

Comment analyser un traitement qui varie au cours du temps ?

Illustrations dans le cadre des analyses de survie

INTRODUCTION

Une large sélection d’outils sont disponibles pour analyser les données de survie avec un traitement qui varie au cours du temps. L’analyse en intention de traiter, avec la considération du traitement initial, permet une compréhension simple de l’analyse mais n’est pas la seule alternative.

OBJECTIF

L’objectif de ce travail est de décrire la méthodologie et l’interprétation de modèles de survie en prenant en compte une exposition au traitement qui varie au cours du temps.

MÉTHODE

Ce travail détaille les différentes étapes pour analyser l’effet de traitements qui varient au cours du temps sur des trajectoires d’évènements de santé.

Les méthodes de réalisation et l’interprétation seront illustrées sur deux exemples :

Implants Mammaires (IM)

- Source de données : Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information (PMSI).
- Population et période d’étude : 32 264 personnes ayant eu une pose d’implants mammaires entre 2018 et 2019.
- Paramètres étudiés et méthode : Étude de l’association entre la pose d’implants mammaires et la survenue de complications successives à l’aide d’un modèle Andersen–Gill.

Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO)

- Source de données : Système National des Données de Santé (SNDS).
- Population et période d’étude : Cohorte de 49 503 patients atteint d’une BPCO pour laquelle une ventilation Non-Invasive (VNI) a été mise en place entre 2015 et 2019.
- Paramètres étudiés et méthode : Étude de l’association entre la continuation du traitement par VNI et la survenue d’exacerbations et du décès à l’aide d’un modèle multi-états.

Les associations sont exprimées en Hazard Ratio (HR) et leur intervalle de confiance associé.

CONCLUSION

Prendre en compte les évolutions d’exposition à un traitement d’intérêt au cours du temps peut permettre des comparaisons plus fines des trajectoires de survie et éviter des problématiques de biais immortel.

De nombreux logiciels permettent ce type d’analyses, la difficulté réside ensuite dans l’interprétation correcte de ces résultats et dans leur illustration.

Ces méthodes sont applicables sur tout type de sources de données, tant que l’information de l’exposition au cours de temps est disponible.

Acronymes

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information
SNDS : Système National des Données de Santé
IM : Implants Mammaires
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
VNI : Ventilation Non-Invasive
HR : Hazard Ratio

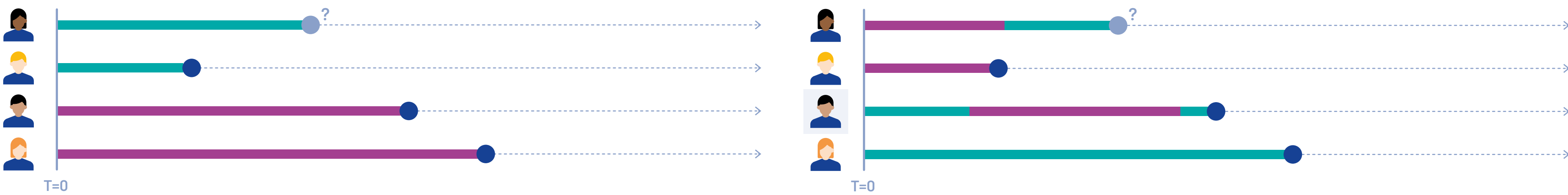
RÉSULTATS

Méthode pour analyser les variables qui dépendent du temps

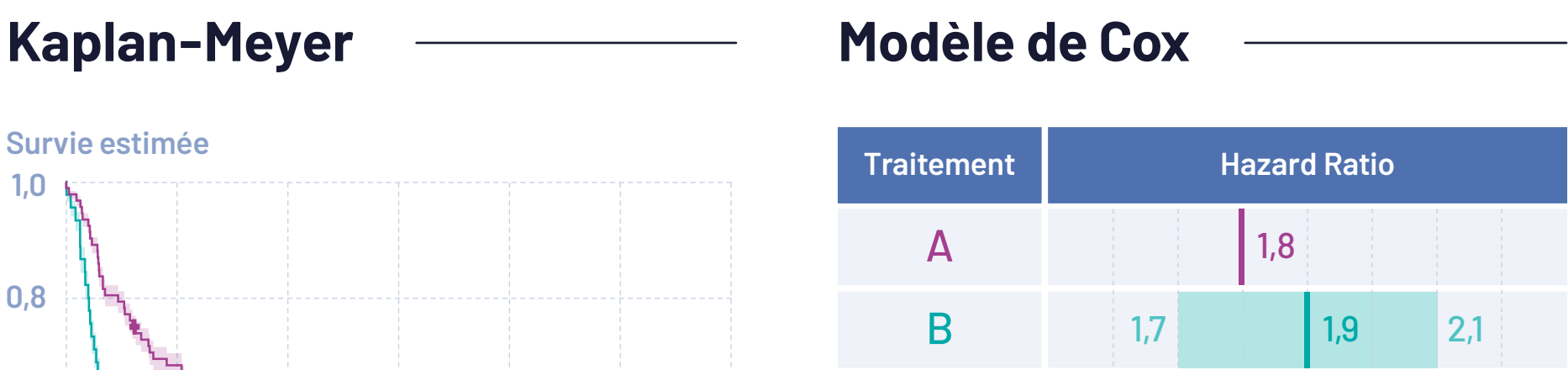
Variable Trt Constante

Variable Trt qui dépend du temps

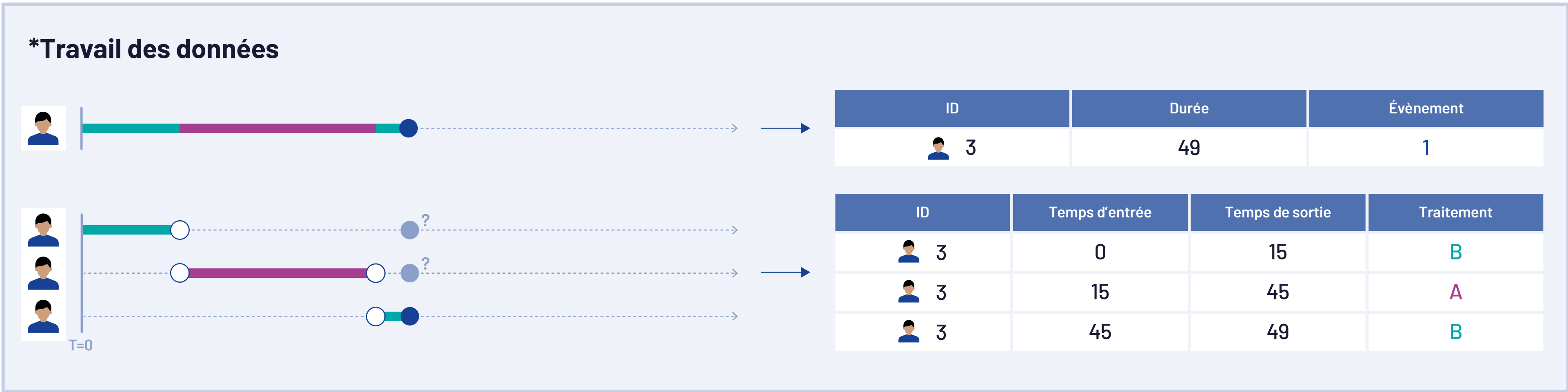
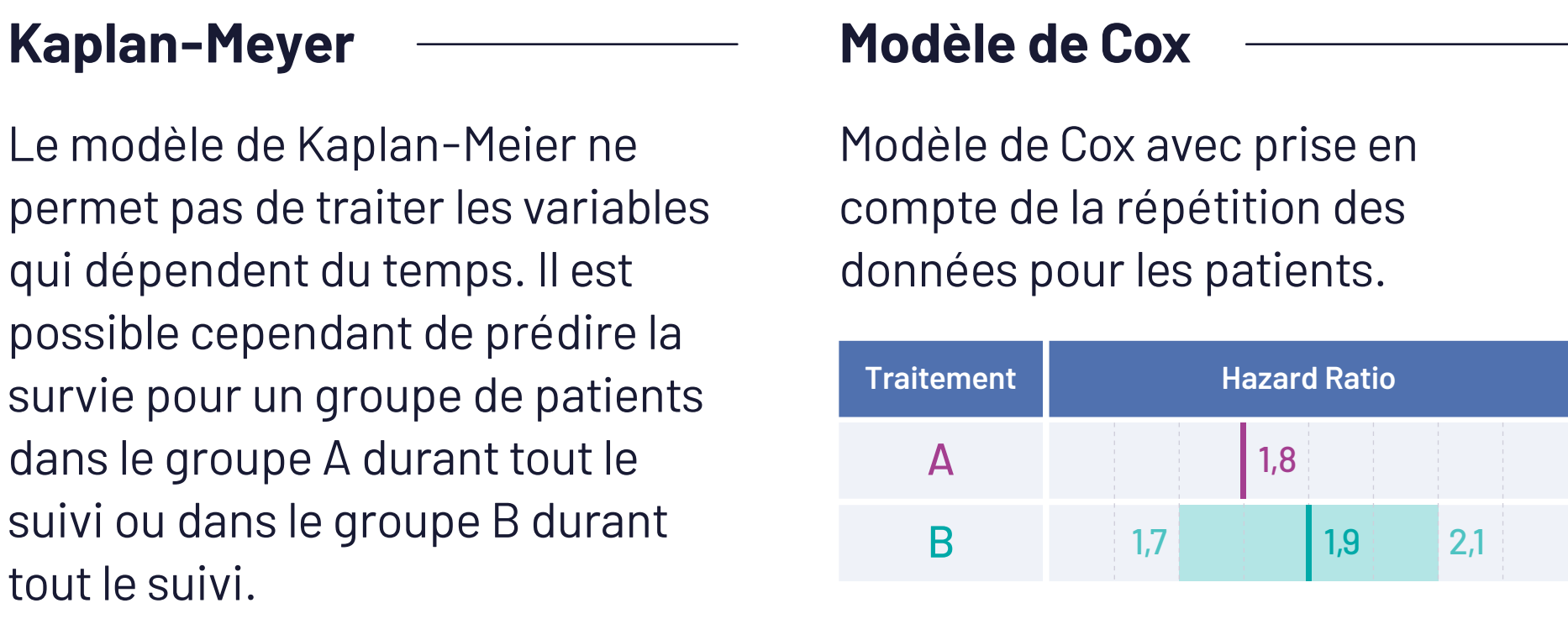
L’analyse d’un traitement (Trt) qui varie au cours du temps peut être réalisée en utilisant les fonctions usuelles sur les données de survie, mais en adaptant les données en entrée et le calcul de variance des estimateurs.



Données			
Identifiant patient (ID)	Durée	Évènement	Traitement
1	35	0	B
2	18	1	B
3	49	1	A
4	60	1	A



Données*				
ID	Temps d’entrée	Temps de sortie	Évènement	Traitement
1	0	20	0	A
1	20	35	1	B
2	0	18	1	A
3	0	15	0	B
3	15	45	0	A
3	45	49	1	B
4	0	60	1	B



Interprétation des resultats

Notations

$$h(t|Trt) = h_0(t) \exp(\alpha Z) \rightarrow HR(Trt = B \text{ versus } Trt = A) = \frac{h(t|Trt = B)}{h(t|Trt = A)} = \exp(\alpha)$$

→ **Interprétation h(t) : Probabilité de développer l’évènement à t+ sachant qu’on ne l’avait pas à t**

HR = Ratio de la vitesse d’apparition

Variable Trt Constante

Variable Trt qui dépend du temps

$$S(t|Z) = \exp\left(-\int_0^t h(u|Z)du\right) = \left(\exp\left(-\int_0^t h_0(u)du\right)\right)^{HR} = (S_0(t))^{HR}$$
$$\frac{S(t|Trt = B)}{S(t|Trt = A)} = (S_0(t))^{HR-1} \cong HR$$

→ **Interprétation marginale/en probabilité**

HR ≈ Rapport de probabilité d’avoir l’évènement après t

$$S(t|Z) = \exp\left(-\int_0^t h(u|Trt)du\right) = \exp\left(-\int_0^t h_0(u)\exp(\alpha Trt(u))du\right) \neq (S_0(t))^{HR}$$

→ **Pas l’interprétation marginale/en probabilité**

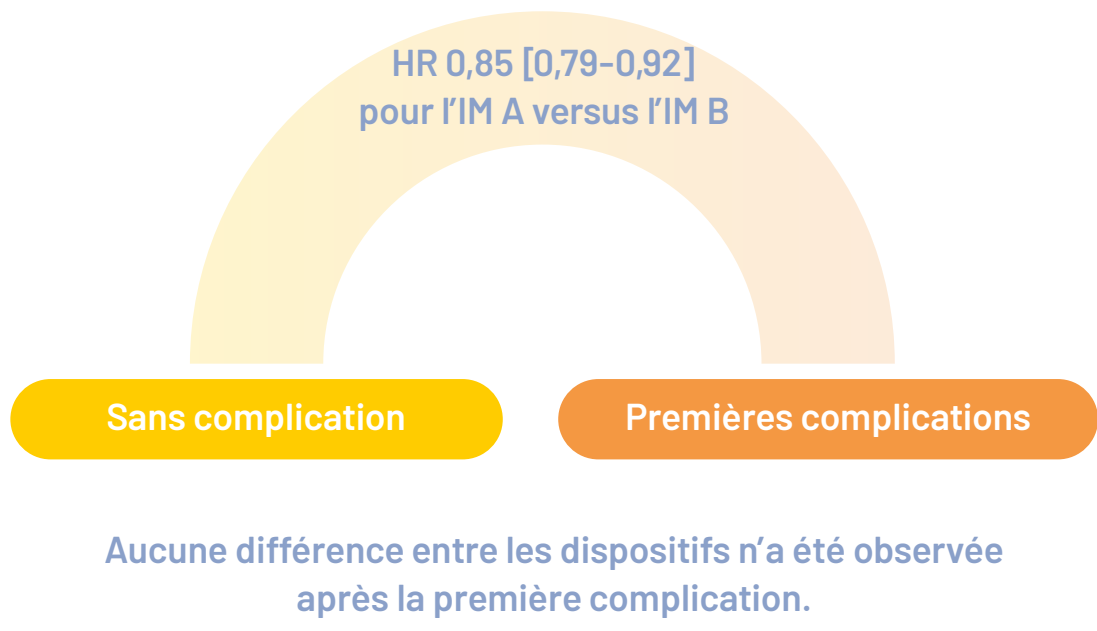
HR = Ratio de la vitesse d’apparition

À chaque temps t, la vitesse d’apparition de l’évènement en fonction de la valeur de la variable X au temps t est multipliée par le HR.

Exemples avec une variable Trt qui dépend du temps

Exemple IM

Association entre l’IM au cours du temps et les complications à l’aide d’un modèle Andersen–Gill – Première complication.



Exemple BPCO

Association entre le traitement par ventilation non-invasive (VNI) et la survenue d’exacerbations et du décès à l’aide d’un modèle multi-états.

