 15 15\* 17\* 18\*

(les astérisques désignent des données censurées)

Les survies estimées par les 2 méthodes figurent dans les 2 tableaux suivants.

Tableau I : Méthode de Kaplan-Meier

ti	censures $[t_i - 1, t_i[$	Exposés	Décès	Prob $(T \geq t_i / T \geq t_i - 1)$	S (ti)
3	0	20	1	19/20	0.95
4	0	19	2	17/19	0.85
5	1	16	1	15/16	0.80
6	0	15	1	14/15	0.74
8	1	13	1	12/13	0.69
9	1	11	1	10/11	0.62
11	0	10	2	8/10	0.50
13	1	7	2	5/7	0.36
14	0	5	1	4/5	0.29
15	0	4	1	3/4	0.21

Tableau II : Méthode actuarielle (Intervalles de longueur 3)

intervalle $[t_i - 1, t_i[$	censures $[t_i - 1, t_i[$	observations en $t_i - 1$	exposés $[t_i - 1, t_i[$	décès $[t_i - 1, t_i[$	Prob $[T \geq t_i / T \geq t_i - 1]$	S (t)
0 - 3	0	20	20	0	1	1
3 - 6	1	20	19.5	4	15.5/19.5	0.79
6 - 9	2	15	14	2	12/14	0.68
9 - 12	0	11	11	3	8/11	0.50
12 - 15	1	8	7.5	3	4.5/7.5	0.30
15 - 18	3	4	2.5	1	1.5/2.5	0.18

## 2. LES MODELES PARAMETRIQUES DE SURVIE

L'estimateur de Kaplan et Meier de la survie ainsi que l'estimateur actuariel ne supposent aucun modèle mathématique sur la survie. Ce sont des estimateurs "non paramétriques" au sens où ils ne

dépendent d'aucun paramètre caractéristique d'une fonction mathématique.

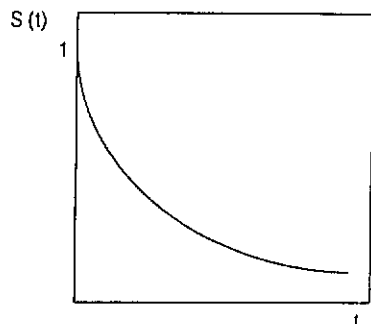
Des modèles mathématiques des courbes de survie ont été proposés dans la littérature. Nous allons en décrire sommairement quelques uns.

**a. Le modèle exponentiel**

C'est le plus simple de tous. La survie est décrite par une exponentielle décroissante

$$S(t) = \exp [- h_0 \cdot t]$$

où  $h_0$  est un coefficient positif qui mesure la diminution relative de la survie. (voir annexe 1).



La paramètre  $h_0$  est estimé par le nombre de décès divisé par la somme des durées de participation. S'il n'y a pas de censure,  $h_0$  est estimé par l'inverse de la durée moyenne de survie.

Ce modèle est utilisable lorsque la durée de l'étude est courte par rapport à la durée de vie des individus suivis.

**b. Le modèle de Weibull**

Ce modèle est une généralisation du précédent. Il fait intervenir un second paramètre  $\gamma$  (appelé paramètre d'échelle) qui module la diminution de la survie au cours du temps.

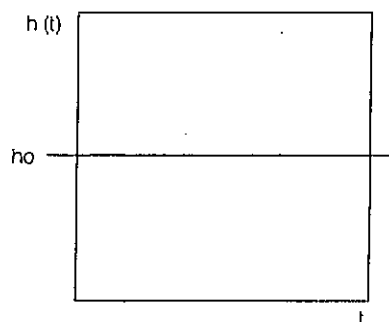
$$S(t) = \exp [ - (h_0 \cdot t)^\gamma ]$$

- Si  $\gamma = 1$  on retrouve le modèle exponentiel
- Si  $\gamma > 1$  la chute de la survie est plus marquée que celle du modèle exponentiel. La fonction de risque  $h(t)$  est croissante au cours du temps.
- Si  $\gamma < 1$  la chute de la survie est moins marquée que celle du modèle exponentiel.  $h(t)$  est alors décroissante au cours du temps.

$h_0$  est donc le risque instantané de décès. Il est constant ici ce qui est aussi une façon de définir le modèle.

$$h(t) = h_0 \quad \forall t$$

Ce modèle est parfois appelé à "vieillessement constant".



Ce modèle est très souvent satisfaisant. Il exclut toutefois les situations où le risque instantané de décès n'est pas monotone. C'est le cas notamment des épidémies où  $h(t)$  croît, atteint un maximum puis décroît régulièrement.

Dans ce type de situation la survie peut être correctement décrite par un modèle log-logistique.

$$S(t) = \frac{1}{1 + (h_0 \cdot t)^\gamma}$$

ou par un modèle log-normal.

Nous renvoyons le lecteur intéressé par ces modèles (et d'autres) à la littérature spécialisée : Kalbfleisch, Prentice (1980) ; Cox (1984) ; Hill et coll. (1990).

**C - LA COMPARAISON DES COURBES DE SURVIE**

Le médecin, le biologiste ou l'épidémiologiste peuvent, soit avec les méthodes non paramétriques (méthodes de Kaplan-Meier ou actuarielle) soit à l'aide de modèles mathématiques, décrire parfaitement l'évolution d'une population au cours du temps par une courbe de survie. Le plus souvent ils auront à estimer plusieurs courbes de survie correspondant à des populations relativement

homogènes. C'est le cas notamment dans les enquêtes prospectives où les populations sont caractérisées par plusieurs facteurs pronostiques (ou supposés tels) de la survie. C'est le cas aussi en expérimentation où les groupes suivis sont homogènes sur un certain nombre de facteurs contrôlés *a priori* et dont on veut juger des effets éventuels sur la survie.

On peut songer à comparer les pourcentages de décès entre les populations. Cette analyse n'est pas la meilleure analyse possible parce que l'on ne tient pas compte du moment où se produit chaque décès.

L'analyse qui consisterait à comparer les durées de survie moyennes n'est pas plus satisfaisante pour deux raisons.

1. Les tests habituels de l'analyse de variance sont inapplicables sur les données brutes car elles n'ont pas généralement des distributions "Normales" mais plutôt de type "Log-Normales".
2. On ne tient pas compte des durées censurées.

Des méthodes ont été proposées, développées initialement dans le domaine de la médecine et de l'épidémiologie humaine, qui permettent de comparer correctement plusieurs courbes de survie.

Nous allons décrire succinctement un test non paramétrique : le test du log-rank et une approche qui le généralise : le modèle de Cox.

Nous n'aborderons pas ici les méthodes de comparaisons dites paramétriques c'est-à-dire basées sur des modèles mathématiques des durées de survie définies en 1.2.b. Ces modèles appelés à "temps accélérés" ("Accelerated failure Time Model") sont présentés en détail dans Kalbfleisch et Prentice (1980).

### 1. LE TEST DU LOG-RANK

Supposons que la survie de 2 populations A et B d'individus soit à comparer.

k décès se sont produits sur l'ensemble des deux groupes aux temps

$$\{t_1, t_2, \dots, t_j, \dots, t_k\}$$

Il peut y avoir des ex-aequo.

On définit à chaque temps  $t_j$  :

$n_{Ai}$  le nombre d'individus à risque dans le groupe A juste avant  $t_j$

$m_{Ai}$  le nombre de décès constatés à  $t_j$  dans le groupe A

on a des notations similaires pour le groupe B.

on définit :

$n_j$  le nombre total d'individus à risque juste avant  $t_j$

$m_j$  le nombre total de décès en  $t_j$

on obtient ainsi à chaque temps  $t_j$  la table suivante :

Exposés au risque à $t_j$		Décès	Vivant
A :	$n_{Ai}$	$m_{Ai}$	$n_{Ai} - m_{Ai}$
B :	$n_{Bi}$	$m_{Bi}$	$n_{Bi} - m_{Bi}$
	$n_j$	$m_j$	$n_j - m_j$

Le principe du test consiste alors à calculer à chaque instant  $t_j$  le nombre de décès que l'on devrait avoir dans chaque groupe sachant que l'on a  $n_{Ai}$ ,  $n_{Bi}$  exposés dans chaque groupe et que l'on a observé  $m_j$  décès en tout si le risque de décès est le même dans les 2 groupes.

Ces effectifs sont évidemment proportionnels aux nombres d'exposés au risque dans chaque groupe :

$$e_{Ai} = m_j \cdot \frac{n_{Ai}}{n_j} \quad \text{et} \quad e_{Bi} = m_j \cdot \frac{n_{Bi}}{n_j}$$

Si le risque est plus grand dans l'un des deux groupes (mettons A) le nombre de décès observés  $m_{Ai}$  sera plus grand que l'effectif calculé  $e_{Ai}$  et par voie de conséquence  $m_{Bi}$  sera inférieur à  $e_{Bi}$ .

Le nombre de décès observés dans un groupe, par exemple  $m_{Ai}$ , est une quantité aléatoire dont on peut montrer que sa variance s'écrit

$$\text{Var}(m_{Ai}) = \frac{m_j (n_j - m_j) n_{Ai} n_{Bi}}{(n_j - 1) n_j^2}$$

Lorsque l'on considère les marges  $m_j$ ,  $(n_j - m_j)$ ,  $m_{Ai}$ ,  $m_{Bi}$  fixées (on dit conditionnellement aux marges).



Ce conditionnement aux marges est fondamental car il permet de considérer que les variables aléatoires  $m_{Ai}$ , à chaque temps  $t_i$ , sont indépendantes.

Sous l'hypothèse d'égalité des courbes de survie des 2 groupes A, B le nombre total de décès observés dans le groupe A :  $m_A$  est alors égal en moyenne à la somme des effectifs calculés :  $e_{Ai}$  sur tous les temps de décès.

$$e_A = \sum_{i=1}^k e_{Ai}$$

avec comme variance la somme des variances

$$\text{Var}(m_A) = \sum_{i=1}^k \text{Var}(m_{Ai})$$

Si les effectifs des groupes sont importants (et si le nombre de décès est grand) on peut alors montrer que  $m_A$  suit une distribution normale avec comme moyenne  $e_A$  et comme variance  $\text{Var}(m_A)$  si les 2 courbes de survie sont les mêmes dans les 2 groupes A et B.

On compare alors pratiquement :

$$\chi^2 = \frac{(m_A - e_A)^2}{\text{Var}(m_A)}$$

au seuil à 5 % (si on fait un test avec un risque de première espèce égal à 5 %) d'un chi-deux à 1 degré de liberté soit 3.84.

si  $\chi^2 > 3.84$  la survie est significativement différente dans les deux groupes.

si  $\chi^2 < 3.84$  les survies sont non significativement différentes.

#### a. Une forme approchée du test du log-rank

On peut montrer que la quantité

$$\chi_a^2 = \frac{(m_A - e_A)^2}{e_A} + \frac{(m_B - e_B)^2}{e_B}$$

proposée par Peto en 1973 est toujours inférieure ou égale au log-rank (on dit que c'est une statistique conservatrice par rapport à celle du log-rank). Plus simple à calculer elle est parfois utilisée en raison de sa simplicité. Lorsque le test

est significatif avec  $\chi_a^2$ , il l'est *a fortiori* avec le test du log-rank.

Par contre on ne peut rien dire lorsque  $\chi_a^2$  est non significatif. Il est donc préférable dans la mesure du possible de faire le test correct.

#### b. Une contrainte

Le test n'est pas à conseiller lorsque les courbes de survie se croisent. En effet on peut interpréter graphiquement ce test, au niveau des courbes de survie, comme une comparaison des aires des surfaces sous les deux courbes de survie. Deux courbes qui se croisent peuvent alors avoir des aires comparables alors qu'elles décrivent des évolutions de survie très différentes.

#### c. Généralisation à plus de deux groupes

On peut étendre le test du log-rank à la comparaison de plus de 2 courbes de survie, le test est détaillé en annexe 3.

D'autres tests non-paramétriques existent. Nous renvoyons le lecteur aux ouvrages spécialisés [C. Hill et coll., 1990], [E.T. Lee, 1980].

Le test du log-rank permet de comparer plusieurs courbes de survie sur des populations homogènes ou supposées l'être. C'est le cas notamment en expérimentation lorsque les groupes étudiés sont constitués par tirage au sort. Dans les enquêtes, l'homogénéité des populations suivies peut être remise en cause *a posteriori*. Si par exemple l'âge des individus est très variable entre les groupes suivis et si on a des raisons de penser que la survie dépend de l'âge ; alors une survie plus mauvaise dans un groupe peut être due uniquement au fait que ce groupe est plus âgé !

Une adaptation du log-rank permet de prendre en compte l'âge (on dit "ajuster sur l'âge") en définissant des classes d'âge (strates) et en proposant un test stratifié sur l'âge c'est le "log-rank test stratifié" [C. Hill et coll., 1990].

On conçoit toutefois que cette méthode a des limites. On ne peut pas tenir compte de beaucoup de facteurs de confusion tels l'âge car alors le nombre de strates risque d'augmenter très vite et le nombre d'individus par strate diminuer d'autant rendant le test final très sensible. De plus cette méthode ne permet pas de "revenir" ensuite aux facteurs de confusion qui ont été contrôlés via les

strates afin de déterminer leur effet propre sur la survie.

Cox a proposé en 1972 une méthode qui permet de prendre en compte simultanément plusieurs facteurs ou variables (qualitatives ou quantitatives) et de mesurer leurs effets spécifiques (on dit ajustés) sur la survie.

## 2. LE MODELE DE COX

Cox propose de poser un modèle non pas sur la survie mais sur le risque instantané de décès  $h(t)$  [D.R. Cox, 1972].

Plus précisément Cox propose d'écrire le risque de décès d'un individu ayant un profil donné (que nous désignerons par  $\underline{x}$ ) sur  $q$  variables  $x_1, x_2, \dots, x_q$  comme constitué par un risque de base  $h_0(t)$ , identique pour tous les individus suivis, multiplié par une fonction des variables  $x_1, \dots, x_q$ , indépendante du temps et qui caractérise donc le risque "supplémentaire" spécifique de l'individu.

$$h(t, \underline{x}) = h_0(t) * f(\underline{x})$$

la fonction  $f$  choisie par Cox est :

$$f(\underline{x}) = \exp [b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_q * x_q]$$

Les variables  $x_j, j = 1, \dots, q$  sont considérées ici comme quantitatives.

On peut toutefois introduire des variables qualitatives telles le sexe, la race, ... en générant des variables indicatrices en 0/1.

Ainsi le sexe peut être représenté par une variable indicatrice :

$$(x = 0 : femelle / x = 1 : mâle).$$

3 races : A, B, C peuvent être représentées par 2 indicatrices :

	$x_1$	$x_2$
A	1	0
B	0	1
C	0	0

L'estimation de l'effet d'une variable  $x_j$  sur la survie consiste alors à comparer son coefficient  $b_j$  à zéro.

Si  $b_j = 0$  la variable  $x_j$  est sans effet sur la survie.

Si  $b_j \neq 0$   $x_j$  a un effet dont le sens est donné par le signe de  $b_j$ .

Ainsi si  $b_j > 0$  alors  $\exp(b_j) > 1$  ; un accroissement unitaire de  $x_j$  entraîne un accroissement multiplicatif du risque de décès de la quantité  $\exp(b_j)$ .

Le modèle de Cox est un modèle multiplicatif. Il fait donc partie de la classe des modèles log-linéaires.

Le risque de base  $h_0(t)$  est une quantité inconnue comme les paramètres  $b_j$ . Cox a proposé une méthode qui permet d'éviter de l'estimer à la condition de pouvoir supposer que les censures sont causées par un processus indépendant de la mortalité.

La vérification de cette supposition est surtout nécessaire pour les perdus de vue.

L'annexe 4 décrit les principes de la méthode d'estimation des paramètres.

Le modèle de Cox est donc un "modèle semi-paramétrique" en ce sens que seule la partie  $f(\underline{x})$  est paramétrée ; on ne pose aucun modèle mathématique sur le risque de base  $h_0(t)$ .

Interprétons les paramètres  $b_j$  dans un cas très simple.

Supposons que l'on veuille comparer la survie de 2 groupes d'individus A, B en prenant en compte une variable qui peut être, sans préciser plus le contexte, le sexe.

2 indicatrices sont associées à ces 2 variables

$$\begin{aligned} x_1 &= 0 \text{ si A} & \text{et } x_1 &= 1 \text{ si B} \\ x_2 &= 0 \text{ si femelle} & \text{et } x_2 &= 1 \text{ si mâle} \end{aligned}$$

Le modèle de Cox s'écrit alors :

$$\begin{aligned} \text{A Femelle} & \quad h(t, (00)) = h_0(t) \\ \text{B Femelle} & \quad h(t, (10)) = h_0(t) \exp(b_1) \\ \text{A Mâle} & \quad h(t, (01)) = h_0(t) \exp(b_2) \\ \text{B Mâle} & \quad h(t, (11)) = h_0(t) \exp(b_1 + b_2) \end{aligned}$$

Le risque du groupe 'A Femelle' est considéré comme risque de référence.

$\exp(b_1)$  peut alors s'interpréter comme le risque multiplicatif supplémentaire du traitement B par rapport au traitement A, ajusté du sexe.

En effet :

$$\exp(b_1) = \frac{h(t, (10))}{h(t, (00))} = \frac{h(t, (11))}{h(t, (01))}$$

On appelle  $\exp(b_1)$  le rapport des risques 'B par rapport à A' ("risk ratio" : RR)

On remarque que ceci n'est vrai qu'en absence d'interaction groupe\*sexe sur la survie car en présence d'interaction les deux rapports précédents ne sont plus égaux !

Si on a des doutes sur l'absence d'interaction on peut la tester en générant une nouvelle variable  $x_3$  produit des 2 précédentes

$$x_3 = x_1 * x_2$$

et en posant le modèle

$$h(t, \underline{x}) = h_0(t) \exp(b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_3 * x_3)$$

Le test de l'interaction groupe \* sexe revient alors à comparer  $b_3$  à zéro.

$b_3$  s'interprète alors à partir du rapport des risk ratio B par rapport à A dans chaque classe de Sexe

$$\exp(b_3) = \frac{h(t, (11))/h(t, (01))}{h(t, (10))/h(t, (00))} = \frac{RR(\text{Mâle})}{RR(\text{Femelle})}$$

Si  $b_3 = 0$  le rapport précédent est égal à 1, les rapports de risque B vs A sont les mêmes dans les 2 sexes. Autrement dit il n'y a pas interaction Groupe\*Sexe.

### LES 3 TESTS DES PARAMETRES PROPOSES DANS LE MODELE DE COX.

Le modèle de Cox propose 3 tests statistiques des paramètres  $b_j$ .

1. Le test du rapport des vraisemblances,
2. Le score-test,
3. Le test de Wald.

Le principe de ces tests est exposé en annexe 5.

Ces 3 tests sont équivalents lorsque les échantillons sont très grands (on dit qu'ils sont asymptotiquement équivalents).

- ♦ Le test du rapport des vraisemblances est le meilleur dans le cas de petits échantillons. Il oblige toutefois à définir une stratégie de tests successifs des variables introduites dans le modèle.

- ♦ Le score-test redonne le résultat du log-rank lorsque la vraisemblance est calculée en tenant compte des ex-aequo [D.R. Cox, 1972], [N.E. Breslow, 1974].

Il est toutefois malaisé d'emploi dans le cas de modèles avec plusieurs variables explicatives dans la mesure où c'est un test global du modèle. Il ne permet pas de tester les composantes du modèle.

- ♦ La statistique de Wald est plus délicate à utiliser en présence de petits échantillons. Elle présente par contre l'avantage de fournir des résultats directs pour chaque variable introduite dans le modèle. Elle peut être utilisée pour dégrossir le modèle en donnant des 'pistes' sur les variables à introduire.

### D - LA VALIDATION DU MODELE DE COX

Le modèle de Cox :

$$h(t, \underline{x}) = h_0(t) \exp[b_1 * x_1 + \dots + b_q * x_q]$$

suppose que le rapport des risques de décès de 2 individus, de profils respectifs  $\underline{x}(1)$ ,  $\underline{x}(2)$ , est constant au cours du temps ; autrement dit que les risques sont proportionnels tout au long de l'étude

$$\frac{h(t, \underline{x}(1))}{h(t, \underline{x}(2))} = \frac{\exp(\underline{x}(1))}{\exp(\underline{x}(2))}$$

D'où le nom donné parfois de "modèle à risques proportionnels" au modèle de Cox.

Cette contrainte implique en particulier que les courbes de survie correspondant aux différentes variables indicatrices de groupes ne doivent pas se croiser.

On retrouve la contrainte déjà évoquée pour le test du log-rank.

- ♦ Une façon de tester cette hypothèse consiste à modéliser une influence du temps sur les paramètres  $b_j$ .

Ainsi aura-t-on avec un modèle réduit à une variable explicative binaire (codant l'effet d'un type de machine, d'un sexe, d'une race, d'un traitement ...).

$$h(t, x) = h_0(t) \exp[b(t) * x]$$

$$\text{où } b(t) = b + \theta * L_n(t)$$

Si le paramètre  $\theta$  est nul, le paramètre  $b$  ne dépend pas du temps, le modèle de Cox est à risques proportionnels et donc considéré comme valide.

REMARQUE : Cette technique qui consiste à introduire une variable  $z(t)$  qui dépend du temps  $z(t) = x \cdot \ln(t)$  ('time-dependent variable')

$$h(t, (x, z(t))) = h_0(t) \exp [b \cdot x + \theta \cdot z(t)]$$

peut entraîner des temps de calculs prohibitifs.

- Des méthodes graphiques basées sur des calculs de "résidus" sont également possibles pour valider le modèle de Cox. [C. Hill et coll., 1990]. Leur principe consiste à définir une fonction des durées de survie, que l'on appellera résidu, qui suit une loi de probabilité connue.

On sait (annexe 1) que la survie est liée au risque de décès cumulé par l'expression :

$$S(t) = \exp [-H(t)]$$

On définit alors  $Y(t) = H(t)$  comme le résidu du modèle associé à  $H(t)$  pour les données non censurées.

$Y(t)$  suit alors une distribution exponentielle de paramètre  $h_0 = 1$ .

La définition du résidu est un peu plus compliquée pour les données censurées [M. Aitkin et D. Clayton, 1980], [J. O'Quigley, 1982]. On peut alors tester la loi postulée sur les résidus.

Ainsi peut-on calculer la fonction de survie  $S(y)$  du résidu  $Y(t)$ . La comparaison de la courbe :  $L_n(S(y))$  en fonction de  $y$  avec la première bissectrice permettra de valider le modèle exponentiel sur les résidus et donc le modèle de Cox initial.

Il semble toutefois que ces méthodes ne soient pas très puissantes [J. O'Quigley, 1982], [J. Crowley et B.E. Storer, 1983]. Elles sont peu utilisées et certains logiciels (BMDP) les suppriment de leurs sorties informatiques [C. Hill et coll., 1990].

## II - EXEMPLE D'APPLICATION AU SUIVI DES TENUES DE BOUCLES DE BOVINS

L'ex-Institut Technique de l'Élevage Bovin suivait, dans une cinquantaine de départements, depuis 1980, un certain nombre d'élevages sélectionnés par les agents identificateurs. Cette activité, poursuivie par l'Institut de l'Élevage, a pour objectif d'apprécier la qualité de tenue des boucles d'identification des animaux. Les méthodes d'analyses de données de survie nous ont semblé particulièrement adaptées à cet objectif dans la mesure où, en raison du pourcentage (relativement) faible de boucles défectueuses, une étude de l'évolution des risques de "défectuosités" des boucles tout au long de la période de suivi peut permettre de comparer des modèles de boucles tout en tenant compte de facteurs présumés à risque.

### A - LES DONNÉES

Un échantillon de 3980 animaux a été sélectionné sur les critères suivants :

- Bovins femelles,

- Ayant entre 3 et 7 ans à la date de leurs dernières nouvelles,
- Avec un âge à la pose de la boucle inférieur ou égal à 1 an.

Ces animaux proviennent de 48 départements (liste en annexe 6).

Seule la boucle de l'oreille gauche (numéro de travail) a été suivie de façon à éviter les problèmes d'appariement des deux boucles d'un même animal.

Les animaux ont été bouclés entre le 15/11/84 et le 15/4/89. Tous les animaux ayant au minimum 3 ans à la date de la dernière observation faite sur eux, la durée de 'vie' de la boucle (i - e l'intervalle de temps entre la date de pose et celles des dernières nouvelles) est au minimum de 2 ans puisque les animaux ont au maximum 1 an à la pose.

La date de fin du suivi des animaux a été fixée fin septembre 1991.

**LA MESURE DE LA QUALITE DE TENUE DE LA BOUCLE**

La qualité de tenue de la boucle est estimée par son "temps" de tenue.

La boucle a été considérée comme "morte" dès lors qu'elle était soit perdue, soit cassée, soit illisible. Elle sera qualifiée de défectueuse par la suite.

Trois situations peuvent être rencontrées.

**CAS 1.** L'animal a toujours sa boucle à la date du dernier passage de l'agent identificateur dans l'élevage. C'est une observation censurée, de type "exclus-vivant". Sa durée de participation est l'intervalle en nombre de mois entre la date de pose et la date du dernier passage de l'agent identificateur.

**CAS 2.** L'animal est sorti de l'élevage avec sa boucle présente. C'est une observation censurée, de type "perdus de vue". Sa durée de participation est l'intervalle en mois entre la date de pose et la date de sortie de l'élevage.

**CAS 3.** L'animal a perdu ou a cassé sa boucle ou bien a une boucle illisible entre deux passages de

l'agent identificateur dans l'élevage. C'est une observation de type "décès". Sa durée de participation est alors l'intervalle en mois séparant les dates de pose et de défectuosité constatée par l'éleveur.

**LES VARIABLES ETUDIEES**

- ♦ Deux modèles de boucles ont été comparés. Ces modèles seront désignés par la suite par les lettres A et B. Une variable "XA" indicatrice du modèle A a été créée.
- ♦ Deux variables concomitantes ont également été retenues.

Le type de production de l'élevage d'appartenance des animaux : laitier, viande ou mixte. Le tableau III donne le détail de la constitution des groupes.

Une variable nominale appelée "GROUPE" désigne par la suite le type de production. Deux variables indicatrices du groupe laitier : "XLAIT" et du groupe viande : "XVIANDE" ont également été générées.

Tableau III : Les différents groupes étudiés

GROUPE 1		GROUPE 2		GROUPE 3	
LAIT		VIANDE		MIXTE	
12	AB Abondance	14	AU Aubrac	41	MA Maine Anjou
29	BR Bretonne Pie Noire	24	BD Bazadaise	23	SL Salers
15	JE Jersiaise	79	GR Blond d'Aquitaine	25	BN B. du Nord
66-83	FF Prim Holstein	38	CH Charolaise	39	CR Croisés
46	MO Monbéliarde	72	GS Gasconne		
56	NO Normande	34	LM Limousin		
35	TE Pie Rouge de l'est	71	PA Parthenaise		
19	AR Pie Rouge Plaines	85	HE Hereford		
63	FL Flamande				
31	TA Tarentaise				
57	VG Vosgienne				

Le système d'attache (désigné par la variable nominale "S. ATTACHE") a aussi été pris en compte avec les modalités : stabulation, cornadis, chaîne.

Deux variables indicatrices de stabulation "XSL" et de cornadis "XCO" ont été créées.

**B - LES METHODES**

Nous nous proposons de décrire la durée de vie des boucles globalement ainsi que par modèle de boucles et de comparer les courbes de survie des deux modèles ajustées des effets des 2 variables concomitantes que sont le type de production et le type de système d'attache.

La courbe de survie globale a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et par la méthode actuarielle afin de donner une description générale de l'évolution du risque instantané de boucle défectueuse.

Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier par modèle de boucles ainsi que pour chaque type de production et pour chaque système d'attache. Ces courbes ont été comparées, pour chaque variable, à l'aide du modèle de Cox défini sur les variables indicatrices associées à chacune d'elles.

Modèle	XA
Groupe	XLAIT, XVIANDE
S. d'attache	XSL, XCO

Le test de comparaison global des courbes de survie utilisé a été le test du rapport des vraisemblances. Pour les variables "Groupe" et "S. d'attache" les comparaisons 2 à 2 des modalités ont été réalisées à l'aide du test de Wald.

La survie des deux modèles de boucles a été comparée en ajustant dans un premier temps du type de production puis à type de production fixé du système d'attache. Les tests des interactions "Modèle \* Groupe" et "Modèle \* S. attache" ont été effectués en générant des indicatrices :

Modèle * Groupe	XLAIT	= XA * XLAIT
	XVIANDE	= XA * XVIANDE
Modèle * S.attache	XASL	= XA * XSL
	XACO	= XA * XCO

et en testant leur effet par le test du rapport des vraisemblances.

L'effet relatif des différentes modalités d'une même variable sur le risque de défectuosité a été quantifié par le rapport des risques instantanés (RR) :

pour le modèle de boucles :

$$RR (XA) = \frac{\text{Risque (A)}}{\text{Risque (B)}}$$

pour le type de production :

$$RR (XLAIT) = \frac{\text{Risque (Lait)}}{\text{Risque (Mixte)}} \text{ et}$$

$$RR (XVIANDE) = \frac{\text{Risque (Viande)}}{\text{Risque (Mixte)}}$$

pour le système d'attache :

$$RR (XSL) = \frac{\text{Risque (Stabulation)}}{\text{Risque (Chaîne)}} \text{ et}$$

$$RR (XCO) = \frac{\text{Risque (Comadis)}}{\text{Risque (Chaîne)}}$$

Les rapports des risques, pour les modèles finaux, sont accompagnés de leur intervalle de confiance à 5 %, calculé en se basant sur les propriétés asymptotiques des distributions des paramètres  $b_j$  (estimateurs du maximum de vraisemblance).

Enfin l'hypothèse de risques proportionnels a été validée, pour les modèles finaux, en testant à zéro un paramètre  $\theta$  modélisant une variation des  $b_j$  au cours du temps (voir I . 4).

**C - LES RESULTATS**

Les statistiques élémentaires du tableau IV indiquent les pourcentages de boucles défectueuses globalement et par modalité des variables étudiées.

Tableau IV

Modèle	A			B			Global		
	R	D	%	R	D	%	R	D	%
	2174	212	9.75	1806	54	2.99	3980	266	6.68
Attache	Stabulation			Comadis			Chaîne		
	R	D	%	R	D	%	R	D	%
	2264	144	6.36	772	68	8.81	944	54	5.72
Groupe	Lait			Viande			Mixte		
	R	D	%	R	D	%	R	D	%
	2308	112	4.85	840	104	12.38	832	50	6.01

(R : boucles présentes - D : boucles défectueuses - % : pourcentage boucles défectueuses)

Globalement le pourcentage de boucles défectueuses est de 6,68 % (266/3980). La courbe de survie estimée par la méthode de Kaplan-Meier (fig. 5) et par la méthode actuarielle (fig. 6) indique un accroissement de risque de défectuosité de la boucle à partir d'une durée de vie de 42 mois environ (risque de 5 %). Entre 3 ans et demi et 5 ans le risque de défectuosité passe de 5 % à 25 % (25 % à 61 mois).

- ♦ L'examen des courbes de survie par modèle (figure 7) met en évidence un risque de chute moindre pour le modèle B jusqu'à 5 ans. Au delà de 5 ans le taux de survie du modèle B s'effondre en raison du faible taux de boucles à risque pour ce modèle (9 boucles à risque à 5 ans pour B contre 275 pour A).

La comparaison des survies des 2 modèles par le modèle de Cox n'est pas valide ici en raison du croisement des courbes.

- ♦ L'examen des courbes de survie par type de production (figure 8) met en évidence un risque de défectuosité plus important pour le groupe "Viande". Ceci est confirmé par le test de cette variable par le modèle de Cox.

Les 3 courbes de survie sont globalement significativement différentes

$\chi^2(2) = 71.18$ ,  $p = 0.0001$ ) avec les rapports de risques instantanés suivants :

	RR	p
Lait/Mixte	1.20	0.3022
Viande/Mixte	3.57	0.0001
Viande/Lait	2.97	0.0001

(RR : rapport des risques instantanés, p : degré de signification de la comparaison de RR à 1)

Les 2 groupes "Lait" et "Mixte" ont des risques instantanés de défectuosités comparables (RR = 1.20) et significativement plus petits que celui du groupe "Viande" (respectivement 2.97 et 3.57).

- ♦ L'examen des courbes de survie par système d'attache (fig. 9) indique un risque de défectuosité plus élevé pour le système "Comadis" que pour les deux autres.

ESTIMATIONS DE LA COURBE DE SURVIE GLOBALE

Figure 5

SURVIE DES BOUCLES – METHODE KAPLAN-MEIER

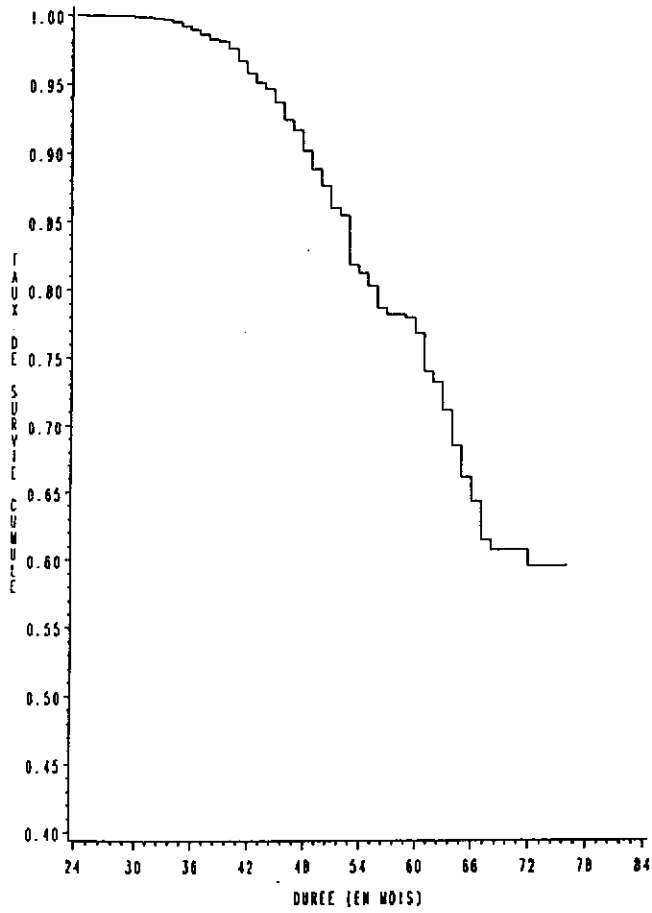


Figure 6

SURVIE DES BOUCLES – METHODE ACTUARIELLE

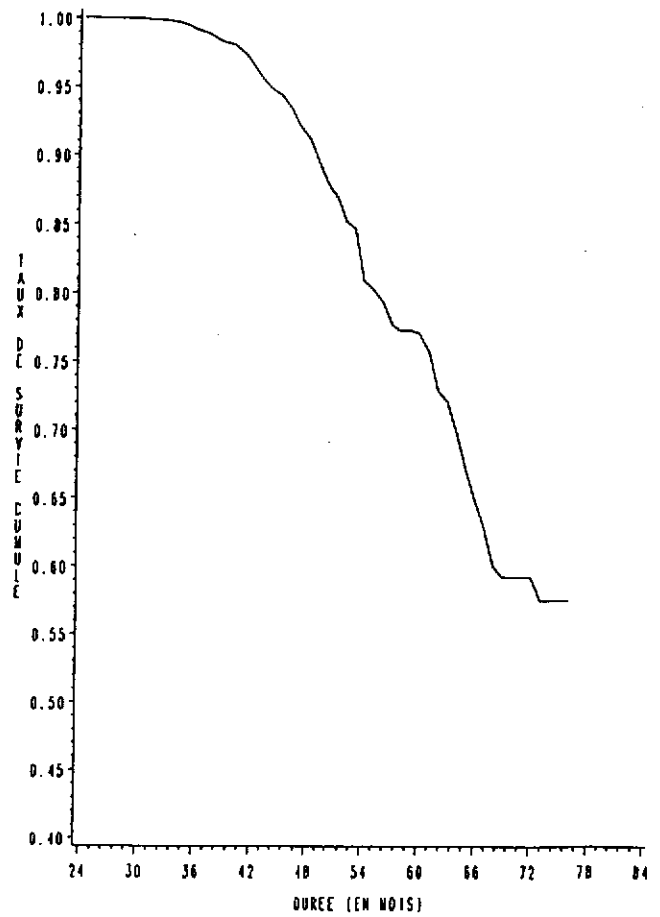




Figure 7

SURVIE DES BOUCLES - METHODE KAPLAN-MEIER  
MODELES A ET B

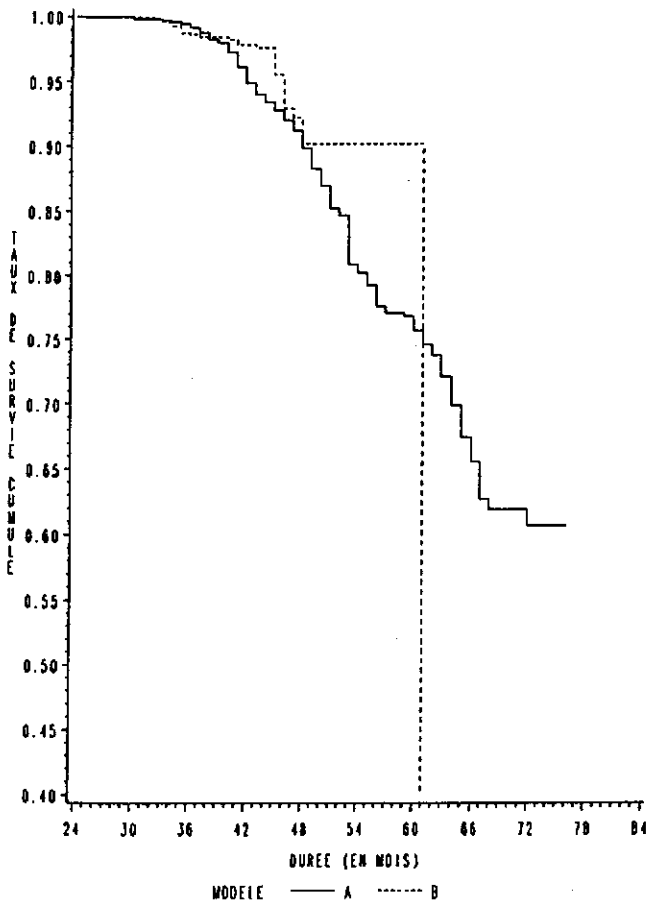


Figure 8

SURVIE DES BOUCLES - METHODE KAPLAN-MEIER  
GROUPE : LAIT=1 VIANDE=2 MIXTE=3

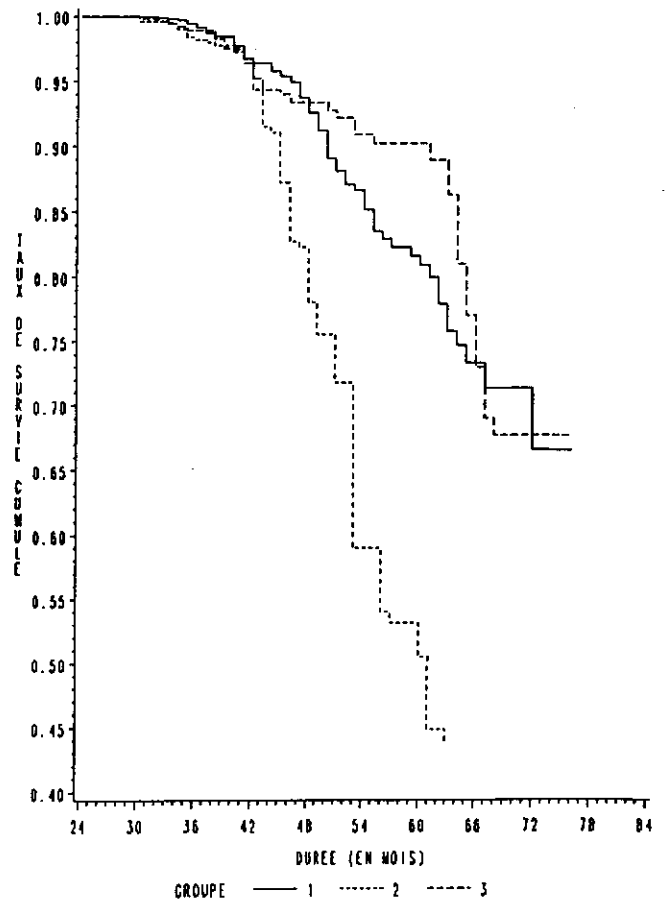
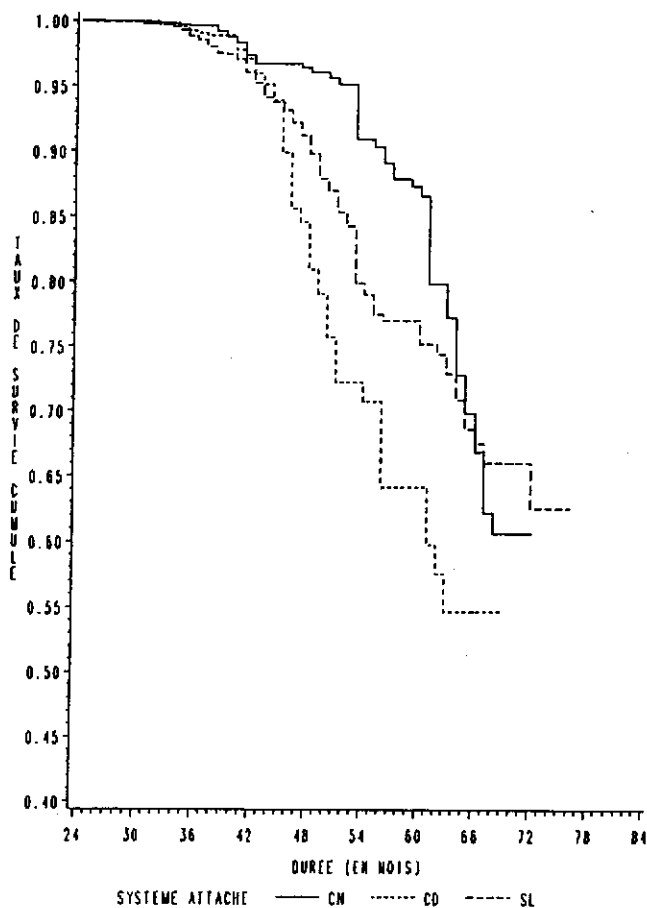


Figure 9

SURVIE DES BOUCLES – METHODE KAPLAN-MEIER  
SYSTEMES D'ATTACHE



Le test de l'effet "Système d'Attache" sur le risque instantané de défectuosité, réalisé en définissant un modèle de Cox à 2 variables indicatrices XSL et XCO, est significatif ( $\chi^2_{(2)} = 27.82, p = 0.0001$ ) avec 3 risques instantanés significativement différents (Tableau V).

Tableau V

	RR	p
Stabulation/chaîne	1.69	0.0012
Cornadis/chaîne	2.64	0.0001
Cornadis/stabulation	1.56	0.0028

La répartition des types de production et des systèmes d'attache n'est pas homogène suivant les 2 modèles comme l'indique le tableau VI.

Tableau VI

POURCENTAGE DE BOUCLES DU MODELE A				$\chi^2_{(2)}$	p			
Type de production	Lait :	53.3	Viande :	48.4	Mixte :	64.5	45.6	0.0001
S. attache	Stabulation :	51.6	Cornadis :	46.1	Chaîne :	68.8	108.1	0.0001

Le modèle A est sous représenté dans le groupe "Viande" et avec le système d'attache "Cornadis" qui sont précisément les 2 catégories les plus à risque vis à vis de la qualité de tenue de la boucle.

La comparaison des deux modèles de boucles ajustée du type de production met en évidence une interaction modèle \* groupe significative :

$$\chi^2_{(2)} = 18.91 \quad p = 0.0001$$

#### PRISE EN COMPTE DU TYPE DE PRODUCTION

L'étape suivante va alors consister à comparer la survie des 2 modèles de boucles en tenant compte dans un premier temps du type de production puis du Système d'attache.

L'estimation des rapports des risques instantanés (Tableau VII) permet de détailler cette interaction.

Tableau VII

VARIABLES		$\chi^2$	p	RR
XA	A vs B	2.186	0.139	0.558
XLAIT	Lait vs Mixte	4.696	0.030	0.393
XVIANDE	Viande vs Mixte	9.588	0.002	3.476
XALAIT	A vs B (Lait)/A vs B (Mixte)	8.180	0.004	<u>3.835</u>
XAVIANDE	A vs B (Viande)/A vs B (Mixte)	0.011	0.916	<u>0.953</u>

On constate que le rapport des risques relatifs (A vs B) du groupe "Lait" par rapport au groupe "Mixte" est 3.835 alors qu'il est inférieur à 1 (0.953) pour le groupe "Viande" par rapport au groupe "Mixte".

$$\frac{RR(A \text{ vs } B) \text{ Lait}}{RR(A \text{ vs } B) \text{ Mixte}} = 3.835$$

$$\frac{RR(A \text{ vs } B) \text{ Viande}}{RR(A \text{ vs } B) \text{ Mixte}} = 0.953$$

Autrement dit le rapport des risques A vs B n'est pas le même suivant les types de production.

La comparaison des deux modèles à l'intérieur de chaque type indique que le risque de défectuosité pour le modèle A est 2.36 fois plus important que celui de B dans le groupe "Lait" et 2.64 (1/0.378)

fois moins important dans le groupe "Viande" alors qu'il est comparable au risque de B dans le groupe "Mixte".

Tableau VIII

A vs B	$\chi^2$	p	RR
Lait	9.981	0.0016	2.361
Viande	15.165	0.0001	0.378
Mixte	0.798	0.3715	0.686

Le résultat dans le groupe "Viande" est *a priori* contradictoire avec les pourcentages observés de boucles défectueuses (tableau IX).

Tableau IX

Groupe	A			B		
	R	D	%	R	D	%
Lait	1230	95	7.72	1078	17	1.58
Viande	407	75	18.43	433	29	6.70
Mixte	537	42	7.82	295	8	2.71

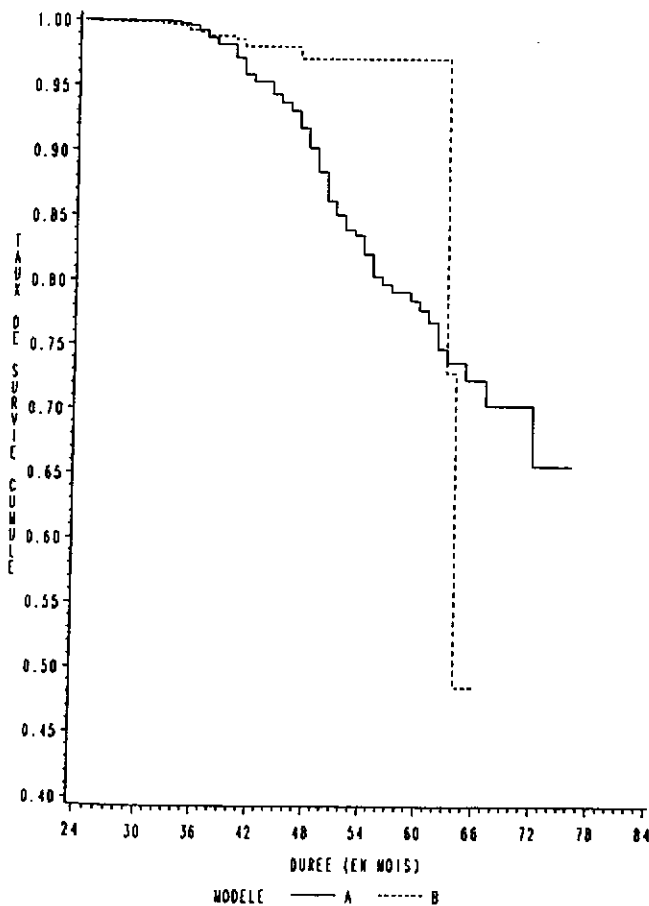
Pourcentages de boucles défectueuses

L'examen des courbes de survie estimées dans les groupes "Lait" (figure 10) et surtout "Viande" (figure 11) indique toutefois un croisement des courbes de survie qui risque d'invalider le modèle de Cox notamment pour le groupe "Viande" pour lequel le croisement des courbes se produit relativement tôt (46 mois). Par ailleurs les décrochages marqués de la courbe correspondant au modèle B sont dus à un très faible nombre de boucles ayant un recul supérieur à 60 mois (respectivement 4 et 5 dans les groupes "Lait" et "Viande").

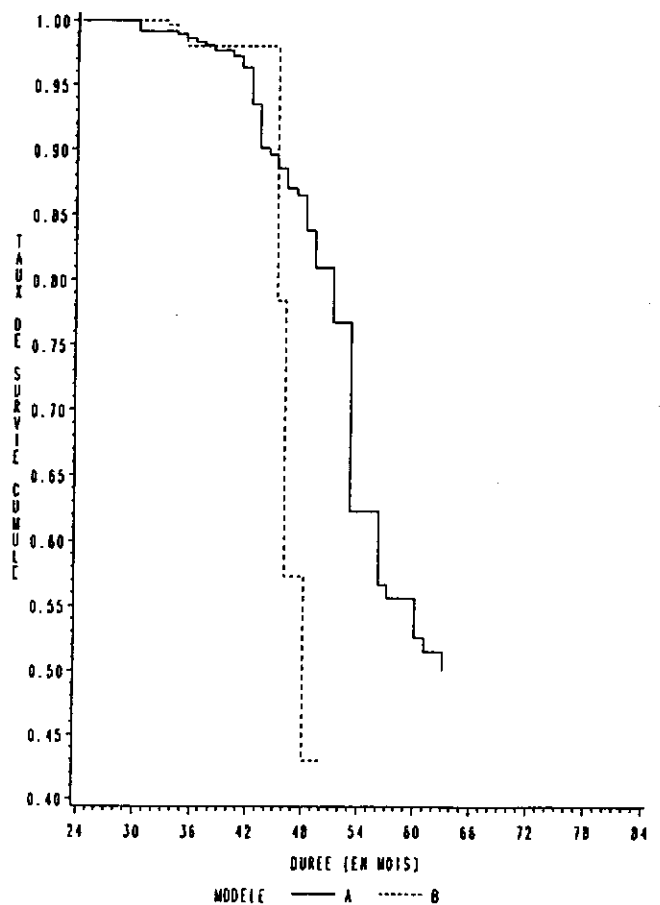
Figure 10

Figure 11

SURVIE DES BOUCLES - METHODE KAPLAN-MEIER  
MODELES A ET B - GROUPE LAIT



SURVIE DES BOUCLES - METHODE KAPLAN-MEIER  
MODELES A ET B - GROUPE VIANDE



**LES MODELES DEFINITIFS**

Dans chacun des 2 groupes "Lait" et "Viande", l'effet du modèle sur la survie ajusté de l'effet du système d'attache a été testé après avoir testé préalablement l'interaction "Modèle\*S. d'attache".

Le groupe "Mixte" n'a pas été étudié en raison du faible pourcentage de boucles défectueuses pour le modèle B (2.71 %).

L'interaction "Modèle\*S. d'attache" est non significative dans le groupe "Lait"

$$(\chi^2_{(2)} = 2.022 \text{ p} = 0.3638)$$

alors qu'elle est significative dans le groupe "Viande"

$$(\chi^2_{(2)} = 10.93 \text{ p} = 0.0042)$$

La comparaison des risques de défauts des 2 modèles de boucles va donc pouvoir être ajustée dans le groupe "Lait". Par contre seule une comparaison des deux modèles pour chaque système d'attache est possible dans le groupe "Viande".

**Le groupe "Lait"**

La modélisation du risque instantané de défauts des boucles dans le groupe "Lait" (Tableau X) indique un risque ajusté de boucles défectueuses 2.4 fois plus important avec le modèle A qu'avec B ainsi qu'un risque ajusté significatif 2.4 fois plus important avec "Comadis" qu'avec "Chaîne", le système "Stabulation" ayant un risque intermédiaire non significativement différent des risques des 2 autres systèmes ( $p = 0.0618$  et  $p = 0.1954$ ).

Tableau X

Variables		$\chi^2$	p	RR	Inf	Sup
XA	A vs B	10.454	0.0012	2.413	1.415	4.117
XSL	Stabulation vs Chaîne	3.488	0.0618	1.792	0.972	3.306
XCO	Comadis vs Chaîne	6.282	0.0122	2.424	1.213	4.843
XSL	Stabulation vs Comadis	1.677	0.1954			

Inf (sup) : borne inférieure (supérieure) de l'intervalle de confiance à 5 % du rapport de risques.

Le test de l'hypothèse de risques proportionnels est non significatif :  $\chi^2_{(1)} = 1.482$ ,  $p = 0.223$  permettant de considérer le modèle de Cox comme validé.

Les courbes de survie estimées dans chacun des 3 sous-groupes : "Lait-Stabulation", "Lait-Comadis" et "Lait-Chaînes" sont représentées dans les figures 12 à 14.

Figure 12

**SURVIE DES BOUCLES – METHODE KAPLAN-MEIER**  
MODELES A ET B - GROUPE LAITI - STABULATION

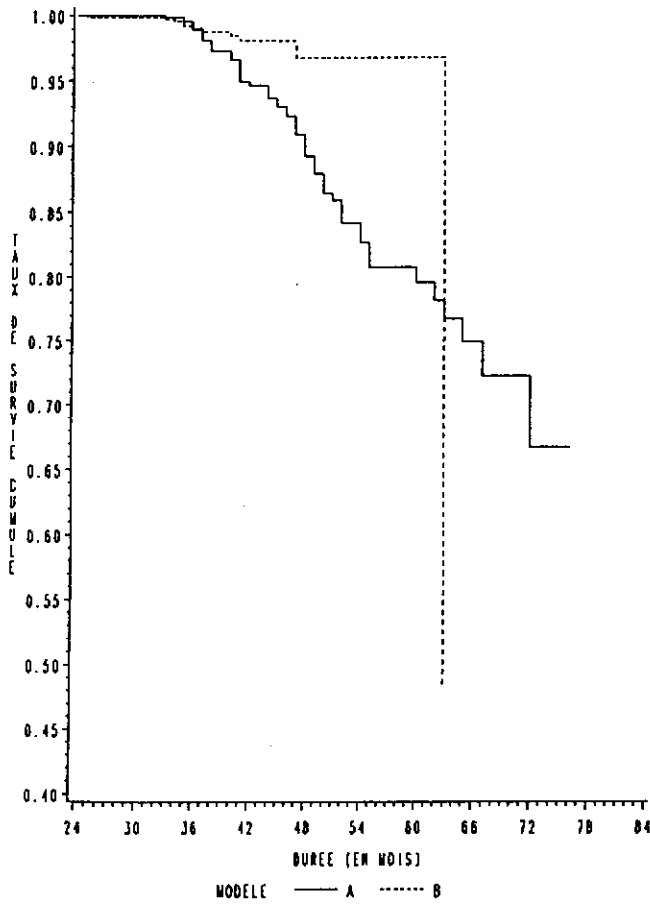


Figure 13

**SURVIE DES BOUCLES – METHODE KAPLAN-MEIER**  
MODELES A ET B - GROUPE LAITI - CORNADIS

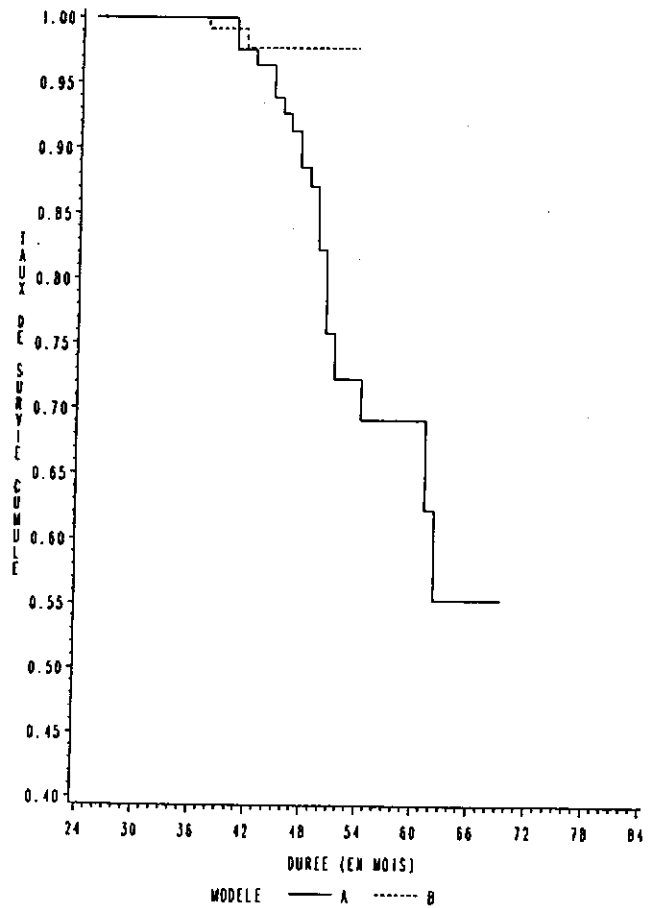
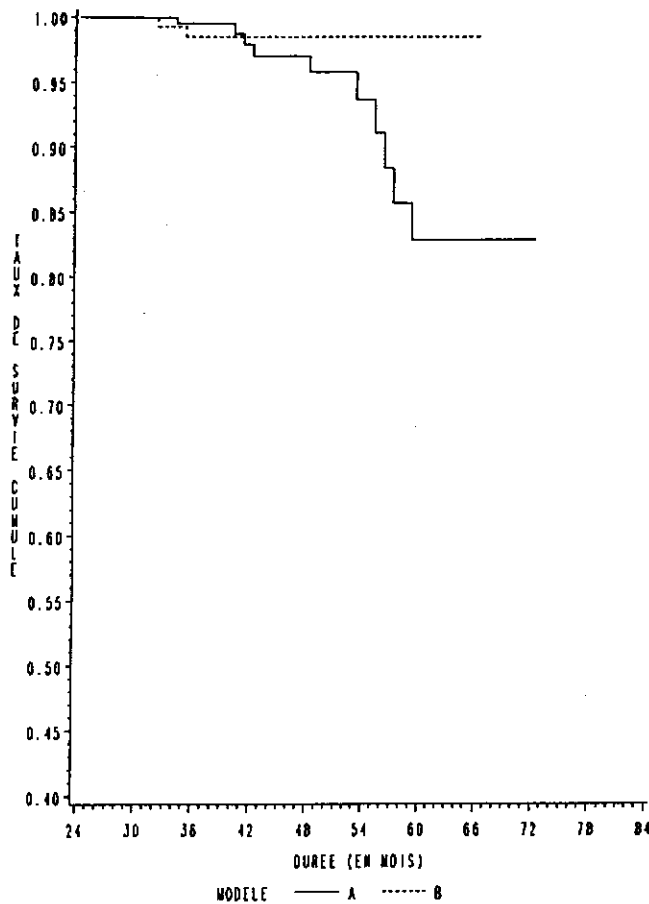


Figure 14

SURVIE DES BOUCLES - METHODE KAPLAN-MEIER  
MODELES A ET B - GROUPE LAIT - CHAÎNE



**Le groupe "Viande"**

L'interaction "Modèle \* S. d'attache" significative dans le groupe "Viande" oblige à tester l'effet modèle de boucle à système d'attache fixé.

La comparaison des 2 modèles a, en fait, été effectuée uniquement dans les sous-groupes "Stabulation" et "Cornadis". Le sous-groupe "Chaîne" n'est pas étudié en raison des faibles effectifs (Tableau XI).

Tableau XI

Nombre de boucles

	A	B	A + B
Stabulation	235 (44)	234 (4)	469
Cornadis	117 (20)	162 (20)	279
Chaîne	55 (11)	37 (5)	92
	407	433	840

(entre parenthèses, le nombre de boucles défectueuses).

- Dans le sous-groupe "Viande-Stabulation" les deux modèles ont des risques non significativement différents

$$\chi^2_{(1)} = 0.033, p = 0.856$$

avec un rapport de risque estimé égal à 1.118 et un intervalle de confiance :

$$[0.336, 3.722].$$

L'hypothèse de risques proportionnels n'a pas été rejetée :

$$\chi^2_{(1)} = 0.124 p = 0.725$$

permettant ainsi de valider le modèle de Cox.

Ce résultat, *a priori* paradoxal, est confirmé par l'examen des courbes de survie (fig. 15). Les 4 boucles défectueuses du modèle B ont des durées de vie très courtes : 34 mois (2 fois) et 35 mois (2 fois). La comparaison des courbes de survie n'est faite alors que sur l'intervalle 24-35 mois où les deux courbes de survie sont très imbriquées.

- Dans le sous-groupe "Viande-Cornadis" aucune conclusion claire ne peut être tirée car le modèle de Cox est invalidé :

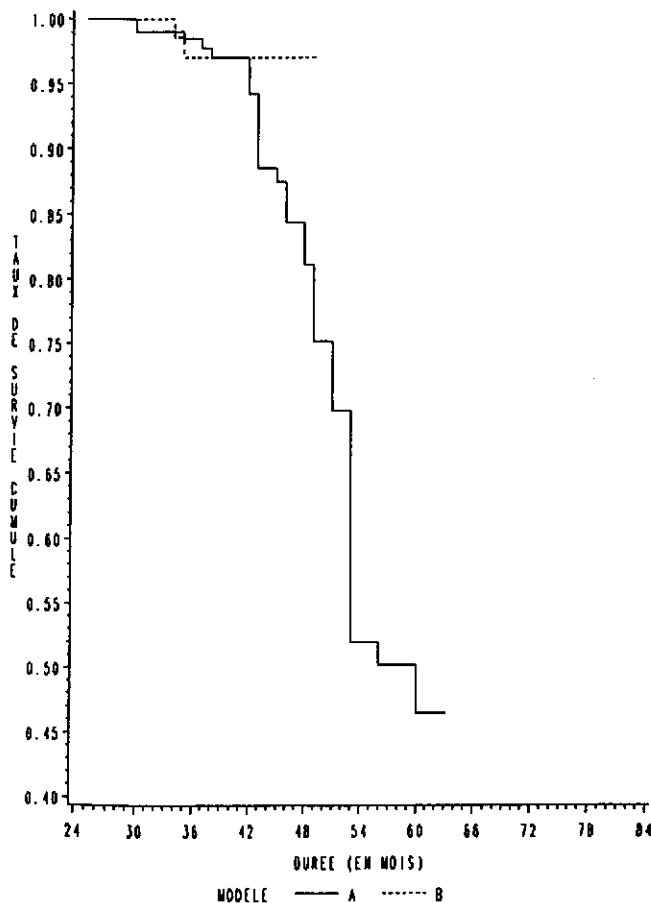
$$\chi^2_{(1)} = 18.49 p = 0.0002,$$

ce qui apparaît clairement à l'examen des courbes de survie (fig. 16). Les courbes se croisent en effet.

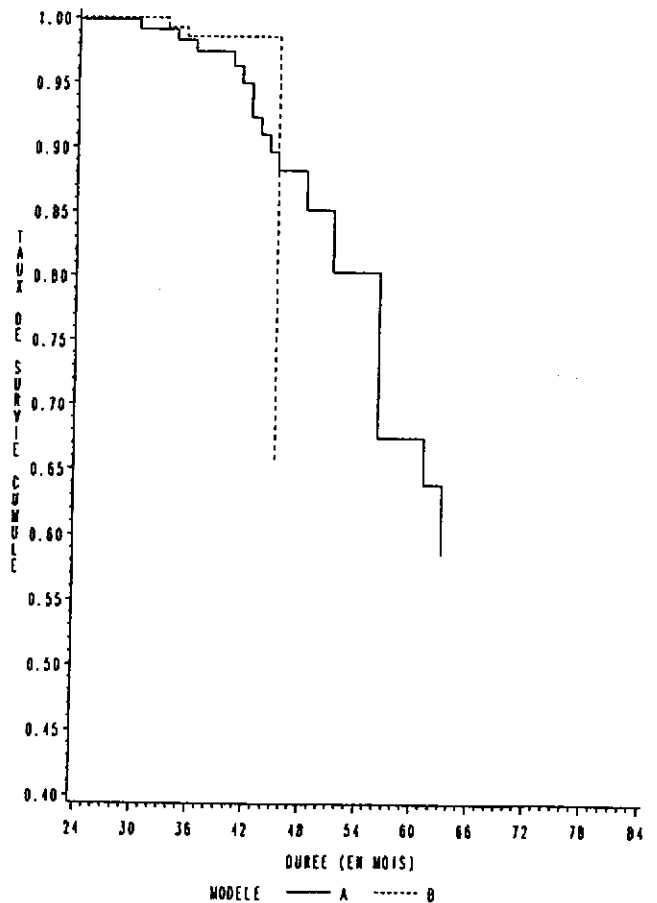
Figure 15

Figure 16

SURVIE DES BOUCLES – METHODE KAPLAN-MEIER  
MODELES A ET B - GROUPE VIANDE - STABILATION



SURVIE DES BOUCLES – METHODE KAPLAN-MEIER  
MODELES A ET B - GROUPE VIANDE - CORNADIS





**D - DISCUSSION**

Les méthodes d'analyse des données de survie, exposées en première partie, semblent être assez bien adaptées au contrôle de la qualité des boucles dans un contexte de données d'observation.

En effet une simple comparaison des pourcentages de boucles en mauvais état ou disparues biaiserait la comparaison des deux modèles en pénalisant le modèle A antérieur à B comme l'indique le tableau XII de quartiles de durée de suivi des boucles.

Tableau XII

	min	q1	q2	q3	max
A	24	36	41	50	76
B	24	35	36	41	66

Les tests proposés par le modèle de Cox permettent alors de comparer les modèles à durée de suivi fixé.

Par ailleurs le modèle de Cox permet de tenir compte des risques spécifiques induits par un certain nombre de variables ou facteurs concomitants tels ici le système d'attache et le type de production.

La méthode fournit alors des estimations des risques relatifs ajustés permettant, dans une phase exploratoire, de trier les facteurs de risque de détérioration des boucles.

D'autres facteurs auraient pu être pris en compte tel l'âge de l'animal à la pose de la boucle. Ils ne l'ont pas été dans les résultats présentés ici, ces derniers ayant surtout, pour nous, une valeur d'exemple pour présenter la méthode.

Nous n'avons pas, et pour la même raison, détaillé le mode de sélection des élevages par les agents identificateurs. Il est probable que la représentativité des élevages pourrait faire l'objet de sérieuses discussions, mais notre propos n'est pas d'extrapoler les résultats à des populations plus vastes. Il aurait été également intéressant d'utiliser d'autres méthodes notamment les modèles paramétriques et plus particulièrement les modèles de Weibull et exponentiel qui sont des cas particuliers de modèles à risques proportionnels.

**E - CONCLUSION**

Les méthodes d'analyses de durées de survie peuvent être utilisées avec profit en contrôle de qualité des boucles de bovins, dans une optique exploratoire, soit afin de décrire l'évolution du risque de défectuosité des boucles au cours du suivi, soit pour rechercher l'incidence de certains facteurs et de quantifier les risques relatifs de leurs modalités.

**III - BIBLIOGRAPHIE**

- AITKIN, M., CLAYTON, D. (1980) : The fitting of exponential, Weibull and extreme value distributions to complex censored data using GLIM, *Appl. Stat.*, 29, 156-63.
- BÖHMER, P.E. (1912) : Theorie der unabhängigen Wahrscheinlichkeiten. *Rapports. Mémoires et procès-verbaux du septième congrès international d'actuares. Amsterdam*, 2, 327-43.
- BRESLOW, N.E. (1974) : Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics*, 30, 89-99.
- COX, D.R. (1972) : Regression models and life tables (with discussion). *J.R. Stat. Soc. B*, 34, 187-202.
- COX, D.R., OAKES, D. (1984) : *Analysis of survival data*. London : Chapman and Hall.
- CROWLEY, J., STORER, B.E. (1983) : Comment on : "Reanalysis of stanford heart transplant data". *J. Am. Stat. Assoc.*, 78, 277-281.
- Ducroq V., Quaas R.L., Pollak and Casella G., (1988) : Length of productive life of dairy cows. 1 - Justification of a Weibull model. *J. Dairy Sci.*, 71 - 3061.
- Ducroq V. (1993) : Statistical analysis of length of productive life of dairy cows in the 'Normande' breed, soumis à *Journal of Dairy Science*.

- DROESBEKE, J.J., FICHET, B. (1989) : Analyse statistique des durées de vie, Economica, 75015 Paris
- Foumet F. (1992) : Etude de la durée de carrière sportive du cheval de concours hippique. Mémoire de Diplôme d'Agronomie Approfondie. Inst. Nat. Agron. Paris-Grignon, Paris, France.
- GREENWOOD, M. (1926) : The natural duration of cancer. Reports on public health and medical subjects. London : Her Majesty's stationery office, 33, 1-26.
- HILL C., COM-NOUGUE C., KRAMAR A., MOREAU T., O'QUIGLEY J., SENOSSI R., CHASTANG C., (1990) : Analyse statistique des données de survie, INSERM, Médecine-Sciences, Flammarion Paris.
- KALBFLEISCH, J.D., PRENTICE R.L. (1980) : The statistical analysis of failure time data. New-York : Wiley.
- KAPLAN, E.L., MEIER, P. (1958) : Non parametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc., 53, 457-481.
- LEE, E.T. (1980) : Statistical methods for survival data analysis, Lifetime Learning publications Belmont, California. Wadsworth inc.
- O'QUIGLEY, J. (1982) : Regression models and survival prediction. The Statistician, 31, 107-116.
- PETO, R., PIKE, M.C. (1973) : Conservatism of the approximation  $S(O - E)^2/E$  in the Logrank test for survival data or tumor incidence data. Biometrics, 29, 579-584.

**Annexe 1****Relation entre S(t) et h(t)**

La fonction de risque h (t) peut s'exprimer en fonction de la survie :

$$h(t) = \limite_{dt \rightarrow 0} \left\{ \frac{\text{Prob} [t < T < t + dt / T > t]}{dt} \right\}$$

ou encore :

$$h(t) = \frac{1}{P(T > t)} \limite_{dt \rightarrow 0} \left\{ \text{Prob} [t < T < t + dt] / dt \right\}$$

$$\text{ou} \quad \limite_{dt \rightarrow 0} \left\{ \text{Prob} [t < T < t + dt] / dt \right\}$$

est la variation instantanée de la probabilité de décès en t. C'est à dire - S' (t) où S' (t) est la dérivée de la survie, (variation instantanée de la survie au cours du temps).

h (t) s'écrit alors

$$h(t) = - \frac{S'(t)}{S(t)}$$

Cette relation s'interprète intuitivement assez bien. Elle décrit le risque instantané de décès comme étant l'opposé de la variation instantanée relative de la survie. Des risques de décès élevés en t correspondent à un décrochement important de la courbe de survie.

On obtient

$$h(t) = - \frac{d}{dt} [\text{Ln} (S(t))] ]$$

où Ln désigne le logarithme népérien. On peut alors exprimer la survie en fonction du risque instantané de décès par la relation.

$$S(t) = \exp [- H(t)]$$

où H (t) est le "risque de décès cumulé" entre le début du suivi et t

$$H(t) = \int_0^t h(u) du$$

Cette fonction de risque cumulée joue un rôle important notamment dans la validation des modèles de survie.

**Annexe 2****Les estimateurs non paramétriques des courbes de survie**

On peut montrer que la survie estimée par la méthode de Kaplan et Meier est la meilleure estimation possible par rapport aux durées observées (c'est selon la terminologie statistique l'estimateur du maximum de vraisemblance).

Il s'en suit que, pour des tailles d'échantillons grandes, l'estimation de Kaplan et Meier de la survie est distribuée normalement autour de la vraie survie avec une variance estimée approximativement par la formule de Greenwood (1926).

$$\text{Var} [\hat{S}(t)] \approx [\hat{S}(t)]^2 \sum_{t_i \leq t} \left\{ \frac{m_i}{n_i(n_i - m_i)} \right\}$$

où  $n_i$  est le nombre d'exposés au risque à  $t_i$   
 $m_i$  est le nombre de décédés en  $t_i$

Ces deux résultats permettent d'encadrer la courbe de survie d'un intervalle de confiance à chaque temps  $t_j$  correspondant à un décès.

**Annexe 3****Le test du log-rank appliqué à la comparaison de p courbes de survie**

On calcule alors à chaque temps  $t_i$  de décès ( $i = 1, \dots, k$ ) ( $p - 1$ ) écarts  $(m_{ui} - e_{ui})$  où :

- $m_{ui}$  est le nombre de décès constatés à  $t_i$  dans le groupe  $u$
- $e_{ui}$  est le nombre de décès attendus à  $t_i$  si les courbes de survies sont les mêmes dans les  $p$  groupes

$$e_{ui} = m_i \times \frac{n_{ui}}{n_i}$$

où  $m_i$  est le nombre total de décès constatés en  $t_i$   
 $n_i$  est le nombre total d'exposés au risque en  $t_i$   
 $n_{ui}$  est le nombre d'exposés dans le groupe  $u$

La somme de chacun de ces ( $p - 1$ ) écarts sur l'ensemble des temps  $t_i$

$$(m_U - e_U) = \sum_{t_i} (m_{ui} - e_{ui})$$

$u = 1, \dots, (p - 1)$

mesure les écarts à une situation de référence où les courbes de survie sont identiques dans les  $p$  groupes.

Ces ( $p-1$ ) écarts  $(m_U - e_U)$  forment un vecteur aléatoire  $(M - E)$  dont la matrice de variance-covariance  $V$ , de dimension  $(p - 1) \times (p - 1)$ , s'écrit :

- sur la diagonale

$$V_{Uu} = \sum_{t_i} \frac{m_i (n_i - m_i) n_{ui} (n_i - n_{ui})}{(n_i - 1) n_i^2}$$

- ailleurs

$$V_{Uv} = - \sum_{t_i} \frac{m_i (n_i - m_i) n_{ui} n_{vi}}{(n_i - 1) n_i^2}$$

La statistique

$$\chi^2 = (M - E)' V^{-1} (M - E)$$

ou  $(M - E)'$  est la transposée du vecteur  $(M - E)$  et  $V^{-1}$  est l'inverse de  $V$  suit alors une distribution de chi-deux à  $(p - 1)$  degrés de liberté sous l'hypothèse où les courbes de survie sont identiques dans les  $p$  groupes.

Il faut noter que le choix des  $(p - 1)$  écarts  $(m_U - e_U)$  parmi les  $p$  écarts existants est parfaitement arbitraire. N'importe lequel des  $p$  choix possibles donnera le même résultat au niveau du test.

**Annexe 4****La vraisemblance de Cox**

L'estimation des paramètres  $b_j$  du modèle de Cox

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp\left(\sum_{j=1}^q b_j \cdot x_j\right)$$

est obtenue en maximisant la vraisemblance VR de l'échantillon des observations c'est-à-dire la probabilité des durées observées, conditionnellement au modèle posé ; vraisemblance considérée comme fonction des paramètres  $b_j$ ,  $j = 1, \dots, q$ .

Cette vraisemblance est le produit des vraisemblances de chaque observation.

Ainsi la vraisemblance d'un individu décédé en  $t_i$  est la probabilité qu'il décède en  $t_i$  soit :

$$h(t_i, \mathbf{x}(i)) \cdot S(t_i, \mathbf{x}(i))$$

De même la contribution d'un individu censuré à  $t_k$  à la vraisemblance est la probabilité qu'il soit survivant aux dernières nouvelles que l'on a de lui.

$$S(t_k, \mathbf{x}(k))$$

La vraisemblance s'écrit alors :

$$VR = \prod_{\text{décès}} h(t_i, \mathbf{x}(i)) \cdot S(t_i, \mathbf{x}(i)) \prod_{\text{censures}} S(t_k, \mathbf{x}(k))$$

Elle dépend des paramètres  $b_j$  du modèle de Cox qui figurent implicitement dans  $h$  et donc dans  $S$ .

La méthode du "Maximum de Vraisemblance" propose de considérer VR comme une fonction des paramètres  $b_j$  et de prendre comme estimations de ceux-ci, les valeurs  $\hat{b}_j$  qui maximise la vraisemblance (cela revient en quelque sorte à considérer l'échantillon des durées de survie observées comme le plus probable).

Cox a proposé en 1972 deux hypothèses simplificatrices :

- 1 - On suppose les temps de décès fixés, ce qui permet d'éliminer le paramètre inconnu  $h_0(t)$ .
- 2 - Les censures sont indépendantes de la mortalité, ce qui lui permet de laisser tomber la partie de la vraisemblance apportée par les censurés, censée contenir pas ou peu d'information sur les  $b_j$ .

En pratique, on ne s'intéresse alors qu'aux temps de décès

$$t_1 < t_2 < \dots < t_m.$$

On suppose d'abord qu'il ne se produit qu'un décès en  $t_i$ , celui de l'individu de profil  $\mathbf{x}(i)$ .

A chaque temps  $t_i$  on appelle  $R_i$  l'ensemble des individus exposés au risque juste avant que ne se produise un décès en  $t_i$ .

La probabilité conditionnelle que ce soit l'individu de profil  $\mathbf{x}(i)$  qui décède en  $t_i$  est alors :

$$VR_i^* = \frac{h(t_i, \mathbf{x}(i))}{\sum_{k \in R_i} h(t_k, \mathbf{x}(k))}$$

Cette probabilité ne dépend pas de  $h_0(t_i)$  commun à tous les individus à risque à  $t_i$ . Elle s'écrit :

$$VR_i^* = \frac{\exp\left(\sum_{j=1}^q b_j \cdot X_j(i)\right)}{\sum_{k \in R_i} \exp\left(\sum_{j=1}^q b_j \cdot X_j(k)\right)}$$

La vraisemblance que Cox propose alors de maximiser est le produit de ces probabilités conditionnelles sur tous les temps  $t_i$   $i = 1, \dots, m$ .

$$VR^* = \prod_{i=1}^m VR_i^*$$

que Cox qualifie de vraisemblance partielle.

C'est la maximisation de cette vraisemblance (plus exactement de  $L_n(VR^*)$ ) qui fournit les estimations des paramètres  $b_j$ .

La formule de la vraisemblance  $VR^*$  se complique un peu lorsqu'il y a des décès ex-aequo à certains temps  $t_i$ . Breslow, (1974) a proposé une formule approchée de cette vraisemblance.

**Annexe 5****Les tests proposés dans le modèle de Cox**

1 - Le test du rapport de vraisemblance consiste à tester l'influence d'une variable  $X_j$  sur le risque de décès en comparant la vraisemblance (voir annexe 4 pour la signification de ce terme) du modèle incluant  $X_j$  à celle du modèle ne l'incluant pas.

Ainsi pour l'exemple Groupe, Sexe (1.3.2) le test de l'effet sexe ajusté du groupe consiste à comparer la vraisemblance estimée du modèle 'Groupe + Sexe' :

$$\hat{V}_R (\text{Groupe, Sexe})$$

à la vraisemblance estimée du modèle 'Sexe' soit :

$$\hat{V}_R (\text{groupe, 0}).$$

Si 'Sexe' a un effet significatif, la prise en compte du sexe améliore la vraisemblance de l'échantillon et  $\hat{V}_R (\text{groupe, sexe})$  est plus grand que  $\hat{V}_R (\text{groupe, 0})$ .

$$\frac{\hat{V}_R (\text{Groupe, Sexe})}{\hat{V}_R (\text{Groupe, 0})} > 1$$

En pratique on compare les Log népériens des vraisemblances  $\hat{L} = L_n (\hat{V}_R)$

On peut alors montrer que si le Sexe n'a pas d'effet la statistique :

$$\chi_L^2 = -2 [ \hat{L} (\text{Groupe, 0}) - \hat{L} (\text{Groupe, Sexe}) ]$$

a une distribution de chi-deux à 1 degré de liberté (d. d. l.).

**Remarque** Le 'sexe' est testé ici en présence de la variable 'Groupe'. L'effet Sexe est dit ajusté du Groupe.

2 - Le principe du Score-Test est assez simple à comprendre. Les estimations des paramètres  $b_j$  sont celles qui maximisent la vraisemblance du modèle associé (cf annexe 4).

Si une variable donnée  $X_j$  n'a pas d'effet sur le risque de décès alors  $b_j = 0$  et la valeur de la vraisemblance estimée, calculée en  $b_j = 0$ , n'est pas très différente du maximum. Dit autrement, la variation de la vraisemblance 'autour' de  $b_j = 0$  n'est pas très grande.

On a les mêmes résultats sur le logarithme de la vraisemblance  $L$  et le test statistique consiste à comparer à zéro la dérivée de  $L$  par rapport à  $b_j$  calculée au point  $b_j = 0$ . ( $L' (b_j = 0)$ ).

(Le test nécessite le calcul de l'estimation de la variance de  $L' (b_j = 0)$  :

$\hat{V}_{ar}(L' (b_j = 0))$  que nous ne développerons pas ici).



La statistique

$$\chi_S^2 = \frac{[L'(b_j = 0)]^2}{\widehat{\text{Var}}(L'(b_j = 0))}$$

a une distribution de chi-deux à 1 d.d.l. sous l'hypothèse d'absence d'effet.

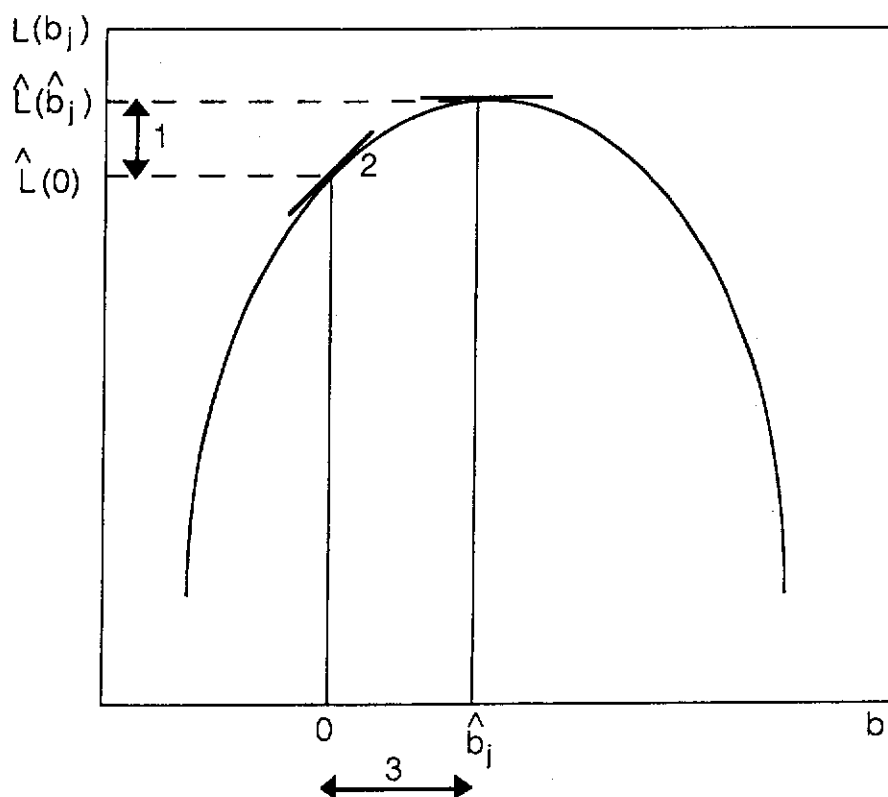
3 - Le test de Wald est basé sur le même raisonnement que le Score-Test mais appliqué directement aux paramètres  $b_j$  à tester.

La statistique

$$\chi_w^2 = \frac{(\hat{b}_j - 0)^2}{\widehat{\text{Var}}(\hat{b}_j)}$$

suit un chi-deux à 1 d.d.l. sous l'hypothèse d'absence d'effet de la variable  $X_j$  sur le risque de décès.

On peut finalement représenter graphiquement les 3 tests appliqués au test de  $b_j$ .



- 1 - Test du rapport des vraisemblances : comparaison des ordonnées
- 2 - Test du Score-Test : comparaison des pentes
- 3 - Test de Wald : comparaison des abscisses

Ces 3 statistiques se généralisent immédiatement au test à zéro de plusieurs paramètres  $b_j$  (C. Hill et Cal.).

## **Annexe 6**

### **Liste des départements suivis**

02, 03, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 29, 31, 32, 33, 35, 36, 39, 40, 41,  
43, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 61, 62, 64, 67, 71, 74, 76, 79,  
81, 82, 85, 86, 87, 88.

\*  
\* \*