



HAL
open science

Estimation et interprétation de l'effet pronostique d'une grossesse survenant après le traitement d'un cancer du sein : approche méthodologique par des simulations de données de survie évaluant l'impact d'un événement survenant au cours du temps et en lien avec le statut pronostique

Alexia Savignoni

► **To cite this version:**

Alexia Savignoni. Estimation et interprétation de l'effet pronostique d'une grossesse survenant après le traitement d'un cancer du sein : approche méthodologique par des simulations de données de survie évaluant l'impact d'un événement survenant au cours du temps et en lien avec le statut pronostique. Santé. Université René Descartes - Paris V, 2014. Français. NNT : 2014PA05S026 . tel-03828374

HAL Id: tel-03828374

<https://theses.hal.science/tel-03828374>

Submitted on 25 Oct 2022

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-DESCARTES
UFR DE MÉDECINE
ÉCOLE DOCTORALE DE SANTÉ PUBLIQUE ED420

Année : 2014

Numéro attribué par la bibliothèque

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

THÈSE

en vue d'obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-DESCARTES

en SANTÉ PUBLIQUE

Spécialité : **RECHERCHE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2014 par :

Alexia SAVIGNONI

ESTIMATION ET INTERPRÉTATION
DE L'EFFET PRONOSTIQUE D'UNE GROSSESSE
SURVENANT APRÈS LE TRAITEMENT D'UN CANCER DU SEIN.
APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE PAR DES SIMULATIONS
DE DONNÉES DE SURVIE ÉVALUANT L'IMPACT D'UN
ÉVÉNEMENT SURVENANT AU COURS DU TEMPS
ET EN LIEN AVEC LE STATUT PRONOSTIQUE.

Directrice de thèse : Mme. Pascale TUBERT-BITTER

Directeur scientifique : M. Yann DE RYCKE

Composition du jury :

M. Philippe BROET, Pr.	Président
M. Roch GIORGI, Pr.	Rapporteur
M. Patrick ARVEUX, Dr.	Rapporteur
M. Anthony GONCALVES, Pr.	Examineur
Mme Pascale TUBERT-BITTER	Directrice de thèse
M. Yann DE RYCKE	Directeur scientifique

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements à mes deux directeurs de thèse : Pascale Tubert-Bitter et Yann De Rycke. Pascale, merci pour ta confiance, ton aide, ton soutien, ta disponibilité et ta bienveillance. Merci pour ta compréhension et merci d'avoir su être là dans les bons et les moins bons moments. Yann, merci pour tes précieuses compétences méthodologiques et informatiques, pour ton enseignement, ta disponibilité et surtout ta patience, durant ces cinq années et toutes celles qui ont précédé. Ce fut un honneur de vous avoir comme coachs tout au long de cette aventure.

Je remercie chaleureusement le Professeur Philippe Broët de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Tu fais partie de mon univers professionnel depuis mes premiers pas en Santé Publique ; merci d'avoir accepté d'être là aujourd'hui.

Je remercie très sincèrement mes deux rapporteurs, le Professeur Roch Giorgi et le Docteur Patrick Arveux pour le temps passé à la relecture attentive de ce manuscrit et pour leurs remarques constructives.

Je remercie vivement le Professeur Anthony Gonçalves d'avoir évalué mon travail et accepté de faire partie des membres de mon jury.

Je remercie le Docteur Bernard Asselain de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans des conditions optimales et de m'avoir fait confiance en me laissant librement organiser mon emploi du temps. Bernard, je te remercie pour ton enseignement dans le domaine de l'épidémiologie et de la sénologie depuis mon arrivée dans ton service.

Merci aux Docteurs Véronique Mosseri et Emmanuelle Fourme pour leur relecture attentive et leur soutien quotidien depuis toutes ces années. Merci à elles deux et aux Docteurs Caroline Giard et David Hajage pour leur gentillesse et leur collaboration.

Merci à toute l'équipe du service de Biostatistique de l'Institut Curie pour leur soutien et leur compréhension. Merci à Lisa pour la collocation et à Frédérique pour tous les articles que tu as eu la gentillesse de rechercher.

Merci à l'équipe du département de Santé Publique pour leur accueil chaleureux.

Merci à l'équipe du CESP pour leur accueil et leur soutien, en particulier à Fanny, Margarita, Sylvie, Elsa, Mohammed et Ismaïl.

Merci aux cliniciens de l'Institut Curie pour leur compréhension et leur patience durant ces trois dernières années.

Merci au Docteur Rémy Largillier de m'avoir initiée à cette problématique.

Un grand merci à tous mes amis. Merci à Anne, Sousou, Sylvie, Isa, Tue-Mouche, Cécile, Delphine, Sandrine, Claudia, Aude, Guillemette, Agnes, Luc, Bertrand et Francky, pour leur affection, leur présence, leur confiance et pour avoir le coeur sur la main. C'est une chance de vous avoir à mes côtés.

Merci aux familles Lieber, Paolini et Luisi d'avoir toujours su être là, depuis toujours.

Merci à ma cousine Stéphanie de m'avoir bercée depuis notre enfance de son affection, de sa gentillesse, de sa générosité et de ses encouragements.

Merci à Geneviève, Dominique et Bernadette pour m'avoir guidée et aidée à grandir. Merci à mes grands-parents pour leur tendresse, et merci à mon grand-oncle Adrien pour ses précieux conseils et sa tolérance.

Merci Pacha de savoir être là, toujours. Merci pour ta bienveillance, ton affection, ton soutien infaillible, ta confiance, ton coaching et ta générosité.

Un merci tout particulier à mes deux frères, Alexandre et Julien, et à leur femme, Vanina et Julie, pour leur soutien tout au long de mon interminable parcours, pour leur affection et leur confiance.

Merci surtout à ma mère pour son amour, sa générosité et sa force. Sans toi, nous n'aurions pas pu arriver jusque là.

Mon affection inconditionnelle va à Charlotte, Elisa, Jules et César qui sont venus embellir nos vies. Merci pour tous ces moments de pur bonheur que nous passons ensemble. Je vous aime très tendrement.

A tous les miens.

A la Corse, mon oxygène et mon refuge.

Pè Charlotte, Jules, Elisa e César,

A a memoria
di u mio babu, di a mio surelluccia,
di a mio matrina e di u mio ziu,
tanti tanti cari.

Table des matières

Remerciements	i
Table des matières	vii
Liste des tableaux	xi
Liste des figures	xiii
Résumé	xvii
Abstract	xix
Valorisation scientifique	xxi
Notations	xxiii
Introduction	1
1 Contexte	1
2 A propos du modèle de Cox	8
3 Effet d'une grossesse survenant après le traitement d'un cancer du sein chez des femmes jeunes	11
3.1 Etude princeps : article de Largillier <i>et al.</i>	11
3.2 Création des profils pronostiques	22
Objectifs	29
1 Première approche : Analyse sur la cohorte entière de sujets indépendants	31

1	Modèles	31
1.1	Modèles de Référence	31
1.2	Modèle multi-états : modèle « illness-death »	33
2	Etude de Simulations	37
2.1	Modèles de simulations	37
2.2	Résultats	44
3	Application aux données réelles	49
3.1	Données	49
3.2	Résultats	52
4	Discussion	57
2	Deuxième approche : Analyse d'un sous-échantillon de sujets appariés issus de la cohorte	61
1	Méthodes - Modèles	62
1.1	Méthodes de création des paires	62
1.2	Modèles statistiques	64
2	Etude de Simulations	70
2.1	Modèles de simulations	70
2.2	Résultats	74
3	Application aux données réelles	86
3.1	Données - Appariement	86
3.2	Résultats	87
4	Discussion	91
3	Conclusions - Perspectives	95
	Bibliographie	101
	Annexe A	109
0.1	Transition $2 \rightarrow 3$	109
0.2	Le calcul de $N_z(t)$ dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$ est le suivant	111

Annexe B	115
Annexe C	117
Annexe D	129

Liste des tableaux

1	Caractéristiques des patientes à l’inclusion et de leur tumeur selon l’existence ou non d’une grossesse post-traitement pour cancer du sein (880 patientes).	14
2	Caractéristiques des patientes et de leur tumeur selon l’existence ou non d’une grossesse post-traitement pour cancer du sein (880 patientes) (suite).	15
3	Type de Chimiothérapie reçue (880 patientes).	16
4	Intervalle libre sans métastases : résultats des modèles uni- et multi-variés (Test bilatéral avec $\alpha = 5\%$ et NS = Non Significatif).	17
5	Effet de la grossesse post-traitement d’un cancer du sein sur la survie : données de la littérature.	19
6	Caractéristiques des patientes à l’inclusion et de leur tumeur selon l’appartenance ou non à l’échantillon d’analyse (880 patientes).	21
7	Caractéristiques des patientes à l’inclusion et de leur tumeur selon l’appartenance ou non à l’échantillon d’analyse (880 patientes).	22
8	Découpage choisi pour les profils cliniques.	24
1.1	Fonctions de survie utilisées pour simuler chaque transition de chacune des 5 configurations sélectionnées, ainsi que les valeurs possibles de β_{uv} dans chaque transition.	40
1.2	Effets des différents facteurs pronostiques et effet de la grossesse estimés grâce au modèle $M1a$, et effets des différents facteurs pronostiques sur chacune des trois transitions avec effets de la grossesse estimés grâce au modèle $M2a$	53
1.3	Estimation, dans les 6 profils pronostiques, de l’effet de la grossesse post-traitement d’un cancer du sein sur le risque de rechute ($HR_{ia}(t)$), avec prise en compte de l’effet dépendant du temps pour la variable RH	54
2.1	Estimations des $\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i)$ avec les modèles HP et LWA selon l’ajustement sur les variables et les méthodes de création des paires, associées au HR à estimer. $\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i)$ est la fonction de risque instantané de survenue de l’événement pour la paire P_j , composée du sujet exposé j et du sujet non-exposé $i(j)$ appariés sur les variables \mathbf{Z}_i	69

2.2	Résultats des simulations : biais $b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, pour chaque profil \mathbf{Z} et en moyenne, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$	82
2.3	Résultats des simulations : biais $b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, pour chaque profil \mathbf{Z} et en moyenne, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$	85
2.4	Données réelles : nombre de paires et de rechutes selon la méthode de création des paires et selon les six profils pronostiques. Le nombre de paires imparfaites obtenu avec la Méthode 2 est aussi donné.	90
2.5	Estimation des $exp(\gamma)$ avec leur intervalle de confiance à 95% selon les méthodes de création de paires et les modèles HP et LWA , les degré de signification du test de Wald.	94

Liste des figures

1	Modèle “Illness-death” avec trois intensités de transition $\lambda_{uv}(t)$	6
2	Incidence cumulée de décès selon les 3 catégories de profils pronostiques.	25
3	Incidence cumulée de décès selon les 6 profils pronostiques.	26
4	Délais de survenue des 69 grossesses en fonction des 6 profils pronostiques.	26
5	Probabilité de survenue d’une grossesse au sein des 6 profils pronostiques.	27
1.1	Modèle “Illness-death” avec trois intensités de transition $\lambda_{uv}(t)$	39
1.2	$\ln(HR(t))$ estimés par les modèles <i>M1b</i> et <i>M2b</i> pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E). La ligne verte pleine et épaisse représente la valeur théorique de $\ln(\overline{HR}(t))$. La ligne verte en tirets correspond à la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 0))$ et la ligne verte en pointillés la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 1))$, estimées par le modèle <i>M2b</i> (points rouges respectivement pleins et vides). La ligne bleue fine représente la valeur théorique de $\ln(\overline{HR}_a(t))$ estimée par le modèle <i>M1b</i> avec ajustement sur la variable Z (croix bleues). Le graphe F montre l’évolution au cours du temps de la proportion de sujets $Z = 0$ (profil de bon pronostic) dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, pour chacune des 5 situations.	46
1.3	Biais du $\ln(HR(t))$ estimés par les modèles <i>M1b</i> et <i>M2b</i> pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E).	47
1.4	REQM de l’estimation de $\ln(HR(t))$ par les modèles <i>M1b</i> et <i>M2b</i> pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E).	48

1.5	<p>$\ln(HR(t))$ estimés par les modèles <i>M1b</i> et <i>M2b</i> pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E). La ligne verte pleine et épaisse représente $\ln(\overline{HR}(t))$. La ligne verte en tirets correspond à la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 0))$, et la ligne verte en pointillés la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 1))$. La ligne bleue fine représente la valeur théorique de $\ln(\overline{HR}_a(t))$. Les points rouges correspondent à $\ln(HR_{ia}(t))$ estimé par <i>M2b</i>, les vides pour l'estimation de $\ln(HR(t, Z = 0))$ et les pleins pour $\ln(HR(t, Z = 1))$. Le Graphe F montre l'évolution de la proportion de sujets $Z = 0$ dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$.</p>	49
1.6	<p>Biais de $\ln(HR(t))$ estimés par les modèles <i>M1b</i> et <i>M2b</i> pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E).</p>	50
1.7	<p>REQM de l'estimation de $\ln(HR(t))$ par les modèles <i>M1b</i> et <i>M2b</i> pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E).</p>	51
2.1	<p>Configuration de $HR(t)$ choisie. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$. Cette figure présente les estimations théoriques de $\overline{HR}(t)$, $\overline{HR}_a(t)$ et $HR_{ia}(t)$ dans chacun des huit profils pronostiques.</p>	75
2.2	<p>Nombre de paires. Distribution du nombre de paires selon les profils et les Méthodes M_1 et M_2 d'appariement. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.</p>	76
2.3	<p>Nombre de sujets dans les trois groupes possibles. Nombre de sujets appartenant aux trois groupes à chaque temps t : le groupe des sujets exposés (ligne verte pleine), le groupe des sujets non-exposés qui ne connaîtront jamais l'exposition (ligne rouge pleine) et le groupe des sujets non-exposés qui connaîtront l'exposition (ligne bleue pleine) au cours du suivi. La ligne verticale verte en pointillés représente le temps de la première exposition, soit le temps d'apparition de la première paire ; la ligne verticale bleue en pointillés correspond au temps de création de la dernière paire parfaite et la ligne rouge verticale en pointillés au temps de création de la dernière paire imparfaite. Ces résultats sont obtenus avec la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.</p>	78

- 2.4 Estimation, Biais et *REQM*. Estimation de l'effet de l'exposition en fonction des Méthodes 1 et 2 et selon : (A) le modèle *HP*, (B) le modèle *LWA_u*, (C) le modèle *LWA_a* et (D) le modèle *LWA_{ia}*. Les lignes pleines fines, respectivement rouge, bleue et verte (Figures A, B and C) représentent la moyenne théorique de $\gamma(t)$; les lignes orange pleines et épaisses (Figure D) représentent la valeur théorique de $\gamma(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}$ au sein de chaque profil \mathbf{Z} . Les lignes fines, respectivement rouge, bleue et verte (Figures A, B and C), représentent $\gamma(t)$, estimé selon la Méthode 1 (lignes fines en pointillés) et la Méthode 2 (lignes épaisses en pointillés); et les lignes rouge fines (Figure D) représentent la valeur observée de $\gamma(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}$ au sein de chaque profil. Le biais et le *REQM* moyens sont donnés pour chaque modèle : $b_{l\bullet}$, $b_{\bullet\bullet}$, $REQM_{l\bullet}$ et $REQM_{\bullet\bullet}$. Ces résultats sont obtenus avec la configuration croissante puis décroissante de *HR*(*t*), sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$ 80
- 2.5 Configuration de *HR*(*t*) choisie. Configuration croissante puis décroissante de *HR*(*t*), avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$. Cette figure présente les estimations théoriques de $\overline{HR}(t)$, $\overline{HR}_a(t)$ et $\overline{HR}_{ia}(t)$ dans chacun des huit profils. 83
- 2.6 Nombre de paires. Distribution du nombre de paires selon les profils et les Méthodes *M*₁ et *M*₂ d'appariement. Configuration croissante puis décroissante de *HR*(*t*), avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$ 83
- 2.7 Estimation, Biais et *REQM*. Estimation de l'effet de l'exposition en fonction des Méthodes 1 et 2 et selon : (A) le modèle *HP*, (B) le modèle *LWA_u*, (C) le modèle *LWA_a* et (D) le modèle *LWA_{ia}*. Les lignes pleines fines, respectivement rouge, bleue et verte (Figures A, B and C) représentent la moyenne théorique de $\gamma(t)$; les lignes orange pleines et épaisses (Figure D) représentent la valeur théorique de $\gamma(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}$ au sein de chaque profil \mathbf{Z} . Les lignes fines, respectivement rouge, bleue et verte (Figures A, B and C), représentent $\gamma(t)$, estimé selon la Méthode 1 (lignes fines en pointillés) et la Méthode 2 (lignes épaisses en pointillés); et les lignes rouge fines (Figure D) représentent la valeur observée de $\gamma(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}$ au sein de chaque profil. Le biais et le *REQM* moyens sont donnés pour chaque modèle : $b_{l\bullet}$, $b_{\bullet\bullet}$, $REQM_{l\bullet}$ et $REQM_{\bullet\bullet}$. Ces résultats sont obtenus avec la configuration croissante puis décroissante de *HR*(*t*), sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$ 84

Résumé

Le cancer du sein a touché près de 49000 femmes en France en 2012. Deux pourcents surviennent chez des femmes de moins de 35 ans. Comme beaucoup de femmes reportent leur maternité à plus tard, les médecins font de plus en plus face aux questions relatives à une grossesse post-traitement. L'histoire reproductive, les influences hormonales et le cancer du sein semblent liés. Pourtant aucune étude n'a rapporté d'impact péjoratif de la grossesse sur l'évolution du cancer ; par contre beaucoup d'études ont annoncé que la grossesse n'avait aucun impact, et pourrait même avoir un effet de protection à long terme. Toutefois l'interprétation des résultats est souvent limitée par un biais de confusion connu, le « healthy mother bias » : seules les femmes se sentant en bonne santé vont mener une grossesse. La grossesse est donc un événement dont la survenue est liée au statut pronostique de la patiente et qui pourrait interagir avec l'hormonosensibilité du cancer du sein.

Pour tenter de prendre en compte ce biais de confusion dans l'estimation et l'interprétation de l'effet d'une grossesse qui est un événement survenant au cours du temps, nous avons exploré deux approches. La grossesse est assimilée à une exposition survenant au cours du temps.

Dans un premier temps nous avons appliqué le modèle « illness-death » sur des données de cohorte : l'exposition est l'état intermédiaire dont la valeur dépend du temps ; l'estimation des facteurs influençant le passage vers l'exposition permet une évaluation qualitative de la confusion. L'effet de l'exposition est étudié à partir de la comparaison des transitions vers l'événement d'intérêt : celles ayant eu l'événement intermédiaire versus les autres. Cet effet est estimé en prenant en compte l'interaction entre les facteurs pronostiques caractérisant le niveau de gravité de la maladie et l'exposition. Dans la seconde approche, nous avons constitué, à partir de la cohorte,

des paires composées d'un sujet exposé et d'un sujet non exposé. Dans la littérature, l'appariement est réalisé en créant les paires *a posteriori* comme si la grossesse était connue lors du diagnostic du cancer. Nous proposons, dans ce cas particulier où l'événement caractérisant les sujets d'une paire survient au cours du temps, une nouvelle méthode d'appariement. De plus, nous étudions des modèles d'analyse connus et dédiés aux données censurées corrélées : le modèle de Cox stratifié de Holt et Prentice, le plus utilisé, et le modèle de Cox de Lee Wei et Amato.

Tout le travail est basé sur une large étude de simulation afin d'estimer et interpréter l'effet pronostique d'un événement survenant au cours du temps et en lien avec le statut pronostique. Les conclusions de ces simulations ont été appliquées à l'analyse d'une cohorte réelle de patientes jeunes traitées pour un cancer du sein, afin d'évaluer l'effet d'une éventuelle grossesse post-traitement sur l'évolution de la maladie.

Abstract

Almost fifty thousand women were treated for breast cancer in France in 2012. Two percents occur in women under 35 years old. As more women are postponing childbearing until later life, physicians are more often faced with questions regarding their subsequent pregnancy. Reproductive history, hormonal influences, and breast carcinoma may be interrelated. However no study has reported a pejorative effect of the pregnancy on the breast cancer recurrences ; many studies have found that pregnancy has no adverse effects on clinical outcome in women diagnosed previously with breast cancer, and may even have a long-term protective effect in some. This phenomenon may be due to the « healthy mother bias » : only women who feel well will pursue a subsequent pregnancy. So the pregnancy is an event which occurrence is linked to the prognostic status of the patient ; and its appearance might interact with the hormonal sensitivity of the breast cancer.

To try to take into account this confusion bias in the estimation and interpretation of the pregnancy effect, we explore two approaches. The pregnancy is considered as an exposure.

In a first way, we apply the illness-death model to analyze cohort data : the exposition is the intermediate state which value depends on time ; the estimation of the factors related to the transition to the exposure allows a qualitative evaluation of the confusion. The effect of the exposure is studied through the comparison between the transitions to the event of interest : those which underwent the intermediate state and the others. This effect is estimated by taking into account the interaction between the exposure and the prognostic factors characterizing the gravity of the disease as reflecting the health status. In the second approach, pairs composed of an exposed and a non-exposed subject are created from the cohort data. In the

literature, the matching is realized by creating pairs *a posteriori*, as if the pregnancy was known at the cancer diagnosis date. We propose in this particular case where the event characterizing the member of the pair is an event occurring over time, a new matching method. Moreover, we studied some known models of analysis dedicated to the censored correlated data : the stratified Cox model of Holt and Prentice, the more used, and the Cox model of Lee, Wei and Amato.

All the work is based on a large simulation study in order to estimate and interpret the prognostic effect of an event occurring over time and related to the prognostic status. The simulations conclusions were applied to the analysis of real data of young women treated for a breast cancer, in order to evaluate the possible prognostic effect of a subsequent pregnancy.

Valorisation scientifique

Articles

Alexia Savignoni, David Hajage, Pascale Tubert-Bitter et Yann De Rycke. Effect of an event occurring over time and confounded by health status : estimation and interpretation. A study based on survival data simulations with application on breast cancer. *Statistic in Medicine*, 2012 ;31 :4444-4455.

Alexia Savignoni, Caroline Giard, Pascale Tubert-Bitter et Yann De Rycke. Matching Methods to create paired survival data according to an exposure occurring over time : a study based on survival data simulations with application to breast cancer. *BMC Methodology and Research*. In second review.

Communications affichées

Savignoni A, Giard C, Tubert-Bitter P, De Rycke Y. Analysis methods comparison for censored paired survival data. A study based on survival data simulations with application on breast cancer. *33th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, Août 19-23, 2012.

Savignoni A, Hajage D, Tubert-Bitter P, De Rycke Y. Effect of a confounder event occurring over time : estimation and interpretation. A study based on survival data simulations with application on breast cancer. *32th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, Août 21-25, 2011.

Notations

SBR : Grade de Scarff Bloom et Richardson (témoigne du niveau d'agressivité de la tumeur)

RH : Récepteurs Hormonaux

$UICC$: Union Internationale Contre le Cancer

CT : Chimiothérapie

HT : Hormonothérapie

PPc : Profils Pronostiques Cliniques

\mathbf{Z} : Vecteur des variables explicatives Z_k

w : indice du profil \mathbf{Z} (noté $\mathbf{Z}^{(w)}$)

n : nombre de sujets dans l'étude

n_e : nombre de sujets exposés dans l'étude

i : index correspondant au sujet parmi les n sujets de l'étude

j : rang dans le temps du sujet exposé parmi les n_e sujets exposés

$i(j)$: sujet i choisi pour le $j^{\text{ième}}$ sujet exposé

$P_j = \{j, i(j)\}$: variable définissant la paire de sujets appariés

$R_m(t)$: ensemble des sujets à risque de l'événement d'intérêt, non exposés et non appariés au temps t

$E(t)$: variable définissant l'exposition dont la valeur dépend du temps dans la première approche

$E_i(t)$: variable définissant l'exposition dont la valeur dépend du temps pour le sujet i de la paire P_j dans la deuxième approche

t_{E_i} : temps d'exposition du sujet i

T_F : temps de fin de suivi

t_{max} : temps de participation maximum

- I_l : $l^{\text{ième}}$ intervalle de temps I sur l'intervalle de temps $[0 - t_{max}]$, avec $1 \leq l \leq L$
- $M1$: Modèle de Cox avec l'exposition survenant au cours du temps considéré comme une variable dont la valeur dépend du temps, avec ou sans effet dépendant du temps de l'exposition
- $M2$: Modèle « illness-death »
- HP : Modèle de Cox Stratifié de Holt et Prentice
- LWA_u : Modèle de Lee Wei et Amato sans ajustement sur le vecteur \mathbf{Z}
- LWA_a : Modèle de Lee Wei et Amato avec ajustement sur le vecteur \mathbf{Z}
- LWA_{ia} : Modèle de Lee Wei et Amato avec un terme d'interactions entre l'exposition et le vecteur \mathbf{Z}
- $\overline{HR}(t)$: Effet théorique moyen de l'Exposition
- $\overline{HR}_a(t)$: Effet théorique moyen de l'Exposition ajusté sur le vecteur \mathbf{Z}
- $HR_{ia}(t)$: Effet théorique de l'Exposition pour chaque profil \mathbf{Z}
- $\exp(\gamma)$: estimation de l'effet de l'exposition par les différents modèles
- $b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$: Biais moyen sur tous les intervalles de temps l pour le profil $\mathbf{Z}^{(w)}$
- $REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$: Racine de l'Ecart Quadratique Moyen moyenné sur tous les intervalles de temps l pour le profil $\mathbf{Z}^{(w)}$
- $b_{l, \bullet}$: Biais moyen sur tous les profils $\mathbf{Z}^{(w)}$ dans l'intervalle de temps l
- $REQM_{l, \bullet}$: Racine de l'Ecart Quadratique Moyen moyenné sur tous les profils $\mathbf{Z}^{(w)}$ dans l'intervalle de temps l
- $b_{\bullet, \bullet}$: Biais moyen sur tous les intervalles de temps l et sur tous les profils $\mathbf{Z}^{(w)}$
- $REQM_{\bullet, \bullet}$: Racine de l'Ecart Quadratique Moyen moyenné sur tous les intervalles de temps l et sur tous les profils $\mathbf{Z}^{(w)}$

Introduction

1 Contexte

En France, près de 49000 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en 2012 [1]. Cinq à sept pourcents des cancers du sein surviennent chez des femmes de moins de 40 ans [2; 3] et moins de 2% chez des femmes de moins de 35 ans [4; 5; 6]. Le cancer du sein chez la femme jeune est donc une situation rare et elle est difficile à prendre en charge car le pronostic est réservé. En effet, le cancer du sein chez les femmes jeunes a habituellement un pronostic plus péjoratif que dans les autres tranches d'âge : les rechutes loco-régionales ou à distance sont significativement plus fréquentes [7; 8; 9], car elles sont liées aux facteurs pronostiques péjoratifs plus fréquemment rencontrés dans cette population. Le jeune âge ne semble pas être en lui-même un facteur pronostique péjoratif de décès [7; 10], et ce sont surtout les particularités de présentations de ces cancers qui en altèrent le pronostic global [11]. Ainsi, certains aspects du cancer sont spécifiques de la femme jeune. Leur cancer est significativement plus souvent un carcinome canalaire infiltrant (96.2%) et de grade élevé (67.1%, Classification de Scarff-Bloom-Richardson, *SBR*, ou plus récemment la classification de Ellis-Elston [12; 13]) par rapport au cancer des patientes en post-ménopause (respectivement 92.9% et 39.9%) [14]. Ils sont significativement plus souvent de stade tumoral II, III ou IV [14; 8; 15]. Cinquante à soixante pourcents des cellules tumorales expriment à leur surface des récepteurs aux oestrogènes contre 70% et plus chez les patientes de plus de 45 ans [16; 17]. Les formes avec envahissement ganglionnaire histologique, avec l'existence d'embolies péri-vasculaires et avec surexpression de *HER2* et *p53* sont plus fréquentes [7; 18; 19; 20].

Les oestrogènes sont un facteur de croissance reconnu dans le cancer du sein.

C'est pour cette raison que le bouleversement hormonal et les taux élevés d'oestrogènes au cours de la grossesse inquiètent et rendent la notion même de gestation problématique [21]. A cause du fort taux d'oestrogènes et de progestérones pendant la grossesse, une grossesse après cancer du sein est supposée pouvoir stimuler et réveiller le développement d'éventuelles micrométastases quiescentes, et donc augmenter le risque de rechutes de la maladie, surtout chez les patientes présentant une tumeur qui surexprime les récepteurs hormonaux [22]. Ainsi, d'un point de vue physiopathologique, une grossesse après traitement pour un cancer du sein semble devoir être envisagée avec réticence, et plus particulièrement chez les patientes avec des récepteurs hormonaux (*RH*) positifs [22; 23]. D'ailleurs, le cancer du sein étant hormonodépendant, la survenue d'une aménorrhée temporaire ou définitive après traitement est, pour certains, une arme thérapeutique et non plus seulement un effet secondaire toxique. La castration prophylactique chirurgicale ou radiothérapique a été largement utilisée dans les années 1960-70. Toutefois la privation hormonale radicale et définitive n'est plus d'actualité. Pourtant la fertilité de la femme peut être altérée suite aux traitements mis en place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein.

La chimiothérapie a fait la preuve de son efficacité et ses indications reposent sur les conférences de consensus européennes de Saint-Gallen ou nord-américaines de Bethesda : toute patiente de moins de 35 ans présentant une tumeur infiltrante du sein doit bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante, quelles que soient les autres caractéristiques de sa tumeur [21]. La chimiothérapie entraîne fréquemment aménorrhée et ménopause précoce qui auront une répercussion sur l'avenir obstétrical : 30% des patientes ont une ménopause précoce dans les 2 ans qui suivent la chimiothérapie [24]. Il existe un consensus en faveur de l'association chimiothérapie-hormonothérapie chez les patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs [25]. Une hormonothérapie par tamoxifène est prescrite pendant 5 ans ; elle entraîne des irrégularités dans le cycle menstruel qui est généralement respecté. La fertilité est donc conservée dans le cadre d'un traitement par tamoxifène seul. Toutefois, ce traitement étant tératogène chez l'animal, il impose une contraception efficace pendant toute la durée de la prescription et diffère donc la possibilité de grossesse. Des analogues de

la $LH - RH$ peuvent être associés au tamoxifène chez les femmes de moins de 35 ans ; l'aménorrhée secondaire est le plus souvent temporaire et réversible. Comme beaucoup de femmes reportent leur maternité à plus tard, et que le taux d'incidence du cancer du sein tend à augmenter au cours du temps chez les femmes jeunes (+2% chez les 15-34 ans et +1.1% chez les 35-39 ans entre 1990 et 2008) [3], les médecins font et feront de plus en plus face aux questions relatives à une grossesse post-traitement, comme le délai optimal à attendre avant d'envisager la conception. Alors que certaines données récentes suggèrent que 40 à 50% des femmes avec un antécédent de cancer du sein souhaiterait avoir une grossesse, on estime qu'au plus 10 à 15% des femmes en âge de procréer présenteront une grossesse (quel qu'en soit l'issue) après leur cancer du sein [23; 26; 27; 28].

Comme le taux de rechutes est plus élevé dans les deux-trois premières années après le traitement, la recommandation actuelle donnée aux patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein est d'attendre au moins deux ou trois ans avant d'envisager une grossesse [21; 29]. Dans certaines situations où le pronostic est favorable, ou en cas de statut négatif vis-à-vis des récepteurs hormonaux (car hormonothérapie non nécessaire) avec une attente qui pourrait nuire à la fertilité, certains auteurs [16; 29] proposent de réduire le délai de prudence à moins de 2 ans. En revanche, pour les patientes de pronostic beaucoup plus sévère, ou encore celles avec un statut positif vis-à-vis des récepteurs hormonaux nécessitant une hormonothérapie d'environ 5 ans, l'attente de l'obtention d'un bénéfice maximal par une hormonothérapie complète semble nécessaire, ainsi que la confirmation d'une rémission à 5 ans. Il faut également évaluer avec la patiente la balance bénéfice/risque entre le traitement anti-hormonal et la baisse de la fertilité (liée à l'âge et aux thérapeutiques) [16; 29]. Cependant ces recommandations reposent plus sur des considérations générales liées au pronostic du cancer du sein, que sur un effet spécifique de la grossesse sur le pronostic, puisqu'aucun effet péjoratif n'a encore été montré. Il est donc essentiel d'améliorer la qualité des preuves disponibles pour aider ces femmes et les praticiens à appréhender au mieux le sujet de la grossesse post-traitement.

A notre connaissance, aucune étude n'a montré un impact péjoratif de la gros-

sesse post-traitement sur l'évolution du cancer du sein ; certaines ont rapporté que la grossesse n'avait aucun impact sur l'évolution de la maladie cancéreuse [26; 30; 31], et plusieurs études ont montré qu'elle pourrait même avoir un effet de protection à long terme [16; 22; 28; 29; 30; 32; 33; 34]. Les femmes qui ont une grossesse après le traitement de leur cancer du sein tendent à avoir un pronostic plus favorable, comme celles présentant une petite masse tumorale ou une absence d'envahissement ganglionnaire histologique. Toutefois l'interprétation des résultats est souvent limitée par de possibles biais significatifs, comme le « healthy mother bias » [32] : seules les femmes se sentant en bonne santé vont mener une grossesse après le traitement de leur cancer du sein.

Donc, déterminer si le bénéfice observé en survie reflète un possible biais ou un mécanisme biologique inconnu est un défi. La grossesse est liée au pronostic de la patiente. De plus, sa survenue pourrait changer l'effet pronostique de certains facteurs connus : le pronostic initialement bon des *RH* positifs pourrait devenir plus péjoratif. La grossesse pourrait donc interagir avec ces facteurs, de façon qualitative ou quantitative. C'est l'évaluation de l'effet des grossesses post-traitement qui a motivé ce travail de thèse.

Pour essayer d'identifier et/ou de prendre en compte le « healthy mother effect », différentes approches ont été utilisées. Certains auteurs ont utilisé le modèle de Cox [35] avec la grossesse considérée comme une variable dont la valeur dépend du temps, et en ajustant sur les facteurs pronostiques connus lors du diagnostic du cancer et reflétant le niveau de gravité de la maladie (*RH*, *SBR*, envahissement ganglionnaire histologique, traitement par chimiothérapie, année de diagnostic) [16; 22; 29; 31]. Malgré cet ajustement sur le stade de gravité de la maladie au diagnostic, la grossesse demeure un facteur indépendant de bon pronostic inexplicable [16; 22; 29; 31; 34]. D'autres chercheurs ont mis en place des études appariées : les femmes ayant eu une grossesse sont appariées avec des femmes n'ayant pas eu de grossesse après traitement de leur cancer du sein, sur les principaux facteurs pronostiques connus (*RH*, *SBR*, envahissement ganglionnaire histologique, traitement par chimiothérapie, année de diagnostic); la patiente n'ayant pas connu de grossesse doit avoir un délai sans

évolution de sa maladie au moins aussi long que le délai entre la date de diagnostic du cancer et la date de grossesse de la patiente enceinte. Là encore, malgré l'appariement sur le stade de gravité de la maladie et la prise en compte de facteurs pronostiques connus, la grossesse reste un facteur de bon pronostic indépendant [23; 26; 28; 30; 32]. De plus ils ont toujours utilisé le modèle semi-paramétrique stratifié de Holt et Prentice [36] pour estimer l'effet pronostique de la grossesse.

Dans ce travail, nous avons décidé d'étudier deux approches différentes mais centrées sur le modèle de Cox pour estimer l'effet d'un événement survenant au cours du temps et confondu avec le niveau pronostique des individus : le modèle de Cox dans le cadre d'un modèle « illness-death » appliqué à des données de cohorte ; et le modèle de Cox appliqué à des données censurées corrélées, appariées selon une nouvelle méthode que nous proposons.

Jusqu'à aujourd'hui, l'effet de la grossesse survenant au cours du temps en post-traitement n'a jamais été analysé avec un Modèle Multi-Etats, et c'est donc ce qui fera l'objet de notre première approche. De tels modèles sont très utiles pour décrire l'histoire des événements [37] et fournir une meilleure compréhension du processus de la maladie, menant à une connaissance approfondie de l'évolution de la maladie au cours du temps. A notre connaissance, aucun modèle multi-états n'a été utilisé avec un état intermédiaire correspondant à un événement n'appartenant pas à l'histoire naturelle de la maladie, tel que la grossesse dans notre contexte de cancer du sein, et dont la survenue est confondue avec le niveau de santé [38; 39; 40]. Dans notre étude [16], le cancer du sein est l'état initial (Etat 1), la grossesse l'état intermédiaire (Etat 2) et l'issue est la survenue du premier événement parmi une rechute loco-régionale ou à distance et un cancer controlatéral (Etat 3). Les risques de passage d'un état à un autre, ou intensités de transition, sont notés $\lambda_{12}(t)$, $\lambda_{13}(t)$ et $\lambda_{23}(t)$, respectivement pour les transitions $1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$ (Figure 1).

L'ajustement d'un modèle « illness-death » consiste à estimer les intensités de transition, les taux de survie et/ou l'évaluation des effets des facteurs de risque individuels sur chaque transition (RH , SBR , envahissement ganglionnaire histologique,

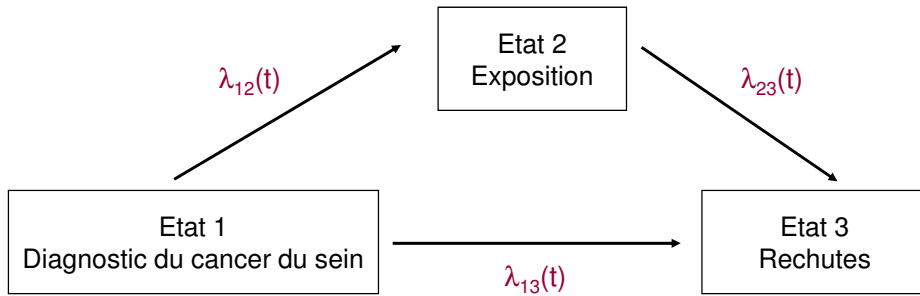


FIG. 1 – Modèle “Illness-death” avec trois intensités de transition $\lambda_{uv}(t)$

traitement par chimiothérapie, année de diagnostic). Dans notre contexte, le modèle « illness-death » pourrait être particulièrement pertinent pour évaluer la transition vers la grossesse, qui pourrait justement permettre de caractériser ce « healthy mother effect ». De plus, la comparaison des intensités de transition $2 \rightarrow 3$ et $1 \rightarrow 3$, et l’estimation du ratio entre ces deux fonctions de risque $HR(t) = \lambda_{23}(t)/\lambda_{13}(t)$ peut être utile pour évaluer l’effet de la grossesse. Avec l’étude de la transition $1 \rightarrow 2$, l’estimation de $HR(t)$, inhabituelle avec le modèle « illness-death », est l’un des objectifs les plus importants de ce travail. L’ajustement de l’effet de la grossesse sur les facteurs pronostiques connus est possible, comme dans le modèle de Cox.

Notre deuxième approche s’intéresse à l’analyse de données corrélées où les paires sont créées à partir de l’événement survenant au cours du temps. A notre connaissance, les auteurs des études appariées [23; 26; 28; 30; 32] n’ont pas pris en compte, *stricto sensu*, le fait que la grossesse est un événement survenant au cours du temps. Certes, ils prennent en compte le délai d’apparition de la grossesse, mais ils appariaient la femme ayant eu une grossesse avec une autre n’ayant pas eu de grossesse,

a posteriori, c'est-à-dire à la fin du suivi de l'étude, sachant quelles femmes ont été ou non enceintes tout au long de la période de l'étude ; et ils analysent les données comme si les paires de patients étaient connues *a priori* et créées au moment du diagnostic, c'est-à-dire à $t = 0$.

Nous proposons une nouvelle méthode qui crée les paires « en temps réel », prenant ainsi en compte la survenue au cours du temps de l'événement caractérisant l'exposition dans chaque paire. Par ailleurs, les études déjà réalisées [23; 26; 28; 30; 32] pour analyser l'effet de la grossesse post-traitement appliquent le modèle semi-paramétrique stratifié de Holt et Prentice [36], où une paire est considérée comme une strate. Ce modèle ne permet pas d'ajuster sur les facteurs pronostiques ayant servi à l'appariement ; or nous souhaiterions pouvoir introduire une éventuelle interaction entre les variables d'appariement et la grossesse. Mehrotra *et al.* [41] propose une alternative efficace au modèle de Cox stratifié de Holt et Prentice, pour estimer l'effet de l'exposition, où l'hypothèse d'un rapport de risque (HR) commun à toutes les strates n'est pas nécessaire. Mais ce modèle n'est pas adapté à notre contexte particulier où il existe un grand nombre de strates (les paires) avec des effectifs faibles par strate (dans ce travail, une strate est une paire) ; il ne sera donc pas étudié. D'autres modèles semi-paramétriques consacrés aux données censurées corrélées sont disponibles et permettent d'ajuster les estimations sur les variables d'appariement et sur l'éventuelle interaction : les modèles de fragilité [42; 43] et les modèles marginaux [44; 45; 46; 47]. Les premiers modélisent la distribution des délais conditionnellement à un effet aléatoire (la variable de fragilité) non observé et propre à chacune des paires. La structure de corrélation doit être spécifiée. Les seconds ont l'avantage de laisser la nature de la dépendance entre les temps d'événements complètement non spécifiée. Des approches non paramétriques [48; 49] et des approches paramétriques [50] ont aussi été développées, mais nous nous concentrerons sur la méthode semi-paramétrique, qui est la plus utilisée, et plus particulièrement sur le modèle marginal semi-paramétrique. Cette approche marginale a été développée par Wei, Lin et Weissfeld [44] pour analyser des données avec des événements multiples et répétés ; et ensuite Lee, Wei et Amato (*LWA*) [45] ont adapté ce modèle à l'analyse de données regroupées en cluster.

Pour cette deuxième approche, nous avons exploré un modèle d'analyse alternatif au modèle de Holt et Prentice (*HP*) [36] : le modèle marginal apparié à risque proportionnel de Lee, Wei et Amato (*LWA*) [45]. La principale différence entre ces deux modèles réside dans la capacité du modèle *LWA* à ajuster les estimations sur les variables d'appariement et sur l'éventuelle interaction entre les variables et l'exposition, contrairement au modèle *HP*. Avec ces deux modèles, nous utiliserons les deux méthodes de création des paires : la Méthode 1, *a posteriori* et la Méthode 2, « en temps réel ».

Ce travail a été initié à la suite de l'étude sur l'impact des grossesses post-traitement d'un cancer du sein réalisée par Largillier *et al.* [16]. Aussi, nous présentons succinctement le modèle de Cox dans ses déclinaisons prenant en compte la valeur ou l'effet dépendant du temps, et l'étude princeps dans les deux prochaines sections. En ce qui concerne l'étude princeps, nous introduisons la définition de différents profils pronostiques qui nous seront utiles dans les analyses ultérieures. Par la suite, la grossesse sera assimilée à une exposition dans l'une et l'autre des deux approches.

2 A propos du modèle de Cox

Le modèle de Cox permet la prise en compte simultanée de plusieurs variables pour expliquer le délai de survenue d'un événement sans donner aux fonctions utilisées des formes paramétriques précises.

Le risque, pour un sujet de caractéristiques Z_1 et Z_2 , à l'instant t est le produit d'une fonction $\lambda_0(t)$ non paramétrique et ne dépendant que du temps, et d'une fonction qui n'en dépend pas mais qui dépend des caractéristiques Z_1 et Z_2 du sujet, la dépendance étant mesurée par le vecteur des coefficients de régression β_1 et β_2 . Dans sa forme initiale, la relation entre le risque instantané de l'événement et les variables explicatives s'écrit :

$$\lambda(t, \mathbf{Z}) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2).$$

Cox a proposé de considérer $\lambda_0(t)$ comme une fonction inconnue, qu'on ne cherche pas à estimer, et qui est traitée comme une fonction nuisible.

Le modèle de Cox permet aussi d'analyser l'impact d'une variable Z_1 survenant au cours du temps, en prenant en compte dans le modèle le fait que la valeur de cette variable dépend du temps. C'est le modèle qui a été utilisé dans l'étude princeps, la grossesse étant la variable dépendant du temps.

$$\lambda(t, \mathbf{Z}) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1(t) + \beta_2 Z_2).$$

Le modèle suppose aussi que l'effet d'une variable est le même quel que soit le profil du patient pour les autres variables. Comme dans tous les modèles de régression, on peut introduire dans le vecteur \mathbf{Z} des termes d'interaction entre variables,

$$\lambda(t, \mathbf{Z}) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1(t) + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_1(t) Z_2).$$

Quelque soit le modèle appliqué, le rapport des risques instantanés entre deux sujets de caractéristiques x et y pour la variable $Z_1(t)$ ne dépend pas du temps mais uniquement de la variable $Z_1(t)$ et de son coefficient de régression :

$$\frac{\lambda(t, Z_1 = x)}{\lambda(t, Z_1 = y)} = \frac{\exp(\beta x)}{\exp(\beta y)}.$$

Le modèle de Cox est dit à risques (ou hasards) proportionnels. En cas de non-respect de cette Hypothèse des Hasards Proportionnels (*HHP*) pour la variable $Z_1(t)$, il est possible d'imposer une fonction du temps à son coefficient β_1 , modélisant ainsi la variation de cet effet en fonction du temps.

Si l'*HHP* est vérifiée pour la variable Z_1 , le risque instantané s'écrit

$$\lambda(t, Z) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1(t) + \beta_2 Z_2),$$

et le rapport de risques est donné par

$$HR(t)_{Z_1} = \exp(\beta_1).$$

Si l'*HHP* n'est pas vérifiée pour $Z_1(t)$,

$$\lambda(t, Z) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1(t)Z_1(t) + \beta_2 Z_2),$$

et le rapport de risques est donné par

$$HR(t)_{Z_1} = \exp(\beta_1(t)).$$

La validité de l'*HHP* peut être évaluée en appliquant le test de Harrel aux résidus de Schoënfeld à partir du modèle de Cox [51] :

$$\lambda(t, Z) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 Z_1(t) + \beta_2 Z_2).$$

Ce test est implémenté dans le logiciel statistique R [52] avec la fonction *cox.zph*. Il réalise les tests de l'*HHP* pour chaque variable en corrélant la série des résidus de Schoënfeld normalisés avec une transformation du temps. Il peut aussi fournir un test global pour le modèle entier. Il teste une corrélation linéaire entre les temps d'événements et les résidus de Schoënfeld. Ce test ne permet pas de détecter un écart à l'*HHP* en cas de lien non linéaire. Se pose ensuite le problème du choix de la fonction de transformation du temps à utiliser. En général des fonctions positives, telles que les fonctions $\ln(t)$, $\exp(t)$, \sqrt{t} , le temps lui-même ou une fonction uniforme sont testées ou d'emblée utilisées selon la forme de dépendance au temps du coefficient de régression. Parfois, une estimation de $HR(t)$ par intervalles de temps spécifiés *a priori* ou *a posteriori* est appliquée, et $HR(t)$ est considéré comme constant dans chacun de ces intervalles. C'est cette dernière option, avec les intervalles spécifiés *a posteriori* de manière à avoir le même nombre d'événements finaux au sein de chacun de ces intervalles, que nous appliquerons dans ce travail.

Le modèle de Cox peut être utilisé dans diverses situations d'analyse de données censurées : sur des données de cohorte de sujets indépendants comme dans le cadre des modèles multi-états (première approche). Il a aussi parfois dû être adapté en cas de données particulières, et notamment en cas d'analyse de données censurées appariées (deuxième approche) : modèle semi-paramétrique de Holt et Prentice (*HP*)

[36] et de Lee Wei et Amato (*LWA*) [45]. Les modèles *HP* et *LWA* seront étudiés dans la deuxième approche et seront détaillés dans le chapitre correspondant.

3 Effet d'une grossesse survenant après le traitement d'un cancer du sein chez des femmes jeunes

3.1 Etude princeps : article de Largillier *et al.*

3.1.1 Matériel

En 2005, le groupe GETNA (Groupe d'Etudes sur les Traitements NéoAdjuvants) a initié une étude portant sur les facteurs pronostiques de survie et de rechute chez des femmes traitées pour un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 35 ans. Ce groupe était à l'origine de la conception, de la planification et de l'acquisition des données. Le protocole avait été déclaré à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

Neuf cent huit femmes ont été rétrospectivement incluses dans cette étude. Elles avaient été diagnostiquées et traitées pour un cancer du sein non-métastatique, non-inflammatoire, invasif et unilatéral avant l'âge de 35 ans, dans 8 institutions françaises entre janvier 1990 et décembre 1999. L'information sur le statut des patientes a été collectée au cours de l'année 2004 et le dernier dossier a été complété en octobre 2004. Le suivi médian était de 87 mois [min = 7 mois – max = 166 mois] au moment de l'analyse (janvier 2005). Une grossesse post-traitement était définie comme une grossesse survenant à n'importe quel moment après la période de traitement. Dans le fichier, c'est la date de l'accouchement qui a été prise en compte et seules les naissances vivantes ont été recueillies. Les données concernant les enfants mort-nés, les avortements ou les fausses-couches n'étaient pas disponibles. Les patientes enceintes pendant la période de traitement ont été exclues de l'analyse du fait de leur prise en charge plus spécifique [16]. Les données collectées dans le dossier médical sont les suivantes : les données démographiques, les caractéristiques de la

patiente, les antécédents familiaux de cancer du sein, les caractéristiques tumorales (taille de la tumeur selon la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer (*UICC*), sous-type histologique, grade histopronostique *SBR*, envahissement ganglionnaire histologique, statut des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone), les modalités de traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie), les rechutes loco-régionales et à distance, les cancers controlatéraux, les seconds cancers, le décès ou la date de dernières nouvelles. La présence d'une aménorrhée secondaire temporaire ou définitive avait été recueillie : 57.5% des patientes ne présentaient aucune aménorrhée, 22.3% une temporaire et 9.0% une définitive. L'information était manquante pour 11.2% des patientes, et parmi elles 17.6% ont eu une grossesse post-traitement. Les investigateurs avaient jugé cette donnée non fiable. Elle ne sera donc pas utilisée. L'index mitotique n'est connu que pour 34.7% des patientes et ne sera donc pas étudié. Parmi les patientes dont le statut vis-à-vis des récepteurs hormonaux (*RH*) est positif (*RH(+)*), seul 30.2% ont subi une castration : 1.8% une castration chirurgicale, 2.9% radiothérapique et 24.3% médicamenteuse ; l'information est inconnue pour 3.9% des patientes *RH(+)*. Les statuts *HER2* et *p53* n'étaient pas disponibles à cette époque ; l'existence d'une éventuelle mutation génétique *BRC A1/2* n'est pas connue sur ces données, sachant que l'on estime à moins de 5% la probabilité d'être porteuse d'une telle mutation en cas de diagnostic avant l'âge de 35 ans [53]. Le grade *SBR* (qui a été revu par Ellis-Elston afin de restreindre la subjectivité de la cotation des mitoses) témoigne de l'agressivité de la tumeur. Pour rappel, la classification *UICC* simplifiée de la taille clinique est la suivante : une masse tumorale cliniquement non palpable est classée *T0*, une masse tumorale estimée à moins de 2 cm est classée *T1*, une masse tumorale entre 2 et 5 cm est classée *T2* et une masse tumorale supérieure à 5 cm est classée *T3* ou *T4* selon l'existence d'autres particularités cliniques.

3.1.2 Analyse princeps

Un des objectifs de l'analyse de ces données était de comparer l'Intervalle Libre (*IL*) sans Rechute à Distance (*RD* ou métastases) des patientes ayant eu ou non une grossesse post-traitement. Dix grossesses sont survenues après une rechute : 7 après

une récurrence loco-régionale et 3 après une métastase. Seules les grossesses survenant avant une rechute ont été prises en compte.

L'analyse avait été réalisée en utilisant un modèle de Cox prenant en compte la grossesse comme une variable E dont la valeur dépend du temps,

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta' \mathbf{Z} + \gamma E(t)).$$

Le vecteur \mathbf{Z} incluait les caractéristiques de la patiente et de la tumeur recueillies à l'inclusion. Aucune dépendance du temps n'a été retrouvée pour l'effet de la grossesse.

Le recul médian a été estimé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier dite inversée [54] : un patient en vie est considéré comme un événement, le décès comme une censure.

La description des caractéristiques des patientes et de leur tumeur selon l'existence ou non d'une grossesse post-traitement pour cancer du sein est donnée dans les Tableaux 1 et 2 (880 patientes car 28 données manquantes pour l'information grossesse post-traitement).

Il existe deux différences significatives entre ces deux groupes : l'âge plus jeune (≤ 30 ans) et l'absence d'antécédents familiaux des patientes avec grossesse. Ajustés sur l'âge, les antécédents familiaux tendent à être significatifs. Ajusté sur les antécédents familiaux, l'âge reste un facteur pronostique de grossesse post-traitement.

Les chimiothérapies (CT) administrées sont décrites dans le Tableau 3. Faute d'avoir une information fiable concernant les aménorrhées secondaires temporaires ou définitives induites par ces cytotoxiques, nous prendrons en compte, dans la deuxième approche, le fait qu'une patiente ait eu aucune CT , une CT néoadjuvante et/ou une CT adjuvante.

TABLEAU 1 – Caractéristiques des patientes à l’inclusion et de leur tumeur selon l’existence ou non d’une grossesse post-traitement pour cancer du sein (880 patientes).

Caractéristiques	Grossesse post-traitement ($n = 880$)			
	Non ($n = 762$)		Oui ($n = 118$)	
	Effectif	%	Effectif	%
Age (en années)				
≤ 30	213	28.0	62	52.5
]30 – 33]	335	44.0	40	33.9
> 33	214	28.0	16	13.6
ATCD familiaux de cancer du sein				
Oui	229	30.0	25	21.2
Non	529	69.4	93	78.8
manquant	4	0.5	0	0.0
Taille clinique tumorale				
T0 - T1	307	40.3	55	46.6
T2	344	45.1	48	40.7
T3 - T4	102	13.4	15	12.7
manquant	9	1.2	0	0.0
Envahissement ganglionnaire clinique				
N0	469	61.6	84	71.2
N1 - N2	289	37.9	34	28.8
manquant	4	0.5	0	0.0
Type histologique				
Canalaire	680	89.2	91	77.1
Lobulaire	32	4.2	6	5.1
Médullaire	10	1.3	5	4.2
Autre	37	4.9	15	12.7
manquant	3	0.4	1	0.9

Il n’existe aucune différence significative en terme d’association de chimiothérapie, ni en terme de CT néoadjuvantes ou adjuvantes administrées chez les patientes ayant eu une grossesse par rapport à celle n’en ayant pas eu.

Parmi les 880 patientes, l’intervalle libre sans Rechute à Distance est donné dans le Tableau 4 ainsi que l’estimation des rapports de risques constants (HR) et leur intervalle de confiance à 95% ($IC_{95\%}$) pour les modèles uni- (test du LogRank, LR)

TABLEAU 2 – Caractéristiques des patientes et de leur tumeur selon l'existence ou non d'une grossesse post-traitement pour cancer du sein (880 patientes) (suite).

Caractéristiques	Grossesse post-traitement ($n = 880$)			
	Non ($n = 762$)		Oui ($n = 118$)	
	Effectif	%	Effectif	%
Grade SBR				
I	77	10.1	14	11.9
II	306	40.1	49	41.5
III	303	39.8	38	32.2
Non graduable	64	8.4	16	13.6
manquant	12	1.6	1	0.8
Nombre de ganglions envahis histologiquement				
Pas de curage	33	4.3	5	4.2
0	368	48.3	64	54.2
1 à 3	220	28.9	38	32.2
> 3	141	18.5	11	9.3
Récepteurs aux oestrogènes				
Positifs	372	48.8	52	44.1
Négatifs	286	37.5	43	36.4
manquant	104	13.7	23	19.5
Récepteurs à la progestérone				
Positifs	392	51.4	53	44.9
Négatifs	265	34.8	42	35.6
manquant	105	13.8	23	19.5

et multivariés (modèles de Cox). Trois cent treize patientes ont eu des métastases au cours de leur suivi (celles analysées dans ce Tableau) dont 227 en tant que premier événement parmi les récurrences loco-régionales, les contralatéraux, les seconds cancers et les décès.

TABLEAU 3 – Type de Chimiothérapie reçue (880 patientes).

Chimiothérapie	Grossesse post-traitement ($n = 880$)			
	Non ($n = 762$)		Oui ($n = 118$)	
	Effectif	%	Effectif	%
Association				
Aucune chimiothérapie	140	18.4	25	21.2
CT néoadjuvante ou adjuvante	522	68.5	77	65.3
CT néoadjuvante et adjuvante	100	13.1	16	13.6
CT néoadjuvante	220		34	
Anthracycline	160	72.7	26	76.5
Taxanes	1	0.5	1	1.1
Anthracycline + Taxane	15	6.8	1	2.9
Autres	43	19.5	5	14.8
manquants	1	0.5	1	2.9
CT adjuvante	502		75	
Anthracycline	329	66.5	51	68.0
Taxanes	9	1.8	3	4.0
Anthracycline + Taxane	8	1.6	3	4.0
Autres	149	29.7	14	18.7
manquants	7	1.4	4	5.3

TABEAU 4 – Intervalle libre sans métastases : résultats des modèles uni- et multivariés (Test bilatéral avec $\alpha = 5\%$ et NS = Non Significatif).

Facteurs pronostiques	Nombre de patientes	IL sans RD à 5 ans [IC _{95%}]	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			HR [IC _{95%}]	p (LR)	HR [IC _{95%}]	p (Cox)
Grossesse post-traitement				0.10 (Cox)		0.15
Non	762	-	1		1	
Oui	118	-	0.61 [0.34–1.09]		0.65 [0.36–1.17]	
Taille clinique				<0.001		0.014
T0-T1	362	78 [74–83]	1		1	
T2	392	65 [60–70]	1.57 [1.23–2.02]		1.19 [0.92–1.56]	
T3-T4	117	54 [45–64]	2.28 [1.66–3.14]		1.58 [1.11–2.25]	
Nombre de ganglions envahis histologiquement				<0.001		<0.001
0	432	82 [79–86]	1		1	
1 à 3	258	60 [54–67]	2.57 [1.96–3.39]		2.45 [1.83–3.27]	
>3	152	45 [38–54]	4.25 [3.19–5.67]		3.58 [2.60–4.91]	
Pas de curage	38	75 [62–91]	1.65 [0.93–2.96]		1.40 [0.73–2.67]	
Grade SBR				0.011		NS
I	91	83 [75–91]	1			
II	355	65 [61–71]	1.94 [1.24–3.05]			
III	341	64 [59–70]	1.89 [1.20–2.97]			
Récepteurs aux oestrogènes				0.28		NS
Positifs	424	67 [63–72]	1			
Négatifs	329	69 [64–74]	0.88 [0.69–1.11]			
Récepteurs à la progestérone				0.65		NS
Positifs	445	70 [65–74]	1			
Négatifs	307	65 [60–71]	1.06 [0.83–1.34]			

Les résultats suggèrent que la grossesse post-traitement du cancer du sein n'est pas associée à un risque plus élevé de rechute. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait de la probable existence d'un « healthy mother bias ». Les détails des résultats sont dans l'article de Largillier *et al.* [16].

Ces résultats sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature (voir Tableau 5). On retrouve aussi le rôle pronostique connu de la taille clinique ($p = 0.014$) et de l'envahissement ganglionnaire histologique ($p < 0.001$), mais pas celui du grade histo-pronostique *SBR* ni celui des récepteurs hormonaux.

TABLEAU 5 – Effet de la grossesse post-traitement d'un cancer du sein sur la survie : données de la littérature.

Auteurs (année)	Suivi médian Range	Design de l'étude	Effectif Grossesses Oui / Non	HR(t) estimé par	Variabiles d'Ajustement ou d'Appariement (f)	HR(t) [IC _{95%}]	Survie Globale
Sankila et al. (1994)	-	Appariement	91 / 471 (c)	Modèle de Cox Stratifié de HP	S, Age, Année, D (g)	0.21 [0.09–0.45]	Amélioré
Velentzas et al. (1999)	97 mois [22 - 179]	Appariement	53 / 265	Modèle de Cox	S, D (g)	0.80 [0.30–2.30]	Pas d'effet
Gelber et al. (2001)	88.8 mois	Appariement	94/188	Modèle de Cox	S, Age, Année, D (g)	0.44 [0.21–0.96]	Amélioré
Mueller et al. (2003)	55 mois [2 -199]	Appariement	328/2002 (c)	Modèle de Cox Stratifié de HP	S, Age, Année (g) Race / Ethnie Autre tumeur	0.54 [0.41–0.71]	Amélioré
Ives et al. (2007)	128 mois [IQR : 80 - 182]	Cohorte	123/2539	Modèle de Cox (d)	S, Age, Année, D (g)	0.59 [0.37–0.95]	Amélioré (b)
Kroman et al. (2008)	112 mois	Cohorte	199/10037	Modèle de Cox (d)	S, Age, Année, D (g) Histologie et grade	0.73 [0.54–0.99]	Amélioré (a)
Largillier et al. (2009)	87 mois [7 - 166]	Cohorte	118/762	Modèle de Cox (d)	D	0.23 [0.10–0.52]	Amélioré
Kraus et al. (2010)	120 mois	Appariement	107/344	Modèle de Cox Stratifié de HP	S, Age, Année, D (g) Récidive oui/non	1.00 [0.60–1.90]	Pas d'effet
Azim et al. (2013)	72 mois	Appariement	333/874	Modèle de Cox avec stratification (h)	Age, Année, D (g) CT et HT adjuvante Récepteur oestrogènes	0.72 [0.54–0.97]	Amélioré (i)

(a) : Il est précisé dans l'article que la survie globale est améliorée pour les femmes ayant eu une grossesse menée à terme ; les avortements spontanés ou provoqués n'ont aucun impact délétère sur la survie

(b) : Il est précisé dans l'article que la survie est significativement améliorée chez les femmes ayant attendu au moins 2 ans avant de procréer ; chez celles ayant eu une grossesse entre 6 et 24 mois, un effet protecteur non significatif a été observé

(c) : Seules les grossesses survvenues au moins 10 mois après le diagnostic ont été prises en compte

(d) : La grossesse est prise en compte dans le modèle de Cox comme une variable dont la valeur dépend du temps

(e) : Ajustement en cas d'analyse sur données de cohorte

(f) : Appariement en cas d'analyse sur données censurées appariées

(g) : S : Stade tumoral ; Age : âge au diagnostic ; Année : année de diagnostic ; D : délai diagnostic - grossesse.

(h) : Une interaction a été recherchée avec les variables d'appariement et une analyse stratifiée sur les récepteurs hormonaux et la grossesse

(i) : Aucune interaction n'a été observée entre les récepteurs hormonaux et la grossesse

Quelques investigations supplémentaires et précisions ont été apportées à l'article princeps.

Pour toute la suite du travail, les analyses porteront sur 714 des 880 femmes recueillies dans l'étude princeps et pour lesquelles l'information sur une grossesse post-traitement n'était pas manquante : seules les patientes dont le statut *RH* est connu, et dont le type histologique est autre qu'un carcinome médullaire sont incluses dans les futures analyses. Les patientes ayant accouché dans les 12 mois suivant leur diagnostic de cancer sont exclues de l'analyse (grossesses en cours lors du diagnostic ou survenue pendant le traitement). Seules les grossesses survenant avant une rechute sont prises en compte. Parmi ces 714 patientes, 69 ont eu une grossesse en post-traitement, soit au moins 12 mois après leur diagnostic de cancer du sein. A 7 ans post-traitement, la probabilité d'avoir eu une grossesse est égale à 17.1%, $IC_{95\%}[13.0 - 21.0]$. Cinquante pourcent des femmes ont accouché dans les 42 mois post-traitement, avec un minimum égal à 12.9 mois et un maximum égal à 91.5 mois. Dans l'étude princeps, toute cette sélection sur l'échantillon d'analyse n'avait pas été réalisée.

Les 166 patientes retirées de l'analyse diffèrent des 714 autres pour certaines caractéristiques. Ces dernières sont données dans les Tableaux 6 et 7. Les 714 patientes que nous analysons tendent à avoir plus de masses tumorales T3/T4 ($p = 0.08$) et plus souvent des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone négatifs (respectivement, $p = 0.05$ et $p = 0.07$) ; il faut noter que parmi les patientes *RH+*, il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de traitement hormonal entre les deux échantillons de patientes. Dans l'échantillon d'analyse, les patientes présentent significativement plus souvent un envahissement ganglionnaire clinique N1/N2 ($p = 0.002$) et un grade *SBRII* ou *III* ($p = 0.013$). Ces dernières subissent significativement plus souvent un curage axillaire ($p < 10^{-3}$), ont un nombre de ganglions histologiquement envahis plus faible ($p = 0.013$), sont significativement plus souvent traitées par chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante, $p < 10^{-4}$) et sont plus souvent irradiées ($p < 10^{-4}$). Il n'a pas été mis en évidence de différence en terme d'âge au diagnostic, d'antécédent familial de cancer du sein ou de traitement chirurgical (mastectomie versus tumorectomie). La probabilité d'avoir une grossesse

post-traitement est significativement plus faible dans notre échantillon d'analyse ($p = 0.014$, test du LogRank). Notre échantillon d'étude n'est probablement pas parfaitement représentatif de la population des patientes atteintes de cancer du sein avant l'âge de 35 ans. Nous réaliserons une analyse de sensibilité en imputant uniquement aux patientes dont le statut hormonal est inconnu, alternativement le statut positif puis négatif vis-à-vis de ces récepteurs : ces analyses porteront sur 825 patientes dont 84 grossesses post-traitement.

TABLEAU 6 – Caractéristiques des patientes à l'inclusion et de leur tumeur selon l'appartenance ou non à l'échantillon d'analyse (880 patientes).

Caractéristiques	Patientes dans l'échantillon d'analyse ($n = 880$)				p
	Oui ($n = 714$)		Non ($n = 166$)		
	Effectif	%	Effectif	%	
Taille clinique tumorale					0.08
T0 - T1	288	40.3	74	47.1	
T2	322	45.1	70	44.6	
T3 - T4	104	14.6	13	8.3	
Envahissement ganglionnaire clinique					0.002
N0	432	60.7	121	73.8	
N1 - N2	280	39.3	43	26.2	
Grade SBR					0.013
I	70	9.8	21	13.7	
II	301	42.2	54	35.3	
III	303	42.4	38	24.8	
Récepteurs aux oestrogènes					0.05
Positifs	306	42.9	23	59.0	
Négatifs	408	57.1	16	41.0	
Récepteurs à la progestérone					0.07
Positifs	286	40.1	21	55.3	
Négatifs	428	59.9	17	44.7	

Lors d'analyses supplémentaires sur notre échantillon, nous avons constaté que les patientes avec un *SBR* Non Gradable ont un pronostic commun avec les patientes

TABLEAU 7 – Caractéristiques des patientes à l’inclusion et de leur tumeur selon l’appartenance ou non à l’échantillon d’analyse (880 patientes).

Caractéristiques	Patientes dans l’échantillon d’analyse ($n = 880$)				p
	Oui ($n = 714$)		Non ($n = 166$)		
	Effectif	%	Effectif	%	
Curage axillaire					$< 10^{-3}$
Non	22	3.1	16	9.6	
Oui	692	96.9	150	90.4	
Nombre de ganglions envahis histologiquement					0.013
0	133	19.2	19	12.7	
1 à 3	220	31.8	38	25.3	
> 3	339	49.0	93	62.0	
Traitement par Chimiothérapie					$< 10^{-4}$
Pas de CT	208	30.1	77	50.0	
CT néoadjuvante et/ou adjuvante	484	69.9	77	50.0	
Traitement radiothérapique					$< 10^{-4}$
Non	53	7.4	30	18.1	
Oui	661	92.6	136	81.9	

SBRI; nous avons donc décidé de regrouper ces deux classes pour les analyses futures. Par ailleurs, nous avons observé que le statut *RH* est un facteur pronostique dont l’effet dépend du temps : nous avons choisi de modéliser cette dépendance du temps par une fonction uniforme simple, avant 24 mois et après 24 mois post-diagnostic. Le coefficient n’est plus constant mais prend deux valeurs au cours du temps. Le choix du seuil à 24 mois s’est fait en étudiant la forme de dépendance au cours du temps du coefficient de régression de la variable *RH*. Cet effet dépendant du temps des *RH* n’avait, à tort, pas été pris en compte dans l’étude de Largillier *et al.*.

3.2 Création des profils pronostiques

Puisque les diverses études portant sur l’effet de la survenue d’une grossesse post-traitement sur la rechute du cancer du sein se heurtent à des difficultés d’in-

interprétation, très probablement liées à l'existence d'un « healthy mother effect », nous avons décidé de créer des profils pronostiques afin de classer les patientes en différents statuts pronostiques. Ces profils sont créés en deux étapes : la première détermine, *a priori* et intuitivement à partir de notre expertise clinique, trois catégories de profil pronostique (*PPc*) constituées à partir des 3 facteurs pronostiques retrouvés très largement dans la littérature [7; 18; 19; 20] et disponibles dans nos données : la taille clinique, le *SBR* et l'envahissement ganglionnaire histologique. La classification se fait en bon, intermédiaire et mauvais profil pronostique et est donc déterminée non pas sur un calcul statistique d'un score sur notre échantillon, mais sur la connaissance clinique. Comme précisé plus haut, grossesse et récepteurs hormonaux sont liés. Donc, il semble plus pertinent de considérer le statut *RH* comme une entité individualisée et exclue du profil pronostique clinique. La deuxième étape consiste donc à inclure le statut *RH* au *PPc* pour créer les profils pronostiques.

Ainsi la création des *PPc* est réalisée comme suit (voir Tableau 8) : les patientes sans curage axillaire ou avec curage mais sans envahissement ganglionnaire histologique, *T0* ou *T1* et *SBRI* ou *II* sont considérées de bon *PPc*. Les patientes sans curage axillaire ou avec envahissement ganglionnaire histologique et *SBRIII*, quelle que soit leur taille tumorale clinique sont considérées de mauvais pronostic. De même, les patientes sans envahissement ganglionnaire, *T2* ou *T3* et *SBRIII*, ainsi que les patientes sans curage axillaire, *T2* à *T4* et *SBRII* appartiennent à ce groupe pronostique. Les patientes avec envahissement ganglionnaire histologique, *T3* ou *T4* et *SBRI* sont aussi considérées de mauvais pronostic. Le pronostic de tous les autres profils est estimé intermédiaire.

Ainsi, 140 patientes sont classées en bon *PPc*, 204 en *PPc* intermédiaire et 370 en mauvais *PPc*. Parmi les 714 patientes, 345 sont *RH(+)* non traitées, 139 *RH(+)* traitées et 230 *RH(-)*. Donc au total, nous obtenons les 6 profils pronostiques suivants : « bon *PPc* et *RH(+)* » ($n = 107$), « bon *PPc* et *RH(-)* » ($n = 33$), « *PPc* intermédiaire et *RH(+)* » ($n = 152$), « *PPc* intermédiaire et *RH(-)* » ($n = 52$), « mauvais *PPc* et *RH(+)* » ($n = 225$), « mauvais *PPc* et *RH(-)* » ($n = 145$).

La Figure 2 montre la capacité de discrimination du *PPc* sur le risque de décès et la Figure 3, celle des profils pronostiques obtenus (estimation par la méthode de Kaplan-Meier [55]).

TABLEAU 8 – Découpage choisi pour les profils cliniques.

Profils cliniques	Effectif	Profils Pronostiques cliniques		
		Bon	Intermédiaire	Mauvais
Pas d'envahissement ganglionnaire SBR I / T0-T1-T2	57	x		
Pas d'envahissement ganglionnaire SBR II / T0-T1	80	x		
Pas de curage axillaire SBR I ou II / T0-T1	3	x		
Pas d'envahissement ganglionnaire SBR I ou II / T2-T3-T4	58		x	
Pas de curage axillaire SBR I / T2-T3-T4	2		x	
Envahissement ganglionnaire SBR I / T0-T1-T2	35		x	
Envahissement ganglionnaire SBR II / T0-T1	46		x	
Pas d'envahissement ganglionnaire SBR III / T0-T1	63		x	
Envahissement ganglionnaire SBR I / T3-T4	6			x
Pas de Curage OU Envahissement ganglionnaire SBR II / T2-T3-T4	124			x
Pas de Curage OU Envahissement ganglionnaire SBR III / T0-T1-T2-T3-T4	159			x
Pas d'envahissement ganglionnaire SBR III / T2-T3-T4	81			x

Les patientes avec le profil pronostique « bon *PPc* et $RH(-)$ » sont supposées plus susceptibles d'envisager une grossesse post-traitement (« healthy mother effect »). Ces profils pronostiques permettront d'appréhender le pronostic initial des patientes, c'est-à-dire au moment du diagnostic, et d'estimer l'impact d'une grossesse

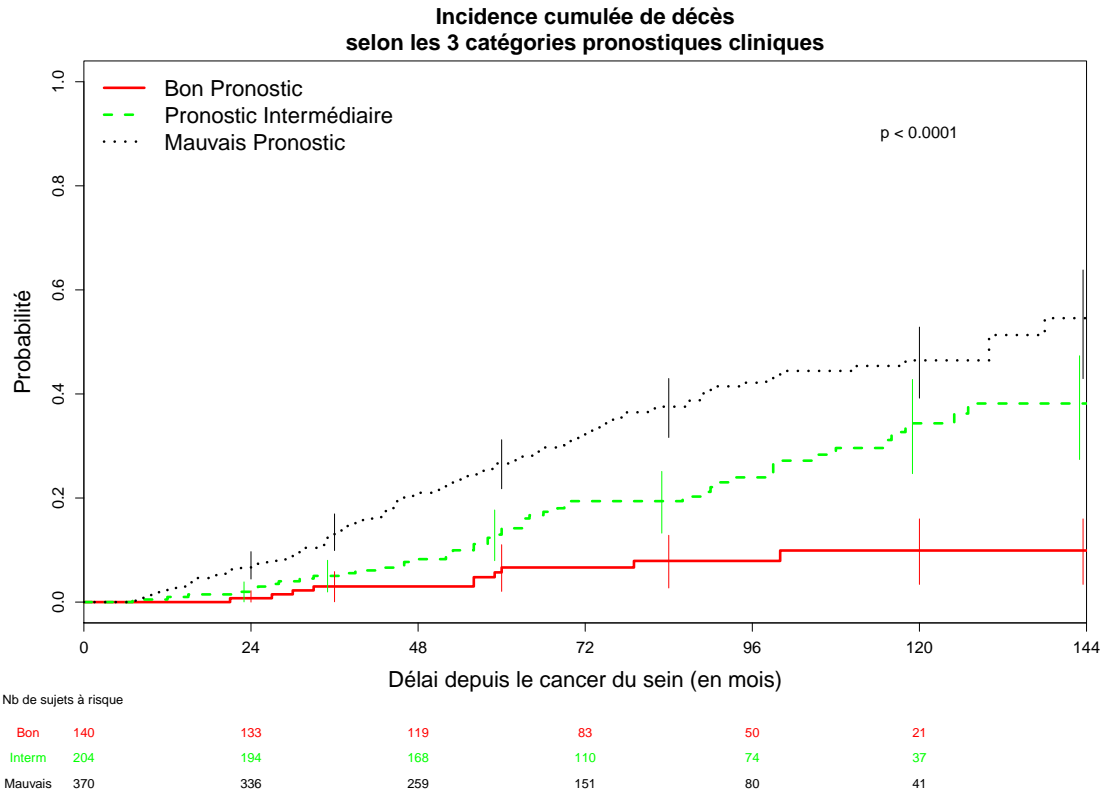


FIG. 2 – Incidence cumulée de décès selon les 3 catégories de profils pronostiques cliniques.

post-traitement selon ces différents profils. En effet, ils vont être utilisés dans la modélisation des interactions des facteurs PPc et RH avec la grossesse, et aussi comme variable d'appariement. Nous pourrions ainsi tester une de nos hypothèses, à savoir l'existence d'une différence de l'effet de la grossesse chez les patientes $RH(+)$ et chez les patientes $RH(-)$ (hypothèse d'interaction statut RH et grossesse).

La Figure 4 décrit les délais de survenue des grossesses en fonction de ces 6 groupes pronostiques : 15 grossesses sont survenues dans le groupe « bon PPc et $RH(+)$ », 4 dans le groupe « bon PPc et $RH(-)$ », 15 dans le groupe « PPc intermédiaire et $RH(+)$ », 7 dans le groupe « PPc intermédiaire et $RH(-)$ », 14 dans le groupe « mauvais PPc et $RH(+)$ » et 14 dans le groupe « mauvais PPc et $RH(-)$ ».

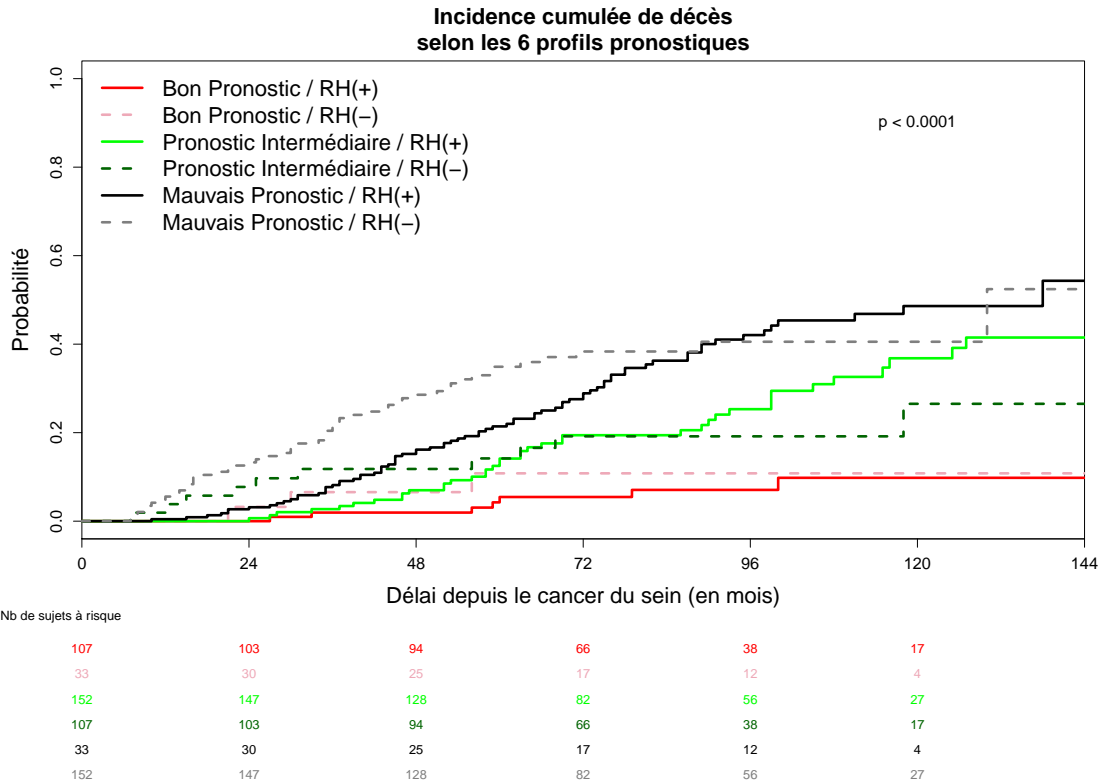


FIG. 3 – Incidence cumulée de décès selon les 6 profils pronostiques.

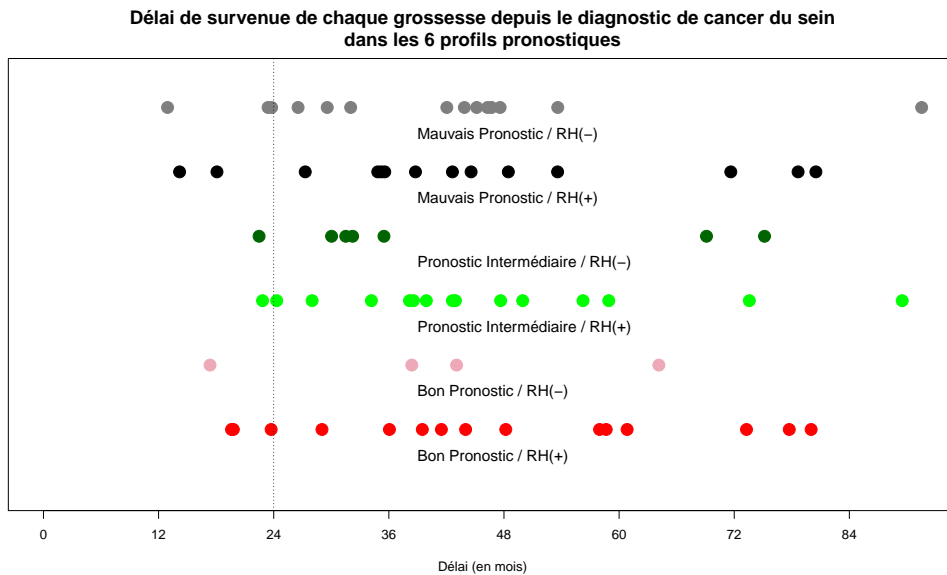


FIG. 4 – Délais de survenue des 69 grossesses en fonction des 6 profils pronostiques.

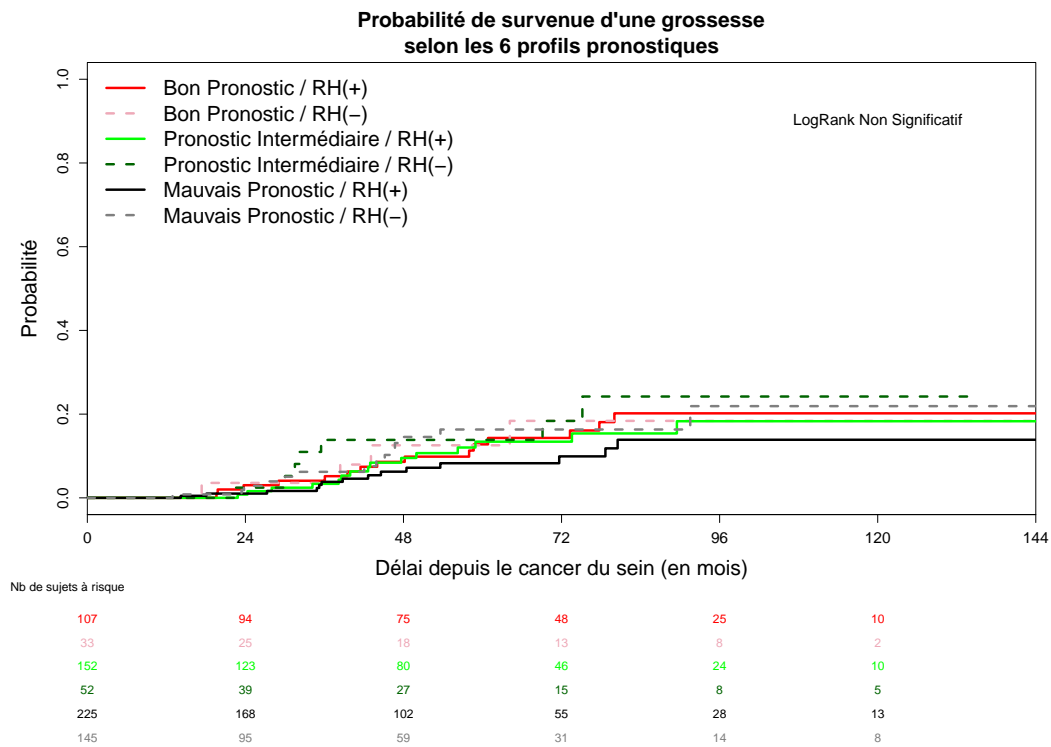


FIG. 5 – Probabilité de survenue d'une grossesse au sein des 6 profils pronostiques.

La Figure 5 fournit la probabilité de survenue d'une grossesse au sein des 6 profils pronostiques ; aucune différence significative n'a pu être mise en évidence ($p = 0.65$) en terme de risque de survenue d'une grossesse entre ces 6 profils pronostiques.

Objectifs

La survenue au cours du temps d'un événement est à prendre en compte dans les modèles statistiques. L'interprétation des résultats peut s'avérer difficile quand son apparition dépend de l'état de santé de l'individu et peut interférer avec l'évolution de la pathologie. C'est cette problématique qui a motivé ce travail de thèse.

La première partie de ce travail a pour objectif d'évaluer, d'interpréter et de comparer les résultats du Modèle proportionnel de Cox à ceux du Modèle Multi-Etats « illness-death », en utilisant l'état intermédiaire (la grossesse dans notre contexte) comme une variable dont la valeur dépend du temps pour estimer son effet sur le risque de survenue de l'événement final (la rechute dans cette étude). Cet effet est noté $HR(t)$. De plus, inclure l'information donnée par l'effet des variables sur la transition $1 \rightarrow 2$, permettra d'aider à interpréter $HR(t)$: son analyse permet de décrire les sujets qui migrent vers l'Etat 2 et qui seront donc des sujets à risque dans la transition $2 \rightarrow 3$. Cela permettra ainsi d'objectiver l'éventuelle existence d'un « healthy mother effect ». Par ailleurs, estimer séparément l'effet, potentiellement différent, des variables sur les transitions $2 \rightarrow 3$ et $1 \rightarrow 3$ aidera à l'estimation de $HR(t)$. Ces approches ne sont pas spontanées avec un modèle de Cox.

La deuxième partie vise à déterminer la combinaison entre les méthodes de création des paires (*a posteriori* et « en temps réel ») et les modèles de survie spécifiques des données appariées (*HP* et *LWA*), la plus pertinente en terme de biais et de racine carrée de l'erreur quadratique moyenne (*REQM*), pour estimer et tester l'effet pronostique de la grossesse. La méthode de création de paires dite *a posteriori* est celle utilisée dans la littérature, celle que nous proposons est dite « en temps réel ».

Chacune de ses parties est présentée dans un chapitre consacré du document.

Pour chacune d'elles, une première section présentera les modèles et les méthodes. Leur performances sont évaluées grâce à une large étude de simulations. Les conclusions de ces simulations sont ensuite appliquées aux données réelles, pour analyser l'effet d'une grossesse survenue après traitement d'un cancer du sein, sur l'évolution de la maladie. Dans une dernière section nous discutons des résultats.

Un dernier chapitre permettra un bref résumé des résultats, avec une comparaison des résultats de ces deux approches sur les données, ainsi qu'une conclusion globale de ce travail avec les perspectives envisagées.

Par la suite, lors de la description des modèles et des méthodes, nous ferons référence à la grossesse comme à une « exposition » survenant au cours du temps et, dans la deuxième approche, les paires seront composées d'un sujet exposé et d'un sujet non-exposé.

Chapitre 1

Première approche : Analyse sur la cohorte entière de sujets indépendants

Cette première approche a pour objectif d'évaluer la plus-value d'une modélisation par un modèle « illness-death » par rapport à celle réalisée avec les modèles de Cox. Cette comparaison est basée sur une étude de simulation.

1 Modèles

1.1 Modèles de Référence

L'impact d'une variable survenant au cours du temps (la grossesse ou plus généralement l'exposition, $E(t)$), sur le risque d'apparition de l'événement d'intérêt (la rechute) est habituellement analysé en utilisant le modèle de Cox à risques proportionnels. L'événement intermédiaire apparaissant au cours du temps est considéré comme une variable dont la valeur dépend du temps, et son effet est ajusté sur les autres facteurs pronostiques connus Z . Ce modèle suppose l'Hypothèse des Hasards Proportionnels (*HHP*). Si cette hypothèse n'est pas vérifiée, une fonction du temps peut être proposée pour modéliser l'effet changeant au cours du temps de la variable.

Quand on s'intéresse à l'effet d'une variable dont la valeur dépend du temps,

il n'est pas spontané d'envisager que cette variable puisse interagir avec d'autres variables explicatives incluses dans le modèle. Ainsi on ne se permet pas de mettre en évidence l'effet différentiel de l'événement intermédiaire survenant au cours du temps, selon que les patients ont ou non expérimenté le facteur pronostique Z .

Si l' HHP est vérifiée, le risque instantané s'écrit

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z} + \gamma E(t)); \quad (\text{M1a})$$

et le rapport de risques, noté $HR(t)$, est donné par

$$HR(t) = \exp(\gamma).$$

Bien que la valeur de l'exposition dépende du temps, son effet, lui, est constant au cours du temps, que l'exposition apparaisse précocément ou tardivement au cours du suivi.

Si l' HHP n'est pas vérifié,

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{Z} + \gamma(t)E(t)); \quad (\text{M1b})$$

et le rapport de risques, noté $HR(t)$, est donné par

$$HR(t) = \exp(\gamma(t)).$$

Ici la valeur et l'effet de l'exposition dépendent du temps : l'effet est à la fois différent au cours du temps et différent selon que l'exposition a eu lieu au début ou à la fin du suivi.

Dans ces deux modèles, $\lambda_0(t)$ est le risque de base, $\boldsymbol{\beta}$ est le vecteur des coefficients de régression décrivant l'effet de chaque variable \mathbf{Z} ; et γ est le coefficient de régression qui décrit soit l'effet constant (γ) ou l'effet dépendant du temps ($\gamma(t)$) lié à la survenue de l'événement intermédiaire, à savoir l'exposition, pris en compte dans le modèle comme une variable dont la valeur dépend du temps ($E(t)$).

1.2 Modèle multi-états : modèle « illness-death »

Le modèle « illness-death » [56; 57] est composé d'un état initial (Etat 1), d'un état final (Etat 3) et d'un événement intermédiaire (Etat 2). Dans notre contexte, les patientes sont dans l'état « cancer du sein » (Etat 1). Ensuite elles peuvent développer une rechute ou un cancer controlatéral (Etat 3) après avoir été ou non enceintes (Etat 2) (Figure 1).

Nous restreignons notre étude au modèle « illness-death » unidirectionnel sans événements récurrents, et où les temps intermédiaires de transition sont exactement observés. De plus, nous devons déterminer quelle origine du temps utiliser pour la transition $2 \rightarrow 3$. En effet l'origine du temps pour $\lambda_{23}(t)$ pourrait être la date d'entrée dans l'Etat 1 ou la date d'entrée dans l'Etat 2. Si la date d'entrée dans l'Etat 1 est choisie, le temps continue à s'écouler pour le sujet, même quand l'événement intermédiaire survient. Dans ce cas, il y a un phénomène d'entrée retardée pour le sujet à risque dans la transition $2 \rightarrow 3$, qu'il faut considérer pour estimer $\lambda_{23}(t)$. En effet, avant d'être à risque d'un événement dans la transition $2 \rightarrow 3$, le sujet doit attendre la survenue de son exposition. L'échantillon de sujets à risque dans la transition $2 \rightarrow 3$ change en permanence au cours du temps : il augmente quand une exposition survient et diminue quand un événement d'intérêt apparaît. Cette spécificité est prise en compte dans l'analyse. Cependant, tel n'est pas le cas si l'estimation de $\lambda_{23}(t)$ est faite à partir de la date de survenue de l'exposition : là le nombre de sujets à risque ne peut que diminuer. Le choix dépend du contexte clinique. Nous posons comme principe que l'évolution du risque du cancer du sein ne débute pas quand la grossesse est déclarée. Nous choisissons t , le délai écoulé depuis que le sujet est entré dans l'état initial, à savoir la date de diagnostic du cancer du sein. A la date d'entrée dans l'état initial, nous ne sommes pas capables de savoir si l'évolution de la patiente se fera vers l'exposition (Etat 2) ou vers les événements d'intérêt (Etat 3).

La Figure 1 présente ce modèle où chaque transition $u \rightarrow v$ est modélisée par le modèle de Cox à risques proportionnels, où \mathbf{Z} est le vecteur des facteurs pronostiques. Chaque transition est exprimée comme suit [57] :

$$\begin{aligned}\lambda_{12}(t) &= \lambda_{12,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}'_{12}\mathbf{Z}) \\ \lambda_{13}(t) &= \lambda_{13,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}'_{13}\mathbf{Z}) \\ \lambda_{23}(t) &= \lambda_{23,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}'_{23}\mathbf{Z}),\end{aligned}$$

où $\lambda_{uv,0}(t)$ est le risque de base de la transition $u \rightarrow v$; $\boldsymbol{\beta}_{uv}$ est le vecteur des coefficients de régression qui décrit l'effet de \mathbf{Z} sur la transition $u \rightarrow v$. Nous avons choisi le même vecteur de variables \mathbf{Z} pour les trois transitions.

Ce modèle correspond à un modèle multi-états avec Cox stratifié sur les transitions qui ne fait aucune hypothèse concernant les risques de base. Il exprime les intensités de transition indépendamment, c'est-à-dire en stratifiant sur chaque transition. Avec ce modèle, il est possible d'étudier la transition $1 \rightarrow 2$; et $HR(t)$ peut être estimé par le rapport $\lambda_{23}(t)/\lambda_{13}(t)$ mais il n'y a aucun test statistique et la comparaison peut seulement être qualitative : en effet chaque risque de base $\lambda_{uv,0}(t)$ est différent, impossible à estimer, et leur rapport n'est pas constant, la fonction du temps de ce dernier étant inconnue. Par contre, la comparaison serait facile, si les risques de base des transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$ sont supposés proportionnels. C'est le cas pour les deux modèles emboîtés suivants.

1.2.1 Modèle multi-états avec Cox proportionnel

Ce modèle fait l'*HHP* entre les transitions $2 \rightarrow 3$ et $1 \rightarrow 3$, qui sont exprimées comme suit,

$$\left. \begin{aligned}\lambda_{12}(t) &= \lambda_{12,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}'_{12}\mathbf{Z}) \\ \lambda_{13}(t) &= \lambda_{3,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}'_{13}\mathbf{Z}) \\ \lambda_{23}(t) &= \lambda_{3,0}(t)\exp(\boldsymbol{\beta}'_{23}\mathbf{Z} + \delta).\end{aligned}\right\} \quad (\text{M2a})$$

$HR(t)$ s'écrit comme le rapport $\lambda_{23}(t)/\lambda_{13}(t) = \exp\{(\boldsymbol{\beta}_{23} - \boldsymbol{\beta}_{13})'\mathbf{Z} + \delta\}$, où $\exp(\delta)$ représente l'effet sur le risque de base lié à la survenue de l'événement intermédiaire, soit, dans notre contexte, l'effet de la grossesse sur la rechute de la maladie. Le paramètre δ s'exprime seulement dans $\lambda_{23}(t)$ puisque l'exposition est existante et égale à 1 uniquement dans cette transition. En effet, les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$

peuvent s'écrire avec le modèle de Cox suivant avec l'événement intermédiaire comme une variable $E(t)$ dont la valeur dépend du temps :

$$\lambda_3(t) = \lambda_{3,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_{13} \mathbf{Z} + E(t)(\boldsymbol{\beta}_{23} - \boldsymbol{\beta}_{13})' Z + \delta E(t)).$$

En effet, si $E(t) = 0$ (pas d'exposition) alors $\lambda_3(t) = \lambda_{3,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_{13} \mathbf{Z}) = \lambda_{13}(t)$; et si $E(t) = 1$ alors $\lambda_3(t) = \lambda_{3,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_{23} \mathbf{Z} + \delta) = \lambda_{23}(t)$.

Dans ce modèle, $\exp(\beta_{23} - \beta_{13})$ est le coefficient du terme d'interaction entre l'exposition et le vecteur de variables \mathbf{Z} . Il faut noter que dans le cas où l'origine des temps $t = 0$ correspond à la date d'inclusion dans l'état initial, le statut « exposition » est inconnu et découvert seulement au cours du temps. Comme on prend le temps t comme le délai depuis l'entrée du sujet dans l'état initial, l'état intermédiaire est considéré comme une variable dont la valeur dépend du temps. Ce modèle diffère du modèle classique *M1a* par l'ajout d'un terme d'interaction entre le vecteur \mathbf{Z} des variables et la variable dont la valeur dépend du temps.

Ici le rapport des risques $HR(t)$ pour une variable binaire Z est donné par :

$$\begin{aligned} HR(t, Z = 0) &= \exp(\delta), \\ HR(t, Z = 1) &= \exp(\delta + (\beta_{23} - \beta_{13})). \end{aligned}$$

1.2.2 Modèle multi-états avec Cox non-proportionnel

Si l'*HHP* n'est pas vérifiée sur le modèle *M2a*, une famille de fonctions du temps appropriées peut être utilisée afin de modéliser le $HR(t)$ dont la valeur varie au cours du temps. Ainsi $\lambda_{12}(t)$ et $\lambda_{13}(t)$ sont identiques au modèles *M2a*, alors que la transition $2 \rightarrow 3$ devient

$$\lambda_{23}(t) = \lambda_{3,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_{23} \mathbf{Z} + \delta(t)). \quad (\text{M2b})$$

$HR(t)$ s'écrit $\lambda_{23}(t)/\lambda_{13}(t) = \exp\{(\beta_{23} - \beta_{13})' Z + \delta(t)\}$ où $\exp(\delta(t))$ représente l'effet de l'exposition sur le risque de base variant au cours du temps et ajusté sur les autres facteurs pronostiques \mathbf{Z} .

Ceci correspond au modèle multi-états avec Cox stratifié sur les transitions présenté plus haut, avec la fonction de base $\lambda_{23,0}(t)$ pouvant s'exprimer par $\lambda_{23,0}(t) = \lambda_{13,0}(t)\exp(\delta(t))$. La difficulté réside dans le choix de la fonction du temps appropriée. Pour modéliser cette dépendance du temps, nous avons décidé d'estimer $HR(t)$ sur des intervalles de temps définis *a posteriori* de façon à avoir un nombre égal d'événements d'intérêt au sein de chaque intervalle ; et nous estimons $HR(t)$ dans chacun de ces intervalles dans lesquels $HR(t)$ est considéré constant.

Comme précédemment, la fonction de risque instantané modélisant le risque d'aller dans l'état 3 peut être écrite comme suit :

$$\lambda_3(t) = \lambda_{3,0}(t)\exp(\beta'_{13}\mathbf{Z} + E(t)(\beta_{23} - \beta_{13})'\mathbf{Z} + \delta(t)E(t)),$$

et, $HR(t)$ pour une variable binaire Z avec

$$\begin{aligned} HR(t, Z = 0) &= \exp(\delta(t)), \\ HR(t, Z = 1) &= \exp(\delta(t) + (\beta_{23} - \beta_{13})). \end{aligned}$$

$HR(t)$ s'écrit au moyen du paramètre d'interaction caractérisant le modèle « illness-death ». S'il existe une interaction entre l'exposition et la variable Z , alors $\beta_{23} \neq \beta_{13}$ et $HR(t, Z = 1) = \exp(\delta(t) + (\beta_{23} - \beta_{13})) \neq HR(t, Z = 0)$; mais s'il n'existe pas d'interaction alors $\beta_{23} = \beta_{13}$ et $HR(t, Z = 1) = \exp(\delta(t)) = HR(t, Z = 0)$.

Le modèle « illness-death » rend possible la distinction entre les coefficients β_{13} et β_{23} et, en cas d'interaction, permet d'estimer $HR(t)$ dans tous les profils possibles de \mathbf{Z} , grâce au terme d'interaction inclus dans le modèle. Il fournit des estimations de β_{12} et β_{13} , ce qui rend possible l'identification des différents facteurs prédictifs de migration vers les transitions $1 \rightarrow 2$ et $1 \rightarrow 3$. Ainsi, grâce à l'étude de ces deux transitions, on peut mettre en évidence des différences de niveau de santé entre les sujets passant par ces deux transitions, même si certaines informations supplémentaires sur le niveau de santé sont probablement inconnues. Dans notre contexte de biais possible dû à l'état de santé des patientes (« healthy mother effect

»), les sujets avec un bon profil pronostique ont un risque plus élevé de migrer vers l'Etat 2 que vers l'Etat 3. Comme le modèle de Cox est bien connu dans le cadre de l'analyse de données censurées, aborder le modèle « illness-death » comme un modèle de Cox complexe pourrait permettre une meilleure compréhension et une meilleure utilisation de ce modèle « illness-death », qui permet de décrire, d'étudier et de prédire les transitions, et aussi d'évaluer l'effet de l'événement intermédiaire.

Il faut préciser que les modèles $M1a$ et $M2a$ indiquent l'absence de prise en compte d'un effet dépendant du temps pour la variable « exposition »; l'effet des autres variables Z peuvent dépendre du temps. Par la suite on parlera parfois de modèle $M1$ ou $M2$ pour faire plus généralement référence respectivement à $M1a$ ou $M1b$ et à $M2a$ ou $M2b$. De plus, les termes Etat 2, événement intermédiaire et exposition représentent la même entité; parallèlement, Etat 3, événement final, événement d'intérêt et rechutes sont synonymes.

Par la suite, des simulations et des analyses seront réalisées avec le logiciel statistique R version 2.13.0 [52]. Même s'il existe des packages spécifiques pour les modèles multi-états, nous avons écrit les « nôtres » en appliquant la fonction *coxph*, car celles implémentées dans le logiciel n'étaient pas appropriées à tous nos modèles ni aux relatives grandes tailles de nos échantillons.

2 Etude de Simulations

L'objectif de l'étude de simulations est d'évaluer les performances, en terme de biais et de Racine de l'Ecart Quadratique Moyen (*REQM*), de $M1$ et $M2$ pour estimer $HR(t)$ selon les distributions des $\lambda_{uv}(t)$ et les valeurs des β_{uv} .

2.1 Modèles de simulations

2.1.1 Simulation des données de cohorte - Procédure et scenarii choisis

Afin de simuler un modèle « illness-death » (Figure 1.1), pour chaque sujet i , quatre délais indépendants sont générés : t_{12} , t_{23} , t_{13} et C (délai de censure), selon les intensités présentées dans le Tableau 1.1.

Deux délais d'intérêt en dérivent pour chaque sujet : un délai jusqu'à l'exposition t_E et un délai jusqu'à l'événement final t_i ; et deux variables indicatrices sont créées : $E = 1$ si l'exposition survient, 0 sinon et $\Delta = 1$ si l'événement final survient, 0 sinon. Donc quatre quadruplets possibles $(t_E; t_i; E; \Delta)$ sont définis comme suit :

- $(C; C; 0; 0)$ si $C < \min(t_{12}, t_{13})$, donc si le sujet reste dans l'Etat 1 ;
- $(t_{13}; t_{13}; 0; 1)$ si $t_{13} \leq \min(t_{12}, C)$, donc s'il passe de l'Etat 1 à 3 ;
- $(t_{12}; C; 1; 0)$ si $t_{12} < \min(t_{13}, C)$ et $t_{12} + t_{23} > C$, donc s'il passe de l'Etat 1 à 2 et y reste ;
- $(t_{12}; t_{12} + t_{23}; 1; 1)$ si $t_{12} < t_{13}$ et $t_{12} + t_{23} \leq C$, donc s'il passe de l'Etat 1 à 2 puis 3.

La date d'entrée dans l'Etat 1 a été choisie comme temps d'origine pour toutes les transitions et le paramètre d'intérêt $HR(t)$ correspond au ratio $\lambda_{23}(t) / \lambda_{13}(t)$. La transition $\lambda_{13}(t)$ se déduit directement des modèles choisis pour simuler t_{12} et t_{13} . Cependant, pour calculer $\lambda_{23}(t)$, il faut prendre en compte le phénomène de troncature à gauche : avant d'être à risque d'un événement dans la transition $2 \rightarrow 3$, un sujet doit attendre d'être exposé. Ce retard d'entrée dans la transition $2 \rightarrow 3$ entraîne une variation non monotone du nombre de sujets à risque dans cette transition $2 \rightarrow 3$: il augmente quand une exposition apparaît et diminue quand l'événement final survient. La valeur théorique de l'effet global, c'est-à-dire de l'effet non ajusté $HR(t)$, noté $\overline{HR}(t)$, est obtenue à partir d'une formule exacte incluant les moyennes de $\lambda_{13}(t)$ et $\lambda_{23}(t)$ qui sont calculées grâce à une approximation numérique (transformation des valeurs continues du temps en valeurs discrètes) (Annexe A). Il en est de même pour le calcul de la valeur théorique de l'effet $HR(t)$ au sein de chaque profil de la variable Z , noté $HR_{ia}(t)$. La valeur théorique de l'effet ajusté sur les différentes variables $HR(t)$, noté $\overline{HR}_a(t)$, est quant à elle estimée de façon empirique : son estimation est obtenue en appliquant la méthode de Kaplan-Meier sur des échantillons avec de grands effectifs afin de garantir une certaine précision (Annexe B). Pour la suite, il faut noter que plus le ratio $\lambda_{12}(t) / \lambda_{13}(t)$ est grand, plus le nombre d'expositions de la cohorte simulée est grand.

Nous avons considéré le cas simple d'une seule variable Z binaire dans les mo-

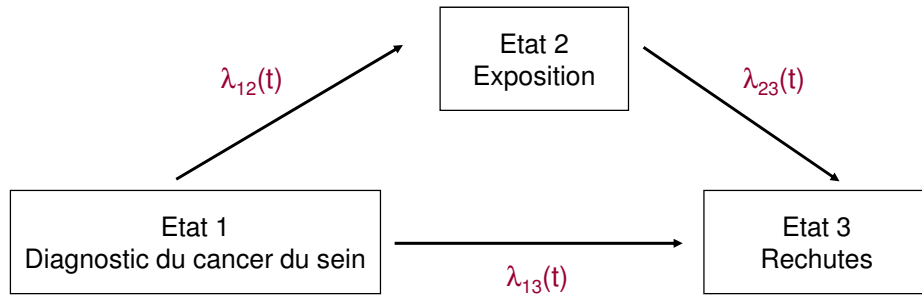


FIG. 1.1 – Modèle “Illness-death” avec trois intensités de transition $\lambda_{uv}(t)$

dèles gouvernant chaque transition. Ainsi chaque sujet est caractérisé par un profil pronostique au travers de \mathbf{Z} . Le profil $Z_1 = 1$ est considéré comme le profil de mauvais pronostic.

Le modèle de simulation inclut (i) le choix de la fonction de risque instantané moyen $\lambda_{uv}(t, Z = \bar{Z})$ pour chacune des trois transitions $u \rightarrow v$, (ii) le choix des effets des Z , $\exp(\beta_{uv})$, pour chacune des transitions, avec $\lambda_{uv}(t, Z) = \lambda_{uv,0}(t) \exp(\beta_{uv}(Z - \bar{Z}))$ et (iii) le choix du taux de censure.

Pour (i), nous avons simulé une fonction de risque instantané moyen $\lambda_{uv}(t, Z = \bar{Z})$ pour chacune des 3 transitions : soit un risque constant en utilisant une fonction de survie exponentielle⁽¹⁾, un risque monotone grâce à une fonction de survie de Weibull⁽²⁾ ou un risque croissant puis décroissant via une fonction de survie loglogistique⁽³⁾. Le Tableau 1.1 donne les distributions utilisées pour chaque transition des différentes configurations de $HR(t)$. La date d’entrée dans l’Etat 1 a été choisie comme date d’origine. Pour (ii), au sein de chacune des 3 transitions, $\lambda_{uv}(t, Z = 1)$ a été simulé avec $\exp(\beta_{uv})$ égal à 0.5, 0.67, 1.0, 1.5 et 2.0, correspon-

dant aux 5 valeurs suivantes pour β_{uv} : -0.69 , -0.41 , 0 , 0.41 et 0.69 . Ainsi, $\exp(\beta_{12})$ correspond à l'effet de Z sur le risque de grossesse (transition $1 \rightarrow 2$), $\exp(\beta_{13})$ à celui sur le risque de rechute sans grossesse (transition $1 \rightarrow 3$) et $\exp(\beta_{23})$ à celui sur le risque de rechute après grossesse (transition $2 \rightarrow 3$). Nous avons fait en sorte d'être pertinents et réalistes quant au choix de $HR(t)$: entre 0.5 et 3.0.

TABLEAU 1.1 – Fonctions de survie utilisées pour simuler chaque transition de chacune des 5 configurations sélectionnées, ainsi que les valeurs possibles de β_{uv} dans chaque transition.

Configurations $HR(t)$	Transitions		
	$1 \rightarrow 2$	$1 \rightarrow 3$	$2 \rightarrow 3$
Constant*	Exponentielle ⁽¹⁾ $(h)=(0.0050)$	Weibull ⁽²⁾ $(h_0,g)=(0.0039,1.1881)$	Weibull ⁽²⁾ $(h_0,g)=(0.0039,1.1881)$
Constant**	Exponentielle ⁽¹⁾ $(h)=(0.0050)$	Weibull ⁽²⁾ $(h_0,g)=(0.0039,1.1881)$	Weibull ⁽²⁾ $(h_0,g)=(0.0069,1.1881)$
Croissant	Exponentielle ⁽¹⁾ $(h)=(0.0075)$	Weibull ⁽²⁾ $(h_0,g)=(0.0022,1.1881)$	Weibull ⁽²⁾ $(h_0,g)=(0.0028,1.5439)$
Décroissant	Exponentielle ⁽¹⁾ $(h)=(0.0025)$	Loglogistique ⁽³⁾ $(\mu,\sigma)=(5.7146,0.2390)$	Loglogistique ⁽³⁾ $(\mu,\sigma)=(5.6778,0.2463)$
Croissant puis Décroissant	Exponentielle ⁽¹⁾ $(h)=(0.0020)$	Weibull ⁽²⁾ $(h_0,g)=(0.0018,1.1881)$	Loglogistique ⁽³⁾ $(\mu,\sigma)=(5.9858,0.4971)$
β_{uv}	β_{12} $\{-0.69;-0.41;0;0.41;0.69\}$	β_{13} $\{-0.69;-0.41;0;0.41;0.69\}$	β_{23} $\{-0.69;-0.41;0;0.41;0.69\}$

⁽¹⁾ $\bar{S}(t)=\exp(-ht)$

⁽²⁾ $\bar{S}(t)=\exp(-(h_0t)^g)$

⁽³⁾ $\bar{S}(t)=[1+\exp(\frac{\ln(t)-\mu}{\sigma})]^{-1}$

* $HR(t)=1$

** $HR(t)=2$

Si $\beta_{12} < 0$ et $\beta_{13} > 0$, alors nous sommes dans une situation de « healthy mother effect ».

Si $\beta_{13} \neq \beta_{23}$ alors il existe une interaction entre l'exposition et le vecteur \mathbf{z} .

Les nombreuses combinaisons de $\lambda_{uv,0}(t)$ et les diverses valeurs possibles de β_{uv}

conduisaient à différents $HR(t)$ reflétant l'effet de l'événement intermédiaire. Parmi elles, nous avons choisi 5 configurations pour $HR(t)$: deux constantes, une croissante, une décroissante et une croissante puis décroissante. Ainsi, 5 valeurs différentes de β_{uv} sont disponibles pour chacune des trois transitions donc il y a $5^3 = 125$ situations différentes possibles pour une configuration donnée. Enfin, pour (iii), la même série de simulations a été réalisée sans et avec un taux de censures uniforme égal à 20%. Un temps maximum d'événement et un temps de censure était fixé pour obtenir le pourcentage de censure choisi. Globalement, pour une configuration donnée, nous avons donc 250 situations différentes, ce qui conduit, sur les 5 configurations simulées, à 1250 situations différentes simulées. La taille de chaque échantillon est de 2500 sujets. 1200 séries ont été simulées pour chacune des 1250 situations. Au temps $t = 0$, pour chacune de ces situations, les 2500 sujets sont équitablement répartis dans les deux profils Z . Au temps $t > 0$, les 1250 sujets des deux profils seront divisés parmi les trois transitions et l'effectif de chacun de ces profils changera au cours du temps dans les trois transitions et différemment selon les configurations de $HR(t)$.

Les situations où $\beta_{12} < 0$ et $\beta_{13} > 0$ correspondent à des scénarii avec un « healthy mother effect » : les sujets avec un bon profil pronostique ($Z = 0$) ont un risque plus élevé de migrer vers l'exposition tandis que les sujets avec un mauvais profil pronostique ($Z = 1$) ont un risque plus élevé de migrer vers l'Etat 3. Les situations où $\beta_{13} \neq \beta_{23}$ traduisent la présence d'une interaction entre l'exposition et la variable Z . Les modèles analysant les configurations non constantes devront prendre en compte l'effet dépendant du temps de $HR(t)$, en estimant sa valeur par intervalles spécifiés *a posteriori* afin d'avoir le même nombre d'événements d'intérêt au sein de chacun de ces intervalles : ceux seront les modèles $M1b$ ou $M2b$.

Pour chacune des 1250 situations, en plus de l'estimation de $\overline{HR}(t)$, $\overline{HR}_a(t)$, $HR_i(t)$ et β_{uv} , le taux de survie de chaque transition, $S_{uv}(t)$, et dans chaque catégorie Z a été estimé au travers de 3 techniques différentes : le modèle multi-états avec Cox stratifié sur les transitions (le risque de base $\lambda_{uv,0}(t)$ des trois transitions est différent), le modèle $M1$ (a ou b) et le modèle $M2$ (a ou b). Chacun d'eux a été comparé au taux de survie théorique calculé selon les fonctions de risque instantané

simulées pour chaque profil et pour chaque transition, comme spécifié plus haut.

Pour certaines des 1250 situations simulées, dans les cas où il n'y a pas d'événements qui surviennent dans le même intervalle de temps dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, nous ne pouvons pas estimer le modèle $M2$ (a ou b).

2.1.2 Critères statistiques utilisés pour comparer les performances des différents estimateurs

Pour estimer un effet $HR(t)$ dépendant du temps, l'intervalle de temps $[0 - t_{\max}]$ est divisé en L intervalles de temps I_l définis *a posteriori*, selon la configuration de $HR(t)$, et écrit comme suit :

$$a_0 = 0 < a_1 < \dots < a_L = t_{\max}$$

et

$$I_l = [a_{l-1}; a_l], \quad 1 \leq l \leq L.$$

Dans chacun de ces intervalles, HR est estimé par chacun des modèles $M1$ et $M2$ et sa valeur théorique est calculée comme développé plus haut (Annexes A et B).

Les profils de Z sont indicés par w et noté $\mathbf{Z}^{(w)}$, avec $w = 1$ quand $Z = 0$ et $w = 2$ quand $Z = 1$.

S'il n'y a aucune interaction ni aucun effet dépendant du temps, seul γ_s est estimé; il correspond à l'estimation de γ réalisée dans le $s^{i\grave{e}me}$ jeu de simulation au sein d'un même scenario.

S'il existe une interaction et aucun effet dépendant du temps, une estimation est obtenue pour chacun des 2 profils pronostiques Z ; elle est exprimée par $\hat{\gamma}_s + \hat{\boldsymbol{\alpha}}'_s \mathbf{Z}$.

S'il n'existe aucune interaction mais un effet dépendant du temps, nous obtenons une estimation pour chaque intervalle de temps I_l qui est notée $\hat{\gamma}_{sl}$.

S'il existe une interaction et un effet dépendant du temps, $2 \times L$ estimations sont obtenues et chacune s'exprime par $\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\boldsymbol{\alpha}}'_{sl} \mathbf{Z}$.

Pour évaluer les performances des modèles $M1$ et $M2$ dans l'estimation de

$HR(t)$, le biais et le $REQM$ des estimations présentées précédemment sont calculés.

Dans le cas de la présence d'une interaction et d'un effet dépendant du temps, le biais est estimé pour chaque intervalle de temps l et chaque $Z^{(w)}$, sur les 1200 simulations et comme suit

$$b_{lZ^{(w)}} = \frac{1}{1200} \sum_{s=1}^{1200} (\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\alpha}'_{sl} \mathbf{Z}) - (\gamma_l + \alpha'_l \mathbf{Z}) = \overline{\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z}} - (\gamma_l + \alpha'_l \mathbf{Z}),$$

et

$$REQM_{lZ^{(w)}} = \sqrt{b_{lZ^{(w)}}^2 + V(\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z})},$$

où, pour chaque intervalle de temps l , $\overline{\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z}}$ est la moyenne et $V(\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z})$ la variance empirique des 1200 paramètres estimés $\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\alpha}'_{sl} \mathbf{Z}$:

$$V(\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z}) = \frac{1}{(1200 - 1)} \left[\sum_{s=1}^{1200} (\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\alpha}'_{sl} \mathbf{Z})^2 - \frac{[\sum_{s=1}^{1200} (\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\alpha}'_{sl} \mathbf{Z})]^2}{1200} \right].$$

Le biais est moyenné sur tous les profils ($b_{l\bullet}$) ou sur tous les intervalles de temps ($b_{\bullet Z^{(w)}}$) ou sur les deux ($b_{\bullet\bullet}$).

$$\begin{aligned} b_{l\bullet} &= \frac{1}{2} \sum_{w=1}^2 b_{lZ^{(w)}}, \\ b_{\bullet Z^{(w)}} &= \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L b_{lZ^{(w)}}, \\ b_{\bullet\bullet} &= \frac{1}{2} \sum_{w=1}^2 b_{\bullet Z^{(w)}}. \end{aligned}$$

Les *REQMs* associés sont donnés par

$$\begin{aligned} REQM_{l\bullet} &= \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{w=1}^2 b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}^2 + V(\hat{\gamma}_l + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_l' \mathbf{Z})}, \\ REQM_{\bullet\mathbf{Z}^{(w)}} &= \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{l=1}^L b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}^2 + V(\hat{\gamma}_l + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_l' \mathbf{Z})}, \\ REQM_{\bullet\bullet} &= \sqrt{\frac{1}{2} \sum_{w=1}^2 \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}^2 + V(\hat{\gamma}_l + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_l' \mathbf{Z})}. \end{aligned}$$

A noter que si l'effet de l'exposition ne dépend pas du temps, alors $L = 1$. S'il n'existe aucune interaction entre l'exposition et les profils pronostiques, alors $\alpha = 0$.

2.2 Résultats

On ne s'intéresse pas à la qualité de l'estimation des β_{uv} mais uniquement à l'estimation de l'effet $HR(t)$. Toutefois, il faut noter que *M2* permet une estimation sans aucun biais des coefficients β_{12} , β_{13} et β_{23} , quelle que soit la situation simulée. Ces résultats ne sont pas montrés.

Concernant les estimations de $HR(t)$, le modèle *M1* permet d'estimer $\overline{HR}(t)$ quand aucun ajustement n'est réalisé sur la variable Z . Ce $HR(t)$ est appelé $HR(t)$ global ou moyen, parce qu'il inclut l'effet de l'événement intermédiaire (l'exposition), à savoir la grossesse pour nos données réelles, et celui de Z , sans pouvoir faire aucune distinction entre l'effet propre de chacun d'eux. Cette quantité prend en compte, à chaque temps t , la proportion de $Z = 0$ et de $Z = 1$ au sein de la population (celle constituant les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$). Pour évaluer l'effet propre de l'événement intermédiaire, il est nécessaire d'ajuster sur les facteurs pronostiques connus et représentés par \mathbf{Z} . Quand \mathbf{Z} est pris en compte, *M1* donne une estimation de l'effet de l'exposition ajusté sur \mathbf{Z} et noté $\overline{HR}_a(t)$. *M2* fournit une estimation de $HR(t)$ en ajustant sur l'effet de \mathbf{Z} et sur l'interaction entre l'exposition et \mathbf{Z} ; ainsi l'effet de l'exposition est différent selon la valeur de Z (0 ou 1). *M2* estime $HR(t, Z = 0)$ et $HR(t, Z = 1)$ et ces estimations sont notées $HR_{ia}(t)$. Donc, l'effet pronostique de Z est différent selon la survenue ou non de l'événement intermédiaire

(et réciproquement). S'il n'existe aucune interaction entre l'exposition et \mathbf{Z} , c'est-à-dire quand $\beta_{13} = \beta_{23} = \beta$, $M1$ et $M2$ fournissent une estimation identique de $\overline{HR}_a(t)$. Lorsque la répartition de chaque catégorie de Z est équiprobable, $\overline{HR}_a(t) = \overline{HR}(t)$.

Nous décidons d'évaluer les performances de ces modèles en se basant sur les résultats de 5 situations avec un « healthy mother effect » et un $HR(t)$ dépendant du temps. Quatre d'entre elles présentent une interaction entre l'exposition et la variable Z (hypothèse d'interaction entre la grossesse et les RH). Nous analysons ainsi les résultats de la configuration de $HR(t)$ croissante puis décroissante (effet dépendant du temps), sans censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$; les valeurs de β_{23} varient de -0.69 à 0.69 . La valeur négative de β_{12} et celle positive de β_{13} permettent de créer une situation de « healthy mother effect ». Les cas où $\beta_{13} \neq \beta_{23}$ signe l'interaction entre l'exposition et la variable Z . Dans ce cas, c'est $M1b$ et $M2b$ que nous confrontons puisque l'effet de $HR(t)$ varie au cours du temps.

Les graphes A à E de la Figure 1.2 fournissent les valeurs de $\ln(\overline{HR}(t))$, $\ln(\overline{HR}_a(t))$ et $\ln(HR_{ia}(t))$, estimés respectivement par $M1b$ sans ajustement, $M1b$ avec ajustement et $M2b$. Grâce aux calculs réalisés à partir des formules des fonctions de risque instantané choisies et donc connues, ainsi que des valeurs des paramètres, nous avons pu calculer les valeurs théoriques de $\overline{HR}(t)$ (trait plein vert et épais), de $\overline{HR}_a(t)$ (trait plein bleu) et des $HR_{ia}(t)$ (pour $Z = 0$ et $Z = 1$, trait vert respectivement en tiret et en pointillés) (Voir Annexes A et B pour ces calculs). Le graphe F montre l'évolution au cours du temps de la proportion de sujets $Z = 0$ (profil de bon pronostic) dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, pour chacune des 5 situations proposées. $M1b$ sans ajustement sur la variable Z donne des estimations non-biaisées de $\overline{HR}(t)$ (Graphes A à E de la Figure 1.3). Quand \mathbf{Z} est pris en compte, l'ajustement de $M1b$ fournit une estimation sans biais de $\overline{HR}_a(t)$ quand $\beta_{13} = \beta_{23}$ donc quand il n'existe aucune interaction entre l'exposition et la variable Z (Graphes D de la Figure 1.3 où $\beta_{13} = \beta_{23} = 0.41$). Cette estimation est biaisée quand il existe une interaction entre l'exposition et la variable Z , mais surtout quand cette interaction est qualitative (Graphes A, B et E de la Figure 1.3). $M2$ fournit une estimation sans biais de $HR(t, Z = 0)$ et $HR(t, Z = 1)$, qui sont notées $HR_{ia}(t)$ (Graphes A à E de

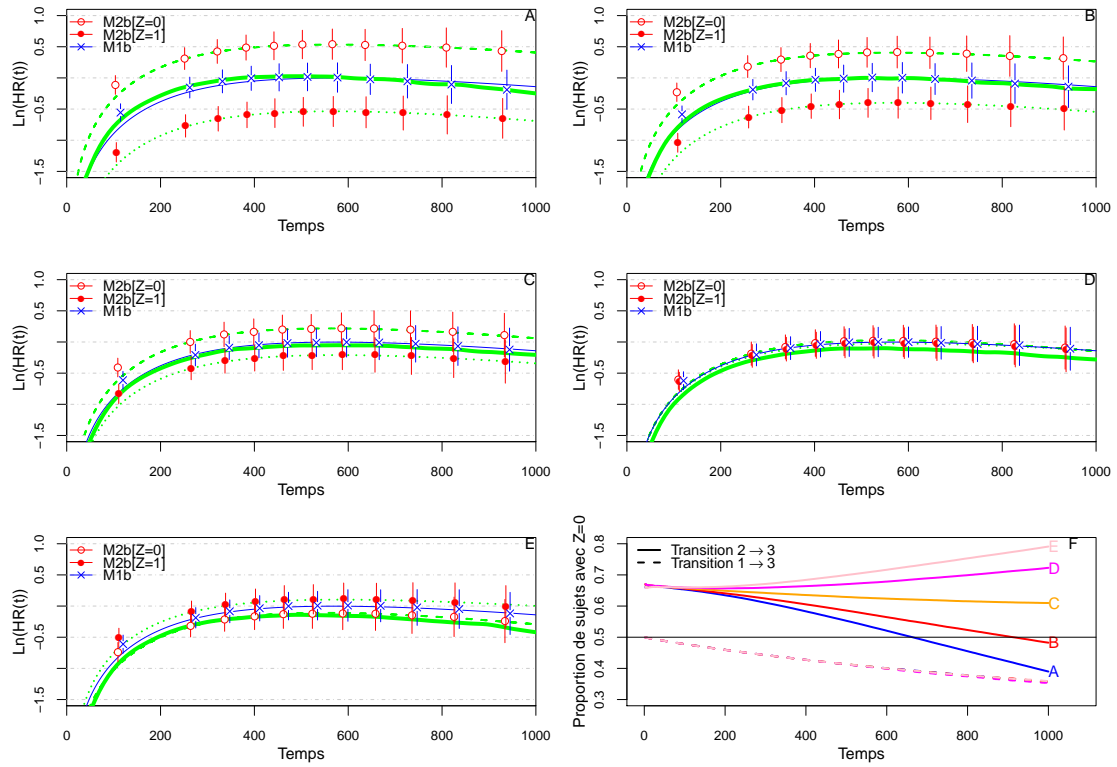


FIG. 1.2 – $\ln(HR(t))$ estimés par les modèles $M1b$ et $M2b$ pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E). La ligne verte pleine et épaisse représente la valeur théorique de $\ln(\overline{HR}(t))$. La ligne verte en tirets correspond à la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 0))$ et la ligne verte en pointillés la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 1))$, estimées par le modèle $M2b$ (points rouges respectivement pleins et vides). La ligne bleue fine représente la valeur théorique de $\ln(\overline{HR}_a(t))$ estimée par le modèle $M1b$ avec ajustement sur la variable Z (croix bleues). Le graphe F montre l'évolution au cours du temps de la proportion de sujets $Z = 0$ (profil de bon pronostic) dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, pour chacune des 5 situations.

la Figure 1.3). Dans ce cas l'effet pronostique de Z est différent selon la survenue ou non de l'événement intermédiaire (et réciproquement). Les graphes de la Figure 1.4 montrent que les valeurs des écarts-types sont faibles (< 0.20) et que la précision autour des estimations est donc satisfaisante.

Les graphes D et E de la Figure 1.2 montrent clairement que $\overline{HR}(t)$ et $\overline{HR}_a(t)$ ne représentent pas la même entité : $\overline{HR}(t)$ prend en compte la proportion de chacune des catégories de Z dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, contrairement à $\overline{HR}_a(t)$. Le graphe F de cette même figure montre que dans la situation où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et $\beta_{23} = 0.69$, la proportion de sujets $Z = 0$ est plus élevée dans la

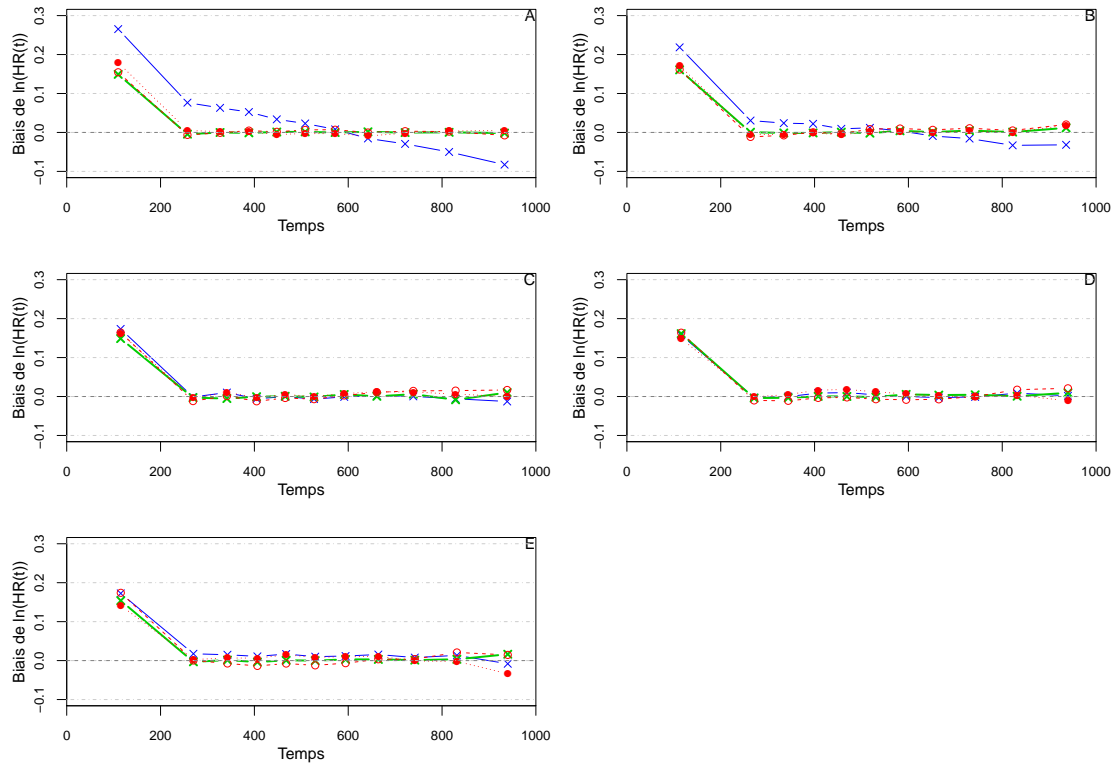


FIG. 1.3 – Biais du $\ln(HR(t))$ estimés par les modèles $M1b$ et $M2b$ pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E).

transition $2 \rightarrow 3$ que dans la transition $1 \rightarrow 3$. A partir des graphes D et E, en poussant le raisonnement à l'extrême, estimer $HR(t)$ à partir des deux transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$ et sans ajustement ($\overline{HR}(t)$) conduit réellement à comparer le risque de survenue de l'événement final des sujets $Z = 0$ (profil de bon pronostic) de la transition $2 \rightarrow 3$ à celui des sujets $Z = 1$ (profil de mauvais pronostic) de la transition $1 \rightarrow 3$. Par conséquent, quantifier l'effet de l'exposition par $\overline{HR}(t)$ n'est pas approprié car dénué de sens et difficile d'interprétation puisque nous sommes dans un exemple type de « healthy bias ». Il semble donc plus pertinent de quantifier l'effet de l'exposition par $\overline{HR}_a(t)$ ou $HR_{ia}(t)$ en cas d'interaction.

Les Figures 1.5, 1.6 et 1.7 correspondent aux résultats de l'estimation de $\ln(HR(t))$, du biais et $REQM$ de la configuration croissante puis décroissante, avec censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$; les valeurs de β_{23} varient de -0.69 à 0.69 . Ces figures montrent que la présence de censure ne changent pas nos conclusions.

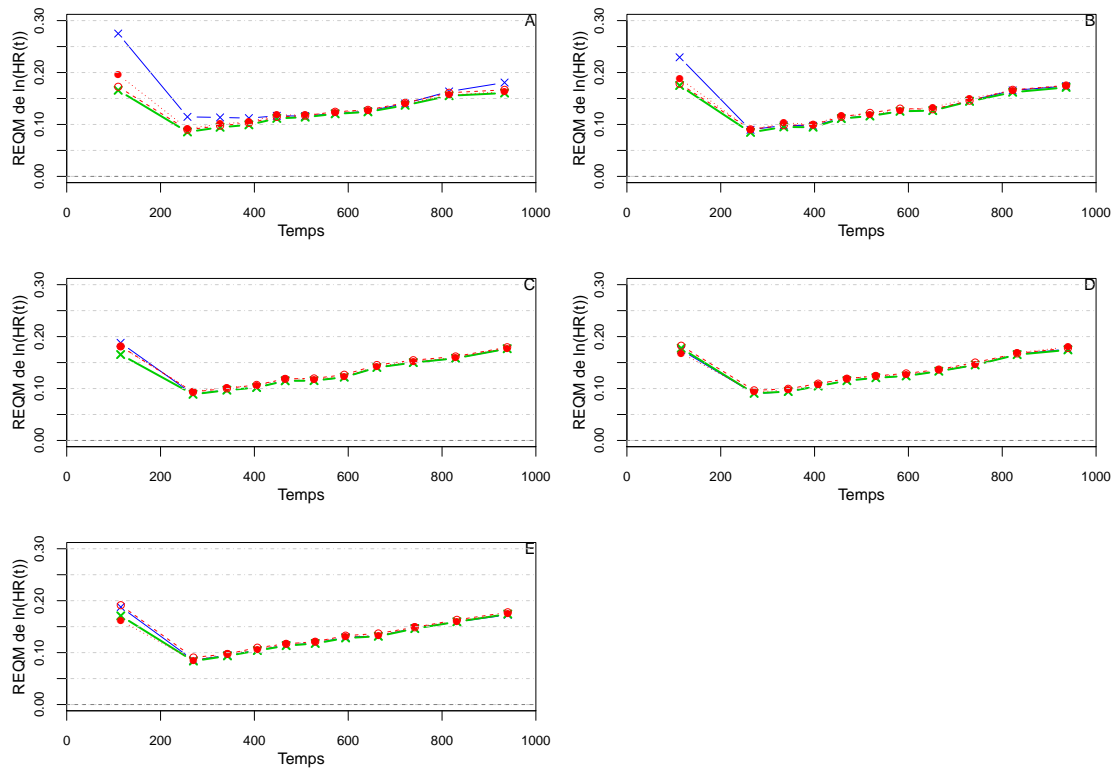


FIG. 1.4 – REQM de l'estimation de $\ln(HR(t))$ par les modèles $M1b$ et $M2b$ pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E).

D'ailleurs, toutes ces conclusions sont valables pour toutes les configurations de $HR(t)$ et pour toutes les valeurs de β_{12} , β_{13} et β_{23} choisies, avec ou sans censure (Voir Annexe C).

Ainsi, sans ajustement sur la variable Z , $M1$ permet une estimation sans biais de $\overline{HR}(t)$. Toutefois, si l'analyse des effets de la variable Z sur les transitions $1 \rightarrow 2$ et $1 \rightarrow 3$ indique une situation de « healthy bias », alors l'estimation d'un tel paramètre est dénué de sens. Il est dans ce cas plus pertinent de quantifier $\overline{HR}_a(t)$, qui est estimé sans biais par $M1$ avec ajustement sur \mathbf{Z} et en l'absence d'interaction entre l'exposition et la variable Z ($\beta_{13} = \beta_{23}$). S'il n'existe aucune interaction entre l'exposition et \mathbf{Z} , c'est-à-dire quand $\beta_{13} = \beta_{23} = \beta$, $M1$ et $M2$ fournissent une estimation identique de $\overline{HR}_a(t)$. Par contre si $\beta_{13} \neq \beta_{23}$, $M2$ est plus approprié car il permet d'estimer $HR_{ia}(t)$ dans chaque catégorie de Z . Donc quelles que soient les valeurs de β_{13} et β_{23} , le modèle $M2$ est plus pertinent que le modèle $M1$ car il permet, par l'évaluation des transitions $1 \rightarrow 2$ et $1 \rightarrow 3$, d'avoir une idée d'un éventuel «

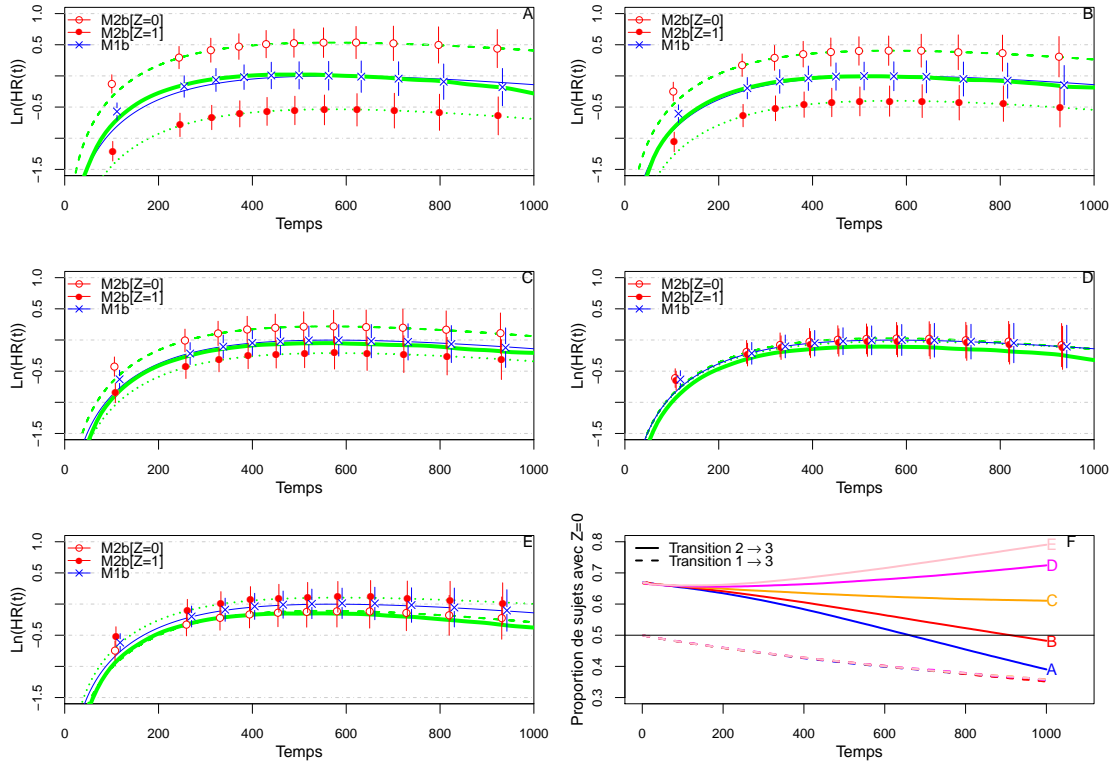


FIG. 1.5 – $\ln(HR(t))$ estimés par les modèles $M1b$ et $M2b$ pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E). La ligne verte pleine et épaisse représente $\ln(\overline{HR}(t))$. La ligne verte en tirets correspond à la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 0))$, et la ligne verte en pointillés la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 1))$. La ligne bleue fine représente la valeur théorique de $\ln(\overline{HR}_a(t))$. Les points rouges correspondent à $\ln(HR_{ia}(t))$ estimé par $M2b$, les vides pour l'estimation de $\ln(HR(t, Z = 0))$ et les pleins pour $\ln(HR(t, Z = 1))$. Le Graphe F montre l'évolution de la proportion de sujets $Z = 0$ dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$.

healthy bias » et il permet d'estimer les $HR_{ia}(t)$, c'est-à-dire $HR(t, Z = 0)$ et $HR(t, Z = 1)$ avec $HR(t, Z = 0) = HR(t, Z = 1) = \overline{HR}_a(t)$ si $\beta_{13} = \beta_{23}$.

3 Application aux données réelles

3.1 Données

L'échantillon étudié ici est issu de la base de données de femmes atteintes d'un cancer du sein avant l'âge de 35 ans et présenté dans la Section 3 de l'Introduction. Dans l'article de Largillier *et al.* [16], les auteurs avaient travaillé sur la survie globale

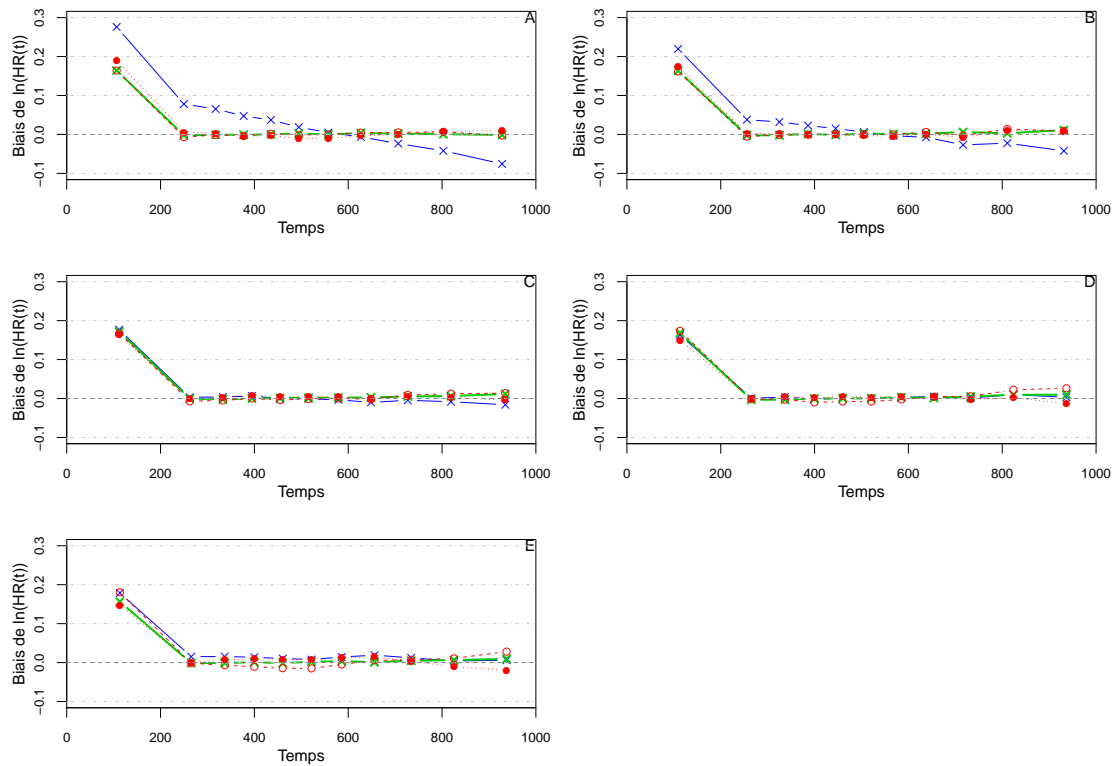


FIG. 1.6 – Biais de $\ln(HR(t))$ estimés par les modèles $M1b$ et $M2b$ pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E).

et sur la probabilité de survenue de métastases, pas sur la rechute comme nous l'avons définie dans ce travail. Pour leurs analyses, les auteurs avaient appliqué le modèle $M1a$.

L'objectif est donc de comparer l'intervalle libre sans rechute, définie par la survenue en tant que premier événement d'une récurrence loco-régionale, à distance ou d'un cancer controlatéral, entre les patientes ayant eu une grossesse au cours du suivi et les autres. L'effet de la grossesse ne dépend pas du temps (test des résidus de Schoenfeld non significatif) donc nous ne modéliserons aucun effet du temps pour la variable grossesse et nous utiliserons donc les modèles $M1a$ ou $M2a$. Nous appliquons tout d'abord le modèle $M1a$ pour estimer l'effet de la grossesse post-traitement survenant au cours du temps, ajusté sur les autres facteurs pronostiques connus. Nous appliquons ensuite le modèle $M2a$ pour estimer (i) les facteurs prédictifs de grossesse et les facteurs pronostiques de rechute pour les patientes avec grossesse et pour les patientes sans grossesse, et (ii) l'effet ajusté de la grossesse post-traitement

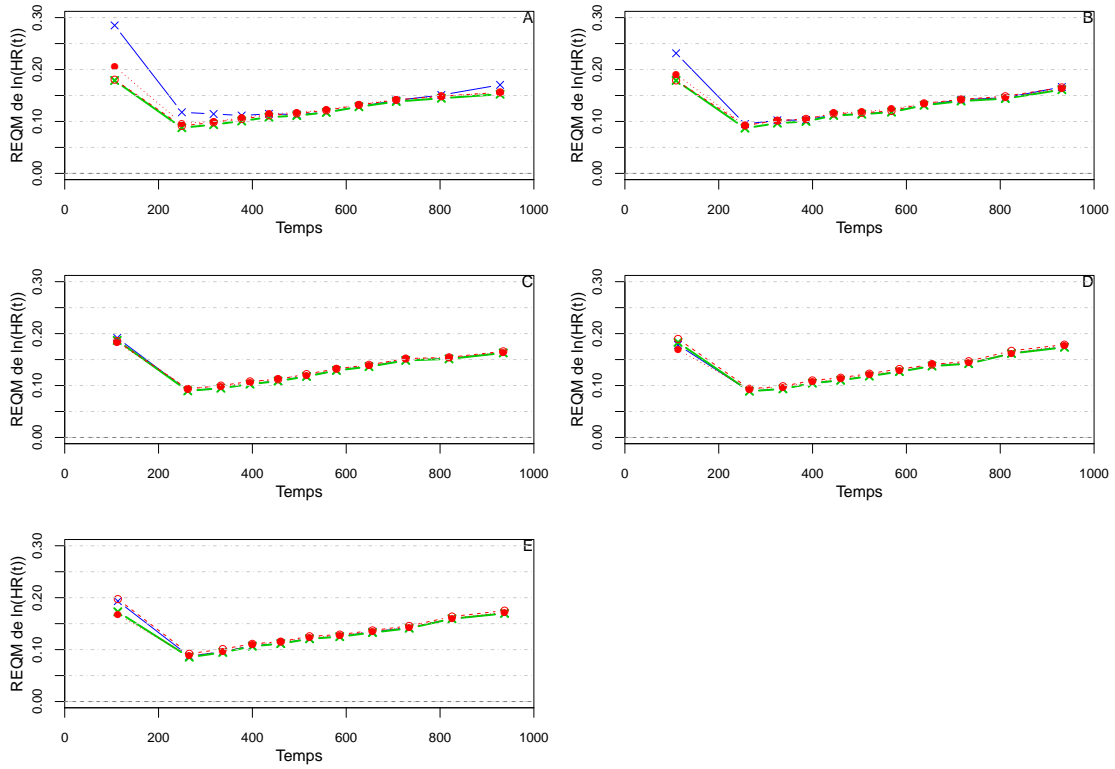


FIG. 1.7 – REQM de l'estimation de $\ln(HR(t))$ par les modèles $M1b$ et $M2b$ pour la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure, où $\beta_{12} = -0.69$, $\beta_{13} = 0.41$ et les valeurs β_{23} changent selon le graphe (Graphes A à E).

sur la rechute.

Le modèle $M1a$ s'écrit

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta' \mathbf{Z} + \gamma E(t)).$$

Et le modèle $M2a$ s'exprime par

$$\lambda_{12}(t) = \lambda_{12,0}(t) \exp(\beta'_{12} \mathbf{Z}),$$

$$\lambda_{13}(t) = \lambda_{3,0}(t) \exp(\beta'_{13} \mathbf{Z}),$$

$$\lambda_{23}(t) = \lambda_{3,0}(t) \exp(\beta'_{23} \mathbf{Z} + \delta).$$

Le vecteur \mathbf{Z} des facteurs pronostiques inclus dans le modèle correspond à deux variables catégorielles : le statut vis-à-vis des récepteurs hormonaux (RH) avec leur effet qui dépend du temps et la variable profil pronostique clinique (PPc). Les

délais de rechute sont calculés depuis la date du diagnostic du cancer du sein jusqu'à l'apparition de la rechute. Les patientes sans événement sont censurées à la date de leur dernières nouvelles.

Il faut préciser que les modèles $M1a$ et $M2a$ indiquent l'absence de prise en compte d'un effet dépendant du temps pour la variable « grossesse » ; l'effet des autres variables Z peuvent dépendre du temps.

3.2 Résultats

Les modèles $M1a$ et $M2a$ ont donc été appliqués sur les 714 patientes présentées plus haut. Parmi ces femmes, 328 n'ont eu ni rechute ni grossesse, 317 ont connu une rechute mais pas de grossesse, et 69 ont eu une grossesse post-traitement ; 13 de ces 69 patientes ont rechuté. Les résultats sont donnés dans le Tableau 1.2.

TABLEAU 1.2 – Effets des différents facteurs pronostiques et effet de la grossesse estimés grâce au modèle $M1a$, et effets des différents facteurs pronostiques sur chacune des trois transitions avec effets de la grossesse estimés grâce au modèle $M2a$.

Variables	Modèle $M1a$		Modèle $M2a$	
	Transitions (nombre de recrute/nombre de sujets à risque)	1 \rightarrow 2 (69/714) $\exp(\beta_{12})$	1 \rightarrow 3 (317/714) $\exp(\beta_{13})$	2 \rightarrow 3 (13/69) $\exp(\beta_{23})$
	p^*	p^*	p^*	p^*
Profils	$< 10^{-10}$	0.60	$< 10^{-12}$	0.60
Pronostiques				
Bon	1	1	1	1
Intermédiaire	2.14 [1.44 – 3.18]	0.96 [0.52 – 1.78]	2.35 [1.55 – 3.56]	0.58 [0.13 – 2.60]
Mauvais	3.17 [2.19 – 4.57]	0.76 [0.42 – 1.38]	3.44 [2.33 – 5.06]	1.06 [0.29 – 3.87]
Récepteurs Hormonaux	$< 10^{-4}$	0.28	$< 10^{-4}$	0.98
Positif	1	1	1	1
Négatif	1.51 [1.07 – 2.13]	2.08 [0.63 – 6.83]	1.52 [1.08 – 2.14]	0.90 [0.29 – 2.83]
RH négatifs après 24 mois	0.34 [0.20 – 0.55]	0.65 [0.18 – 2.42]	0.32 [0.19 – 0.53]	$< 10^{-5}$
Grossesse	$\exp(\gamma)$	$\exp(\delta)$		
	0.75 [0.42 – 1.32]	0.30	1.68 [0.56 – 5.06]	0.38

*Test du rapport des vraisemblances

TABLEAU 1.3 – Estimation, dans les 6 profils pronostiques, de l'effet de la grossesse post-traitement d'un cancer du sein sur le risque de rechute ($HR_{ia}(t)$), avec prise en compte de l'effet dépendant du temps pour la variable RH .

Profils	Effectif			Estimation de l'effet de la grossesse au sein de chaque profil pronostique	
	Total	Transition 1 → 2 ($n = 69$)	Transition 1 → 3 ($n = 317$)	Transition 2 → 3 ($n = 13$)	p
Bon PPc et $RH(+)$	107	15	21	4	1.68 [0.56 – 5.06] 0.38
Bon PPc et $RH(-)_{\leq 24\text{mois}}$	33	1	5	0	1.00 [0.25 – 3.98] 1.00
Bon PPc et $RH(-)_{> 24\text{mois}}$		3	4	0	3.15 [0.80 – 12.43] 0.10
PPc intermédiaire et $RH(+)$	152	15	70	1	0.42 [0.12 – 1.39] 0.16
PPc intermédiaire et $RH(-)_{\leq 24\text{mois}}$	52	1	10	0	0.25 [0.06 – 1.07] 0.06
PPc intermédiaire et $RH(-)_{> 24\text{mois}}$		6	8	2	0.78 [0.18 – 3.31] 0.74
Mauvais PPc et $RH(+)$	225	14	136	3	0.52 [0.19 – 1.43] 0.21
Mauvais PPc et $RH(-)_{\leq 24\text{mois}}$	145	3	42	1	0.31 [0.10 – 0.89] 0.03
Mauvais PPc et $RH(-)_{> 24\text{mois}}$		11	21	2	0.97 [0.34 – 2.78] 0.96

Avec le modèle $M1a$, la grossesse n'est pas significativement associée au risque de rechute : $\exp(\gamma) = 0.75$, $IC_{95\%}[0.42 - 1.32]$. Le risque relatif associé à la variable profil pronostique clinique est statistiquement significativement différent de 1 ($p < 10^{-10}$) : les patientes avec un profil intermédiaire ou mauvais ont un risque significativement plus élevé de rechute ($\exp(\beta)_{PPcinterm} = 2.14$, $IC_{95\%}[1.44 - 3.18]$ et $\exp(\beta)_{PPcmauvais} = 3.17$, $IC_{95\%}[2.19 - 4.57]$). Les patientes $RH(-)$ ont un risque plus élevé de rechute dans les 24 mois suivant le diagnostic : $\exp(\beta)_{RH(-)} = 1.51$, $IC_{95\%}[1.07 - 2.13]$; si ces femmes n'ont pas rechuté dans les 24 premiers mois, leur risque relatif de rechute s'inverse et devient : $\exp(\beta)_{RH(-)} = 0.51$, $IC_{95\%}[0.36 - 0.73]$ ($p = 0.005$). Cette inversion du risque relatif est statistiquement significative ($p < 10^{-4}$). Le statut $RH(-)$ semble donc être délétère sur les 24 premiers mois puis protecteur au-delà.

Avec le modèle $M2a$, l'effet des variables Z est estimé dans chacune des 3 transitions. Pour la transition $1 \rightarrow 2$, les patientes avec un profil pronostique intermédiaire ou mauvais ont un risque relatif de grossesse inférieur à 1, mais non significatif : respectivement, $\exp(\beta_{12})_{PPcinterm} = 0.96$, $IC_{95\%}[0.52 - 1.78]$ et $\exp(\beta_{12})_{PPcmauvais} = 0.76$, $IC_{95\%}[0.42 - 1.38]$. De même, les patientes $RH(-)$ ont un risque relatif de grossesse supérieur à 1 sur les 24 premiers mois ($\exp(\beta_{12})_{RH(-)\leq 24\text{mois}} = 2.08$, $IC_{95\%}[0.63 - 6.83]$) et au-delà des 24 mois ($\exp(\beta_{12})_{RH(-)> 24\text{mois}} = 1.35$, $IC_{95\%}[0.79 - 2.36]$), mais non significativement. Pour la transition $1 \rightarrow 3$, les patientes avec un profil pronostique clinique intermédiaire ou mauvais ont un risque significativement plus élevé de rechute ($p < 10^{-12}$) : respectivement $\exp(\beta_{13})_{PPcinterm} = 2.35$, $IC_{95\%}[1.55 - 3.56]$ et $\exp(\beta_{13})_{PPcmauvais} = 3.44$, $IC_{95\%}[2.33 - 5.06]$. Sur les 24 premiers mois, les patientes $RH(-)$ ont aussi un risque significativement plus élevé de rechute : $\exp(\beta_{13})_{RH(-)\leq 24\text{mois}} = 1.52$, $IC_{95\%}[1.08 - 2.14]$ ($p = 0.02$) ; ce risque devient significativement protecteur au-delà des 24 mois post-diagnostic : $\exp(\beta_{13})_{RH(-)> 24\text{mois}} = 0.49$, $IC_{95\%}[0.33 - 0.70]$ ($p < 10^{-3}$). Concernant la transition $1 \rightarrow 2$, même si les effets ne sont pas significatifs, probablement du fait d'un manque de puissance (seulement 69 grossesses parmi les 714 patientes), le modèle $M2a$ nous permet de dire qu'il semble que les patientes avec un bon PPc et des $RH(-)$ tendent à envisager une grossesse, malgré un effet péjoratif des $RH(-)$ pendant les 24 mois

post-diagnostic. Après une grossesse, dans la transition $2 \rightarrow 3$, le profil pronostique clinique n'est plus un facteur pronostique. Les patientes $RH(-)$ ne sont pas significativement à risque de rechute dans cette transition : $\exp(\beta_{23})_{RH(-)} = 0.90$, $IC_{95\%}[0.29 - 2.83]$ ($p = 0.86$) ; dans cette transition, étant donné le peu d'événements avant 24 mois, il n'était pas possible d'envisager ajouter un effet dépendant du temps pour la variable RH . L'effet pronostique de la grossesse ajusté sur ces variables est égal à $\exp(\delta) = 1.68$, $IC_{95\%}[0.56 - 5.06]$ est celui observé pour le profil pronostique « Bon PPc et $RH(+)$ » ; sa valeur est supérieure à 1 mais non significatif.

D'une part considérant que β_{13} est significativement différent de β_{23} pour les variables d'ajustement PPc et RH (test significatif du rapport de vraisemblance testant globalement l'interaction entre les variables avec $p < 10^{-12}$) et surtout étant donné les hypothèses émises sur de possibles interaction entre la grossesse et le statut RH , et d'autre part au vue des résultats de nos simulations, nous décidons d'utiliser le modèle $M2a$. Avec le modèle $M2a$, pour évaluer l'effet de la grossesse, nous estimons $HR(t)$ dans les 6 profils pronostiques présentés Section 3.2 du Chapitre 1 en prenant compte de l'effet pronostique dépendant du temps pour le statut RH . Le Tableau 1.3 fournit ces estimations.

Ainsi, la grossesse tend à avoir un rôle péjoratif, certes non significatif, pour les patientes en meilleur santé « Bon PPc et $RH(+)$ ». Elle tend également à être significativement péjorative lorsqu'elle survient après 24 mois chez les patientes « Bon PPc et $RH(-)$ » et indemnes de rechute dans les 24 premiers mois post-traitement : $HR(t, \text{Bon } PPc \text{ et } RH(-)_{>24\text{mois}}) = 3.15$, $IC_{95\%}[0.80 - 12.43]$ avec $p = 0.10$. Aucun effet n'est mis en évidence dans le profil « Bon PPc et $RH(-)$ », mais une seule grossesse est survenu dans les 24 premiers mois dans ce groupe donc l'absence de rôle estimé sur le risque de rechute dans ce profil « Bon PPc et $RH(-)$ » a peu de valeur. Le rôle significativement protecteur de la grossesse survenant dans les 24 mois post-traitement sur le risque de rechute dans ces 24 premiers mois, chez les patientes en moins bonne santé « PPc intermédiaire et $RH(-)$ » ou « Mauvais PPc et $RH(-)$ » est aussi inattendu : $HR(t, \text{Mauvais } PPc \text{ et } RH(-)_{<24\text{mois}}) = 0.31$, $IC_{95\%}[0.10 - 0.89]$, $p = 0.03$ et $HR(t, \text{Mauvais } PPc \text{ et } RH(-)_{<24\text{mois}}) = 0.25$, $IC_{95\%}[0.06 - 1.07]$, $p = 0.06$. Une seule patiente du groupe

« *PPc* intermédiaire et $RH(-)$ » a eu une grossesse avant 24 mois et cette patiente n'a pas rechuté; dans le groupe « Mauvais *PPc* et $RH(-)$ », 3 patientes ont eu une grossesse dans les 24 mois et une a rechuté (Tableau 1.3). Etant donné ce très faible nombre de patientes prises en compte dans cette estimation, même si ce risque est statistiquement significatif, il est à interpréter avec précaution et mériterait d'être vérifié sur une cohorte avec plus de grossesses. La grossesse, quel que soit son délai de survenue, ne semble jouer aucun rôle pronostique chez les patientes des profils pronostiques « *PPc* intermédiaire et $RH(-)$ » ou « Mauvais *PPc* et $RH(-)$ » qui sont indemnes de rechute dans les 24 premiers mois post-traitement. Globalement et pour chacun des profils pronostiques, l'interprétation est difficile à appréhender et on peut mentionner un possible manque de puissance. Même s'il semble y avoir un problème de puissance avec le modèle *M2a* et, dans notre cas, des difficultés d'interprétation clinique des résultats obtenus, la description de l'histoire de la maladie et l'estimation de l'effet de la grossesse pour chaque profil pronostique que permet d'avoir *M2a*, semble plus intéressant que ce que peut nous apporter le modèle *M1a* dans un tel contexte de confusion et d'interaction. Les analyses de sensibilité donnent des conclusions similaires (résultats non montrés).

4 Discussion

Le modèle de Cox (*M1*) est très utile et universellement appliqué pour analyser l'impact de variables sur le pronostic. Pour évaluer l'effet d'un paramètre apparaissant au cours du temps, il est habituel d'inclure la variable en faisant varier sa valeur au cours du temps. Ce modèle fait l'hypothèse que le rapport des risques est constant au cours du temps et, le cas échéant, une fonction du temps adaptée peut être ajoutée pour caractériser cet effet qui dépend du temps.

Le modèle « illness-death » (*M2*) est utilisé pour décrire l'histoire de la maladie au travers de transitions vers différents états entre lesquels les sujets peuvent migrer. Il est donc possible d'estimer des intensités de transition et l'effet prédictif de vecteur de variables \mathbf{Z} sur chaque transition. Mais le modèle n'est habituellement pas utilisé pour comparer des transitions. Malgré l'intérêt croissant pour les modèles multi-

états et certains programmes spécifiques récemment disponibles sur le logiciel *R* [52; 58; 59; 60; 61; 62; 63], ils ne sont pas souvent appliqués, probablement par manque de connaissance sur leur utilité et sur l'interprétation de leurs résultats. Le modèle « illness-death » correspond en fait à un double modèle de Cox. Le premier est un modèle de Cox classique qui exprime l'effet des facteurs sur la transition $1 \rightarrow 2$. Le second est un autre modèle de Cox incluant les facteurs pronostiques Z connus ainsi que l'état intermédiaire comme une variable dont la valeur dépend du temps, et une interaction entre cette dernière variable et le vecteur \mathbf{Z} .

L'objectif de notre étude était de démontrer l'intérêt du modèle « illness-death », en opposition au modèle de Cox, dans l'analyse de l'effet d'un événement survenant au cours du temps, n'appartenant pas à l'histoire naturelle de la maladie et en lien avec le niveau de santé. Cet effet, $HR(t)$, est estimé en comparant les transitions $2 \rightarrow 3$ et $1 \rightarrow 3$.

D'après nos simulations, *M2* donne des estimations non biaisées de β_{12} , β_{13} et β_{23} , tandis que *M1* peut juste estimer un coefficient β commun aux transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, qui correspond à une valeur moyenne de β_{13} et β_{23} . Sans aucun ajustement sur les facteurs pronostiques connus, le modèle *M1* estime sans biais un effet moyen $\overline{HR}(t)$ qui correspond au risque de survenue de l'Etat 3, lié à l'événement intermédiaire et aux variables Z , sans pouvoir faire de distinction entre l'un ou l'autre des effets. Après ajustement, *M1* estime sans biais $\overline{HR}_a(t)$ et fait l'hypothèse qu'il est identique pour tous les profils de \mathbf{Z} . Après ajustement, *M2* fournit une estimation sans biais de $HR_{ia}(t)$ pour toutes les catégories de Z , c'est-à-dire $HR(t, Z = 0)$ et $HR(t, Z = 1)$, car il prend en compte l'interaction entre \mathbf{Z} et l'événement intermédiaire. *M1* biaise largement l'estimation des survies dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, noté $S_{13}(t)$ et $S_{23}(t)$, alors que *M2* ne les biaise que très légèrement, selon la configuration choisie et le nombre d'intervalles de temps fixé. *M2* ne biaise jamais l'estimation de la survie dans la transition $1 \rightarrow 2$. Toutes ces conclusions sont valables pour toutes les configurations et pour toutes valeurs de β_{12} , β_{13} et β_{23} . Dans nos simulations, nous avons plus particulièrement étudié une situation avec un « healthy bias » : grâce aux valeurs données à β_{12} et β_{13} , nous avons forcé les « bons niveaux de santé » à migrer vers l'Etat 2 et ainsi faire partie de l'ensemble des

sujets à risque de la transition $2 \rightarrow 3$. Les « mauvais niveaux de santé » sont des sujets à risque de la transition $1 \rightarrow 3$. On voit là tout l'intérêt de réaliser un modèle « illness-death » afin d'objectiver la répartition des différentes catégories de Z au sein des transitions. Nos simulations ont montré l'importance d'ajuster l'estimation de l'effet de l'événement intermédiaire sur la variable Z : en cas de déséquilibre de répartition des catégories de Z entre les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, l'estimation de $\overline{HR}(t)$ n'a pas vraiment de sens pour estimer l'effet de l'état intermédiaire sur la survenue de l'Etat 3. Les résultats des simulations, dans cette situation particulière proposée de « healthy mother effect », montrent qu'estimer l'effet de l'événement intermédiaire par $\overline{HR}(t)$, sous-estime l'effet propre de l'événement intermédiaire. Il est donc certain qu'il vaut mieux estimer cet effet propre par $\overline{HR}_a(t)$ ou $HR_{ia}(t)$ en cas d'interaction. Toutefois en situation réelle, toute l'information nécessaire pour ajuster est rarement connue et certaines variables pouvant expliquer en partie le niveau de santé des sujets ne sont pas observées. Dans ces cas-là, nous n'estimons donc un $HR(t)$ que partiellement ajusté. Et en présence d'un « healthy mother effect », le $HR(t)$ partiellement ajusté sous-estimera le vrai $\overline{HR}_a(t)$. C'est probablement une explication de l'effet protecteur de la grossesse retrouvée dans la littérature. Mais notre étude de simulations n'a pas étudié l'impact de l'omission de variables d'ajustement sur l'estimation de $HR(t)$.

Etant donné l'étude de simulations et les résultats trouvés pour chacune des transitions analysées, nous choisissons d'utiliser le modèle $M2$ pour estimer $HR(t)$ sur nos données réelles, et plus précisément $M2a$. Le risque relatif de rechute associé à la survenue d'une grossesse post-traitement est supérieur à 1 mais non significatif dans les profils pronostiques « Bon PPc et $RH(+)$ » et « Bon PPc et $RH(-)_{>24mois}$ », mais il tend à être inférieur à 1 dans les autres profils, notamment chez les « Mauvais PPc et $RH(-)$ » où cet effet protecteur est significatif. Ces résultats sont cliniquement surprenants et difficiles à interpréter, possiblement parce que nous n'avons pas ajusté sur l'ensemble des variables ou sur les variables pertinentes par manque d'information. Nous sommes très probablement aussi confrontés à un manque de puissance (69 grossesses dont 13 rechutes). Notre étude de simulations n'a pas étudié la puissance des modèles.

Le modèle « illness-death » a permis de décrire l'histoire de la maladie, en prenant en compte les profils pronostiques des patientes qui ont ou non eu une grossesse. Ce modèle a conduit à une meilleure compréhension et à une meilleure interprétation de l'effet de la grossesse, en décrivant la transition de l'état initial à l'état intermédiaire et en comparant les probabilités de transition vers l'événement final des femmes ayant eu une grossesse à celles n'en ayant pas eu. De plus, il est important de pouvoir prendre en compte une possible interaction entre les profils pronostiques et la grossesse afin d'estimer l'effet pronostique de la grossesse dans les différents profils de santé. Cependant, pour permettre l'ajustement, de tels modèles nécessitent un grand nombre de grossesses et d'événements finaux dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$. Les résultats obtenus sur nos données réelles ne sont pas concluants.

Nous proposons une deuxième approche pour estimer l'effet d'une exposition dont la valeur dépend du temps et des autres facteurs pronostiques : analyser un sous-échantillon issus de la cohorte de sujets appariés dont le critère d'appartenance à la paire est l'exposition.

Chapitre 2

Deuxième approche : Analyse d'un sous-échantillon de sujets appariés issus de la cohorte

Nous allons aborder le problème de l'estimation et de l'interprétation de $HR(t)$ par une deuxième approche : créer des paires de sujets « exposés / non-exposés » à partir d'une cohorte et estimer l'effet de l'exposition. La création des paires se fait donc sur un événement qui survient au cours du temps ; et nous allons essayer de prendre en compte, dans la création des paires, le fait que le critère qui caractérise les membres d'une paire apparaisse au cours du temps. L'estimation de l'effet de l'exposition sur ces données censurées appariées est réalisée en utilisant des modèles dédiés.

Il existe deux types d'appariement [64] : l'appariement par strate et l'appariement individuel. Dans le premier, on cherche à obtenir un équilibre des caractéristiques choisies entre les deux groupes ; ainsi les groupes sont en moyenne « identiques ». Dans le second, l'appariement adjoint spécifiquement au sujet exposé un ou plusieurs non-exposés, dont les caractéristiques choisies sont plus ou moins proches du sujet exposé selon la tolérance fixée et acceptée pour leur différence ; au mieux, chaque sujet exposé ne diffère de son apparié que pour la variable d'étude. C'est l'approche

par appariement individuel qui sera utilisée dans cette étude.

Nous utiliserons deux méthodes de création de paires : la première est celle utilisée dans la littérature [23; 26; 28; 30; 32], la Méthode 1, qui apparie le sujet ayant eu une exposition avec un autre sans exposition, *a posteriori*, c'est-à-dire à la fin du suivi de l'étude, sachant quels sujets ont été ou non exposés tout au long de la période de l'étude. La deuxième méthode est celle que nous proposons : la Méthode 2 crée les paires « en temps réel », prenant ainsi en compte la survenue au cours du temps de l'événement caractérisant l'exposition dans chaque paire (la grossesse dans notre contexte).

Les sujets sont appariés sur tous les facteurs pronostiques connus représentés par le vecteur \mathbf{Z} . Par la suite, l'index j identifiera le rang d'ordre du sujet exposé survenant à la $j^{\text{ième}}$ position parmi les n_e sujets exposés à la fin de l'étude ($j = 1, \dots, n_e$), et l'index i correspond au sujet parmi les n sujets de l'étude ($i = 1, \dots, n$). Nous définissons t_i comme le délai de suivi de chaque sujet i , et t_{E_i} comme le délai jusqu'à l'exposition pour un sujet i ; pour un sujet qui ne sera jamais exposé, nous considérons $t_{E_i} = T_F$, T_F étant la date de fin de suivi. $R_m(t)$ représente l'ensemble des sujets à risque de l'événement d'intérêt, non-exposés et non appariés au temps t pour la Méthode m ($m = 1$ ou 2). La paire de sujets appariés est définie par $P_j = \{j, i(j)\}$, avec $i(j)$ le sujet i de $R_m(t_{E_j})$ choisi pour le $j^{\text{ième}}$ sujet exposé.

1 Méthodes - Modèles

1.1 Méthodes de création des paires

Les deux méthodes de création des paires utilisées dans ce contexte d'exposition apparaissant au cours du temps sont présentées ici.

La Méthode 1 apparie les sujets comme suit : tous les sujets i exposés ($t_{E_i} < T_F$) sont appariés à un sujet qui ne fut pas exposé durant toute sa période de suivi. Cette méthode est dite *a posteriori*, car les groupes exposés et non-exposés sont définis à la fin de l'étude, et sont considérés être connus et créés au temps $t = 0$. Selon la Méthode 1, si un sujet j subit une exposition au temps t_{E_j} , alors l'ensemble $R_1(t_{E_j})$ de sujets i éligibles susceptibles d'être appariés à j peut être écrit comme

suit : $R_1(t_{E_j}) = \{i \neq j / t_i \geq t_{E_j} \text{ et } t_{E_i} = T_F\}$. Cette approche est celle utilisée dans la littérature [23; 26; 28; 30; 32], et l'exposition n'est pas considérée *stricto sensu* comme une variable dont la valeur dépend du temps.

Une seconde approche est proposée ; elle crée les paires « en temps réel » : selon cette Méthode 2, si un sujet j subit une exposition au temps t_{E_j} , alors l'ensemble $R_2(t_{E_j})$ des sujets éligibles pour être apparié à j au temps t_{E_j} , peut être noté comme suit : $R_2(t_{E_j}) = \{i \neq j / t_i \geq t_{E_j} \text{ et } t_{E_i} > t_{E_j}\}$. $R_2(t_{E_j})$ inclut les sujets à risque d'événements, non appariés et qui ne sont pas encore exposés à t_{E_j} , sachant qu'ils peuvent l'être plus tard voire jamais. Une paire composée d'un sujet exposé et d'un sujet non-exposé qui ne connaîtra jamais l'exposition est appelée « paire parfaite », sinon c'est une « paire imparfaite ». Ainsi, le sujet non-exposé d'une paire imparfaite peut être apparié, une fois exposé, à un autre sujet non-exposé pour former une nouvelle paire.

L'approche par la Méthode 2 ressemble à celle proposée par Lu *et al.* dans les études de cas-cohorte [47], où l'appartenance au groupe exposé ou non-exposé est la variable à expliquer ; alors que, dans notre travail, elle est la variable explicative.

Pour les deux méthodes, exposés et non-exposés sont appariés selon le vecteur de variables \mathbf{Z} , et le sujet non-exposé doit être libre de toute évolution pendant un délai supérieur ou égal au temps entre l'origine des temps (diagnostic de la maladie) et l'apparition de l'exposition chez le sujet exposé.

Pour les deux méthodes, si plusieurs sujets non exposés peuvent être appariés à un sujet exposé, le sujet non exposé est choisi par randomisation dans l'ensemble des sujets éligibles $R_m(t)$; si aucun sujet non-exposé n'est disponible, le sujet exposé ne peut pas être apparié et est donc exclu de l'analyse.

On peut noter que si un même sujet peut appartenir à deux paires différentes avec la Méthode 2, ces deux paires sont indépendantes puisque le sujet n'appartient jamais aux deux paires au même temps t , et est donc à risque, à un temps t , exclusivement dans l'une ou l'autre de ces deux paires.

Apparier les sujets crée une dépendance entre les observations. Etant donné que la modélisation statistique, quelle que soit la fonction de lien, impose l'hypothèse

d'indépendance entre les observations, des méthodes d'analyse spécifiques aux données censurées corrélées doivent être utilisées pour éviter le biais d'estimation des coefficients des paramètres de régression et de leur écart-type.

Dans ce travail, même s'il existe des modèles paramétriques [50], seule l'approche semi-paramétrique sera abordée au travers de deux méthodes spécifiques : le modèle stratifié de Holt et Prentice [36], habituellement utilisé dans la littérature [28; 30; 32] et qui est un modèle conditionnel, et le modèle de Lee Wei et Amato [45] qui est un modèle marginal.

1.2 Modèles statistiques

Par la suite, $\lambda_i(t)$ est la fonction de risque instantané de survenue de l'événement final, à estimer dans la paire P_j . Elle est notée $\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i)$ afin de spécifier que l'estimation est réalisée sur la paire P_j , composée du sujet exposé j et du sujet non-exposé i apparié à j sur \mathbf{Z}_i . Cette notation est identique pour tous les modèles étudiés, même si l'estimation n'est pas ajustée sur \mathbf{Z}_i .

Pour tous les modèles présentés ci-dessous, $E_i(t)$ correspond au statut « exposition » dont la valeur dépend du temps, et est défini comme suit : $E_i(t) = 0$ si $t < t_{E_i}$, et $E_i(t) = 1$ si $t \geq t_{E_i}$. Pour chacun des sujets d'une paire, son appartenance à la paire est définie par une variable dont la valeur dépend du temps et est noté $P_i(t)$.

C'est l'effet de l'exposition, toujours noté $HR(t)$ qui est notre paramètre d'intérêt.

1.2.1 Le modèle semi-paramétrique stratifié de Holt et Prentice

Holt et Prentice [36] adaptent le modèle de Cox à l'analyse des données appariées. La fonction de risque instantané s'écrit comme,

$$\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i) = \lambda_{0i(j)}(t) \exp(\gamma(t) E_i(t)). \quad (\text{HP})$$

$\lambda_{0i(j)}(t)$ est la fonction de risque de base spécifique supposée être identique pour les deux sujets de la paire P_j ; la paire est ici assimilée à une strate. $\lambda_{0i(j)}(t)$ est considérée comme un paramètre de nuisance qui n'a pas à être estimé. L'effet de

l'exposition, $HR(t)$, est estimé par $\exp(\gamma(t))$; son estimation prend en compte l'hétérogénéité entre-paires en permettant à la fonction de risque de base instantané d'être différente au sein de chaque paire. Cet effet est supposé être identique pour chaque strate (absence d'interaction entre l'exposition et les paires), et donc d'être implicitement commun à toute la population de sujets exposés. $\exp(\gamma(t))$ est définie comme la moyenne pondérée des rapports de risques spécifiques à chaque strate. Cependant, si cette hypothèse est incorrecte, c'est-à-dire en cas de réelle interaction, utiliser ce modèle peut mener à une analyse biaisée et/ou peu puissante [41]. Ce modèle permet donc d'estimer un effet global de l'exposition soit $\overline{HR}(t)$.

Avec ce modèle, l'estimation de l'effet de l'exposition ne peut être ajustée ni sur les facteurs d'appariement, ni sur une possible interaction entre les facteurs d'appariement et l'exposition. Cette approche stratifiée est sensible au nombre d'unités par strate et au nombre de strates : la précision des coefficients de régression diminue en cas de faible nombre d'unités par strate et/ou en cas de grand nombre de strates [65].

Techniquement, quelle que soit la méthode d'appariement, le modèle HP censure la paire quand l'un des sujets est censuré ou subit l'événement d'intérêt. En effet, HP impose que chaque paire n'est plus à risque au-delà du premier temps de participation de l'un des sujets, que ce temps soit un temps d'événement d'intérêt ou un temps de censure. Seules les paires dont le premier temps de participation sont des temps d'événements d'intérêts contribuent au calcul de la log-vraisemblance et donc à l'estimation du coefficient ; si le premier temps est un temps de censure, la paire disparaît à ce temps-là du nombre des sujets à risque. HP stratifie sur les paires donc ce sont les paires qui contribuent au calcul de la log-vraisemblance. Ainsi on définit pour chaque sujet i de la paire P_j : $P_i(t) = j$ si $i \in P_j$ et $t \in [t_{E_j}; \min(t_i)]$, ou $P_i(t) = 0$ sinon.

Ce modèle est implémenté dans le logiciel R [52] grâce à la fonction `coxph`, en incluant le paramètre $\gamma(t)$ dans le modèle ainsi que le terme « $strata(P_i(t))$ », avec les autres variables explicatives Z .

1.2.2 Le modèle semi-paramétrique de Lee, Wei et Amato

Le modèle marginal *LWA* [45] est aussi une adaptation du modèle de Cox aux données censurées appariées. Son écriture générale et l'interprétation des paramètres sont semblables au modèle de Cox :

$$\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i) = \lambda_0(t) \exp(\gamma(t) E_i(t)), \quad (LWA_u)$$

si l'effet de l'exposition n'est pas ajusté sur le vecteur de variables \mathbf{Z} ;

$$\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i) = \lambda_0(t) \exp(\beta' \mathbf{Z}_i + \gamma(t) E_i(t)), \quad (LWA_a)$$

si l'effet de l'exposition est ajusté sur le vecteur de variables \mathbf{Z} ;

$$\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i) = \lambda_0(t) \exp(\beta' \mathbf{Z}_i + \gamma(t) E_i(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}_i E_i(t)), \quad (LWA_{ia})$$

si l'effet de l'exposition est ajusté sur le vecteur de variables \mathbf{Z} , et sur l'interaction entre ces variables et l'exposition.

Pour chacun de ces trois modèles *LWA*, $\lambda_0(t)$ est une fonction de risque de base non spécifiée considérée commune pour toutes les paires et donc pour la population entière ; comme précédemment, elle est considérée comme un paramètre de nuisance. $\exp(\gamma(t))$ est l'estimation de l'effet moyen de l'exposition, $HR(t)$, sur toute la population d'analyse, comme pour le modèle *HP*, mais ajusté (*LWA_a*) ou non (*LWA_u*) sur le vecteur des variables d'appariement \mathbf{Z} , et sur une possible interaction entre ces variables et l'exposition (*LWA_{ia}*). Donc, comme pour le modèle de Cox, *LWA* fait l'hypothèse que tous les sujets ont le même $\lambda_0(t)$: ceci est l'unique différence entre *LWA_u* et *HP*. Ainsi *LWA_u* fournit une estimation de l'effet global $\overline{HR}(t)$, *LWA_a* celui de $\overline{HR}_a(t)$ et *LWA_{ia}* celui de $HR_{ia}(t)$.

Les coefficients de régression sont estimés par maximisation de la vraisemblance partielle du modèle de Cox ; ces estimations sont donc identiques à celles obtenues avec un modèle de Cox, réalisé sous l'hypothèse d'indépendance des délais de survie

à l'intérieur d'une même paire. Lee *et al.* [45] ont montré que, en cas de données censurées corrélées, un modèle de Cox fournit des estimateurs des coefficients de régression convergents et asymptotiquement normaux. Cependant, l'estimateur correspondant de variance-covariance du modèle de Cox n'est plus valide en raison de la dépendance intra-paire : on le nomme d'ailleurs estimateur naïf. Lee *et al.* [45] proposent donc d'utiliser un estimateur corrigé et dit robuste de la matrice de variance-covariance, afin de prendre en compte la possible corrélation des observations intra-paire. La différence entre la variance naïve du modèle de Cox et la variance robuste du *LWA* donne une interprétation qualitative de la dépendance qui peut exister entre les données. Ainsi, entre le modèle de Cox et le modèle *LWA*, seule la variance des estimateurs change afin d'éviter des conclusions erronées.

Techniquement, quelle que soit la méthode d'appariement, le modèle *LWA* ne censure pas la paire quand l'un des sujets est censuré ou subit l'événement d'intérêt. Contrairement au modèle *HP*, il laisse chaque sujet i de la paire P_j être suivi jusqu'à son temps de censure ou son temps d'événement d'intérêt. En effet, avec *LWA*, chaque sujet de chaque paire contribue au calcul de la log-vraisemblance à leur temps de participation, si ces temps sont des temps d'événements, si ce sont des temps de censure, le sujet disparaît ensuite du nombre de sujet à risque. Avec *LWA*, ce sont les sujets et non les paires, qui contribuent au calcul de la log-vraisemblance. Ainsi on définit pour chaque sujet i de la paire P_j : $P_i(t) = j$ si $i \in P_j$ et $t \in [t_{E_j}; t_i]$, ou $P_i(t) = 0$ sinon.

Ce modèle est implémenté dans le logiciel *R*, grâce à la fonction *coxph*, en incluant le paramètre $\gamma(t)$ dans le modèle ainsi que le terme « *cluster(P_i(t))* » avec les autres variables explicatives Z .

Pour ces deux modèles semi-paramétriques, l'Hypothèse des Hasards Proportionnels (*HHP*) est évaluée par le test de Harrel basé sur les résidus de Schoenfeld. Le possible effet dépendant du temps de l'exposition est pris en compte en estimant l'effet constant sur des intervalles de temps choisis *a posteriori* afin d'avoir le même nombre d'événements d'intérêt au sein de chacun de ces intervalles, et non par une fonction du temps spécifique.

Il faut noter que la combinaison Méthode 1 (méthode *a posteriori* de création des paires) et modèle *HP* fournit une estimation identique de $\overline{HR}(t)$, que l'exposition soit ou non considérée comme une variable dont la valeur dépend du temps, alors que ce n'est pas le cas avec le modèle *LWA* associé à cette même méthode. En effet, avec le modèle *HP*, chaque paire n'est plus à risque au-delà du premier temps de participation de l'un des sujets, que ce temps soit un temps d'événement d'intérêt ou un temps de censure. De plus, seules les paires dont le premier temps de participation sont des temps d'événements d'intérêt contribuent au calcul de la log-vraisemblance et donc à l'estimation du coefficient ; si le premier temps est un temps de censure, la paire disparaît à ce temps-là du nombre de sujets à risque. Avec le modèle *LWA*, chaque sujet de chaque paire contribue au calcul de la log-vraisemblance à leur temps de participation, si ces temps sont des temps d'événements, si ce sont des temps de censure, le sujet disparaît ensuite du nombre de sujet à risque. *HP* stratifie sur les paires donc ce sont les paires qui contribuent au calcul de la log-vraisemblance, tandis qu'avec *LWA*, ce sont les sujets qui contribuent à ce calcul.

Le Tableau 2.1 présente tous les modèles en fonction de l'ajustement ou non sur les variables d'appariement, et en fonction de la méthode de création des paires.

TABLEAU 2.1 – Estimations des $\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i)$ avec les modèles *HP* et *LWA* selon l'ajustement sur les variables et les méthodes de création des paires, associées au *HR* à estimer. $\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i)$ est la fonction de risque instantané de survenue de l'événement pour la paire P_j , composée du sujet exposé j et du sujet non-exposé $i(j)$ appariés sur les variables \mathbf{Z}_i .

Variable d'Exposition	HP $\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i)$	Modèles <i>LWA</i> $\lambda_i(t, \mathbf{Z}_i)$	<i>HR</i> (t)
Valeur dépendante du temps et pas d'effet dépendant du temps Avec ajustement sur les Z et avec interaction	$\lambda_{0i(j)}(t) \exp(\gamma E_i(t))$	$\lambda_0(t) \exp(\gamma E_i(t))$ $\lambda_0(t) \exp(\gamma E_i(t) + \beta' \mathbf{Z}_i)$ $\lambda_0(t) \exp(\gamma E_i(t) + \beta' \mathbf{Z}_i + \alpha' \mathbf{Z}_i E_i(t))$	\overline{HR} \overline{HR}_a HR_{ia}
Valeur dépendante du temps et effet dépendant du temps Avec ajustement sur les Z et avec interaction	$\lambda_{0i(j)}(t) \exp(\gamma(t) E_i(t))$	$\lambda_0(t) \exp(\gamma(t) E_i(t))$ $\lambda_0(t) \exp(\gamma(t) E_i(t) + \beta' \mathbf{Z}_i)$ $\lambda_0(t) \exp(\gamma(t) E_i(t) + \beta' \mathbf{Z}_i + \alpha' \mathbf{Z}_i E_i(t))$	$\overline{HR}(t)$ $\overline{HR}_a(t)$ $HR_{ia}(t)$

2 Etude de Simulations

L'objectif principal de l'étude des simulations est d'évaluer les performances des modèles *HP* et *LWA*, dans l'estimation de l'effet de l'exposition $HR(t)$, défini par $exp(\gamma(t))$, dans un contexte de données censurées appariées où les paires sont désignées selon les deux méthodes de création de paires décrites précédemment. L'objectif est de proposer l'association la plus pertinente entre méthode de création de paires et modèle de régression.

Pour obtenir des données de survie corrélées, nous avons tout d'abord simulé des données de cohorte.

2.1 Modèles de simulations

2.1.1 Simulation des données de cohorte - Procédure et scénarii choisis

Un modèle « illness-death » a été simulé selon le même processus que celui simulé dans la première partie à la Section 2 du Chapitre 1.

Ici, contrairement aux simulations de la première Partie, chaque sujet i est caractérisé par un profil pronostique au travers du vecteur \mathbf{Z} , qui correspond, dans ces simulations, à trois variables binaires Z_k ($k = 1, 2$ ou 3). Au temps $t = 0$, il y a $2^3 = 8$ profils possibles de \mathbf{Z} .

Le modèle de simulation inclut (i) le choix de la fonction de risque instantané moyen $\lambda_{uv}(t, \mathbf{Z} = \bar{\mathbf{Z}})$ pour chacune des trois transitions $u \rightarrow v$, (ii) le choix des effets des Z_k , $\exp(\beta_{uvk})$, pour chacune des transitions, à savoir

$$\lambda_{uv}(t, Z_k) = \lambda_{uv,0}(t) \exp(\beta_{uv1}(Z_1 - \bar{Z}_1) + \beta_{uv2}(Z_2 - \bar{Z}_2) + \beta_{uv3}(Z_3 - \bar{Z}_3))$$

et (iii) le choix du taux de censure.

Pour (i), une fonction de risque instantané moyenne, $\lambda_{uv}(t, \mathbf{Z} = \bar{\mathbf{Z}})$, a été simulée pour chacune des trois transitions. Le Tableau 1.1 fournit les distributions de survie utilisées pour chacune des trois transitions constituant les cinq configurations différentes de $HR(t)$ à savoir : deux constantes, une croissante, une décroissante et

une croissante puis décroissante.

Pour (ii), différentes valeurs sont choisies pour β_{uvk} . Nous considérons le profil $\mathbf{Z} = (0, 0, 0)$ au temps $t = 0$ comme le profil de meilleur pronostic ; le profil $\mathbf{Z} = (1, 1, 1)$ a le pire pronostic, et les 6 autres un pronostic intermédiaire. Afin de simuler une situation avec un « healthy bias », où les sujets avec un bon ou relativement bon profil pronostic sont plus susceptibles de passer dans l'Etat 2 et d'être donc sujets à risque dans la transition $2 \rightarrow 3$, des valeurs négatives sont fixées pour $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$. Seuls β_{13} et β_{23} ont d'autres valeurs possibles qui sont les suivantes : $(-0.2, -0.4, -0.8)$, $(+0.2, +0.4, +0.8)$, $(-0.1, -0.2, -0.4)$ et $(+0.1, +0.2, +0.4)$; toutes les valeurs choisies pour β_{uvk} sont considérées comme cliniquement pertinentes [16]. Dix scénarii ont été réalisés pour β_{uvk} au sein de chacune des cinq configurations de $HR(t)$ et on obtient 50 situations différentes.

Enfin, pour (iii), les 50 situations précédentes ont d'abord été réalisées sans censure. Pour minimiser les temps de simulations, deux niveaux de censure uniforme indépendante ont été programmés uniquement pour le scénario de β_{uvk} suivant : $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$; et ils ont été appliqués à chacune des cinq configurations de $HR(t)$. Ceci conduit donc à 10 situations supplémentaires (cinq configurations de $HR(t)$ avec deux niveaux de censure) pour ce scénario choisi de β_{uvk} . Le temps maximum d'événement t_{\max} est fixé à 1000. La première distribution pour le délai de censure C est uniforme sur l'intervalle $[0; t_{\max}]$, et la seconde uniforme sur l'intervalle $[0; 2t_{\max}]$; donc le temps maximum de censure est $C_{\max} = +\infty, t_{\max}$ ou $2t_{\max}$. Le niveau de censure global est plus élevé avec le premier niveau de censure, mais dépend aussi de la configuration de $HR(t)$. Au total nous avons 50 situations sans censure et 10 avec censure.

Pour chacune des 60 situations, 1000 jeux de données différents ont été simulés avec une taille d'échantillon de 2000 sujets. Au temps $t = 0$, ces 2000 sujets sont également répartis entre les 8 profils \mathbf{Z} . Au temps $t > 0$, les 250 sujets des 8 profils différents seront divisés parmi les trois transitions, et l'effectif de chacun de ces profils changera au cours du temps dans les trois transitions et différemment selon les configurations de $HR(t)$.

L'effet moyen de l'exposition $HR(t)$ est calculé sans et avec ajustement sur les variables d'appariement et noté respectivement $\overline{HR}(t)$ et $\overline{HR}_a(t)$. $HR_{ia}(t)$ est celui estimé au sein de chaque profil \mathbf{Z} . Toutes ces valeurs théoriques de $HR(t)$ ont été calculées exactement ($\overline{HR}(t)$ et $HR_{ia}(t)$) ou approximativement ($\overline{HR}_a(t)$) sur les cohortes de données simulées (Voir Annexes A et B).

A partir des données censurées corrélées, les modèles HP et LWA_u sont tous les deux supposés donner $\overline{HR}(t)$ (en considérant, chacun, différentes hypothèses), et ce sont donc les deux seuls modèles à pouvoir être comparés ; le modèle LWA_a fournit aussi une estimation de $\overline{HR}_a(t)$, tandis que LWA_{ia} permet d'estimer $HR_{ia}(t)$ dans chacun des profils \mathbf{Z} (Tableau 2.1).

Comme l'effet de l'exposition est considéré changer au cours du temps pour trois des cinq configurations, son estimation est évaluée par intervalles de temps spécifiés *a posteriori* afin d'avoir le même nombre d'événements finaux au sein de chacun de ces intervalles.

2.1.2 Méthodes d'appariement - Création de données corrélées censurées à partir des données de cohorte

Pour chacun des jeux de données, les deux méthodes de création de paires présentées en Section 1.1 du Chapitre 2 sont appliquées.

Pour les deux méthodes, les deux sujets de chaque paire sont appariés selon les trois variables Z_k . Les non exposés doivent être indemnes d'évolution de la maladie dans un délai supérieur ou égal au temps de survenue de l'exposition chez le sujet exposé.

Ainsi à partir des 2000 sujets simulés dans chaque jeu de données de cohorte, également répartis dans les 8 profils pronostiques \mathbf{Z} , nous obtenons un nombre de paires inférieur ou égal au nombre de sujets dans l'Etat 2 (c'est-à-dire l'exposition). Ce dernier dépend lui-même de la situation simulée, résultant de la configuration de $HR(t)$, du scénario pour β_{uvk} et du pourcentage de censure.

2.1.3 Critères statistiques utilisés pour comparer les performances des différents estimateurs

Pour évaluer les performances de la combinaison Méthode-Modèle dans l'estimation de $HR(t)$, le biais et le $REQM$ des estimations présentées précédemment sont calculés comme dans la première approche. Pour estimer un effet $HR(t)$ dépendant du temps, l'intervalle de temps $[0 - t_{\max}]$ est divisé en L intervalles de temps définis *a posteriori*, selon la configuration de $HR(t)$; et dans chacun de ces intervalles, HR est estimé par chacun des modèles et sa valeur théorique est calculée (Voir Annexes A et B).

Le profil \mathbf{Z} est indicé par w , $w = 1$ à 8 , et noté $\mathbf{Z}^{(w)}$ avec :

$$\begin{array}{ll} w = 1 \text{ quand } \mathbf{Z}' = (0, 0, 0), & w = 5 \text{ quand } \mathbf{Z}' = (1, 0, 0), \\ w = 2 \text{ quand } \mathbf{Z}' = (0, 0, 1), & w = 6 \text{ quand } \mathbf{Z}' = (1, 0, 1), \\ w = 3 \text{ quand } \mathbf{Z}' = (0, 1, 0), & w = 7 \text{ quand } \mathbf{Z}' = (1, 1, 0), \\ w = 4 \text{ quand } \mathbf{Z}' = (0, 1, 1), & w = 8 \text{ quand } \mathbf{Z}' = (1, 1, 1). \end{array}$$

S'il n'y a aucune interaction ni aucun effet dépendant du temps, seul γ_s est estimé; il correspond à l'estimation de γ réalisée dans le $s^{\text{ième}}$ jeu de simulation au sein d'une même configuration de $HR(t)$.

S'il existe une interaction et aucun effet dépendant du temps, une estimation est obtenue pour chacun des 8 profils pronostiques \mathbf{Z} ; elle est exprimée par $\hat{\gamma}_s + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_s' \mathbf{Z}$.

S'il n'existe aucune interaction mais un effet dépendant du temps, nous obtenons une estimation pour chaque intervalle de temps I_l qui est notée $\hat{\gamma}_{sl}$.

S'il existe une interaction et un effet dépendant du temps, $8 \times L$ estimations sont obtenues et chacune s'exprime par $\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_{sl}' \mathbf{Z}$.

Dans le cas de la présence d'une interaction et d'un effet dépendant du temps, le biais est estimé sur les 1000 simulations comme suit,

$$b_{l\mathbf{Z}^{(w)}} = \frac{1}{1000} \sum_{s=1}^{1000} (\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_{sl}' \mathbf{Z}) - (\gamma_l + \boldsymbol{\alpha}_l' \mathbf{Z}) = \overline{\hat{\gamma}_l + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_l' \mathbf{Z}} - (\gamma_l + \boldsymbol{\alpha}_l' \mathbf{Z}),$$

et

$$REQM_{l\mathbf{Z}^{(w)}} = \sqrt{b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}^2 + V(\hat{\gamma}_l + \hat{\boldsymbol{\alpha}}_l' \mathbf{Z})},$$

où $\overline{\gamma_l + \alpha_{lw}}$ est la moyenne et $V(\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}_{lw})$ la variance empirique des 1000 paramètres estimés $\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\alpha}_{slw}$:

$$V(\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z}) = \frac{1}{(1000 - 1)} \left[\sum_{s=1}^{1000} (\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\alpha}'_{sl} \mathbf{Z})^2 - \frac{[\sum_{s=1}^{1000} (\hat{\gamma}_{sl} + \hat{\alpha}'_{sl} \mathbf{Z})]^2}{1000} \right].$$

Pour comparer les différentes combinaisons Méthode-Modèle, le biais est moyenné sur tous les profils ($b_{l\bullet}$) ou sur tous les intervalles de temps ($b_{\bullet \mathbf{Z}^{(w)}}$) ou sur les deux ($b_{\bullet\bullet}$) :

$$\begin{aligned} b_{l\bullet} &= \frac{1}{8} \sum_{w=1}^8 b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}, \\ b_{\bullet \mathbf{Z}^{(w)}} &= \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}, \\ b_{\bullet\bullet} &= \frac{1}{8} \sum_{w=1}^8 b_{\bullet \mathbf{Z}^{(w)}}. \end{aligned}$$

Les *REQMs* associés sont donnés par

$$\begin{aligned} REQM_{l\bullet} &= \sqrt{\frac{1}{8} \sum_{w=1}^8 b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}^2 + V(\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z})}, \\ REQM_{\bullet \mathbf{Z}^{(w)}} &= \sqrt{\frac{1}{L} \sum_{l=1}^L b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}^2 + V(\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z})}, \\ REQM_{\bullet\bullet} &= \sqrt{\frac{1}{8} \sum_{w=1}^8 \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L b_{l\mathbf{Z}^{(w)}}^2 + V(\hat{\gamma}_l + \hat{\alpha}'_l \mathbf{Z})}. \end{aligned}$$

A noter que si l'effet de l'exposition ne dépend pas du temps, alors $L = 1$. S'il n'existe aucune interaction entre l'exposition et les profils pronostiques, alors $\alpha = 0$.

2.2 Résultats

Nous étudions le nombre de paires créées par chacune des deux méthodes ainsi que le biais et le *REQM* de l'estimateur de $HR(t)$ pour chacun des modèles et selon

les deux méthodes d'appariement. De plus l'apparition au cours du temps des paires parfaites ou imparfaites est analysée par profil pronostique.

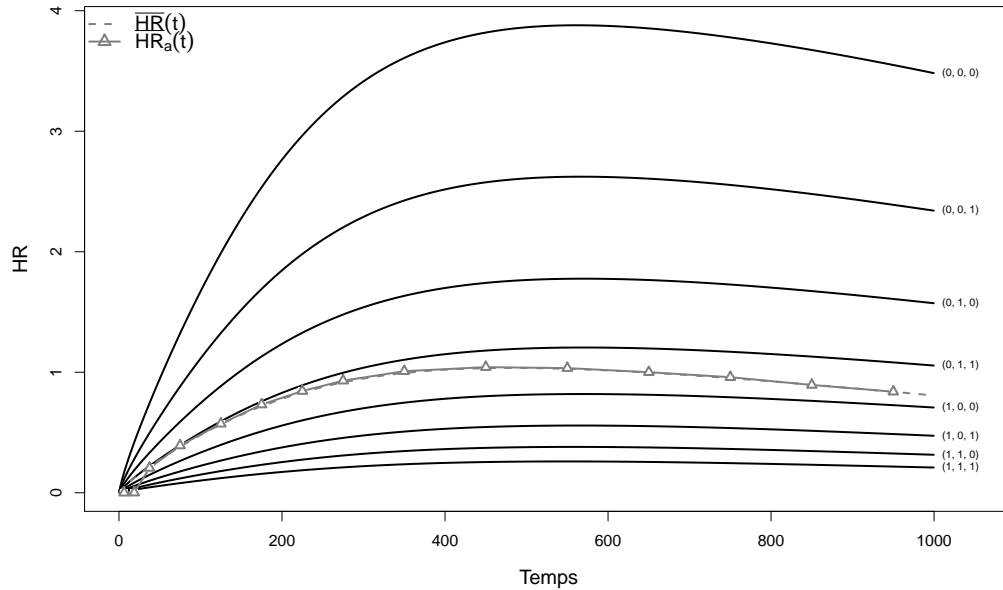


FIG. 2.1 – Configuration de $HR(t)$ choisie. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$. Cette figure présente les estimations théoriques de $\overline{HR}(t)$, $\overline{HR}_a(t)$ et $HR_{ia}(t)$ dans chacun des huit profils pronostiques.

Une seule situation particulière parmi les 60 simulées sera décrite. La Figure 2.1 représente la configuration de $HR(t)$ croissante et décroissante, pour chaque profil ($HR_i(t)$) et en moyenne ($\overline{HR}(t)$ et $\overline{HR}_a(t)$), sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$. Dans cette situation particulière, avec un « healthy bias » du fait des valeurs négatives des β_{12} , la Figure 2.1 montre globalement trois niveaux différents de l'effet de l'exposition : un effet péjoratif dans les trois meilleurs profils pronostiques ($\mathbf{Z}' \in \{(0, 0, 0), (0, 0, 1), (0, 1, 0)\}$), aucun effet dans le profil pronostique intermédiaire ($\mathbf{Z}' \in \{(0, 1, 1)\}$) et un effet protecteur dans les quatre derniers profils pronostiques ($\mathbf{Z}' \in \{(1, 0, 0), (1, 0, 1), (1, 1, 0), (1, 1, 1)\}$). Avec $\beta_{23} = -\beta_{13}$, nous forçons une interaction entre le vecteur \mathbf{Z} et l'exposition. Il faut noter que cette configuration particulière choisie, où $\beta_{23} = -\beta_{13}$, $\overline{HR}(t) \simeq$

$\overline{HR}_a(t)$ et leurs valeurs sont tellement proches que l'on ne peut pas voir la différence entre ces deux paramètres sur la Figure 2.1.

2.2.1 Nombre de paires

Au sein de chaque profil, le nombre maximum de paires est déterminé par le nombre de sujets exposés. Avec la Méthode 1, ce nombre est aussi limité par le nombre de sujets non-exposés « parfaits », c'est-à-dire qui ne seraient jamais exposés, mais pas avec la Méthode 2 puisque l'échantillon de sujets non-exposés éligibles est composé de sujets non-exposés « parfaits » et « imparfaits ». La différence du nombre de paires entre ces deux méthodes dépend du nombre d'expositions : plus ce dernier est élevé, plus la différence est importante. La Figure 2.2 représente la distribution du nombre de paires selon les profils et la méthode de création des paires : la médiane du nombre de paires avec la Méthode 2 est toujours supérieure ou égale à celle avec la Méthode 1.

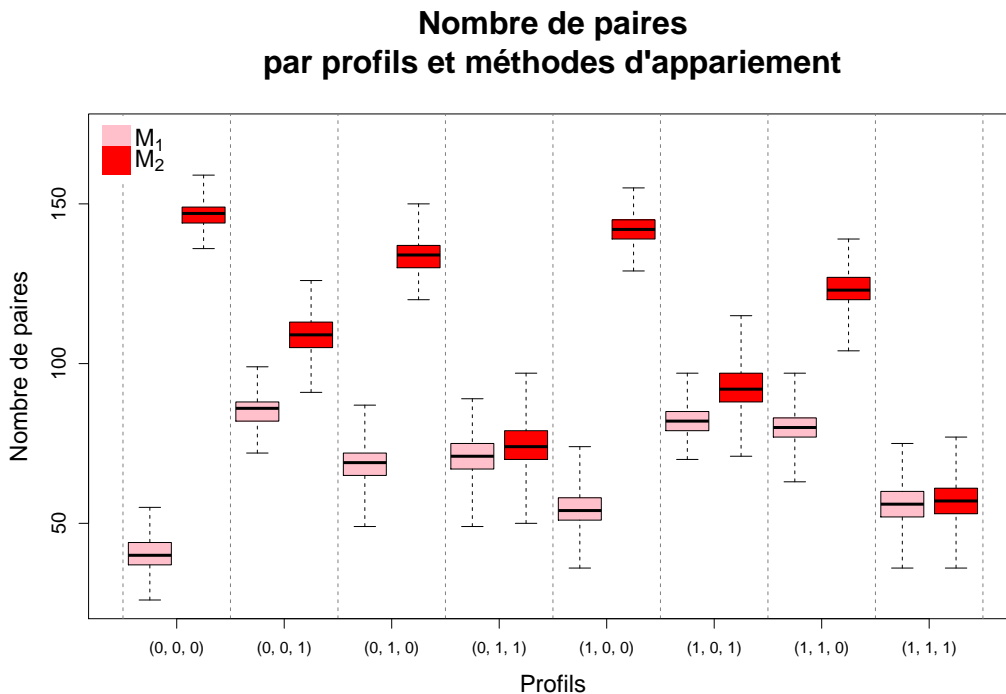


FIG. 2.2 – Nombre de paires. Distribution du nombre de paires selon les profils et les Méthodes M_1 et M_2 d'appariement. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Une différence relative (DR) du nombre de paires entre les deux méthodes a été calculée et définie comme,

$$DR = \frac{\text{Nombre de paires avec la Méthode 2} - \text{Nombre de paires avec la Méthode 1}}{\text{Nombre de paires avec la Méthode 1}}.$$

Une DR est calculée au sein des 1000 itérations de la situation particulière choisie et définie plus haut, et la médiane est égale à +55% (range, +23% à +220%).

La Figure 2.3 représente la médiane du nombre de sujets appartenant aux 3 groupes possibles à chaque temps t , calculée sur les 1000 itérations de la situation proposée et sur les données appariées par la Méthode 2 : le groupe des sujets exposés (ligne verte pleine), le groupe des sujets non-exposés qui ne connaîtront jamais l'exposition (ligne rouge pleine) et le groupe des sujets non-exposés qui subiront l'exposition (ligne bleue pleine). La ligne verte verticale en pointillés représente le temps de la première exposition, soit le délai d'apparition de la première paire ; la ligne bleue verticale en pointillés correspond au délai de création de la dernière paire parfaite, et la ligne rouge en pointillés correspond au délai de création de la dernière paire imparfaite. Plus le ratio $\lambda_{12}(t)/\lambda_{13}(t)$ est élevé, plus le nombre de paires imparfaites est grand, et donc plus la probabilité qu'un sujet exposé appartienne à une paire imparfaite est élevée. Le Tableau 2.2 fournit la proportion de paires imparfaites parmi toutes les paires, qui est estimée sur les 1000 jeux de données simulés de notre situation particulière. Elle est égale à 81% dans le profil de bon pronostic $\mathbf{Z}' = (0, 0, 0)$, et décroît à 54%, 44% et 20% dans les profils $\mathbf{Z}' = (1, 1, 0)$, $\mathbf{Z}' = (0, 0, 1)$ et $\mathbf{Z}' = (1, 1, 1)$ respectivement. De plus, plus le ratio $\lambda_{12}(t)/\lambda_{13}(t)$ est élevé, plus la création des paires s'interrompt rapidement. Après la dernière ligne en pointillés (bleue ou rouge, selon le profil \mathbf{Z}), les sujets exposés ne sont plus susceptibles d'être appariés avec un sujet non-exposé, car il n'y a plus de sujets non-exposés disponibles ; la création de paires s'arrête à un temps qui augmente graduellement de $\mathbf{Z}' = (0, 0, 0)$ à $\mathbf{Z}' = (1, 1, 1)$. Par exemple, ceci est illustré dans la Figure 2.3A pour le profil $\mathbf{Z}' = (0, 0, 0)$ où 82% des sujets connaîtront l'exposition : au temps de la première exposition (ligne verticale verte en pointillés), le sujet exposé est susceptible d'être apparié avec une plus grande probabilité à un sujet non-exposé imparfait,

plutôt qu'à un sujet non-exposé parfait. Cet échantillon de sujets non-exposés diminue au cours du temps, car chacun d'entre eux a été apparié avec un sujet exposé jusqu'à la ligne bleue en pointillés, quand plus aucun sujet non-exposé n'est disponible, tandis que des nouveaux sujets exposés, appartenant précédemment à une paire comme sujet non-exposé, apparaissent. Ce dernier échantillon de sujets exposés augmente et aucun d'eux n'est susceptible d'être apparié car il n'y a plus aucun sujet non-exposé.

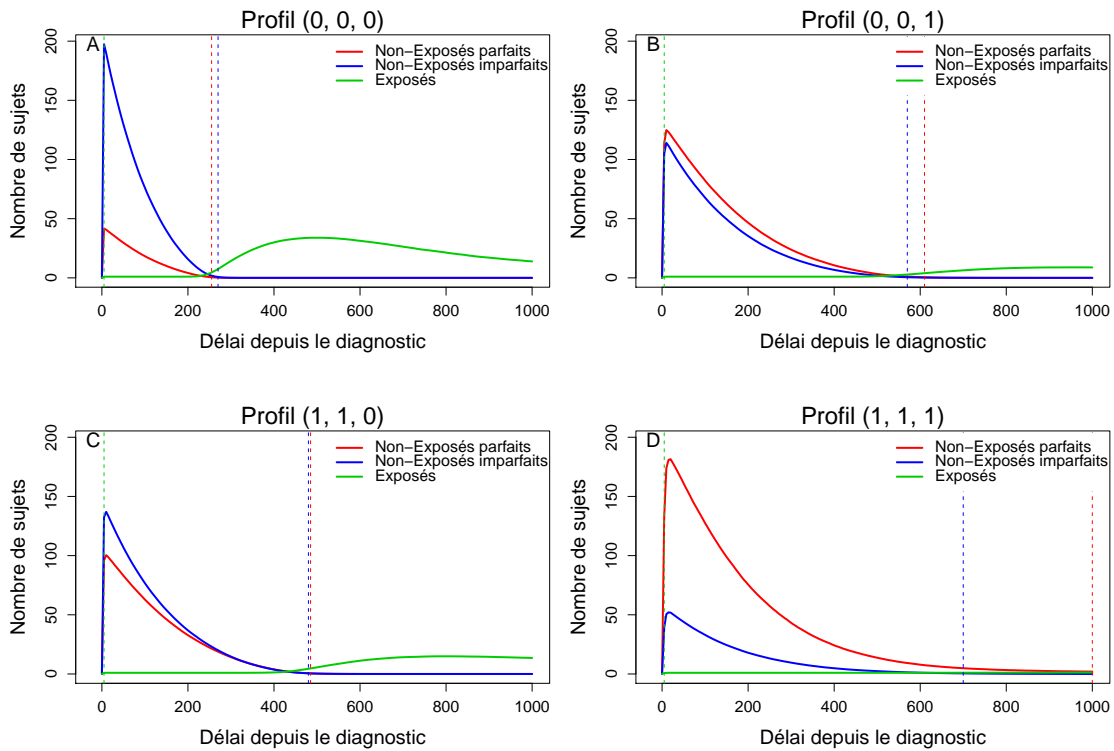


FIG. 2.3 – Nombre de sujets dans les trois groupes possibles. Nombre de sujets appartenant aux trois groupes à chaque temps t : le groupe des sujets exposés (ligne verte pleine), le groupe des sujets non-exposés qui ne connaîtront jamais l'exposition (ligne rouge pleine) et le groupe des sujets non-exposés qui connaîtront l'exposition (ligne bleue pleine) au cours du suivi. La ligne verticale verte en pointillés représente le temps de la première exposition, soit le temps d'apparition de la première paire ; la ligne verticale bleue en pointillés correspond au temps de création de la dernière paire parfaite et la ligne rouge verticale en pointillés au temps de création de la dernière paire imparfaite. Ces résultats sont obtenus avec la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Pour un même niveau du ratio $\lambda_{12}(t)/\lambda_{13}(t)$, la valeur de DR est plus ou moins élevée selon le pourcentage de censure : plus ce pourcentage est élevé, plus le nombre d'exposition et donc la valeur de DR sont faibles.

2.2.2 Biais et EQM

Les graphes de la Figure 2.4 représentent l'estimation de l'exposition selon les Méthodes 1 et 2, et selon les modèles HP (estimation de $\overline{HR}(t)$), LWA_u (estimation de $\overline{HR}(t)$), LWA_a (estimation de $\overline{HR}_a(t)$) et LWA_{ia} (estimation de $HR_{ia}(t)$). Les biais $b_{l\bullet}$ et $b_{\bullet\bullet}$ ainsi que $REQM_{l\bullet}$ et $REQM_{\bullet\bullet}$ sont donnés pour les estimations issues de chacun des quatre modèles et selon les deux Méthodes. Le Tableau 2.2 fournit le biais $b_{\bullet Z(w)}$ et le $REQM_{\bullet Z(w)}$ pour le modèle LWA_{ia} , le nombre moyen de paires et le pourcentage d'exposition au sein de chaque profil pronostique et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Avec la Méthode 1, l'estimation de $\overline{HR}(t)$ est biaisée avec HP et LWA_u , mais elle l'est plus avec HP qu'avec LWA_u ; l'estimation de $\overline{HR}_a(t)$ est biaisée avec LWA_a . Quel que soit le modèle utilisé, $\overline{HR}(t)$ (HP , LWA_u) et $\overline{HR}_a(t)$ (LWA_a) sont sous-estimés, c'est-à-dire qu'un effet pronostique péjoratif tend à être ignoré et une absence d'effet tend à devenir un effet protecteur. Dans chaque profil Z , LWA_{ia} sous-estime toujours très largement $HR_{ia}(t)$ (Figure 2.4).

La moyenne globale du biais $b_{\bullet\bullet}$ est égale à -0.77, -0.61, -0.58 et -0.52, avec respectivement les modèles HP , LWA_u , LWA_a et LWA_{ia} ; et le $REQM_{\bullet\bullet}$ est égal à 0.88, 0.65, 0.62 et 1.06 avec respectivement les modèles HP , LWA_u , LWA_a et LWA_{ia} (Figure 2.4). Les biais et les $REQM$ sont donnés par profil pronostique dans le Tableau 2.2.

Avec la Méthode 2, le modèle HP donne une estimation plus petite de $\overline{HR}(t)$ que le modèle LWA_u , mais ces estimations sont toutes les deux biaisées. LWA_a fournit une estimation biaisée de $\overline{HR}_a(t)$. Les estimations de ces trois modèles sont légèrement sur- ou sous-estimées selon le temps d'estimation, mais beaucoup moins que celles estimées sur des données corrélées obtenues avec la Méthode 1. Le graphe D de la Figure 2.4 représente les $HR_{ia}(t)$ estimés par LWA_{ia} pour chaque profil

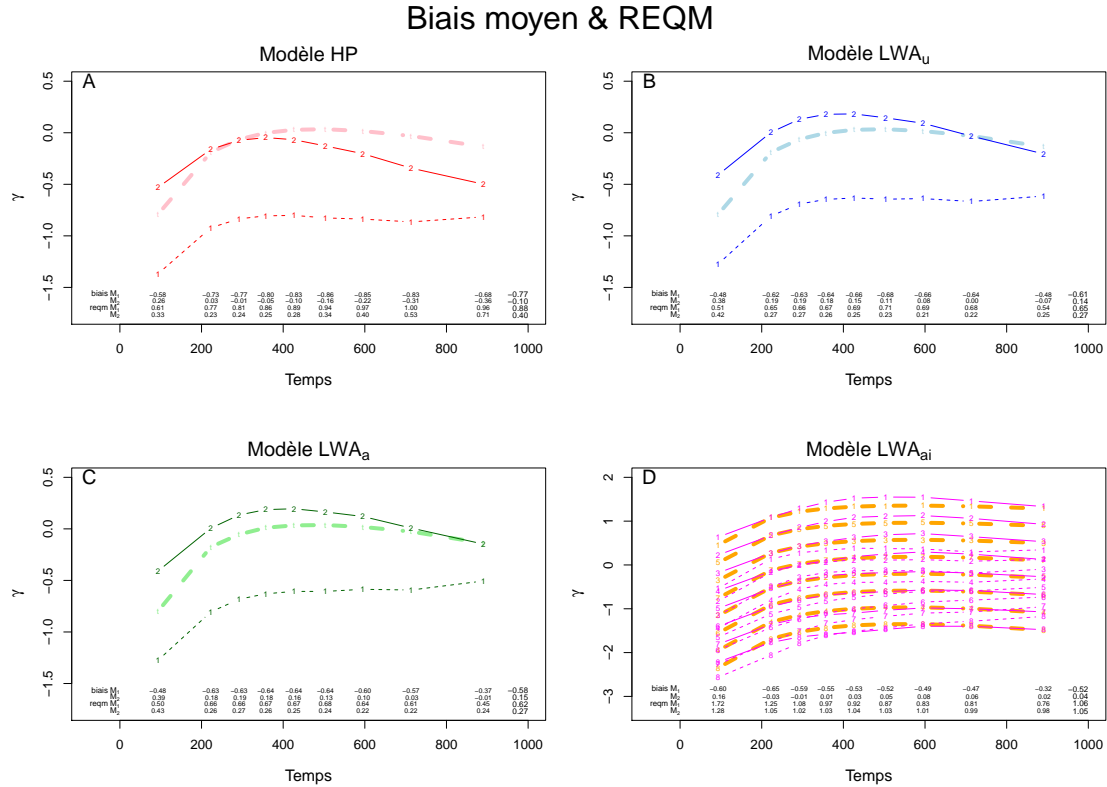


FIG. 2.4 – Estimation, Biais et $REQM$. Estimation de l'effet de l'exposition en fonction des Méthodes 1 et 2 et selon : (A) le modèle HP , (B) le modèle LWA_u , (C) le modèle LWA_a et (D) le modèle LWA_{ia} . Les lignes pleines fines, respectivement rouge, bleue et verte (Figures A, B and C) représentent la moyenne théorique de $\gamma(t)$; les lignes orange pleines et épaisses (Figure D) représentent la valeur théorique de $\gamma(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}$ au sein de chaque profil \mathbf{Z} . Les lignes fines, respectivement rouge, bleue et verte (Figures A, B and C), représentent $\gamma(t)$, estimé selon la Méthode 1 (lignes fines en pointillés) et la Méthode 2 (lignes épaisses en pointillés); et les lignes rouge fines (Figure D) représentent la valeur observée de $\gamma(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}$ au sein de chaque profil. Le biais et le $REQM$ moyens sont donnés pour chaque modèle : $b_{l\bullet}$, $b_{\bullet\bullet}$, $REQM_{l\bullet}$ et $REQM_{\bullet\bullet}$. Ces résultats sont obtenus avec la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

\mathbf{Z} . $HR_{ia}(t)$ est sur-estimé dans certains profils \mathbf{Z} , à savoir dans les trois profils pronostiques, $\mathbf{Z}' \in \{(0, 0, 0), (0, 0, 1), (0, 1, 0)\}$, où le ratio $\lambda_{12}(t)/\lambda_{13}(t)$ est élevé et donc, la proportion de paires « imparfaites » est elle aussi élevée. La moyenne globale du biais $b_{\bullet\bullet}$ est égale à $-0.10, 0.14, 0.15$ et 0.04 avec respectivement les modèles HP, LWA_u, LWA_a et LWA_{ia} ; et $REQM_{\bullet\bullet}$ est égal à $0.40, 0.27, 0.27$ et 1.05 avec respectivement les modèles HP, LWA_u, LWA_a et LWA_{ia} (Figure 2.4). Les biais et $REQM$ sont relativement acceptables et beaucoup plus faibles qu'avec

la Méthode 1, sauf pour le *REQM* obtenu avec le modèle LWA_{ia} . Le Tableau 2.2 montre plus spécifiquement les biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$, avec le pourcentage de paires imparfaites, selon le profil pronostique : plus le pourcentage de paires imparfaites est grand, plus les biais et *REQM* sont élevés.

Toutes les conclusions concernant les analyses faites sur des données corrélées issues de la Méthode 1 sont les mêmes pour les 5 configurations de $HR(t)$ simulées et pour toutes les valeurs de triplets β_{uvw} (Voir Annexe D). Les biais de $\overline{HR}(t)$, $\overline{HR}_a(t)$ et $HR_{ia}(t)$ sont toujours très élevés, mais plus ou moins selon la configuration de $HR(t)$ et les scénarii des β_{uvw} . Toutes les conclusions concernant les analyses faites sur des données corrélées issues de la Méthode 2 sont valables pour toutes les configurations de $HR(t)$ et pour toutes les valeurs des triplets β_{uvw} choisies (Voir Annexe D). Dans les configurations sans interaction, c'est-à-dire où $\beta_{23} = \beta_{13}$, les modèles *HP* et LWA_u sont appropriés en terme de biais et *REQM* pour estimer $\overline{HR}(t)$, sachant que dans la plupart des scénarii LWA_u est beaucoup moins biaisé que *HP*. Dans certaines configurations, où la proportion du profil avec le plus bas $HR_{ia}(t)$ est le profil le plus représenté, menant ainsi à un faible $\overline{HR}(t)$, *HP* est meilleur que LWA_u . LWA_a est le seul modèle à appliquer pour estimer $\overline{HR}_a(t)$ et il mène à des estimations très légèrement biaisées de $\overline{HR}_a(t)$. Dans les configurations avec interaction, c'est-à-dire où $\beta_{23} \neq \beta_{13}$, le modèle LWA_{ia} est le seul modèle approprié. Cependant, dans certaines configurations, LWA_{ia} fournit une estimation légèrement biaisée des $HR_{ia}(t)$ dans les profils extrêmes mais pas dans les profils intermédiaires. Parmi les 10 configurations avec censure, la valeur minimale du pourcentage de censure est 9% et la maximale est 48%. La censure ne modifie aucune des conclusions précédentes (Voir Annexe D). Les Figures 2.5, 2.6, 2.7 et 2.3 le prouvent pour la configuration croissante et décroissante étudiée avec le plus élevé des deux niveaux de censure proposé, et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

TABLEAU 2.2 – Résultats des simulations : biais $b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ta} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, pour chaque profil \mathbf{Z} et en moyenne, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	Méthode 1			Méthode 2			
		$b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$	$REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$	Nombre de paires	$b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$	$REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$	Nombre de paires	% de paires imparfaites
(0, 0, 0)	0.82	-0.97	1.05	40.26	0.13	0.32	146.88	0.81
(0, 0, 1)	0.48	-0.46	0.59	85.46	0.04	0.33	109.05	0.44
(0, 1, 0)	0.67	-0.70	0.79	68.82	0.08	0.31	133.47	0.64
(0, 1, 1)	0.30	-0.22	0.46	70.87	-0.03	0.36	74.07	0.26
(1, 0, 0)	0.76	-0.83	0.91	54.48	0.10	0.31	141.70	0.73
(1, 0, 1)	0.39	-0.34	0.51	82.27	0.007	0.34	92.61	0.35
(1, 1, 0)	0.58	-0.57	0.67	79.94	0.05	0.31	123.44	0.54
(1, 1, 1)	0.23	-0.09	0.46	56.15	-0.06	0.39	56.88	0.20

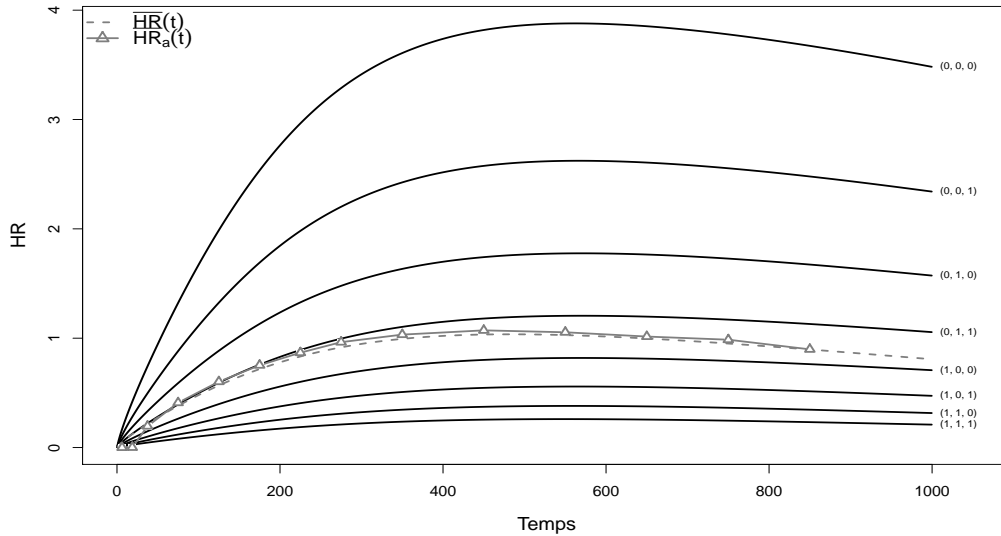


FIG. 2.5 – Configuration de $HR(t)$ choisie. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$. Cette figure présente les estimations théoriques de $\overline{HR}(t)$, $\overline{HR}_a(t)$ et $HR_{ia}(t)$ dans chacun des huit profils.

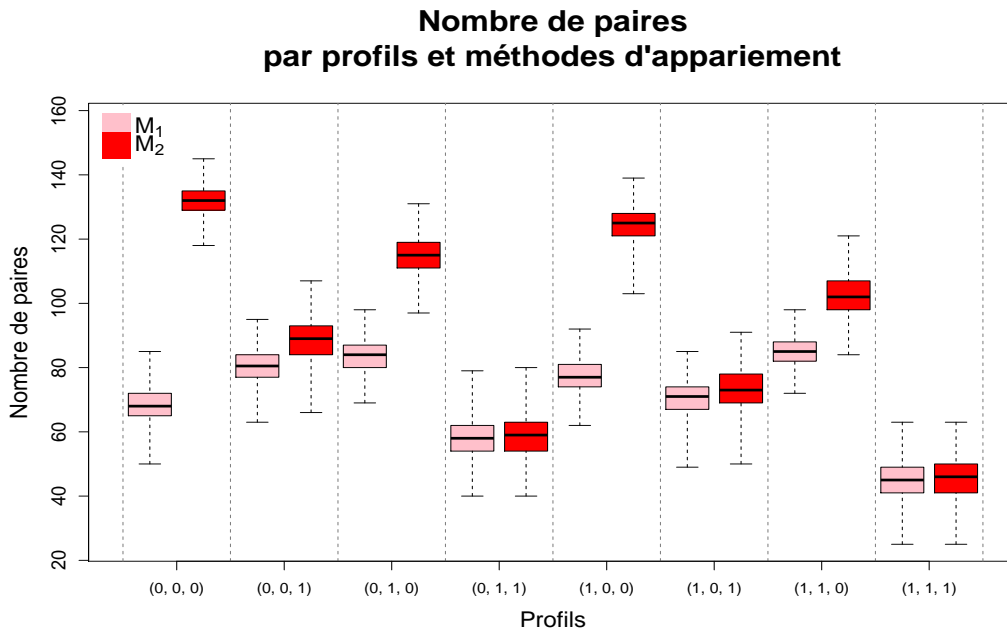


FIG. 2.6 – Nombre de paires. Distribution du nombre de paires selon les profils et les Méthodes M_1 et M_2 d'appariement. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

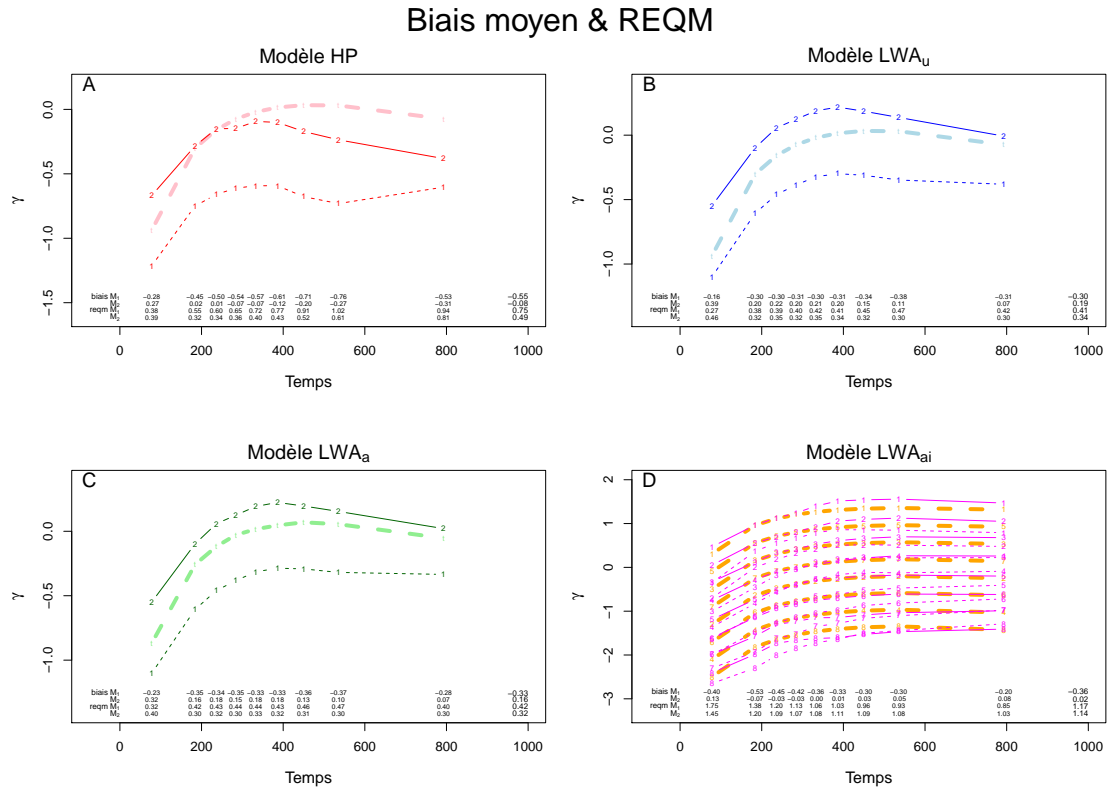


FIG. 2.7 – Estimation, Biais et *REQM*. Estimation de l'effet de l'exposition en fonction des Méthodes 1 et 2 et selon : (A) le modèle *HP*, (B) le modèle *LWA_u*, (C) le modèle *LWA_a* et (D) le modèle *LWA_{ai}*. Les lignes pleines fines, respectivement rouge, bleue et verte (Figures A, B and C) représentent la moyenne théorique de $\gamma(t)$; les lignes orange pleines et épaisses (Figure D) représentent la valeur théorique de $\gamma(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}$ au sein de chaque profil \mathbf{Z} . Les lignes fines, respectivement rouge, bleue et verte (Figures A, B and C), représentent $\gamma(t)$, estimé selon la Méthode 1 (lignes fines en pointillés) et la Méthode 2 (lignes épaisses en pointillés); et les lignes rouge fines (Figure D) représentent la valeur observée de $\gamma(t) + \alpha'(t) \mathbf{Z}$ au sein de chaque profil. Le biais et le *REQM* moyens sont donnés pour chaque modèle : $b_{l\bullet}$, $b_{\bullet\bullet}$, $REQM_{l\bullet}$ et $REQM_{\bullet\bullet}$. Ces résultats sont obtenus avec la configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

TABLEAU 2.3 – Résultats des simulations : biais $b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ta} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné. Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, pour chaque profil \mathbf{Z} et en moyenne, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	Méthode 1			Méthode 2			
		$b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$	$REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$	Nombre de paires	$b_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$	$REQM_{\bullet, \mathbf{Z}^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
(0, 0, 0)	0.83	-0.969	1.047	40.27	0.128	0.324	146.89	0.81
(0, 0, 1)	0.48	-0.466	0.589	85.44	0.039	0.330	109.03	0.44
(0, 1, 0)	0.67	-0.706	0.789	68.81	0.076	0.308	133.46	0.64
(0, 1, 1)	0.30	-0.216	0.465	70.86	-0.026	0.361	74.07	0.26
(1, 0, 0)	0.76	-0.834	0.912	54.45	0.103	0.312	141.72	0.73
(1, 0, 1)	0.39	-0.338	0.510	82.29	0.007	0.341	92.60	0.35
(1, 1, 0)	0.58	-0.574	0.670	79.95	0.048	0.310	123.43	0.54
(1, 1, 1)	0.23	-0.092	0.460	56.15	-0.061	0.387	56.87	0.20

Globalement, en terme de biais et de *REQM*, la Méthode 2 est plus performante que la Méthode 1 pour créer des paires, et *LWA_a* est le meilleur modèle pour toutes les situations excepté en cas d'interaction entre les variables d'appariement et l'exposition ($\beta_{23} \neq \beta_{13}$), où le modèle *LWA_{ia}* est plus approprié, même si les estimations de $HR_{ia}(t)$ ne sont pas uniformément non biaisées.

3 Application aux données réelles

3.1 Données - Appariement

Les données sont celles présentées précédemment dans la Section 3 de l'Introduction.

Les paires sont composées d'une patiente « avec grossesse » et d'une patiente « sans grossesse » et créées en utilisant les deux méthodes de création de paires. Les deux patientes sont appariées selon le niveau de gravité de leur cancer, défini par le profil pronostique clinique (*PPc*) au diagnostic et le statut des récepteurs hormonaux *RH* (positifs ou négatifs); elles ont aussi été appariées sur le traitement systémique administré : hormonothérapie (*HT*) prescrite ou non chez les patientes *RH+* (traitement non systématique à l'époque chez les patientes en pré-ménopause lors du diagnostic), et chimiothérapie administrée ou non avant et/ou après la chirurgie. Au sein de chaque paire, la patiente « sans grossesse » doit être indemne de toute évolution de la maladie durant un délai supérieur ou égal à celui entre le diagnostic et la grossesse de la patiente à qui elle est appariée.

L'effet de la grossesse est estimé globalement, avec ajustement ou non sur les variables d'appariement; et il est aussi estimé dans les six profils pronostiques au travers d'un ajustement sur l'interaction entre la grossesse et, les statuts *RH* et *PPc*. L'effet de la grossesse n'est ajusté ni sur le traitement par chimiothérapie, ni sur le traitement par hormonothérapie.

3.2 Résultats

Au vu des résultats des simulations, la Méthode 2 est la méthode de création de paires à appliquer sur les données de cohorte, pour créer des données censurées corrélées dont l'analyse devrait donner une estimation non biaisée, ou très peu, et précise de l'effet de la grossesse. Afin de pouvoir comparer les résultats avec ceux rencontrés dans la littérature [26; 28; 30; 32], la Méthode 1 associée au modèle *HP* est aussi utilisée.

Donc, tout d'abord, nous appliquons la combinaison Méthode 1 - Modèle *HP*. Ensuite les modèles *HP* et *LWA* avec la variable grossesse comme variable dont la valeur dépend du temps, sont appliqués sur des données censurées corrélées obtenues avec la Méthode 2. Avec *LWA*, l'estimation de $HR(t)$ est réalisée (i) sans ajustement sur les variables d'appariement (LWA_u estime $\overline{HR}(t)$), (ii) avec ajustement sur certaines variables d'appariement mais sans aucune interaction (LWA_a estime $\overline{HR}_a(t)$) et (iii) avec ajustement sur certaines variables d'appariement et sur l'interaction entre la grossesse et ces variables d'appariement (LWA_{ia} estime $HR_{ia}(t)$). L'hypothèse des hasards proportionnels est testée avec le test de Harrel sur les deux jeux de données censurées corrélées (respectivement obtenus avec les Méthodes 1 et 2), et avec chacun des modèles. Cette hypothèse n'est pas rejetée pour les variables grossesse et *RH* (contrairement à la première approche pour cette variable), donc aucun effet dépendant du temps n'est ajouté dans les modèles. La comparaison de l'effet de la grossesse à 1 est obtenue par le test de Wald en utilisant la variance appropriée pour chacun des modèles.

Parmi les 714 patientes de la cohorte, 69 femmes sont enceintes après le traitement de leur cancer. Il s'agit du nombre maximum de paires possibles avec la Méthode 1 et avec la Méthode 2 : toutes les patientes « avec grossesse » sont donc appariées. Ce résultat était attendu, compte tenu du faible nombre d'exposés (cas du profil (1, 1, 1) dans le Tableau 2.2). Toutefois, entre la Méthode 1 et la Méthode 2, les 69 paires ne sont pas exactement les mêmes, du fait du choix aléatoire du sujet non-exposé et de la possibilité de créer des paires imparfaites avec la Méthode 2 : seules 15 paires sont communes aux deux méthodes (21.7%). Par ailleurs, dans la Méthode 2, six paires sont imparfaites, ce qui représente une faible proportion

(8.7%). Parmi les 69 paires obtenues avec la Méthode 1, 31 patientes rechutent : 13 dans le groupe « avec grossesse » et 18 dans le groupe « sans grossesse ». Parmi les 69 paires obtenues avec la Méthode 2, 25 patientes ont un événement : les 13 mêmes dans le groupe « avec grossesse » et 11 dans le groupe « sans grossesse ». La patiente enceinte de l'une des paires imparfaites du profil « Mauvais PPc et $RH(+)$ » a rechuté ; il en est de même pour la patiente enceinte de l'une des paires imparfaites du profil « Mauvais PPc et $RH(-)$ » (astérisque dans le Tableau 2.4). La patiente enceinte, appartenant d'abord à une paire imparfaite, rechute après être devenue « l'exposée » d'une paire parfaite dans le profil « PPc intermédiaire et $RH(-)$ ». Parmi les 15 paires communes, on observe 10 rechutes chez les patientes enceintes et 9 chez celles n'ayant pas eu de grossesse. Le nombre de paires et le nombre de rechutes dans les groupes « grossesse » et « non grossesse » sont donnés dans le Tableau 2.4, selon les six profils et la méthode de création des paires ; le nombre de paires est divisé en paires imparfaites et parfaites pour la Méthode 2.

Le modèle HP appliqué avec la Méthode 1 donne les résultats suivants : $\exp(\gamma) = 0.50, CI_{95\%}[0.20 - 1.34]$, non significatif. Avec la Méthode 2, le modèle HP fournit une valeur plus proche de 1 qu'avec la Méthode 1, toujours non significative : $\exp(\gamma) = 1.17, CI_{95\%}[0.39 - 3.47]$. Au vu des résultats des simulations, on peut conclure que l'estimation de $\exp(\gamma)$ de $\overline{HR}(t)$ est largement sous-estimée avec le couple Méthode 1 – Modèle HP , et légèrement sous-estimée avec le couple Méthode 2 – Modèle HP . La différence des valeurs de $\exp(\gamma)$ estimées par le modèle HP entre ces deux méthodes et le sens de cette différence étaient attendus au vu des résultats des simulations. La combinaison Méthode 2 – Modèle LWA , sans ou avec ajustement sur les variables d'appariement (LWA_u et LWA_a), donnent des résultats similaires et toujours statistiquement non significatifs : respectivement, $\exp(\hat{\gamma}) = 1.07, CI_{95\%}[0.50 - 2.33]$ et $\exp(\hat{\gamma}) = 1.06, CI_{95\%}[0.49 - 2.31]$. La différence des valeurs de $\overline{HR}(t)$ estimées par les modèles HP et LWA_u ne semble pas statistiquement significative au vu des estimations et de leur intervalle de confiance à 95%. Dans un contexte de confusions liés au biais induit par le profil pronostique de la patiente, il est intéressant d'estimer l'effet propre de la grossesse post-traitement ; l'estimation de $\overline{HR}_a(t)$ est donc plus pertinente que celle de $\overline{HR}(t)$. Même si le

modèle LWA_{ia} ne montre pas une interaction statistiquement significative entre les variables d'appariement et la grossesse, à cause des hypothèses biologiques et cliniques faites, l'effet de la grossesse est estimé selon les 6 profils pronostiques définis plus haut et en utilisant le modèle LWA_{ia} ; le Tableau 2.5 présente les estimations de $\exp(\gamma)$ des différents modèles et leur intervalle de confiance à 95%. La grossesse ne semble jouer aucun rôle pronostique, ni péjoratif ni protecteur, sur le risque de rechute dans chacun des 6 profils. Il n'y a aucune significativité statistique, un manque de puissance n'est pas à exclure. Les analyses de sensibilité donnent des conclusions similaires (résultats non montrés).

Kranick *et al.* [30] et Velentgas *et al.* [26] ont conclu de manière analogue, ainsi que Azim *et al.* [23], qui eux, pourtant, avaient stratifié leur analyse sur le statut oestrogénique. Certains autres auteurs [28; 32] ont trouvé que la grossesse avait un rôle pronostique protecteur. Tous ces auteurs ont utilisé le modèle HP sur des données censurées corrélées créées avec la Méthode 1, et ont estimé $\overline{HR}(t)$ en ajustant sur les autres facteurs pronostiques connus. Au vu des résultats de nos simulations, on peut penser que leurs estimations étaient sous-estimées et qu'il faudrait utiliser les modèles sur des données censurées corrélées obtenues avec la Méthode 2.

TABLEAU 2.4 – Données réelles : nombre de paires et de recrutés selon la méthode de création des paires et selon les six profils pronostiques. Le nombre de paires imparfaites obtenu avec la Méthode 2 est aussi donné.

Profils Pronostiques	Nombre de Paires	Méthode 1		Méthode 2	
		Nombre de recrutés / Groupe Grossesse / Pas de Grossesse	Nombre de Paires Imparfaites / Parfaites	Nombre de recrutés / Groupe Grossesse / Pas de Grossesse	Nombre de recrutés / Groupe Grossesse / Pas de Grossesse
Bon <i>PPc</i> et <i>RH</i> (+)	15	4 / 2	0 / 15	4 / 2	4 / 2
Bon <i>PPc</i> et <i>RH</i> (-)	4	0 / 0	1 / 3	0 / 1	0 / 1
<i>PPc</i> intermédiaire et <i>RH</i> (+)	15	1 / 4	1 / 14	1 / 3	1 / 3
<i>PPc</i> intermédiaire et <i>RH</i> (-)	7	2 / 2	1 / 6	2 / 2	2 / 2
Mauvais <i>PPc</i> et <i>RH</i> (+)	14	3 / 9	1 / 13	3* / 1	3* / 1
Mauvais <i>PPc</i> et <i>RH</i> (-)	14	3 / 1	2 / 12	3* / 2	3* / 2

4 Discussion

Dans notre contexte d'exposition survenant au cours du temps, nous nous sommes concentrés sur deux méthodes de créations de paires : la Méthode 1, utilisée dans la littérature [26; 28; 30; 32], et la Méthode 2, notre nouvelle approche. La Méthode 1 compose les paires *a posteriori*, c'est-à-dire à la fin du suivi de l'étude, quand les sujets exposés et non-exposés au cours du suivi sont connus; les paires sont ainsi considérées connues au moment du diagnostic à $t = 0$. La Méthode 2 crée des paires en « temps réel ». De tels designs créent une dépendance entre les sujets d'une même paire, et dans cette situation de données censurées corrélées, des méthodes d'analyse spécifiques existent. Dans notre travail, nous avons étudié deux modèles semi-paramétriques : le modèle stratifié de Holt et Prentice [36] (*HP*), utilisé dans la littérature, et le modèle de Lee, Wei et Amato model [45] (*LWA*). Pour estimer l'effet de l'exposition $HR(t)$ et contrairement à *LWA*, *HP* ne permet ni de prendre en compte les variables d'appariement, ni surtout la possible interaction entre les variables d'appariement et l'exposition.

L'objectif de ce travail est d'étudier les modèles *HP* et *LWA* appliqués à des données censurées corrélées obtenues en utilisant les deux méthodes de création de paires, afin de proposer le couple Méthode – Modèle le plus performant pour estimer et tester l'effet pronostique de l'exposition, $HR(t)$. Cet effet est estimé par les modèles grâce au paramètre $exp(\gamma(t))$.

Au vu de nos simulations, en terme de biais et de *REQM*, la Méthode 2 est plus pertinente que la Méthode 1 pour créer des paires au sein de données de cohorte; et LWA_a est le meilleur modèle, pour toutes les situations excepté en présence d'interaction entre les variables et l'exposition ($\beta_{23} \neq -\beta_{13}$), où LWA_{ia} est le modèle le plus approprié même si les estimations de $HR_{ia}(t)$ ne sont pas toutes non biaisées.

Dans notre échantillon de données réelles, nous appliquons la combinaison Méthode 1 - Modèle *HP* afin de comparer nos résultats à ceux de la littérature [26; 28; 30; 32]. Etant donné les résultats de nos simulations, nous appliquons la Méthode 2 avec les modèles *HP* et *LWA*. Avec les deux méthodes de création des paires, nous obtenons le même nombre de paires (le maximum possible), mais celles-ci ne sont

pas parfaitement identiques. Le couple Méthode 1 - Modèle HP donne l'estimation la plus basse de $\overline{HR}(t)$. Les estimations de $\overline{HR}(t)$ ne sont pas statistiquement différentes de 1 avec les modèles HP , LWA_u et LWA_a . Comme nous avons supposé, d'après des hypothèses cliniques et biologiques, que l'effet de l'exposition est différent selon six profils pronostiques déterminés *a priori*, nous utilisons le modèle LWA_{ia} . Cependant nous n'avons conclu ni à un effet protecteur ni à un effet délétère de la grossesse post-traitement sur la rechute de la maladie cancéreuse, pas même chez les patientes avec un statut positif pour les récepteurs hormonaux au moment du diagnostic. Estimer $\overline{HR}(t)$ par profil pronostique, en utilisant la combinaison Méthode 2 - LWA_{ia} , montre un effet différent et parfois opposé de la grossesse dans les six profils de santé, mais aucun n'est statistiquement significatif. La taille d'échantillon de ces profils est faible et on compte peu de rechutes de la maladie dans chacun de ces profils, ce qui est probablement à l'origine d'un manque de puissance.

Ajuster sur les variables d'appariement et sur la possible interaction avec l'exposition peut être intéressant pour interpréter l'effet de l'exposition $HR(t)$. Mais cela peut être difficile, particulièrement en cas de multiples profils pronostiques. Il a fallu une taille d'échantillon des simulations suffisamment grande pour permettre d'évaluer les performances des modèles selon les deux méthodes de création de paires, surtout pour LWA_a et LWA_{ia} qui nécessitent un grand nombre de paires. L'estimation biaisée obtenue avec LWA_{ia} dans certains profils extrêmes peut être partiellement expliquée par ce qui suit : comme nous n'étudions que les grossesses survenant avant une rechute, dans les paires imparfaites, nous empêchons donc le sujet non-exposé d'avoir un événement final en tant que sujet non-exposé de cette paire, car il deviendra d'abord le sujet exposé d'une autre paire. Peut-être que ce dernier sera en rechute, mais en tant que sujet exposé dans une autre paire. Donc quand la proportion de paires imparfaites est élevée, $HR_{ia}(t)$ peut être surestimé. Plus le ratio $\lambda_{12}(t)/\lambda_{13}(t)$ est élevé, plus le nombre de paires « imparfaites » est grand, et plus la surestimation de $HR_{ia}(t)$ est grande et apparaît précocément dans le temps. Etant donné les valeurs choisies pour β_{uvk} dans la configuration particulière de $HR(t)$ présentée plus haut, les sujets des trois profils $\mathbf{Z}' \in \{(0, 0, 0), (1, 0, 0), (0, 1, 0)\}$ subissent plus souvent l'exposition avant tout autre événement. De plus, dans ces 3 profils, le

nombre d'événements chez les sujets exposés et non-exposés est relativement faible, entraînant aussi un possible biais dans l'estimation du $HR_{ia}(t)$ dans chacun de ces profils. Tous les modèles nécessitent suffisamment de paires et suffisamment d'événements d'intérêt pour estimer sans biais l'effet de l'exposition : plus le nombre de paires imparfaites est élevé et plus le nombre d'événements liés à l'évolution est faible, pire sera le biais de l'estimation de $HR_{ia}(t)$. Ce phénomène entraîne théoriquement aussi un biais dans l'estimation de $\overline{HR}(t)$ et $\overline{HR}_a(t)$, mais comme ces deux estimations sont moyennées sur l'ensemble des profils, ce biais est très faible. Dans un prochain travail, ce problème de biais relatif au pourcentage de paires imparfaites dans l'échantillon sera exploré.

Techniquement, quelle que soit la méthode d'appariement, le modèle *HP* censure la paire quand l'un des sujets est censuré ou subit l'événement final. Le modèle *LWA*, quant à lui, laisse chaque sujet de la paire être suivi jusqu'à son temps de censure ou son temps d'événement final (ici le rechute), quelle que soit l'issue de l'autre sujet apparié. Concernant la prise en compte des paires « imparfaites » obtenues avec la Méthode 2, le sujet non-exposé i de la paire P_j est censuré lorsqu'il devient le sujet exposé d'une autre paire P_i au temps t_{E_i} ; par construction, comme dit précédemment, son exposition survient avant un quelconque autre événement. Pour *LWA*, une alternative serait de censurer la paire P_j . Une autre alternative, quel que soit le modèle, serait de proposer un autre sujet non-exposé (parfait ou imparfait) au sujet exposé de la paire P_j , qui est maintenant seul dans sa paire. Ces différentes options méritent plus d'investigations.

Notre étude s'est attachée à comparer les résultats de deux modèles connus et dédiés à l'analyse des données censurées corrélées ; le modèle de fragilité a été mis de côté car il nécessite de spécifier la structure de corrélation existant au sein de chaque paire. Une prochaine étape serait de comparer les modèles *HP*, *LWA* et de fragilité en utilisant la Méthode 2 de création des paires. Une nouvelle approche avec le modèle *HP* par une stratification à deux niveaux est en cours d'étude : le premier niveau correspondrait aux paires (créées à partir de la Méthode 2) et le second aux profils pronostiques ou au niveau de santé.

TABLEAU 2.5 – Estimation des $\exp(\gamma)$ avec leur intervalle de confiance à 95% selon les méthodes de création de paires et les modèles *HP* et *LWA*, les degré de signification du test de Wald.

Modèles	Méthode 1	Méthode 2
Modèle de Holt et Prentice	$\exp(\gamma) = 0.50$ $IC_{95} = [0.20 - 1.34]$ $p = 0.13$	$\exp(\gamma) = 1.17$ $IC_{95} = [0.39 - 3.47]$ $p = 0.78$
Modèle de Lee, Wei et Amato		
<i>LWA_u</i>		$\exp(\gamma) = 1.07$ $IC_{95} = [0.50 - 2.33]$ $p = 0.86$
<i>LWA_a</i>		$\exp(\gamma) = 1.06$ $IC_{95} = [0.49 - 2.31]$ $p = 0.87$
<i>LWA_{ia}</i> : Bon <i>PPc</i> et <i>RH</i> (+)		$\exp(\gamma) = 1.53$ $IC_{95} = [0.32 - 7.23]$ $p = 0.57$
<i>LWA_{ia}</i> : Bon <i>PPc</i> et <i>RH</i> (-)		$\exp(\gamma) = 1.34$ $IC_{95} = [0.26 - 6.87]$ $p = 0.99$
<i>LWA_{ia}</i> : <i>PPc</i> intermédiaire et <i>RH</i> (+)		$\exp(\gamma) = 0.88$ $IC_{95} = [0.14 - 5.38]$ $p = 0.99$
<i>LWA_{ia}</i> : <i>PPc</i> intermédiaire et <i>RH</i> (-)		$\exp(\gamma) = 1.44$ $IC_{95} = [0.26 - 8.00]$ $p = 0.99$
<i>LWA_{ia}</i> : Mauvais <i>PPc</i> et <i>RH</i> (+)		$\exp(\gamma) = 1.63$ $IC_{95} = [0.32 - 8.43]$ $p = 0.95$
<i>LWA_{ia}</i> : Mauvais <i>PPc</i> et <i>RH</i> (-)		$\exp(\gamma) = 0.78$ $IC_{95} = [0.09 - 6.96]$ $p = 0.99$

Chapitre 3

Conclusions - Perspectives

Les deux approches développées dans cette thèse visent à estimer l'effet d'un événement survenant au cours du temps et en lien avec le statut pronostique des sujets. La première analyse les données de toute une cohorte de sujets et la deuxième se concentre sur une partie plus restreinte résultant d'un appariement des sujets exposés de la cohorte à des sujets non-exposés.

Le modèle « illness-death » a permis de décrire l'histoire de la maladie grâce à l'analyse possible de ses transitions, et permet d'estimer sans biais l'effet pronostique de l'événement intermédiaire (exposition) sur l'événement d'intérêt. L'analyse des transitions « Etat initial - Etat final » et « Exposition - Etat final » permet de s'assurer de la présence ou non d'une interaction entre les variables et l'exposition, qu'il faudra prendre en compte pour estimer l'effet de l'exposition. D'après nos simulations, le modèle « illness-death » donne des estimations non biaisées des coefficients de régression des variables Z au sein de chaque transition, β_{12} , β_{13} et β_{23} . Si $\beta_{13} \neq \beta_{23}$ alors il existe une interaction entre les variables Z et l'exposition, et le modèle « illness-death » fournit une estimation sans biais de l'effet de l'exposition pour chacun des profils pronostiques Z . Si $\beta_{13} = \beta_{23}$, alors le modèle se simplifie et fournit encore une estimation sans biais de l'effet de l'exposition ajusté ou non sur les Z . L'analyse des transitions « Etat initial - Exposition » et « Etat initial - Etat final » permettent d'objectiver la répartition des profils pronostiques au sein des transitions et donc d'apprécier l'éventuelle existence de facteurs de confusion dans la transition « Exposition - Etat final », qui pourraient être à l'origine d'un «

healthy bias ». Dans nos simulations, nous avons plus particulièrement étudié une situation avec un « healthy bias » : grâce aux valeurs données à β_{12} et β_{13} , nous avons forcé les « bons niveaux de santé » à migrer vers l'exposition et ainsi faire partie de l'ensemble des sujets à risque de la transition « Exposition - Etat final ». Les « mauvais niveaux de santé » sont des sujets à risque de la transition « Etat initial - Etat final ». Nos simulations ont montré l'importance d'ajuster l'estimation de l'effet de l'événement intermédiaire sur la variable Z : en cas de déséquilibre de répartition des catégories de Z entre les transitions « Etat initial - Etat final » et « Exposition - Etat final », l'estimation de $\overline{HR}(t)$ n'a pas vraiment de sens pour estimer l'effet de l'état intermédiaire sur la survenue de l'Etat final. Les résultats des simulations, dans cette situation particulière proposée de « healthy mother effect », montrent qu'estimer l'effet de l'événement intermédiaire par $\overline{HR}(t)$, sous-estime l'effet propre de l'événement intermédiaire. Il est donc certain qu'il vaut mieux estimer cet effet propre par $\overline{HR}_a(t)$ ou $HR_{ia}(t)$ en cas d'interaction. Toutefois en situation réelle, toute l'information nécessaire pour ajuster est rarement connue et certaines variables pouvant expliquer en partie le niveau de santé des sujets ne sont pas observées. Dans ces cas-là, nous n'estimons donc un $HR(t)$ que partiellement ajusté. Et en présence d'un « healthy mother effect », le $HR(t)$ partiellement ajusté sous-estimera le vrai $\overline{HR}_a(t)$. C'est probablement une explication de l'effet protecteur de la grossesse retrouvée dans la littérature. Le modèle « illness-death » peut aussi se heurter à un problème d'estimation biaisée au sein de certains profils pronostiques, en cas d'absence d'une variable d'ajustement pouvant expliquer une partie du niveau de santé de ces profils. Mais, en dépit de ça, le modèle « illness-death » est pertinent pour estimer, dans une cohorte de sujets dont les données sont parfaitement actualisées, l'effet d'une exposition ; il est particulièrement utile quand la survenue de l'exposition est elle-même liée aux facteurs influençant l'évolution de la maladie et qu'elle est susceptible de modifier l'effet pronostique de ces facteurs.

Apparier les données peut aussi être très utile en cas d'exposition rare et/ou quand la mise à jour de toutes les données de la cohorte est difficile. La méthode d'appariement que nous proposons est pertinente quand le critère qui caractérise les sujets de la paire est une exposition qui survient au cours du temps. Dans un

tel contexte de confusion, on veut estimer l'effet propre de l'exposition, $\overline{HR}_a(t)$. Ainsi, d'après nos simulations, LWA_a semble être le meilleur modèle pour toutes les situations, excepté celles en présence d'une interaction entre variables et exposition, pour lesquelles LWA_{ia} est le plus approprié, même si les estimations de $HR_{ia}(t)$ ne sont pas toutes non biaisées. Dans le cas où l'exposition est rare, cette méthode a toute son importance, à la fois pour la planification plus simple et plus rapide de l'étude, et pour l'estimation moins biaisée et plus précise de l'effet de l'exposition (car dans ce cas d'exposition rare, les paires imparfaites sont elles aussi rares).

Les résultats de ces deux approches sur les données réelles semblent montrer que la grossesse ne grève pas le pronostic des patientes, quel que soit leur profil pronostique initial : elle semble n'avoir ni un effet délétère, ni un effet protecteur. Nos conclusions rejoignent celles de la littérature. L'échantillon sur lequel nous avons appliqué les modèles semble regrouper les formes les plus graves de cancer du sein survenant chez les femmes de moins de 35 ans. Peut-être était-il plus difficile dans ces conditions, d'avoir des groupes de profils pronostiques très différents et donc de pouvoir discriminer plus précisément l'effet de la grossesse dans ces différents profils. Toutefois les conclusions des analyses de sensibilité étaient similaires aux nôtres.

Pour être certain de contrôler parfaitement le « healthy mother bias », il faudrait connaître tous les facteurs caractérisant le statut pronostique du patient afin de tous les prendre en compte comme facteurs d'ajustement et/ou d'appariement lors des analyses. Nos deux approches ne peuvent donc prétendre pouvoir prendre en compte ce biais de confusion. Toutefois, la propriété du modèle « illness-death » à décrire l'histoire de la maladie permet une analyse qualitative de l'éventuelle existence de facteurs de confusion. La méthode d'appariement que nous proposons permet d'obtenir une meilleure estimation moins biaisée de l'effet de l'exposition ; son impact sur le « healthy mother bias » est très probable mais difficile à évaluer.

Notre travail se heurte à certaines limites. Nous n'avons étudié aucun indicateur permettant de comparer nos modèles en terme de puissance. Il serait intéressant de s'y consacrer dans un prochain travail.

Dans les simulations, pour les deux approches, une estimation par intervalles de temps de l'effet de l'exposition dont la valeur varie au cours du temps a été choisie.

Elle n'est peut-être pas la méthode la plus appropriée car elle nécessite un très grand nombre de paramètres. Ainsi un grand nombre d'événements d'intérêt et donc un grand nombre de patients sont nécessaires. Aussi, pour améliorer l'adéquation du modèle aux données, une étude utilisant les splines est envisagée afin de tenter de modéliser plus exactement l'effet de l'exposition variant au cours du temps.

Nous avons considéré que, une fois l'exposition survenue, cette dernière ne disparaissait plus. Peut-être aurions-nous pu décider que le temps d'exposition était limité : par exemple, pour la grossesse, nous aurions pu considérer que l'exposition aux hormones pouvait se limiter à quelques mois. De même, il serait intéressant de pouvoir aussi prendre en compte le nombre de grossesses survenues en post-traitement. Il aurait aussi été intéressant de simuler les données avec une variable Z que l'on n'aurait volontairement pas prise en compte dans le modèle, afin de montrer l'impact de cette non-prise en compte sur l'estimation de l'effet de l'exposition.

En conclusion, si les données de la cohorte sont toutes disponibles et mises à jour, alors il est préférable d'appliquer le modèle « illness-death ». Si ce n'est pas le cas, il peut être intéressant de créer des données censurées appariées à partir de cette cohorte, et alors il est plus pertinent d'utiliser la méthode d'appariement que nous proposons et d'appliquer les modèles dédiés à l'analyse de telles données. Notre méthode d'appariement s'adapte aux appariements où l'on souhaite plusieurs non-exposés pour un même exposé.

Etant donné le manque de puissance dans l'analyse de nos données réelles, afin de répondre plus précisément au risque lié à une grossesse post-traitement, une analyse sera réalisée, en utilisant les deux approches, sur une très large base de données de patientes atteintes de cancer du sein et traitées à l'Institut Curie. Cette base, en cours d'actualisation, porte sur toutes les patientes traitées depuis 1981 jusqu'à 2012. Elle permettra de travailler sur un plus grand nombre de patientes jeunes traitées pour un cancer du sein, sur une période de suivi plus longue, avec une mise à jour récente et surtout des paramètres cliniques plus pertinents au vu des connaissances récentes et actuelles sur les sous-types moléculaires et les traitements de cette maladie, en particulier l'hormonothérapie administrée aux patientes pré-ménopausées (attitude systématique seulement à partir de 1998) et les autres

thérapies ciblées. Nous appliquerons aussi les conclusions de nos simulations à une autre problématique : estimer l'effet d'une annexectomie prophylactique, proposée à des femmes indemnes de cancer du sein mais mutées *BRC A1* ou 2, sur le risque de survenue d'un cancer du sein. Outre diminuer le risque de cancer des ovaires, cette intervention est supposée diminuer aussi le risque de survenue du cancer du sein. Cette problématique se superpose à celle rencontrée pour estimer l'effet de la grossesse post-traitement, puisque, là aussi, seules les femmes n'ayant pas développé de cancer du sein avant l'âge de 40-50 ans malgré leur mutation, pourront envisager une telle intervention et espérer un impact de cette dernière sur leur risque de cancer.

D'autres problématiques peuvent faire écho à ce travail. L'évaluation de l'efficacité d'un traitement sur le risque de rechute ou de décès peut se faire par un critère de substitution, comme par exemple la réduction de la taille d'une tumeur ou la disparition d'un biomarqueur qui définiront alors la réponse au traitement. Cette dernière survient en général chez des patients avec un profil pronostique particulier et pas nécessairement au même moment après le début du traitement. Il paraît intéressant d'utiliser les modèles que nous proposons pour évaluer l'effet de la réponse sur l'évolution de la maladie, soit en travaillant sur toute la cohorte, soit en appariant répondeur/non-répondeur selon des méthodes qui prennent en compte l'apparition de la réponse au cours du temps et son effet potentiellement différentiel selon les profils des patients. Il en est de même en pharmaco-épidémiologie pour évaluer et comparer le risque de survenue d'un effet indésirable donné, entre un groupe de patients recevant le traitement standard et un groupe de patients ayant changé pour un nouveau traitement en raison de caractéristiques individuelles éventuellement différentes. Ces deux approches peuvent aussi s'appliquer en épidémiologie et économie hospitalières pour estimer, par exemple, l'effet de la survenue d'une complication sur la durée d'hospitalisation et donc sur le coût de la prise en charge.

La réalisation d'essais thérapeutiques contrôlés n'est pas toujours possible, pour des raisons éthiques (c'est le cas ici avec la grossesse), logistiques ou budgétaires. L'analyse de base de données rétrospectives peut alors s'avérer indispensable. Afin de tenter de contrôler les biais inhérents à de telles analyses, une méthodologie

statistique rigoureuse est nécessaire. Les deux approches présentées dans ce travail prétendent avoir un rôle à jouer dans ce type d'analyses.

Bibliographie

- [1] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A, Remontet L, network of cancer registries (Francim) F : **Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period : Solid tumors**. *Revue d'Epidémiologie de Santé Publique* 2014, **62** :95–108.
- [2] Lesur A, Escoute M : *Qu'est-ce qu'être jeune en 2010 ? Définition de la femme jeune*. Strasbourg : 32es Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire 2010.
- [3] Leclere B, Molinie F, Tretarre B, Stracci F, Daubisse-Marliac L, Colonna M : **Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries : A GRELL cooperative study**. *Cancer Epidemiology* 2013, **37** :544–49.
- [4] Kelsey J, Berkowitz G : **Breast Cancer Epidemiology**. *Cancer Research* 1998, **48** :5615–23.
- [5] Remontet L, Esteve J, Bouvier A, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretarre B, Carli P, Guizard A, Troussard X, Berceili P, Colonna M, Halna J, Hedelin G, Macé-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schwartz C, Faivre J : **Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000**. *Revue d'Epidémiologie de Santé Publique* 2003, **51** :3–30.
- [6] Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B : *Epidémiologie du cancer du sein de la femme jeune*. Strasbourg : 32es Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire 2010.

- [7] Han W, Kim S, Park I, Kang D, YK Y, Oh S, Choe K, DY N : **Young age : an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer.** *BMC Cancer* 2004, **4** :82-89.
- [8] Chung M, Chang H, Bland K, Wanebo H : **Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women.** *Cancer* 1996, **77** :97-103.
- [9] Foxcroft L, Evans E, Porter A : **The diagnostic of breast cancer in women younger than 40.** *Breast* 2004, **13** :297-306.
- [10] Cluze C, Roy P, Remontet L, Bossard N : *Influence de l'âge au diagnostic sur le pronostic de cancer du sein : bilan de la littérature et considérations méthodologiques.* Strasbourg : 32es Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire 2010.
- [11] Winchester D : **Breast cancer in young women.** *Surgical Clinics of North America* 1996, **76** :279-87.
- [12] Bloom H, Richardson W : **Histological grading and prognosis in breast cancer.** *British Journal of Cancer* 1957, **11** :359-77.
- [13] Elston C, Ellis I : *The Breast.* Edinburgh, Scotland : Churchill-Livingstone 1998.
- [14] Winchester D, Osteen R, Menck H : **The National Cancer Data Base Report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age.** *Cancer* 1996, **78** :1838-43.
- [15] Klauber-DeMore N : **Tumor biology of breast cancer in young women.** *Breast Disease* 2005, **23** :9-15.
- [16] Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume M, Spielmann M, Luporsi E, Asselain B, Coudert B, Namer M : **Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged < 35 years : a get(n)a working group analysis.** *Cancer* 2009, **115**(22) :5155-5165.

- [17] Bentzon N, Durning M, Rasmussen B, Mouridsen H, Kroman N : **Prognostic effects of estrogen receptor status across age in primary breast cancer.** *International Journal of Cancer* 2008, **122** :1089–94.
- [18] Walker R, Lees E, Webb M, Dearing S : **Breast carcinomas occurring in young women are different.** *British Journal of Cancer* 1996, **74** :1796–800.
- [19] Maru D, Middleton L, Wang S, Valero V, Sahin A : **Her-2/neu and p53 Overexpression as biomarkers of breast carcinoma in women age 30 years and younger.** *Cancer* 2005, **103** :900–5.
- [20] Mouret-Fourme E, Stevens D, Jouanneau L, Lerebours F, Hacène K, Guérard A, Noguès C : *Cancer du sein de la femme jeune : prise en charge et suivi à l'hôpital René-Huguenin (Institut Curie/Saint Cloud) entre 1980 et 2008.* Strasbourg : 32es Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire 2010.
- [21] Abel-Decollogne F, Lesur A, Mallol N, Munoz M : *Grossesse après cancer du sein.* Nancy : 26es Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire 2004.
- [22] Kroman N, Jensen M, Melbye M, Wohlfahrt J, Ejlersen B : **Pregnancy after treatment of breast cancer - A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group.** *Acta Oncologica* 2008, **47** :545–549.
- [23] Azim H, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, De Mattos-Arruda L, Pistilli B, Pinto A, Jensen M, Cordoba O, de Azambuja E, Goldhirsch A, Piccart M, Peccatori F : **Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status : a multicenter retrospective study.** *Journal of Clinical Oncology* 2013, **31** :73–79.
- [24] Valagussa P, De Candis D, Antonelli G, G B : **Reproductive potential after adjuvant chemotherapy for breast cancer.** *Recent Results in Cancer Research* 1996, **140** :277–283.

- [25] Goldhirsch A, Ingle J, Gelber R, Coates A, Thürlimann B, Senn H, members P : **Thresholds for therapies : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of early breast cancer 2009.** *Annals of Oncology* 2009, **20** :1319–1329.
- [26] Velentgas P, Daling J, Malone K, Weiss N, Williams M, Self S, BA M : **Pregnancy after Breast Carcinoma : Outcomes and Influence on Mortality.** *Cancer* 1999, **85**(11) :2424–32.
- [27] Blakely L, Buzdarm A, Lozada J, Shullaih S, Hoy E, Smith T, Hortobagyi G : **Effects of Pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence.** *Cancer* 2004, **100** :465–9.
- [28] Mueller B, Simon M, Deapen D, Kamineni A, Malone K, Daling J : **Child-bearing and survival after breast carcinoma in young women.** *Cancer* 2003, **98**(6) :1131–1140.
- [29] Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J : **Pregnancy after breast cancer : population based study.** *BMJ* 2007, **334** :194 :198.
- [30] Kranick J, Schaefer C, Rowell S, Desai M, Petrek J, Hiatt R, Senie R : **Is pregnancy after breast cancer safe ?** *The breast journal* 2010, **16**(4) :404–411.
- [31] Lawrenz B, Banys M, Henes M, Neunhoeffler E, Grischke E, Fehm T : **Pregnancy after breast cancer : case report and review of literature.** *Arch Gynecol Obstet* 2011, **315** :851–855.
- [32] Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T : **Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy : healthy mother effect.** *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** :818–823.
- [33] Surbone A, Petrek J : **Pregnancy after breast cancer. The relationship of pregnancy to breast cancer development and progression.** *Critical Review in Oncology Hematology* 1998, **27** :169–178.

- [34] Azim HJ, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Peccatori F : **Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis : a meta-analysis of 14 studies.** *European Journal of Cancer* 2011, **47** :74–83.
- [35] Cox D : **Regression models and life-tables.** *J Royal Stat Soc (B)* 1972, **34** :187–220.
- [36] Holt JD, Prentice RL : **Survival analyses in twin studies and matched pair experiments.** *Biometrika* 1974, **61** :17–25.
- [37] Andersen P, Keiding N : **Multi-state models for event history analysis.** *Statistical Methods in Medical Research* 2002, **11** :91–115.
- [38] Klein J, Qian C : **Modeling multistate survival illustrated in bone marrow transplantation.** *Proceedings of Biometrics Section of the American Statistical Association* 1996, :93–102.
- [39] Keiding N, Klein J, Horowitz M : **Multi-state models and outcome prediction in bone marrow transplantation.** *Statistics in Medicine* 2001, **20** :1871–1885.
- [40] de Bock G, Putter H, Bonnema J, van der Hage J, Bartelink H, van de Velde C : **The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer : a multistate model.** *Breast Cancer Res Treat* 2009, **117** :401–408.
- [41] Mehrotra D, Su S, Li X : **An efficient alternative to the stratified Cox model analysis.** *Statistics in Medicine* 2012, **31** :1849–56.
- [42] Vaupel JW, Manton KG, Stallard E : **The impact of the heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality.** *Demography* 1979, **16** :439–454.
- [43] Sarpel U, Hefti M, Wisniewsky J, Roayaie S, Schwartz M, Labow D : **Outcome for patients treated with laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma : case-matched analysis.** *Annals of Surgical Oncology* 2009, **16** :1572–1577.

- [44] Wei L, Lin D, Weissfeld L : **Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modelling marginal distributions.** *Journal of the American Statistical Association* 1989, **84** :1065–73.
- [45] Lee E, Wei L, Amato D : **Cox-type regression analysis for large numbers of small groups of correlated failure time observations.** In *Survival Analysis : State of the arts*. Edited by JP Klein PG, Springer :237–247.
- [46] Lin DY : **Cox regression analysis of multivariate failure time data : the marginal approach.** *Statistics in Medicine* 1994, **13** :2233–2247.
- [47] Lu S, Shih J : **Case-cohort designs and analysis for clustered failure time data.** *Biometrics* 2006, **62** :1138–1148.
- [48] Woolson R, O’Gorman T : **A comparison of several tests for censored paired data.** *Statistics in Medicine* 1992, **11** :193–208.
- [49] O’Brien P, Fleming T : **A Paired Prentice Wilcoxon Test for censored paired Data.** *Biometrics* 1987, **43** :169–180.
- [50] Manatunga A, Oakes D : **Parametric analysis for matched pair survival data.** *Lifetime Data Analysis* 1999, **5** :371–387.
- [51] Grambsch P, Therneau T : **Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals.** *Biometrika* 1994, **81**(3) :515–526.
- [52] R Core Team : *R : A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing (<http://www.R-project.org>) 2013.
- [53] Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, Easton D, Evans C, Deacon J, Stratton M : **Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Patients With Early-Onset Breast Cancer.** *Journal of the National Cancer Institute* 1999, **91** :943–949.
- [54] Schemper M, Smith T : **A note on Quantifying Follow-up in Studies of Failure Time.** *Controlled Clinical Trials* 1996, **17** :343–46.

-
- [55] Kaplan E, Meier P : **Nonparametric estimation from incomplete observations**. *Journal of American Statistical Association* 1958, **53**(282) :457–481.
- [56] Commenges D : **Multi-state Models in Epidemiology**. *Lifetime Data Analysis* 1999, **5** :315–327.
- [57] Putter H, Fiocco M, Geskus R : **Tutorial in biostatistics : Competing risks and multi-state models**. *Statistics in Medicine* 2006, **26** :2389–2430.
- [58] Allignol A, Beyersmann J, Schumacher M : **mvna : An R Package for the Nelson-Aalen Estimator in Multi-State Models**. *R News* 2008, **8** :48–50.
- [59] Allignol A, Schumacher M, Beyersmann J : **Empirical Transition Matrix of Multi-State Models : The etm Package**. *Journal of Statistical Software* 2011, **38**(4).
- [60] Jackson C : **Multi-State models for Panel Data : The msm Package for R**. *Journal of Statistical Software* 2011, **38**(8).
- [61] Meira-Machado L, Roca-Pardinas J : **p3state.msm : Analysing Survival Data from an Illness-Death Model**. *Journal of Statistical Software* 2011, **38**(3).
- [62] C de Wreede L, Fiocco M, Putter H : **An R Package for the Analysis of Competing Risks and Multi-State Models**. *Journal of Statistical Software* 2011, **38**(7).
- [63] Beyersmann J, Allignol A, Schumacher M : *Competing Risks and Multistate Models with R*. Netherlands : Springer 2012.
- [64] Bouyer J, Hemon D, Cordier S : *Epidemiologie : Principes et méthodes quantitatives*. Villejuif, France : INSERM 1995.
- [65] Katsahian S, Latouche A, Mary J, Chevret S, Porcher R : **Practical methodology of meta-analysis of individual patient data using a survival outcome**. *Contemporary Clinical Trials* 2008, **29**(2) :220–30.

Annexe A : Calcul de l'effet moyen de l'exposition non ajusté sur les variables, $\overline{HR}(t)$

Soit $f_{uv}(t)$ la densité de probabilité, $F_{uv}(t)$ la fonction de répartition et $S_{uv}(t)$ la fonction de survie des transitions $u \rightarrow v$

0.1 Transition 2 \rightarrow 3

0.1.1 Calcul de $f_{23}(t)$, $F_{23}(t)$ et $S_{23}(t)$ dans la transition 2 \rightarrow 3 en prenant compte de la troncature à gauche

$$\begin{aligned} f_{23}(t) &= \int_0^t f_{23}(t-u) [f_{12}(u) S_{13}(u)] du \\ F_{23}(t) &= \int_0^t f_{23}(v) dv = \int_0^t \int_0^v f_{23}(v-u) [f_{12}(u) S_{13}(u)] du \end{aligned}$$

où u est le temps d'apparition de l'exposition et t le temps de survenue de l'événement d'intérêt.

Nous divisons le temps en L petits intervalles de temps avec $t_0 < t_1 < \dots < t_l < \dots < t_L = T_{\max}$

$$\begin{aligned} S_{23}(t_l) &= \prod_{j=1}^L \left(1 - \frac{f_{23}(t_j) (t_j - t_{j-1})}{\int_0^{t_j} f_{12}(x) S_{13}(x) dx - \sum_{v=1}^{j-1} (t_v - t_{v-1}) f_{23}(t_v)} \right) \\ &= \prod_{j=1}^L \left(1 - \frac{f_{23}(t_j) (t_j - t_{j-1})}{\int_0^{t_j} f_{12}(x) S_{13}(x) dx - \sum_{v=1}^{j-1} (t_v - t_{v-1}) f_{23}(t_v)} \right) \\ &= \prod_{j=1}^L \left(\frac{\int_0^{t_j} f_{12}(x) S_{13}(x) dx - \sum_{v=1}^j (t_v - t_{v-1}) f_{23}(t_v)}{\int_0^{t_j} f_{12}(x) S_{13}(x) dx - \sum_{l=1}^{j-1} (t_v - t_{v-1}) f_{23}(t_v)} \right) \end{aligned}$$

et

$$\lambda_{23}(t) = \frac{-\text{Log}(S_{23}(t_l))}{(t_l - t_{l-1})}$$

L'estimation de la survie moyenne $\bar{S}(t)$ et de la fonction de densité moyenne est donnée par

$$\begin{aligned}\bar{S}(t) &= \sum_z \pi(z) e^{-\Lambda_0(t) e^{\beta'(z-\bar{Z})}} \\ \bar{f}(t) &= \sum_z \pi(z) e^{-\Lambda_0(t) e^{\beta'(z-\bar{Z})}} \lambda_0(t) e^{\beta'(z-\bar{Z})}\end{aligned}$$

où

$\pi(z)$ est la proportion de profil z au temps t ,

$\Lambda_0(t)$ est la fonction de risque de base cumulée,

$\lambda_0(t)$ est la fonction de risque de base instantané et

\bar{Z} est la valeur moyenne des variables \mathbf{Z} .

0.1.2 Le risque instantané moyen $\bar{\lambda}(t)$ est égal à

$$\begin{aligned}\bar{\lambda}(t) &= \frac{\bar{f}(t)}{\bar{S}(t)} = \frac{\sum_z \pi(z) e^{-\Lambda_0(t) e^{\beta'(z-\bar{Z})}} \lambda_0(t) e^{\beta'(z-\bar{Z})}}{\sum_z \pi(z) e^{-\Lambda_0(t) e^{\beta'(z-\bar{Z})}}} \\ &= \frac{\sum_z \omega_z(t) \lambda(t|Z)}{\sum_z \omega_z(t)} \\ \omega_z(t) &= \pi(z) S(t|Z) \\ \bar{\omega}_z(t) &= \frac{\omega_z(t)}{\sum_z \omega_z(t)} \\ \bar{\lambda}(t) &= \sum_z \bar{\omega}_z(t) \lambda(t|Z) = \sum_z \bar{\omega}_z(t) \lambda_z(t) \\ \bar{\omega}_z(t) &= \frac{N_z(t)}{\sum_z N_z(t)}\end{aligned}$$

où

$\lambda(t|Z) = \lambda_z(t)$ est le risque instantané moyen dans le profil \mathbf{Z} au temps t ,

$N_z(t)$ est le nombre de sujets à risque dans le profil \mathbf{Z} au temps t .

Donc on peut écrire

$$\begin{aligned}\bar{\lambda}_{23}(t) &= \sum_z \frac{N_{23_z}(t)}{\sum_z N_{23_z}(t)} \lambda_{23_z}(t) \\ \bar{\lambda}_{13}(t) &= \sum_z \frac{N_{13_z}(t)}{\sum_z N_{13_z}(t)} \lambda_{13_z}(t)\end{aligned}$$

et

$$\overline{HR}(t) = \frac{\bar{\lambda}_{23}(t)}{\bar{\lambda}_{13}(t)} = \sum_z \frac{\frac{N_{23_z}(t)}{\sum_z N_{23_z}(t)} \lambda_{23_z}(t)}{\frac{N_{13_z}(t)}{\sum_z N_{13_z}(t)} \lambda_{13_z}(t)}.$$

0.2 Le calcul de $N_z(t)$ dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$ est le suivant

0.2.1 Dans la transition $1 \rightarrow 3$

Un sujet est à risque s'il ne connaît aucun événement et s'il n'est pas censuré

$$N_{13_z}(t) = N_{13_z} S_{13_z}(t) \bar{G}(t)$$

- $S_{13_z}(t)$ est le taux de survie dans la transition pour le profil \mathbf{Z} au temps t ,
- N_{13_z} est le nombre de sujets à risque dans le profil \mathbf{Z} au temps $t = 0$,
- $\bar{G}(t) = 1 - G(t)$ avec $G(t)$ est la fonction de répartition de la variable C caractérisant le temps de censure. Elle ne dépend pas du profil.

Ici la censure est répartie en deux notions :

- une exposition dans le profil \mathbf{Z} : $S_{12_z}(t)$
- une réelle censure qui est indépendante du temps d'événement et qui ne dépend pas du profil \mathbf{Z} : $\bar{G}(t)$

Donc

$$N_{13_z}(t) = N_{13_z} S_{13_z}(t) \bar{G}(t) S_{12_z}(t)$$

où $S_{12_z}(t)$ est le taux de survie dans la transition $1 \rightarrow 3$ pour le profil \mathbf{Z} au temps t .

0.2.2 Dans la transition $2 \rightarrow 3$, en prenant en compte la troncature à gauche

Un sujet est à risque d'événement dans cette transition, s'il entre dans la transition et n'a donc jamais connu l'événement d'intérêt ni été censuré.

N_{23_z} peut donc être exprimé comme suit,

$$N_{23_z}(t) = [E_{23_z}(t) - D_{23_z}(t) - C_{23_z}(t)] N_{23_z},$$

avec,

- $E_{23_z}(t)$ est le nombre de sujets qui entrent dans la transition $2 \rightarrow 3$ dans l'intervalle de temps $[0; t]$,
- $D_{23_z}(t)$ est le nombre de sujets qui subissent l'événement d'intérêt dans l'intervalle de temps $[0; t]$,
- $C_{23_z}(t)$ est le nombre de sujets censurés dans l'intervalle de temps $[0; t]$,
- N_{23_z} est le nombre de sujets à risque dans le profil \mathbf{Z} au temps $t = 0$.

donc

$$\begin{aligned} N_{23_z}(t) &= [E_{23_z}(t) - D_{23_z}(t) - C_{23_z}(t)] N_{23_z} \\ &= \left[\begin{array}{l} \int_0^t \bar{G}(x) \lambda_{12_z}(x) S_{12_z}(x) S_{13_z}(x) dx \\ - \int_0^t \bar{G}(x) \int_0^x \lambda_{12_z}(v) S_{12_z}(v) S_{13_z}(v) f_{23_z}(x-v) dv dx \\ - \int_0^t g(x) \int_0^x \lambda_{12_z}(v) S_{12_z}(v) S_{13_z}(v) S_{23_z}(x-v) dv dx \end{array} \right] N_{23_z} \end{aligned}$$

où

-
- $\lambda_{12_z}(t)$ est la fonction de risque instantané de la transition $1 \rightarrow 2$ pour le profil \mathbf{Z} au temps t ,
 - $g(t)$ est la fonction de densité de la variable C caractérisant le temps de censure. Elle ne dépend pas du profil.

Annexe B : Approximation du calcul de l'effet moyen de l'exposition ajusté sur les variables $\overline{HR}_a(t)$

Considérons encore les L intervalles de temps I_l ($l = 1$ à L) dans l'intervalle de temps étudié $[0; T_{max}]$, où tous les sujets i sont censurés au temps T_{max} : $I_l =]a_{l-1}; a_l]$: $l = 1, \dots, L$ avec

$$a_0 = 0 < a_1 < a_2 < \dots < a_L = T_{max}$$

Au sein de chaque I_l , la variable "exposition" $E_l(t)$ est défini comme suit :

$$E_l(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } t \geq t_{Ei} \text{ et } t \in I_l \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Nous définissons donc : $E(t) = \sum_{l=1}^L E_l(t)$.

Le modèle de simulation obtenu à partir du modèle "illness-death" est le suivant :

$$\lambda(t, \mathbf{Z}, E) = \lambda_0(t) \exp \left(\sum_{l=1}^L \gamma_l E_l(t) + \beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_3 + (\alpha_1 Z_1 + \alpha_2 Z_2 + \alpha_3 Z_3) E(t) \right),$$

où $\lambda(t, \mathbf{Z}, E)$ est la fonction de risque instantané de survenue de l'Etat 3 en fonction de l'exposition E et des variables Z_k ($k = 1$ à 3).

A partir de ce modèle, nous pouvons calculer $HR_{ia}(t)$, c'est-à-dire $HR(t)$ dans chacun des profils (Z_1, Z_2, Z_3) :

$$HR_{ia}(t) = \frac{\lambda(t, \mathbf{Z}, E = 1)}{\lambda(t, \mathbf{Z}, E = 0)}.$$

Nous approximons $HR_a(t)$ par

$$\overline{HR}_a(t) = \exp \left(\sum_{l=1}^L \gamma_l E_l(t) \right),$$

où γ_l est obtenu à partir de

$$\lambda(t, \mathbf{Z}, E) = \lambda_0(t) \exp \left(\sum_{l=1}^L \gamma_l E_l(t) + \beta_1 Z_1 + \beta_2 Z_2 + \beta_3 Z_3 \right).$$

Nous approximos $HR(t)$ par

$$\overline{HR}(t) = \exp \left(\sum_{l=1}^L \gamma_l E_l(t) \right),$$

où γ_l est obtenu à partir de

$$\lambda(t, \mathbf{Z}, E) = \lambda_0(t) \exp \left(\sum_{l=1}^L \gamma_l E_l(t) \right).$$

Pour $\overline{HR}_a(t)$, l'estimation de γ_l est ajustée sur les β_k , tandis qu'elle ne l'est pas pour $\overline{HR}(t)$.

L'approximation de $HR_{ia}(t)$, $\overline{HR}_a(t)$ et $\overline{HR}(t)$ est particulièrement pertinente quand le nombre d'intervalles L et le nombre total de patients sont élevés, afin d'avoir suffisamment d'expositions et d'événements d'intérêt dans les transitions $2 \rightarrow 3$ et $1 \rightarrow 3$.

Les approximations de $HR_{ia}(t)$ et $\overline{HR}(t)$ peuvent être comparées à leurs valeurs théoriques (Voir Annexe A), mais pas celle de $\overline{HR}_a(t)$.

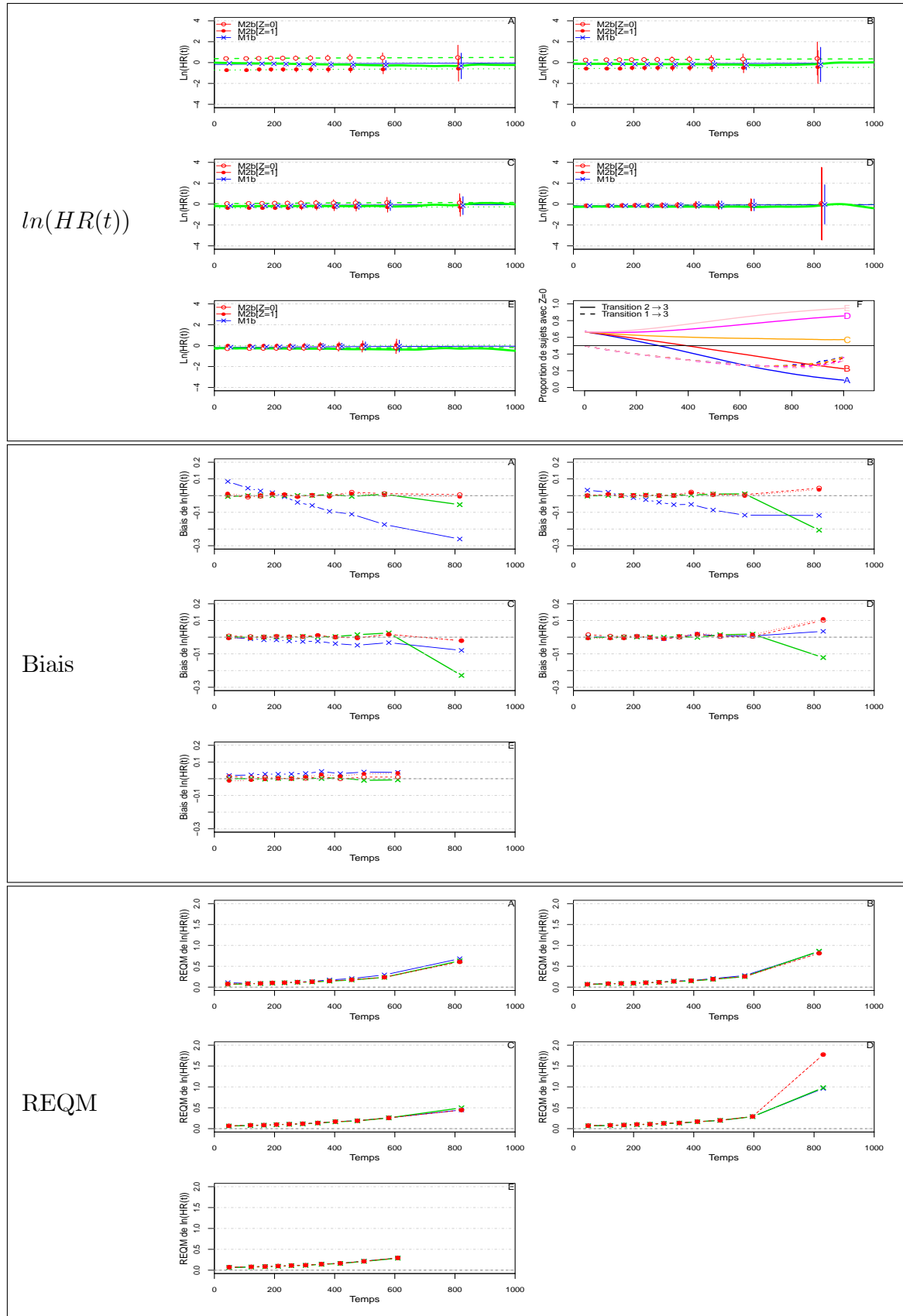
Afin d'être certain de l'approximation de $\overline{HR}_a(t)$, nous avons simulé des données à partir d'un modèle de Cox à risques proportionnels avec une variable dont la valeur dépend du temps pour représenter l'exposition. En faisant ainsi nous obtenions directement l'effet de l'exposition et avons donc pu vérifier et s'assurer que notre méthode d'approximation est correcte.

Annexe C : Autres situations illustrant l'estimation de $\ln(HR(t))$, son biais, son $REQM$ ainsi que l'estimation de la survie obtenus avec les modèles $M1$ et $M2$

La ligne verte pleine et épaisse représente la valeur théorique de $\ln(\overline{HR}(t))$, estimé par le modèle $M1b$ sans ajustement sur la variable Z (croix vertes pour le biais et $REQM$). La ligne verte en tirets correspond à la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 0))$ et la ligne verte en pointillés la valeur théorique de $\ln(HR(t, Z = 1))$, estimées par le modèle $M2b$ (points rouges respectivement pleins et vides). La ligne bleue fine représente la valeur théorique de $\ln(\overline{HR}_a(t))$ estimée par le modèle $M1b$ avec ajustement sur la variable Z (croix bleues). Le graphe F montre l'évolution au cours du temps de la proportion moyenne sur les 1200 séries simulées de sujets $Z = 0$ (profil de bon pronostic) dans les transitions $1 \rightarrow 3$ et $2 \rightarrow 3$, pour chacune des 5 situations.

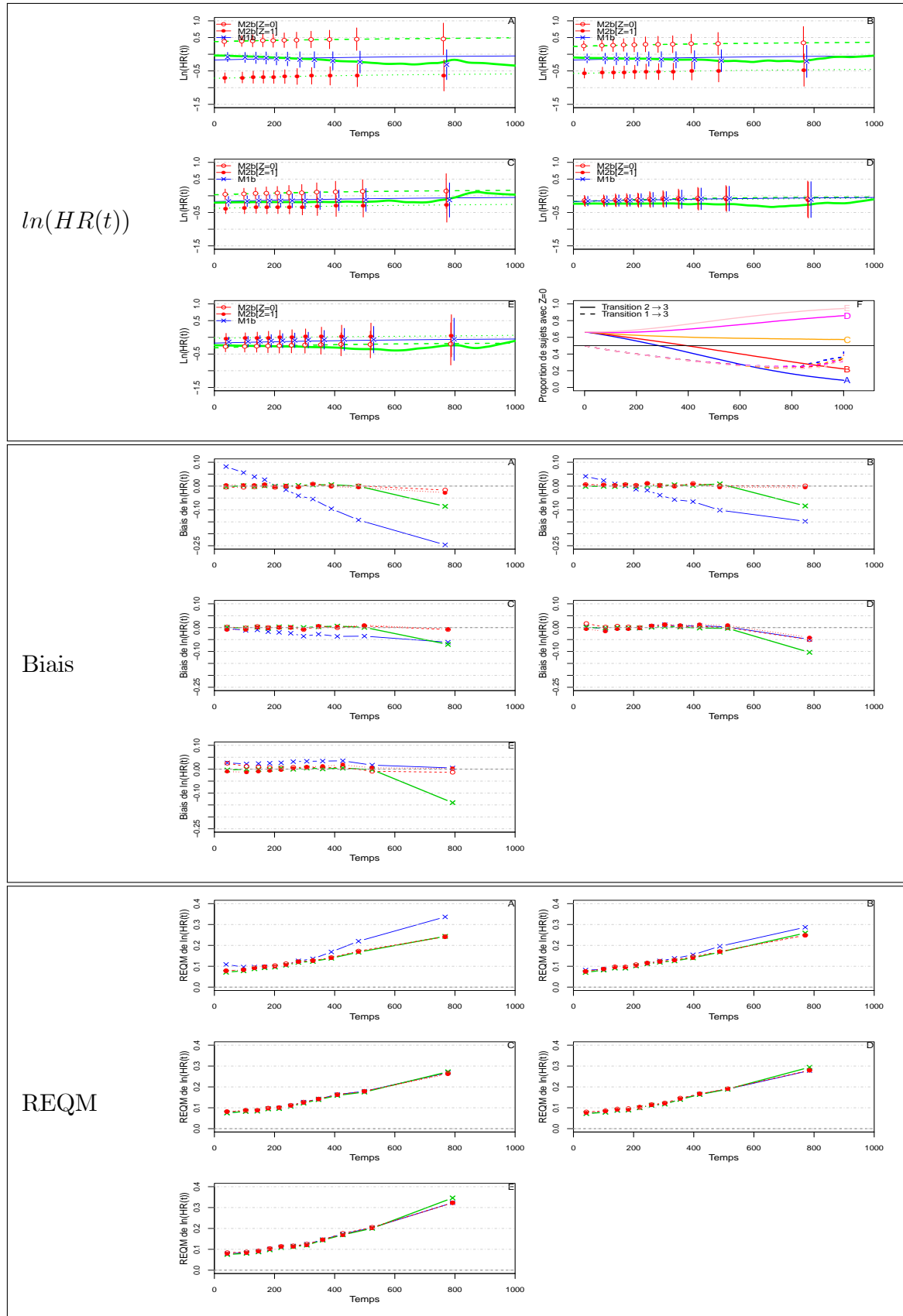
Configuration constante de $HR(t)$ avec $HR(t) = 1$, sans censure

et avec $\beta' = (-0.69, 0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



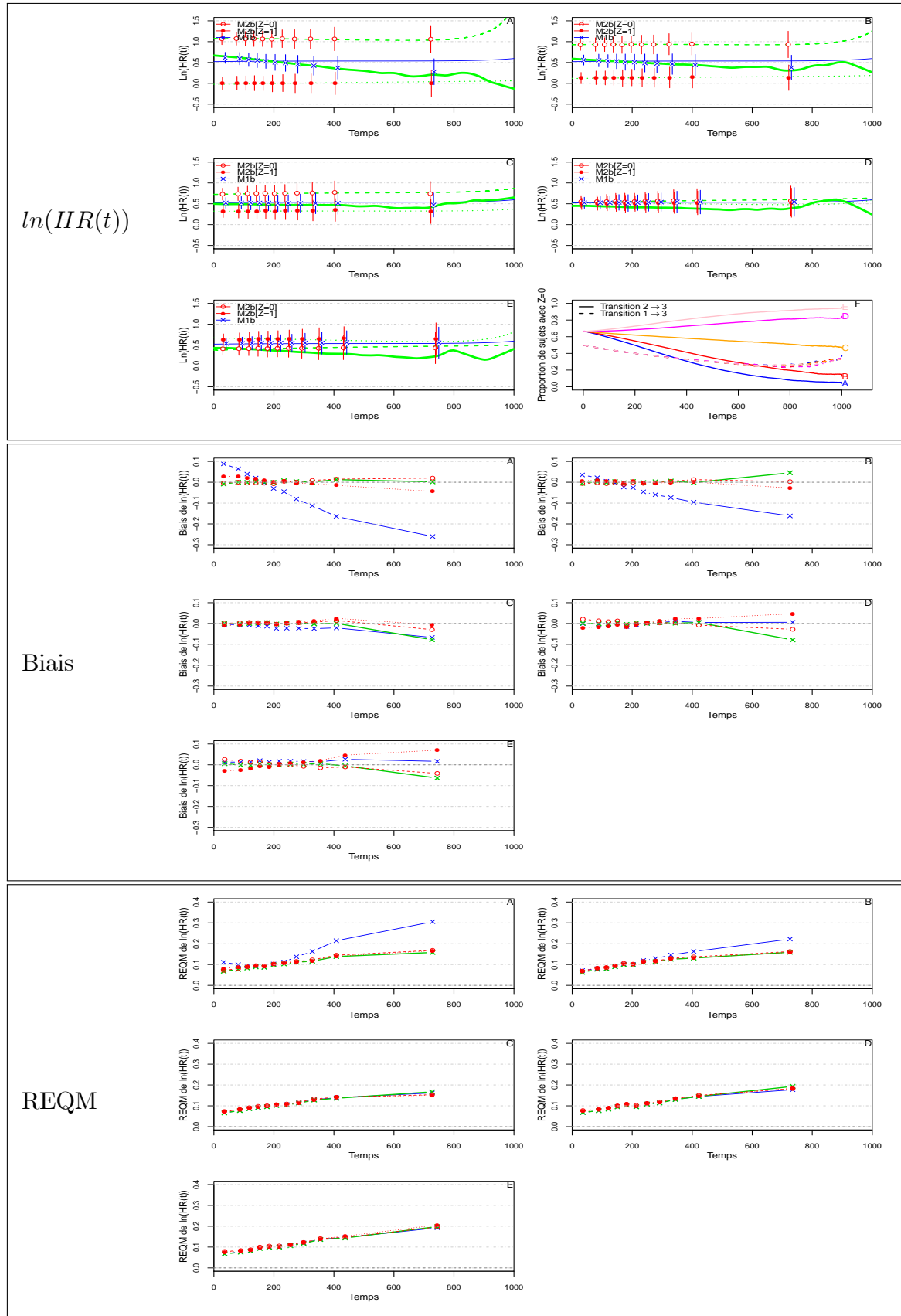
Configuration constante de $HR(t)$ avec $HR(t) = 1$, avec censure

et avec $\beta' = (-0.69, 0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



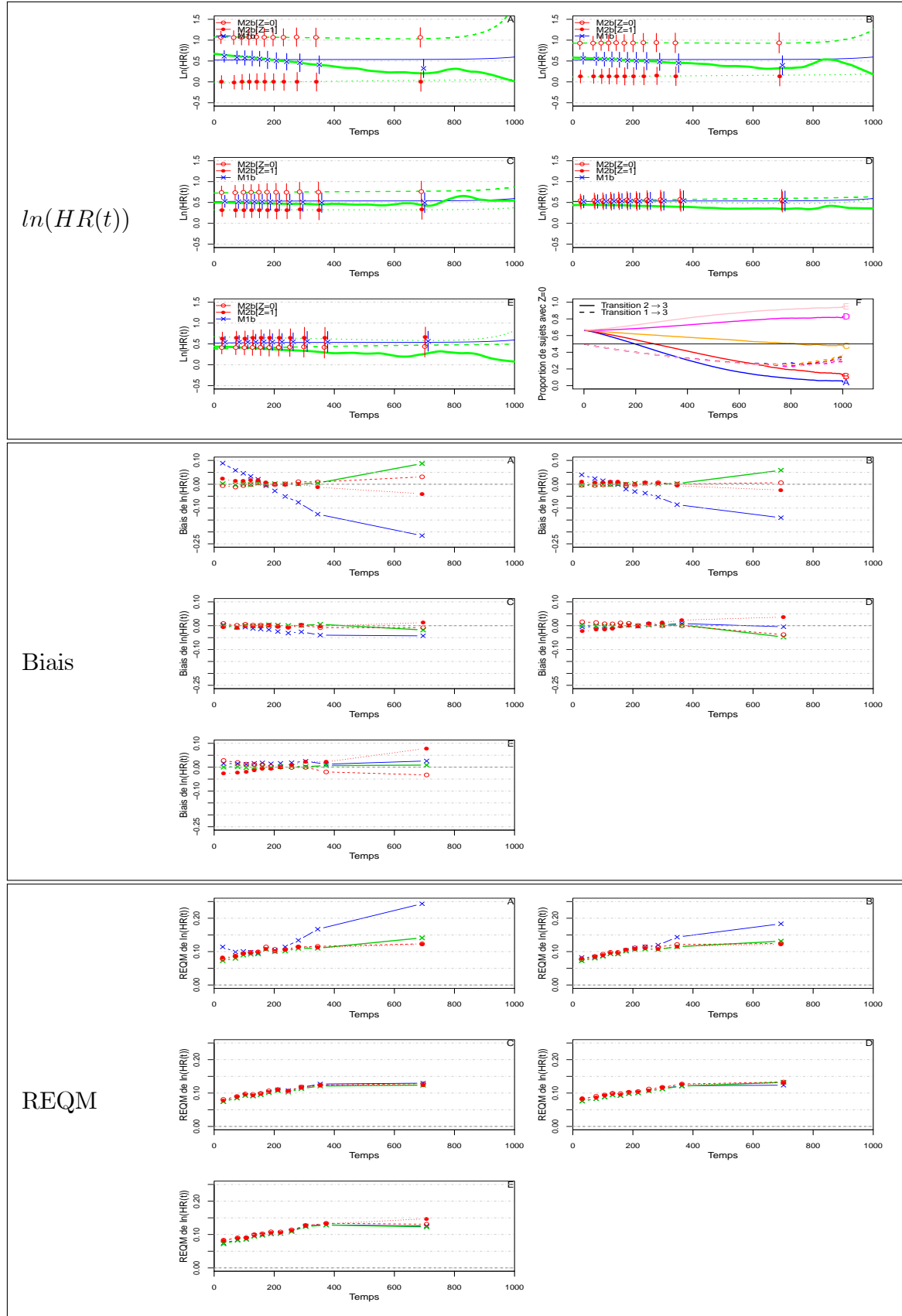
Configuration constante de $HR(t)$ avec $HR(t) = 2$, sans censure

et avec $\beta' = (-0.69, 0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



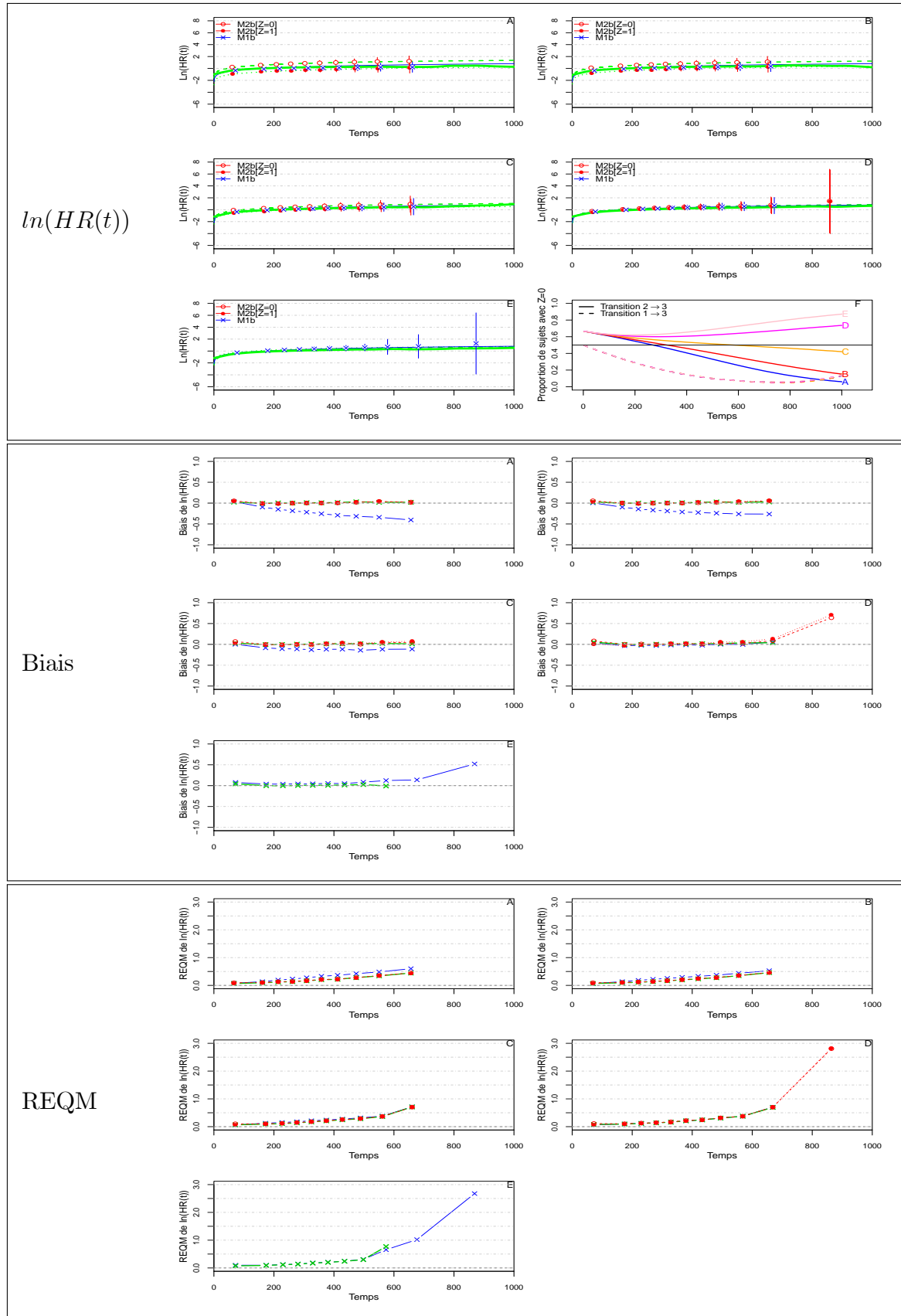
Configuration constante de $HR(t)$ avec $HR(t) = 2$, avec censure

et avec $\beta' = (-0.69, 0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



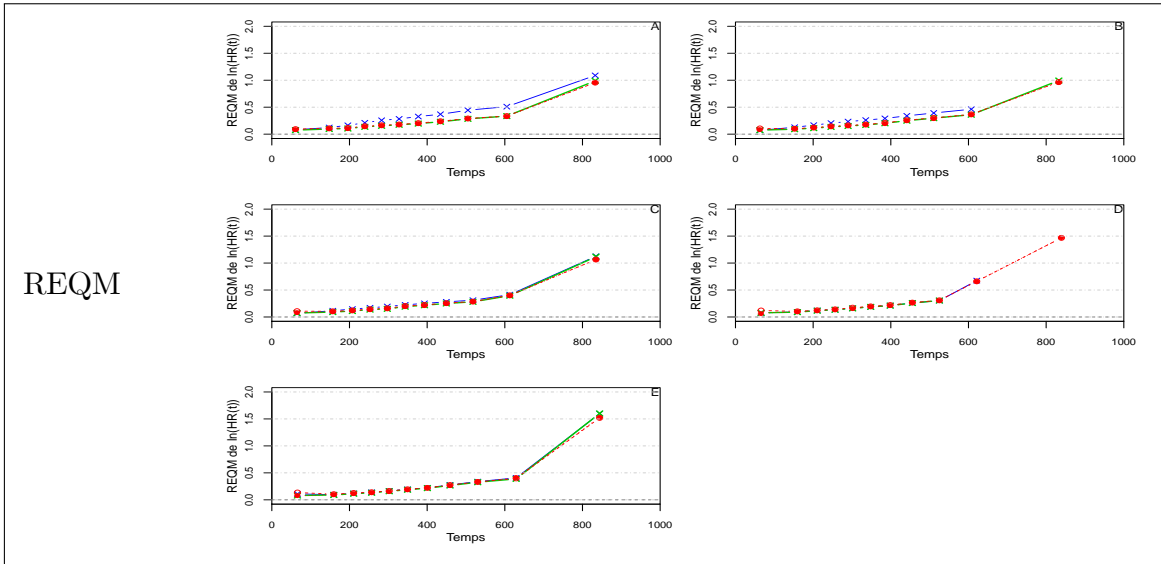
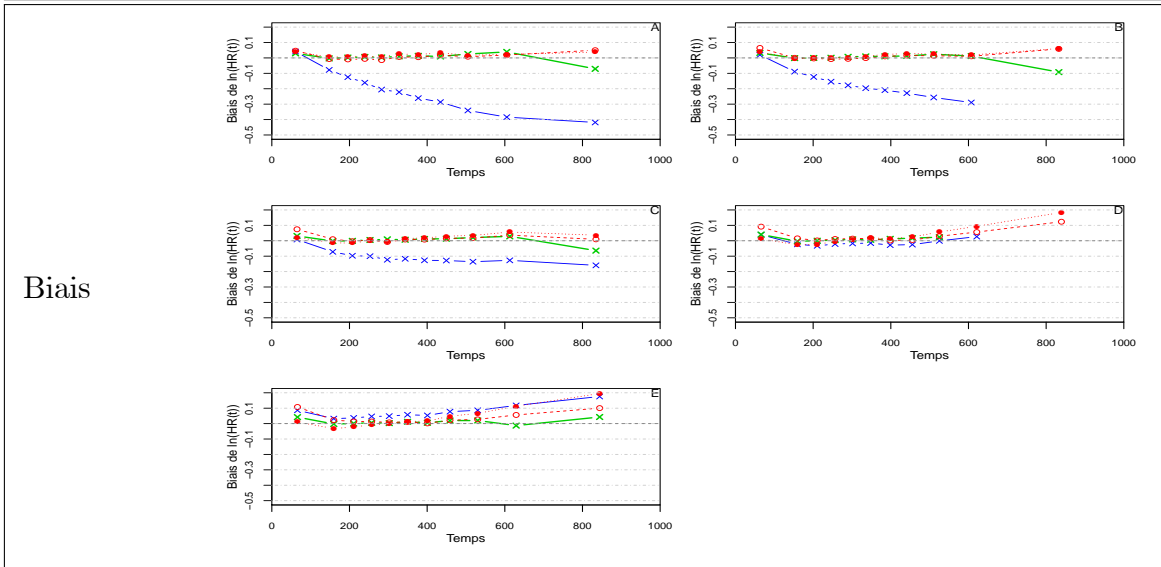
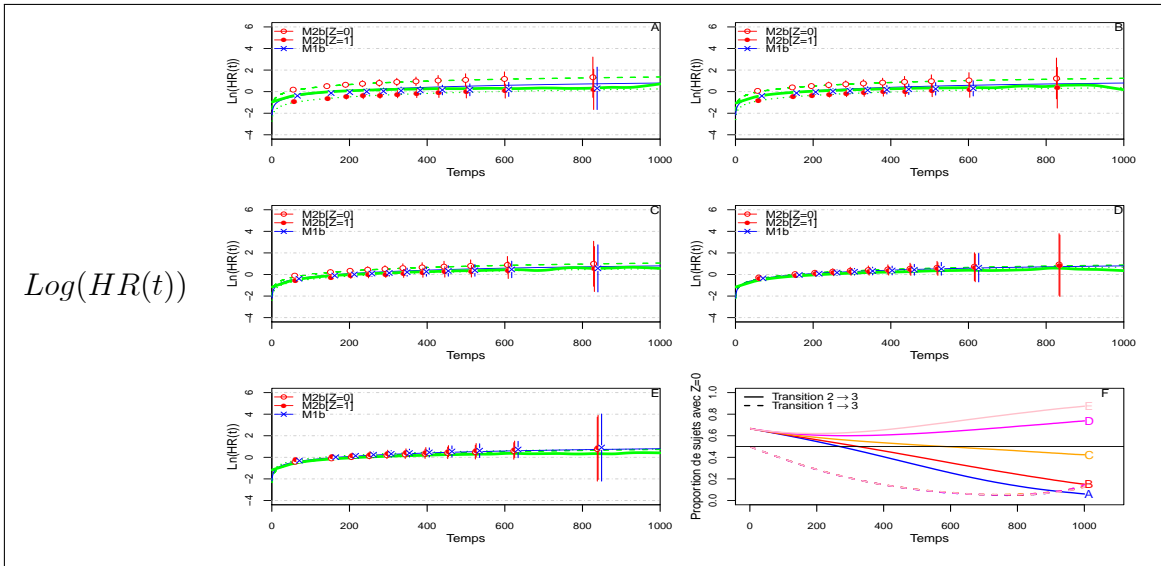
Configuration croissante de $HR(t)$, sans censure

et avec $\beta' = (-0.69, 0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



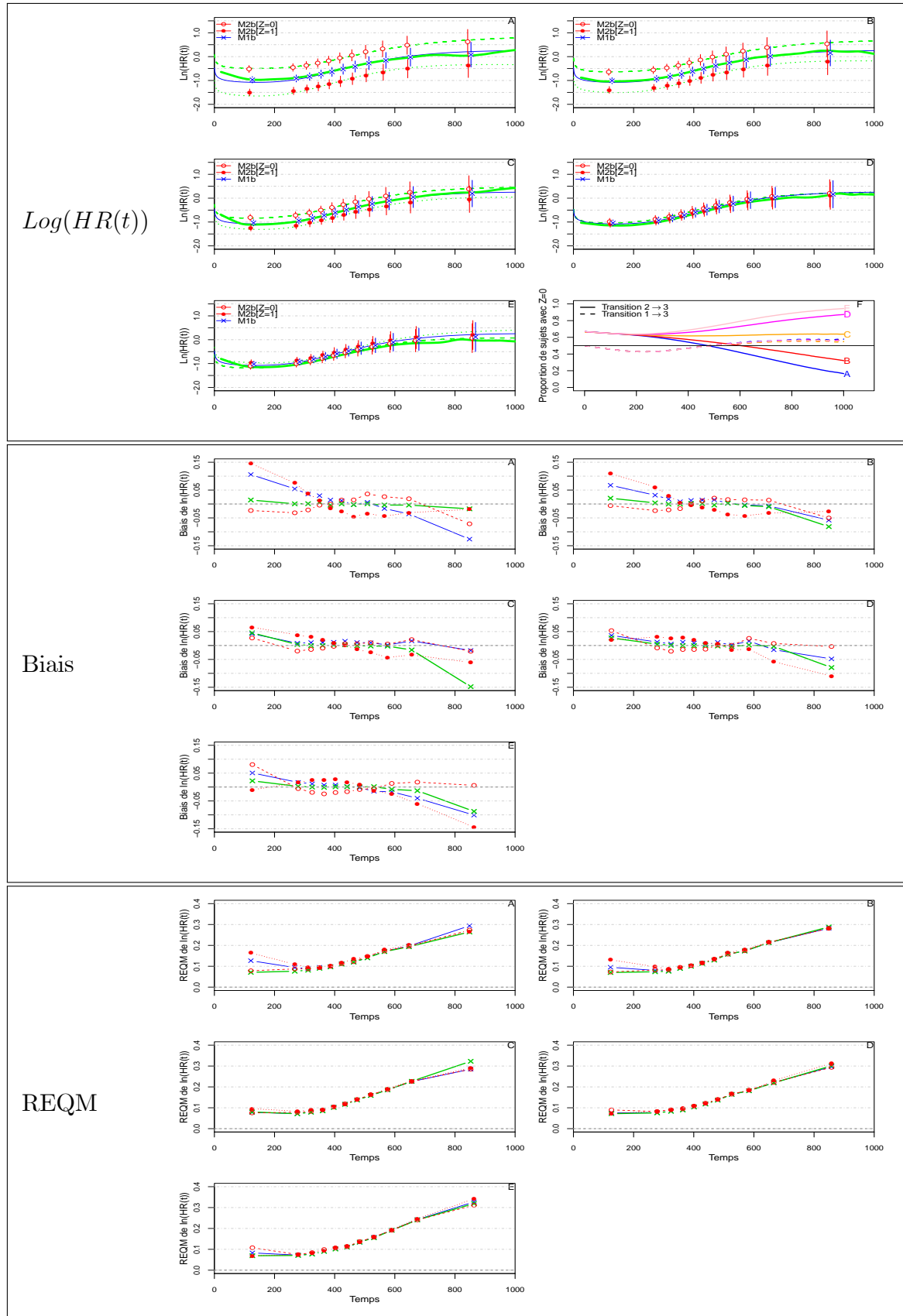
Configuration croissante de $HR(t)$, avec censure

et avec $\beta' = (-0.69, 0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



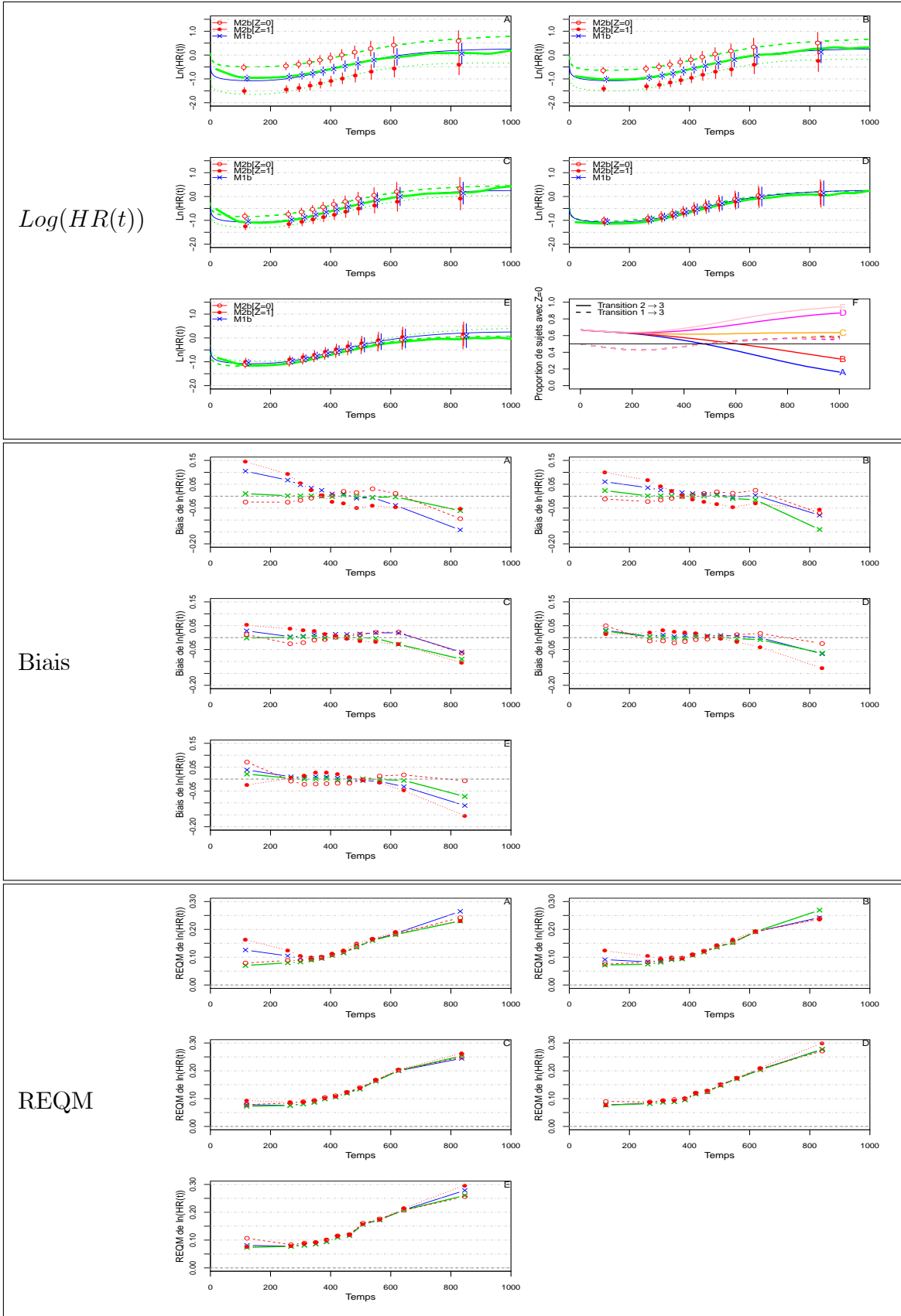
Configuration décroissante de $HR(t)$, sans censure

et avec $\beta' = (-0.69, 0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



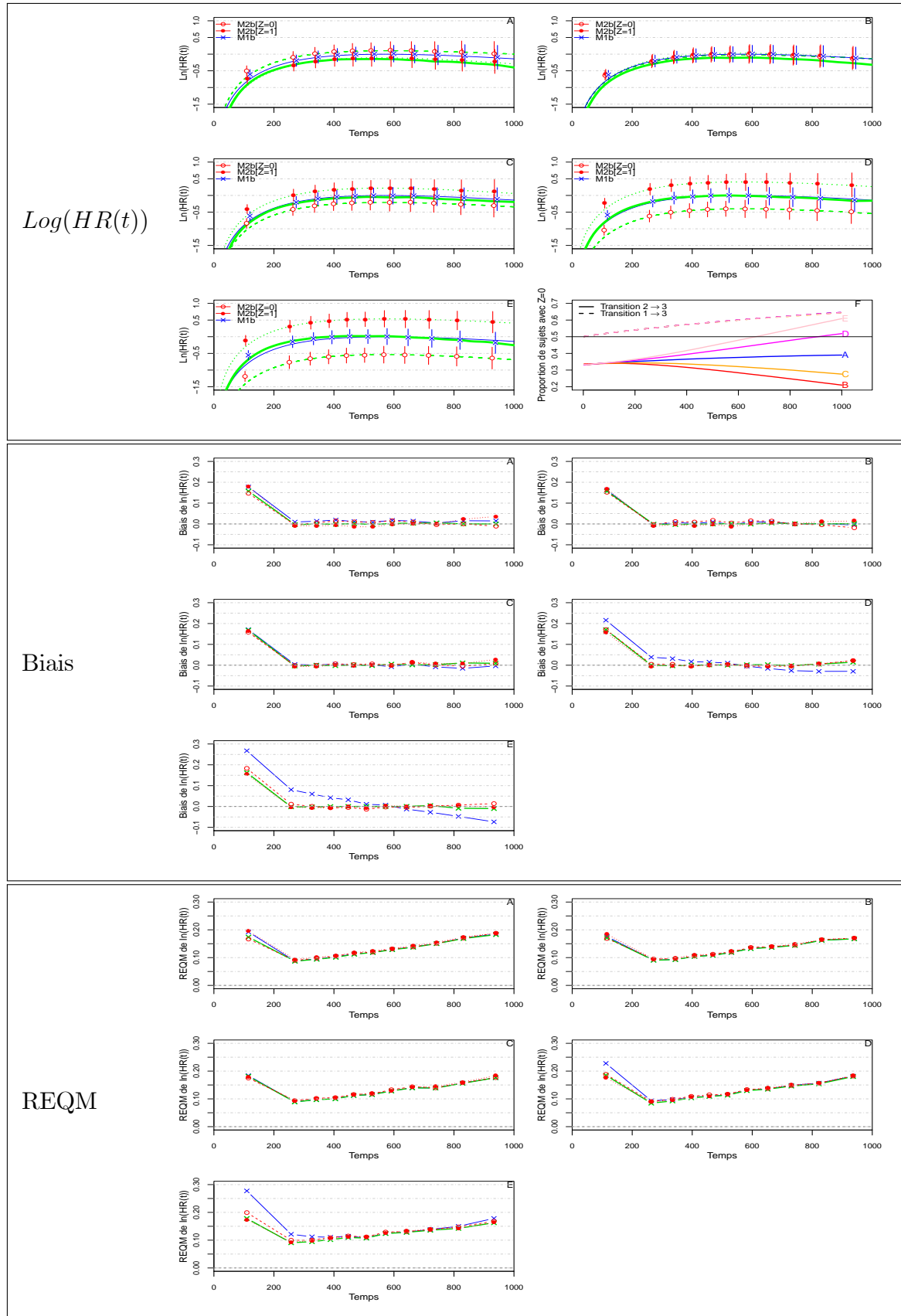
Configuration décroissante de $HR(t)$, avec censure

et avec $\beta' = (-0.69, 0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



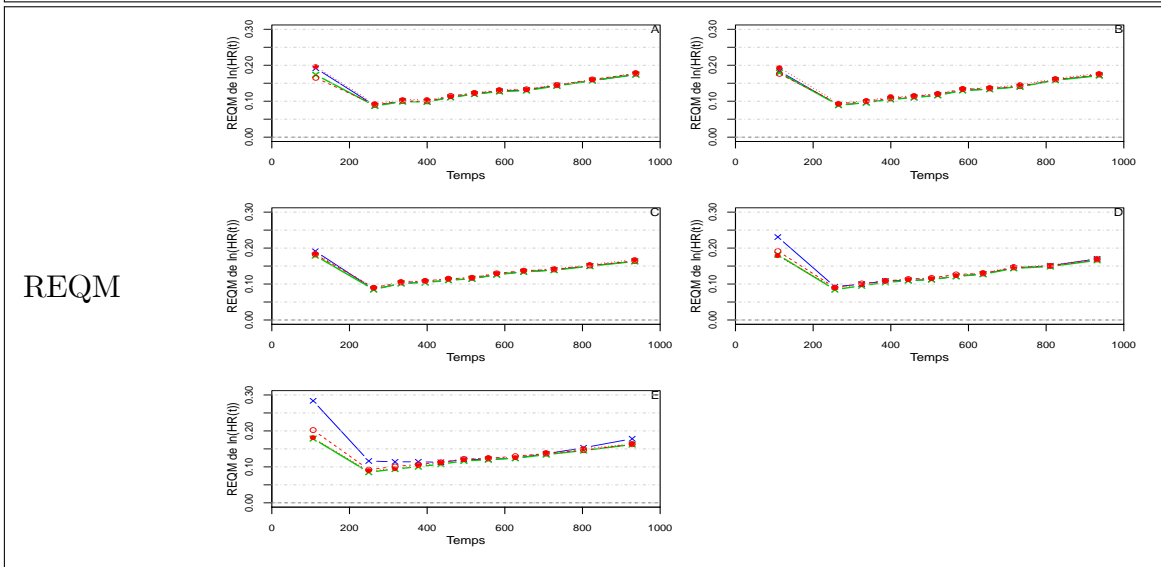
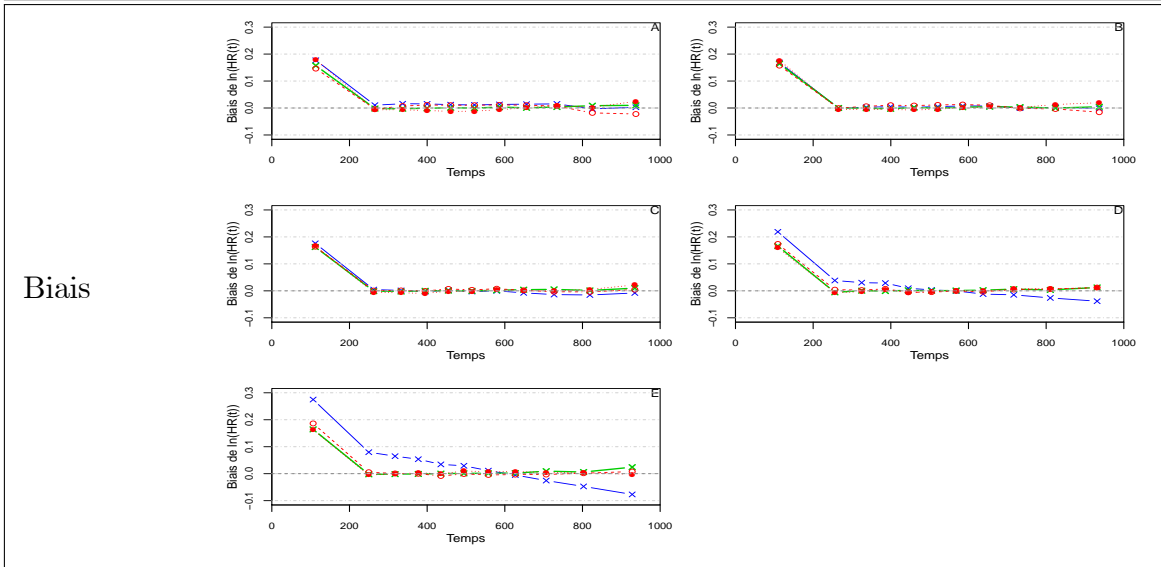
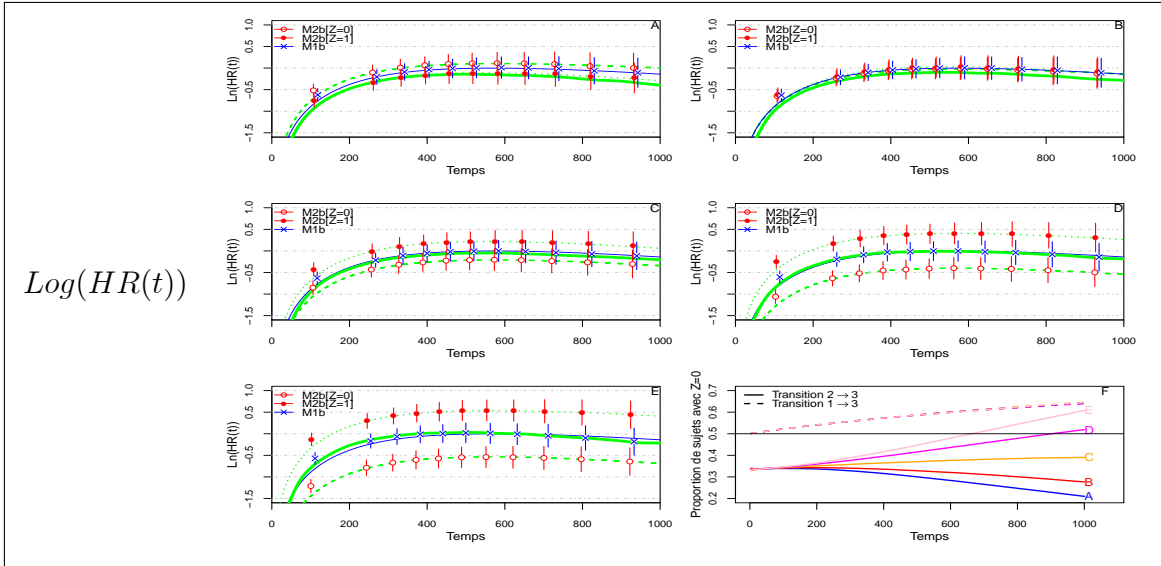
Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure

et avec $\beta' = (0.69, -0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$



Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, avec censure

et avec $\beta' = (0.69, -0.41, \{-0.69, -0.41, 0, 0.41, 0.69\})$

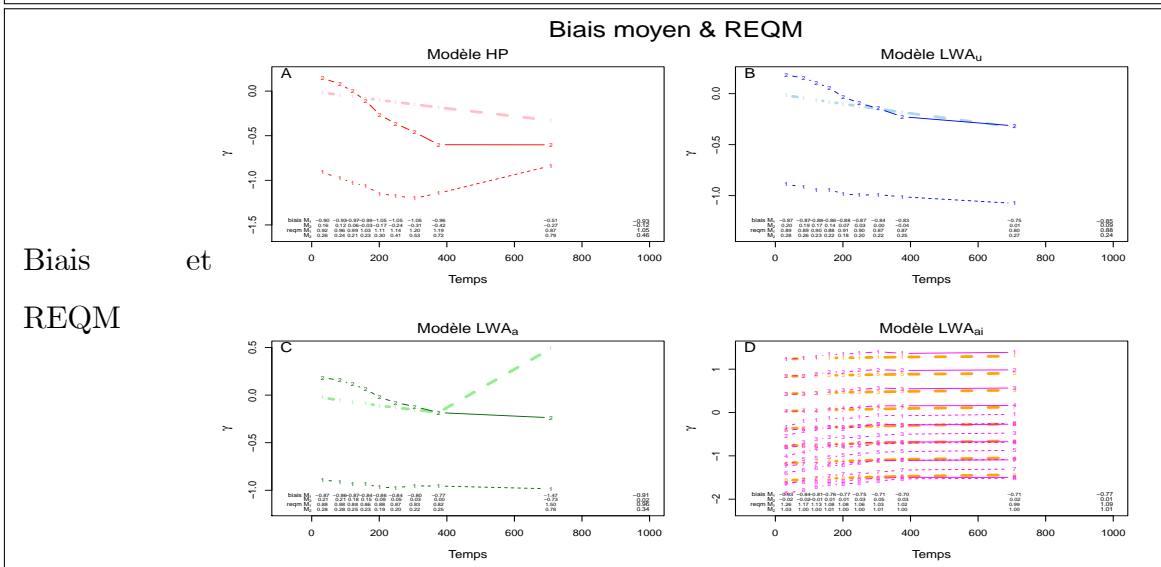
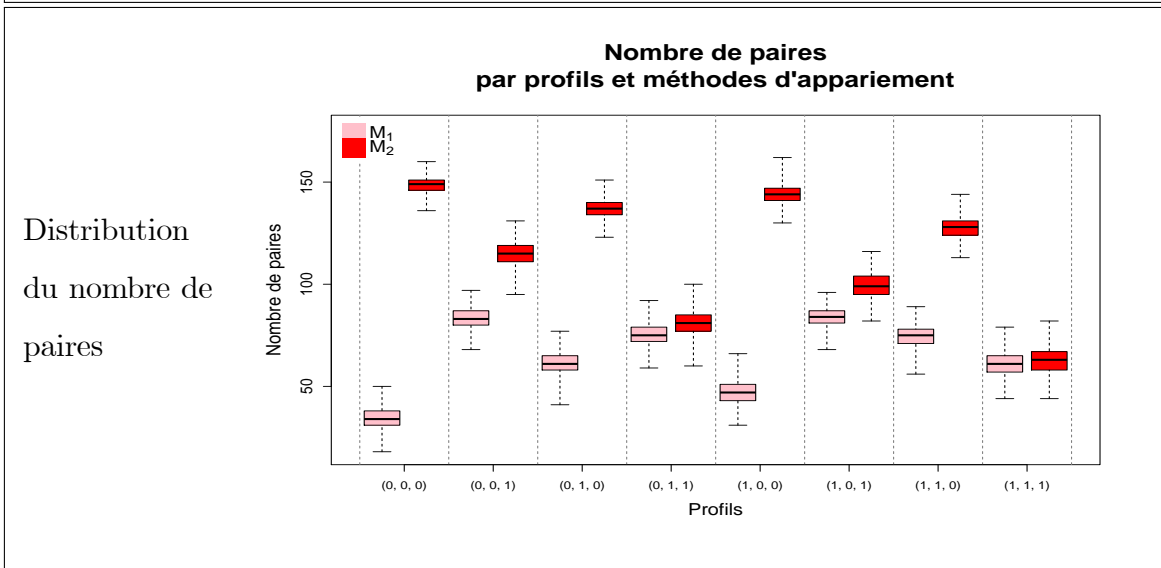
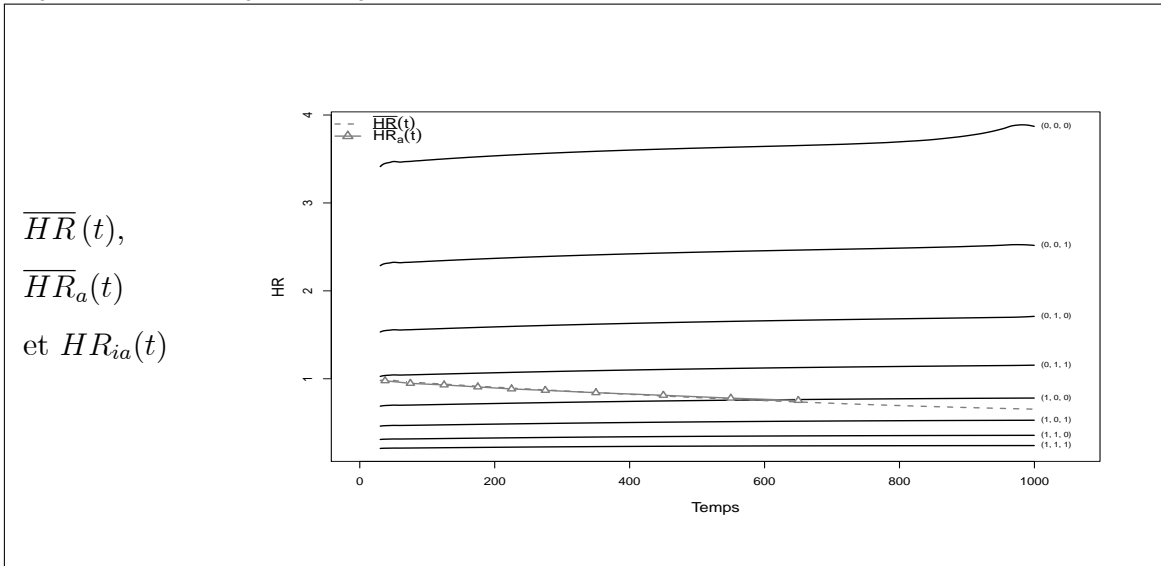


Annexe D : Autres situations illustrant l'estimation de $\overline{HR}(t)$, $\overline{HR}_a(t)$ et $HR_{ia}(t)$ avec les modèles HP et LWA selon les deux méthodes d'appariement...

... leur biais, leur $REQM$ selon les profils, les méthodes d'appariement, la configuration de $HR(t)$ et les valeurs de β_{uvw} . Le nombre de paires par profils et par méthodes d'appariement est donné pour chacune des situations.

Le profil $Z' = (0, 0, 0)$ au temps $t = 0$ est le profil de meilleur pronostic ; le profil $Z' = (1, 1, 1)$ a le pire pronostic, et les 6 autres ont un pronostic intermédiaire.

Configuration constante et égale 1 de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

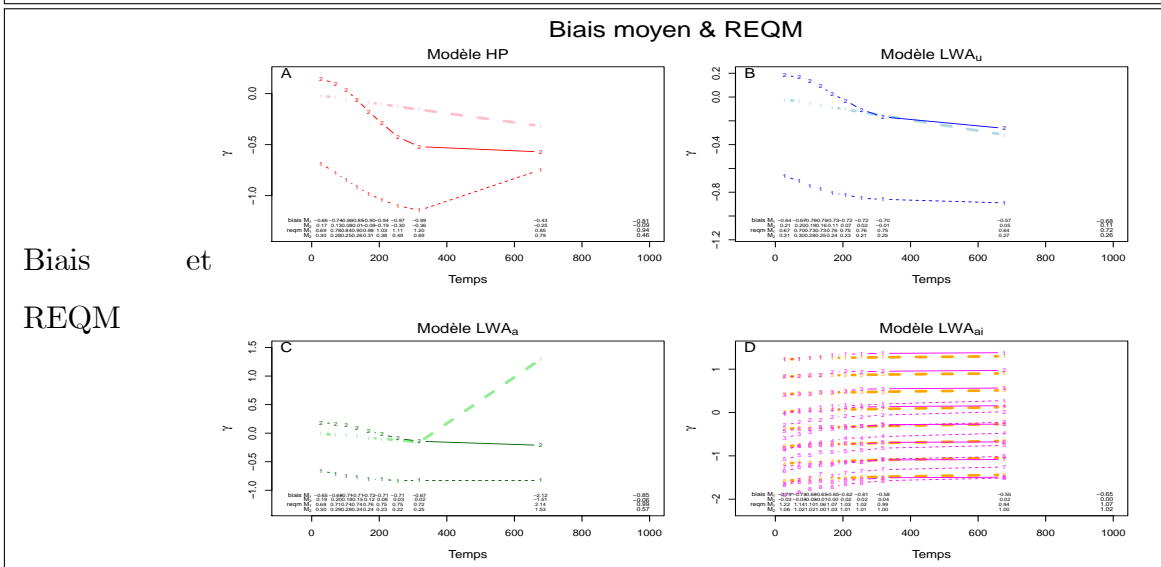
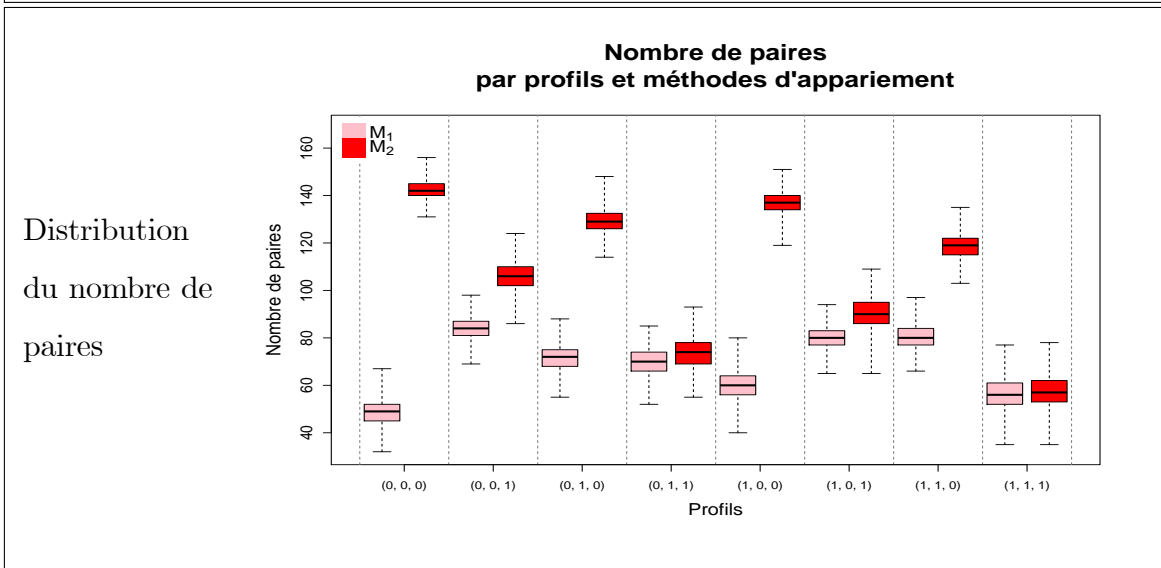
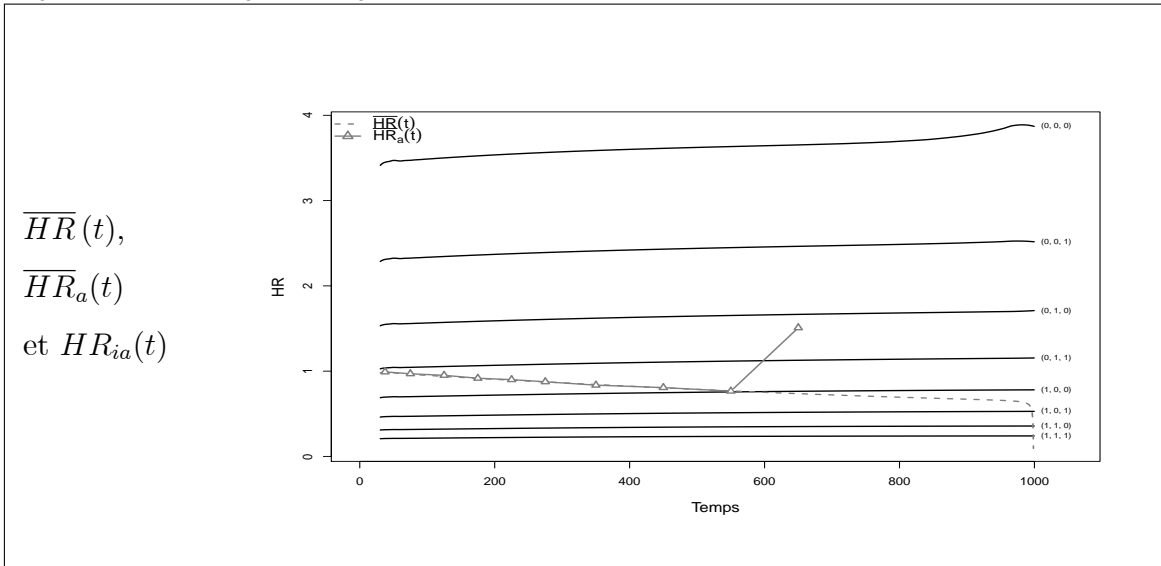


Configuration constante et égale 1 de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	$b_{\mathbf{Z}^{(w)}}$	$REQM_{\mathbf{Z}^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.86	-1.404	1.461	34.26	
	(0, 0, 1)	0.53	-0.673	0.756	83.26	
	(0, 1, 0)	0.72	-1.057	1.116	61.30	
	(0, 1, 1)	0.34	-0.334	0.501	75.59	
	(1, 0, 0)	0.79	-1.216	1.273	46.94	
	(1, 0, 1)	0.43	-0.490	0.602	83.65	
	(1, 1, 0)	0.63	-0.871	0.939	74.58	
	(1, 1, 1)	0.26	-0.153	0.425	61.33	
2	(0, 0, 0)	0.86	0.068	0.298	148.68	0.84
	(0, 0, 1)	0.53	0.001	0.310	114.93	0.49
	(0, 1, 0)	0.72	0.035	0.291	136.98	0.69
	(0, 1, 1)	0.34	-0.041	0.342	81.01	0.30
	(1, 0, 0)	0.79	0.065	0.291	143.95	0.77
	(1, 0, 1)	0.43	-0.007	0.316	99.21	0.40
	(1, 1, 0)	0.63	0.028	0.293	127.53	0.60
	(1, 1, 1)	0.26	-0.051	0.356	62.76	0.23

Configuration constante et égale 1 de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

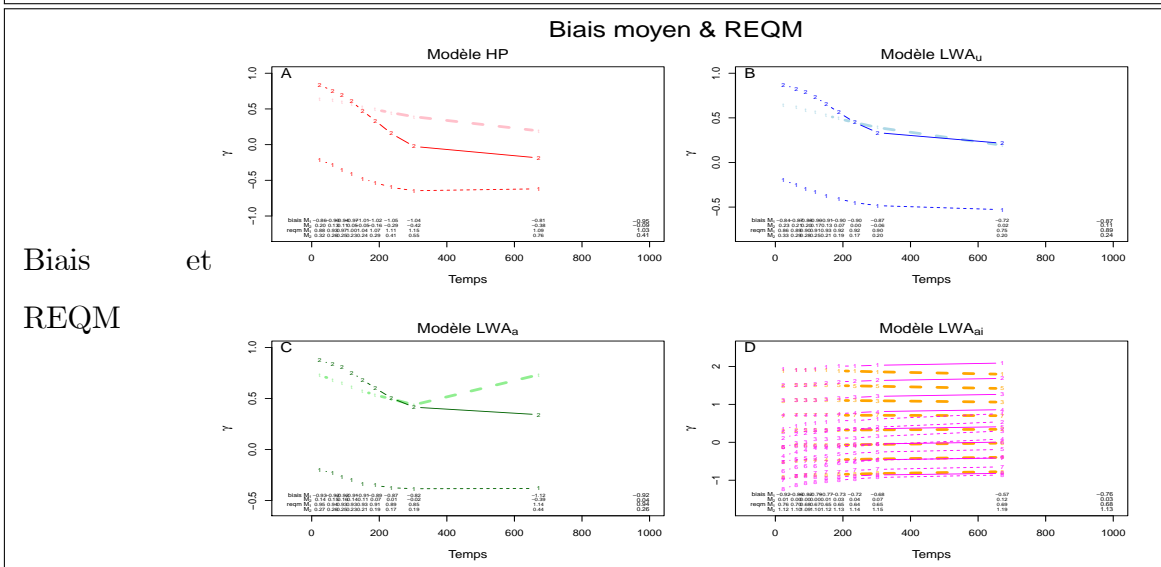
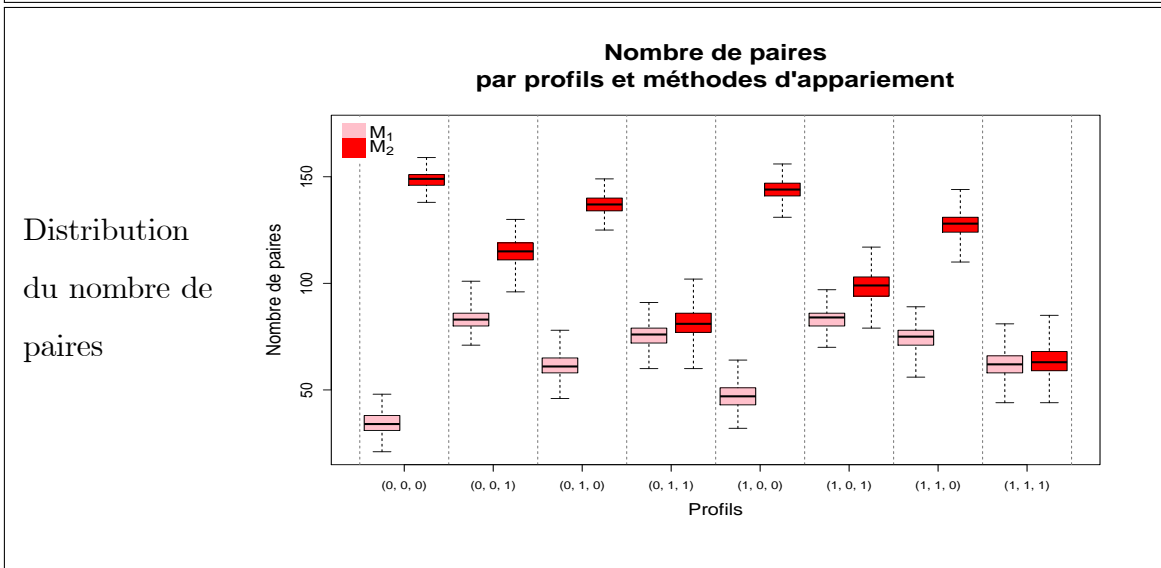
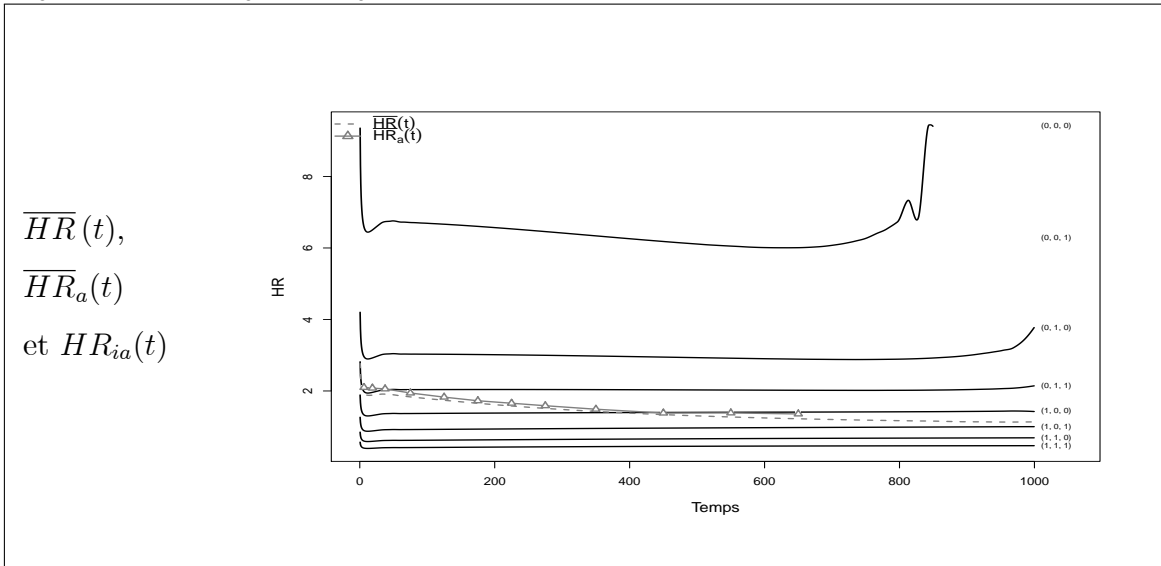


Configuration constante et égale 1 de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	$b_{\mathbf{Z}^{(w)}}$	$REQM_{\mathbf{Z}^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.78	-1.126	1.197	48.63	
	(0, 0, 1)	0.47	-0.582	0.693	84.00	
	(0, 1, 0)	0.64	-0.849	0.929	71.58	
	(0, 1, 1)	0.30	-0.314	0.517	70.17	
	(1, 0, 0)	0.72	-0.990	1.064	60.15	
	(1, 0, 1)	0.38	-0.451	0.596	80.19	
	(1, 1, 0)	0.56	-0.716	0.807	80.17	
	(1, 1, 1)	0.23	-0.184	0.474	56.57	
2	(0, 0, 0)	0.78	0.052	0.323	142.46	0.77
	(0, 0, 1)	0.47	-0.006	0.354	106.08	0.44
	(0, 1, 0)	0.64	0.021	0.325	129.18	0.62
	(0, 1, 1)	0.30	-0.045	0.384	73.76	0.28
	(1, 0, 0)	0.72	0.044	0.320	136.88	0.70
	(1, 0, 1)	0.38	-0.018	0.370	90.30	0.35
	(1, 1, 0)	0.56	0.011	0.333	118.94	0.53
	(1, 1, 1)	0.23	-0.059	0.409	57.48	0.21

Configuration constante et égale 2 de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

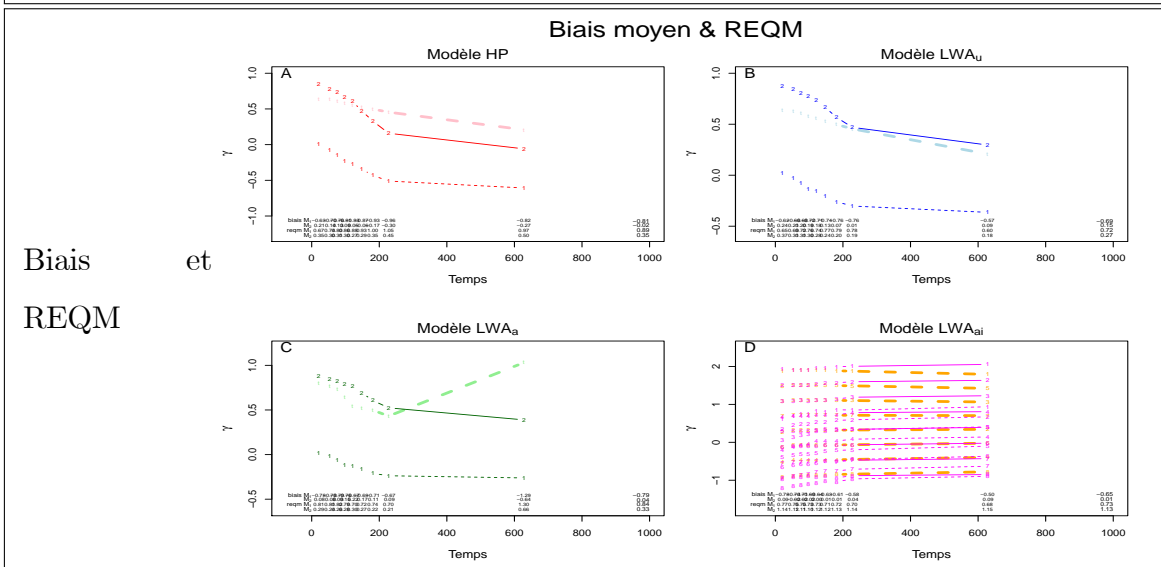
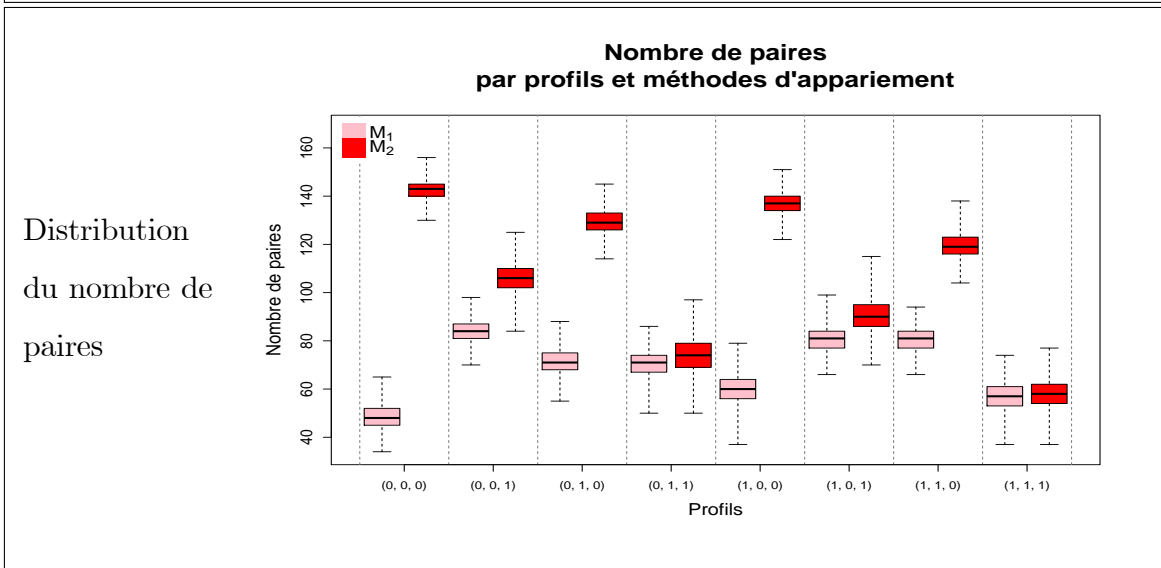
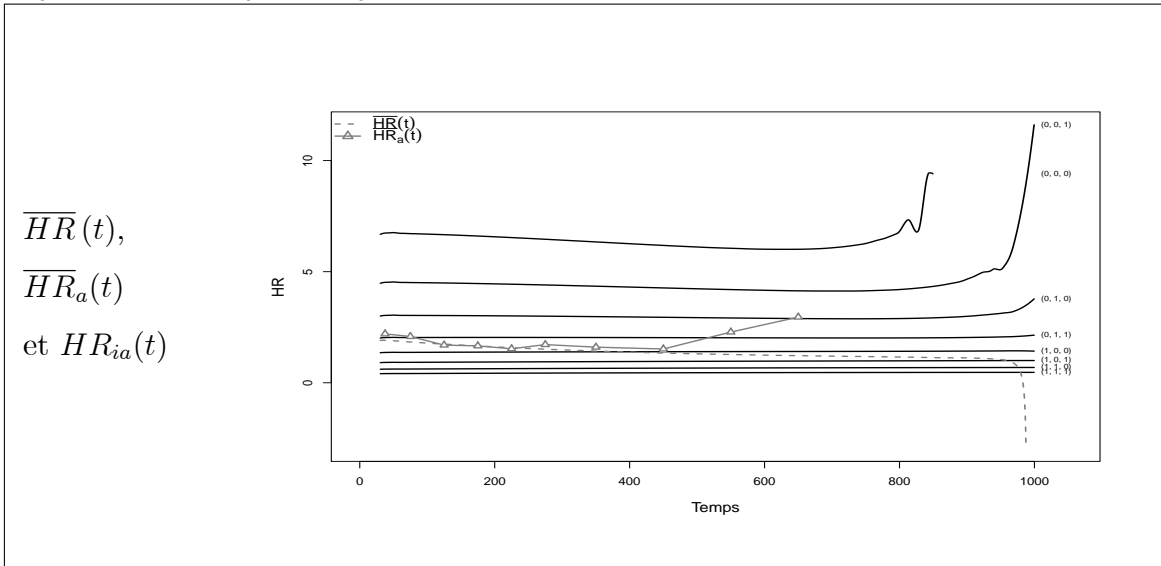


Configuration constante et égale 2 de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	$b_{\mathbf{Z}^{(w)}}$	$REQM_{\mathbf{Z}^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.86	-1.343	1.411	34.34	
	(0, 0, 1)	0.53	-0.667	0.742	83.22	
	(0, 1, 0)	0.72	-1.018	1.085	61.48	
	(0, 1, 1)	0.34	-0.342	0.485	75.60	
	(1, 0, 0)	0.79	-1.178	1.245	47.17	
	(1, 0, 1)	0.43	-0.504	0.601	83.44	
	(1, 1, 0)	0.63	-0.855	0.927	74.45	
	(1, 1, 1)	0.26	-0.177	0.406	61.83	
2	(0, 0, 0)	0.86	0.103	0.319	148.58	0.84
	(0, 0, 1)	0.53	0.014	0.297	114.86	0.49
	(0, 1, 0)	0.72	0.061	0.295	137.03	0.69
	(0, 1, 1)	0.34	-0.027	0.317	81.25	0.31
	(1, 0, 0)	0.79	0.087	0.304	144.08	0.77
	(1, 0, 1)	0.43	-0.002	0.306	98.66	0.39
	(1, 1, 0)	0.63	0.044	0.291	127.63	0.60
	(1, 1, 1)	0.26	-0.043	0.337	63.25	0.23

Configuration constante et égale 2 de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

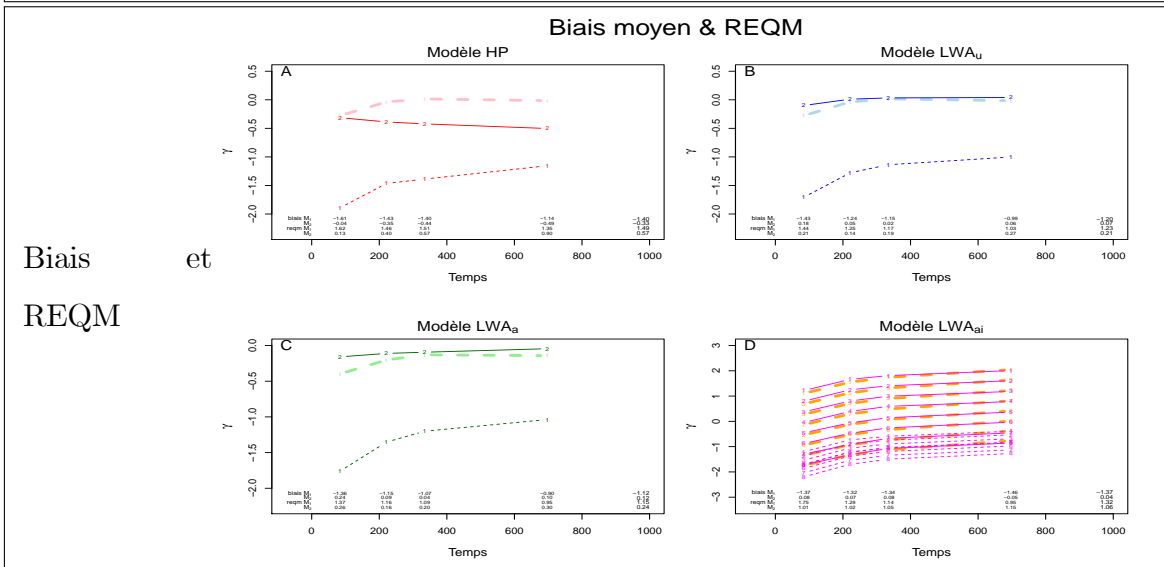
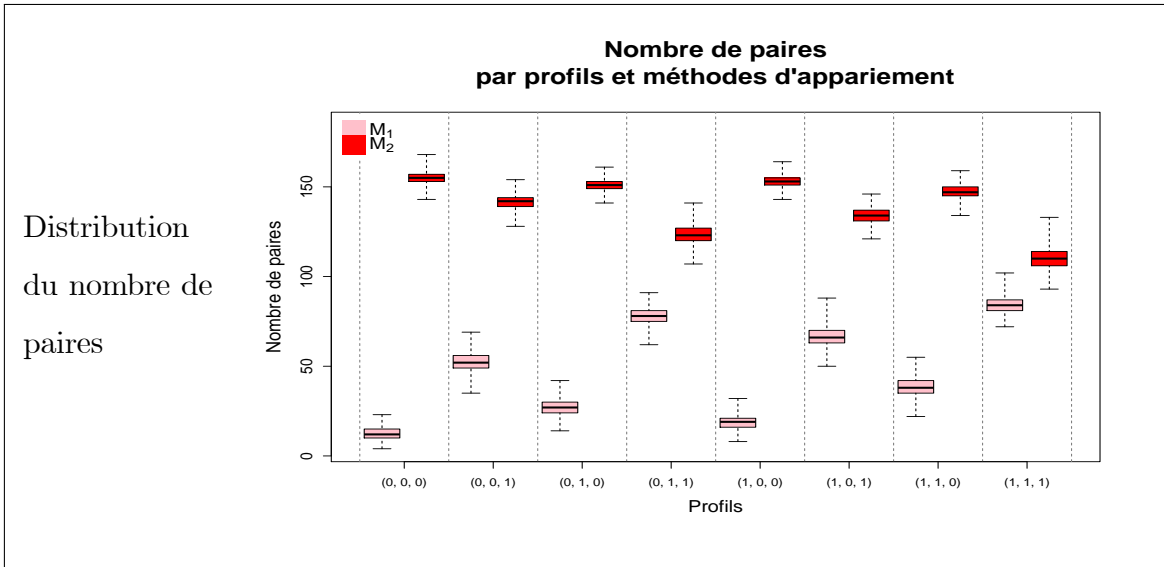
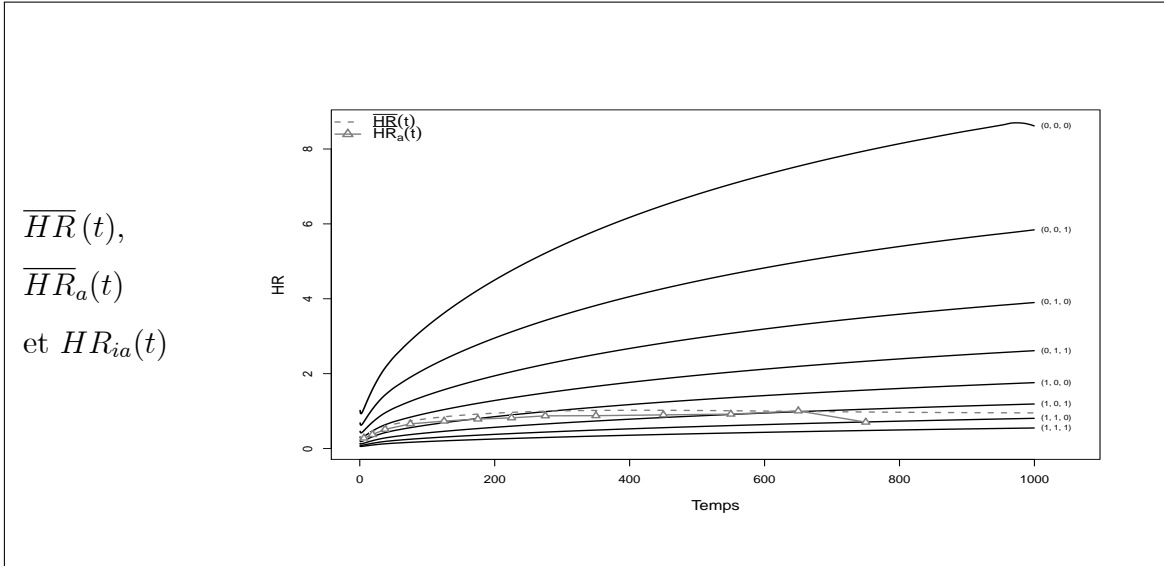


Configuration constante et égale 2 de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	$b_{\bullet Z^{(w)}}$	$REQM_{\bullet Z^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.78	-1.096	1.170	48.41	
	(0, 0, 1)	0.47	-0.584	0.683	83.88	
	(0, 1, 0)	0.64	-0.847	0.919	71.30	
	(0, 1, 1)	0.30	-0.334	0.507	70.17	
	(1, 0, 0)	0.72	-0.970	1.041	60.02	
	(1, 0, 1)	0.38	-0.458	0.586	80.44	
	(1, 1, 0)	0.56	-0.721	0.800	80.44	
	(1, 1, 1)	0.23	-0.207	0.460	56.55	
2	(0, 0, 0)	0.78	0.076	0.329	142.47	0.77
	(0, 0, 1)	0.47	0.009	0.341	105.95	0.44
	(0, 1, 0)	0.64	0.033	0.320	129.26	0.62
	(0, 1, 1)	0.30	-0.034	0.366	73.73	0.27
	(1, 0, 0)	0.72	0.058	0.321	137.01	0.70
	(1, 0, 1)	0.38	-0.009	0.356	90.19	0.35
	(1, 1, 0)	0.56	0.014	0.321	119.20	0.53
	(1, 1, 1)	0.23	-0.052	0.388	57.46	0.21

Configuration croissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

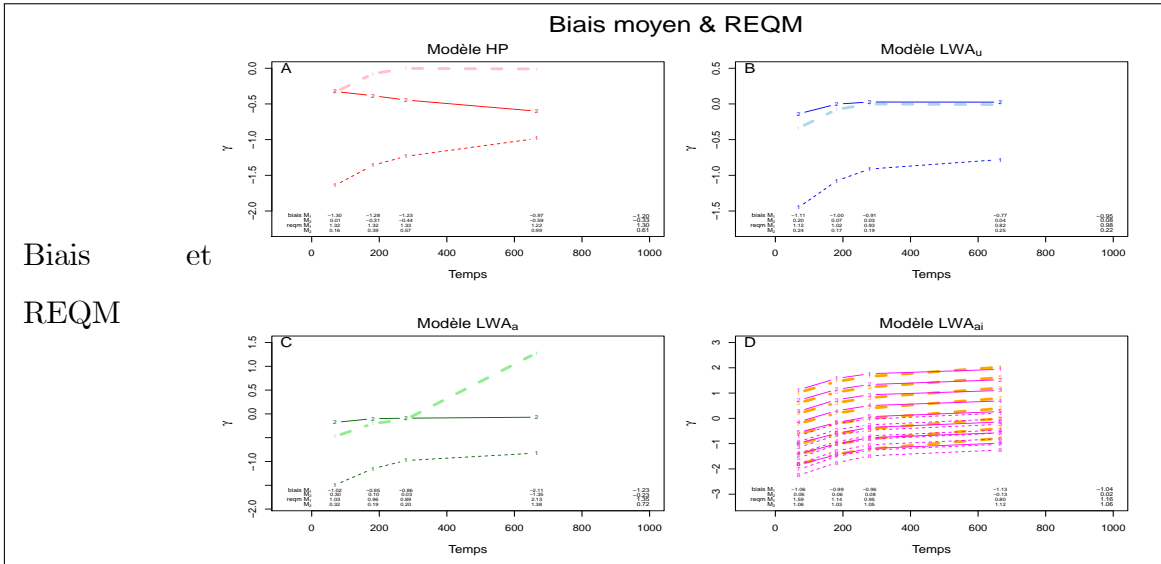
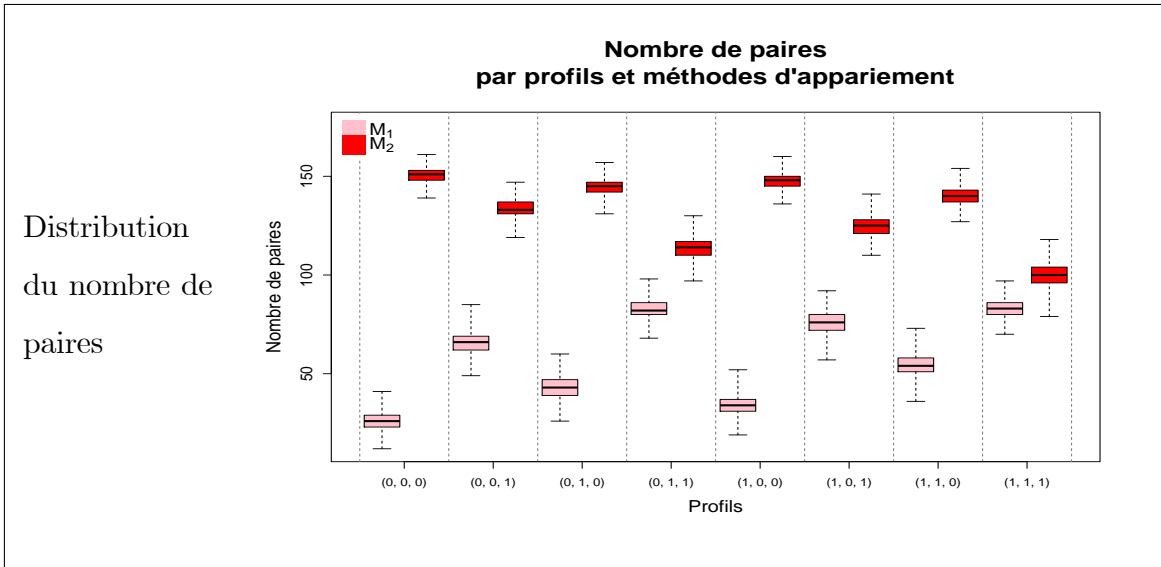
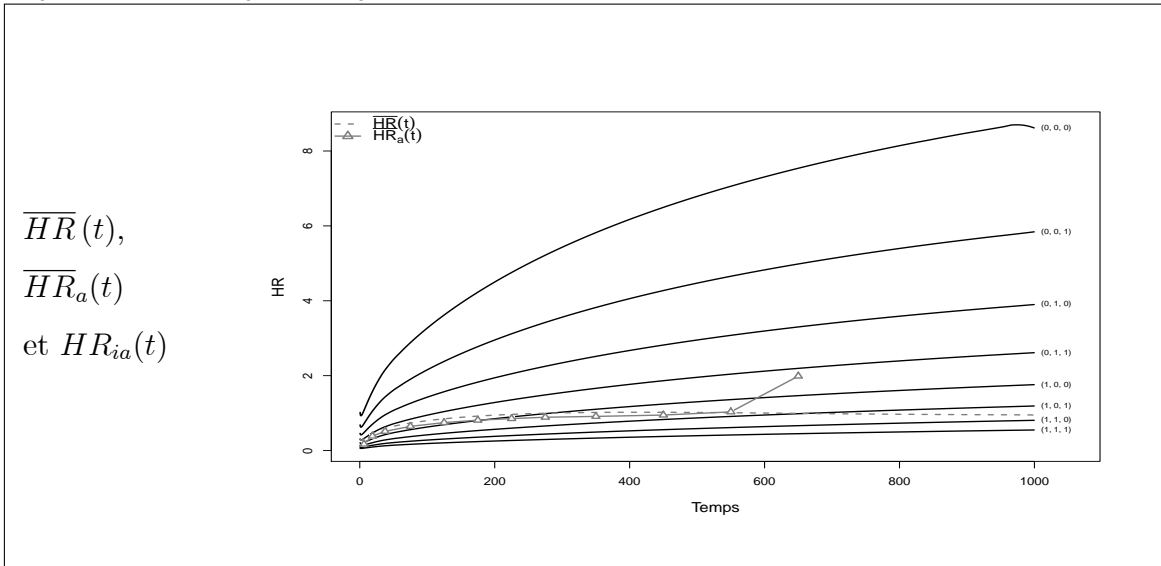


Configuration croissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	$b_{\bullet Z^{(w)}}$	$REQM_{\bullet Z^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.95	-2.339	2.371	12.66	
	(0, 0, 1)	0.77	-1.153	1.194	52.31	
	(0, 1, 0)	0.89	-1.823	1.857	27.45	
	(0, 1, 1)	0.59	-0.667	0.728	78.04	
	(1, 0, 0)	0.92	-2.077	2.109	18.75	
	(1, 0, 1)	0.69	-0.905	0.955	66.42	
	(1, 1, 0)	0.83	-1.567	1.603	38.75	
	(1, 1, 1)	0.49	-0.427	0.520	84.27	
2	(0, 0, 0)	0.95	0.063	0.283	154.79	0.94
	(0, 0, 1)	0.77	0.041	0.255	141.72	0.74
	(0, 1, 0)	0.89	0.062	0.271	150.81	0.87
	(0, 1, 1)	0.59	0.010	0.249	123.40	0.56
	(1, 0, 0)	0.92	0.072	0.284	153.03	0.92
	(1, 0, 1)	0.69	0.036	0.262	134.04	0.66
	(1, 1, 0)	0.83	0.064	0.266	146.99	0.82
	(1, 1, 1)	0.49	-0.004	0.252	109.71	0.46

Configuration croissante de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

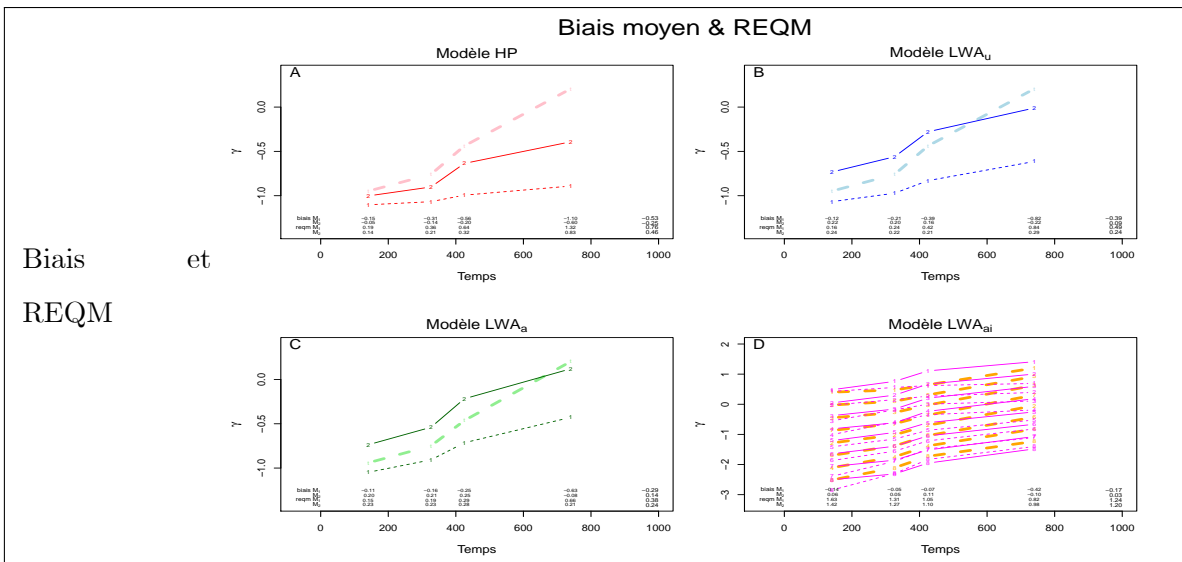
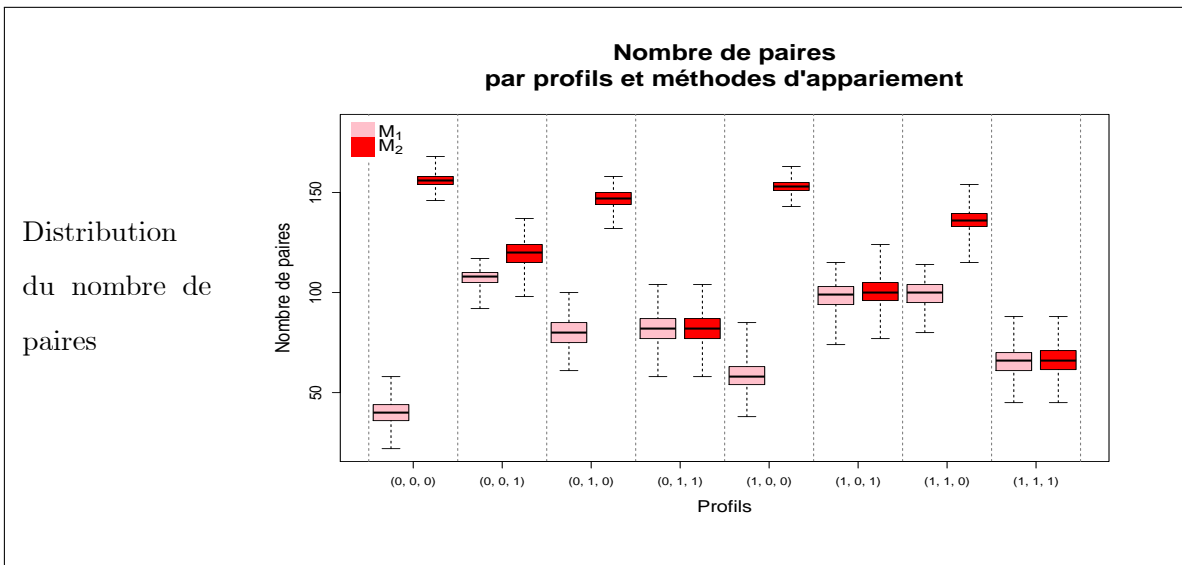
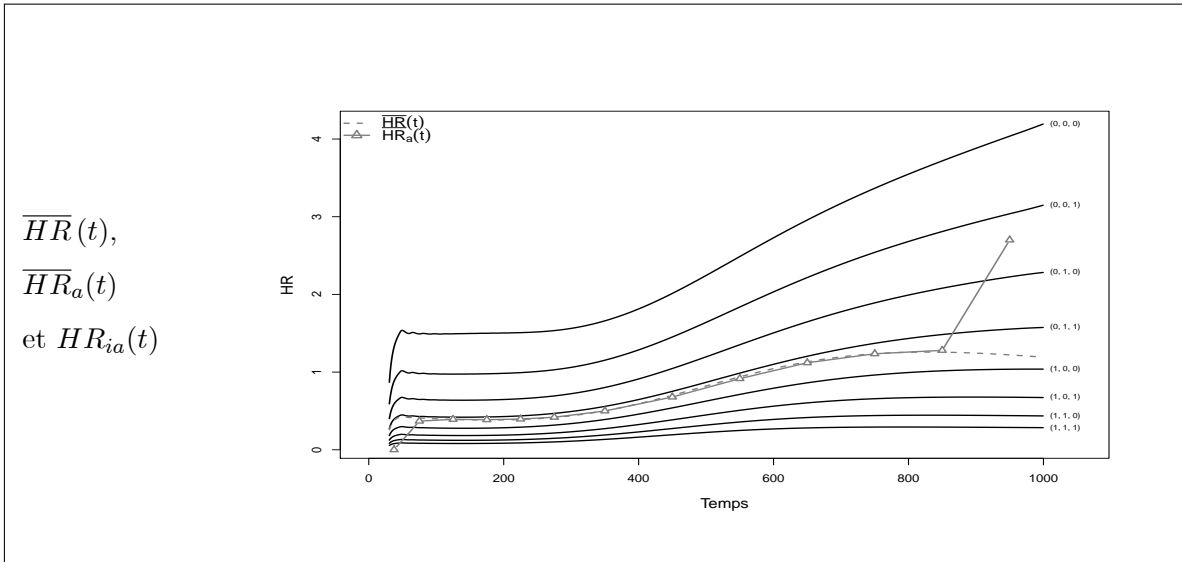


Configuration croissante de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils Z	% d'exposés	$b_{Z^{(w)}}$	$REQM_{Z^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.89	-1.720	1.761	26.22	
	(0, 0, 1)	0.69	-0.891	0.948	65.78	
	(0, 1, 0)	0.81	-1.339	1.385	42.97	
	(0, 1, 1)	0.52	-0.539	0.626	82.59	
	(1, 0, 0)	0.85	-1.535	1.576	33.93	
	(1, 0, 1)	0.61	-0.720	0.786	76.01	
	(1, 1, 0)	0.75	-1.161	1.209	54.40	
	(1, 1, 1)	0.44	-0.376	0.490	83.30	
2	(0, 0, 0)	0.89	0.062	0.318	150.42	0.88
	(0, 0, 1)	0.69	0.013	0.288	133.47	0.66
	(0, 1, 0)	0.81	0.054	0.299	144.56	0.80
	(0, 1, 1)	0.52	-0.023	0.284	113.59	0.49
	(1, 0, 0)	0.85	0.056	0.307	147.82	0.85
	(1, 0, 1)	0.61	-0.006	0.282	124.80	0.58
	(1, 1, 0)	0.75	0.042	0.292	139.83	0.73
	(1, 1, 1)	0.44	-0.050	0.288	99.94	0.40

Configuration décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

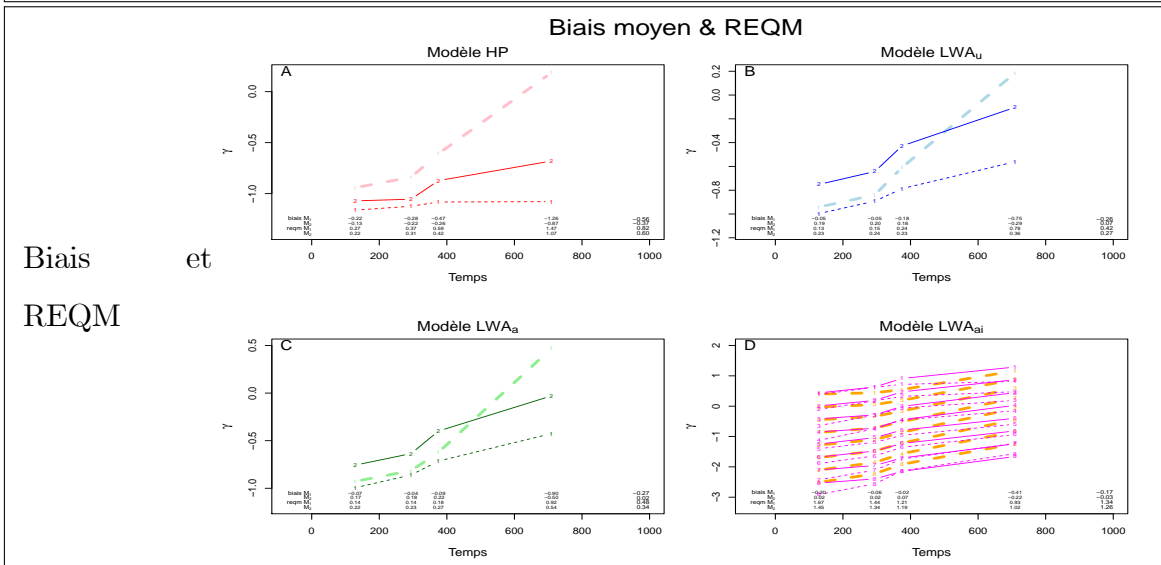
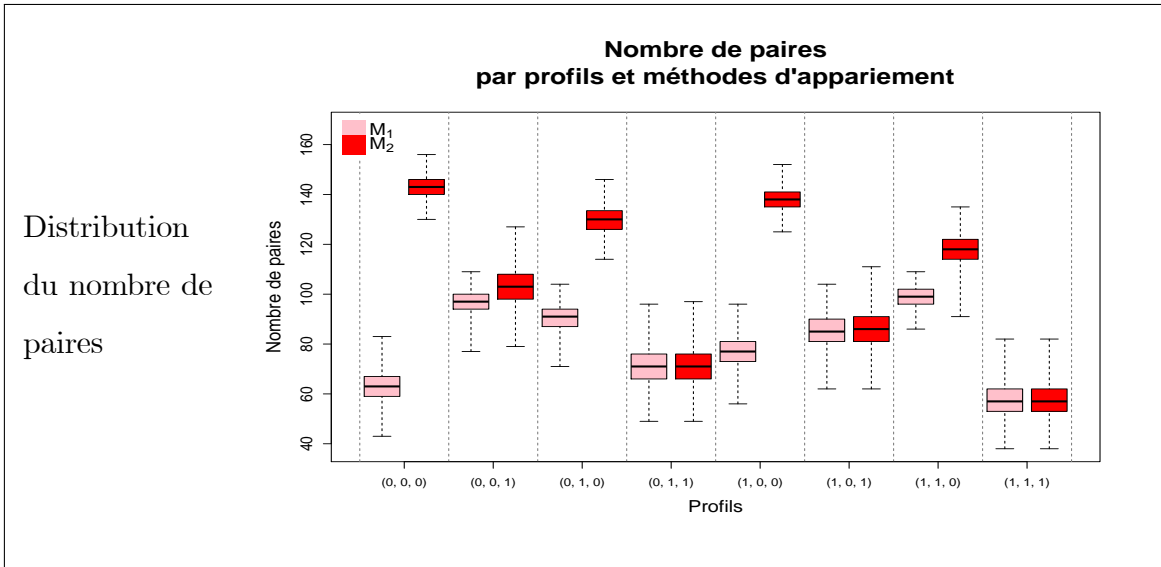
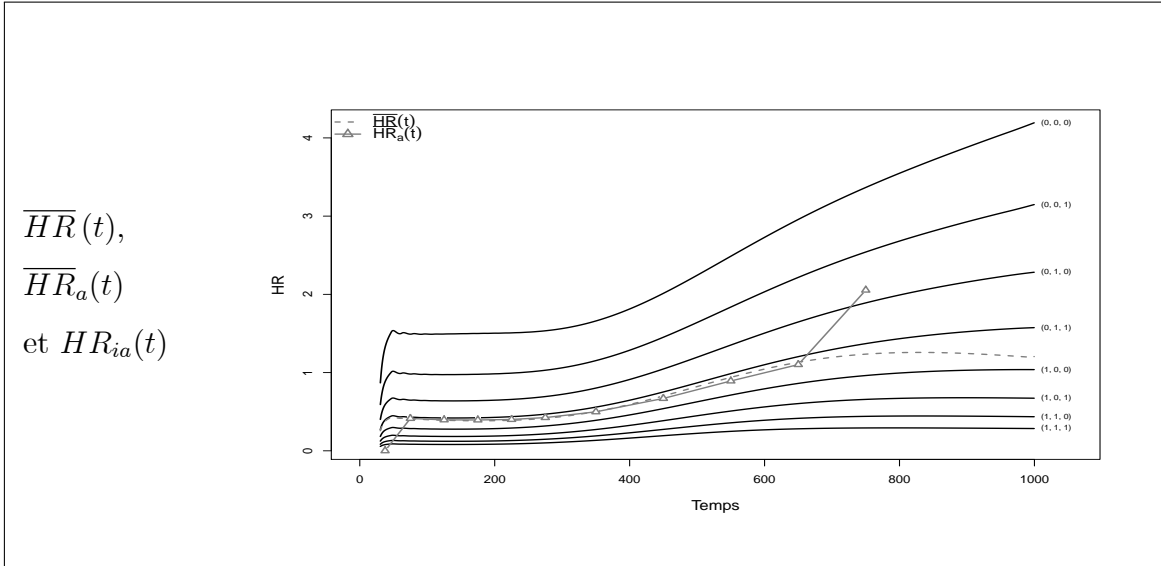


Configuration décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils Z	% d'exposés	$b_{Z^{(w)}}$	$REQM_{Z^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.84	-0.107	0.370	40.04	
	(0, 0, 1)	0.49	-0.227	0.338	107.39	
	(0, 1, 0)	0.68	-0.125	0.353	79.90	
	(0, 1, 1)	0.33	-0.204	0.320	81.73	
	(1, 0, 0)	0.77	-0.128	0.360	58.33	
	(1, 0, 1)	0.41	-0.229	0.329	98.28	
	(1, 1, 0)	0.59	-0.140	0.340	99.43	
	(1, 1, 1)	0.27	-0.200	0.334	66.08	
2	(0, 0, 0)	0.84	0.260	0.356	155.84	0.76
	(0, 0, 1)	0.49	0.010	0.237	119.15	0.34
	(0, 1, 0)	0.68	0.096	0.231	146.96	0.54
	(0, 1, 1)	0.33	-0.113	0.264	82.11	0.21
	(1, 0, 0)	0.77	0.179	0.290	152.92	0.65
	(1, 0, 1)	0.41	-0.052	0.238	100.59	0.27
	(1, 1, 0)	0.59	0.022	0.214	135.90	0.43
	(1, 1, 1)	0.27	-0.168	0.301	66.15	0.16

Configuration décroissante de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

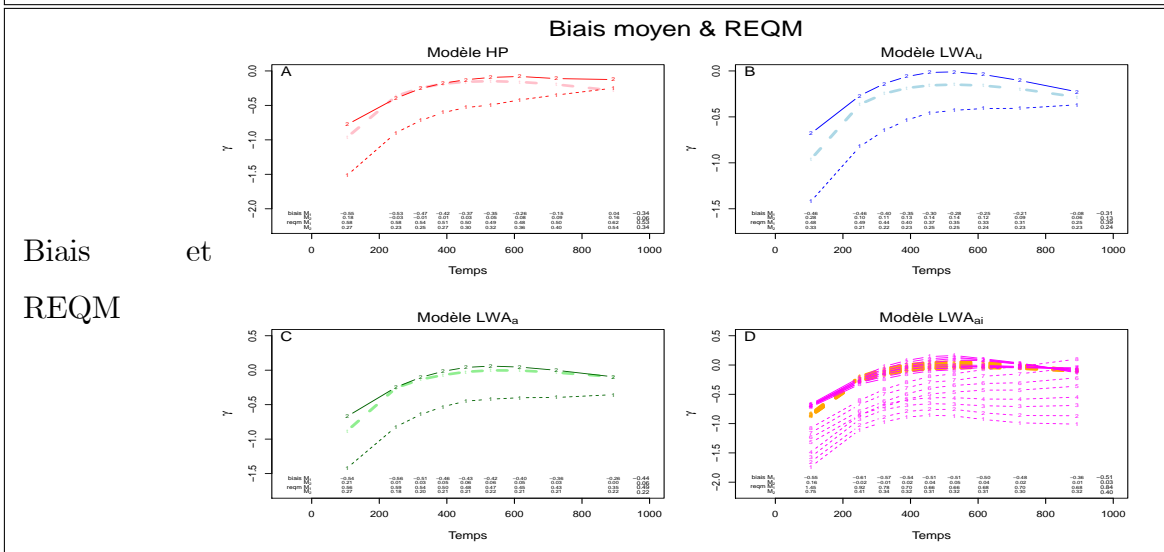
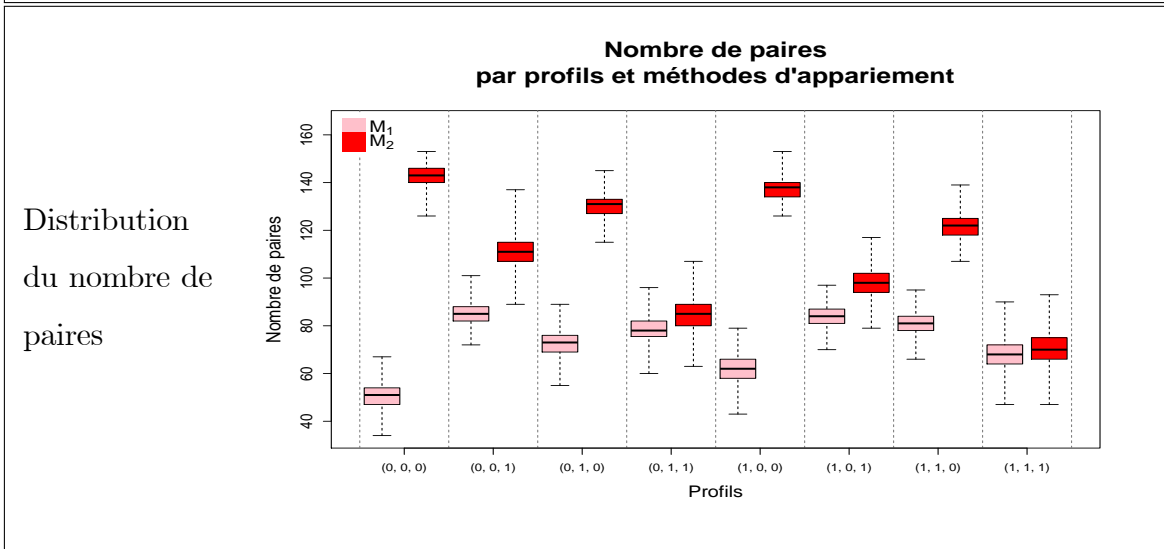
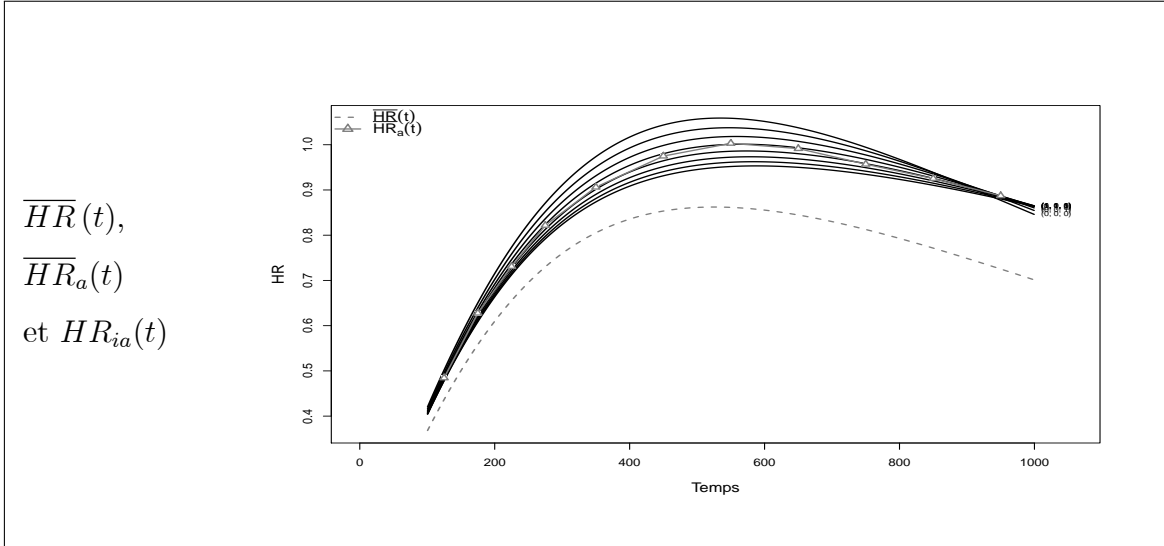


Configuration décroissante de $HR(t)$, avec censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = -\beta_{12}$ et $\beta_{23} = -\beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	$b_{\bullet Z^{(w)}}$	$REQM_{\bullet Z^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.72	-0.003	0.362	63.10	
	(0, 0, 1)	0.42	-0.206	0.372	96.75	
	(0, 1, 0)	0.57	-0.112	0.350	90.27	
	(0, 1, 1)	0.29	-0.284	0.418	70.78	
	(1, 0, 0)	0.65	-0.057	0.353	76.79	
	(1, 0, 1)	0.35	-0.246	0.396	85.21	
	(1, 1, 0)	0.49	-0.161	0.358	98.71	
	(1, 1, 1)	0.23	-0.319	0.461	57.60	
2	(0, 0, 0)	0.72	0.179	0.323	142.88	0.65
	(0, 0, 1)	0.42	-0.037	0.309	102.54	0.30
	(0, 1, 0)	0.57	0.023	0.258	129.73	0.47
	(0, 1, 1)	0.29	-0.162	0.357	70.97	0.19
	(1, 0, 0)	0.65	0.110	0.284	138.01	0.56
	(1, 0, 1)	0.35	-0.092	0.333	86.29	0.24
	(1, 1, 0)	0.49	-0.041	0.279	117.81	0.38
	(1, 1, 1)	0.23	-0.212	0.403	57.66	0.15

Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta'_{13} = (0.1, 0.2, 0.4)$ et $\beta_{23} = \beta_{13}$.

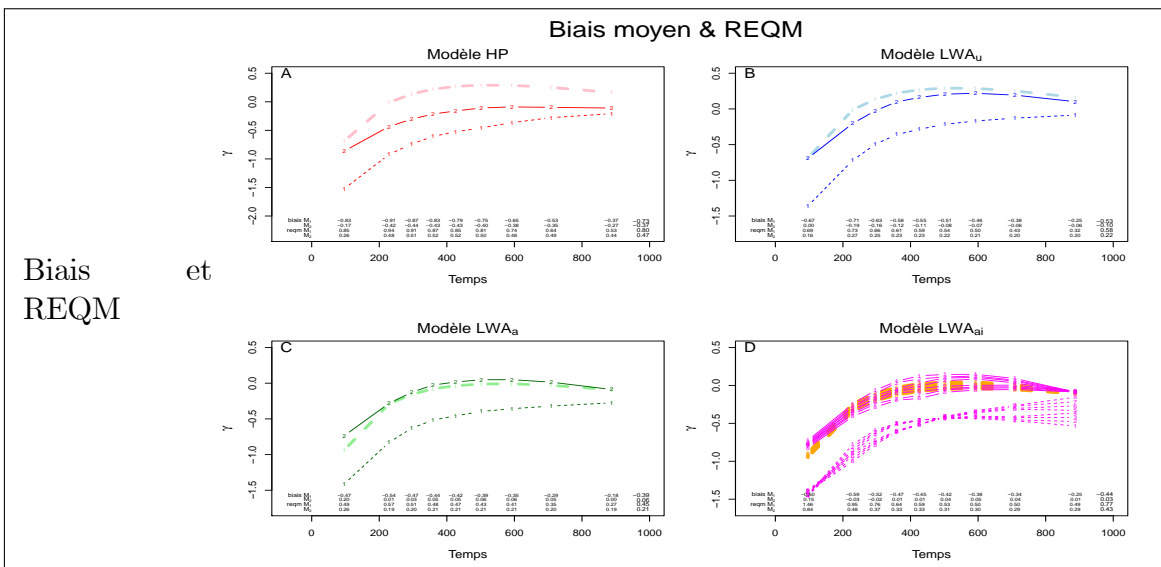
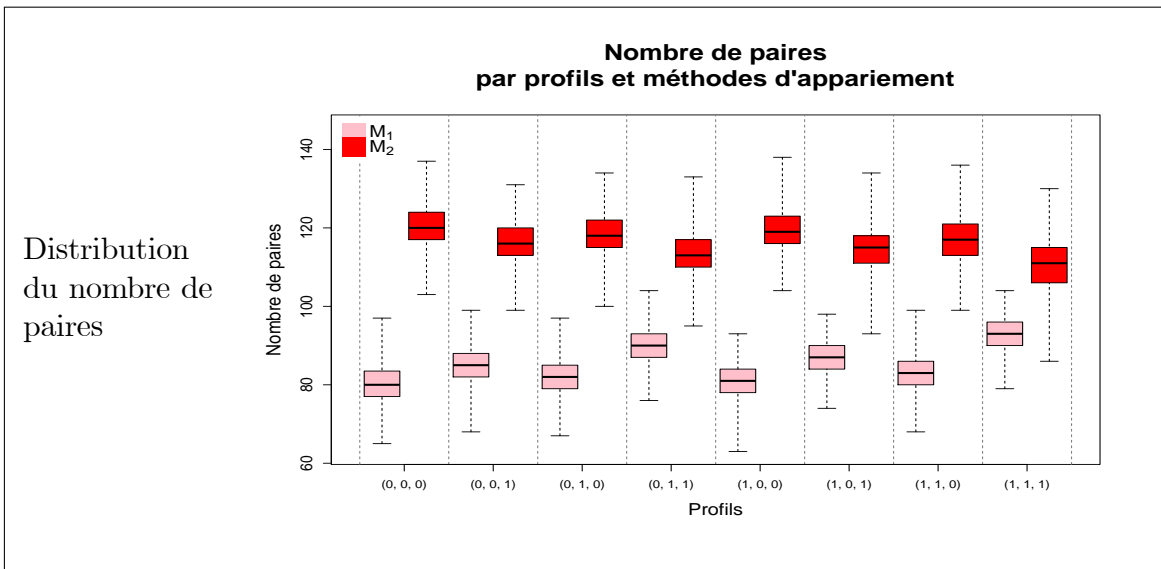
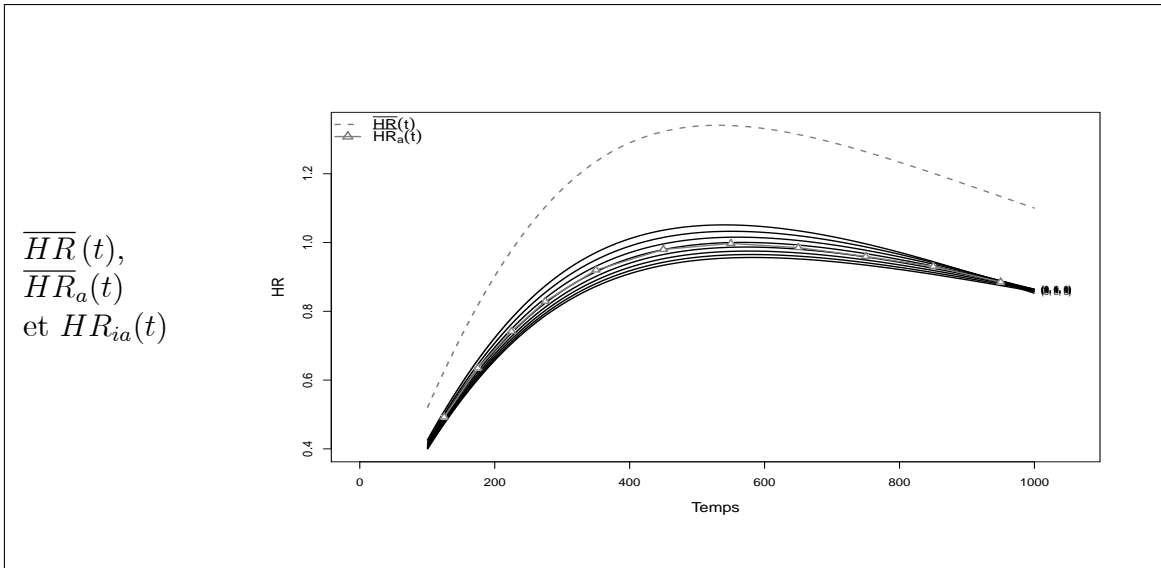


Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta'_{13} = (0.1, 0.2, 0.4)$ et $\beta_{23} = \beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils Z	% d'exposés	$b_{Z^{(w)}}$	$REQM_{Z^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.78	-0.927	0.997	50.40	
	(0, 0, 1)	0.49	-0.459	0.566	85.34	
	(0, 1, 0)	0.65	-0.675	0.755	72.63	
	(0, 1, 1)	0.35	-0.219	0.410	78.44	
	(1, 0, 0)	0.72	-0.807	0.879	61.92	
	(1, 0, 1)	0.42	-0.345	0.480	84.31	
	(1, 1, 0)	0.57	-0.558	0.650	80.96	
	(1, 1, 1)	0.29	-0.108	0.383	68.32	
2	(0, 0, 0)	0.78	0.056	0.314	142.80	0.75
	(0, 0, 1)	0.49	0.033	0.307	110.67	0.45
	(0, 1, 0)	0.65	0.051	0.301	130.41	0.61
	(0, 1, 1)	0.35	0.016	0.314	84.61	0.30
	(1, 0, 0)	0.72	0.049	0.305	137.46	0.69
	(1, 0, 1)	0.42	0.020	0.307	98.12	0.37
	(1, 1, 0)	0.57	0.042	0.303	121.70	0.53
	(1, 1, 1)	0.29	0.000	0.326	70.47	0.25

Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = \beta_{12}$ et $\beta_{23} = \beta_{13}$.



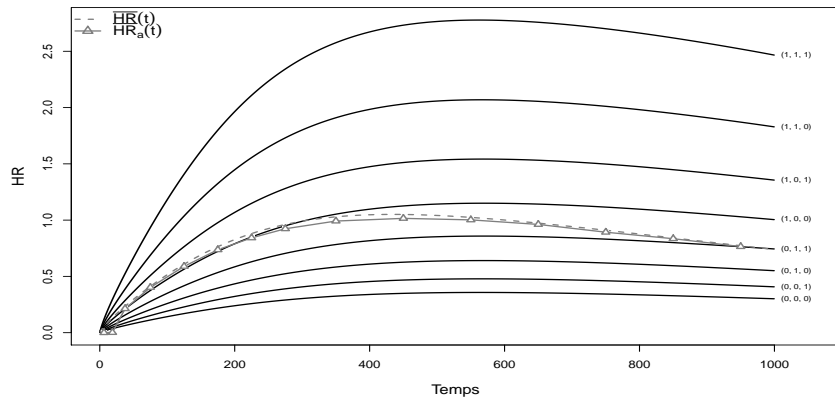
Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (-0.2, -0.4, -0.8)$, $\beta_{13} = \beta_{12}$ et $\beta_{23} = \beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

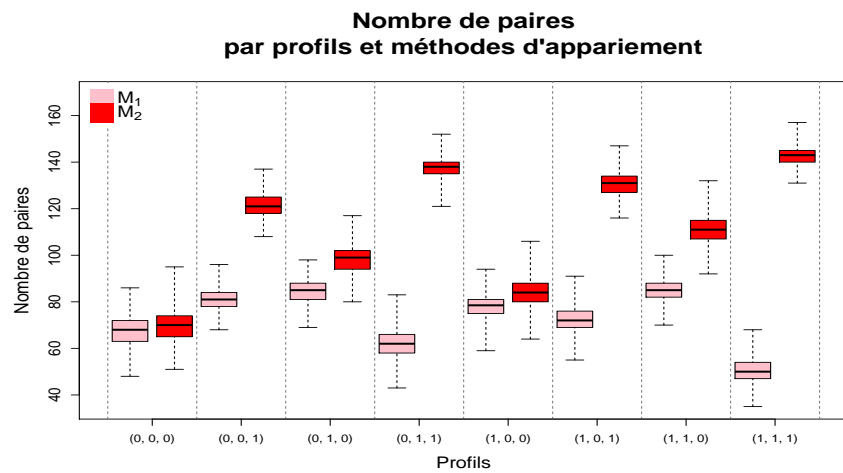
Méthodes	Profils \mathbf{Z}	% d'exposés	$b_{\mathbf{Z}^{(w)}}$	$REQM_{\mathbf{Z}^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.57	-0.493	0.588	80.35	
	(0, 0, 1)	0.53	-0.425	0.548	84.59	
	(0, 1, 0)	0.55	-0.456	0.554	81.99	
	(0, 1, 1)	0.48	-0.399	0.546	89.82	
	(1, 0, 0)	0.56	-0.475	0.571	81.01	
	(1, 0, 1)	0.50	-0.412	0.547	86.94	
	(1, 1, 0)	0.54	-0.440	0.547	83.21	
	(1, 1, 1)	0.45	-0.390	0.555	93.11	
2	(0, 0, 0)	0.57	0.071	0.299	120.39	0.54
	(0, 0, 1)	0.53	0.026	0.320	116.16	0.48
	(0, 1, 0)	0.55	0.050	0.295	118.35	0.51
	(0, 1, 1)	0.48	-0.006	0.342	113.19	0.40
	(1, 0, 0)	0.56	0.062	0.299	119.44	0.53
	(1, 0, 1)	0.50	0.012	0.329	114.45	0.44
	(1, 1, 0)	0.54	0.039	0.302	117.19	0.50
	(1, 1, 1)	0.45	-0.023	0.359	110.54	0.35

Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (0.2, 0.4, 0.8)$, $\beta'_{13} = (-0.1, -0.2, -0.4)$ et $\beta_{23} = \beta_{13}$.

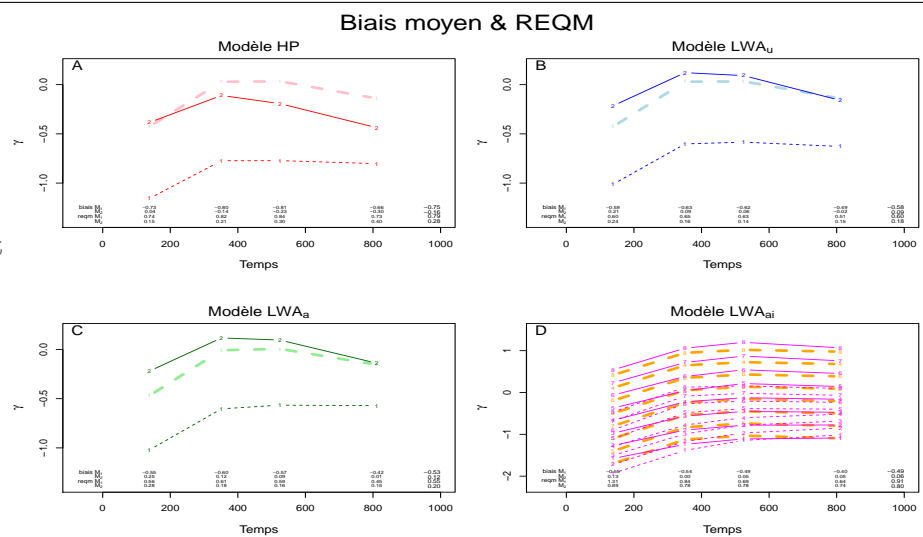
$\overline{HR}(t)$,
 $\overline{HR}_a(t)$
 et $HR_{ia}(t)$



Distribution
 du nombre de
 paires



Biais
 et
 REQM



Configuration croissante puis décroissante de $HR(t)$, sans censure et avec $\beta'_{12} = (0.2, 0.4, 0.8)$, $\beta'_{13} = (-0.1, -0.2, -0.4)$ et $\beta_{23} = \beta_{13}$.

Résultats des simulations : biais $b_{\bullet Z^{(w)}}$ et $REQM_{\bullet Z^{(w)}}$ pour le modèle LWA_{ia} , moyenne du nombre de paires et pourcentage d'exposition au sein de chaque profil et selon la méthode de création des paires. Pour la Méthode 2, le pourcentage de paires imparfaites est aussi donné.

Méthodes	Profils Z	% d'exposés	$b_{Z^{(w)}}$	$REQM_{Z^{(w)}}$	Nombre de paires	% paires imparfaites
1	(0, 0, 0)	0.28	-0.130	0.315	67.57	
	(0, 0, 1)	0.57	-0.537	0.583	81.03	
	(0, 1, 0)	0.42	-0.341	0.422	84.48	
	(0, 1, 1)	0.72	-0.753	0.791	62.00	
	(1, 0, 0)	0.35	-0.234	0.356	78.10	
	(1, 0, 1)	0.65	-0.644	0.683	72.44	
	(1, 1, 0)	0.50	-0.446	0.505	85.36	
	(1, 1, 1)	0.78	-0.861	0.898	50.41	
2	(0, 0, 0)	0.28	-0.015	0.258	69.58	0.24
	(0, 0, 1)	0.57	0.061	0.219	121.59	0.53
	(0, 1, 0)	0.42	0.032	0.229	98.06	0.37
	(0, 1, 1)	0.72	0.103	0.231	137.45	0.68
	(1, 0, 0)	0.35	0.012	0.246	84.28	0.30
	(1, 0, 1)	0.65	0.086	0.226	130.62	0.61
	(1, 1, 0)	0.50	0.058	0.226	111.02	0.45
	(1, 1, 1)	0.78	0.126	0.245	142.71	0.75