ANALYSE DE LANDMARK ET UCHRONIE, COMMENT NE PAS RÉÉCRIRE L'HISTOIRE ?

Niveau de difficulté : **

Mots clés : *facteur pronostique, variable dépendante du temps.*

Contexte

La survie est un critère fréquemment utilisé en recherche clinique notamment pour la comparaison de groupes pour l'efficacité d'un traitement par exemple. Cependant la définition de chacun des groupes peut biaiser les résultats des analyses. C'est le cas pour les groupes dont le critère de sélection dépend du temps. Prenons l'exemple des groupes «répondeur» oui/non à une chimiothérapie. On cherche à déterminer la survie après le début de la chimiothérapie. Or la survie en elle-même joue un rôle sur le caractère répondeur ou non au traitement. Les patients du groupe répondeur doivent vivre assez longtemps pour être effectivement classé comme répondeurs. A contrario, tous les patients avec un décès précoce n'ayant pas eu l'occasion de vivre assez longtemps pour être répondeur au traitement sont classés dans le groupe «non-répondeur». Cette période de temps nécessaire pour évaluer la réponse au traitement constitue une période d'immortalité et une troncature à gauche pour le groupe répondeur, troncature qui n'existe pas dans le groupe non-répondeur. Une telle analyse surestime le bénéfice en termes de survie du groupe répondeur y compris si la réponse n'a pas d'effet sur la survie.

Problématique

Comment peut-on corriger le biais induit dans les études de survie lorsque l'effet d'un traitement ou d'un facteur pronostique varie au cours du temps ?

Réponse

En 1983, Anderson propose une méthode permettant de corriger les biais dû à l' effet d'un traitement ou d'un facteur pronostique dépendant du temps. Il s'agit de l'analyse par Landmark. Cette analyse repose sur la prise en compte de la troncature à gauche. Le principe est simple : on définit un temps de référence appelé temps de landmark t_{LM} qui servira à définir une sous-population d'analyse et les groupes à comparer (**figure 1**). Seuls les patients encore en vie et non censuré à t_{LM} sont inclus dans cette sous-population, et la définition des groupes se fait se fait en fonction des informations disponibles au temps t_{LM}.

En ne conditionnant pas l'appartenance un groupe sur un évènement futur, une telle analyse supprime le biais d'immortalité. La méthode est simple à mettre en œuvre, permet une représentation de la survie par des courbes classiques de Kaplan-Meier et fournit des estimations conditionnelles des probabilités de survie correctes.

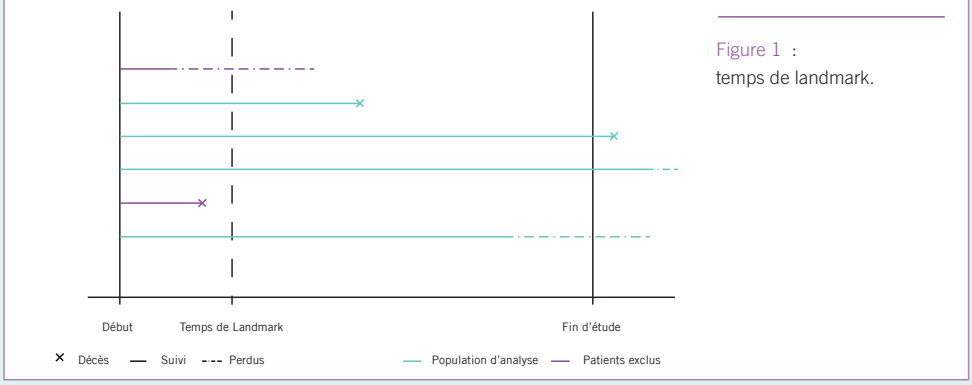

Figure 1 : temps de landmark.

La difficulté de cette méthode repose sur le choix du temps de landmark. Il est recommandé que ce choix soit fait a priori et basé sur des délais ayant une signification clinique et non pas sur les données observées. Un temps trop tardif entraîne l'exclusion d'un grand nombre de patients de l'analyse et donc une perte de puissance pour conclure à l'effet du traitement ou du facteur pronostique. A contrario, un temps trop précoce entraîne un plus grand risque d'erreur de classification sur le long terme. En effet, on néglige le fait que le traitement ou facteur pronostique puisse être lié, modifié dans le futur puisque les groupes sont constitués au temps t_{LM}.

Une alternative à l'analyse de *landmark* est l'utilisation des modèles de survie avec des variables temps-dépendant qui permettent de prendre en compte de manière continue la nature variable dans le temps d'un facteur d'exposition ou d'un traitement.

CE QU'IL FAUT RETENIR :

- Aucune hypothèse de risque proportionnel requise.
- Gain en robustesse.
- La méthode est directe et simple à mettre en œuvre dans GEE logiciel (en particulier en utilisant le package R « pseudo »).

Pour aller plus loin

1. H.C. van Houwelingen and H. Putter (2012). Dynamic Predicting in Clinical Survival Analysis. Chapman & Hall.
2. Kurland, B. F. and Heagerty, P. J. (2005). Directly parameterized regression conditioning on being alive: analysis of longitudinal data truncated by deaths. Biostat 6: 241–258.

Sandrine KATSAHIAN, Paris