



# Estimations non-paramétriques de coût médical et d'incidences d'événements cliniques = Application à l'évaluation médico-économique d'un dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-fluorouracile

Sory Traore

## ► To cite this version:

Sory Traore. Estimations non-paramétriques de coût médical et d'incidences d'événements cliniques = Application à l'évaluation médico-économique d'un dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-fluorouracile. Statistiques [math.ST]. Université d'Angers, 2010. Français. NNT : . tel-00967957

**HAL Id: tel-00967957**

**<https://theses.hal.science/tel-00967957>**

Submitted on 31 Mar 2014

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

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

Estimations non-paramétriques de coût médical et  
d'incidences d'événements cliniques : Application à  
l'évaluation médico-économique d'un dépistage pré-thérapeutique des  
toxicités du 5-fluorouracile.

Thèse de Doctorat  
Spécialité : Statistique

Ecole Doctorale Biologie - Santé

**Présentée en vue d'obtenir le grade de docteur**

le 23 Juillet 2010.....

à Angers .....

par : Sory TRAORE

**Devant le jury ci-dessous :**

|           |                       |                               |              |                     |
|-----------|-----------------------|-------------------------------|--------------|---------------------|
| <b>M.</b> | <b>THIERRY ANDRE</b>  | <b>Université de Paris</b>    | <b>PU-PH</b> | <b>Examineur</b>    |
| <b>M.</b> | <b>Loïc CHAUMONT</b>  | <b>Université d'Angers</b>    | <b>PU</b>    | <b>Examineur</b>    |
| <b>M.</b> | <b>ERICK GAMELIN</b>  | <b>Université d'Angers</b>    | <b>PU-PH</b> | <b>Directeur</b>    |
| <b>M.</b> | <b>GILLES HUNAULT</b> | <b>Université d'Angers</b>    | <b>MCU</b>   | <b>Co-Directeur</b> |
| <b>M.</b> | <b>PIERRE INGRAND</b> | <b>Université de Poitiers</b> | <b>PU-PH</b> | <b>Rapporteur</b>   |
| <b>M.</b> | <b>ANDREW KRAMAR</b>  | <b>CRLCC, Oscar Lambret</b>   | <b>HDR</b>   | <b>Rapporteur</b>   |

Inserm U892, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Papin

Mots-clés : estimation, multi-états, coût médical, données censurées, cancer colorectal, 5-fluorouracile.



# Remerciements

Je tiens très particulièrement à remercier le Professeur Erick Gamelin pour la confiance qu'il m'a accordée à me proposer un sujet de recherche si intéressant et pour la liberté et l'autonomie qu'il m'a laissées. Ses maints encouragements ont été très précieux dans les moments de doute. J'ai beaucoup appris tant du scientifique que de l'homme.

J'adresse un vif remerciement à Monsieur Gilles Hunault pour l'encadrement scientifique, pour les nombreux et indispensables conseils et pour la patiente relecture, la liberté et l'autonomie de poursuivre les sujets qui m'intéressent et de m'avoir aidé à atteindre mes objectifs. Ses encouragements et sa confiance m'ont soutenu dans les moments difficiles.

Je tiens à remercier mes rapporteurs, le Professeur Pierre Ingrand et Monsieur Andrew Kramar, de m'avoir fait l'honneur de s'intéresser à mon travail, de le critiquer et de m'avoir, ainsi, permis d'améliorer la qualité du manuscrit.

Je remercie les Professeurs Thierry André et Loïc Chaumont de m'avoir fait l'honneur d'être membres du jury de ma thèse.

Ces remerciements s'adressent tout particulièrement au Docteur Michèle Boisdron-Celle et au Professeur Alain Morel de m'avoir si chaleureusement accueilli au sein de leur équipe. Je les remercie pour toute la confiance qu'ils m'ont accordée et pour leur soutien moral et matériel au laboratoire et en dehors. Il me semble que le cautionnement d'un logement pendant 4 ans d'un étudiant malien ne fait pas partie de la thématique de notre équipe! Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude.

J'adresse de sincères remerciements au Professeur Olivier Coqueret et au Docteur Catherine Guette pour leur confiance et leur présence bienveillante et constante.

Je remercie le Professeur Bataille, Directeur du Centre Paul Papin, d'avoir encouragé et soutenu ce travail.

J'exprime une sincère reconnaissance à Anne-Lise Poirier pour les discussions fructueuses de biostatistiques. Qu'elle trouve ici l'expression de ma très amicale gratitude.

Je tiens à remercier Docteur Françoise Grudé et son équipe, votre observatoire (l'Observatoire du Médicament et des innovations technologiques, OMIT) a été pour moi une excellente plate-forme d'apprentissage des études cliniques et économiques, et m'a permis de voir le potentiel applicatif des développements théoriques de cette thèse. Un grand merci à Virginie Roue, nos discussions sur le PMSI ont été très déterminantes. Merci à Aude pour ses encouragements. Je tiens à remercier Monsieur Lenya pour ses conseils des protocoles du 5-fluorouracile et le Docteur Olivier Guérin pour ses explications des codages GHS.

Je tiens à remercier Mademoiselle Amandine Troubat pour sa gentillesse à m'aider au recueil et au calcul des ressources de la comptabilité analytique du Centre Paul Papin.

Je tiens à remercier très particulièrement toute l'équipe du laboratoire pour leurs conseils, leur patience à expliquer les notions de biologie et de cancérologie, et bien sûr pour l'ambiance chaleureuse qu'ils créent dans cette équipe. Par qui commencer ? Facile : Andreeas, Anne-Charlotte, Anthony, Benjamin, Emilie, Hélène, Sandy, Sophie. Ces moments avec vous ont été tellement enrichissants. Merci mon cher comité de combat des mycobactéries atypiques, cette sa...rie ! Qu'est-ce que vous m'avez aidé ! Sandy et Laurent ont peut-être oublié le match du foot dans un lit d'hôpital, les batailles de masques et autres charmantes bêtises, mais moi, non. Je dois dire à Sophie que j'ai un scoop ! nos vaines discussions sur des sujets inutiles servent à connecter quelques neurones. Une amicale gratitude à Anthony de m'avoir sauvé d'une noyade dans cette mare de phéromones féminines !

L'ambiance chaleureuse, c'est aussi Marie-Claire, Luc, Sabrina, Catherine, Adelaïde, Annie, Julie, Vincent et Nadège. Une pensée aux anciens thésards qui, par leur humour et leur gentillesse, ont rendu facile mon intégration dans le laboratoire : Agnès (vivement Washington donc !), Julia et Arnaud.

C'est le lieu d'exprimer une profonde gratitude à tous ces amis dont la présence réconfortante m'a permis de surmonter les périodes de doutes : je pense à Tom et Lucie, au trio magique Claire, Anne-Lucie et Noémie, Anne-Karen, Bouba, Hamane, Ousmane, Seydou, Lamine, Koly et Le. Je ne peux pas oublier l'accueil de Gouro, Amadou Koné, Hassanal et Yolo des premiers jours à Angers. J'adresse un vif remerciement à Fansé et Many, et à travers eux, à tout Benso pour leurs conseils ; pour parler comme chez nous, en tant qu'ainés, ils ont rempli leur rôle. La nouvelle Afrique, pour moi c'est Alden mon acolyte

du Congo, le cher Erick du Rwanda et le plus breton des Camerounais, Auguste ; ils m'ont beaucoup appris.

Pour finir, mes pensées s'adressent à ma famille, la grande famille africaine où je trouve mon point d'appui, de m'avoir inculqué le goût du savoir. Je ne m'aventure pas à citer tout le monde !

Femmes maliennes, femmes africaines, pour moi elles se trouvent magnifiées en Badji, ma mère, Nani, ma Tante, ces deux femmes qui m'inspirent l'amour de la vérité et de la justice. Nani, pour son affection et pour son admirable courage pour que nous soyons tous à l'heure en classe dans la fourmilière qu'est la circulation bamakoise et les difficiles réveils à 4 heures ! Qu'elle sache à quel point je lui suis redevable de son effort. Je cède la place à Camara Laye qui a su si bien le dire : « A ma mère, comme j'aimerais être près de toi, être un enfant près de toi,..., ton fils si loin, si près de toi ». Je ne te remercierai jamais assez, chère mère. Merci Tanti Kadidia, chère tante. Merci à Alhadji, le frère que tu es pour moi, à Lavielle, chère cousine. Je termine par remercier deux grands guides : mon père, Baba et mon oncle, Bagobi de m'avoir montré le chemin, de m'avoir appris la liberté de penser et d'expression et le sens du respect et de la dignité. Toutes ces choses qui m'assurent une vie épanouissante.



*A la mémoire de frero, Mahamane.*

*Dors en paix.*





# Table des matières

|          |                                                                                                          |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introduction</b>                                                                                      | <b>25</b> |
| 1.1      | Evaluation médico-économique . . . . .                                                                   | 26        |
| 1.2      | Objet de la thèse . . . . .                                                                              | 27        |
| 1.3      | Problématique . . . . .                                                                                  | 28        |
| 1.4      | Contributions . . . . .                                                                                  | 29        |
| 1.5      | Organisation du manuscrit . . . . .                                                                      | 30        |
| 1.6      | Présentation des données de l'étude de cas . . . . .                                                     | 32        |
| 1.6.1    | Analyse médico-économique de bénéfice du dépistage pré-<br>thérapeutique des toxicités du 5-FU . . . . . | 32        |
| 1.6.2    | Description des données . . . . .                                                                        | 36        |
| 1.6.3    | Modélisations et recodage des variables . . . . .                                                        | 41        |
| 1.6.4    | Statistiques descriptives . . . . .                                                                      | 42        |
| <b>I</b> | <b>Préliminaires</b>                                                                                     | <b>47</b> |
| <b>2</b> | <b>Introduction à l'analyse des données de durées</b>                                                    | <b>49</b> |
| 2.1      | Introduction . . . . .                                                                                   | 50        |
| 2.2      | Analyse de survie classique . . . . .                                                                    | 51        |
| 2.2.1    | Fonctions de base . . . . .                                                                              | 51        |
| 2.2.2    | Censure . . . . .                                                                                        | 53        |
| 2.2.3    | Estimations et statistique de test basés sur les processus de comptage                                   | 56        |
| 2.3      | Risques compétitifs . . . . .                                                                            | 62        |
| 2.3.1    | Introduction . . . . .                                                                                   | 62        |
| 2.3.2    | Quantités d'intérêt . . . . .                                                                            | 63        |
| 2.3.3    | Estimation . . . . .                                                                                     | 65        |
| 2.4      | Processus de Markov non-homogène dans l'analyse de survie . . . . .                                      | 67        |
| 2.4.1    | Introduction . . . . .                                                                                   | 67        |

|           |                                                                                                                             |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.4.2     | Quantités d'intérêt et propriétés de base . . . . .                                                                         | 69         |
| 2.4.3     | Construction d'un processus de Markov non-homogène . . . . .                                                                | 73         |
| 2.4.4     | Estimations : estimateur d'Aalen-Johansen de la matrice des proba-<br>bilités . . . . .                                     | 74         |
| 2.5       | Conclusion . . . . .                                                                                                        | 75         |
| <b>3</b>  | <b>Introduction à l'analyse du coût médical et des occurrences d'événements<br/>cliniques</b>                               | <b>77</b>  |
| 3.1       | Méthodes d'évaluation des quantités médico-économiques . . . . .                                                            | 78         |
| 3.1.1     | Approche de l'analyse décisionnelle . . . . .                                                                               | 78         |
| 3.1.2     | Approche statistique . . . . .                                                                                              | 82         |
| 3.2       | Analyse statistique de coût médical . . . . .                                                                               | 83         |
| 3.2.1     | Introduction . . . . .                                                                                                      | 83         |
| 3.2.2     | Description . . . . .                                                                                                       | 86         |
| 3.2.3     | Limites des méthodes actuelles . . . . .                                                                                    | 92         |
| 3.3       | Analyse statistique des occurrences d'événements cliniques . . . . .                                                        | 93         |
| 3.3.1     | Introduction . . . . .                                                                                                      | 93         |
| 3.3.2     | Quantités d'intérêt . . . . .                                                                                               | 96         |
| 3.3.3     | Extensions . . . . .                                                                                                        | 99         |
| 3.4       | Conclusion . . . . .                                                                                                        | 101        |
| <b>II</b> | <b>Approche multi-états d'estimation du coût médical moyen et du<br/>nombre moyen d'occurrence des événements cliniques</b> | <b>103</b> |
| <b>4</b>  | <b>Estimateur basé sur le coût médical continu dans le temps</b>                                                            | <b>105</b> |
| 4.1       | Introduction . . . . .                                                                                                      | 106        |
| 4.2       | Modélisation . . . . .                                                                                                      | 108        |
| 4.3       | Estimation . . . . .                                                                                                        | 110        |
| 4.3.1     | Estimateurs . . . . .                                                                                                       | 111        |
| 4.3.2     | Propriétés . . . . .                                                                                                        | 112        |
| 4.4       | Exemple sur les données réelles . . . . .                                                                                   | 114        |
| 4.4.1     | Description du modèle . . . . .                                                                                             | 114        |
| 4.4.2     | Estimation . . . . .                                                                                                        | 115        |
| 4.4.3     | Résultats . . . . .                                                                                                         | 116        |
| 4.5       | Conclusion . . . . .                                                                                                        | 120        |

|            |                                                                                                                   |            |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>5</b>   | <b>Estimateur basé sur le coût médical généré par les survenues d'événements cliniques</b>                        | <b>121</b> |
| 5.1        | Introduction . . . . .                                                                                            | 122        |
| 5.1.1      | Modèle Multi-états . . . . .                                                                                      | 124        |
| 5.2        | Quantités d'intérêt . . . . .                                                                                     | 126        |
| 5.2.1      | Définitions et notations . . . . .                                                                                | 126        |
| 5.2.2      | Coûts médicaux moyens . . . . .                                                                                   | 127        |
| 5.3        | Estimations . . . . .                                                                                             | 128        |
| 5.3.1      | Observations . . . . .                                                                                            | 128        |
| 5.3.2      | Estimateurs . . . . .                                                                                             | 129        |
| 5.3.3      | Propriétés . . . . .                                                                                              | 131        |
| 5.4        | Exemple sur les données réelles . . . . .                                                                         | 134        |
| 5.4.1      | Probabilités de transition . . . . .                                                                              | 135        |
| 5.4.2      | Probabilités d'états ou prévalences des états . . . . .                                                           | 138        |
| 5.4.3      | Coût total moyen accumulé par patient . . . . .                                                                   | 140        |
| 5.5        | Conclusions . . . . .                                                                                             | 144        |
| <b>6</b>   | <b>Etude par simulations</b>                                                                                      | <b>147</b> |
| 6.1        | Objectifs . . . . .                                                                                               | 148        |
| 6.2        | Paramétrage des simulations et choix des sorties . . . . .                                                        | 148        |
| 6.2.1      | Paramètres d'entrée . . . . .                                                                                     | 148        |
| 6.2.2      | Paramètres de sortie . . . . .                                                                                    | 154        |
| 6.2.3      | Algorithmes et fonctions (logiciel R) . . . . .                                                                   | 156        |
| 6.3        | Résultats et discussions . . . . .                                                                                | 156        |
| 6.4        | Conclusions et perspectives . . . . .                                                                             | 162        |
| <b>III</b> | <b>Applications</b>                                                                                               | <b>167</b> |
| <b>7</b>   | <b>Application à l'analyse médico-économique de bénéfice du dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU</b> | <b>169</b> |
| 7.1        | Introduction . . . . .                                                                                            | 170        |
| 7.2        | Design de l'étude économique . . . . .                                                                            | 170        |
| 7.3        | Résultats . . . . .                                                                                               | 172        |
| 7.3.1      | Statistiques descriptives . . . . .                                                                               | 172        |
| 7.3.2      | Incidences des toxicités . . . . .                                                                                | 176        |
| 7.3.3      | Coût des toxicités . . . . .                                                                                      | 179        |

|           |                                                                                                              |            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.3.4     | Coût du dépistage pré-thérapeutique . . . . .                                                                | 184        |
| 7.3.5     | Analyse de coût-minimisation . . . . .                                                                       | 186        |
| 7.3.6     | Analyse coût-efficacité . . . . .                                                                            | 188        |
| 7.3.7     | Analyse coût-utilité . . . . .                                                                               | 189        |
| 7.3.8     | Analyse de coût-bénéfice . . . . .                                                                           | 190        |
| 7.4       | Discussions . . . . .                                                                                        | 190        |
| 7.5       | Conclusion . . . . .                                                                                         | 193        |
| <b>8</b>  | <b>Conclusions et perspectives</b>                                                                           | <b>195</b> |
| 8.1       | Synthèse des travaux présentés . . . . .                                                                     | 195        |
| 8.2       | Travaux en cours . . . . .                                                                                   | 199        |
| 8.3       | Perspectives . . . . .                                                                                       | 199        |
| 8.3.1     | Perspectives théoriques . . . . .                                                                            | 200        |
| 8.3.2     | Perspectives applicatives . . . . .                                                                          | 201        |
| <b>IV</b> | <b>Annexes</b>                                                                                               | <b>213</b> |
| <b>A</b>  | <b>Eléments complémentaires</b>                                                                              | <b>215</b> |
| A.I       | Eléments médicaux . . . . .                                                                                  | 215        |
| A.I.1     | Le 5-fluorouracile (5-FU) . . . . .                                                                          | 215        |
| A.I.2     | Prococoles à base de 5-FU . . . . .                                                                          | 215        |
| A.I.3     | Les différents types de toxicité du 5-FU : description, mesure et prise<br>en charge des toxicités . . . . . | 216        |
| A.I.4     | Les toxicités hématologiques . . . . .                                                                       | 217        |
| A.I.5     | Les toxicités gastro-digestives . . . . .                                                                    | 217        |
| A.I.6     | Modification de dose . . . . .                                                                               | 218        |
| A.II      | Eléments de coûts . . . . .                                                                                  | 222        |
| A.II.1    | Identification et valorisation de coûts d'hospitalisation à cause de<br>toxicité . . . . .                   | 222        |
| A.II.2    | Identification et valorisation de coûts du dépistage pré-thérapeutique                                       | 230        |
| <b>B</b>  | <b>Théorie statistique</b>                                                                                   | <b>237</b> |
| B.I       | Généralités de la théorie des processus de comptage . . . . .                                                | 237        |
| B.I.1     | Processus stochastiques . . . . .                                                                            | 237        |
| B.I.2     | Filtration, processus adapté . . . . .                                                                       | 238        |
| B.I.3     | Processus prévisibles . . . . .                                                                              | 239        |

|          |                                                                                                                                                                                                       |            |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| B.I.4    | Martingale . . . . .                                                                                                                                                                                  | 240        |
| B.I.5    | Processus de comptage . . . . .                                                                                                                                                                       | 241        |
| B.I.6    | Intégrale stochastique . . . . .                                                                                                                                                                      | 242        |
| B.II     | Produit-intégrale . . . . .                                                                                                                                                                           | 243        |
| <b>C</b> | <b>Programmes informatiques (logiciel R)</b>                                                                                                                                                          | <b>245</b> |
| C.I      | Description . . . . .                                                                                                                                                                                 | 245        |
| C.I.1    | Etape 1 : Générer les données . . . . .                                                                                                                                                               | 245        |
| C.I.2    | Etape 2 : Ré-organiser les données . . . . .                                                                                                                                                          | 246        |
| C.I.3    | Etape 3 : Calculer les statistiques, à savoir les estimations les<br>biais, l'erreur quadratique, le taux de couverture des intervalles de<br>confiance à 95 % pour chacun des 5 estimateurs. . . . . | 247        |
| C.I.4    | Sous fonctions . . . . .                                                                                                                                                                              | 247        |
| C.II     | Code R . . . . .                                                                                                                                                                                      | 248        |
| C.II.1   | Etape 1 . . . . .                                                                                                                                                                                     | 248        |
| C.II.2   | Etape 2 . . . . .                                                                                                                                                                                     | 249        |
| C.II.3   | Etape 3 . . . . .                                                                                                                                                                                     | 251        |
| C.II.4   | Sous-fonctions . . . . .                                                                                                                                                                              | 253        |
| C.II.5   | Bootstrap . . . . .                                                                                                                                                                                   | 259        |
| <b>D</b> | <b>Synopsis de DPD Colon</b>                                                                                                                                                                          | <b>261</b> |
| D.I      | Synopsis de l'étude . . . . .                                                                                                                                                                         | 262        |
| D.II     | Synopsis de la surveillance . . . . .                                                                                                                                                                 | 265        |







# Liste des abbréviations

|        |                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------|
| 5-FU   | : 5-Fluorouracile                                                 |
| ATIH   | : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation         |
| CH     | : Centre Hospitalier                                              |
| CHU    | : Centre Hospitalier Universitaire                                |
| CCAM   | : Classification Commune des Actes Médicaux                       |
| CIM    | : Classification Internationale des Maladies                      |
| CLCC   | : Centre de Lutte Contre le Cancer                                |
| CMA    | : Co-Morbidités Associées                                         |
| CMAS   | : Co-morbidités Associées Sévères                                 |
| CPP    | : Centre Paul Papin, Centre de Lutte Contre le Cancer d'Angers    |
| DIM    | : Département d'Information Médicale                              |
| DRG    | : <i>Diagnosis Related Group</i> de l'anglais                     |
| ECOG   | : <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> de l'anglais          |
| ENCC   | : Échelle Nationale des Coûts à méthodologie Commune              |
| GHM    | : Groupe Homogène de Malades                                      |
| FNCLCC | : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer      |
| GHS    | : Groupe Homogène de Séjours                                      |
| HAS    | : Haute Autorité de la Santé                                      |
| INCa   | : Institut National du Cancer                                     |
| InVS   | : Institut de Veille Sanitaire                                    |
| MCO    | : Médecine-Chirurgie- Obstétrique                                 |
| NICE   | : <i>National Institute for Clinical Excellence</i> de l'anglais  |
| OMS    | : Organisation Mondiale de la Santé                               |
| PMSI   | : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information          |
| PS     | : <i>Performance Status</i>                                       |
| PSPH   | : Établissements Privés participant au Service Public Hospitalier |
| RSS    | : Résumé de Sortie Standardisé                                    |
| RUM    | : Résumé d'Unité Médicale                                         |
| URCAM  | : Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie                 |

# Table des figures

|     |                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.1 | Coût de dépistage (en vert) + coût des toxicités(en rouge) pour la "stratégie avec dépistage, versus coût des toxicités pour la stratégie standard (en rouge) ; coût du traitement supposé constant (en gris) . . . . . | 35  |
| 1.2 | Modèle de multi-états du processus des toxicités et des événements d'arrêt (décès ou progression de la maladie). . . . .                                                                                                | 43  |
| 2.1 | Données censurées . . . . .                                                                                                                                                                                             | 55  |
| 2.2 | Données complètes . . . . .                                                                                                                                                                                             | 55  |
| 2.3 | Processus de comptage du décès pour un individu $i$ . . . . .                                                                                                                                                           | 57  |
| 2.4 | Exemple de risques compétitifs . . . . .                                                                                                                                                                                | 64  |
| 2.5 | Comparaison entre les sous-fonctions de répartition du contexte de risques compétitifs (en trait plein) et les fonctions de répartition estimées par selon la méthodes de Kaplan-Meier (en pointillé). . . . .          | 68  |
| 2.6 | Un processus de Markov à deux états (0 : vivant, 1 : décès) : processus de survenue du décès . . . . .                                                                                                                  | 71  |
| 3.1 | Un arbre de décision : problème de choix entre « traiter » et « ne pas traiter »                                                                                                                                        | 80  |
| 3.2 | Un modèle à trois états : sain-malade-décédé . . . . .                                                                                                                                                                  | 81  |
| 5.1 | Probabilités de transition selon l'estimateur d'Aalen-Johansen dans la population A. . . . .                                                                                                                            | 136 |
| 5.2 | Probabilités de transition selon l'estimateur d'Aalen-Johansen dans la population B. . . . .                                                                                                                            | 137 |
| 5.3 | Probabilités d'états ou les prévalences des états de santé dans le groupe traité selon un protocole standard (sans dépistage pré-thérapeutique). . . .                                                                  | 141 |
| 5.4 | Coûts moyens des toxicités accumulés par patient dans le temps : à gauche selon le traitement standard, à droite selon un traitement basé sur le dépistage pré-thérapeutique . . . . .                                  | 145 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.1 | Comparaison des méthodes d'estimation du coût médical moyen accumulé par patient dans le temps sur des données complètes (cas I), introduction de 0,0347 % de probabilité de décès ou progression par cycle (cas II), introduction de 0,01 % de probabilité de censure aléatoire par cycle (cas III-a), introduction de 0,03 % de probabilité de censure aléatoire par cycle (cas III-b) | 164 |
| 6.2 | Comparaison des distributions des estimateurs du coût moyen accumulé à t=12 . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 165 |
| 7.1 | Comparaison des durées de rémission pour les patients en traitement adjuvant selon la population, A : dépistée, B : non dépistée. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                | 174 |
| 7.2 | Fonction de survie pour les patients en traitement métastatique avec dépistage . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 175 |
| A.1 | Codage des séjours hospitaliers pour le PMSI . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 224 |
| A.2 | Construction des GHM, GHS, des coûts complets . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 224 |

# Liste des tableaux

|     |                                                                                                                                                                                      |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.1 | Score de <i>Performance Status</i> selon OMS, publié dans [1] . . . . .                                                                                                              | 40  |
| 1.2 | Données extraites pour trois patients parmi 1742 avec les variables d'intérêt . . . . .                                                                                              | 41  |
| 1.3 | Données finales pour les trois patients du tableau 1.2 . . . . .                                                                                                                     | 44  |
| 1.4 | Nombre de transitions observées du modèle multi-états selon la population.<br>A : population dépistée, B : population non dépistée. . . . .                                          | 45  |
| 2.1 | Tableau de contingence pour test du Log-Rank . . . . .                                                                                                                               | 61  |
| 2.2 | Les quantités d'intérêt selon le contexte et leurs similitudes . . . . .                                                                                                             | 76  |
| 4.1 | Données extraites pour trois patients parmi 1742 . . . . .                                                                                                                           | 115 |
| 4.2 | Effectifs observés dans les états en fonction du coût total accumulé pour les<br>patients de la population B . . . . .                                                               | 116 |
| 4.3 | Valeurs estimées des probabilités de transition en fonction du coût total<br>accumulé selon l'estimateur d'Aalen-Johansen sachant que l'état de départ<br>est l'état $E_0$ . . . . . | 118 |
| 4.4 | Valeurs estimées des probabilités de transition en fonction du coût total<br>accumulé selon l'estimateur d'Aalen-Johansen sachant que l'état de départ<br>est l'état $E_1$ . . . . . | 118 |
| 4.5 | Valeurs estimées des probabilités de transition en fonction du coût total<br>accumulé selon l'estimateur d'Aalen-Johansen sachant que l'état de départ<br>est l'état $E_2$ . . . . . | 119 |
| 4.6 | Coûts totaux moyens accumulés estimés selon la population . . . . .                                                                                                                  | 119 |
| 5.1 | Probabilités d'états ou prévalences des états de santé dans la population A. . . . .                                                                                                 | 139 |
| 5.2 | Probabilités d'états ou prévalences des états de santé dans la population B. . . . .                                                                                                 | 139 |
| 5.3 | Variations moyennes des coûts par états de santé (toxicité) en fonction du<br>temps pour la population A. . . . .                                                                    | 142 |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.4 | Variations moyennes des coûts par état de santé en fonction du temps pour la population B. . . . .                                                                                                                                                 | 143 |
| 5.5 | Coûts moyens accumulés par patient en fonction du temps pour la population A. . . . .                                                                                                                                                              | 144 |
| 5.6 | Coûts moyens accumulés par patient en fonction du temps pour la population B. . . . .                                                                                                                                                              | 144 |
| 6.1 | Récapitulatif des configurations choisies, chacune est répétée 5 000 fois. . . .                                                                                                                                                                   | 152 |
| 6.2 | Résultats des simulations : cas I (données complètes, absence de censure). .                                                                                                                                                                       | 158 |
| 6.3 | Résultats des simulations : cas II (données censurées : censure fixe lié à la présence de décès). . . . .                                                                                                                                          | 160 |
| 6.4 | Résultats des simulations : cas III - a (données censurées : présence de décès et d'une censure aléatoire faible, 9 %). . . . .                                                                                                                    | 161 |
| 6.5 | Résultats des simulations : cas III - b (données censurées : présence de décès et d'une censure aléatoire forte, 25 %). . . . .                                                                                                                    | 163 |
| 7.1 | Statistiques descriptives : fréquences . . . . .                                                                                                                                                                                                   | 173 |
| 7.2 | Statistiques descriptives : caractéristiques . . . . .                                                                                                                                                                                             | 173 |
| 7.3 | Analyse de survie selon la population, A : dépistée, B : non dépisté, méthode de Kaplan-Meier. . . . .                                                                                                                                             | 174 |
| 7.4 | Fréquences empiriques des différents événements (toxicités et décès) sur les deux premiers cycles de chimiothérapie selon la population, A : dépistée, B : non dépistée. . . . .                                                                   | 175 |
| 7.5 | Probabilités d'états ou prévalences des états de santé dans les deux populations (dépistés ou non), pour les deux premiers cycles de chimiothérapie par traitement. . . . .                                                                        | 177 |
| 7.6 | Fréquences selon l'approche multi-états avec différents événements récurrents (toxicités et décès) sur les deux premiers cycles de chimiothérapie. . .                                                                                             | 178 |
| 7.7 | Estimations empiriques des coûts médicaux moyens sur les deux premiers cycles de la chimiothérapie selon la stratégie utilisée, A : dépistée, B : non dépistée. La valorisation des coûts médicaux est basée sur les tarifs nationaux T2A. . . . . | 179 |
| 7.8 | Estimations des coûts accumulés des toxicités en fonction du cycle de la chimiothérapie pour chaque population (dépistée ou non) selon différentes méthodes d'estimation. . . . .                                                                  | 180 |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.9  | Estimations des sous-coûts moyens accumulés par état de santé en fonction du cycle pour un patient, A : dépistée, B : non dépistée. . . . .                                                                                                                                                 | 181 |
| 7.10 | Estimations des coûts moyens des toxicités en fonction du cycle de la chimiothérapie pour un patient, A : dépisté, B : non dépisté. . . . .                                                                                                                                                 | 182 |
| 7.11 | Estimations empiriques des coûts médicaux moyens sur les deux premiers cycles de la chimiothérapie selon la population, A : dépistée, B : non dépistée. La valorisation des coûts médicaux est basée sur l'échelle nationale des coûts ENC. . . . .                                         | 184 |
| 7.12 | Coût des activités du dépistage pré-thérapeutique selon l'approche NABM .                                                                                                                                                                                                                   | 185 |
| 7.13 | Tableau de charges du dépistage pré-thérapeutique issues de la comptabilité analytique . . . . .                                                                                                                                                                                            | 185 |
| 7.14 | Calcul du coût évité par patient dépisté. . . . .                                                                                                                                                                                                                                           | 187 |
| 7.15 | Coût évité par patient dépisté selon les différentes méthodes de valorisation des coûts de dépistage (nomenclature des actes de biologie médicale NABM ou comptabilité analytique CA) et de prise en charge des toxicités (tarifs nationaux TN ou échelle nationale des coûts ENC). . . . . | 187 |
| A.1  | Adaptation standard des doses de 5-FU . . . . .                                                                                                                                                                                                                                             | 219 |
| A.2  | Critère de gradation NCI pour les principales toxicités du 5-FU (extrait de l'Echelle de Toxicités, <i>Common Toxicity Criteria</i> , CTCAE V3.0) . . . . .                                                                                                                                 | 223 |
| A.3  | Extrait de la table des tarifs et suppléments EXH (2007), publiée dans le J.O, [2] . . . . .                                                                                                                                                                                                | 226 |
| A.4  | Éléments du calcul du coût moyen complet par GHS . . . . .                                                                                                                                                                                                                                  | 229 |
| A.5  | Tableau des coûts complets des GHS selon l'Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune, 2006. . . . .                                                                                                                                                                                  | 230 |
| A.6  | Extrait de la table nationale de biologie 2008 de la NABM . . . . .                                                                                                                                                                                                                         | 231 |



# Notations

## Symboles

|                                                 |                                                                                  |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| $\min(s, t) :$                                  | minimum entre $s$ et $t$                                                         |
| $\mathbb{P} :$                                  | mesure de probabilité associée à l'espace probabilisable $(\Omega, \mathcal{A})$ |
| $\mathbb{E} :$                                  | espérance mathématique associée à $\mathbb{P}$                                   |
| $\hat{\tau} :$                                  | estimateur de $\tau$                                                             |
| $\bar{x} = 1/n \sum_{i=1}^n x_i$                | moyenne du vecteur $(x_1, \dots, x_n)$                                           |
| $\mathbb{P}(X Y) :$                             | probabilité conditionnelle de $X$ sachant $Y$                                    |
| $\mathbb{1}_{\{A\}} :$                          | fonction indicatrice de l'événement $A$                                          |
| $N(\cdot)$ ou $N(t)_{\{t \in \mathbb{R}_+\}}$ : | processus de comptage à espace de temps $\mathbb{R}_+$                           |
| $X(\cdot)$ ou $X(t)_{\{t \in I\}}$ :            | processus stochastique à espace de temps $I$                                     |
| $\sigma(X)$                                     | tribu engendrée par la variable aléatoire $X$                                    |
| $\mathcal{F}_t :$                               | filtration à l'instant $t$                                                       |
| $t- :$                                          | l'instant précédant $t$                                                          |
| $\Delta \overline{N}(t) :$                      | variation de $\overline{N}$ au temps $t$                                         |
| $P_{hj}(s, t) :$                                | probabilités de transition entre les instants $s$ et $t$                         |
| $P(s, t) :$                                     | matrice de transition entre les instants $s$ et $t$                              |
| $\alpha_{hj}(t) :$                              | intensité de transition à l'instant $t$                                          |
| $A_{hj}(t) :$                                   | intensité de transition cumulée à l'instant $t$                                  |
| $\prod_{u \in ]s, t]}$                          | produit-intégrale (ou produit limite) sur $]s, t]$                               |
| $\mathbb{I}d_K$                                 | matrice identité d'ordre $K$                                                     |
| $\phi^C :$                                      | fonction de coût si $\phi$ est une fonction de temps                             |
| $\mu(t) :$                                      | coût moyen accumulé à l'instant $t$                                              |
| $\Lambda(t) :$                                  | nombre moyen d'événements accumulés à l'instant $t$                              |
| $\int f(u) du :$                                | intégrale au sens de Riemann                                                     |
| $\int Y(u) dX(u) :$                             | intégrale stochastique de $Y$ par rapport au processus $X$                       |
| $\xrightarrow{\mathbb{P}} :$                    | convergence en probabilité                                                       |
| $\xrightarrow{\mathcal{L}oi} :$                 | convergence en loi                                                               |





# Chapitre 1

## Introduction

### Sommaire

---

|            |                                                                                                          |           |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.1</b> | <b>Evaluation médico-économique . . . . .</b>                                                            | <b>26</b> |
| <b>1.2</b> | <b>Objet de la thèse . . . . .</b>                                                                       | <b>27</b> |
| <b>1.3</b> | <b>Problématique . . . . .</b>                                                                           | <b>28</b> |
| <b>1.4</b> | <b>Contributions . . . . .</b>                                                                           | <b>29</b> |
| <b>1.5</b> | <b>Organisation du manuscrit . . . . .</b>                                                               | <b>30</b> |
| <b>1.6</b> | <b>Présentation des données de l'étude de cas . . . . .</b>                                              | <b>32</b> |
| 1.6.1      | Analyse médico-économique de bénéfice du dépistage pré-<br>thérapeutique des toxicités du 5-FU . . . . . | 32        |
| 1.6.2      | Description des données . . . . .                                                                        | 36        |
| 1.6.3      | Modélisations et recodage des variables . . . . .                                                        | 41        |
| 1.6.4      | Statistiques descriptives . . . . .                                                                      | 42        |

---

## 1.1 Évaluation médico-économique

Dans un contexte de gestion rationnelle de ressources, une évaluation économique sert à éclairer les choix entre des décisions alternatives. Pour ce faire, elle mesure les coûts de différentes stratégies envisageables et les confronte à leurs résultats (ou *avantages*) pour permettre aux décideurs de prendre la décision la plus rationnelle. Une telle évaluation transposée dans le domaine de la santé est connue sous le nom générique d'**évaluation médico-économique**.

L'augmentation rapide des coûts de stratégies médicales dans un contexte de maîtrise des dépenses de Santé a suscité un grand intérêt pour les évaluations médico-économiques, soit pour déterminer le poids économique d'une maladie, soit pour comparer différentes stratégies médicales. Ce type d'étude prolonge ainsi l'idée de la « médecine basée sur la preuve ». L'évaluation médico-économique met en jeu pour chaque stratégie (ou action médicale)  $S_i$ , le coût qu'elle engendre  $C_i$  et le bénéfice médical  $B_i$  qu'elle permet d'obtenir. Pour comparer les stratégies médicales, on peut comparer leur ratio  $C_i/B_i$  appelé *coût moyen*, interprété comme le coût d'une unité d'effet médical obtenu (bénéfice médical) ; ce ratio peut être, par exemple, le coût par année de vie sauvée où l'effet médical est l'augmentation du nombre d'années de vie sauvées. Dans les évaluations médico-économiques, il est souvent assimilé au *coût marginal* qui correspond au coût de la dernière unité "produite" (service rendu). Pour illustrer cette notion de coût moyen par bénéfice médical, considérons par exemple, deux stratégies médicales  $S_1$  et  $S_2$  à comparer, coûtant respectivement  $C_1$  et  $C_2$  (en euros) et produisant les effets (bénéfices médicaux)  $B_1$  et  $B_2$  (en nombre d'années de vie sauvées par exemple). Ce qui amène à comparer les coûts marginaux  $C_1/B_1$  pour la stratégie 1 et  $C_2/B_2$  pour la stratégie 2. On peut aussi utiliser le ratio  $(C_2 - C_1)/(B_2 - B_1)$  appelé *coût incrémental* de la stratégie 2 par rapport à la stratégie 1. Il est interprété comme le surcroît de coût généré par un surcroît d'effet médical obtenu. Dans certains cas, les effets médicaux peuvent être directement exprimés en unités monétaires. On calcule alors une différence au lieu d'un ratio ; par conséquent, ce sont les résultats  $C_1 - B_1$  et  $C_2 - B_2$  qui sont comparés. En fonction de la nature des effets, on distingue les quatre types d'analyse médico-économique suivants (cf. [3]).

- **coût-minimisation** où l'on suppose que les stratégies à comparer ont le même bénéfice médical (dans notre exemple,  $B_1 = B_2$ ). On compare alors juste leurs coûts (  $C_1$  et  $C_2$  dans l'exemple). La meilleure stratégie est alors celle qui a le moindre coût.
- **coût-efficacité** : les stratégies n'ont ni la même efficacité clinique ni le même coût.

Ainsi, il s'agit de relier les coûts des stratégies à leurs efficacités cliniques exprimées en unités physiques (années de vie sauvée, nombre de maladies évitées). Notons ici  $E_1$  et  $E_2$  les mesures d'efficacité au lieu du cas général  $B_1$  et  $B_2$ . Les coûts marginaux (ratios de coût-efficacité) à comparer sont alors  $C_1/E_1$  et  $C_2/E_2$  (euros par année de vie sauvée par exemple) pour préciser que le bénéfice médical est ici le même que le critère de jugement de l'efficacité clinique.

- **coût-utilité**, qui est une variante de l'analyse coût-efficacité où l'on pondère la mesure d'efficacité pour chaque patient par des coefficients correspondants aux valeurs de qualité de vie associées à chaque état de santé du patient, allant de 1 (associé au parfait état de santé) à 0 (associé au décès). Une année de vie en bonne santé compte 1 et une année de vie en moins bonne santé compte pour une fraction d'année de bonne santé. Par exemple, un patient vivant pendant 1 an dans un état de santé affecté du coefficient 0,5 est compté comme s'il avait vécu 6 mois dans un bon état de santé. Le résultat obtenu après l'opération d'ajustement à la qualité de vie est ce qu'on appelle la *mesure d'utilité*. Dans notre exemple, désignons par  $U_1$  et  $U_2$  les mesures d'utilité, les coûts marginaux des deux stratégies sont alors  $C_1/U_1$  et  $C_2/U_2$  et le coût incrémental de la stratégie 2 par rapport à la stratégie 1 est  $(C_2 - C_1)/(U_2 - U_1)$ . Lorsque l'efficacité médicale est mesurée en nombre d'années de vie sauvées, le coût marginal et le coût incrémental sont exprimés en *euros par année de vie sauvée ajustée à la qualité de vie* ou QALY (« quality adjusted life year »).
- **coût-bénéfice**, ce type d'analyse consiste à convertir tous les effets médicaux (bénéfices médicaux) en unités monétaires. Le résultat final de l'étude est un bénéfice net (en unités de monnaie). Les effets médicaux  $B_1$  et  $B_2$  exprimés en années de vie sauvées sont convertis en euros au moyen d'un coefficient appelé *propension à payer*.

Il existe de nos jours des recommandations standards méthodologiques pour les évaluations médico-économiques entre autres [4] pour le Canada ; en France, nous pouvons citer le guide méthodologique du « Collège des Economistes de la Santé » ou CES [5].

## 1.2 Objet de la thèse

Dans cette thèse, nous nous intéressons à l'estimation du coût médical moyen  $C$  et de l'efficacité clinique moyenne  $E$  en vue d'un calcul précis du ratio  $C/E$  ou  $\Delta C/\Delta E$ . Nous ne considérons pas explicitement l'estimation de  $U$  car son estimation est similaire à celle

de  $C$ . De même, l'estimation de  $B$  n'est pas traitée car  $B = \lambda \times U$ , où  $\lambda$  est une constante.

On rencontre deux approches d'évaluation des quantités médico-économiques (coût marginal  $C/E$  ou coût incrémental  $\Delta C/\Delta E$ ) selon la nature des données disponibles :

- une approche décisionnelle pour des données au niveau de la population (« niveau agrégé »),
- une approche statistique au niveau des données individuelles.

Par habitude et selon l'origine disciplinaire de l'utilisateur - clinicien, économiste, statisticien ou épidémiologiste - on choisit exclusivement soit l'approche de l'analyse décisionnelle soit l'approche statistique. Nous montrons qu'en fait, dans une modélisation complète, les deux approches sont très complémentaires. Chacune présente des avantages qui pallient aux limites de l'autre.

### 1.3 Problématique

Les coûts médicaux, tout comme les durées de survie, peuvent être *censurés*. En effet, à la fin de l'étude certains patients sont décédés et le coût associé est définitif, alors que les patients vivants peuvent continuer d'accumuler les coûts. Les patients perdus de vue peuvent également continuer d'accumuler des coûts, mais cette information n'est pas disponible. Dans le cas de données censurées, les méthodes d'analyse de variables quantitatives comme la moyenne empirique ne sont pas adaptées. Le phénomène de censure est bien connu en analyse de durée de survie. Les méthodes classiques d'analyse de ces durées (Kaplan- Meier, Log-Rank) ont été utilisées pendant de nombreuses années pour analyser également le coût médical (cf. Hiatt [6] ; Quesenberry *et al.* [7] ; Fenn *et al.*, 1995, 1996 [8, 9]). Cette façon de procéder semblait naturelle dans la mesure où le coût médical et la durée de survie sont tous les deux des variables quantitatives positives, et de ce fait, considérés comme similaires. Une condition de validité des méthodes classiques d'analyse de survie comme la méthode de Kaplan-Meier est l'hypothèse de censure non-informative qui s'interprète ainsi : les individus censurés ne doivent pas constituer un groupe particulier de risque de décès par rapport aux individus décédés.

En 1997, Lin *et al.* [10] ont montré que cette hypothèse, bien que satisfaite dans l'analyse de durées de survie, est rarement satisfaite pour des coûts médicaux : on parle alors de *censure informative*. Depuis, plusieurs auteurs (Lin *et al.* 1997 [10] ; Bang *et* Tsiatis, 2000 [11] ; Carides *et al.*, 2000 ([12]) ont proposé des méthodes statistiques pour

résoudre ce problème d'estimation de coûts médicaux en présence de censure informative. Mais ces méthodes ne traitent pas les situations où l'on dispose des informations sur les sources des coûts et le devenir des patients ; par exemple, de telles informations peuvent porter sur une variable auxiliaire renseignant les événements cliniques survenus et qui sont à l'origine des coûts.

De manière générale, malgré l'intérêt pour les évaluations médico-économiques à partir de données individuelles, des problèmes méthodologiques majeurs demeurent dans l'estimation des coûts. D'abord, sur le plan pratique, le choix de la méthode d'analyse appropriée n'est pas encore évident. Doshi *et al.*, 2006 [13] ont évalué les méthodes statistiques d'analyses de coûts médicaux utilisées dans les essais cliniques ayant fait l'objet d'une publication dans MEDLINE en 2003. Ils montrent que seuls 44 % (37 % coût-efficacité ou coût-bénéfice, 7 % coût-minimisation) évaluent la bonne quantité. Et même dans ce cas, l'inférence statistique (intervalle de confiance, tests,...) est souvent soit biaisée, soit simplement omise. Par exemple, une simple moyenne arithmétique classique est effectuée sur des données incomplètes ou censurées. Selon Doshi *et al.*, 2006, l'absence de mesures d'incertitude concerne 43 % des études bénéfiques risquées (coût-efficacité, coût-utilité, coût-bénéfice) dans les essais cliniques avec évaluation médico-économique publiés en 2003.

Ensuite, sur le plan théorique, selon Doshi *et al.*, bien que 57 % de ces essais aient explicitement mentionné la nature incomplète des données, seuls 4 % ont utilisé une de ces méthodes actuelles. Les limitations des approches statistiques et des erreurs dans le choix de la bonne méthodologie sont certainement dues à l'absence de cadre unifié d'analyse.

## 1.4 Contributions

Ces contributions sont de trois ordres.

Dans un premier temps, nous essayons d'établir une approche unifiée des différentes méthodes d'évaluation de coût et de bénéfice médical d'une action de santé, à savoir l'analyse décisionnelle et les méthodes statistiques basées sur l'analyse des données de survie. En effet, notre nouvelle approche reprend le modèle de l'analyse décisionnelle dans lequel une inférence statistique est réalisée.

Dans le deuxième temps, nous en déduisons deux estimateurs de coûts médicaux

moyens, qui permettent également d'estimer les incidences d'événements qui sont à l'origine de ces coûts.

Enfin, nous avons montré l'intérêt de ces approches sur une étude de cas, portant sur l'analyse médico-économique du bénéfice d'un dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU, ayant inspiré les développements de cette thèse.

Pour récapituler, nos contributions consistent dans la construction de modèles multi-états pour estimer les incidences d'événements cliniques et les coûts moyens médicaux sur des données individuelles incomplètes. De plus, les modèles que nous proposons prennent en compte, en plus de la censure, la récurrence ou non d'un ou plusieurs événements et les risques compétitifs, ce que ne faisait aucune approche jusqu'ici. La situation du contexte de nos contributions par rapport aux contextes où des modèles multi-états ont déjà été utilisés est la suivante :

- En analyse statistique, les modèles sont **markoviens** et concernent seulement les **durées** de survie censurées : Andersen *et al.*, 1993 [14], Saint-Pierre, 2005 [15], Beyersmann *et al.*, 2006 [16].
- En analyse décisionnelle, les modèles sont **markoviens** et concernent seulement les **données agrégées** : Sonnenberg et Beck, 1993 [17] ; Putterman, 1994 [18] ; Alagoz, 2004 [19].
- Nos approches concernent les données individuelles de **coûts censurés** et les **modèles ne sont pas markoviens**.

## 1.5 Organisation du manuscrit

Le reste du mémoire est organisé en trois parties comprenant huit chapitres.

- **Partie I** : La première partie est divisée en deux chapitres introductifs.

**Chapitre 2** : D'une part, ce chapitre introduit à l'analyse des données de durées censurées dont les estimations proposées dans cette thèse sont des extensions à l'analyse des coûts médicaux. D'autre part, les quantités d'intérêt dont les estimations sont présentées dans ce chapitre constituent des quantités intermédiaires des estimateurs que nous proposons.

**Chapitre 3** : Dans un premier temps, ce chapitre expose une analyse critique des deux grandes approches utilisées en analyse médico-économique, à savoir l'analyse décisionnelle et l'analyse statistique. Dans le second temps, ce chapitre présente les

problématiques spécifiques à l'estimation du coût médical censuré et décrit les principales méthodes existantes à cet effet.

- **Partie II** : La deuxième partie de ce manuscrit comprend trois chapitres qui s'articulent autour de la construction et de l'étude des deux estimateurs du coût médical moyen que nous proposons. Ces estimateurs sont tous deux issus d'un cadre multi-états. Ils prennent tous deux en compte la censure, les risques compétitifs et la récurrence.

**Chapitre 4** : Ce chapitre présente notre premier estimateur non-paramétrique du coût médical. Il est basé sur l'idée que le coût médical s'accumule de manière continue dans le temps et que pour un patient, le taux d'accumulation du coût à un instant donné dépend de l'état de santé du patient. Les propriétés théoriques classiques de l'estimateur sont étudiées : biais, consistance, vitesse de convergence et normalité asymptotique.

**Chapitre 5** : Ce chapitre présente notre second estimateur non-paramétrique du coût médical. Il est basé l'idée que le coût médical est généré par les survenues de plusieurs types d'événements. Les propriétés théoriques sont aussi étudiées.

**Chapitre 6** : Ce chapitre présente les études par simulations numériques des deux estimateurs que nous proposons en les comparant aux principales méthodes existantes. Les critères de comparaisons sont le biais (l'erreur), l'écart-type du biais, les probabilités de couverture de la moyenne théorique par un intervalle de confiance à 95 % selon une loi normale.

- **Partie III** : Cette partie comprend deux chapitres.

**Chapitre 7** : Ce chapitre expose les résultats de l'analyse médico-économique du dépistage pré-thérapeutique que nous présentons dans la section suivante. Cette étude de cas constitue ainsi un exemple d'application de toutes les méthodes développées ou présentées dans les chapitres précédents en assemblant leurs différents résultats.

**Chapitre 8** : Ce chapitre conclut les travaux de ce mémoire et présente les travaux en cours ainsi que les perspectives de recherche qui s'ouvrent à nous.

- **Annexes** : Enfin, quatre annexes terminent ce document. La première regroupe l'ensemble des éléments complémentaires, à savoir les démonstrations, les sources de valorisation des coûts de prise en charge de toxicités et du dépistage pré-thérapeutique. La deuxième fournit quelques éléments de la théorie statistique des processus de comptage nécessaires à la compréhension du formalisme choisi. Cette annexe comprend aussi un glossaire des termes médicaux. La troisième annexe



comprend les codes des programmes R utilisés pour produire des différents résultats présentés dans le manuscrit. La quatrième annexe produit le synopsis de l'étude en cours intitulée "DPD Colon".

Tout au long de ce mémoire, un seul exemple de données réelles est utilisé, il constitue une étude de cas qui illustre nos propos. Les motivations de cette étude de cas, les données et leurs sources sont présentées dans la section suivante qui clôt ce chapitre. Les différents scénarios d'évolution des patients dans cette étude forment le modèle retenu qui sera le même dans tous les chapitres où cet exemple est utilisé. Ce modèle est décrit ici dans cette section. Enfin, des statistiques qui donnent une première vue d'ensemble de l'évolution des patients selon le modèle retenu terminent cette section.

## 1.6 Présentation des données de l'étude de cas

### 1.6.1 Analyse médico-économique de bénéfice du dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU

#### Contexte

On estimait à 37 413 nouveaux cas par an et 16 865 décès par an de cancers colorectaux, en 2005 en France selon l'INCa et l'InVS. Malgré le développement de nouvelles molécules comme l'Irinotécan et l'Oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) reste le traitement de référence en chimiothérapie dans ce type de cancer. Si l'efficacité du 5-FU est définitivement admise tant en terme de réponse qu'en terme d'allongement de la durée de survie des patients [20, 21, 22], il n'en demeure pas moins qu'il engendre encore des toxicités très sévères chez certains patients (altération de la qualité de vie, toxicités mortelles). On estime entre 0,3 % et 1,2 % la fréquence des décès liés au traitement selon les protocoles habituels à base de 5-FU et entre 25 % et 30 % la fréquence des toxicités graves (grade III-IV OMS), (essai MOSAIC [23], essai NSABP C-07 [24] ). En outre, 14 % des patients arrêtent le traitement à cause d'une toxicité [23]. Enfin, les toxicités mobilisent d'importantes ressources : Tsalic *et al.*, 2003 [25] ont observé 13 % d'hospitalisations à cause de toxicités dues au 5-FU dans une étude prospective portant sur 243 patients traités par un protocole standard à base de 5-FU. Le coût par patient à 10 mois est estimé à 2793 € pour une incidence des toxicités majeures à 31 % aux États-Unis d'Amérique [26].

La tolérance au 5-FU et l'efficacité du traitement dépendent toutes les deux de la dose administrée. En effet, plus on augmente la dose, plus le traitement est efficace [27], mais

en même temps plus le risque est grand pour le patient de faire une ou des toxicités ; à l'inverse, une diminution de la dose qui permet d'éviter ces toxicités peut conduire à une inefficacité du traitement. Une *dose optimale* permet d'atteindre la *zone thérapeutique* délimitée par un seuil inférieur en dessous duquel le traitement n'est pas efficace et un seuil supérieur au delà duquel le traitement est toxique. Les patients n'étant pas égaux devant le traitement, cette zone est soumise à des variabilités interindividuelles.

La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme clé et limitante du métabolisme du 5-FU, de par son activité, détermine la zone thérapeutique pour chaque individu ; en particulier son déficit est à l'origine des toxicités sévères [28], [29], [30]. On estime entre 3 et 5 % la fréquence d'un déficit (total ou partiel) dans une population de patients atteints de cancer [31]. Certains polymorphismes sont identifiés comme facteurs explicatifs de ce déficit [32], [33]. Pour identifier parmi les patients devant recevoir un traitement à base de 5-FU ceux qui ont un déficit d'activité de la DPD et qui doivent donc recevoir une adaptation de doses de 5-FU, le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer d'Angers (Centre Paul Papin ou « CPP »), adopte deux approches couplées :

- **une approche génétique** qui consiste à rechercher quatre mutations pour le gène de la DPD ; ce sont des mutations conditionnelles entraînant un déficit majeur (hétérozygote) ou complet (homozygote) de l'activité de l'enzyme ;
- **une approche phénotypique** qui consiste à mesurer le rapport ( $UH_2/U$ ) de la concentration d'uracile ( $U$ ) qui se trouve naturellement dans l'organisme sur celle de son métabolite, le dihydro-uracile ( $UH_2$ ) ; la valeur de ce ratio est considérée comme le reflet de l'activité de la DPD au cours de la "transformation" de l'uracile en son métabolite. Ainsi, Gamelin *et al.* [28] ont mis en évidence l'association entre la mesure de ce ratio et la survenue de toxicités graves liées au 5-FU.

Ces deux approches couplées constituent ce que nous appelons dans toute la suite un *dépistage pré-thérapeutique*. D'un côté, ce dépistage présente deux principaux bénéfices *escomptés* :

- un bénéfice médical, car il améliore la qualité de vie du patient en lui évitant des effets toxiques, parfois sévères, voire prévient son décès dû à des toxicités [34] ;
- un bénéfice économique, car il supprime aussi les coûts qui auraient été générés par la prise en charge des toxicités évitées.

De l'autre côté, il induit un coût supplémentaire *certain* par rapport à une application simple des protocoles standards (coût de la recherche génétique et du phénotypage).

## Buts de l'étude

Dans ce contexte, nous nous sommes proposés de reprendre rétrospectivement les dossiers de patients atteints de cancer colorectal ayant reçu du 5-FU. Cette étude compare une population de patients dépistés, dont les doses de 5-FU sont adaptées après un dépistage pré-thérapeutique et une population de patients traités selon les doses indiquées dans les protocoles standard sans dépistage pré-thérapeutique. Ainsi, elle vise les deux buts suivants :

- analyser l'efficacité du dépistage pré-thérapeutique sur l'incidence des toxicités liées au 5-FU et étudier sa non infériorité en termes de survie sans progression ni rechute dans le cas échéant ;
- analyser les coûts des toxicités évitées grâce au dépistage pré-thérapeutique au regard du coût supplémentaire qu'il génère.

Ces deux analyses sont habituellement regroupées en une seule nommée ici, évaluation de l'intérêt médico-économique du dépistage pré-thérapeutique mis au point au CPP par rapport aux stratégies de référence (sans dépistage). Nous avons voulu cette étude pragmatique (aide à la décision médicale) avec un suivi aussi proche que possible de la pratique clinique de routine.

## Objectifs pratiques

Nous formulons les deux hypothèses suivantes :

### Hypothèse 1 (médicale)

Le dépistage pré-thérapeutique réduit l'incidence des toxicités liées au 5-FU, évite les décès dus au 5-FU sans diminuer le délai avant progression tumorale.

### Hypothèse 2 (économique)

Le coût supplémentaire que ce dépistage génère est inférieur au coût de prise en charge des toxicités qu'il permet d'éviter.

L'objectif principal de cette étude est de tester ces hypothèses.

## Objectifs principaux

Comme indiqué dans la section 1, le critère de jugement d'une étude médico-économique comporte deux dimensions : la mesure du bénéfice médical (efficacité médicale) et les consé-

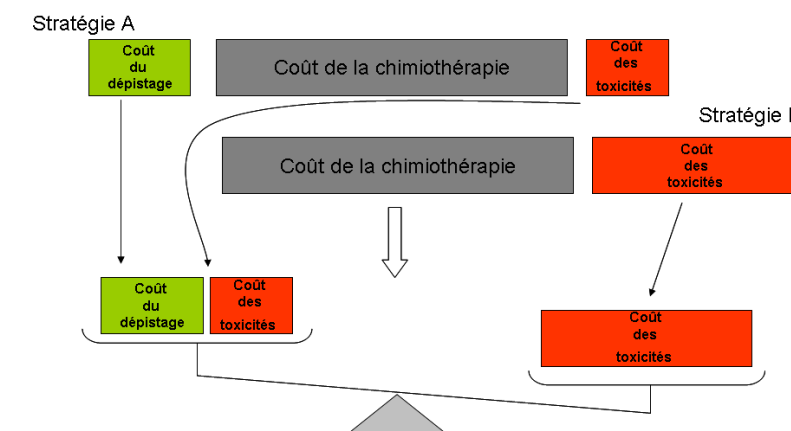


FIGURE 1.1 – Coût de dépistage (en vert) + coût des toxicités(en rouge) pour la "stratégie avec dépistage, versus coût des toxicités pour la stratégie standard (en rouge); coût du traitement supposé constant (en gris)

quences économiques (les coûts). L'indicateur de bénéfice médical retenu ici est l'incidence des toxicités ; toutefois, nous distinguons les toxicités mortelles des autres toxicités. Il s'agit donc de comparer la stratégie « avec dépistage » et la stratégie « standard » en termes de :

- Incidences des grades de différentes toxicités selon les protocoles à base de 5-FU (LV5FU2, FOLFOX et FOLFIRI) ;
- Risques de décès lié au 5-FU ;
- Coûts (composés du coût de dépistage et de prise en charge des toxicités pour la « stratégie avec dépistage » et des seuls coûts de prise en charge des toxicités pour la « stratégie standard »).

La figure 1.1 illustre les hypothèses et objectifs de l'étude économique à savoir la comparaison des coûts suivants les deux stratégies.

### Objectifs secondaires

Dans un second temps, nous tenons compte des autres événements majeurs pouvant intervenir, à savoir le décès non lié au traitement ou la rechute de la maladie conduisant à un changement de ligne thérapeutique. Un niveau d'étude approfondie de l'analyse économique est l'intégration de mesures d'utilité dans l'évaluation. En l'occurrence nous incorporons des mesures de qualité de vie. Le résultat obtenu après cette opération est

l'espérance de vie ajustée à la qualité de vie.

Les objectifs secondaires consistent à :

- Comparer la « stratégie avec dépistage » et la « stratégie standard » en termes de :
  - Survies sans événement (décès, rechute, progression) ;
  - Espérances de vie ajustées à la qualité de vie.

## Critères d'évaluation

Dans cette étude, nous évaluons l'impact du dépistage pré-thérapeutique par comparaison indirecte entre la population A et la population B. Cet impact est mesuré en termes de :

1. réduction des taux d'incidences pour les principales toxicités du 5-FU (nombre moyen de cas par unité de temps) selon la sévérité, mineure ou majeure.
2. réduction du taux de mortalité spécifique au traitement (ou toxicités mortelles).
3. réduction des coûts directs associés à la prise en charge des toxicités liées au 5-FU, les coûts indirects dus au temps de travail perdu ne sont pas pris en compte.
4. allongement de survie sans événement (rechute, progression, décès).
5. allongement de l'espérance de vie ajustée à la qualité de vie.

## Horizon temporel de l'évaluation

Les bénéfices à très court terme (les deux premiers cycles) et à moyen terme (à la fin du premier traitement) sont distingués. Dans cette étude, seuls les bénéfices sur les deux premiers cycles sont évalués. En effet, les toxicités aiguës particulièrement visées ici apparaissent dès le premier ou deuxième cycle.

### 1.6.2 Description des données

Nous avons repris rétrospectivement les dossiers de deux populations de patients atteints de cancers colorectaux en situation adjuvante ou métastatique, ayant reçu une chimiothérapie à base de 5-FU selon l'un des protocoles suivants : LV5FU2 (ou FUFOL), FOLFOX et FOLFIRI. Ces protocoles sont décrits dans l'annexe A.I.2 en page 215. Les deux populations sont les suivantes :

- Population A : dépistage pré-thérapeutique CPP
- population B : essai C-96 (André *et al.* [35])

Ces populations sont issues de deux stratégies thérapeutiques différentes selon que les patients ont été dépistés ou non :

- la stratégie avec dépistage pré-thérapeutique basée sur une adaptation de la dose de 5-FU en fonction de l'activité de la DPD, elle concerne les patients de la population A ;
- la stratégie sans dépistage pré-thérapeutique (dite « standard ») qui consiste à administrer les doses traditionnelles de 5-FU selon la posologie du protocole utilisé. La population B a été prise en charge selon cette stratégie.

### **population A**

Entre septembre 1993 et août 2007, 856 patients ont été dépistés pour les toxicités du 5-FU au Centre Paul Papin (CPP), avant d'être traités par l'un des protocoles à base de 5-FU suivants : LV5FU2, FOLFOX et FOLFIRI. Cette population constitue le groupe de cas dans l'évaluation de l'efficacité du dépistage pré-thérapeutique.

### **population B**

Les dossiers de 886 patients de l'essai de André et al., 2003 [35] ont été repris. Ils ont été inclus entre Juillet 1996 et Novembre 1999 et ont tous été traités par un protocole assimilé à LV5FU2. Tous les patients de cette population étaient en traitement adjuvant et ont reçu uniquement le protocole LV5FU2. Cette population constitue le groupe de témoins de l'évaluation.

## **Les toxicités du 5-FU**

### **Description**

On distingue plusieurs types de toxicités liées au 5-FU :

- hématologiques (neutropénie, thrombopénie),
- gastro-digestives (diarrhées, nausées et vomissements, mucite ou stomatite), cutanées « syndrome mains-pieds »,
- autres toxicités (alopécie, fièvre,...).

Chacune de ces toxicités est évaluée selon un critère de gradation établi par le NCI (de l'anglais *National Cancer Institute*). Cette gradation consiste à attribuer un niveau de sévérité à la survenue de chaque type de toxicité. A la survenue d'une toxicité est associée alors un *grade de toxicité* allant du *grade 0* (correspondant à l'absence de toxicité) au *grade 4* (pour une toxicité mettant en jeu le pronostic vital du patient).

Toutefois, ce critère ne prend pas en compte la durée de toxicité, ni la présence de comorbidités. Le tableau A.2 donne le critère de gradation NCI pour les principales toxicités du 5-FU. Dans cette étude, les toxicités ont été répertoriées et gradées à chacun des deux premiers cycles de la chimiothérapie. Une attention particulière est portée aux toxicités sévères (grades 3-4) car le coût de leur prise en charge est important ; d'autre part, elles ont un grand impact sur la qualité de vie et la survie des patients.

## **Variable des toxicités**

### *GRADE et ARRET*

Les survenues de toxicité sont assimilées à une variable qualitative *GRADE* à 5 modalités correspondant aux 5 grades de toxicité (grade 0, grade 1, grade 2, grade 3 et grade 4). Une variable auxiliaire binaire *ARRET* indique l'interruption ou non du traitement à cause d'une toxicité.

Chacune de ces variables est recueillie à chaque cure de la chimiothérapie à base de 5-FU : ce sont des mesures répétées.

### **Temps : *CYCLE***

Les instants d'occurrence des toxicités sont recueillis. Ils correspondent aux rangs des cycles auxquels les toxicités sont survenues. Par exemple, lorsqu'une toxicité survient au 2<sup>e</sup> cycle de la chimiothérapie, la valeur de l'instant associé est 2.

### **Coûts : $COUT_{T2A}$ et $COUT_{ENC}$**

A chaque survenue de toxicité, on enregistre deux valeurs de coût de prise en charge associée :  $COUT_{T2A}$  et  $COUT_{ENC}$ . Le premier coût est issu d'une approche de valorisation basée sur les *Tarifs Nationaux*. Le second coût est issu d'une approche de valorisation basée sur l'*Échelle Nationale des Coûts*. Le calcul et les sources de ces coûts sont détaillés dans l'annexe.

### **Mesures d'utilités : *JVAQV* (jours de vie ajustée à la qualité de vie)**

L'utilité est formellement définie comme une mesure quantitative de la force des "préférences" des patients pour un état de santé. Elle est comprise entre 1 (correspondant à un parfait état de santé) et 0 (correspondant au décès). En général, ce sont les mesures de qualité de vie issues d'enquêtes psychométriques. La prise en compte de la qualité de vie en plus de la quantité de vie est importante en cancérologie. Cette mesure intervient

dans le calcul de coût-utilité où elle constitue un coefficient de pondération de l'efficacité clinique lorsque celle-ci est l'augmentation de la quantité de vie (en nombre d'années de vie gagnées) : une année de vie en bonne santé compte 1 et une année de vie en moins bonne santé compte pour une fraction d'année de bonne santé. Le résultat obtenu est appelé *années d'espérance de vie ajustée à la qualité de vie* de l'anglais "quality-adjusted life years" ou *QALY*.

Les ajustements de cette étude sont basés sur des mesures de qualité de vie associées à chacune des toxicités liées à chimiothérapie que nous avons extraites de Le Lay *et al.*, 2008 [36], et que nous avons adaptées au contexte de notre étude. Ainsi, pour un patient dépisté ou non,

- 1 est associé aux grades de toxicité grades 0, 1, 2 ;
- 0,63 est associé aux grades de toxicité grades 3, 4 ;
- 0,60 pour les arrêts de traitement à cause de toxicité ;
- 0,52 pour les progressions tumorales, et enfin 0 est associé au décès.

### **Variables de survie : *EVT* et *DUREE***

Ces variables renseignent sur les causes de fin de traitement (ou événements de sortie) et le délai jusqu'à la survenue d'un événement de sortie. Ici, les événements de sortie sont : le décès lié à une toxicité et le décès non lié à une toxicité ou la progression tumorale. Lorsqu'aucun de ces événement n'est survenu aux dernières nouvelles, l'individu est censuré. Ainsi, deux variables sont observées :

- *EVT* : C'est une variable à trois modalités qui indique l'état d'un patient aux dernières nouvelles :
  - 1 : décédé suite à une toxicité,
  - 2 : progression tumorale ou décès non lié au traitement,
  - 0 : censuré.
- *DUREE* : Temps de participation du patient (différence entre la date du début de traitement et la date de dernières nouvelles) exprimé en jours.

### **Autres informations**

#### **Variables socio-démographiques : age et sexe du patient**

Plusieurs auteurs ont associé l'âge et le sexe à la survenue de toxicités [37], [38], [25], [39]. Pour ces raisons, l'âge est un facteur pronostique probable de tolérance qu'il faut



| Description                                                                                                    | Score |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.                         | 0     |
| Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.                                    | 1     |
| Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler, alité moins de 50 % de son temps. | 2     |
| Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.                                 | 3     |
| Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.                                      | 4     |
| Décès.                                                                                                         | 5     |

TABLE 1.1 – Score de *Performance Status* selon OMS, publié dans [1]

considérer dans l'analyse des toxicités. En particulier, les femmes, surtout âgées de plus de 70 ans ont un risque plus grand d'avoir certains types de toxicités [37], [38].

### Variables relatives à la maladie

- **Localisation de la tumeur initiale : colon ou rectum**
- **Stade de la tumeur** : En présence de métastases, on dit que le traitement est métastatique. Lorsque le patient est potentiellement guéri et si le traitement est destiné à réduire le risque de rechute, le traitement est alors dit adjuvant. Les patients traités en adjuvant et ceux traités en métastatique sont très différents en termes de survie, protocole, récurrence des hospitalisations et qualité de vie. De même, la survenue de toxicités n'a pas le même impact médical pour ces traitements; par exemple, on peut admettre que le clinicien soit plus réticent à prendre le risque d'un décès à cause du traitement dans le cas adjuvant que dans le cas métastatique.

### Variables relatives au traitement

- ***Performance status*** : C'est un score qui permet de juger de l'amélioration ou du maintien des capacités fonctionnelles; ainsi, il constitue un indicateur de l'état général de santé du patient. Le score ECOG (de l'anglais « Eastern Cooperative Oncology Group ») ou score OMS, qui est adopté par l'Organisation Mondiale de la Santé est utilisé pour le *Performance status*. Il varie de 0 pour un patient en bon état général de santé à 5 pour le décès. Le tableau 1.1 décrit ce score.

Le tableau 1.2 montre un extrait des données initiales pour trois patients, mais les seules variables immédiatement utilisées dans le modèle multi-états sont y sont retenues.

| <i>Num</i> | <i>IND</i> | <i>GRADE</i> | <i>CYCLE</i> | <i>ARRET</i> | <i>EVT</i> | <i>DUREE</i> | <i>COUT<sub>T2A</sub></i> | <i>CHT</i> |
|------------|------------|--------------|--------------|--------------|------------|--------------|---------------------------|------------|
| 1          | 1          | 0            | 0            | 0            | 0          | 0            | 0                         | A          |
| 2          | 1          | 2            | 1            | 0            | 0          | 1            | 1032                      | A          |
| 3          | 1          | 1            | 2            | 0            | 0          | 2            | 0                         | A          |
| 4          | 2          | 0            | 0            | 0            | 0          | 0            | 0                         | B          |
| 5          | 2          | 3            | 1            | 0            | 0          | 1            | 5455                      | B          |
| 6          | 2          | 3            | 1            | 1            | 1          | 1,5          | 0                         | B          |
| 7          | 3          | 0            | 0            | 0            | 0          | 0            | 0                         | B          |
| 8          | 3          | 0            | 1            | 0            | 0          | 1            | 0                         | B          |
| 9          | 3          | 1            | 2            | 0            | 0          | 2            | 0                         | B          |
| 10         | 3          | 0            | 3            | 0            | 0          | 3            | 0                         | B          |

TABLE 1.2 – Données extraites pour trois patients parmi 1742 avec les variables d'intérêt

- *Num* : le numéro de la ligne ;
- *IND* : l'identifiant du patient ;
- *GRADE* : le grade de toxicité de 0 à 4 ;
- *CYCLE* : le cycle associé au grade, de 0 à 3<sup>1</sup> ;
- *ARRET* : il indique si traitement est interrompu à cause de toxicité, 1 : oui, 0 : non ;
- *EVT* : il renseigne sur l'événement de sortie, 0 : censure, 1 : décès lié à une toxicité, 2 : décès non lié ou progression tumorale ;
- *DUREE* : temps de participation
- *COUT<sub>T2A</sub>* : le coût de survenue d'un événement, en euros(€), c'est le coût de prise en charge de toxicités selon l'approche des tarifs nationaux si l'événement est une toxicité et nul sinon.
- *CHT* : l'identifiant la population du patient, A = dépistée ou B = non dépistée.

### 1.6.3 Modélisations et recodage des variables

Nous décomposons l'histoire du patient (évolution de la maladie en fonction des issues du traitement) en une séquence d'états de santé dans le temps correspondant à des survenues ou non d'événements cliniques majeurs. Toute survenue d'événement clinique est interprétée comme une transition d'un état vers un autre. A chaque cycle de la chimiothérapie, un patient atteint de cancer colorectal sous traitement au 5-FU se trouve dans un des six états de santé importants mutuellement exclusifs que nous définissons comme suit :

- Les quatre premiers sont des états où le traitement continue ou est momentanément interrompu ( $EVT = 0$ ). Ce sont :

---

1. Il faut noter que nous disposons des données du 3<sup>e</sup> cycle pour la population B même si l'analyse ne portera que sur les deux premiers cycles.

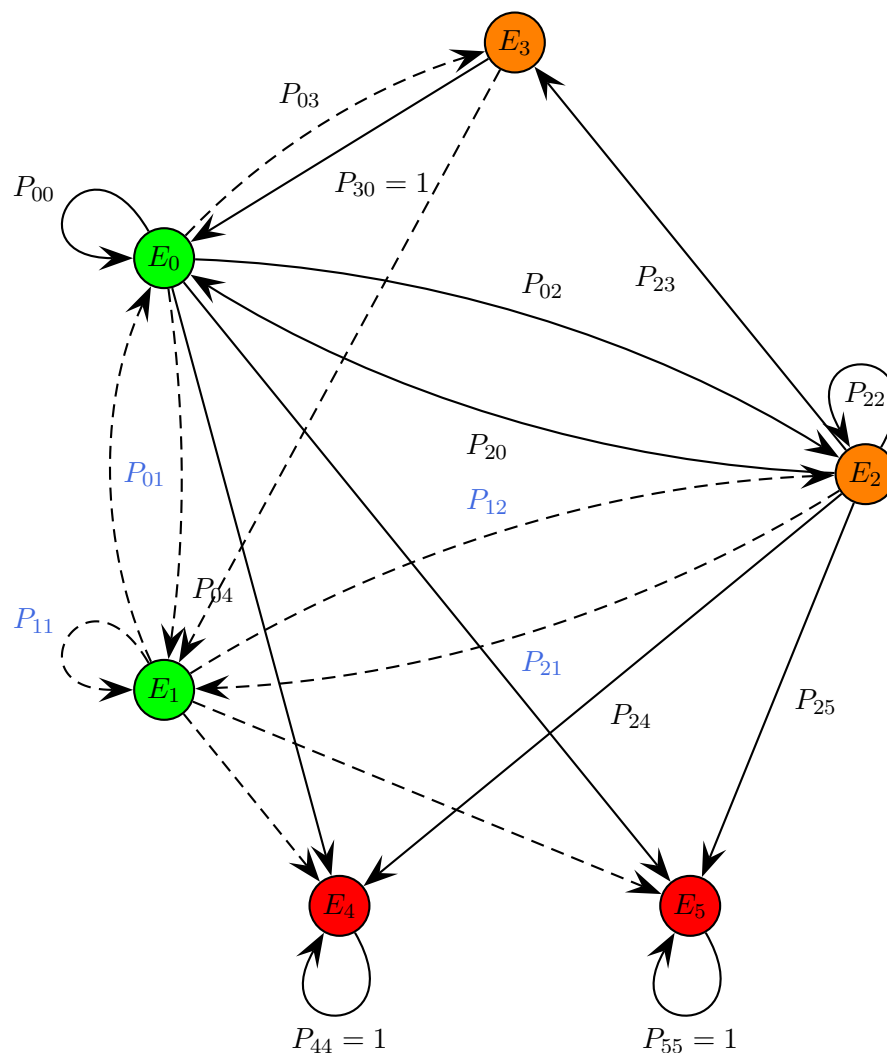
- $E_0$  état d'un patient sans toxicité (Grade 0) ;
- $E_1$  état d'un patient avec une toxicité mineure sans arrêt du traitement (Grade 1, 2) ;
- $E_2$  état d'un patient avec une toxicité majeure sans arrêt du traitement (Grade 3, 4 et ARRET = 0) ;
- $E_3$  état d'un patient avec une toxicité majeure entraînant un arrêt du traitement (pause thérapeutique)(Grade 3, 4 et ARRET=1).
- Les deux derniers états correspondent aux cas où le traitement est définitivement interrompu ( $EVT \neq 0$ ) :
  - $E_4$  décès lié à une toxicité ( $EVT = 1$ ) ;
  - $E_5$  progression tumorale ou décès dû à l'évolution de la maladie  $EVT = 2$ .

La figure 1.2 illustre notre modèle. Le patient se trouve perpétuellement exposé au risque de chacun de ces événements cités ; ces différents risques évoluent en fonction du temps. Les instants auxquels les événements surviennent sont déterminants dans leur analyse. En particulier une toxicité majeure intervenant au premier mois du traitement n'a pas le même effet dans le choix thérapeutique du clinicien que celle qui survient dans le 6<sup>e</sup> mois traitement. Par ailleurs, elles n'ont pas toujours la même cause. La première toxicité est souvent dite aiguë alors que la seconde est dite chronique. Certains de ces événements sont *récurrents* (séjours dans  $E_0$ ,  $E_1$ ,  $E_2$  et  $E_3$ ) ; d'autres sont des événements *terminaux* (ou causes de sortie d'étude), par exemple le décès ou progression tumorale (séjours dans  $E_4$  et  $E_5$ ). Les états  $E_4$  et  $E_5$  sont *absorbants*, c'est-à-dire lorsqu'un patient s'y trouve, la probabilité d'en sortir est nulle, les autres sont *transients*, c'est-à-dire lorsqu'un patient s'y trouve, il peut en sortir.

Ainsi, les variables de toxicité *GRADE* et de survie *EVT* forment une seule variable *ETAT* à six modalités :  $E_0$ ,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_4$  et  $E_5$ . Par conséquent, l'instant de survenue de toxicité *CYCLE* qui est une variable discrète et le temps de participation *DUREE* (converti en unité de 15 jours) qui est une variable continue forment également une seule variable *TEMPS* que nous supposons continue. Le tableau final obtenu par cette transformation du tableau 1.2 est le tableau 1.3.

#### 1.6.4 Statistiques descriptives

Le tableau 1.4 rapporte les fréquences des transitions observées et les nombres d'exposition au risque (séjours) dans les différents états pour les deux populations. Par exemple, pour la population A, 2456 séjours ont été observés dans l'état  $E_0$ , et par consé-



$E_0$  : sans toxicité,  $E_1$  : toxicité mineure,  $E_2$  : toxicité majeure,  $E_3$  : interruption du traitement à cause de toxicité,  $E_4$  : décès dû à une toxicité,  $E_5$  : progression ou décès non lié à une toxicité.

FIGURE 1.2 – Modèle de multi-états du processus des toxicités et des événements d'arrêt (décès ou progression de la maladie).

| <i>Num</i> | <i>IND</i> | <i>ETAT</i> | <i>TEMPS</i> | <i>COUT<sub>T2A</sub></i> | <i>CHT</i> |
|------------|------------|-------------|--------------|---------------------------|------------|
| 1          | 1          | 0           | 0            | 0                         | A          |
| 2          | 1          | 2           | 1            | 1032                      | A          |
| 3          | 1          | 1           | 2            | 0                         | A          |
| 4          | 2          | 0           | 0            | 0                         | B          |
| 5          | 2          | 3           | 1            | 5455                      | B          |
| 6          | 2          | 4           | 1,5          | 0                         | B          |
| 7          | 3          | 0           | 0            | 0                         | B          |
| 8          | 3          | 0           | 1            | 0                         | B          |
| 9          | 3          | 1           | 2            | 0                         | B          |
| 10         | 3          | 0           | 3            | 0                         | B          |

- *ETAT* : l'état du patient tel que c'est défini dans la section 1.6.3, en ne gardant que l'indice de  $i$  dans  $E_i$ ,  $i \in \{0, 1, 2, 3, 4, 5\}$  ;
- *TEMPS* : le temps de survenue d'un événement  $TEMPS = DUREE$  si  $ETAT = 4, 5$  et  $TEMPS = CYCLE$  si  $ETAT = 0, 1, 2, 3$ , il est exprimé en unité de 15 jours,  $TEMPS = 2$  signifie un mois ;

TABLE 1.3 – Données finales pour les trois patients du tableau 1.2

quent autant d'expositions au risque de transition dont l'état de départ est  $E_0$ . 100 séjours dans l'état de toxicité mineure ( $E_1$ ), 12 séjours dans l'état de toxicité majeure ( $E_2$ ), aucun arrêt de traitement, aucun décès lié à une toxicité, ni de progression tumorale ou de décès non lié à une toxicité (respectivement  $E_3$ ,  $E_4$  et  $E_5$ ). Les 2456 séjours dans l'état  $E_0$  se répartissent en transition comme suit : 2341 sont restés dans l'état  $E_0$  ( $E_0 \rightarrow E_0$ ), 77 transitions vers l'état  $E_1$  ( $E_0 \rightarrow E_1$ ), 8 transitions vers l'état  $E_2$  ( $E_0 \rightarrow E_2$ ), 0 transition vers l'état  $E_3$  ( $E_0 \rightarrow E_3$ ), 0 transition vers l'état  $E_4$  ( $E_0 \rightarrow E_4$ ) et 0 transition vers l'état  $E_5$  ( $E_0 \rightarrow E_5$ ).

Pour la population B, le nombre de séjours dans l'état  $E_0$  est de 1788 ; parmi ces séjours, 552 transitions vers l'état  $E_1$  ont eu lieu, 62 transitions vers l'état  $E_2$ , 4 transitions vers l'état  $E_3$ , 1 seule transition vers l'état  $E_4$  (décès à cause de toxicité), 3 transitions vers l'état  $E_5$ , le reste au nombre de 1166 séjours sont restés dans l'état  $E_0$ . Les séjours dans les états sont : 743 dans l'état  $E_1$  de toxicité mineure, 112 dans l'état  $E_2$  de toxicité majeure.

Chaque séjour est exprimé en personne-temps. Une exposition au risque pendant 2 mois d'une seule personne est équivalente à une exposition de 2 personnes pendant 1 mois. Ainsi, la durée du cycle de chimiothérapie étant l'unité de temps, les 1788 séjours correspondent à 1788 personnes-cycles. C'est pourquoi un nombre de séjours dans un état peut être plus grand que 886, le nombre de patients, un même patient pouvant avoir

| Etats de départ, $E_h$ | Etats d'arrivée, j |      |       |     |       |    |       |   |       |   |       |   | Nombre de<br>personnes-cycles<br>(séjours) |      |
|------------------------|--------------------|------|-------|-----|-------|----|-------|---|-------|---|-------|---|--------------------------------------------|------|
|                        | $E_0$              |      | $E_1$ |     | $E_2$ |    | $E_3$ |   | $E_4$ |   | $E_5$ |   |                                            |      |
|                        | A                  | B    | A     | B   | A     | B  | A     | B | A     | B | A     | B | A                                          | B    |
| $E_0$                  | 2371               | 1166 | 77    | 552 | 8     | 62 | 0     | 4 | 0     | 1 | 0     | 3 | 2456                                       | 1788 |
| $E_1$                  | 76                 | 174  | 23    | 533 | 1     | 35 | 0     | 0 | 0     | 0 | 0     | 1 | 100                                        | 743  |
| $E_2$                  | 9                  | 32   | 0     | 36  | 3     | 43 | 0     | 1 | 0     | 0 | 0     | 0 | 12                                         | 112  |
| $E_3$                  | 0                  | 1    | 0     | 0   | 0     | 0  | 0     | 6 | 0     | 0 | 0     | 0 | 0                                          | 7    |
| $E_4$                  | 0                  | 0    | 0     | 0   | 0     | 0  | 0     | 0 | 0     | 2 | 0     | 0 | 0                                          | 2    |
| $E_5$                  | 0                  | 0    | 0     | 0   | 0     | 0  | 0     | 0 | 0     | 0 | 0     | 4 | 0                                          | 4    |

TABLE 1.4 – Nombre de transitions observées du modèle multi-états selon la population.  
A : population dépistée, B : population non dépistée.

plusieurs séjours. Les entrées dans les états absorbants (états  $E_4$  et  $E_5$ ) mettent fin au processus, les nombres de transitions partant de ces états sont nuls.

On peut déjà observer une différence entre les deux groupes. Les séjours dans les états de moins bonne santé (états  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_4$  et  $E_5$ ) sont plus fréquents dans le groupe de traitement sans dépistage (population B) que dans celui avec dépistage (population A) pour des effectifs équivalents (886 et 856). En particulier, on observe 112 arrivées dans l'état de toxicité majeure dans la population B contre 12 arrivées dans ce même état dans la population A. A l'inverse, les séjours dans l'état de meilleure santé  $E_0$  sont plus nombreux dans la population A que dans la population B (2456 contre 1788).



Première partie

Préliminaires





## Chapitre 2

# Introduction à l'analyse des données de durées

### Sommaire

---

|            |                                                                          |           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.1</b> | <b>Introduction</b>                                                      | <b>50</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Analyse de survie classique</b>                                       | <b>51</b> |
| 2.2.1      | Fonctions de base                                                        | 51        |
| 2.2.2      | Censure                                                                  | 53        |
| 2.2.3      | Estimations et statistique de test basés sur les processus de comptage   | 56        |
| <b>2.3</b> | <b>Risques compétitifs</b>                                               | <b>62</b> |
| 2.3.1      | Introduction                                                             | 62        |
| 2.3.2      | Quantités d'intérêt                                                      | 63        |
| 2.3.3      | Estimation                                                               | 65        |
| <b>2.4</b> | <b>Processus de Markov non-homogène dans l'analyse de survie</b>         | <b>67</b> |
| 2.4.1      | Introduction                                                             | 67        |
| 2.4.2      | Quantités d'intérêt et propriétés de base                                | 69        |
| 2.4.3      | Construction d'un processus de Markov non-homogène                       | 73        |
| 2.4.4      | Estimations : estimateur d'Aalen-Johansen de la matrice des probabilités | 74        |
| <b>2.5</b> | <b>Conclusion</b>                                                        | <b>75</b> |

---

## 2.1 Introduction

Nombreux sont les essais cliniques où le critère principal de jugement des traitements à comparer est le délai d'apparition d'un événement clinique majeur chez un patient, le décès par exemple. En cancérologie, ce délai peut être la survie globale, le temps jusqu'à la progression tumorale ou la durée de rémission. Dans ces cas, les événements cliniques majeurs sont respectivement le décès, la progression de la tumeur ou la rechute. Dans la suite de ce travail, les événements cliniques que l'on observe sont appelés *événements d'intérêt* et leurs délais d'apparition, *durées de survie* même si l'événement d'intérêt n'est pas le décès. La terminologie de *données de survie* ou de *données de durées de vie* est habituellement utilisée pour désigner ce type de données.

Le but de ce chapitre est d'introduire les méthodes classiques d'analyse des données de durées de vie impliquant la *censure*. Ainsi, la deuxième section présente les méthodes d'analyse de survie classique sur lesquelles reposent les méthodes d'analyse de coûts censurés qui sont au centre de ce manuscrit. Le contexte de risques compétitifs qui est une première extension de l'analyse de survie classique pose la même problématique en analyse de coût censuré qu'en analyse de survie ; la troisième section introduit cette extension. Enfin, la quatrième section présente les estimateurs issus du cadre markovien sur lesquelles sont fondées les méthodes que nous proposons.

Au final, tous les estimateurs introduits dans ce chapitre sont soit des quantités intermédiaires, soit des cas particuliers des estimateurs étudiés dans les chapitres suivants, et ceci vaut aussi bien pour les estimateurs issus de travaux précédents dont nous présentons une analyse critique que les estimateurs que nous proposons nous-mêmes.

Le lecteur ne trouvera pas dans ce chapitre un résultat nouveau mais une présentation des principaux concepts et outils de l'analyse de survie avec un et plusieurs événements d'intérêt. Nous mettons en place les notions et quantités de base utilisées dans les chapitres suivants.

Un lecteur intéressé par une présentation complète des concepts et des estimateurs exposés dans ce chapitre peut se référer aux ouvrages de Kalbfleisch et Prentice, 1980 [40], Cox et Oakes, 1984 [41], Shorack et Wellner, 1986 [42], Fleming et Harrington, 1991 [43], Andersen et al., 1993 [14]. Le lecteur de langue française peut lire les ouvrages de Hill et al., 1996 [44] et de Planchet et Thérond, 2006 [45] qui sont tournés vers les applications.

## 2.2 Analyse de survie classique

L'analyse des données de survie a été pendant plusieurs décennies un thème majeur de recherche en statistique, et essentiel dans les applications biomédicales (biostatistique, épidémiologie et économie de la santé). Des résultats très féconds aussi bien sur le plan théorique que pratique ont été obtenus. De nos jours, les méthodes mises au point dans les années 80 sont devenues classiques et sont implémentées sur la plupart des logiciels statistiques commerciaux (SAS, SPSS, Statistica) et libres comme le logiciel R.

Cette section comprend trois parties : en section 2.2.1, nous définissons les 5 fonctions habituelles qui permettent la durée de survie. Ensuite, en section 2.2.2 nous décrivons le mécanisme de censure. Enfin, la section 2.2.3 introduit une approche par les *processus de comptage* et les *martingales en temps continu*. Cette approche est le cadre commun d'étude des propriétés de toutes les méthodes d'analyse des données de survie. Cette section montre la manière dont toutes les statistiques (estimateur, statistique de test) peuvent être écrites sous forme d'*intégrale stochastique* par rapport à une mesure de comptage. Cette forme permet d'établir les propriétés de petit et grand échantillon et d'étudier toutes les extensions des méthodes classiques

### 2.2.1 Fonctions de base

Tout ce qui suit dans ce paragraphe cherche à définir les 5 fonctions qui déterminent chacune la loi de la durée de survie, à savoir la *densité de probabilités*, la *fonction de répartition*, la *fonction de survie*, la *fonction de risque instantané* et la *fonction de risque cumulé*.

Dans cette section, pour fixer les idées, nous considérons la survenue du décès d'un patient comme l'événement d'intérêt. Pour modéliser ce phénomène dans le temps, on assimile le décès ou non comme les deux issues possibles (résultats) d'une expérience aléatoire dans le temps, définie dans un espace de probabilité donné  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$ . On définit alors sur cet espace une variable aléatoire réelle positive  $T$  représentant le délai de survenue du décès (la durée de survie du patient). Formellement  $T$  est une variable aléatoire de  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  sur  $\mathbb{R}_+$  muni de sa tribu borélienne  $\mathcal{B}_+$ . Mais pour alléger l'écriture, dans la suite, nous nous contenterons de dire que  $T$  est la durée de survie.

**Définition 2.2.1** *La fonction de répartition de  $T$ , notée  $F$ , est définie pour tout  $t \in \mathbb{R}_+$*

par :

$$F(t) = \mathbb{P}(T \leq t) \quad (2.2.1)$$

Ainsi, pour un instant  $t$  fixé,  $F(t)$  est la probabilité que le décès survienne entre 0 et  $t$ .

Habituellement, on s'intéresse plutôt à la probabilité de l'événement complémentaire, autrement dit la probabilité d'être vivant l'instant  $t$  dont la définition suit :

**Définition 2.2.2** La fonction de survie notée  $S$  est définie pour tout  $t \in \mathbb{R}_+$  par :

$$S(t) = \mathbb{P}(T > t). \quad (2.2.2)$$

**Définition 2.2.3** Si  $T$  admet une densité de probabilité par rapport à la mesure de Lebesgue, cette densité notée  $f$  est donnée par :

$$f(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + \epsilon)}{\epsilon} \quad (2.2.3)$$

Cette densité s'interprète pour un instant  $t$  donné comme la probabilité de mourir dans un intervalle de temps infiniment petit  $[t, t + \epsilon[$ .

Une quantité importante en analyse de survie est la *fonction de risque instantané* donnée par la définition suivante.

**Définition 2.2.4** La fonction de risque instantané, notée  $h$  est la fonction définie pour tout  $t \in \mathbb{R}_+$  par la probabilité conditionnelle :

$$h(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + \epsilon | T \geq t)}{\epsilon} = \frac{f(t)}{S(t)}. \quad (2.2.4)$$

Pour un instant  $t$  fixé, la fonction de risque instantané  $h(t)$  s'interprète comme la probabilité instantanée de décès d'un patient après un instant  $t$  sachant qu'il a survécu jusqu'à l'instant  $t$ .

On déduit de la fonction de risque instantané l'accumulation de risque sur un intervalle  $[0, t[$  de temps dans la définition suivante.

**Définition 2.2.5** La fonction de risque cumulé, notée  $H$ , est définie à tout instant  $t \in \mathbb{R}_+$  par :

$$H(t) = \int_0^t h(s) ds \quad (2.2.5)$$

Chacune de ces fonctions ( $F, S, f, h$  et  $H$ ) peut être obtenue à partir des quatre autres. Ainsi,

$$S(t) = 1 - F(t) \quad (2.2.6)$$

Si  $f$  existe,

$$F(t) = \int_0^t f(s)ds \quad \text{en particulier} \quad F'(t) = f(t) \quad (2.2.7)$$

D'après les équations (2.2.6) et (2.2.7), on obtient :

$$f(t) = -S'(t) \quad (2.2.8)$$

Il est facile de voir que la relation (2.2.5) devient, avec cette dernière relation :

$$\begin{aligned} H(t) &= \int_0^t -\frac{S'(u)}{S(u)} du \\ &= -\ln S(t) \end{aligned} \quad (2.2.9)$$

D'où

$$S(t) = e^{-H(t)} \quad (2.2.10)$$

Un problème de la statistique inférentielle est de déterminer un « bon » estimateur de ces fonctions, autrement dit d'estimer ces fonctions à partir d'un échantillon de durées de survie de taille  $n$  noté  $(T_1, T_2, \dots, T_n)$ . Cela se fait naturellement et habituellement par la méthode du maximum de vraisemblance. Par exemple, la fréquence empirique de valeurs  $T_i$  qui sont inférieures à  $t$  sert à estimer la fonction de répartition  $F(t)$  à l'instant  $t$ , cet estimateur est aussi celui obtenu par le maximum de vraisemblance. En analyse de survie, cette façon de faire n'est pas toujours possible car les durées de survie  $T_i$  ne sont toutes observées. On parle alors de données censurées. Le paragraphe suivant décrit ce phénomène.

## 2.2.2 Censure

### Le mécanisme de la censure

En statistique, on parle de **censure** lorsqu'au cours d'une étude, on s'intéresse à une variable de durée et que les observations de cette variable sur une population d'individus ne sont que partiellement connues. Par exemple, au cours d'un essai thérapeutique où on s'intéresse à la durée de survie, si tous les patients sont décédés à la date de fin d'étude, la durée de survie est une variable quantitative classique et on peut calculer le délai moyen de survenue de décès. Mais en pratique, au moment de l'analyse des données, certains individus sont décédés, d'autres sont vivants et d'autres encore sont perdus de vue. Autrement dit, à la date de fin d'étude, l'événement d'intérêt est pas observé chez tous les individus. Les individus chez qui l'événement n'est pas observé à cette date sont dits *censurés*. Il s'agit des patients vivants à la fin d'étude, des patients perdus de vue en cours d'étude et des patients sortis d'étude pour d'autres causes. Le *temps de participation* des individus censurés, ou la

durée pendant laquelle ils ont été observés, est assimilable à une variable aléatoire appelée *variable aléatoire de la durée de censure*.

### Les différents types de censure

Il est habituel de caractériser la censure en vue de la traiter de manière adéquate. On rencontre trois modèles de censure selon la position de la date de l'événement d'intérêt (par exemple le décès) par rapport à la date de censure pour individu censuré. Ce sont :

- *La censure à droite* : C'est le cas où l'événement d'intérêt survient après la censure pour un individu censuré, ce qui signifie que si la variable aléatoire de la durée de censure  $U$  est observée alors la variable aléatoire de la durée de décès  $T$  est telle que  $T > U$ .
- *La censure à gauche* : C'est le cas où l'événement d'intérêt survient avant la censure pour un individu censuré, ce qui signifie que si la variable aléatoire de la durée de censure  $U$  est observée alors la variable aléatoire de la durée de décès  $T$  est telle que  $T < U$ .
- *La censure par intervalle* : C'est le cas où l'on est en présence à la fois d'une censure à droite et d'une censure à gauche pour un individu censuré. Ce qui se traduit par une durée de survie  $T$  se trouvant dans un intervalle  $]U_1, U_2[$  où  $U_1$  et  $U_2$  représentent les durées de censures à droite et à gauche respectivement.

Le mécanisme de censure est encore plus affiné lorsque l'on considère un  $n$ -échantillon  $T_1, T_2, \dots, T_n$ , où  $T_i$  est la variable aléatoire de la durée de survie de l'individu  $i$ . Notons  $X_1, X_2, \dots, X_n$ , où  $X_i$  est la variable aléatoire du temps de participation. Autrement dit chaque patient  $i$  est suivi pendant la durée  $X_i$  et est décédé au bout de la durée  $T_i$ . En absence de censure, on a :  $T_i = X_i$  pour tout individu  $i$ .

Supposons que l'échantillon soit soumis à une censure à droite. On rencontre alors habituellement trois types pour cette censure :

- *Censure fixe de type I* : Pour un nombre réel positif  $u$  fixé, correspondant à un temps fixé à l'avance. La durée de survie  $T_i$  d'un patient est observée seulement si  $T_i \leq u$ . Ainsi, pour le patient  $i$ , on peut observer seulement le couple  $(X_i, \delta_i)$  avec :  $X_i = \min(T_i, u)$  et  $\delta_i = \mathbb{1}_{\{T_i \leq u\}}$ .  $\delta_i = 1$  si l'individu  $i$  est décédé ou  $\delta_i = 0$  est censuré.
- *Censure aléatoire de type I* : L'entrée des individus dans l'étude est aléatoire et échelonnée dans le temps. Les durées de censure sont aussi des variables aléatoires positives indépendantes des durées de survie. Soit  $(U_1, U_2, \dots, U_n)$  représentant les durées de censure de  $n$  individus indépendants. Les observations consistent en :  $X_i = \min(T_i, U_i)$  et  $\delta_i = \mathbb{1}_{\{T_i \leq U_i\}}$ .

Ce type de censure concerne les essais cliniques où, en général, les patients sont inclus dans l'étude consécutivement ; les entrées sont alors échelonnées dans le temps, même si la date de fin d'étude est fixée *a priori*.

- *Censure de type II* : Lorsque le phénomène observé est de faible fréquence, plutôt que de fixer à l'avance la date de fin des observations, il est préférable d'arrêter l'étude ou l'observation des individus dès que  $r$  événements sont survenus parmi les  $n$  individus.

On observe :

$$\begin{aligned} \delta_{(i)} = 1 \quad \text{et} \quad X_{(i)} = T_{(i)} & \quad \text{pour} \quad i = 1, \dots, r \\ \delta_{(i)} = 0 \quad \text{et} \quad X_{(i)} = T_{(r)} & \quad \text{pour} \quad i = r + 1, \dots, n. \end{aligned}$$

où  $(T_{(1)}, T_{(2)}, \dots, T_{(n)})$  est la statistique d'ordre de l'échantillon  $(T_1, T_2, \dots, T_n)$ .

### Remarque

Dans toute suite de ce mémoire, nous parlerons de censure pour désigner les censures à droite de type I (fixe ou aléatoire).

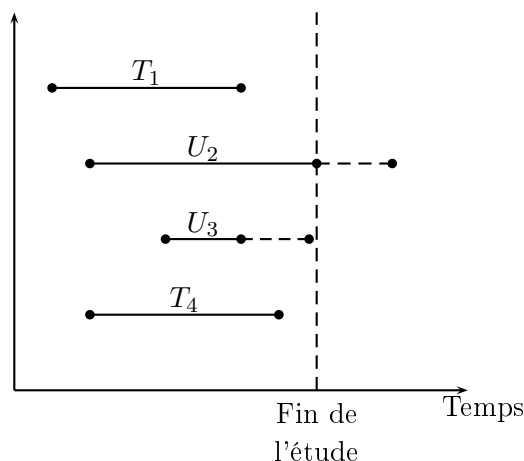


FIGURE 2.1 – Données censurées

2 décès (durées  $T_1$  et  $T_4$ ) et  
2 censurés ( $U_2$  vivant à la fin de  
l'étude,  $U_3$  perdu de vue avant la fin)

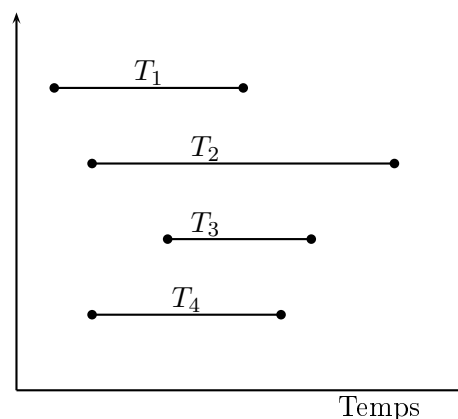


FIGURE 2.2 – Données complètes

les quatre patients sont décédés  
(sans censure)

La figure 2.1 montre des données censurées où dans le premier cas, deux patients sont décédés (durées  $T_1$  et  $T_4$ ) et deux autres sont censurés ( $U_2$  vivant à la fin de l'étude,  $U_3$  perdu de vue avant la fin) ; dans le second cas (figure 2.2), les quatre individus sont



décédés à la fin de l'étude, il n'y a pas de censure.

En résumé, nous avons décrit les fonctions d'intérêt de la loi d'une durée de survie et le phénomène de censure qui rend inapplicables les estimateurs empiriques de ces fonctions. Nous avons aussi exposé le modèle des données disponibles lorsqu'elles sont censurées en droite. Les deux estimateurs les plus connus, l'*estimateur de Nelson-Aalen* de la fonction de risque cumulé et *celui de Kaplan-Meier* de la fonction de survie utilisent cette forme des données. Dans le paragraphe qui suit nous nous intéressons à ces deux estimateurs.

### 2.2.3 Estimations et statistique de test basés sur les processus de comptage

La théorie des processus de comptage et les représentations de martingales associées ont été introduites dans l'analyse des données de survie par Aalen en 1975 au cours de sa thèse de doctorat. En particulier, à l'aide de ce formalisme, il a établi un estimateur de la fonction de risque prenant en compte la censure des données. Cet estimateur étend celui de Nelson (1969, 1972) du risque cumulé en présence de censure au cadre plus général des processus de comptage. La formulation des erreurs sur son estimateur sous la forme de martingale a permis d'étudier rigoureusement l'estimateur obtenu. Depuis, la théorie des processus de comptage est devenue le cadre d'étude de toutes les statistiques de données de survie.

La littérature de la théorie des processus de comptage, les martingales associées et des intégrales stochastiques est vaste, on en trouve une présentation théorique complète dans Brémaud, 1981 [46], Dacunha-Castelle, 1993 [47]. Les livres de Karr [48], Cocco-thivent, 1997 [49] en illustre l'utilisation pratique dans le domaine de la fiabilité des systèmes. Enfin, le lecteur trouvera une présentation complète dans le contexte d'analyse de données de survie dans les ouvrages de Fleming et Harrington, 1991 [43] ou d'Andersen et al., 1993 [14].

Pour une meilleure lisibilité, le formalisme de la théorie des processus de comptage est mis en annexe B.I, par ailleurs, nous avons allégé ce formalisme en ne présentant que les seuls éléments auxquels nous faisons référence dans ce manuscrit dans cette annexe.

Pour introduire les estimateurs de Nelson-Aalen et de Kaplan-Meier, il faut un échantillon de données censurées et quelques notations supplémentaires.

## Observations de l'échantillon

Considérons un échantillon de  $n$  individus, dont l'observation pour chaque individu  $i$  consiste en le couple  $(X_i, \delta_i)$ , où  $X_i$  est la durée de participation de l'individu  $i$  à l'étude et  $\delta_i$  son état aux dernières nouvelles :  $\delta_i = 1$  l'individu  $i$  est décédé,  $\delta_i = 0$  s'il est censuré. Ainsi, si  $T_i$  et  $U_i$  sont respectivement la durée de survie et de censure pour l'individu  $i$ , on a  $X_i = \min(T_i, U_i)$  et  $\delta_i = \mathbb{1}_{\{T_i \leq U_i\}}$ . On écrit ces variables sous forme de processus de comptage. Pour cela, on définit pour chaque individu  $i$ , pour  $i \in \{1, \dots, n\}$ , les processus de comptage  $N_i$  et  $Y_i$ , donnés par :

- $N_i(t) = \mathbb{1}_{\{X_i \leq t, \delta_i = 1\}}$  qui indique le décès ou non du patient  $i$  dans l'intervalle de temps  $[0, t]$  : il est égal à 0 tant que le décès n'a pas lieu, et prend la valeur 1 après le décès ;
- $Y_i(t) = \mathbb{1}_{\{X_i \geq t\}}$  qui indique la présence au risque du patient  $i$  à l'instant  $t$ , il est égal à 1 tant que le patient est exposé au risque, c'est-à-dire que l'individu  $i$  n'est encore ni mort, ni censuré, puis est égal à 0 dès qu'un événement survient (censure ou décès). La figure 2.3 illustre ce processus.

Au final, le couple  $(X_i, \delta_i)$  relatif à l'individu  $i$  est transformé en le couple de processus de comptage  $(N_i(t), Y_i(t))$  pour tout  $t \geq 0$ .

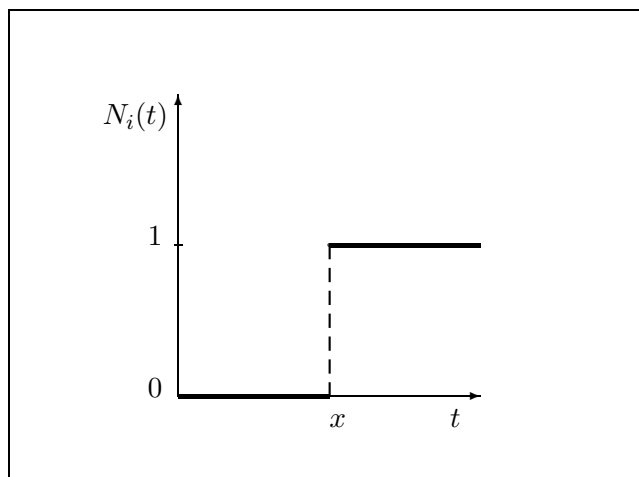


FIGURE 2.3 – Processus de comptage du décès pour un individu  $i$ .

Enfin, on considère les processus  $\overline{N}$  et  $\overline{Y}$  définis par

$$\overline{N}(t) = \sum_{i=1}^n N_i(t) \quad \text{et} \quad \overline{Y}(t) = \sum_{i=1}^n Y_i(t).$$

$\overline{N}(t)$  compte les patients décédés dans l'intervalle  $[0, t]$  et  $\overline{Y}(t)$  compte les patients exposés au risque de décès à l'instant  $t$ .

**Notation supplémentaire** Les définitions des statistiques qui suivent requièrent aussi la notion de filtration associée à un processus de comptage (voir annexe B.I.2 pour la définition).

On note  $\mathcal{F}_t^n = {}^1\sigma(\{N_i(u), N_i^c(u), 0 \leq u \leq t\}, i = 1, 2, \dots, n)$  est la tribu engendrée par  $N_i(u)$  et  $N_i^c(u)$  pour  $0 \leq u \leq t$ , où  $N_i^c(t) = \mathbb{1}_{\{X_i \leq t, \delta_i = 0\}}$  est le processus de comptage de censure pour l'individu  $i$ .  $\mathcal{F}_t^n$  s'interprète comme l'ensemble des données disponibles à l'instant  $t$  sur les  $n$  individus suivis.

La filtration associée, notée  $\mathcal{F}^n = (\mathcal{F}_t^n)_{t \geq 0}$  est la filtration naturelle ou l'histoire du processus.

La notation  $\mathcal{F}_{t-}^n$  est utilisée pour exclure l'instant  $t$  et correspond à l'ensemble des données disponibles avant l'instant  $t$  pour les  $n$  individus.

### L'estimateur de Nelson-Aalen du risque cumulé

La proposition qui suit établit une relation entre le processus de comptage des décès et le risque de décès et l'estimateur de Nelson-Aalen en est déduit.

**Proposition 2.2.1** (*Relation entre processus de comptage des décès et risque de décès*) Soit  $h$  la fonction de risque de la durée de survie  $T_i$  pour l'individu  $i$  et  $H(t) = \int h(u)du$  la fonction de risque cumulé. Alors :

- Le processus  $M_i$ , pour  $i \in 1, \dots, n$  défini par

$$M_i(t) = N_i(t) - \int_0^t h(u)Y_i(u)du \quad (2.2.11)$$

est une martingale<sup>2</sup> relativement à la filtration  $\mathcal{F}^n$ .

- Pour l'ensemble des  $n$  individus de l'échantillon, le processus agrégé  $\overline{M}$ , défini par

$$\overline{M}(t) = \overline{N}(t) - \int_0^t h(u)\overline{Y}(u)du \quad (2.2.12)$$

est une martingale relativement à la filtration  $\mathcal{F}^n$ .

**Preuve :** Il s'agit de montrer que pour tous  $s$  et  $t$  vérifiant  $0 \leq s \leq t$ , on a :

$$\mathbb{E}(M_i(t)|\mathcal{F}_s^{(i)}) = M_i(s) \quad \text{ou encore} \quad \mathbb{E}(dM_i(t)|\mathcal{F}_{t-}^{(i)}) = 0.$$

(Voir dans Fleming et Harrington, 1991, p. 40 [43])

La seconde partie de cette proposition veut dire que l'observation de tous les événements forme un seul processus de comptage d'intensité  $\overline{Y}(s)h(s)$ . C'est le **modèle à intensité multiplicative d'Aalen** (cf. Aalen, 1978 [50]).

L'estimateur de Nelson-Aalen est donné dans la proposition suivante.

- 
1. La notation  $\sigma(N_i(t))$  signifie la tribu engendrée par la variable aléatoire  $N_i(t)$ .
  2. voir Annexe B.I.4 pour la définition de martingale

**Proposition 2.2.2** *Sous certaines conditions de régularité, on a :*

1. La statistique  $\hat{H}(t)$ , définie à l'instant  $t$  par l'intégrale stochastique<sup>3</sup>

$$\hat{H}(t) = \int_0^t \frac{J(u)}{\bar{Y}(u)} d\bar{N}(u) \quad (2.2.13)$$

est un estimateur biaisé de  $H(t)$  avec  $J(u) = \mathbb{1}_{\{Y(u) > 0\}}$

Plus précisément  $\hat{H}(t)$  est un estimateur sans biais de  $H^*(t)$  où

$$H^*(t) = \int_0^t \mathbb{1}_{\{Y(u) > 0\}} h(u) du$$

2. L'erreur quadratique de cet estimateur est :

$$\sigma_*(t) = \mathbb{E} \left[ \sqrt{n} \left( \hat{H}(t) - H^*(t) \right) \right]^2 \quad (2.2.14)$$

3. Sous l'hypothèse que  $F(t) < 1$  (c.-à-d. que  $H(t) < 1$ ), on a :  $\sqrt{n} \left( \hat{H}(t) - H^*(t) \right)$  converge en loi vers la loi normale  $\mathcal{N}(0, \sigma_*(t))$ .

**Preuve** D'après la relation (2.2.11), l'erreur  $\hat{H}(t) - H^*(t)$  entre la fonction de risque cumulé et son estimateur à l'instant  $t$  peut être exprimée sous forme d'intégrale stochastique par rapport à une martingale qui est aussi une martingale. Cette écriture est :

$$\hat{H}(t) - H^*(t) = \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{J(u)}{\bar{Y}(u)} dM_i(u). \quad (2.2.15)$$

On en déduit donc que  $\mathbb{E} [\hat{H}(t)] = H^*(t)$  pour tout  $t \geq 0$ , par conséquent,  $\hat{H}(t)$  est un estimateur sans biais de  $H^*(t)$ . On note que le processus  $\frac{J}{\bar{Y}}$  est prévisible<sup>4</sup>. Et, par le théorème central limite des martingales, on obtient la normalité asymptotique.

Le détail de la preuve de ce théorème se trouve dans Fleming et Harrington, 1991, p. 92-93 et p. 231-232 [43]. Comme  $N(t)$  étant constitué de sauts, on considère les instants successifs de sauts observés (instants de survenue des événements), notés  $T_i$ . La relation (2.2.13) devient :

$$\hat{H}(t) = \sum_{\{i: X_i \leq t\}} \frac{\Delta \bar{N}(X_i)}{\bar{Y}(X_i)} \quad (2.2.16)$$

avec  $\Delta \bar{N}(t) = \bar{N}(t) - \bar{N}(t-)$  avec  $t-$  désignant l'instant qui précède  $t$ .

---

3. voir annexe B.I.6 pour la définition de l'intégrale stochastique

4. voir annexe B.I.3 pour la définition d'un processus prévisible

## L'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie

La relation suivante exprime la fonction de survie  $S$  en fonction de la fonction de risque  $h$  à travers le produit-intégrale<sup>5</sup>.

$$S(t) = \prod_{\{u \leq t\}} (1 - h(u)du) \quad (2.2.17)$$

L'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie est obtenu en remplaçant la fonction de risque cumulé par l'estimateur de Nelson-Aalen dans la relation (2.2.17), on obtient alors :

$$\hat{S}(0) = 1 \quad \text{et} \quad \hat{S}(t) = \prod_{s \leq t} \left\{ 1 - \frac{\Delta \bar{N}(s)}{\bar{Y}(s)} \right\}. \quad (2.2.18)$$

Cette relation permet d'établir les propriétés asymptotiques de l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie, ainsi que la variance de cette estimateur (Fleming et Harrington, chapitre 5, 1991 [43]).

## Test de Log-Rank basé sur un processus de comptage

Le second exemple qui illustre l'expression d'une statistique issue de données censurées à l'aide d'intégrale stochastique en vue de simplifier son étude concerne la statistique du test de Log-Rank. La plupart des logiciels du commerce (SPSS, R, SAS) ont implémenté une procédure de test du Log-Rank, ils supposent tous que la statistique de test suit une loi de  $\chi^2$ . Cette propriété est difficile à démontrer sans l'introduction de processus de comptage. Dans ce paragraphe, nous établissons la formulation de la statistique du test du Log-Rank sous forme d'intégrale stochastique.

Le test vise à comparer les fonctions de risque  $h_1$  et  $h_2$  des populations dont les deux échantillons sont issus. Il s'agit de tester l'hypothèse suivante :

$$\mathbb{H}_0 : h_1 = h_2 \quad \text{contre} \quad \mathbb{H}_1 : h_1 \neq h_2.$$

Pour cela, soient deux échantillons de patients de tailles  $n_1$  et  $n_2$  respectivement. Soient  $(T_{ij}, U_{ij})$ , pour  $i = 1, \dots, n_j$ ,  $j = 1, 2$  les couples de durées de survie et censure sur les deux échantillons ;  $X_{ij} = \min(T_{ij}, U_{ij})$  correspond à la durée de participation de l'individu  $i$  de l'échantillon  $j$ , et  $\delta_{ij} = \mathbb{1}_{\{T_{ij} \leq U_{ij}\}}$  renseigne l'état du patient aux dernières nouvelles (décédé ou censuré).

Considérons les processus de comptage  $N_{ij}$  et  $Y_{ij}$  pour chaque individu  $i$ ,  $i \in \{1, \dots, n_j\}$  de l'échantillon  $j$ , donnés par :

$$N_{ij}(t) = \mathbb{1}_{\{X_{ij} \leq t, \delta_{ij}=1\}} \quad \text{et} \quad Y_{ij}(t) = \mathbb{1}_{\{X_{ij} \geq t\}}$$

---

5. Le produit-intégrale est défini par *définition B.II.1* et la relation 2.2.17 vient de l'équation B.II.6 (cf. annexe B.II)

| État     | Échantillon 1                 | Échantillon 2                 | Total                     |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Décédés  | $\bar{N}_1(t)$                | $\bar{N}_2(t)$                | $\bar{N}(t)$              |
| Censurés | $\bar{Y}_1(t) - \bar{N}_1(t)$ | $\bar{Y}_2(t) - \bar{N}_2(t)$ | $\bar{Y}(t) - \bar{N}(t)$ |
| Total    | $\bar{Y}_1(t)$                | $\bar{Y}_2(t)$                | $\bar{Y}(t)$              |

TABLE 2.1 – Tableau de contingence pour test du Log-Rank

où  $N_{ij}(t)$  représente le processus de décès pour le patient  $i$  du groupe  $j$  dans l'intervalle de temps  $[0, t]$  et  $Y_{ij}(t)$  le processus de présence à risque à l'instant  $t$  pour le patient  $i$  du groupe  $j$ .

Enfin, considérons les processus agrégés  $N_j$  et  $Y_j$  définis par

$$\bar{N}_j(t) = \sum_{i=1}^n N_{ij}(t) \quad \bar{Y}_j(t) = \sum_{i=1}^n Y_{ij}(t)$$

qui sont les nombres respectifs de patients décédés dans l'intervalle  $[0, t]$  et de patients exposés au risque à l'instant  $t$  pour l'échantillon  $j$  ( $j = 1, 2$ ) :

$$\bar{N} = \bar{N}_1 + \bar{N}_2 \quad \bar{Y} = \bar{Y}_1 + \bar{Y}_2.$$

Le tableau de 2.1 récapitule ces notations pour les données observées. Soient  $D$  le nombre total de décès dans les deux groupes,  $t_1, t_2, \dots, t_D$  les instants successifs de décès observés.

Pour  $\bar{Y}_j(t)$  fixé (pour un nombre d'individus exposés au risque de décès fixé), le nombre de décès observés  $\bar{N}_j(t)$  suit une loi binomiale. Sous l'hypothèse nulle  $\mathbb{H}_0$ , les deux groupes ont la même fonction de risque  $h$ . Le test exact de Fisher d'égalité des paramètres de deux lois binomiales consiste, ici, à conditionner par rapport à  $\bar{N}(t)$ .

Conformément à Mantel, 1966 ([51]), on montre que  $\bar{N}_1(t)$  suit une loi hypergéométrique de moyenne  $E_1(t) = \bar{N}(t) \frac{\bar{Y}_1(t)}{\bar{Y}(t)}$

La statistique de test du Log-rank est basée sur

$$Z = \sum_{k=1}^D (\bar{N}_1(t_k) - E_1(t_k)) \quad (2.2.19)$$

Sous l'hypothèse nulle  $\mathbb{H}_0$ , on a :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(Z) &= 0 \quad \text{et} \quad Z \quad \text{converge en Loi vers une loi normale centrée} \\ LR &= \frac{Z^2}{\text{Var}(Z)} \xrightarrow{\text{Loi}} \chi^2(D-1) \quad \text{loi du Khi-deux à } D-1 \text{ degré de liberté.} \end{aligned} \quad (2.2.20)$$

approximativement (cf. Mantel, 1966 [51]). La relation (2.2.19) sous forme d'intégrale devient :

$$Z = \int_0^{+\infty} \left( d\bar{N}_1(t) - \frac{\bar{Y}_1(t)}{\bar{Y}(t)} d\bar{N}(t) \right)$$

Cette statistique représente l'écart entre le nombre total de décès observés  $\bar{N}_1(t_D)$  et le nombre total de décès attendus  $E_1(t_D)$  dans le groupe 1. La mesure  $d\bar{N}_1(t) - \frac{\bar{Y}_1(t)}{\bar{Y}(t)} d\bar{N}(t)$  correspond à la variation de l'écart  $Z$  sur un très petit intervalle  $[t, t + dt]$ .

On peut récrire  $Z$  après quelques manipulations algébriques comme suit :

$$Z = \sum_{j=1}^2 \int_0^{+\infty} (-1)^{j-1} \frac{\bar{Y}_1(t)\bar{Y}_2(t)}{\bar{Y}_1(t) + \bar{Y}_2(t)} \frac{d\bar{N}_j(t)}{\bar{Y}_j(t)} + \int_0^{+\infty} \frac{\bar{Y}_1(t)\bar{Y}_2(t)}{\bar{Y}_1(t) + \bar{Y}_2(t)} (dH_1(t) - dH_2(t))$$

Sous l'hypothèse  $\mathbb{H}_0 : H_1(t) - H_2(t) = 0$  pour tout  $t \geq 0$ ,  $Z$  devient

$$Z = \sum_{j=1}^2 \int_0^t L_j(t) d\bar{M}_j(t) \quad \text{avec} \quad \frac{d\bar{M}_j(t)}{\bar{Y}_j(t)} = \frac{d\bar{N}_j(t)}{\bar{Y}_j(t)} - dH_j(t)$$

Si on pose

$$L_j(t) = (-1)^{j-1} \frac{\bar{Y}_1(t)\bar{Y}_2(t)}{\bar{Y}_1(t) + \bar{Y}_2(t)} \frac{1}{\bar{Y}_j(t)}.$$

Finalement :

$$Z = \sum_{j=1}^2 \sum_{i=1}^{n_j} \int_0^t L_j(t) dM_{ij}(t). \quad (2.2.21)$$

On note que le processus  $L_j$  est prévisible puisque les processus  $\bar{Y}_1$  et  $\bar{Y}_2$  sont prévisibles. Par conséquent, la statistique  $Z$  est une intégrale stochastique par rapport à une martingale. A l'aide de cette intégrale et par l'application du théorème central limite des martingales, on montre que  $Z$  converge en loi vers une loi normale de moyenne nulle et dont on peut déterminer un estimateur de la variance.

## 2.3 Risques compétitifs

### 2.3.1 Introduction

Dans les sections précédentes, un seul événement d'intérêt était considéré. Pourtant, dans de nombreux cas, on se trouve dans des situations où les patients sont soumis à des risques de plusieurs événements cliniques majeurs qui peuvent constituer chacun un critère d'efficacité (et donc de sortie) de l'étude. La survenue de l'un de ces événements empêche alors d'observer les autres : ils sont mutuellement exclusifs. Par exemple, en cancérologie, pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie dans le traitement d'un cancer métastatique, la progression tumorale et le décès sont tous les deux des critères importants d'efficacité,

mais les deux phénomènes sont en compétition en ce sens que la survenue du décès empêche l'observation de la progression tumorale. Il arrive aussi que l'on soit en présence d'un seul événement d'intérêt dont il faut distinguer les différentes causes : par exemple, dans le cas où l'événement d'intérêt est le décès et qu'il convient de distinguer les décès dus à l'évolution de la maladie, les décès dus à une toxicité et les décès dus à d'autres causes afin d'analyser la survie spécifique à une cause donnée. La figure 2.4 illustre la présence de risques en compétition de cet exemple.

L'analyse des risques compétitifs ou concurrents est le domaine de l'analyse de survie permettant d'étudier le délai de survenue d'un événement chez un individu soumis à des risques de plusieurs événements en compétition.

Une application naïve des méthodes classiques d'analyse de survie, comme la méthode de Kaplan-Meier, en prenant un à un les événements en compétition conduit généralement à des résultats biaisés. En effet, dans les méthodes classiques, lorsqu'on s'intéresse à la survenue des événements d'un type donné, tous les autres types d'événements sont assimilés à des censures et on fait l'hypothèse que les délais d'apparition des événements censurés sont indépendants de ceux des événements d'intérêt. Cette hypothèse n'est donc pas acceptable dans les cas où les événements sont en compétition. Par exemple, en cancérologie, la progression tumorale et le décès sont généralement corrélés. Cette application inadéquate des méthodes classiques a été soulignée par plusieurs auteurs, entre autres Kalbfleish et Prentice, 1980 ([40]) ; Pepe et Mori, 1993 ([52]) ; Gaynor et al, 1993 ([53]). Pour analyser les données dans un contexte de risques compétitifs, des quantités propres à ce cadre ont été définies (cf. Lin et *al.* 1997b, ([54]) : la sous-fonction de répartition du délai d'apparition d'un événement de type particulier appelée *fonction d'incidence cumulée* et la fonction de risque de survenue d'un événement de type particulier appelée *fonction de risque de cause-spécifique* (de l'anglais « cause-specific hazards »). Cette section présente ces deux quantités et leurs estimateurs selon l'approche basée sur les processus de comptages multivariés.

### 2.3.2 Quantités d'intérêt

Considérons une situation où un individu est soumis à  $K$  types d'événements, et par extension à  $K$  types de risques. Soient  $T$  la variable aléatoire réelle positive représentant le délai de survenue d'un événement et  $J$  la variable aléatoire à valeurs dans  $\{1, 2, \dots, K\}$  indiquant le type de l'événement survenu. La *fonction d'incidence cumulée* de l'événement de type  $j$ , ( $j \in 1, \dots, K$ ), notée  $F_j$ , est donnée par :

$$F_j(t) = \mathbb{P}(T \leq t, J = j) \quad \text{pour } j = 1, \dots, K. \quad (2.3.22)$$



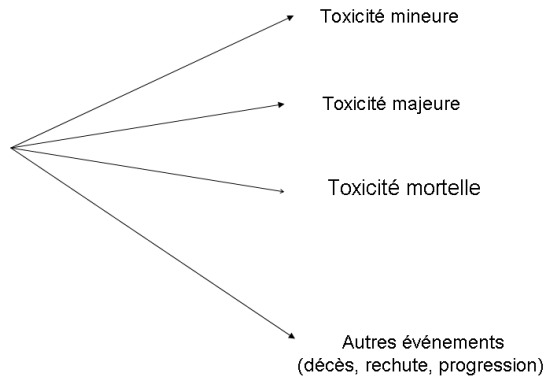


FIGURE 2.4 – Exemple de risques compétitifs

La fonction  $F_j$  représente la probabilité de survenue dans l'intervalle de temps  $[0, t]$  de l'événement du type  $j$  en présence des autres risques.

Par exemple, en chimiothérapie, lorsque l'événement d'intérêt est le décès et qu'il existe deux causes de décès (le décès dû à des toxicités du traitement et le décès dû à l'évolution du cancer), la fonction d'incidence cumulée des toxicités mortelles sur un intervalle de temps correspond à la mortalité spécifique aux toxicités du traitement sur cet intervalle en présence du risque de décès dû au cancer.

Lorsque  $F_j$  est absolument continue, elle admet une *densité de probabilité*  $f_j$  donnée par :

$$f_j(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + \epsilon, J = j)}{\epsilon} \quad \text{pour } j = 1, 2, \dots, K$$

On déduit des fonctions d'incidences cumulées  $F_j$ ,  $j = 1, \dots, K$ , la fonction de répartition globale  $F$  représentant la probabilité de survenue d'un événement, tous types confondus, avant l'instant  $t$  :

$$F(t) = \sum_{j=1}^K F_j(t).$$

On obtient aussi la fonction de survie globale  $S$ , représentant la probabilité de survivre à tous les  $K$  types d'événements après l'instant  $t$  :

$$S(t) = 1 - F(t)$$

On définit la *fonction de risque cause-spécifique*  $h_j$  correspondant au risque instantané de survenue d'un événement de type  $j$ , ( $j = 1, \dots, K$ ) en présence des autres types de risques

dans un intervalle infiniment petit de longueur  $\epsilon$  :

$$h_j(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + \epsilon, J = j | T \geq t)}{\epsilon} \quad \text{pour } j = 1, 2, \dots, K \quad (2.3.23)$$

Ainsi la *fonction de risque cause-spécifique cumulé* sur  $[0, t[$  associée à l'événement de type  $j$ , notée  $H_j$  est donnée par :

$$H_j(t) = \int_0^t h_j(u) du$$

$H_j(t)$  est interprétée comme le nombre moyen d'événements de type  $j$  pouvant survenir avant l'instant  $t$  chez un même individu perpétuellement à risque de tous les événements.

Désignons par  $H$ , la fonction de risque cumulé de survenue d'un événement, tous types confondus :

$$H(t) = \sum_{j=1}^K H_j(t)$$

Cette fonction est liée à la fonction de survie de la même manière que dans la relation (2.2.10) de la sous-section 2.1 :

$$S(t) = e^{[-H(t)]}.$$

On dérive des fonctions d'incidence cumulée  $F_j$  les "sous-fonctions", notées  $S_j$  pour  $j = 1, \dots, K$  et données par :  $S_j(t) = 1 - F_j(t)$ . On a aussi :  $S_j(t) = e^{[-H_j(t)]}$

### 2.3.3 Estimation

Comme il a été évoqué plus tôt, une application naïve de la méthode de Kaplan-Meier classique est incorrecte dans le contexte de risques compétitifs. Toutefois, sa généralisation ne pose pas de problème une fois les quantités de la sous-section précédente sont définies. Nous présentons les estimateurs non-paramétriques de ces quantités à travers les processus de comptage multivarié. En effet, c'est ce point de vue qui nous permettra par la suite de généraliser au cas où les événements sont récurrents (modèles multi-états en général).

Considérons sur une population de  $n$  individus indépendants, les variables aléatoires réelles positives  $T_1, T_2, \dots, T_n$  représentant leurs durées de survie, les variables aléatoires réelles positives  $U_1, U_2, \dots, U_n$  représentant leurs durées de censure et les variables aléatoires à valeurs dans  $\{0, 1, \dots, K\}$   $J_1, J_2, \dots, J_n$  représentant le type de l'événement observé chez les individus, où la valeur 0 indique que l'individu est censuré. Notons  $X_i = \min(T_i, C_i)$  pour tout  $i$  la durée de participation de l'individu  $i$ . On observe sur cette population les couples  $(X_i, J_i)$  pour  $i = 1, \dots, n$  au lieu des couples  $(T_i, J_i)$  qui ne peuvent être observés si  $T_i \geq U_i$ .

Pour les développements théoriques, il est commode d'introduire la formulation de processus de comptage. Pour cela, notons :

- $Y_i(t) = \mathbb{1}_{\{X_i \geq t\}}$  pour indiquer si l'individu  $i$  est soumis aux risques à l'instant  $t$  ;
- $N_{ji}(t) = \mathbb{1}_{\{X_i \leq t, J_i = j\}}$  pour indiquer si l'événement du type  $j$  est survenu pour l'individu  $i$  avant l'instant  $t$ .

Le nombre total d'événements de type  $j$  observés pour l'ensemble des individus dans l'intervalle de temps  $[0, t]$  est alors :

$$\overline{N}_j(t) = \sum_{i=1}^n N_{ji}(t).$$

Et le nombre total d'individus encore soumis au risque à l'instant  $t$  :

$$\overline{Y}(t) = \sum_{i=1}^n Y_i(t)$$

Soit la filtration  $\mathcal{F}^n = (\mathcal{F}_t, t \geq 0)$  définie par  $\mathcal{F}_t^n = \sigma(N_{ji}(u), j = 0, 1, \dots, K; i = 1, \dots, n; u \leq t)$  ou encore  $\mathcal{F}_{t-}^n = \sigma(N_{ji}(u), j = 0, 1, \dots, K; i = 1, \dots, n; u < t)$ .

Notons

$$M_{ji}(t) = N_{ji}(t) - \int_0^t Y_i(s) h_j(s) ds$$

la martingale associée au processus de comptage  $N_{ji}$  par rapport à la filtration  $\mathcal{F}^n$  par décomposition de Doob-Meyer (cf. le théorème B.I.1). De même, on pose :

$$\overline{M}_j(t) = \sum_{i=1}^n M_{ji}(t)$$

Avec les nouvelles notations, les informations contenues dans les paires  $(X_i, J_i)$  sont équivalentes à la connaissance des paires  $(Y_i(\cdot), N_{ji}(\cdot))$ . Les observations consistent en les  $n$  paires  $(Y_i(\cdot), N_{ji}(\cdot))$  pour  $i$  de 1 à  $n$ . L'estimateur de Nelson-Aalen dans le contexte des risques compétitifs des différentes fonctions de risque cumulé  $H_j$  pour tout instant  $t$  est alors donnée par :

$$\hat{H}_j(t) = \int \mathbb{1}_{\{\overline{Y}(s) > 0\}} \frac{1}{\overline{Y}(s)} d\overline{N}_j(s). \quad (2.3.24)$$

On considère  $H_j^*(t) = \int_0^t \mathbb{1}_{\{\overline{Y}(s) > 0\}} h_j(s) ds$  au lieu  $H_j(t) = \int_0^t h_j(s) ds$  pour tenir compte du cas où  $\overline{Y}(s) = 0$ . L'erreur  $\hat{H}_j(t) - H_j^*(t)$  entre l'estimateur de la fonction de risque cause-spécifique cumulé et son estimateur s'écrit alors :

$$\hat{H}_j(t) - H_j^*(t) = \sum_{i=1}^n \int_0^t \mathbb{1}_{\{\overline{Y}(s) > 0\}} \frac{1}{\overline{Y}(s)} dM_{ji}(s) \quad (2.3.25)$$

comme une intégrale stochastique par rapport à une martingale. A l'aide de cette intégrale et par l'application du théorème central limite des martingales, on montre que l'erreur converge en loi vers une loi normale de moyenne nulle et dont on peut déterminer un estimateur de la variance (voir Fleming et Harrington, 1991, p. 92-93 et p. 231-232 [43]).

Au final, on obtient une extension de l'estimateur de Nelson-Aalen au cas de plusieurs événements d'intérêt concurrents, à savoir les estimateurs des fonctions de risque de cause-spécifique cumulé. Tout comme dans la section précédente, nous avons présenté ces estimateurs également sous la forme d'intégrale stochastique afin de montrer la manière dont les méthodes peuvent être généralisées.

## Exemples

**Exemple 2.3.1** *Illustration de la différence entre les estimations dans un contexte de risques compétitifs et dans un contexte classique.*

Nous avons simulé une cohorte de 200 patients soumis à trois types d'événements dont les délais de survenue suivent chacun une loi exponentielle de paramètre 1.

Dans un premier temps, nous avons estimé la fonction de répartition à partir de l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie pour chaque type d'événement. Un seul type d'événement était considéré à la fois et les autres étaient assimilés à la censure. La figure (2.5) montre les estimations des trois fonctions de répartition estimées en pointillé.

Dans un second temps, nous avons estimé les trois fonctions de répartition en tenant compte du contexte de risques compétitifs. Ainsi, pour un type d'événement considéré, les autres types n'étaient pas assimilés à la censure, mais à des risques compétitifs. Les trois fonctions de répartition obtenues sont en trait plein dans la figure (2.5).

On observe que les niveaux de ces estimations selon l'approche (classique ou risques compétitifs) sont très différents. Ces résultats vont dans le même sens que les résultats théoriques, à savoir les estimations des fonctions de répartition, l'une après l'autre, en employant l'estimateur de Kaplan-Meier surévaluent ces fonctions de répartition.

## 2.4 Processus de Markov non-homogène dans l'analyse de survie

### 2.4.1 Introduction

Dans le modèle de risques compétitifs, les événements d'intérêt ne surviennent qu'une seule fois chez le même individus, par exemple, les différents causes de décès. Par conséquent, les processus de comptage associés ne sautent qu'une seule fois et ne prennent que les valeurs : 0 et 1. A chaque risque est associé un *processus réduit à un point*. Une extension consiste à considérer que les événements d'intérêt peuvent survenir plusieurs fois. On parle alors d'*événements récurrents*. En médecine, ce phénomène peut porter sur les

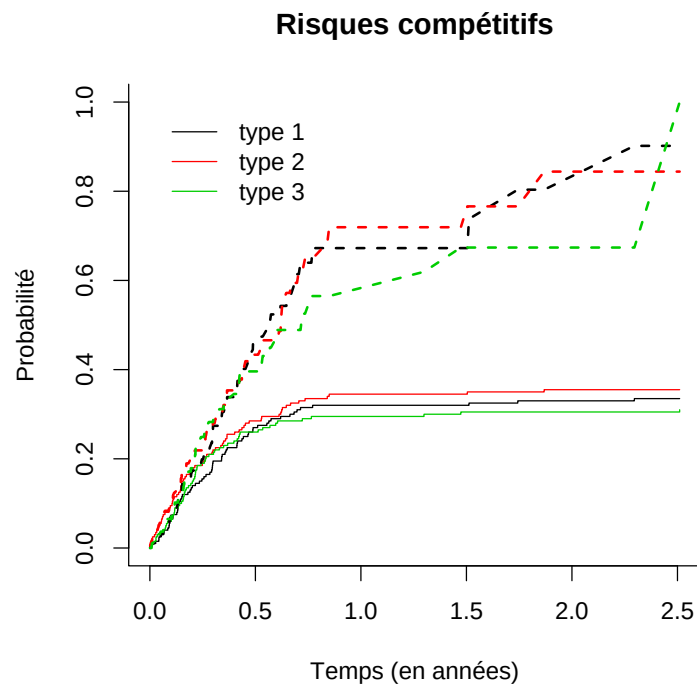


FIGURE 2.5 – Comparaison entre les sous-fonctions de répartition du contexte de risques compétitifs (en trait plein) et les fonctions de répartition estimées par selon la méthodes de Kaplan-Meier (en pointillé).

épisodes infectieux d'une maladie chronique, les hospitalisations consécutives à un cancer ou les récurrences d'un cancer. Le modèle de Markov non-homogène permet de généraliser le modèle de risques compétitifs pour prendre en compte à la fois le cas d'événements d'intérêt récurrents et la présence de plusieurs risques compétitifs.

Les processus de Markov sont des processus stochastiques qui vérifient la propriété de Markov qui s'interprète comme suit : connaissant l'état « présent » du processus, la meilleure prévision que l'on puisse faire de l'état futur du processus est la même que si l'on connaissait toute histoire du processus.

Nous distinguons les processus stochastiques à espace de *temps discret* et les processus à espace de *temps continu* (voir annexe B.I.1). Si l'on associe la propriété de Markov à cette dichotomie, on obtient un processus de Markov à espace de temps discret appelé *chaîne de Markov* tandis que la terminologie de processus de Markov est réservée aux processus stochastiques en temps continu. Une chaîne de Markov est utilisée pour modéliser les phénomènes survenant à des instants discrets et fixés à l'avance.

Une autre distinction importante est la nature *homogène* ou *non-homogène* d'un processus de Markov. Plaçons-nous dans le cas d'un processus de Markov : ce type de processus est caractérisé par sa matrice des *intensités de transition* ou *matrice génératrice*, interprétée comme une mesure de la « vitesse » d'évolution du processus dans le temps. Lorsque cette matrice est constante dans le temps, on dit que le processus est *homogène* ou *stationnaire* ; dans le cas contraire, on dit que le processus est *non-homogène* ou *inhomogène*.

**Le cadre de cette section est le processus de Markov non-homogène.** Dans la suite de cette section, nous présentons les principales quantités d'intérêt du cadre des processus de Markov que nous utiliserons tout au long de ce manuscrit. Nous nous intéresserons en particulier à l'estimation de la *matrice des probabilités de transition* dans le cadre de données censurées. L'estimateur résultant est connu sous le nom d'*estimateur d'Aalen-Johansen*. Cet estimateur est une généralisation de celui de Kaplan-Meier de la fonction de survie classique et de ceux des incidences cumulées du contexte de risques compétitifs.

### 2.4.2 Quantités d'intérêt et propriétés de base

Dans les deux cas précédents (survie classique et risques compétitifs), tous les individus se trouvent dans le même état (vivants), nous nous intéressons à la probabilité d'y rester qui est la fonction de survie. Ici, différents états de santé sont distingués (y compris les états de décès), on s'intéresse alors aux probabilités pour un patient se trouvant dans un état à un instant donné d'y rester ou de se trouver dans les autres états à d'autres instants. Ce qui conduit à considérer des **probabilités conditionnelles**.

Soit  $E$  un ensemble fini ou dénombrable et  $X = (X(t))_{t \in \mathcal{T}}$  un processus à trajectoires continues à droite, prenant ses valeurs dans  $E$ . On le notera par la suite  $(X(t))$  ou  $X$  lorsqu'il n'y a pas ambiguïté.

Ce processus vérifie la propriété de Markov si, pour tous  $t, u \geq 0$  et tout état  $j \in E$ , on a la relation :

$$\mathbb{P}(X(t+u) = j | X(s), 0 < s \leq t) = \mathbb{P}(X(t+u) = j | X(t)). \quad (2.4.26)$$

**Définition 2.4.1** *Le processus  $X$  à temps continu est un processus markovien de sauts s'il vérifie la propriété de Markov donnée par l'équation (2.4.26) pour tous  $t, u$  positifs.*

Les probabilités conditionnelles exprimées dans l'équation (2.4.26) dépendent aussi bien des états  $j$  et celui correspondant à la valeur de  $X(t)$  que des instants  $s$  et  $u$ .

**Définition 2.4.2** *Considérons le processus markovien non-homogène de saut  $X = (X(t))_{t \in [0, \mathcal{T}]}$  prenant ses valeurs dans  $E$  fini.*

- Pour tous  $s, t \in [0, \mathcal{T}]$ ,  $h, j \in E$ , les probabilités conditionnelles apparaissant dans la propriété (2.4.26) sont appelées **probabilités de transition** du processus markovien  $X$ , et on note

$$P_{hj}(s, t) = \mathbb{P}(X(t) = j | X(s) = h), \quad (2.4.27)$$

- Pour tous  $s, t \in [0, \mathcal{T}]$ , les probabilités de transition forment des matrices carrées d'ordre  $\text{card}(E)$  (nombre d'éléments) appelées **matrices de transition** que nous notons  $P(s, t) = (P_{hj}(s, t))_{h, j \in E}$  dont les lignes et colonnes sont indexées par les états de  $E$ .

Ces matrices vérifient, pour tous  $s, t \in [0, \mathcal{T}]$  et tout couple  $(h, j) \in E \times E$ ,

1.  $P_{hj}(s, t) \geq 0$ ,
2.  $\sum_{j \in E} P_{hj}(s, t) = 1$

**Définition 2.4.3** *(État absorbant, état transient)*

- Un état  $h$  d'un processus de Markov est absorbant si le processus ne peut quitter cet état un fois qu'il y est entré, autrement dit, pour tous  $s, t \in [0, \mathcal{T}]$ ,  $\mathbb{P}(X(t) = h | X(s) = h) = 1$  de manière équivalente  $P_{hh}(s, t) = 1$ .
- Un état  $h$  qui n'est pas absorbant est dit transient : le processus peut en sortir s'il y entre, autrement dit  $\mathbb{P}(X(t) = h | X(s) = h) < 1$ .

Cette définition est utile dans les modélisations de notre étude de cas, car les événements de sortie d'étude comme les différents décès selon la cause (décès lié à une toxicité ou décès

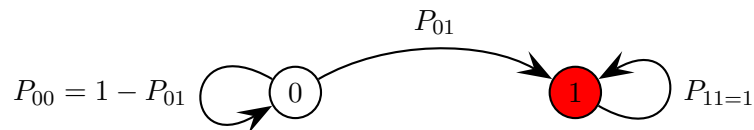


FIGURE 2.6 – Un processus de Markov à deux états (0 : vivant, 1 : décès) : processus de survenue du décès

lié à l'évolution de la maladie) sont assimilés à des états absorbants alors que les événements pouvant survenir plusieurs fois constituent des états transients, par exemple, les toxicités d'un traitement.

Le théorème suivant explique le choix de l'estimation de matrices de transition pour déterminer le processus de Markov régissant un phénomène aléatoire.

**Théorème 2.4.1** *Un processus de Markov non-homogène  $(X(t))_{t \in [0, \mathcal{T}]}$  est entièrement caractérisé par la famille  $(P(s, t))_{s, t \in [0, \mathcal{T}]}$  de ses matrices de transition et sa loi initiale  $(\mathbb{P}(X(0) = h))_{h \in E}$ . On note dans la suite  $\mathbb{P}_h$  la probabilité que le processus soit dans l'état  $h$  à l'instant l'initial.  $\mathbb{P}_h(X(0) = h) = 1$ . L'espérance relative à cette probabilité est notée  $\mathbb{E}_h$ .*

**Exemple 2.4.2** *Pour illustrer les notions définies, considérons l'exemple simple de l'évolution d'un patient dans le temps. Le processus de survenue du décès du patient ou la survie du patient selon la terminologie habituelle, peut être représenté par un processus de markovien non-homogène de sauts  $X$  à deux états 0 : vivant, 1 : décédé, en notation mathématique,  $E = \{0, 1\}$ . La probabilité pour le patient de décéder à l'instant  $t + s$  sachant qu'il est vivant à l'instant  $t$  est  $P_{01}(t, t + s) = \mathbb{P}(X(t + s) = 1 | X(t) = 0)$ ; la probabilité d'être vivant à l'instant  $t + s$  sachant qu'il est vivant à l'instant  $t$  est  $P_{00}(t, t + s)$ , ce qui correspond à la fonction de survie  $S(t)$ . L'état 1 (décédé) est absorbant,  $P_{11}(t, t + s) = 1$  : la probabilité pour le patient décédé à l'instant  $t$  de rester dans cet état à l'instant  $t + s$  est forcément 1.*

La matrice de transition de cet processus sur la période de longueur  $s$  est donnée par  $P(t, t + s) = \begin{pmatrix} P_{00}(t, t + s) & P_{01}(t, t + s) \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$  et le graphe des transitions est donné par la figure 2.6.



## Matrice génératrice ou matrice des intensités de transition

La famille des matrices de transition  $(P(s, t))_{s, t \in \mathcal{T}}$ , bien que facile d'interprétation et définissant les processus markoviens, ne peut pas être déterminée directement.

Pour construire un processus de Markov, déterminer la famille des matrices de probabilités de transition ou les estimer lorsque l'on dispose de données observées du processus, on passe par des quantités appelées *intensités de transition* détermine de manière unique la famille des matrices de transition  $(P(s, t))_{s, t \in \mathcal{T}}$ . Nous définissons ces quantités, nous explicitons leurs relations avec les probabilités de transition avant d'exposer la construction du processus de Markov associé.

**Définition 2.4.4** On appelle *matrice des intensités de transition* ou *matrice génératrice* d'un processus de sauts markovien non-homogène de matrices de transition  $(P(s, t))_{s, t \in \mathcal{T}}$ , la fonction  $\alpha$  et définie pour tout  $t \in \mathcal{T}$  et pour tous  $h, j$  dans  $E$  par :

$$\alpha_{hj}(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0_+} \frac{P_{hj}(t, t + \epsilon) - P_{hj}(t, t)}{\epsilon} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0_+} \frac{P_{hj}(t, t + \epsilon) - I_{hj}}{\epsilon} \quad (2.4.28)$$

où  $I_{hj} = 0$  si  $h \neq j$  et  $I_{hh} = 1$

Cette définition devient, avec la formulation utilisant directement le processus de Markov  $X$  : pour les états  $j$  et  $h$ , l'intensité de transition de l'état  $h$  vers l'état  $j$  du processus  $X$ ,  $\alpha_{hj}$  est donnée pour tout  $t \in \mathcal{T}$  par :

$$\alpha_{hj}(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \sum_{k \geq 1} \frac{\mathbb{P}(t \leq T_k < t + \epsilon, X(T_k) = j | X(t-) = h)}{\epsilon}.$$

Soit

$$N_{hj}(t) = \sum_{k \geq 1} \mathbb{1}_{\{T_k \leq t, X(T_k) = j, X(T_{k-1}) = h\}}$$

pour  $h \neq j$ . On peut récrire d'après le théorème de Fubini :

$$\alpha_{hj}(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\mathbb{E} [dN_{hj}^*(t) | X(t-) = h]}{\epsilon}$$

où  $dN^*(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} N^*(t + \epsilon) - N^*(t)$

$\alpha_{hj}(t)$  compte le nombre moyen de transitions effectuées par un patient sur un très petit intervalle de temps  $[t, t + \epsilon[$  et s'interprète comme le taux moyen de transition.

**Remarque** Par analogie, les intensités de transition sont au contexte markovien ce que la fonction de risque est au contexte de survie classique, et ce que les fonctions de risque cause-spécifique sont au contexte de risques compétitifs.

Soit  $A$  la matrice des intensités de transition cumulées définie par :

$$A_{hj}(t) = \int_0^t \alpha_{hj}(u) du \quad \text{pour } h \neq j \quad \text{et} \quad A_{hh}(t) = - \sum_{j:j \neq h} A_{hj}(t).$$

Le théorème suivant établit la relation qui permet de déterminer la matrice des probabilités de transition à partir de la matrice des intensités de transition et cette relation est basée sur le produit-intégral (cf. annexe B.II.1).

**Théorème 2.4.3** (*Andersen et al., 1993 p. 93 [14]*) Soit  $A(u) = (A_{hj}(u))_{h,j \in E}$  la matrice carrée d'ordre  $K$  des intensités de transition cumulées jusqu'à l'instant  $u$  et  $P(s, t) = (P_{hj}(s, t))_{h,j \in E}$  la matrice carrée d'ordre  $K$  des probabilités de transition sur l'intervalle  $]s, t]$  alors on a :

$$P(s, t) = \prod_{u \in ]s, t]} (\text{Id}_K + dA(u)) \quad (2.4.29)$$

où  $\text{Id}_K$  est la matrice identité d'ordre  $K$ .

**Preuve** (Voir Gill et Johansen, 1992 [55])

### 2.4.3 Construction d'un processus de Markov non-homogène

Les théorèmes qui vont suivre permettent de construire (simuler) des processus de Markov, on trouve leurs démonstrations dans la plupart des ouvrages qui traitent des processus de Markov. Le lecteur intéressé peut consulter le livre de Coccozza-Thivent, 1997 [49] tourné vers les applications dans le domaine de la fiabilité des systèmes.

Posons  $T_0 = 0$  et soit  $T_1 < T_2 < \dots < T_n$  les instants successifs de sauts du processus  $(X(t))$ , avec la convention  $\inf(\emptyset) = +\infty$  :

$$T_{n+1} = \inf(\{t : t \geq T_n, X(t) \neq X(T_n)\})$$

Notons :  $Z = (Z_n)$  définie par  $Z_n = X(T_n)$  la suite des états visités par le processus  $(X(t))$  qu'on nomme chaîne dans la terminologie classique.  $Z_n$  n'est définie que si  $T_n(\omega) < +\infty$ .

On peut quand même définir  $Z_n$  dans certains cas où  $T_n(\omega) = +\infty$ . Soit  $k \in \mathbb{N}$ , si  $T_k(\omega) < +\infty$  et pour tout  $n > k$ ,  $T_n(\omega) = +\infty$  alors  $Z_n(\omega) = Z_k(\omega)$  :  $Z_n(\omega)$  est l'état de la chaîne à l'instant  $n$ . C'est le cas lorsque  $Z_k(\omega)$  est absorbant : à tous les instants ultérieurs à  $k$ , la chaîne reste dans l'état  $Z_k(\omega)$ .

L'idée de ce théorème est de dire que tout processus de Markov (en temps continu) est composé d'une chaîne de Markov (en temps discret) et d'instants successifs indépendants de lois exponentielles.

**Théorème 2.4.4** Soit  $(X(t))_{t \in \mathcal{T}}$  un processus markovien non-homogène de sauts à valeurs dans  $E$ ,  $Z = (Z_n)_{n \geq 0}$  la suite des états visités par le processus  $(X(t))$ . Il existe une suite de matrices  $(Q_n)_{n \geq 0}$  sur  $E \times E$ , markoviennes (ayant les propriétés d'une matrice de probabilités de transition) et une fonction  $\lambda$  définie sur  $E \times \mathcal{T}$  et à valeurs dans  $\mathbb{R}_+$  telles que :

- la chaîne  $Z = (Z_n)_{n \geq 0}$  est une chaîne de Markov non homogène de matrice de transition  $(Q_n)_{n \geq 0}$ ,
- conditionnellement à la chaîne  $Z$ , les variables aléatoires  $(T_{n+1} - T_n)_{n \geq 0}$  sont indépendantes et de lois exponentielles de paramètres respectifs  $\lambda(Z_n, t)$  où  $T_n \leq t < T_{n+1}$ .

En outre, la fonction  $\lambda$  est donnée, pour  $t \in [T_n, T_{n+1}[$ , par :

$$\lambda(h, t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0_+} \frac{1 - P_{hh}(t, t + \epsilon)}{\epsilon},$$

Et la matrice  $Q_n$ , pour  $t \in [T_n, T_{n+1}[$ , par :

- si  $\lambda(h, t) \neq 0$

$$Q_{n,hj} = \begin{cases} \frac{1}{\lambda(h,t)} \lim_{\epsilon \rightarrow 0_+} \frac{P_{hj}(t, t+\epsilon)}{\epsilon} & \text{si } h \neq j \\ 0 & \text{si } h = j \end{cases}$$

- $\lambda(h, t) = 0$   $Q_{n,hh} = 1$  et  $Q_{n,hj} = 0$  pour  $h \neq j$

Enfin,  $\lambda(h, t) > 0$  si et seulement si  $h$  n'est pas absorbant.

**Preuve** (voir Coccozza-thivent, 1997 [49]).

La chaîne de Markov  $Z$  est appelée **chaîne immergée** ou **chaîne incluse**.

## 2.4.4 Estimations : estimateur d'Aalen-Johansen de la matrice des probabilités

### Estimation des intensités de transition

Considérons un échantillon  $X_i(\cdot)$  pour  $i = 1, \dots, n$  d'un processus de Markov  $X$  à espace d'états fini  $E = \{1, \dots, K\}$ . La variable aléatoire  $X_i(t)$  représente l'état de l'individu  $i$  à l'instant  $t$ . On définit, pour chaque individu  $i$ , les quantités suivantes :

- le processus  $N_{hj,i}(\cdot)$ , tel que  $N_{hj,i}(t)$  compte pour l'individu  $i$  le nombre de transitions de l'état  $h$  vers l'état  $j$  se produisant dans l'intervalle  $[0, t]$  ;
- le processus  $\bar{N}_{hj}(\cdot) = \sum_{i=1}^n N_{hj,i}(\cdot)$ ,  $h \neq j$ , où  $\bar{N}_{hj}(t)$  compte le nombre total de transitions de l'état  $h$  vers l'état  $j$  se produisant dans l'intervalle  $[0, t]$  pour l'ensemble des individus ;
- le processus  $\{\bar{Y}_h(t), t \geq 0\}$  :  $\bar{Y}_h(t) = \sum_{i=1}^n \sum_{k \geq 1} \mathbb{1}_{\{T_{k-1,i} < t \leq T_{k,i}, X(T_k)=j, X(T_{k-1})=h\}}$  qui compte le nombre total de personnes à risque dans l'état  $h$  à l'instant  $t$ .

Un estimateur de la matrice des intensités de transition cumulées  $A$ , noté  $\hat{A}$ , proposé par Aalen [56] est :

$$\hat{A}_{hj}(t) = \int_0^t \frac{d\bar{N}_{hj}(u)}{\bar{Y}_h(u)} \quad \text{si } h \neq j \quad (2.4.30)$$

$$\hat{A}_{hh}(t) = - \sum_{j:j \neq h} \hat{A}_{hj}(t) \quad (2.4.31)$$

L'estimation des probabilités de transition est basée sur celle des intensités de transition  $\hat{A}$ . En effet, Aalen et Johansen, 1978 [57] utilise la relation 2.4.29 pour déduire un estimateur de la matrice de transition  $P$  à partir de celui des intensités cumulées. Cet estimateur est nommé *estimateur de Aalen-Johansen* et il est donné par la définition suivante.

**Définition 2.4.5** *L'estimateur de Aalen-Johansen de la matrice de transition, noté  $\hat{P}$ , est donné par :*

$$\hat{P}(s, t) = \prod_{u \in [s, t]} \left( Id_K + d\hat{A}(u) \right) \quad (2.4.32)$$

où  $\hat{A}(u)$  est l'estimateur Nelson-Aalen de l'expression (2.4.30).

## 2.5 Conclusion

Ce chapitre a défini les cinq fonctions de la théorie des probabilités qui caractérisent une durée de vie d'un patient ou délai d'attente d'un événement clinique d'intérêt, à savoir : la fonction de répartition de la durée de survie, sa densité de probabilité, la fonction de survie, la fonction de risque instantané et la fonction de risque cumulé. Le mécanisme de la censure - le phénomène qui empêche l'utilisation des méthodes classiques d'analyse statistique des variables quantitatives - a été expliqué. Ces fonctions interviennent dans les expressions du coût médical moyen accumulé présentées dans le chapitre suivant.

Ensuite, les principales statistiques non-paramétriques d'analyse des données de survie selon deux opérations statistiques habituelles ont été exposées, à savoir : l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie et l'estimateur de Nelson-Aalen de la fonction de risque cumulé pour l'estimation, le test de comparaison de deux fonctions de risque du Log-Rank. Plus précisément, les écritures sous la forme d'intégrales stochastiques de l'estimateur de Nelson-Aalen, de la statistique et de test du Log-Rank ont été données en vue d'établir leurs propriétés statistiques en terme de biais, de variance et de comportement asymptotique. L'idée directrice a été de présenter toutes ces statistiques de l'analyse de survie du point de vue de la théorie des processus de comptage où leurs expressions sous forme d'intégrales stochastiques rendent très facile l'étude de leurs propriétés statistiques.

| Survie classique |                                | Risques compétitifs |                                            | Modèle de Markov |                                              |
|------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|
| Notation         | Définition                     | Notation            | Définition                                 | Notation         | Définition                                   |
| $S$              | Fonction de survie             | $S_j$               | Fonction de survie spécifique              | $P_{hj}$         | Probabilités                                 |
| $F$              | Fonction de répartition        | $F_j$               | Fonctions d'incidence de $j$               |                  | de transition de $h$ vers $j$                |
| $h$              | Fonction de risque             | $h_j$               | Fonction de risque spécifique              | $\alpha_{hj}$    | Intensités                                   |
| $H$              | Fonction de risque cumulé      | $H_j$               | Fonction de risque spécifique cumulé       | $A_{hj}$         | Intensité cumulée                            |
| $N$              | Processus de comptage de décès | $N_j$               | Processus de comptage de décès de type $j$ | $N_{hj}$         | Processus de comptage des sauts de $h$ à $j$ |

TABLE 2.2 – Les quantités d'intérêt selon le contexte et leurs similitudes

Le but de cette façon de faire est de présenter pour des statistiques déjà très connues la manière dont nous nous servons de la théorie des processus de comptage pour établir les propriétés de nos estimateurs de coût.

Enfin, dans ce chapitre, le contexte de risques compétitifs et le cadre des processus de Markov non-homogènes qui sont les premières généralisations des méthodes d'analyse de survie présentées, ont été décrits. L'analyse de risques compétitifs étend l'analyse de la survie classique au contexte de plusieurs événements d'intérêt comme les causes multiples de décès ; le cadre markovien y ajoute la possibilité de réurrence de ces événements d'intérêt multiples (le même type d'événement peut survenir plusieurs fois).

Le tableau 2.2 récapitule les quantités d'intérêt présentées et leurs équivalences, par exemple le fonction de risque  $h$  de la survie classique est étendue à la fonction de risque cause spécifique  $h_j$ .

Ces quantités présentées, soit seront étendues aux données de coût, soit constituent des quantités intermédiaires dans l'estimation du coût dans les chapitres suivants.

## Chapitre 3

# Introduction à l'analyse du coût médical et des occurrences d'événements cliniques

### Sommaire

---

|            |                                                                       |            |
|------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>3.1</b> | <b>Méthodes d'évaluation des quantités médico-économiques . . .</b>   | <b>78</b>  |
| 3.1.1      | Approche de l'analyse décisionnelle . . . . .                         | 78         |
| 3.1.2      | Approche statistique . . . . .                                        | 82         |
| <b>3.2</b> | <b>Analyse statistique de coût médical . . . . .</b>                  | <b>83</b>  |
| 3.2.1      | Introduction . . . . .                                                | 83         |
| 3.2.2      | Description . . . . .                                                 | 86         |
| 3.2.3      | Limites des méthodes actuelles . . . . .                              | 92         |
| <b>3.3</b> | <b>Analyse statistique des occurrences d'événements cliniques . .</b> | <b>93</b>  |
| 3.3.1      | Introduction . . . . .                                                | 93         |
| 3.3.2      | Quantités d'intérêt . . . . .                                         | 96         |
| 3.3.3      | Extensions . . . . .                                                  | 99         |
| <b>3.4</b> | <b>Conclusion . . . . .</b>                                           | <b>101</b> |

---

Le but de ce chapitre est d'exposer une analyse critique des méthodes d'évaluation des quantités médico-économiques introduites dans le chapitre 1, comme les méthodes pour évaluer les ratios de coût-efficacité ou de coût-utilité, les bénéfices nets dans la comparaison d'actions de santé. De cette analyse critique, nous tenterons de regrouper les avantages des différentes méthodes qui conduisent à un seul cadre, **le modèle multi-états**.

Les quantités médico-économiques sont exprimées en fonction du coût médical moyen  $\mathbb{E}(C)$  en unités de monnaie et de l'efficacité médicale moyenne  $\mathbb{E}(E)$  exprimées en unités physiques (*e.g* espérance de vie en années, nombre de toxicités, nombre de malades). La suite de ce chapitre est organisé en quatre sections. La première section porte sur les deux grandes approches habituelles d'évaluation de  $\mathbb{E}(C)$  et  $\mathbb{E}(E)$ , à savoir l'approche décisionnelle pour des données au niveau de la population (« niveau agrégé ») et l'approche statistique au niveau des données individuelles. La deuxième section présente un panorama des principales méthodes statistiques utilisées pendant ces deux dernières décennies pour estimer  $\mathbb{E}(C)$ , alors que la troisième section porte sur les approches d'estimation de  $\mathbb{E}(E)$ . Enfin, la dernière section conclut ce chapitre.

Une grande utilité de ce chapitre réside dans le fait qu'il est seul à exposer les estimateurs de coût médical moyen qui seront comparés à nos estimateurs par simulations numériques.

## 3.1 Méthodes d'évaluation des quantités médico-économiques

### 3.1.1 Approche de l'analyse décisionnelle

On suppose qu'un clinicien agit sur l'histoire naturelle d'une maladie ; à chaque instant, en fonction de l'état du patient, il peut entreprendre une action médicale qui modifie l'évolution de la maladie vers un état de santé considéré meilleur. Dans la suite, nous désignerons par *décisions*, les actions disponibles, et par *stratégies* les séquences de décisions. Dans un problème d'arbitrage entre plusieurs décisions, la question est la suivante : « Quel sera l'effet médical de chaque décision sur l'évolution naturelle de la maladie ? ». Par exemple, l'effet médical pourrait être la réduction de morbidité ou de mortalité. En théorie de la décision, l'analyse décisionnelle est un ensemble de méthodes quantitatives probabilistes qui permettent de modéliser dans un cadre mathématique les problèmes de choix entre des décisions dans un environnement incertain. Son but est de quantifier la dynamique du rapport *bénéfices/risques* dans le temps afin de choisir la meilleure stratégie parmi deux alternatives ou plus. Le modèle provenant de ce type d'analyse est basé

sur des scénarios d'histoire naturelle de la pathologie incluant les conséquences des actions cliniques entreprises. Les paramètres du modèle - *probabilités, coûts et utilités* - sont déterministes, et sont supposés connus *a priori*. Ils proviennent soit d'essais cliniques antérieurs ou d'études épidémiologiques, soit d'avis d'experts. Deux principaux modèles sont couramment utilisés : l'arbre de décision et le modèle de Markov.

### Arbre de décision

L'arbre de décision est la méthode la plus commune de représentations de problèmes d'évaluation médico-économique prenant en compte l'incertitude. Il permet de modéliser une séquence d'actions au cours du temps pour un problème clinique ou économique. Il comporte l'ensemble des actions possibles et l'ensemble des événements cliniques possibles ("issues") consécutifs à chacune des actions. L'incertitude y est représentée sous forme de mesure de probabilités. Le graphique d'un arbre de décision est composé de noeuds dits "décisionnels" (rectangulaires) et de noeuds dits "aléatoires" (circulaires). Les noeuds décisionnels sont ceux où le décideur (clinicien) choisit, son issue est certaine. Les noeuds aléatoires sont ceux dont les issues sont soumises à des variabilités. Aux extrémités de l'arbre se trouvent les noeuds terminaux qui représentent des mesures d'utilités, de coûts, et/ou d'espérances de vie selon le critère de jugement retenu (ces noeuds sont classiquement représentés aussi par des rectangles). Enfin, on calcule les espérances mathématiques d'utilités, de coûts, ou d'espérance de vie selon le type d'étude (coût-minimisation, coût-efficacité, coût-utilité). Considérons par exemple, le problème de décision où un clinicien doit choisir entre « traiter » (décision 1), ou « ne pas traiter » (décision 2) un patient. Ces deux actions sortent d'un noeud décisionnel ; en revanche lorsqu'il a choisi une action, le patient est soit « guéri » soit « non guéri », ce qui constitue les deux issues que le clinicien ne peut pas prévoir avec certitude : elles sortent d'un noeud aléatoire. La figure représente 3.1 ce problème de décision. Le patient a une probabilité  $p$  d'être guéri lorsqu'il est traité, donc une probabilité  $1 - p$  de ne pas être guéri. Si l'on choisit de ne pas traiter, la probabilité de guérison est  $q$ , donc celle de ne pas être guéri est  $1 - q$ . Si l'on décide de traiter, les issues (les coûts) sont  $C_1$  si le patient est guéri et  $C_2$  si le patient n'est pas guéri. Si l'on décide de ne pas traiter, ces coûts sont :  $C_3$  si le patient est guéri et  $C_4$  si le patient n'est pas guéri. Plaçons nous dans le cadre d'une étude de coût-minimisation. L'espérance de coûts (ou coût « attendu ») de la décision de traiter est  $p \times C_1 + (1 - p) \times C_2$  que l'on compare à l'espérance de coût de la décision de ne pas traiter,  $q \times C_3 + (1 - q) \times C_4$ .

Cette méthode se prête cependant mal aux événements récurrents (par exemple, un patient qui a eu plusieurs épisodes toxiques est difficilement représentable par un arbre)



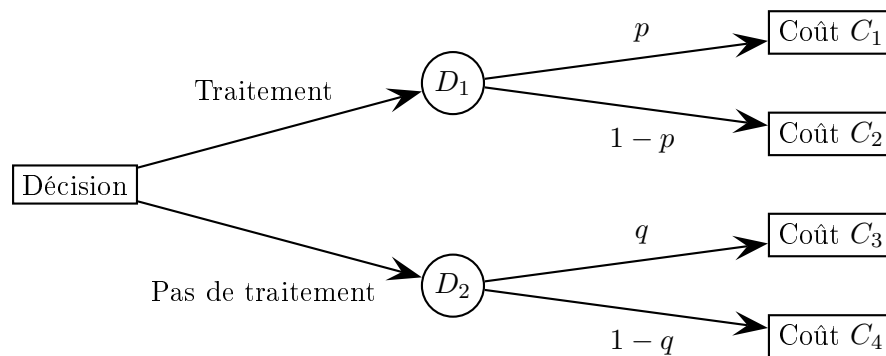


FIGURE 3.1 – Un arbre de décision : problème de choix entre « traiter » et « ne pas traiter »

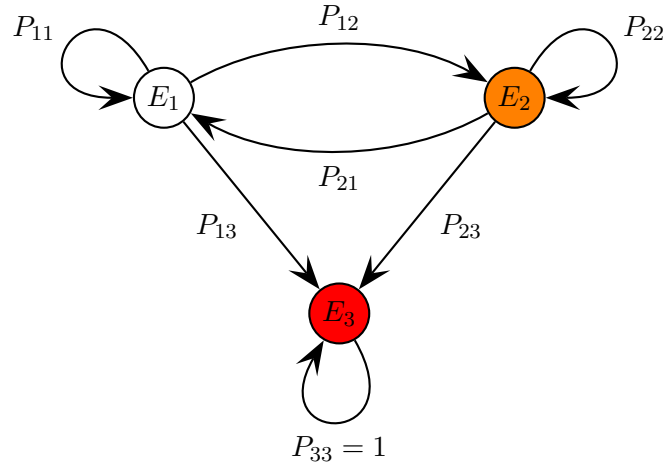
et lorsque les instants de décision ne sont pas connus à l'avance (s'ils sont aléatoires). Les arbres de décision se prêtent également mal aux risques de survenues de certains événements d'intérêt variant avec le temps. Les modèles de Markov permettent de pallier à ces limites.

### Modèle de Markov

Un modèle de Markov est le cadre mathématique issu de la théorie des probabilités et de la théorie de la décision pour modéliser le problème de choix entre des décisions dont les effets (résultats, bénéfices, ou utilités) sont incertains. Dans un modèle de Markov, l'histoire naturelle du patient est vue comme une succession d'états de santé dans le temps. Ce faisant, tous les états de santé dans lesquels les patients peuvent se trouver sont inventoriés ; les scénarios des évolutions possibles (transitions entre les états de santé pouvant se produire) sont décrits. Des mesures de probabilités sont affectées à ces mouvements.

Ensuite, des mesures d'effets (bénéfices, utilités, ou coûts) sont attribuées à chaque passage d'un patient par un état de santé ; pour chaque décision, on calcule l'espérance mathématique de ces mesures pour chacune des décisions en compétition, constituant leur critère de jugement. Le formalisme mathématique qui le sous-entend est le suivant : l'évolution de la maladie est un processus stochastique dont l'espace d'états est l'ensemble des différents de santé.

On fait l'hypothèse que ce processus satisfait la propriété de Markov qui se traduit dans le domaine médical comme suit : toute l'information que peut apporter l'histoire de la maladie est contenue dans l'état présent ; autrement dit, la meilleure prédiction des états de santé futurs d'un patient est la même, que l'on ne connaisse que son seul état de santé présent ou que l'on dispose de tous ses états de santé passés. Les différentes décisions



$E_1$  : sain ;  $E_2$  : malade ;  $E_3$  : décédé.

FIGURE 3.2 – Un modèle à trois états : sain-malade-décédé

visent à modifier les probabilités de transition du processus de Markov.

La figure 3.2 illustre le modèle de Markov par le cas, plus connu, du modèle à trois états : bonne santé, malade, décédé. A tout instant, un individu est soit en bonne santé, état  $E_1$  (sain), soit malade, état  $E_2$  ou décédé, état  $E_3$ . Les  $P_{hj}$  sont les probabilités de transition de l'état  $h$  vers l'état  $j$ . Par exemple, sachant qu'un individu est en bonne santé à un instant donné, la probabilité qu'il tombe malade à l'instant suivant est  $P_{12}$ . A chaque état traversé est associé un coût (ou une utilité). Ce modèle est appliqué à chacune des décisions en compétition.

Les premières applications des modèles de Markov dans le domaine médical remontent à Beck *et al.*, 1983 [58] ; il s'agissait alors d'un problème de décision dans le pronostic médical où le modèle de Markov a permis d'évaluer des espérances de vie ajustées à la qualité de vie avec différents traitements en vue d'un choix thérapeutique. Sonnenberg *et al.* 1993 [17] donnent un guide pratique de ce type d'usage du modèle de Markov. Une extension du modèle de Markov en Analyse décisionnelle est le modèle de décision de Markov où les décisions médicales sont des séquences d'actions élémentaires effectuées au fur et à mesure de l'évolution du patient dans le temps. Le problème consiste alors à déterminer la séquence d'actions qui maximisent les bénéfices médicaux ou qui minimisent les coûts médicaux. On trouve ce type d'applications dans le livre de Puterman *et al.*, 1994 [18], dans les thèses de doctorat d'Alagoz, 2004 [19] pour le problème de rejet de greffe de foie et de Shechter, 2006 [59] pour l'optimisation des thérapies du VIH. Dans toutes ces différentes applications

des modèles de Markov et de leurs variantes, les paramètres du modèles (probabilités, coûts et utilités) sont supposés déterministes (*ie* non aléatoires).

### Avantages et inconvénients de l'approche issue de l'analyse décisionnelle

Un grand avantage de l'approche de l'analyse décisionnelle est de permettre une représentation visuelle simple de la dynamique des événements ; elle est flexible et facile à mettre en oeuvre. De plus, cette approche est peu coûteuse car les données sont généralement issues d'études antérieures publiées.

Toutefois, l'analyse décisionnelle présente quelques inconvénients. D'abord, elle est limitée par l'absence de mesures d'incertitude comme l'intervalle de confiance sur les paramètres du modèle. Dans le meilleur des cas, à l'aide d'hypothèses sur les paramètres (ils suivent, par exemple, des lois de probabilités connues), on peut effectuer des simulations de Monte-Carlo pour obtenir un intervalle de confiance. Une analyse de sensibilité permet alors d'évaluer les effets des différents paramètres et d'établir un seuil d'acceptation des conclusions. Ensuite, une autre limite vient de la difficulté à intégrer les effets de « co-variables » ou facteurs sans multiplier les analyses séparées ; par exemple, si l'âge est un facteur comportant deux classes, moins de 50 ans et plus de 50, l'analyse consistera alors à établir séparément un arbre pour les moins de 50 ans et un autre pour les plus de 50 ans. En d'autres termes, cette méthode ne s'exprime pas sous forme d'équations (de régression, de discrimination). Souvent les enjeux scientifiques ou décisionnels des évaluations économiques sont suffisamment importants pour que ces limites ne soient pas adéquates.

#### 3.1.2 Approche statistique

Elle est basée sur des données individuelles observées issues d'essais cliniques, regroupées sous forme d'*échantillons*. Elle utilise les procédures d'estimation classiques pour déterminer les paramètres médico-économiques  $C/E$  ou  $\Delta C/\Delta E$  assortis de mesures d'incertitude dont l'intervalle de confiance. Les différences entre ces paramètres pour les actions de santé en compétition peuvent alors être **testées statistiquement**. Cette approche permet également d'intégrer des modèles de *régression* et de *discrimination* pour relier les coûts  $C$  et l'efficacité  $E$  à celles d'autres variables comme le sexe, l'âge etc.

En pratique, malgré ses qualités, l'approche statistique reste moins fréquente car elle est coûteuse et difficile de mise en oeuvre : les techniques statistiques traditionnelles (analyse de la variance, modèles linéaires, analyse des données de survie) présentent des limites

connues dans la littérature statistique depuis plus d'une dizaine d'années en présence censure. Lorsque des procédures spécifiques existent, elles ne couvrent pas tous les cas.

La section qui suit introduit un bref panorama des méthodes statistiques d'estimation du coût médical moyen.

## 3.2 Analyse statistique de coût médical

### 3.2.1 Introduction

Dans le chapitre 2 nous avons présenté les méthodes classiques d'analyse des données de durées où on observait le délai d'apparition d'un ou plusieurs événements cliniques d'intérêt (généralement le décès d'un patient ou la survenue de toxicités). La variable principale y était le temps.

Par ailleurs, les survenues de ces mêmes événements d'intérêt engendrent des coûts. Ces derniers sont accumulés dans le temps pour un patient. Par exemple, si l'on considère la survenue de toxicité comme un événement d'intérêt, les méthodes du chapitre précédent permettaient d'analyser le délai de sa survenue. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons aux coûts que cette toxicité engendre. Ce coût constitue un type particulier de données de durées appelées *coût médical*. Le coût médical pour un patient est accumulé sur la durée de son suivi, et dépend de celle-ci. Les quantités d'intérêt des analyses médico-économiques (comme le ratio de coût-efficacité) sont toutes exprimées en fonction du coût médical moyen. Ces coûts sont censurés, et l'estimation du coût moyen est problématique.

On rencontre dans la littérature trois classes de méthodes d'estimation du coût médical moyen, selon leur ordre d'apparition chronologique :

1. les méthodes dites *naïves*,
2. les méthodes classiques d'analyse de durées de survie,
3. les méthodes que nous qualifierons d'*actuelles*.

### Méthodes naïves

La censure des données, déjà très connue en analyse de survie, pose des problèmes différents dans les analyses de coûts médicaux. Jusqu'à très récemment on avait utilisé les méthodes naïves qui consistent soit à ignorer la censure, c'est-à-dire considérer les patients vivants et décédés de la même manière, soit à exclure les individus censurés. Dans le pre-

mier cas on parle d'*estimateur d'échantillon complet*, dans le second d'*estimateur de cas non censurés*. On applique alors les méthodes classiques d'analyse de variables quantitatives (moyennes arithmétiques, régressions linéaires etc.). Les méthodes naïves conduisent forcément à un résultat biaisé. Par exemple, dans le cas d'une étude observationnelle où l'on dispose de coûts médicaux pour chaque patient suivi, l'estimation du coût médical moyen sur la durée de survie par la moyenne arithmétique est biaisée dans la mesure où les patients vivants continueront d'accumuler des coûts. En effet, pour l'estimation du coût médical moyen par la moyenne arithmétique en ignorant la censure, c'est-à-dire en considérant les patients vivants et décédés de la même manière, le coût moyen est d'autant plus sous-estimé que les coûts médicaux pour les patients censurés ne sont pas pris en compte après les dates de censure, ici les dates de dernières nouvelles). L'estimateur de cas non censurés consistant à calculer la moyenne arithmétique des coûts médicaux pour les seuls individus décédés en excluant les individus censurés sous-estime encore plus le coût médical moyen car on retire les plus grandes valeurs de coûts, celles des individus censurés. Ainsi, la présence de censure pose le même problème qu'en analyse de survie, où la moyenne arithmétique des durées de survie n'a pas de sens puisque tous les patients ne sont pas décédés.

## Méthodes d'analyse de survie

Pour tenir compte de la censure dans les analyses de coûts, il a paru assez naturel pour beaucoup de chercheurs d'appliquer les techniques classiques d'analyse de survie ([6], [7],[9],[8]). Il s'agit d'un raisonnement analogue à l'analyse de la durée de survie qui consiste à considérer le coût médical accumulé à la place du temps; autrement dit, le coût accumulé, en tant que variable, est équivalent à la durée de survie et on passe de l'un à l'autre comme si l'on procédait à un changement d'échelle. Le coût médical moyen est alors l'aire sous la courbe de survie dans laquelle la durée est remplacée par le coût accumulé. Cette idée paraissait intéressante dans la mesure où les estimateurs des coûts d'intérêt comme l'estimateur du coût moyen ou médian pourraient bénéficier de toutes les qualités mathématiques de ceux des durées de survie : leur simplicité, leur nature non-paramétrique, leur robustesse en présence de censure et leurs propriétés asymptotiques.

Cependant, l'application des techniques d'analyse de survie doit satisfaire des hypothèses précises. Par exemple, l'hypothèse de censure indépendante est une condition d'application de l'estimateur de Kaplan-Meier. Cette hypothèse n'est pas satisfaite dans le cas de données de coûts médicaux du fait que les patients ne génèrent pas au même taux les

mêmes dépenses de soins sur une même durée ([10], [60]). Par exemple, les patients en soins intensifs accumulent des coûts plus élevés. Un patient dont les soins génèrent des coûts à un taux plus élevé tendra à avoir un coût total plus élevé sur le temps de participation, aussi bien sur la durée jusqu'à l'événement d'arrêt (décès, toxicité grave) que sur la durée jusqu'à la censure. Une autre manière d'expliquer cette corrélation entre le coût médical accumulé sur la durée de survie et le coût accumulé sur la durée de censure est la suivante. Si l'on désigne par  $T, U$  les durées de survie et de censure, respectivement, alors  $T^* = \min(U, T)$  est le temps de participation. Soient

- $C(T)$  le coût médical accumulé sur la durée de survie ;
- $C(U)$  le coût médical accumulé sur la durée de censure ;
- $C(T^*)$  le coût médical accumulé observé (coût médical accumulé sur le temps de participation).

Si  $r$  est le taux d'accumulation du coût, une fonction du temps, à supposer déterministe pour simplifier, le coût accumulé observé est donné par :

$$\begin{aligned} C(T^*) &= \min(C(T), C(U)) \\ &= \min(rT, rU) \\ &= rT^*. \end{aligned}$$

de sorte que si, les coûts  $C(T)$  et  $C(U)$  augmentent tous les deux avec  $r$ , ils se trouvent de ce fait corrélés alors que les durées  $T$  et  $U$  sont supposées indépendantes. Le coût total généré jusqu'à la survenue du décès et le coût total généré jusqu'à la censure se trouvent alors positivement corrélés en dépit de l'indépendance entre la durée de survie et la durée de censure.

Plusieurs auteurs ont montré que les méthodes classiques d'analyse de survie ne sont pas valides (Lin et al., 1997 ([10]) ; Etzioni, 1999 ([61]) ; Zhao et Tsiatis, 1999 ([62]) ; Bang et Tsiatis, 2000 ([11])) à cause de la censure spécifique au coût médical.

## Méthodes actuelles

Nous avons regroupé sous le vocable de *méthodes actuelles*, les méthodes proposées pour prendre en compte la censure informative spécifique au coût médical.

Une première adaptation des méthodes d'analyses de survie au contexte des coûts médicaux a été proposée par Lin *et al.*, 1997 ([10]). Elle consiste à subdiviser la durée de suivi en des intervalles aux bornes desquelles on impose que les événements de censure surviennent afin de réduire le biais. Ensuite, Bang et Tsiatis, 2000 ([11]) ont proposé trois

types d'estimateurs permettant de dépasser les limites des estimateurs de Lin *et al.* à savoir le choix des bornes des sous-intervalles.

La deuxième sous-section de ce chapitre expose les trois familles de méthodes d'estimation du coût médical moyen existantes.

### 3.2.2 Description

#### Notations

Soit  $C$  la variable aléatoire représentant le coût total accumulé par un patient sur une durée d'intérêt  $[0, \mathcal{T}]$ , par exemple la durée maximum de suivi. Désignons par  $\mu = \mathbb{E}(C)$  l'espérance mathématique ou moyenne théorique du coût total accumulé sur  $]0, \mathcal{T}]$ , le coût médical moyen accumulé.

Supposons que l'on soit en présence de décès et de censure. Notons  $T$  la variable aléatoire de la durée de survie pour un patient,  $U$  la variable aléatoire de la durée de censure. On a alors  $T^* = \min(T, U)$  correspondant à la durée jusqu'aux dernières nouvelles pour le patient. Si  $\mathbb{1}_{\{r\}}$  est la fonction indicatrice qui prend la valeur 1 si la propriété  $r$  est vraie et 0 sinon, on note  $\delta = \mathbb{1}_{\{T \leq U\}}$  pour indiquer le décès,  $\delta$  prend donc la valeur 1 si le décès est observé et 0 sinon.

Enfin, notons  $(C(t))_{t \in [0; \mathcal{T}[}$  le processus des coûts cumulés générés par un patient. On a donc  $C(\mathcal{T}) = C$ , ce coût n'étant pas toujours observable à cause de la censure. Notons  $C^* = C(T^*)$  le cout médical observé .

**Observations :** Pour estimer  $\mu = \mathbb{E}(C)$ , on considère  $n$  vecteur aléatoires indépendants identiquement de même loi que  $(T^*, \delta, C^*) : \{(T_i^*, \delta_i, C_i^*), i = 1, \dots, n\}$ , où  $i$  est mis pour indiquer les données relatives au patient  $i$ . Nous constituons ainsi un échantillon de  $(T^*, \delta, C^*)$  dont la loi est inconnue mais notre but est d'estimer  $\mu = \mathbb{E}(C)$  à partir des observations de cet échantillon.

#### Méthodes naïves

##### L'estimateur d'échantillon complet

**Définition 3.2.1** *L'estimateur d'échantillon complet du coût médical moyen accumulé sur la durée de survie  $\mu$  est la moyenne empirique (arithmétique) des coûts sur l'ensemble des individus de l'échantillon, censurés ou non. On le notera  $\hat{\mu}_0$  et il est donné*

par :

$$\hat{\mu}_0 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C_i^*. \quad (3.2.1)$$

### L'estimateur de cas non censurés

**Définition 3.2.2** *Comme son nom l'indique, l'estimateur de cas non censurés de la moyenne théorique  $\mu$  est la moyenne empirique des coûts médicaux  $C_i^*$  pour les seuls individus non censurés ( $i = 1, \dots, n$  tels que  $\delta_i = 1$ ) en excluant les individus censurés de l'analyse. Par exemple, lorsque l'événement d'intérêt est le décès, cet estimateur est alors la moyenne arithmétique des coûts pour les seuls individus décédés. On le notera  $\hat{\mu}'_0$  et il est donné par :*

$$\hat{\mu}'_0 = \frac{\sum_{i=1}^n C_i^* \delta_i}{\sum_{i=1}^n \delta_i}. \quad (3.2.2)$$

Cet estimateur sous-estime la moyenne théorique  $\mu$  d'autant plus que la proportion des individus censurés est grande.

En l'absence de censure, en d'autres termes pour les données complètes, ces deux estimateurs de  $\mu$ ,  $\hat{\mu}_0$  et  $\hat{\mu}'_0$  sont égaux, ils correspondent à la moyenne empirique. Et, dans ce cas, cette moyenne empirique est optimale : elle est sans biais, converge vers une loi normale et est de variance minimale. En effet, elle correspond à l'estimateur du maximum de vraisemblance.

### Aire sous la courbe de survie

L'utilisation des méthodes classiques consiste à considérer le coût médical accumulé comme la durée de survie. Les méthodes d'analyse des durées de survie censurées comme l'estimateur de Kaplan-Meier sont alors appliquées aux coûts médicaux censurés. Ainsi le *coût médical médian* peut être calculé de la même manière que la durée médiane de survie est calculée à partir l'estimateur de Kaplan-Meier. Mais, pour pouvoir comparer directement les différentes méthodes que nous présentons ou proposons dans ce chapitre, nous garderons la même quantité d'intérêt, à savoir le coût médical moyen. Le coût médical moyen peut être calculé à partir de la fonction de survie  $S$  définie par l'équation (2.2.2) dans le chapitre 2 mais en remplaçant le temps par le coût. Nous notons alors  $S^C$  au lieu de  $S$  pour signaler qu'il s'agit d'une fonction du coût au lieu d'une fonction du temps. L'équation (2.2.2) devient alors, pour tout  $c \in \mathbb{R}_+$  :

$$S^C(c) = \mathbb{P}(C > c). \quad (3.2.3)$$



La moyenne théorique du coût  $\mu = \mathbb{E}(C)$  devient :

$$\mu = \int_0^{+\infty} S^C(c)dc \quad (3.2.4)$$

Donc, il suffit d'estimer  $S^C(c)$  par  $\hat{S}^C(c)$ , l'estimateur de Kaplan-Meier donné par (2.2.18) du chapitre 2, pour en déduire un estimateur de  $\mu$  que nous notons  $\hat{\mu}_{KM}$ . Cet estimateur est implémenté sur la plupart des logiciels (R survival, SPSS, SAS) pour la durée de survie moyenne. Ainsi la censure est traitée à travers l'estimateur de Kaplan-Meier.

## Méthodes actuelles

Pour réduire le biais de l'estimateur  $\hat{\mu}_{KM}$  induit par la censure spécifique au coût médical, nous présentons les deux estimateurs proposés par Lin *et al.*, 1997 ([10]) et les deux autres proposés par Bang et Tsiatis, 2000 ([11]).

### Approches de Lin *et al.*

La méthode de Lin *et al.* consiste à subdiviser l'intervalle  $[0, \mathcal{T}[$  en une partition de  $K$  sous-intervalles  $[t_k, t_{k+1}[$  pour  $k = 1, 2, \dots, K$ , avec  $t_1 = 0$  et  $t_{K+1} = \mathcal{T}$ . Le coût total observé  $C^*$  se décompose en  $K$  "sous-coûts" notés  $C^{*k}$  correspondant aux coûts générés sur les  $K$  intervalles  $[t_k, t_{k+1}[$ . Ainsi, on a :

$$C^* = \sum_{k=1}^K C^{*k}$$

Le premier estimateur de Lin, que nous notons  $\hat{\mu}_1$ , requiert de disposer de l'histoire des données de coûts générés par les patients, donc du vecteur  $(C^{*1}, C^{*2}, \dots, C^{*K})$  des coûts sur les différents sous-intervalles. Le deuxième estimateur de Lin, noté  $\hat{\mu}_2$  estime le coût moyen cumulé à partir des coûts accumulés des différents patients.

**Hypothèses de la méthode :** Lin *et al.* font l'hypothèse de l'indépendance entre la durée de survie et la durée de censure. Autrement dit, aucun patient n'est supprimé à cause d'un risque particulier de décès (faible ou élevé), de la même manière qu'aucun patient n'est supprimé à cause d'un taux de consommation de coûts particulier, bas ou fort. On considère aussi que les durées de survie sont continues et que celles de censure sont continues ou discrètes.

### Le premier estimateur de Lin et *al.*

Comme

$$C^* = \sum_{k=1}^K C^{*k}$$

on a :

$$\mu = \mathbb{E}(C) = \sum_{k=1}^K \mathbb{E}(C^{*k})$$

Il suffit donc d'estimer les  $\mathbb{E}(C^{*k})$ ,  $k = 1, \dots, K$  pour estimer  $\mu$ .

D'après une opération de conditionnement par la variable aléatoire  $T$  de la durée de survie, on obtient :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(C^k) &= \mathbb{E}\left(\mathbb{E}(C^k|T \geq t_k)\right) \\ &= \mathbb{P}(T \geq t_k)\mathbb{E}(C^k|T \geq t_k) \end{aligned}$$

Et donc

$$\mu = \sum_{k=1}^K \mathbb{P}(T \geq t_k)\mathbb{E}(C^k|T \geq t_k)$$

Ou encore,

$$\mu = \sum_{k=1}^K S_k E_k \tag{3.2.5}$$

si on note  $S_k = \mathbb{P}(T \geq t_k)$  la fonction de survie à l'instant  $t_k$  et  $E_k = \mathbb{E}(C^k|T \geq t_k)$  le coût moyen des individus exposés au risque de décès en début de période  $t_k$ .

On estime  $S_k$  par  $\hat{S}_k$ , l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie à l'instant  $t_k$  donné par la relation (2.2.18) et  $E_k$  par  $\hat{E}_k$ , la moyenne empirique des coûts médicaux pour les individus exposés au risque de décès à l'instant  $t_k$ , donnée par :

$$\hat{E}_k = \frac{\sum_{i=1}^n Y_{ki} C_i^{*k}}{\sum_{i=1}^n Y_{ki}} \quad \text{pour } k = 1, \dots, K.$$

où  $C_i^{*k}$  est le coût observé pour l'individu  $i$  sur la  $k^e$  période ( $k^e$  sous-intervalle) et où  $Y_{ik} = \mathbb{1}_{\{X_i \geq t_k\}}$  indique la présence au risque pour l'individu  $i$  au début de la  $k^e$  période.  $\hat{E}_k$  est donc le coût moyen dans le  $k^e$  sous-intervalle pour les individus exposés au risque de décès en début de période  $t_k$ .

L'estimateur résultant de  $\mu$  que nous notons  $\hat{\mu}_1$ , défini par :

$$\hat{\mu}_1 = \sum_{k=1}^K \hat{S}_k \hat{E}_k \tag{3.2.6}$$

est le premier *estimateur de Lin*.

Lin *et al.* (1997) montrent que  $\hat{\mu}_1$  est d'autant moins biaisé que les censures surviennent aux bornes des sous-intervalles, donc la subdivision de l'intervalle  $[0, \mathcal{T}[$  doit être choisie de manière à ce que les survenues de censure interviennent aux bornes des sous-intervalles. De plus, pour les grands échantillons,  $\hat{\mu}_1$  converge vers une loi normale et sa variance est calculée en utilisant la version martingale du théorème de la limite centrale (voir Lin *et al.*, 1997 [10]).

### Le second estimateur de Lin *et al.*

Dans ce cas, on suppose qu'on ne dispose pas de l'histoire du coût : seul le coût total  $C$  est disponible. On considère la même partition de la période de suivi en  $K$  sous-intervalles  $[t_k, t_{k+1}[$  pour  $k = 1, 2, \dots, K$ , avec  $t_1 = 0$  et  $t_{K+1} = \mathcal{T}$  que dans le cas du premier estimateur de Lin *et al.* en ajoutant une dernière borne  $t_{K+2} = +\infty$ . D'après un autre conditionnement par la variable aléatoire de la durée de survie  $T$  où l'espace des valeurs est écrit comme suit :  $\mathbb{R}_+ = \cup_{k=1}^{K+1} [t_k, t_{k+1}[$ , on obtient :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}(C) &= \mathbb{E}(\mathbb{E}(C|T)) \\ &= \sum_{k=1}^{K+1} \mathbb{E}(C|t_k \leq T < t_{k+1}) \mathbb{P}(t_k \leq T < t_{k+1}) \end{aligned}$$

En reprenant la notation :

$$S_k = \mathbb{P}(T \geq t_k)$$

on a :

$$\mathbb{P}(t_k \leq T < t_{k+1}) = S_k - S_{k+1}$$

qui correspond à la probabilité de décès dans l'intervalle  $[t_k, t_{k+1}[$  et

$$A_k = \mathbb{E}(C|t_k \leq T < t_{k+1})$$

qui est le coût moyen pour les patients décédés dans l'intervalle  $[t_k, t_{k+1}[$ .

L'espérance de coût  $\mu$  est alors donnée par :

$$\mu = \sum_{k=1}^{K+1} (S_k - S_{k+1}) A_k. \quad (3.2.7)$$

A partir de cette équation, on obtient le second *estimateur de Lin et al.* que nous notons  $\hat{\mu}_2$  en estimant  $S_k$  et  $S_{k+1}$  par leurs estimateurs respectifs de Kaplan-Meier de la fonction de survie  $\hat{S}_k$  et  $\hat{S}_{k+1}$  donnés par la relation 2.2.18 et  $A_k$  estimé par  $\hat{A}_k$ . Les estimateurs  $\hat{A}_k$  pour  $k = 1, \dots, K$  sont les moyennes empiriques des coûts totaux  $C_i^*$  pour les patients décédés dans l'intervalle  $[t_k, t_{k+1}[$  et  $\hat{A}_{K+1}$  est la moyenne empirique des coûts totaux  $C_i^*$

pour les patients survivants à  $\mathcal{T}$ . Ainsi,  $\hat{A}_k$  est donnée par :

$$\hat{A}_k = \frac{\sum_{i=1}^n Y_{ki} C_i^*}{\sum_{i=1}^n Y_{ki}} \quad (3.2.8)$$

pour  $k = 1, \dots, K$ , où  $Y_{ki} = \mathbb{1}_{\{t_k \leq X_i < t_{k+1}, \delta_i=1\}}$  indique si l'individu  $i$  est décédé dans l'intervalle  $[t_k, t_{k+1}[$ . Enfin,  $\hat{A}_{K+1}$  est donnée par :

$$\hat{A}_{K+1} = \frac{\sum_{i=1}^n Y_{(K+1)i} C_i^*}{\sum_{i=1}^n Y_{(K+1)i}} \quad (3.2.9)$$

où  $Y_{(K+1)i} = \mathbb{1}_{\{X_i \geq \mathcal{T}\}}$  indique l'exposition au risque et  $C_i^*$  est le coût total observé. Le second estimateur de Lin et al., de  $\mu$  que nous notons  $\hat{\mu}_2$  est donné par :

$$\hat{\mu}_2 = \sum_{k=1}^{K+1} (\hat{S}_k - \hat{S}_{k+1}) \hat{A}_k. \quad (3.2.10)$$

De même que pour le premier estimateur, pour les grands échantillons, Lin *et al.*, 1997 [10] montrent que  $\hat{\mu}_2$  converge vers une loi normale de moyenne  $\mu$  et dont la variance est déduite de la version martingale du théorème de la limite centrale (Lin *et al.*, 1997 [10]).

## Approche de Bang et Tsiatis

### Estimateur pondéré simple

Tous les estimateurs proposés ont pour point de départ l'estimateur des cas complets (estimateur sur les seuls individus décédés) sur des données de coûts totaux. Notons  $S_c(t) = \mathbb{P}(U \geq t)$  où  $U$  est la durée de censure. Si tous les individus sont décédés, l'estimateur naturel est la moyenne empirique  $(1/n) \sum_{i=1}^n C_i$ . En présence de censure indépendante, juste avant  $T_i$  (l'instant de décès de  $i$ ), l'individu  $i$  a une probabilité  $S_c(T_i)$  de ne pas appartenir au groupe des individus censurés. Chaque individu décédé avant l'instant de censure représente  $1/S_c(T_i)$  individus, en moyenne, devant être censurés. Bang et Tsiatis, 2000 [11] ont donc proposé les estimateurs suivants :

$$\hat{\mu} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i C_i}{S_c(T_i)} \quad \hat{\mu}_{BT} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\delta_i C_i}{\hat{S}_c(T_i)}$$

**Théorème 3.2.1** *Si chaque  $C_i$  est borné alors*

1. *L'estimateur  $\hat{\mu}$  est sans biais.*
2. *L'estimateur  $\hat{\mu}_{BT}$  est consistant.*
3. *L'estimateur  $\hat{\mu}_{BT}$  est asymptotiquement normal.*

La preuve de théorème se trouve dans Bang et Tsiatis, 2000 [11].

### Estimateur partitionné de Bang et Tsiatis

L'estimateur pondéré simple de Bang et Tsiatis  $\hat{\mu}_{BT}$  n'utilise que le coût total  $C$  alors que très souvent on dispose des données historiques (coûts par période par patient). Dans ce cas, cet estimateur n'utilise pas toute l'information disponible. Le second estimateur proposé par Bang et Tsiatis, 2000 ([11]), appelé estimateur partitionné et noté  $\hat{\mu}_{BTp}$ , utilise l'histoire du coût. Il repose sur la même idée que l'estimateur partitionné de Lin *et al.*, 1997 ([10]) consistant à subdiviser  $[0, \mathcal{T}[$  en  $K$  sous-intervalles  $]t_k, t_{k+1}[$ . Le coût total estimé  $\hat{\mu}_{BTp}$  est alors la somme des coûts estimés sur chacun des  $K$  sous-intervalles par l'estimateur pondéré simple de Bang et Tsiatis  $\hat{\mu}_{BT}$ . On obtient alors :

$$\hat{\mu}_{BTp} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K \frac{\delta_i^j [C_i(t_k) - C_i(t_{k-1})]}{\hat{S}_c(T_i^k)}, \quad (3.2.11)$$

où  $\delta_i^k = \mathbb{1}_{\{\min(T_i, t_k) \leq C_i\}}$  et  $C_i(t_k)$  est le coût cumulé jusqu'à l'instant  $t_k$  pour l'individu  $i$ .

Cet estimateur possède les mêmes propriétés que l'estimateur pondéré simple précédent (Bang et Tsiatis, 2000 [11]).

### 3.2.3 Limites des méthodes actuelles

Les méthodes de Lin *et al.* et de Bang et Tsiatis présentent des limites dans le contexte de notre étude de cas. Ces limites se situent à deux niveaux qui sont *la nature multiple de l'événement d'intérêt* et *l'hétérogénéité* des coûts.

En effet, en premier lieu, les nouvelles méthodes supposent que le décès est l'unique événement de sortie de l'étude, les coûts calculés sont alors accumulés sur la durée de survie. De ce fait, les méthodes proposées sont basées sur l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie où l'occurrence de tout autre événement de sortie est assimilée à la censure. Or dès que l'on souhaite déterminer le coût médical sur une période fixée de temps et que plusieurs d'événements d'intérêt (en plus du décès) peuvent être l'origine de la sortie d'étude, les délais de survenue de ces autres événements de sortie d'étude ne sont pas indépendants de la durée de survie. Ainsi, l'hypothèse de censure indépendante n'est pas satisfaite ; par conséquent, l'estimateur de Kaplan-Meier est biaisé : c'est le problème de risques compétitifs (voir chapitre 2, section 5). Notre étude de cas correspond à cette situation : on cherche à évaluer le coût moyen des toxicités ; on se trouve en présence de plusieurs risques compétitifs, à savoir le risque de décès dû à une toxicité, le risque d'arrêt du traitement à cause d'une toxicité et le risque de progression tumorale ou de rechute et le risque de décès dû à l'évolution de la maladie. C'est un cas d'événements d'intérêts

multiples.

En second lieu, en présence de risques de plusieurs événements dont les éventuelles survenues n'ont pas les mêmes conséquences économiques, l'hypothèse que les patients sont homogènes par rapport au taux d'accumulation des coûts n'est pas adéquate. Par exemple, les toxicités pouvant survenir sont différentes selon leur nature (diarrhée ou neutropénie) et leur sévérité (grave ou mineure), ce faisant, elles n'ont pas le même coût.

Ainsi, on peut conclure que les méthodes actuelles ne sont pas adaptées au contexte d'hétérogénéité des patients (en terme de coûts médicaux accumulés), ni aux risques compétitifs. **C'est le problème ouvert que nous traiterons dans la suite suite du manuscrit.** Mais les ratios médico-économiques contiennent également la mesure de l'efficacité clinique  $E$  qu'il faut estimer sur le même échantillon de patients. Dans la section suivante, nous exposons les estimateurs que l'on rencontre dans la littérature pour estimer l'efficacité clinique en présence de censure.

### 3.3 Analyse statistique des occurrences d'événements cliniques

#### 3.3.1 Introduction

L'estimation de l'efficacité dépend de la nature du critère retenu. On rencontre deux sortes de mesure.

La première qui est la plus fréquente est l'allongement de la durée de survie. Dans ce cas, il s'agit d'estimer l'espérance de vie en exprimée en années de vie gagnées. L'espérance de vie est égale à l'aire sous la courbe de survie. Nous avons déjà présenté l'estimation non-paramétrique de la fonction de survie dans le chapitre 2 ; une estimation de l'espérance de vie s'en déduit en calculant l'aire sous la courbe de survie. Ce calcul est implémenté dans la plupart des logiciels statistiques du commerce.

Le second critère habituel est le nombre d'un type d'événements d'intérêt survenus, par exemple le nombre de toxicités ou le nombre de malades. Dans cette section, nous nous intéressons aux méthodes d'estimation de cette second critère. En particulier, lorsqu'il y a plusieurs événements d'intérêt survenant plusieurs fois chez un même patient. Par

exemple, les toxicités dues à un traitement anticancéreux qui sont de plusieurs natures, peuvent survenir plusieurs fois ou entraîner le décès.

D'autre part, au delà du fait que le nombre d'événements entre dans le calcul des ratios médico-économiques, son analyse présente une autre intérêt. En effet, les essais cliniques et les études épidémiologiques visent en général à comparer ou évaluer des stratégies thérapeutiques (traitements, nouvelles techniques médicales, dépistage). Dans la plupart de ces études, notamment en cancérologie, le critère principal d'efficacité est la durée de survie des patients. L'événement d'intérêt est alors la survenue d'un décès. Si ce dernier reste le principal phénomène d'intérêt, on peut aussi observer d'autres phénomènes comme les toxicités d'une chimiothérapie, la rechute ou la rémission d'un cancer. Ce sont certes des « critères secondaires » par rapport au décès mais il est important de les évaluer précisément car non seulement ils peuvent influencer sur la survie mais aussi ils caractérisent la qualité de vie des patients. Par ailleurs, ils mobilisent des ressources supplémentaires (les toxicités ont des coûts). A la différence de la survenue du décès, ces événements sont récurrents : ainsi, un même individu peut avoir plusieurs épisodes toxiques.

De nombreux auteurs ont développé des méthodes d'évaluation de la *fréquence* ou de *l'incidence* des événements récurrents comme Andersen et Gill, 1982 ([63]) ; Wei, Lin et Weissfeld, 1989 ([64]) ; Pepe et Cai, 1993 ([65]) ; Lawless et Nadeau, 1995 ([66]). Tous ces auteurs utilisent le **processus de comptage** pour formaliser les occurrences de l'événement clinique d'intérêt. Mais les méthodes développées ignorent la présence d'événements terminaux comme le décès. Pourtant, une grande difficulté de l'analyse des occurrences d'un événement récurrent est la survenue du décès qui met fin à la série d'occurrences de cet événement. Ce qui a pour conséquence de biaiser toute comparaison entre les traitements. Par exemple, pour évaluer les épisodes infectieux de patients avec le VIH, Li et Lagakos, 1997 ([67]) ont appliqué la méthode de Wei et al., 1989 ([64]) en considérant le décès comme une censure. Cette approche n'est pas satisfaisante car les individus vivants censurés et les individus décédés sont traités de la même manière.

Cook et Lawless, 1997 [68] ont été les premiers à traiter correctement les occurrences d'événements récurrents en présence du décès. Leur approche par les processus de comptage n'est pas nouvelle, mais ils ont introduit l'idée de conditionner le nombre d'événements récurrents à la durée de survie. Cette méthode consiste donc en un modèle **conjoint** de la survenue de l'événement récurrent et de l'occurrence du décès. Ghosh et Lin, 2000 ([69]) ont

étudié les propriétés asymptotiques des estimateurs proposés par Cook et Lawless, 1997 [68].

Plus récemment, de nombreux progrès ont été accomplis : il existe maintenant des modèles de régression qui prennent en compte les facteurs explicatifs pour la fréquence ou l'incidence (ou taux) des événements récurrents Ghosh et Lin 2002, 2003 ([70, 71]).

L'ouvrage de Cox et Isham, 1980 ([72]) est une très bonne référence pour l'utilisation de la théorie des processus de comptage pour évaluer l'intensité d'un événement récurrent dans un contexte de censure. Un ouvrage plus récent est celui de Cook et Lawless, 2007 [73], qui est tourné vers les applications.

Cependant, toutes les méthodes proposées sont restreintes au cas où l'événement d'intérêt est unique et la cause de sortie est également unique, les autres causes de sortie étant assimilées à la censure. Pourtant, certaines causes ne peuvent être considérées comme une censure et elles méritent d'être explicitement prises en compte dans le modèle. Par exemple, en cancérologie, plusieurs événements comme la rechute ou la progression tumorale peuvent perturber les observations des toxicités. Si on ne les prend pas en compte dans l'analyse des toxicités, les statistiques obtenues comme la fréquence des toxicités pourraient être sérieusement biaisées. En effet, en l'absence de récurrence, autrement dit lorsque tous les événements surviennent au plus une fois, nous nous trouvons dans le cas de risques compétitifs déjà exposé au chapitre 2.3 où le biais induit par l'estimation de l'incidence d'un des événements compétitifs en assimilant les autres à la censure est décrit.

En présence de plusieurs événements d'intérêt représentés par des processus de comptage, dans bien des cas, il suffit d'analyser chaque processus à part, indépendamment des autres, ou de considérer un processus de comptage de l'ensemble des événements de tous les types puis d'en déduire les processus de comptage de chaque type sachant sa probabilité. Cette méthode suppose que les différents processus marqués sont indépendants les uns des autres. Autrement dit, la survenue d'événements d'un type donné n'affecte pas le risque de survenue d'événements des autres types. Dans les situations complexes, cette hypothèse est trop restrictive. Nous nous proposons alors un *processus de comptage multivarié* pour considérer plusieurs types d'événements récurrents et plusieurs causes de sortie. Les composantes sont alors des *processus de comptage marqués* : à la survenue de chaque événement est associée une marque indiquant son type. Ainsi, à chaque marque correspond un processus de comptage.



Les processus de comptage marqués incluent les modèles de risques plus généraux où chaque type d'événement peut être récurrent. Derzko et Leconte, 2004 ([74]) ont proposé un modèle *multi-états* (c'est-à-dire avec plusieurs événements d'intérêt). Leur modèle suppose que la censure est indépendante. Mais cette hypothèse est très restrictive. En présence de récurrence, la censure est implicitement dépendante. En effet, si le taux d'événements récurrents n'est pas constant, un individu ayant un taux de risque de décès plus élevé a tendance à avoir un plus grand nombre d'événements récurrents aussi bien à la date de décès qu'à la date de censure, et alors les nombres d'événements récurrents à la date de décès et à la date de censure sont positivement corrélés même si les durées de survie et de censure sont indépendantes.

La sous-section suivante présente dans un premier temps les quantités d'intérêt, le nombre moyen d'événements dans une période de temps en absence puis présence d'un événement terminal (événement de sortie). Ensuite, cette section fournit l'estimateur de Cook et Lawless, 1997 [66] qui prend en compte le décès. La sous-section 3.3.3 montre la manière dont l'estimateur de Cook et Lawless, 1997 [68] peut s'étendre pour traiter la situation de notre étude.

### 3.3.2 Quantités d'intérêt

Considérons un phénomène aléatoire se produisant plusieurs fois dans le temps chez un individu, par exemple, les toxicités d'une chimiothérapie dans la prise en charge d'un cancer. Désignons par  $(T_k)_{k \geq 0}$  les instants successifs de survenue des événements d'intérêt chez le même individu. Le processus  $N = (N(t))_{t \in \mathbb{R}_+}$  défini pour tout  $t \in \mathbb{R}_+$  par :

$$N(t) = \sum_{k \geq 1} \mathbb{1}_{\{T_k \leq t\}} \quad (3.3.12)$$

dénombrer les événements survenus jusqu'à l'instant  $t$ . Une manière d'étudier ce processus est d'admettre que la suite  $(T_k)_{k \geq 0}$  décrit une réalisation d'un *processus ponctuel* et  $N(t)$  est alors le *processus de comptage* associé.

Soient  $\mathcal{F}_t = \sigma(N(u), u \leq t)$  la tribu engendrée par  $N(u)$  pour  $u \leq t$ ,  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$  la filtration naturelle associée au processus ou histoire du processus selon la terminologie définie en section 4.1 du chapitre 2. Notons  $\Delta N(t)$  la variation du nombre d'événements chez un individu sur l'intervalle  $[t, t + \Delta t[$ , en notant  $t-$  et  $t+$  comme temps inférieur et supérieur à  $t$  de façon infinitésimale. On a :

$$\Delta N(t) = N(t + \Delta t-) - N(t-)$$

**Définition 3.3.1** *L'intensité du processus de comptage est la probabilité instantanée de survenue d'un événement à l'instant  $t$  sachant toute son histoire. Elle est donnée par :*

$$\lambda(t|\mathcal{F}_t) = \lim_{\Delta t \searrow 0} \frac{\mathbb{P}(\Delta N(t) = 1|\mathcal{F}_t)}{\Delta t} \quad (3.3.13)$$

où  $\mathcal{F}_t$  est l'histoire du processus  $N(t)$  à l'instant  $t$ .

Cette quantité caractérise le processus de comptage.

**Définition 3.3.2** *Le processus, noté  $\Lambda$ , défini par :*

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(s|\mathcal{F}_s)ds, \quad (3.3.14)$$

est appelé processus d'intensité cumulée. En pratique, on l'appelle souvent **fonction de fréquence moyenne**, dans la littérature de l'Anglais « mean frequency function » (cf. Cook et Lawless, 1997 ([68])). Nous dirons simplement fréquence moyenne ou incidence, lorsqu'il n'y pas confusion.

$\Lambda(t)$  s'interprète comme le nombre moyen d'événements dans l'intervalle  $[0, t]$ . En effet on a :

$$\Lambda(t) = \mathbb{E}(N(t)|\mathcal{F}_t) \quad (3.3.15)$$

Pour exploiter ces définitions, il faut quelques hypothèses de *régularité*, pour cela on distingue le cas où l'intensité est une fonction déterministe du temps et le cas plus générale où l'intensité est un processus stochastique. Lorsque l'intensité est une fonction déterministe, nous nous trouvons dans les processus classiques de Poisson et de renouvellement. Les paramètres sont alors estimés de façon paramétrique.

Dans tout le reste de ce chapitre, nous nous plaçons dans le cas de l'intensité stochastique. En effet, l'histoire du processus d'un patient à un instant donné conditionne son évolution après cet instant. Par exemple, le processus relatif à un patient décédé à un cycle donné de la chimiothérapie ne peut pas "sauter" ou augmenter dans les cycles ultérieurs.

## Fonctions d'incidences et de fréquences moyennes des événements récurrents

### Présence d'un événement terminal

Nous prenons ici en compte le fait que le déroulement d'un processus d'événements récurrents est interrompu par la survenue d'un événement terminal, par exemple la survenue du décès met fin au processus de comptage des toxicités à une chimiothérapie pour un patient. L'approche présentée a d'abord été proposée par Cook et Lawless, 1997 ([68]),

elle a été reprise par Ghosh et Lin, 2000 ([69]) qui ont étudié les propriétés des estimateurs utilisés. En effet, cette approche est la seule qui prenne explicitement en compte l'événement terminal (le décès en général), sans l'assimiler à une censure.

L'idée de base de ces estimations est de considérer la loi conjointe du nombre d'événements récurrents et de la durée survie, puis d'en déduire la fonction de taux marginal des événements récurrents. Ainsi, c'est une approche basée sur la moyenne marginale des événements récurrents cumulée sur  $[0, t]$ .

Ainsi, on écrit une relation entre les processus de comptage des événements récurrents en absence de décès  $N$  et en présence de décès  $N^*$ . Pour cela, on note  $T$  la durée de survie. L'événement récurrent ne peut pas survenir au delà de  $T$ . Le processus  $N^*$  est alors défini par :

$$N^*(t) = \begin{cases} N(t) & \text{si } t \leq T, \\ N(T) & \text{si } t > T. \end{cases} \quad (3.3.16)$$

où le processus  $N$  est défini comme dans la relation 3.3.12.

La relation 3.3.16 peut être réécrite de façon équivalente :

$$N^*(t) = \int_0^t \mathbb{1}_{\{T \geq s\}} dN(s).$$

On montre que  $\Lambda^*(t) = \mathbb{E}(N^*(t))$  (cf. Cook et Lawless, 2007 ([73])) Ainsi,  $\Lambda^*(t)$  s'interprète comme le nombre moyen d'événements survenus dans l'intervalle  $[0, t]$  en présence d'événement terminal comme le décès. Le nombre moyen et la fréquence moyenne désigne la même quantité.

L'intensité du processus des événements récurrents en présence d'un événement terminal, exprimée en fonction du processus sans événement terminal, est alors donnée par :

$$\begin{aligned} \lambda^*(t)dt &= \mathbb{E}(dN^*(t)) \\ &= \mathbb{P}(T \geq t)\mathbb{E}(dN(t)|T \geq t). \end{aligned}$$

Si on pose  $S(t) = \mathbb{P}(T \geq t)$  qui est la fonction de survie et  $dR(t) = \mathbb{E}(dN(t)|T \geq t)$  qui est l'espérance conditionnelle du nombre d'événements récurrents sachant que l'individu a survécu., on obtient :

$$\lambda^*(t) = S(t)dR(t). \quad (3.3.17)$$

En remplaçant  $\lambda^*(u)$  par son expression de 3.3.17, on obtient :

$$\Lambda^*(t) = \int_0^t S(u)dR(u). \quad (3.3.18)$$

**Le cas que nous venons de présenter concerne un seul type d'événement récurrent et un seul événement terminal.** L'estimateur de  $\Lambda^*(t)$  pour tout  $t$  positif est dû à Cook et Lawless, 1997 ([68]) et il a été étudié par Ghosh et Lin, 2000 ([69]). Il consiste à estimer  $S(u)$  par l'estimateur de Kaplan-Meier  $\hat{S}(u)$  de la fonction de survie et  $R(u)$  par l'estimateur de Nelson-Aalen  $\hat{R}(u)$  dans la relation (3.3.18).

L'estimateur obtenu noté  $\hat{\Lambda}^*$  est donné pour tout  $t$  par :

$$\hat{\Lambda}^*(t) = \int_0^t \hat{S}(u) d\hat{R}(u)$$

Avec

$$\hat{S}(u) = \prod_{\{i: X_i \leq u\}} \left(1 - \frac{\delta_i}{Y_i(u)}\right) \quad \text{et} \quad \hat{R}(u) = \sum_{i=1}^n \int_0^u \frac{dN_i(s)}{\sum_{j=1}^n Y_j(s)} \quad (3.3.19)$$

où  $(N_i, X_i, \delta_i)$  pour  $1 \leq i \leq n$ , un échantillon de taille  $n$  du vecteur aléatoire  $(N, X, \delta)$ ;  $X$  le temps de participation et  $\delta$  l'état du patient aux dernières nouvelles (0 : censuré, 1 : décédé).  $Y_i(u) = \mathbb{1}_{\{X_i \geq u\}}$ .

Si nous désignons par  $T_{ik}$  pour  $k \geq 1$ , les instants successifs d'apparition des événements chez le  $i^{eme}$  individu. Cette équation peut aussi s'écrire puisqu'en pratique il s'agit des sauts :

$$\hat{R}(u) = \sum_{i=1}^n \sum_{\{k: T_{ik} \leq u\}} \frac{\Delta N_i(T_{ik})}{\sum_{j=1}^n Y_j(T_{ik})} \quad (3.3.20)$$

#### Relation avec les méthodes classiques :

- En absence d'un événement terminal,  $\hat{\Lambda}^*(t)$  se réduit à  $\hat{R}(t)$  l'estimateur de Nelson-Aalen.
- Lorsque l'événement d'intérêt n'est pas récurrent,  $\hat{\Lambda}^*(t)$  est la fonction d'incidence cumulée en présence d'un risque compétitif (le décès). C'est un modèle de risques compétitifs classiques.

### 3.3.3 Extensions

#### Exemple : deux types d'événements récurrents en présence de deux événements terminaux

Il y a des situations où l'on est amené à considérer deux types événements récurrents en même temps ou à considérer des niveaux de sévérité d'un même événement pour étudier convenablement le phénomène d'intérêt. Par exemple, lorsque l'on modélise le processus de toxicité, on peut être amené à distinguer la toxicité mineure et la toxicité majeure. L'intérêt porte alors sur deux événements récurrents. Comme dans la section précédente, l'observation de ces deux événements récurrents est interrompue par la survenue d'un

événement terminal, par exemple, le décès, on a alors une généralisation du cas décrit dans la section précédente. Cette extension s'écrit simplement en définissant  $(T_k)_{k \geq 1}$  les instants successifs d'apparition des événements d'intérêt et  $J$  qui prend les valeurs 1 et 2 pour indiquer la survenue d'un événement récurrent du premier et du second type. On en déduit le processus de comptage des événements récurrents de type  $j$  sur l'intervalle de temps  $[0, t]$  pour un individu :  $N_j(t) = \sum_{k \geq 1} \mathbb{1}_{\{T_k \leq t, J=j\}}$ ,  $j=1,2$ . Par conditionnement à la variable  $T$  de la durée de survie comme dans le précédent, on définit les processus de comptage des événements récurrents de type  $j$  en présence du décès notés  $N_j^*$  ( $j=1,2$ ) de fonctions de fréquence moyenne  $\Lambda_j^*$ . Il s'en suit naturellement comme dans le précédent :

$$\Lambda_j^*(t) = \int_0^t S(u) dR_j(u). \quad (3.3.21)$$

avec

$$S(u) = \mathbb{P}(T \geq u) \quad \text{et} \quad dR_j(u) = \mathbb{E}(dN_j(u) | T \geq u).$$

Par conséquent, cela montre que la fonction d'incidence s'étend naturellement de la même manière que la fonction de risque cumulé s'étend au contexte de risques compétitifs. Toutefois, même cette extension ne permet de traiter le cas suivant.

### **Notre cas : plusieurs types d'événements récurrents en présence de plusieurs événements terminaux**

La généralisation ultime consiste à considérer plusieurs événements récurrents avec plusieurs événements terminaux. L'analyse des incidences des événements cliniques que nous considérons dans notre étude de cas présentée dans le chapitre 1 est un exemple de cette situation.

Nous observons que l'expression de  $\Lambda_j^*$  donnée par la relation (3.3.21) est une généralisation des fonctions de risques spécifiques cumulés dans le contexte de risques compétitifs présentés au chapitre 2. Par analogie, de la même façon qu'on passe des risques compétitifs au processus de Markov non-homogène, nous proposons d'utiliser le cadre multi-états pour évaluer les fonctions de fréquences moyennes lorsqu'on dispose de plusieurs types d'événements récurrents en présence de plusieurs événements terminaux. L'estimateur du nombre moyen d'événement spécifique à un instant donné obtenu dans le cadre multi-états n'est qu'un cas particulier de l'estimateur du coût médical moyen accumulé que nous proposons au chapitre 5.

### 3.4 Conclusion

Ce chapitre montre les avantages et les limites de l'approche d'analyse décisionnelle, issue des théories de décision et des probabilités, pour évaluer les quantités médico-économiques. Ses principaux avantages consistent dans leur flexibilité et leur facilité de mise en oeuvre. De plus, cette approche prend en compte la récurrence d'événements d'intérêt clinique, les risques compétitifs et variant dans le temps. Mais elle repose sur des hypothèses fortes sur des lois dont les paramètres sont issus (l'hypothèse de Markov ou l'hypothèse de loi exponentielle pour les durées) ; elle utilise ainsi des modèles qui sont difficiles à valider, voire impossible à valider en l'absence de données individuelles.

L'approche statistique non-paramétrique est de validation facile. La validation est, classiquement, d'abord formelle, c'est-à-dire qu'on peut démontrer des propositions ou des théorèmes portant sur le biais, le comportement asymptotique d'un estimateur de quantité que l'on cherche à évaluer). La validation est aussi expérimentale car on peut, par simulations numériques, comparer les différentes méthodes d'estimation. Un grand avantage d'une approche de statistique non-paramétrique est permettre des mesures d'incertitudes comme un intervalle de confiance sur la quantité estimée. Toutefois, cette approche utilise des données d'échantillon de la population concernée qui ne sont pas toujours faciles à obtenir. Toutefois, les méthodes statistiques actuelles ne prennent pas en compte toutes les situations : la récurrence d'événements cliniques d'intérêt et les risques compétitifs.

Une approche naturelle est de conserver le cadre de l'approche de l'analyse décisionnelle prenant en compte la récurrence d'événements d'intérêt clinique et les risques compétitifs, dans lequel nous adopterons une approche de statistique non-paramétrique d'estimation des différentes quantités d'intérêt. C'est la procédure adoptée dans les deux chapitres suivants et qui débouche sur deux estimateurs. Le nouveau cadre ainsi dépouillé de toute hypothèse sur les paramètres est un modèle multi-états. Les chapitres suivants reposent sur ce cadre multi-états.



## Deuxième partie

# Approche multi-états d'estimation du coût médical moyen et du nombre moyen d'occurrence des événements cliniques





# Chapitre 4

## Estimateur basé sur le coût médical continu dans le temps

### Sommaire

---

|            |                                        |            |
|------------|----------------------------------------|------------|
| <b>4.1</b> | <b>Introduction</b>                    | <b>106</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Modélisation</b>                    | <b>108</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Estimation</b>                      | <b>110</b> |
| 4.3.1      | Estimateurs                            | 111        |
| 4.3.2      | Propriétés                             | 112        |
| <b>4.4</b> | <b>Exemple sur les données réelles</b> | <b>114</b> |
| 4.4.1      | Description du modèle                  | 114        |
| 4.4.2      | Estimation                             | 115        |
| 4.4.3      | Résultats                              | 116        |
| <b>4.5</b> | <b>Conclusion</b>                      | <b>120</b> |

---

## 4.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons notre première approche multi-états d'estimation du coût médical moyen. C'est une généralisation des méthodes classiques d'analyse de survie. Elle est basée sur l'idée que le coût est accumulé de manière continue dans le temps, à travers un *taux d'accumulation*. Cette approche prend en compte la censure, l'hétérogénéité des coûts médicaux et les risques compétitifs.

Elle reprend l'idée de Fenn *et al.*, 1996 ([9]) de remplacer le temps par le coût dans la fonction de survie classique  $S(t)$  dont l'estimateur est celui de Kaplan-Meier.

Ainsi, le coût moyen théorique qui correspondait à l'aire sous la courbe de la fonction de survie est, dans notre approche multi-états, la somme des aires sous les courbes des différentes probabilités de transition. Par conséquent, là où le coût moyen estimé était l'aire sous la courbe de Kaplan-Meier, nous avons à la place la somme des aires sous les estimateurs d'Aalen-Johansen des probabilités de transition.

A l'origine, la méthode de Fenn *et al.* est biaisée à cause de la violation de l'hypothèse de censure indépendante sur laquelle repose l'estimateur de Kaplan-Meier. Comme ce biais vient du fait que les individus sont rarement homogènes en terme de taux d'accumulation des coûts médicaux même s'ils ont le même risque de décès, une solution est alors de procéder à une "homogénéisation" de ce taux, consistant à séparer les individus en groupes homogènes de sorte que les individus d'un même groupe accumulent les coûts médicaux au même taux.

Une homogénéisation de ce taux à travers les caractéristiques individuelles par un modèle de Cox a déjà été proposé par Fenn *et al.*, 1996 ([9]) mais Etzioni *et al.*, 1999 ([61]) montrent que cette méthode est généralement invalide à cause d'une violation de l'hypothèse de risques proportionnels. Nous nous proposons ici de garder cette bonne idée d'"homogénéisation" du taux d'accumulation des coûts mais avec un modèle multi-états au lieu du modèle de Cox s'était révélé invalide (cf. Etzioni *et al.*, 1999 [61])

Nous considérons, ici, la loi du coût médical  $C$  comme un mélange de lois étiquetées  $C_1, C_2, \dots, C_K$  par les  $K$  types d'événements qui les génèrent. Par exemple, si  $C$  est le coût médical de surveillance après le début d'un traitement, les événements à l'origine du coût  $C$  peuvent alors être classés, à chaque instant, en : survenue d'une toxicité mineure de coût  $C_1$ , survenue d'une toxicité majeure de coût  $C_2$ , survenue toxicité mortelle de coût

$C_3$  et absence de toxicité de coût respectivement de coût  $C_0$ . Le coût médical est alors  $C = C_0 + C_1 + C_2 + C_3$ . Le taux d'accumulation des coûts est le même pour tous les individus d'un même groupe.

Toutefois, l'utilisation de l'estimateur de Kaplan-Meier sur chaque groupe n'est pas toujours valide. En effet, les individus peuvent changer de groupe homogène (donc de taux d'accumulation) au cours du temps, ce qui se traduirait par des mouvements entre les groupes. Pour un groupe, une application de la méthode de Kaplan-Meier supposerait une unique cause de sortie (le décès par exemple), toutes les autres causes de sortie étant assimilées à une censure qui doit être indépendante. Mais cette hypothèse d'indépendance entre le coût au moment du décès et le coût au moment de changement de groupe homogène est rarement satisfaite. Ici, parmi les autres causes de sortie, il y a les mouvements vers les autres groupes homogènes que nous ne pouvons pas confondre avec la censure. Ainsi, l'application successive de l'estimateur de Kaplan-Meier sur les différents sous-groupes est biaisée. Cette inadaptation de l'estimateur de Kaplan-Meier dans l'analyse de coût médical est bien connue dans l'analyse de durée de survie : c'est le contexte des risques compétitifs (voir chapitre 2).

Pour pallier à cette limite, l'approche adoptée en analyse de survie pour traiter les risques compétitifs est l'estimation des fonctions d'incidences cumulées au lieu des fonctions de survie sur les différents sous-groupes. Mais les estimateurs dans le contexte classique de risques compétitifs ne tiennent pas compte de la nature récurrente de certains événements d'intérêt, autrement dit on suppose que les événements d'intérêt peuvent survenir au plus une fois chez le même individu (par exemple, les décès dus à différentes causes). Andersen *et al.*, 1993 ([14]) ont introduit le cadre des processus markoviens inhomogènes qui prend en compte la récurrence d'événements d'intérêt. Les quantités estimées sont alors les probabilités de transition analogues aux incidences cumulées du contexte habituel de risques compétitifs, ou à la fonction de survie du contexte classique d'analyse de survie (un seul événement d'intérêt non récurrent). Les probabilités de transition sont estimées par l'estimateur d'Aalen-Johansen. Toutefois, ce type de problématiques est connu et traité en analyse de survie pour la durée de survie seulement. Nous nous proposons, ici, d'analyser le coût médical de la même manière, simplement en remplaçant la durée de survie par le coût médical.

On peut trouver un cas général d'estimation de toute fonctionnelle en présence de

censure au lieu du seul coût médical dans Huang et Lovato, 1998 ([75]) basé sur les processus marqués.

## 4.2 Modélisation

### Définitions et notations

En analyse de survie classique (chapitre 2), un processus stochastique était vu comme une variable aléatoire évoluant dans le temps. Dans cette section nous remplacerons le temps par le coût total accumulé. Ainsi, le processus stochastique est une famille de variables aléatoires indexées par le coût. Par conséquent, contrairement à d'habitude, le processus est indexé par le coût au lieu du temps. Les quantités définies dans le contexte classique des processus de Markov indexés par le temps comme les intensités de transition  $\alpha_{hj}$ , les intensités de transition cumulées  $A_{hj}$  les processus de comptage intervenant dans leurs estimations  $N_{hj}$  et les probabilités de transition  $P_{hj}$  prennent un autre sens lorsque le coût est substitué au temps. Nous réinterprétons donc ces quantités. Nous ajoutons l'étiquette  $C$  pour désigner chacune de ces quantités lorsqu'il s'agit du processus indexé par le coût. Les nouvelles notations sont donc  $\alpha_{hj}^C$ ,  $A_{hj}^C$ ,  $N_{hj}^C$  et  $P_{hj}^C$  au lieu de  $\alpha_{hj}$ ,  $A_{hj}$ ,  $N_{hj}$  et  $P_{hj}$  respectivement.

Soit  $X = \{X(c), c \in [0, C]\}$  un processus stochastique à "temps" continu (ici le temps est un coût) et à espace d'états fini  $E = \{0, 1, \dots, K\}$  sur  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  où  $X(c)$  est l'état du patient pour un coût accumulé  $c$ . Le processus  $X$  représente les différents états de santé que peut avoir un patient en fonction du coût accumulé.

#### Définition 4.2.1 Réécriture des intensités de transition

Soient les états  $j$  et  $h$  de  $E$  tel que  $h \neq j$  et notons  $C_k$ , les coûts totaux successifs accumulés observés après la survenue du  $k^e$  événement, pour  $k \geq 1$ .

L'intensité de transition du processus  $X$  de l'état  $h$  vers l'état  $j$  notée  $\alpha_{hj}^C$  est définie pour tout  $c \in [0, C]$  par :

$$\alpha_{hj}^C(c) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \sum_{k \geq 1} \frac{\mathbb{P}(c \leq C_k < c + \epsilon, X(C_k) = j | X(c) = h)}{\epsilon}. \quad (4.2.1)$$

Le processus de comptage de la survenue des événements de type  $j$  sachant qu'un événement de type  $h$  est survenu précédemment, noté  $N_{hj}^C = \left(N_{hj}^C(c)\right)_{c \in [0, C]}$ , est donné, pour  $h \neq j$ , par :

$$N_{hj}^C(c) = \sum_{k \geq 1} \mathbb{1}_{\{C_k \leq c, X(C_k) = j, X(C_{k-1}) = h\}}.$$

On peut alors exprimer l'intensité  $\alpha_{hj}^C$  en fonction de  $N_{hj}^C$ . Ainsi, d'après le théorème de Fubini :

$$\alpha_{hj}^C(c) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\mathbb{E} \left[ dN_{hj}^C(c) | X(c-) = h \right]}{\epsilon}$$

où  $dN_{hj}^C(c) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} N_{hj}^C(c + \epsilon) - N_{hj}^C(c)$ .

On voit par conséquent que  $\alpha_{hj}^C(c)$  correspond au nombre moyen de sauts d'un état  $h$  vers un état  $j$  effectués par un patient si le coût total accumulé  $c$  varie d'une très petite quantité  $\epsilon$  (variation du coût sur  $[c, c + \epsilon[$ ).

**Définition 4.2.2** *Réécriture des intensités de transition cumulées*

Les intensités de transition cumulées correspondant à  $\alpha_{hj}^C$  pour  $h, j \in E$  et  $h \neq j$ , notées  $A_{hj}^C$ , sont données pour tout  $c \in [0, \mathcal{C}]$  par :

$$A_{hj}^C(c) = \int_0^c \alpha_{hj}^C(u) du \quad \text{pour } h \neq j \quad \text{et} \quad A_{hh}(c) = - \sum_{j:j \neq h} A_{hj}(c). \quad (4.2.2)$$

$A_{hj}^C(c)$  s'interprète comme le nombre moyen de sauts d'un état  $h$  vers un état  $j$  effectués par un patient pour un coût total accumulé s'élevant à  $c$ .

On note  $A^C = (A_{hj}^C)_{h,j \in E}$  la matrice des intensités de transition cumulées.

**Définition 4.2.3** *Réécriture des probabilités de transition*

Soient  $X = (X(u))_{u \in [0, \mathcal{C}]}$  un processus markovien de sauts à valeurs dans  $E$ , représentant les états de santé d'un patient en fonction du coût médical accumulé,  $b, c \in [0, \mathcal{C}]$  avec  $b \leq c$ , deux coûts totaux accumulés pour un patient et  $h, j \in E$  deux états du processus. Pour un individu se trouvant dans l'état  $h$  lorsque le coût total accumulé est  $b$ , la probabilité qu'il se trouve dans l'état  $j$  pour un coût total accumulé  $c$  est la probabilité de transition du processus  $X = (X(c))_{c \in [0, \mathcal{C}]}$ . Elle est notée  $P_{hj}(b, c)$  et est donnée par :

$$P_{hj}(b, c) = \mathbb{P}(X(c) = j | X(b) = h). \quad (4.2.3)$$

**Coûts moyens accumulés**

Notons :  $E_A$ , l'ensemble des états absorbants de  $E$  ;  $E_T$ , l'ensemble des états transients de  $E$ . On a :  $E = E_T \cup E_A$ . Fixons  $\mathcal{C} \in \mathbb{R}_+$ , le coût total maximal. Pour tout  $h \in E_T, j \in E$ , le coût moyen accumulé généré par les transitions de  $h$  vers  $j$  sur l'intervalle  $[0, \mathcal{C}]$ , noté  $\mu_{hj}$  est donné :

$$\begin{aligned} \mu_{hj} &= \int_0^{+\infty} P_{hj}^C(c) dc \\ &= \int_0^{\mathcal{C}} P_{hj}^C(0, c) dc. \end{aligned} \quad (4.2.4)$$

Cette équation généralise l'équation (3.2.4) au contexte multi-états car la fonction  $S^C$  (la probabilité de survie en fonction du coût) de l'équation (3.2.4) est remplacée par  $P_{hj}^C$  (la probabilité de transition de l'état  $h$  vers l'état  $j$  en fonction du coût). En particulier, lorsqu'il n'y a que deux états dans le modèle multi-états, 0 : vivant et 1 : décédé, les fonctions  $P_{00}^C$  et  $S^C$  sont égales.

Le coût moyen total accumulé généré par toutes les transitions, correspondant au coût médical moyen des sections précédentes,  $\mu$  est alors donné par :

$$\mu = \sum_{h \in E_T} \sum_{j \in E} \mathbb{P}^C(X(0) = h) \mu_{hj}. \quad (4.2.5)$$

Ces deux équations (4.2.4) et (4.2.5) permettront de déduire un estimateur naturel de  $\mu$ . C'est ce qui est fait dans la section suivante.

### 4.3 Estimation

Les estimations des intensités et des probabilités de transition se font de la manière que dans la section précédente. Ce sont les estimateurs d'Aalen-Johansen où le temps est remplacé par le coût total accumulé. Pour cela, considérons un échantillon  $\{X_i(C_{k,i}), C_{k,i}, k \geq 1\}$  pour  $i = 1, \dots, n$  d'un processus  $X$  à espace d'état fini,  $E = \{1, \dots, K\}$ , la variable aléatoire  $X_i(C_{k,i})$  représente l'état de l'individu  $i$  pour un coût accumulé  $C_{k,i}$  et des coûts accumulés successifs pour  $i = 1, \dots, n$ , la variable aléatoire  $C_{k,i}$  désigne le coût total accumulé au  $k^e$  saut de processus observé  $X_i(\cdot)$  pour l'individu  $i$ .

On calcule alors pour chaque individu  $i$  les quantités suivantes :

- le processus  $N_{hj,i}^C(\cdot)$ , tel que  $N_{hj,i}^C(c)$  compte pour l'individu  $i$  le nombre de transitions de l'état  $h$  vers l'état  $j$  se produisant dans l'intervalle  $[0, c]$  ;
- le processus  $Y_{h,i}^C(\cdot)$ , tel que  $Y_{h,i}^C(c)$  indique si l'individu  $i$  est exposé au risque de transition à l'instant où le coût total accumulé s'élève à  $c$ .

On calcule les processus agrégés  $\bar{N}_{hj}^C$  qui comptent le nombre total de transition de  $h$  vers  $j$  pour tous les individus et les processus  $\bar{Y}_h^C$  qui comptent le nombre total d'individus se trouvant dans l'état  $h$ . Ces deux types de processus sont définis pour tout  $c \in [0, \mathcal{C}]$  par :

- $\bar{N}_{hj}^C(c) = \sum_{i=1}^n N_{hj,i}^C(c)$ , pour  $h, j \in E$  et  $h \neq j$  ;
- $\bar{Y}_h^C(c) = \sum_{i=1}^n Y_{h,i}^C(c)$  pour  $h, j \in E$ .

### 4.3.1 Estimateurs

#### Estimation de la matrice des intensités de transition en fonction du coût accumulé

Un estimateur de la matrice des intensités de transition cumulées  $A^C$ , noté  $\hat{A}^C$ , équivalent à celui d'Aalen où le temps est remplacé par le coût, est alors donné par :

$$\hat{A}_{hj}^C(c) = \begin{cases} \int_0^c \frac{d\bar{N}_{hj}^C(u)}{\bar{Y}_h^C(u)} & \text{si } h \neq j \\ \hat{A}_{hh}^C(c) = - \sum_{j:j \neq h} \hat{A}_{hj}^C(c) & \text{si } h = j \end{cases} \quad (4.3.6)$$

#### Estimation de la matrice des probabilités de transition en fonction du coût accumulé

Nous proposons d'estimer les probabilités de transition  $P_{hj}^C(c)$  par  $\hat{P}_{hj}^C(c)$ . L'estimateur de la matrice des probabilités de transition  $P^C$ , noté  $\hat{P}^C$ , est déduit de  $\hat{A}^C$  de la même manière que l'estimateur d'Aalen-Johansen est déduit de  $\hat{A}$  à l'aide du produit intégral. Ainsi, on a :

$$\hat{P}^C(b, c) = \prod_{u \in ]b, c]} \left( \mathbb{I}_{d_K} + d\hat{A}^C(u) \right) \quad (4.3.7)$$

#### Estimation du coût moyen

Pour tout  $h \in E_T$  et  $j \in E$ , l'estimateur du coût moyen accumulé généré par les transitions de  $h$  vers  $j$ ,  $\mu_{hj}$ , est obtenu en remplaçant la probabilité de transition  $P_{hj}^C(c)$  par son estimateur donné par la relation (4.3.7). L'estimateur obtenu, noté  $\hat{\mu}_{hj}$ , est donné par :

$$\hat{\mu}_{hj} = \int_0^c \hat{P}_{hj}^C(0, c) dc. \quad (4.3.8)$$

En pratique, cette intégrale est constituée de sauts, les coûts  $c \in [0, \mathcal{C}]$  correspondent aux coûts successifs accumulés  $C_{k,i}$  où  $0 < C_{k,i} \leq \mathcal{C}$  pour  $1 \leq i \leq n$  et  $k \geq 1$  ordonnés pour l'ensemble des  $n$  patients et  $C_{0,i} = 0$  pour tout  $i$ . Ainsi l'équation 4.3.8 devient :

$$\hat{\mu}_{hj} = \sum_{\{k,i:C_{k,i} \leq \mathcal{C}\}} \hat{P}_{hj}^C(0, C_{k,i}) \Delta C_{k,i}. \quad (4.3.9)$$

où  $\Delta C_{k,i} = C_{k,i} - C_{k-1,i}$ . Pour  $h \in E_T$  et  $j \in E$ , si l'on remplace  $\mu_{hj}$  par son estimateur  $\hat{\mu}_{hj}$  dans l'équation (4.2.5) et  $\mathbb{P}(X(0) = h)$  par son estimateur naturel (la fréquence empirique des individus présents dans l'état  $h$  à l'instant initial), on obtient un estimateur de  $\mu$ , que nous notons  $\hat{\mu}_{total}$ , donné par :

$$\hat{\mu}_{total} = \sum_{h \in E_T} \sum_{j \in E} \frac{\bar{Y}_h(0)}{n} \hat{\mu}_{hj}. \quad (4.3.10)$$



### Cas particulier : $c = c(t)$

Dans le cas particulier où l'on suppose que le coût total accumulé est une fonction explicite du temps, ( $c = c(t)$ ), on peut garder le processus classique indexé par le temps. En effet, on passe du processus indexé par le temps au processus indexé par le coût par une simple composition de fonctions de sorte que les individus se trouvant dans le même état de santé à un instant donné évoluant vers un même état de santé accumulent le coût au même taux, et par conséquent ils accumulent le même coût pour une même durée.

Soit  $C(t)$  le coût accumulé sur  $[0, t]$ ,  $X = (X(t))_{t \in [0, \mathcal{T}]}$  le processus stochastique des états de santé. Si on remplace  $t$  par  $c(t)$  pour  $t \in [0, \mathcal{T}]$  dans l'expression de l'intensité de transition, il s'agit d'un simple changement d'échelle, comme si on changeait d'unité de temps (par exemple, passer d'années en jours). L'équation suivante :

$$\alpha_{hj}^C(c(t))c'(t) = \alpha_{hj}(t), \quad (4.3.11)$$

où  $c'(t)$  est le taux d'accumulation (la dérivée au temps de  $c(t)$ ), établit une relation entre les intensités de transition  $\alpha_{hj}$  du processus évoluant dans le temps et les intensités de transition  $\alpha_{hj}^C$  du processus indexé par le coût pour  $h, j \in E$  et  $h \neq j$ . Lorsque le taux  $c'(t)$  n'est pas connu, on peut l'estimer à partir de son expression de l'expression (??). Ce qui implique pour  $c'(t) \neq 0$  :

$$\alpha_{hj}^C(c(t)) = \frac{\alpha_{hj}(t)}{c'(t)} \quad (4.3.12)$$

Pour un modèle classique à deux états vivant-décédé (0 : vivant, 1 : décédé),  $\alpha_{01}^C(c(t)) = \frac{\alpha_{01}(t)}{c'(t)}$ ,  $\alpha_{01}$  correspond à la fonction de risque  $h$ . Ainsi, on a :  $h^C(c(t)) = \frac{h(t)}{c'(t)}$ , qui correspond aussi à la relation établit par Fenn et al.

### 4.3.2 Propriétés

La première des trois propositions qui suivent est un résultat connu lorsque la variable d'intérêt est le temps. Grâce à l'homogénéisation, il suffit que l'hypothèse d'indépendance entre le coût médical accumulé sur la durée de survie et le coût médical accumulé sur la durée de censure soit satisfaite pour qu'on puisse remplacer la durée par le coût médical. En conséquence, les résultats obtenus en analyse de durées de survie restent également valides en analyse de coûts médicaux. Ainsi, ici, nous reprenons un résultat connu en analyse de durées de survie et nous envoyons aux références de ses démonstrations dans le contexte de ces durées.

**Proposition 4.3.1** *Si  $C_i^*$  est borné, pour tout  $i = 1, \dots, n$  et pour tout  $c \geq 0$ ,  $\mathbb{P}(\bar{Y}_h^C(c) = 0) = 0$ , alors :*

1. L'estimateur  $\hat{P}_{hj}^C$  est sans biais.
2. L'estimateur  $\hat{P}_{hj}^C$  est uniformément consistant.
3. L'estimateur  $\hat{P}_{hj}^C$  est asymptotiquement normal.

**Preuve** On trouve les démonstrations de cette proposition dans l'ouvrage de référence Andersen *et al.*, 1993 [14], aux pages 197 ; 289-290 et 317-321.

**Proposition 4.3.2** *Dans les mêmes conditions que la proposition 4.3.1, on a :*

1. L'estimateur  $\hat{\mu}_{hj}$  est sans biais.
2. L'estimateur  $\hat{\mu}_{hj}$  est consistant.
3. L'estimateur  $\hat{\mu}_{hj}$  est asymptotiquement normal.

**Preuve** D'après les équations (4.2.4) et (4.3.8), on a :

$$\begin{aligned}\hat{\mu}_{hj} - \mu_{hj} &= \int_0^C \hat{P}_{hj}^C(0, c) dc - \int_0^C P_{hj}^C(0, c) dc \\ &= \int_0^C \left( \hat{P}_{hj}^C(0, c) - P_{hj}^C(0, c) \right) dc\end{aligned}$$

1°) En passant aux espérances mathématiques, on obtient :

$$\begin{aligned}\mathbb{E}(\hat{\mu}_{hj} - \mu_{hj}) &= \mathbb{E} \left[ \int_0^C \left( \hat{P}_{hj}^C(0, c) - P_{hj}^C(0, c) \right) dc \right] \\ &= \int_0^C \mathbb{E} \left( \hat{P}_{hj}^C(0, c) - P_{hj}^C(0, c) \right) dc \quad \text{d'après le théorème de Fubini} \\ &= 0 \quad \text{d'après la première proposition de (4.3.1).(c.q.f.d.)}\end{aligned}$$

2° et 3°. Pour démontrer les deux autres points, on recourt à un outil appelé « delta-méthode » donné en pages 110-111 de l'ouvrage d'Andersen *et al.*, 1993 [14].

Pour cela, il faut noter que l'on peut exprimer  $\mu_{hj}$  comme une fonctionnelle différentiable de  $P_{hj}^C$ , notée  $\Phi$  donnée par : pour toute fonction  $f$  de  $\mathbb{R}_+$  dans  $\mathbb{R}_+$ ,  $\Phi(f(\cdot)) = \int_0^{\cdot} f(x) dx$ . On a alors, par définition,  $\mu_{hj} = \Phi(P_{hj}^C(0, \mathcal{C}))$  et  $\hat{\mu}_{hj} = \Phi(\hat{P}_{hj}^C(0, \mathcal{C}))$ .

Ainsi, l'idée du théorème II.8.1, page 111 relatif à la « delta-méthode » d'Andersen *et al.*, 1993 [14] est de dire que,

si  $\sqrt{n} \left( \hat{P}_{hj}^C(0, \cdot) - P_{hj}^C(0, \cdot) \right)$  converge faiblement vers un processus  $V$  connu alors  $\sqrt{n} \left( \Phi(\hat{P}_{hj}^C(0, \cdot)) - \Phi(P_{hj}^C(0, \cdot)) \right)$  converge faiblement vers le processus  $d\Phi \left( P_{hj}^C(0, \cdot) \right) V$  où  $d\Phi \left( P_{hj}^C(0, \cdot) \right)$  est la dérivée de  $\Phi$  en  $P_{hj}^C(0, \cdot)$ .

Or d'après la normalité asymptotique de la proposition (4.3.1), on sait que  $\sqrt{n} \left( \hat{P}_{hj}^C(0, \cdot) - P_{hj}^C(0, \cdot) \right)$  converge faiblement vers la martingale gaussienne centrée  $U$ . Par conséquent, d'après le théorème II.8.1, page 111 d'Andersen et al., 1993 [14],  $\sqrt{n} \left( \Phi(\hat{P}_{hj}^C(0, \cdot)) - \Phi(P_{hj}^C(0, \cdot)) \right)$  converge faiblement vers la martingale gaussienne centrée  $P_{hj}^C(0, \cdot)U$ .

En particulier la suite de variables aléatoires  $\hat{\mu}_{hj} - \mu_{hj}$  converge vers la loi normale  $\mathcal{N}(0, \theta)$  où  $\theta = P_{hj}^C(0, \mathcal{C})^2 \text{var}(U)$ . D'où les résultats des points 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> précédents (c.q.f.d.).

La proposition suivante énonce finalement les propriétés de l'estimateur du coût médical accumulé que nous proposons dans ce chapitre et ses démonstrations résultent directement de la proposition (4.3.2) et de la loi faible des grands nombres.

**Théorème 4.3.3** *Dans les mêmes conditions que la proposition (4.3.1), on a :*

1. *L'estimateur  $\hat{\mu}_{total}$  est sans biais.*
2. *L'estimateur  $\hat{\mu}_{total}$  est consistant.*
3. *L'estimateur  $\hat{\mu}_{total}$  est asymptotiquement normal.*

**Preuve :** D'après la loi faible des grands nombres,  $\frac{\bar{Y}_h(0)}{n}$  converge en probabilité vers  $P_h(0)$  et d'après la deuxième propriété de la proposition (4.3.2) ( $\hat{\mu}_{hj}$  est consistante pour  $h, j \in E_T$ ), on obtient alors la consistance et la normalité asymptotique de  $\hat{\mu}_{total}$ .

## 4.4 Exemple sur les données réelles

### 4.4.1 Description du modèle

Nous utilisons les données recueillies et le modèle multi-états de l'étude présentée dans la section 6 du chapitre 1 pour illustrer la méthodologie et les différents points discutés précédemment.

La figure 1.2 donne le graphe de transitions de ce processus.

Nous donnons les correspondances des notations mathématiques définissant notre estimateur et les champs et lignes de table des données :

- $\mathcal{C} = 10911 \text{ €}$  : coût maximal. Donc l'intervalle d'étude  $I = [0, 10911\text{€}]$ .
- $i$  est l'indice du patient  $i = 1, \dots, n$  où  $n = 1742$
- $\{X_i, \text{ pour } i = 1, \dots, n\} = ETAT$
- $C_{k,i}$  est tel que  $\{C_{k,i} - C_{k-1,i}, \text{ pour } i = 1, \dots, n\} = COUT_{T2A}$

| Numéro | $i$ | $X(.)$ | $C_k$ (€) | CHT |
|--------|-----|--------|-----------|-----|
| 1      | 1   | 0      | 0         | A   |
| 2      | 1   | 2      | 1032      | A   |
| 3      | 1   | 1      | 1032      | A   |
| 4      | 2   | 1      | 0         | B   |
| 5      | 2   | 3      | 5455      | B   |
| 6      | 2   | 4      | 5455      | B   |
| 7      | 3   | 0      | 0         | B   |
| 8      | 3   | 0      | 0         | B   |
| 9      | 3   | 1      | 0         | B   |
| 10     | 3   | 0      | 0         | B   |

TABLE 4.1 – Données extraites pour trois patients parmi 1742

Une transformation du tableau 1.3 pour retrouver les notations de ce chapitre produit le tableau 4.1. Avec les notations de ce chapitre, le tableau 4.1 pour trois les patients indiquées se lit comme suit :

- Le patient 1 : la première ligne de ce tableau indique qu’il se trouve dans l’état 0 (en colonne notée  $X(.)$ ) pour un coût de 0 € (colonne notée  $C_k$ ). La deuxième ligne montre l’évolution de ce même patient vers l’état 2 pour un coût accumulé de 1032 €, soit  $X_1(1032) = 2$ .
- Le patient 2 : la ligne 4 donne l’état initial. Une toxicité importante entraînant une report de cure a généré un coût de 5455 € :  $X_2(5455) = 3$  (ligne 5). Enfin on observe le décès dû à une toxicité de ce patient :  $X_2(5455) = 4$  (ligne 6).
- Le patient 3 a eu une toxicité mineure au seul instant autrement dit  $X_3(0) = 1$  (ligne 9).

On rappelle que la colonne notée désigne la population.

#### 4.4.2 Estimation

Nous estimons le coût total moyen sur les deux populations. Pour cela, dans un premier temps, les fréquences des transitions observées sont calculées et les probabilités de transition  $P_{hj}^C(c)$  pour  $h, j \in E$  et  $c > 0$ , sont estimées à partir l’équation (4.3.7). Dans un second temps, pour  $h \in \{E_0, E_1, E_2, E_3\}$  et  $j \in \{E_0, E_1, E_2, E_3, E_4, E_5\}$ , les coûts moyens accumulés générés par les transitions des états  $h$  vers les états  $j$ ,  $\mu_{hj}$  sont estimés selon

| Coût (en €) | État $E_0$ | État $E_1$ | État $E_2$ | État $E_3$ | Total |
|-------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| 0           | 886        | 0          | 0          | 0          | 886   |
| 1032        | 48         | 10         | 4          | 1          | 63    |
| 1542        | 26         | 8          | 2          | 0          | 36    |
| 2065        | 26         | 4          | 1          | 0          | 31    |
| 2562        | 6          | 1          | 3          | 0          | 10    |
| 4105        | 6          | 1          | 3          | 0          | 10    |
| 5124        | 5          | 1          | 3          | 0          | 9     |
| 5455        | 0          | 0          | 1          | 0          | 1     |
| 6488        | 0          | 0          | 1          | 0          | 1     |
| 10911       | 0          | 0          | 1          | 0          | 1     |

TABLE 4.2 – Effectifs observés dans les états en fonction du coût total accumulé pour les patients de la population B

l'équation (4.3.9). Finalement, le coût moyen accumulé est calculé à partir de l'équation (4.3.10).

### 4.4.3 Résultats

Le tableau 4.2 montre l'évolution des nombres de patients observés dans les différents états en fonction du médical accumulé. Ainsi, un total de 63 patients ont atteint un coût accumulé de 1032 €, 48 de ces patients ayant déjà accumulé un coût de 1032 € se trouvent dans l'état d'absence de toxicité ( $E_0$ ), 10 sont dans l'état de toxicité mineure ( $E_1$ ), 4 ont une toxicité majeure ( $E_2$ ) et 1 seul est en arrêt de traitement à cause d'une toxicité ( $E_3$ ). Pour un coût accumulé de 5455 €, un seul patient est observé et il se trouve dans l'état de toxicité majeure ( $E_2$ ). Il en est même pour le coût accumulé de 6488€ et de 10911€, le patient se trouve dans l'état  $E_2$ .

Si un coût médical constant était associé à chaque état, ces fréquences des états permettraient de déterminer le coût moyen, ce qui montre un premier intérêt de l'approche multi-états.

Une estimation des probabilités de transition du processus par ces statistiques de base (fréquences empiriques des transitions et des états) est biaisée à cause de la censure de la même façon que l'estimation de la fonction de survie par la fréquence empirique des survivants est biaisée à cause de la censure.

**Estimation des matrices de transition en fonction du coût médical accumulé :**

Comme dans ce chapitre, les matrices de probabilités de transition ne sont que des quantités intermédiaires pour estimer le coût médical accumulé, nous avons choisi de présenter seulement celles relatives à la population de patients traités non dépistés (population B).

Pour toutes les valeurs observées du coût médical accumulé (correspondant aussi à des instants de survenues d'événements), la matrice des probabilités de transition est estimée par l'estimateur d'Aalen-Johansen de la relation (4.3.6). Ainsi, les valeurs successives observées du coût médical accumulé sont : 1032, 1542, 2562, 4105, 5455, 6488, 10911. Par exemple, l'estimation de la matrice de transition pour la première valeur du coût, à 1032 € la première valeur observée,  $P^C(0, 1032)$  est :

$$\hat{P}^C(0, 1032) = \begin{pmatrix} 0,3886 & 0,3628 & 0,2352 & 0,0087 & 0 & 0,0045 \\ 0,2647 & 0,4763 & 0,2506 & 0,0055 & 0 & 0,0026 \\ 0,1614 & 0,3006 & 0,5379 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (4.4.13)$$

L'élément  $\hat{P}_{02}^C(0, 1032)$  (ligne 1, colonne 3) de cette matrice s'interprète comme suit : sachant qu'un patient quelconque se trouve dans l'état  $E_0$  (absence de toxicité) pour un coût médical accumulé de 0 €, la probabilité qu'il se trouve dans l'état  $E_2$  (toxicité majeure) après un coût médical accumulé de 1032 € est 0,2352.

Au lieu d'une forme matricielle, nous avons choisi de regrouper dans le tableau 4.3 les premières colonnes des matrices de transition aux différentes valeurs observées du coût médical accumulé. Ce tableau correspond aux probabilités de transition dont l'état de départ est  $E_0$  en fonction du coût médical accumulé. De même les tableaux 4.4 et 4.5 présentent les probabilités de transition en fonction du coût pour les états de départ  $E_1$  et  $E_2$ , respectivement. Le tableau 4.4 contient donc les deuxièmes lignes des matrices de transition pour les différentes valeurs de coût médical et le tableau 4.5 est composé de leurs troisièmes lignes.

Les fréquences des séjours dans l'état  $E_3$  sont très petites comme on peut le voir dans le tableau 4.2, les probabilités de transitions partant de l'état  $E_3$  sont presque nulles, elles sont omises ici.

| Coût c (en €) | $\hat{P}_{00}(0, c)$ | $\hat{P}_{01}(0, c)$ | $\hat{P}_{02}(0, c)$ | $\hat{P}_{03}(0, c)$ | $\hat{P}_{04}(0, c)$ | $\hat{P}_{05}(0, c)$ |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1032          | 0,3886               | 0,3628               | 0,2352               | 0,0087               | 0                    | 0,0045               |
| 1542          | 0,4059               | 0,3285               | 0,2610               | 0                    | 0                    | 0,0045               |
| 2562          | 0,5077               | 0,2272               | 0,2348               | 0,0255               | 0                    | 0,0045               |
| 4105          | 0,5077               | 0,2664               | 0,1956               | 0,0255               | 0                    | 0,0045               |
| 5455          | 0,2103               | 0,2120               | 0,5114               | 0,0256               | 0,0363               | 0,0045               |
| 6488          | 0,2103               | 0,2759               | 0,3835               | 0,0895               | 0,0363               | 0,0045               |
| 10911         | 0,2103               | 0,4037               | 0,2556               | 0,0894               | 0,0362               | 0,0045               |

TABLE 4.3 – Valeurs estimées des probabilités de transition en fonction du coût total accumulé selon l'estimateur d'Aalen-Johansen sachant que l'état de départ est l'état  $E_0$ .

| Coût c (en €) | $\hat{P}_{10}(0, c)$ | $\hat{P}_{11}(0, c)$ | $\hat{P}_{12}(0, c)$ | $\hat{P}_{13}(0, c)$ | $\hat{P}_{14}(0, c)$ | $\hat{P}_{15}(0, c)$ |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1032          | 0,2647               | 0,4763               | 0,2506               | 0,0055               | 0                    | 0,0026               |
| 1542          | 0,3008               | 0,4243               | 0,2721               | 0                    | 0                    | 0,0026               |
| 2562          | 0,4851               | 0,2324               | 0,2601               | 0,0195               | 0                    | 0,0026               |
| 4105          | 0,4851               | 0,2758               | 0,2167               | 0,0195               | 0                    | 0,0026               |
| 5455          | 0,2109               | 0,2139               | 0,5183               | 0,0195               | 0,0347               | 0,0027               |
| 6488          | 0,2109               | 0,2787               | 0,3887               | 0,0843               | 0,0347               | 0,0027               |
| 10911         | 0,2108               | 0,4082               | 0,2591               | 0,0843               | 0,0346               | 0,0026               |

TABLE 4.4 – Valeurs estimées des probabilités de transition en fonction du coût total accumulé selon l'estimateur d'Aalen-Johansen sachant que l'état de départ est l'état  $E_1$

**Homogénéisation :** Si l'on fait l'hypothèse que le processus est markovien et homogène, une estimation de sa matrice des intensités  $\alpha^C$  définie par la relation (2.4.28) est donnée par :

$$\hat{\alpha}^C = \begin{pmatrix} -395,8 & 364 & 21,82 & 1,45 & 0,36 & 1,1 \\ 454,40 & -459,26 & 4,72 & 0 & 0 & 0,13 \\ 145,70 & 106,10 & -255,115 & 3,315 & 0 & 0 \\ 291,4 & 0 & 0 & -291,4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Cette estimation de  $\alpha^C$  a été faite de façon paramétrique, elle est basée sur la méthode du maximum de vraisemblance (voir Kalbfleisch and Lawless, 1985 [76] ; Kay, 1986 [77], Gentleman *et al.*, 1994 [78]). Elle est implémentée sous R dans bibliothèque *msm* [79].

**Interprétation de  $\alpha^C$  :** Les éléments de la matrice  $\alpha^C$  s'interprètent comme les nombres moyens de transition par unité de coût ; ainsi, l'élément  $\alpha_{hj}^C$  correspond au nombre moyen de sauts de l'état  $E_h$  vers  $E_j$  par  $e$  dépensé. Les éléments diagonaux représentent les nombres moyens d'arrivée dans les états, par unité de coût. Ce qui explique les valeurs négatives ; en effet, les sommes des éléments de ligne d'une matrice d'intensité de transition doivent être

| Coût c (en €) | $\hat{P}_{20}(0, c)$ | $\hat{P}_{21}(0, c)$ | $\hat{P}_{22}(0, c)$ | $\hat{P}_{23}(0, c)$ | $\hat{P}_{24}(0, c)$ | $\hat{P}_{25}(0, c)$ |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1032          | 0,1614               | 0,3006               | 0,5379               | 0                    | 0                    | 0                    |
| 1542          | 0,2313               | 0,2995               | 0,4690               | 0                    | 0                    | 0                    |
| 2562          | 0,4912               | 0,2408               | 0,2514               | 0,0164               | 0                    | 0                    |
| 4105          | 0,4912               | 0,2827               | 0,2095               | 0,0164               | 0                    | 0                    |
| 5455          | 0,2102               | 0,2149               | 0,5233               | 0,0164               | 0,0351               | 0                    |
| 6488          | 0,2102               | 0,2803               | 0,3925               | 0,0819               | 0,0351               | 0                    |
| 10911         | 0,2102               | 0,4111               | 0,2616               | 0,0818               | 0,0350               | 0                    |

TABLE 4.5 – Valeurs estimées des probabilités de transition en fonction du coût total accumulé selon l’estimateur d’Aalen-Johansen sachant que l’état de départ est l’état  $E_2$ .

| Bras | $\hat{\mu}_{00}$ | $\hat{\mu}_{01}$ | $\hat{\mu}_{02}$ | $\hat{\mu}_{03}$ | $\hat{\mu}_{04}$ | $\hat{\mu}_{05}$ | $\hat{\mu}_{total}$ |
|------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------|
| A    | 23,26 €          | 0 €              | 5,14 €           | 0 €              | 0                | 0                | 28,40€              |
| B    | 105,80 €         | 22 €             | 23,30 €          | 1,20 €           | 6,15 €           | 0                | 158,45 €            |

A : population dépistée, B : population non dépistée.

TABLE 4.6 – Coûts totaux moyens accumulés estimés selon la population

nulles. Tous les éléments d’une ligne représentant les arrivées à un état absorbant doivent être nuls.

La matrice de probabilités de transition associée à  $\hat{\alpha}^C$  pour un coût médical accumulé de 1032 € est :

$$\hat{P}^C(0, 1032) = \begin{pmatrix} 0,5213 & 0,4255 & 0,0531 & 0 & 0 & 0 \\ 0,5213 & 0,4255 & 0,0531 & 0 & 0 & 0 \\ 0,5213 & 0,4255 & 0,0531 & 0 & 0 & 0 \\ 0,1428 & 0 & 0 & 0,8571 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Cette matrice est différente de l’estimation donnée par l’équation 4.4.13 de la même quantité par l’estimateur d’Aalen-Johansen où le processus est supposé inhomogène.

**Coûts totaux moyens accumulés dans les états** Le tableau 4.6 rapporte les coûts médicaux moyens estimés accumulés jusqu’à la survenue de censure ou d’un événement d’arrêt (c’est-à-dire une transition vers un état absorbant, décès ou progression) pour les deux groupes de traitement. Toutes se trouvant dans l’état  $E_0$  à l’instant initial, de coût nul, seuls les coûts moyens de transitions à partir de l’état 1,  $\hat{\mu}_{0j}$  (pour  $j \in \{0, 1, 2, 3, 4, 5\}$ ) existent.



Pour chacun des types de transition de  $E_0$  vers  $E_j$  (pour  $j \in \{0, 1, 2, 3, 4, 5\}$ ), le coût moyen de transition estimé  $\hat{\mu}_{0j}$  dans la population B est supérieur ou égal à celui estimé dans la population A. Par conséquent, le coût médical total moyen est de  $\hat{\mu}_{total} = 28,40 \text{ €}$  pour la population A contre  $\hat{\mu}_{total} = 158,45 \text{ €}$  pour la population B selon l'approche que nous proposons dans ce chapitre (dernière colonne du tableau 4.6).

## 4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté notre premier estimateur du coût médical moyen. Nous avons considéré la population des patients à chaque instant comme un mélange de groupes homogènes identifiés par des étiquettes où les patients accumulent le coût de façon continue. Chaque patient se déplace d'un groupe homogène à l'autre au cours du temps, ce qui correspond à des changements des taux d'accumulation de coûts. Les coûts médicaux moyens accumulés par l'ensemble des séjours dans chacun des groupes homogènes sont calculés puis agrégés en un seul coût correspondant au coût médical moyen accumulé. Nous avons modélisé le processus d'accumulation des coûts par un processus multi-états (processus stochastique en temps continu et à espace d'états fini) où l'espace des états est constitué des différents groupes homogènes.

Si les individus se trouvant dans un même état sont homogènes en termes de coûts accumulés pendant leur séjour dans l'état alors on peut remplacer la durée par le coût accumulé dans les probabilités de transition qui deviennent alors des fonctions de coût.

Les probabilités de transition sont estimées par l'estimateur d'Aalen-Johansen qui est une généralisation de l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie dans le contexte de plusieurs événements d'intérêt compétitifs, et éventuellement récurrents.

La somme des aires sous les courbes des estimateurs d'Aalen-Johansen des probabilités de transition est un estimateur alternatif du coût médical moyen accumulé sur la durée de survie dans le contexte de coûts médicaux censurés avec plusieurs causes de sortie.

Cet estimateur est sans biais, consistant et asymptotiquement normal. Toutefois, son application requiert une variable indiquant les événements à l'origine des coûts médicaux et des échantillons d'effectifs plus importants dans la mesure où plusieurs estimations intermédiaires sont faites sur des sous-populations.

# Chapitre 5

## Estimateur basé sur le coût médical généré par les survenues d'événements cliniques

### Sommaire

---

|            |                                               |            |
|------------|-----------------------------------------------|------------|
| <b>5.1</b> | <b>Introduction</b>                           | <b>122</b> |
| 5.1.1      | Modèle Multi-états                            | 124        |
| <b>5.2</b> | <b>Quantités d'intérêt</b>                    | <b>126</b> |
| 5.2.1      | Définitions et notations                      | 126        |
| 5.2.2      | Coûts médicaux moyens                         | 127        |
| <b>5.3</b> | <b>Estimations</b>                            | <b>128</b> |
| 5.3.1      | Observations                                  | 128        |
| 5.3.2      | Estimateurs                                   | 129        |
| 5.3.3      | Propriétés                                    | 131        |
| <b>5.4</b> | <b>Exemple sur les données réelles</b>        | <b>134</b> |
| 5.4.1      | Probabilités de transition                    | 135        |
| 5.4.2      | Probabilités d'états ou prévalences des états | 138        |
| 5.4.3      | Coût total moyen accumulé par patient         | 140        |
| <b>5.5</b> | <b>Conclusions</b>                            | <b>144</b> |

---

## 5.1 Introduction

Nous avons déjà proposé une première approche multi-état dans le chapitre 4. Dans le cadre d'un modèle multi-états habituel, cette approche consistait à remplacer les temps de survenue des événements chez un patient par les coûts accumulés pendant ces temps générés par les événements survenus.

Le but de ce chapitre est de présenter une seconde approche d'estimation du coût médical moyen que nous proposons. Tout comme les méthodes actuelles (Lin *et al.*, Zhao *et al.*, Bang *et al.*), cette seconde approche combine les méthodes naïves (moyennes empiriques) et les méthodes d'analyses de données censurées. Cette approche peut être vue comme une généralisation des méthodes actuelles.

En effet, les estimateurs du coût moyen médical issus des méthodes actuelles peuvent être assimilables à l'observation sur deux processus stochastiques : le processus d'accumulation des coûts dans le temps et le processus de comptage du décès. Mais, dans les différentes présentations qui en sont faites par leurs auteurs, ils sont assimilés au seul processus d'accumulation de coûts arrêté par le décès. Nous nous intéressons, ici, aux processus à l'origine des coûts au lieu du seul processus des coûts ; par exemple dans le cas d'un patient sous traitement chimiothérapeutique, les effets indésirables génèrent des coûts. Nous étudions donc le processus de comptage des effets secondaires au lieu du processus des coûts.

Comme, il existe plusieurs types d'événements à l'origine des coûts, nous associons, à chaque type d'événement, un processus du coût spécifique qu'il génère. Ces différents types d'événements sont, en général, mutuellement exclusifs et récurrents. De plus, les processus de comptage multivariés des différents types d'événements à l'origine des coûts sont terminés par des *événements de sortie* comme les différentes causes de décès. Ainsi, on se trouve face à un processus de comptage multivarié. Dans les méthodes actuelles, là où il y avait un conditionnement par rapport au seul décès, qui fait intervenir la fonction de survie classique, nous avons à la place, dans notre contexte, plusieurs autres événements compétitifs en plus du décès, d'où la nécessité de recourir à une forme qui généralise la fonction de survie. Par conséquent, au lieu de l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie, nous choisissons un estimateur qui étend celui-ci.

En fait, nous représentons l'histoire d'un patient par un modèle multi-états, c'est-à-

dire l'évolution de la maladie en fonction des issues du traitement est décomposée en une séquence d'états de santé correspondant à des survenues ou non d'événements cliniques majeurs dans le temps. A la survenue de chaque événement est associé son coût.

Les différents scénarios possibles du devenir d'un patient sont modélisés par un processus stochastique (variable aléatoire évoluant dans le temps). A chaque instant, des probabilités de se trouver dans les différents états de santé possibles ou **probabilités d'états** et des **coûts moyens médicaux** générés par les transitions entre ces états de santé sont définis. Nous affectons également des **probabilités de transition** aux mouvements entre les différents états de santé qui nous serviront par la suite à calculer les probabilités d'états. Les probabilités de transition sont estimées à l'aide de l'estimateur d'**Aalen-Johansen** déjà présenté dans le chapitre 2. Nous en déduisons une estimation des probabilités d'états. Enfin, le coût moyen médical est calculé par une approche de coût marginal pour tenir compte du fait que les coûts sont générés par les transitions entre les états de santé et qu'aucun coût n'est généré après une transition dans un état absorbant comme le décès. S'intéresser aux processus à l'origine des coûts au lieu de se focaliser sur le processus des coûts lui-même permet aussi de mieux traiter la complexité de ces derniers.

Bien que nous ayons présenté cette approche comme extension des méthodes actuelles, le cadre multi-états n'est pas nouveau dans le domaine de l'économie de la santé mais habituellement les paramètres du modèle sont calculés à partir des statistiques issues d'études antérieures moyennant des hypothèses : c'est le cadre habituel de l'analyse décisionnelle par un **modèle de Markov**. Par exemple, lorsque la probabilité de décès est un paramètre du modèle, elle est calculée à partir de la durée médiane de survie - publiée dans la littérature et estimée par l'estimateur de Kaplan-Meier - en faisant l'hypothèse que la durée de survie suit une loi exponentielle. Ainsi, dans ces modèles multi-états qui sont markoviens, d'une part il n'est pas question de données individuelles avec les problématiques de censure, de récurrence ou de risques compétitifs qui en découlent ; d'autre part, des hypothèses très fortes, souvent trop simplificatrices, sont faites sur les distributions des variables aléatoires du modèle. Par exemple, l'hypothèse que les délais d'attente d'événements (la durée de survie, le temps de rémission d'un cancer, les durées entre deux survenues successives de toxicités à un traitement) suivent des lois exponentielles n'est pas toujours acceptable.

Au contraire, dans l'usage que nous nous proposons de faire des modèles multi-états, les données sont recueillies sur les individus. De ce fait, elles mettent en jeu, en même temps,

les problématiques de censure, de récurrence des événements et de risques compétitifs que nous avons présentées dans les chapitres précédents. Chacune de ces problématiques, prises séparément, a donné lieu à une abondante littérature dans le contexte de l'analyse de survie. Ici, en analyse de coûts médicaux, elles trouvent un point de concours.

De plus, nous ne faisons aucune hypothèse sur les lois de probabilités des variables aléatoires du modèle, ni sur les délais d'attente des événements cliniques majeurs ni sur les coûts médicaux. **En particulier, notre modèle multi-états n'est pas nécessairement markovien.**

Ici, il s'agit de reprendre le modèle habituel (cf. Andersen, 1993 [14]) basé sur la chronologie des événements dans lequel nous intégrons les coûts. Notre processus des coûts est un *processus de comptage composé ou processus empirique* dont les propriétés théoriques sont étudiées dans les livres de Vaart et Wellner, 2000 [80] et de Kosorok, 2008 [81]. En effet, la survenue ou non dans le temps de chaque type d'événement est modélisé par un processus (variable aléatoire indexée par le temps) et lorsqu'un événement d'un type donné survient à un instant  $t$ , son coût  $C(t)$  est également modélisé par une variable aléatoire.

Le processus associé au coût médical accumulé par patient est un *processus de sauts de taille*  $C(t)$  selon la terminologie des processus, de sorte que si la taille des sauts est de 1 (c'est-à-dire si  $C(t) = 1$  pour tout  $t$ ), nous nous trouvons dans un processus de comptage des événements récurrents que nous avons étudié dans le chapitre 4.

### 5.1.1 Modèle Multi-états

#### Paramètres du modèle

Certaines hypothèses peuvent simplifier le modèle. Lorsque le modèle est markovien, autrement dit, le processus sous-jacent satisfait la propriété de Markov, le modèle est entièrement déterminé par la connaissance des paramètres suivants :

- La loi initiale ou les probabilités de se trouver dans chaque état à l'instant initial ;
- Les probabilités de transition ;
- Les coûts de séjour par unité de temps dans les différents états.

Ce sont *les paramètres d'entrée* du modèle. Les quantités d'intérêt suivantes constituent *les paramètres de sortie* du modèle :

- les probabilités d'états ou les prévalences des états qui représentent les probabilités à chaque instant de se trouver dans les différents états ;
- l'espérance mathématique du coût total.

### Absence d'hypothèse

Dans la plupart des applications publiées en économie de la santé, d'une part on fait l'hypothèse d'une propriété de Markov, et d'autre part, soit les paramètres du modèle sont supposés connus, soit on peut les déterminer à partir de données secondaires (données agrégées). Tous les calculs du modèle se résument alors à quelques manipulations algébriques. Aucune considération statistique n'intervient dans ce type de modèle.

Si l'on dispose d'un échantillon, il faut estimer les paramètres d'entrée du modèle, puis d'en déduire une estimation des paramètres de sortie du modèle.

Ici, au delà des problématiques classiques d'estimation dans un modèle multi-états de type markovien, nous nous trouvons dans des problématiques spécifiques d'estimation en raison de la nature des données (coûts médicaux) déjà exposées, à savoir : la censure, la récurrence et la multiplicité des événements d'intérêt, hétérogénéité des individus par rapport au coût.

Pour pallier à ces difficultés, nous établissons une relation entre les espérances mathématiques de coûts unitaires, les probabilités d'états et l'espérance du coût total, le coût total moyen théorique. Nous en déduisons un estimateur naturel du coût total moyen en remplaçant chaque quantité par un estimateur adéquat dans la formule du coût total moyen. Ainsi : la loi initiale est estimée par les fréquences empiriques des états à l'instant initial. L'estimateur d'Aalen-Johansen est utilisé pour les probabilités de transition. Les probabilités d'états sont calculées à l'aide d'une relation établie par Andersen et al., 1993 ([14]) entre les probabilités de transition et les probabilités d'états. Enfin, les coûts de séjour par unité de temps dans les différents états sont estimés par une méthode empirique.

Le reste de ce chapitre est organisé comme suit. La section 2 définit la principale quantité que l'on cherche à estimer dans ce chapitre : le coût médical moyen. Cette deuxième section définit également le cadre et les principales quantités intervenant dans l'estimation du coût médical moyen. Ensuite, la troisième section porte sur l'étude des propriétés de l'estimateur proposé, en termes de biais, de consistance et de normalité asymptotique. La quatrième section illustre sur les données réelles présentées au chapitre 1, relatives au

dépistage pré-thérapeutique. Enfin, nous récapitulons les résultats du chapitre en dernière section.

## 5.2 Quantités d'intérêt

Dans cette section, nous définissons les quantités que nous nous proposons d'estimer.

### 5.2.1 Définitions et notations

Nous définissons quatre processus stochastiques : le premier (noté  $X$ ) modélise l'évolution d'un patient dans le temps, les trois autres (notés  $C, Q, Q^{total}$ ) portent sur les couts. Parmi tous ces processus, le dernier est le principal processus de coût de ce chapitre. Ces quatre processus sont les suivants :

1.  $X = (X(t))_{t \in I}$  est un processus stochastique à temps continu et à espace d'états fini  $E = \{0, 1, \dots, K\}$  sur  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  où  $X(t)$  est l'état occupé à l'instant  $t$ . Le processus  $X$  représente les différents états de santé que peut avoir un patient dans le temps, autrement dit, à chaque instant  $t$ , un patient se trouve dans un des  $K + 1$  états de santé mutuellement exclusifs ; l'état  $K$  est absorbant, les autres sont transients. A l'instant initial, tous les individus sont dans l'état  $X(0) = 0$ .
2. La matrice  $C = (C(t))_{t \in I}$  avec  $C(t) = (C_{hj}(t); h, j \in E)$  est un processus stochastique multivarié à temps continu et à valeurs dans  $\mathbb{R}_+$ , où  $C_{hj}(t)$  représente le coût de l'événement de type  $j$  à l'instant  $t$  si l'événement précédent est  $h$ , ( $h, j = 0, 1, \dots, K$ ) pour le même patient dont  $X$  représente l'évolution. En d'autres termes, c'est une matrice constituée des coûts des différentes transitions.
3. La matrice  $Q = (Q(t))_{t \in I}$  avec  $Q(t) = (Q_{hj}(t); h, j \in E)$  est un processus stochastique multivarié à temps continu et à valeurs dans  $\mathbb{R}_+$  où  $Q_{hj}(t)$  représente le coût total des événements de type  $j$  survenant juste après un événement de type  $h$  accumulé par un patient sur l'intervalle de temps  $[0, t]$ , défini par :

$$Q_{hj}(t) = \sum_{k \geq 1} C_{hj}(T_k) \mathbb{1}_{\{T_k \leq t, X(T_k)=j, X(T_{k-1})=h\}}$$

où les  $T_k, k \geq 1$  sont les instants successifs de survenue des événements. Les composantes  $Q_{hj}$ , pour tout  $h, j \in E$  de la matrice  $Q$  des coûts accumulés engendrés par les différents types de transitions sont de processus de sauts de tailles  $C_{hj}(T_k)$  aux instants successifs de sauts  $T_k, k \geq 1$ .

4.  $Q^{total} = (Q^{total}(t))_{t \in I}$  est le processus du coût total accumulé par un patient sur l'intervalle de temps  $[0, t]$ , tous types d'événements confondus :

$$Q^{total}(t) = \sum_{h \in E} \sum_{j \in E} Q_{hj}(t).$$

C'est la somme des coûts de toutes les transitions ; lorsqu'une transition n'est pas possible, son coût est nul. Par exemple, toute transition provenant d'un état absorbant (comme le décès) est de coût nul.

Un patient ne fait de transition de  $h$  à  $j$  que lorsqu'il est présent à risque de celle-ci, donc quand il se trouve dans l'état  $h$ . Par conséquent, le processus du coût  $Q_{hj}$  est observé seulement si le patient se trouve dans l'état  $h$ . On note  $Q_{hj}^* = (Q_{hj}^*(t))_{t \in I}$  le processus "conditionnel" défini par :

$$Q_{hj}^*(t) = \int_0^t \mathbb{1}_{\{X(u-) = h\}} dQ_{hj}(u). \quad (5.2.1)$$

Rappelons que  $t-$  désigne l'instant précédent et que  $t, X(t-) = h$  signifie que le processus se trouve dans l'état  $h$  à l'instant précédent  $t$ .

### 5.2.2 Coûts médicaux moyens

La principale quantité d'intérêt que l'on cherche à estimer est le coût total moyen accumulé par un patient sur une période donnée. Mais ce coût total est calculé par l'intermédiaire d'un autre type de coûts dont il est la somme. Ce second type concerne des coûts générés par les différents types de transitions et également accumulés sur la même période que le coût total. Donc, ces deux types de coûts sont les espérances mathématiques ou moyennes théoriques des deux derniers processus que nous avons définis dans la sous-section précédente. Ainsi, pour tout  $t \in I$ , nous notons :

- $\mu(t) = \mathbb{E}(Q^{total}(t))$  : *l'espérance mathématique* (ou *moyenne théorique*) du coût total accumulé sur l'intervalle de temps  $[0, t]$  pour un patient ;
- $\mu_{hj}(t) = \mathbb{E}(Q_{hj}(t))$  : la *moyenne théorique* du coût total accumulé sur l'intervalle de temps  $[0, t]$  pour un patient, généré par les événements de type  $j$  survenant juste après un événement de type  $h$ , pour  $h, j \in E$ .

Une simple sommation sur tous les états  $h, j \in E$  donne la relation entre  $\mu(t)$  et  $\mu_{hj}(t)$  :

$$\mu(t) = \sum_{h \in E} \sum_{j \in E} \mu_{hj}(t) \quad (5.2.2)$$

Nous allons maintenant établir une expression marginale de  $\mu_{hj}$  conditionnellement à l'état  $h$  à partir de laquelle nous déduirons un estimateur de  $\mu_{hj}$ . D'après l'équation (5.2.1), la



moyenne théorique  $\mu_{hj}$  vaut à tout instant  $t \in I$  :

$$\begin{aligned}\mu_{hj}(t) &= \mathbb{E} \left( \int_0^t \mathbb{1}_{\{X(u-)=h\}} dQ_{hj}(u) \right) \quad \text{d'après l'équation (5.2.1)} \\ &= \int_0^t \mathbb{E}(\mathbb{1}_{\{X(u-)=h\}} dQ_{hj}(u)) \quad (\text{cf. par le théorème de Fubini}) \\ &= \int_0^t \mathbb{P}(X(u-) = h) \mathbb{E}(dQ_{hj}(u) | X(u-) = h) \quad (\text{par conditionnement à } X(u-) = h)\end{aligned}$$

si l'on note  $dV_{hj}(u) = \mathbb{E}(dQ_{hj}^*(u) | X(u-) = h)$  la moyenne théorique du taux d'accumulation des coûts engendrés par les transitions de  $h$  vers  $j$  à l'instant  $u$ , pour  $h, j \in E$ , on obtient finalement :

$$\mu_{hj}(t) = \int_0^t \mathbb{P}(X(u-) = h) dV_{hj}(u)$$

Ou encore

$$\mu_{hj}(t) = \int_0^t \pi_h(u) dV_{hj}(u) \tag{5.2.3}$$

où  $\pi_h(u) = \mathbb{P}(X(u-) = h)$ .

En remplaçant  $\mu_{hj}(t)$  dans la relation (5.2.2) par sa nouvelle expression dans la relation 5.2.3, le coût total accumulé par un patient sur la période  $[0, t]$ ,  $\mu(t)$  devient :

$$\mu(t) = \sum_{h \in E} \sum_{j \in E} \int_0^t \pi_h(u) dV_{hj}(u) \tag{5.2.4}$$

De bons estimateurs existent dans la littérature pour chacune des quantités intermédiaires dans le terme à droite de l'équation (5.2.3). Par conséquent, cette expression servira à établir un estimateur de  $\mu_{hj}(t)$  pour tout  $t \in I$  qui donne naturellement un estimateur de  $\mu(t)$  au moyen de l'équation (5.2.4).

## 5.3 Estimations

Dans la section précédente, nous avons défini les différentes quantités d'intérêt, en particulier le coût médical moyen accumulé sur une période de temps. Dans cette section, nous construisons un estimateur de ce dernier en présence de censure, de récurrence des événements à l'origine des coûts et de risques compétitifs. Cet estimateur est obtenu à partir des estimateurs des quantités intermédiaires que sont les probabilités d'états et les coûts moyens accumulés par type de transition.

### 5.3.1 Observations

Soit  $L$  la période maximale d'observation de l'étude. On prend  $I = ]0, L]$  comme l'espace de temps des processus. Considérons  $\{C_i(\cdot), X_i(\cdot), T_{k,i}, T_i^*, \text{pour } 1 \leq i \leq n\}$ ,  $n$  réalisations

indépendantes, identiquement distribuées des processus

$\{C(\cdot), X(\cdot), T_k, T^*, \text{pour } 1 \leq k \leq N\}$ , où  $N$  est le rang du dernier événement avant le décès du patient. En d'autres termes, nous avons constitué un échantillon de  $n$  patients numérotés  $i$  de 1 à  $n$  pour lesquels nous disposons d'observations des processus  $\{C(\cdot), X(\cdot), T_k, T^*\}$ .

Soit les quantités suivantes :

- $C_i$  est la matrice  $C$  pour le patient  $i$  dont les éléments, que l'on note  $C_{hj,i}(\cdot)$  pour tout  $h, j \in E$  représentent l'histoire du coût des événements de type  $j$  chez le patient  $i$  s'il avait expérimenté l'événement  $h$  juste avant  $j$  ;
- $X_i(\cdot)$  est la trajectoire du patient  $i$  (c'est-à-dire la succession d'événements survenus pour le patient  $i$ ) ;
- $T_{k,i}$  sont les instants successifs d'occurrence d'événement pour le patient  $i$  ;
- $T_i^*$  est le temps de participation du patient  $i$ ,  $T^* = \min(T, U)$  si  $T$  et  $U$  sont respectivement les durées de survie et de censure.

### 5.3.2 Estimateurs

Dans la section précédente, nous avons exprimé la principale quantité d'intérêt, le coût médical total accumulé sur une période, en fonction d'autres quantités auxiliaires. Soit celles-ci sont faciles d'estimation, soit le problème de leur estimation est déjà résolu par d'autres auteurs. Par exemple, les probabilités d'états interviennent dans l'expression du coût total accumulé sur la période  $]0, t]$  noté  $\mu(t)$  mais leur estimation est déjà faite par Andersen et al., 1993 [14]. Finalement, un estimateur naturel de  $\mu(t)$  est obtenu en remplaçant toutes les quantités intermédiaires dans son expression de l'équation (5.2.4) par leurs "meilleurs" estimateurs dans le contexte du type de nos données. Donc, l'estimation du coût médical moyen accumulé dans la période  $[0, t]$  s'effectue en 4 étapes, décrites ci-dessous :

1. Estimation des taux moyens d'accumulation des coûts vers un état  $j$  sachant que le patient est présent dans l'état  $h$  pour les différents types de transitions  $(h, j) \in E$  : on estime  $dV_{hj}(u)$  pour  $0 \leq u \leq t$ .
2. Estimation des probabilités d'états : on estime  $\pi_h(u)$  pour  $h \in E$  et  $0 \leq u \leq t$ .
3. Estimation du coût moyen accumulé dans le temps par un patient pour les différents types de transitions  $(h, j) \in E$  :  $\mu_{hj}(u)$  et  $0 \leq u \leq t$  par intégration des estimations en 1. et en 2.
4. Estimation du coût médical moyen accumulé dans le temps : on estime  $\mu(t)$ , par sommation sur tous les états  $h$  et  $j$  de l'estimation en 3.

## Estimation des taux moyens d'accumulation des coûts pour les différents types de transitions

Le taux moyen d'accumulation des coûts pour les différents types de transitions est la quantité  $dV_{hj}(u) = \mathbb{E}(dQ_{hj}^*(u)|X(u-) = h)$ , c'est-à-dire la moyenne théorique de la quantité  $dQ_{hj}^*(u)$  qui est la variation sur un très petit intervalle de temps  $[u - \epsilon; u[$  du coût accumulé des transitions à l'instant  $u$ ,  $Q_{hj}^*$  si, à l'instant qui précède  $u$  (l'instant  $u-$ ), le processus se trouve dans l'état  $h$ . Donc, il s'agit de l'estimation de la moyenne théorique conditionnelle d'une quantité que nous savons calculer pour chaque individu de l'échantillon défini. On peut estimer simplement  $dV_{hj}(t)$ , pour tout  $t \in I$  et  $h, j \in E$ , par la moyenne empirique noté  $d\hat{V}_{hj}(t)$ , donnée par :

$$d\hat{V}_{hj}(u) = \frac{\sum_{i=1}^n \mathbb{1}_{\{X_i(u-)=h\}} dQ_{hj,i}(u)}{\sum_{i=1}^n \mathbb{1}_{\{X_i(u-)=h\}}}$$

Puisqu'il n'y a que des sauts en pratique, les instants  $u \in ]0, t]$  correspondent aux instant successifs de sauts  $T_{k,i}$ , et cette relation peut s'écrire :

$$\Delta \hat{V}_{hj}(T_{k,i}) = \frac{\sum_{i=1}^n \mathbb{1}_{\{X_i(T_{k-1,i})=h\}} \Delta Q_{hj,i}(T_{k,i})}{\sum_{i=1}^n \mathbb{1}_{\{X_i(T_{k-1,i})=h\}}} \quad (5.3.5)$$

avec les conditions  $0 < T_{k,i} \leq t$  pour  $1 \leq i \leq n$  et  $k \geq 1$  et  $T_{0,i} = 0$  pour tout  $i$ .

## Estimation des probabilités d'états ou des prévalences des états

Nous avons déjà présenté les estimateurs des probabilités d'états dans la troisième section du chapitre 4. Ils sont déduits de l'estimateur d'Aalen-Johansen de la famille des probabilités de transition et des fréquences empiriques des individus présents dans les états à l'instant initial. Les estimateurs obtenus sont alors, pour tout  $t > 0$  et  $j \in \{0, \dots, K\}$  :

$$\hat{\pi}_j(t) = \sum_{h=0}^K \hat{\pi}_h(0) \hat{P}_{hj}(0, t) \quad \text{pour tout } h \in \{0, \dots, K\}.$$

Ils ont été proposés par Andersen *et al.*, 1993 ([14]) dans le cadre d'un processus de Markov inhomogène, mais Datta et Satten, 2001 ([82]) ont montré que l'estimateur  $\hat{\pi}_j(t)$  reste convergent dans un cadre non markovien. Toutefois, les probabilités de transition sont estimées de façon convergente à partir de données censurées seulement dans un cadre markovien.

## Estimation du coût moyen accumulé par type de transitions

On estime le coût moyen  $\mu_{hj}$  d'une transition de  $h$  vers  $j$  en remplaçant les différentes quantités de l'équation (5.2.3) par leurs estimateurs : la probabilité d'état  $\pi_h(u)$  est estimée

par  $\hat{\pi}_h(u)$ , le taux moyen d'accumulation de coût  $dV_{hj}(u)$  généré par les transitions de  $h$  vers  $j$  est estimé par  $d\hat{V}_{hj}(u)$ . Par conséquent, l'estimateur de  $\mu_{hj}$  noté  $\hat{\mu}_{hj}$  est donné pour tout  $t \in I$  par :

$$\hat{\mu}_{hj}(t) = \int_0^t \hat{\pi}_h(u) d\hat{V}_{hj}(u). \quad (5.3.6)$$

En pratique, cette intégrale est constituée de sauts, pour les instants successifs de  $T_{k,i}$ , et cette équation se réécrit en :

$$\hat{\mu}_{hj}(t) = \sum_{\{k,i:T_{k,i}\}} \hat{\pi}_h(T_{k,i}) \Delta \hat{V}_{hj}(T_{k,i}). \quad (5.3.7)$$

où  $\Delta \hat{V}_{hj}(T_{k,i}) = \hat{V}_{hj}(T_{k,i}) - \hat{V}_{hj}(T_{k-1,i})$ ,  $T_{0,i} = 0$  pour tout  $i$ .

### Estimation du coût médical moyen accumulé par un patient

Pour finir, pour  $t \in I$ , l'estimateur du coût médical moyen accumulé sur la période  $[0, t]$  par un patient, noté  $\hat{\mu}(t)$  se déduit de l'équation (5.2.4) où les quantités sont remplacées par leurs estimateurs, soit :

$$\hat{\mu}(t) = \sum_{h \in E} \sum_{j \in E} \int_0^t \hat{\pi}_h(u) d\hat{V}_{hj}(u). \quad (5.3.8)$$

**Remarque :** On a souvent besoin de connaître le coût moyen accumulé par les passages à l'état de santé sur la période  $[0, t]$ . Si on note  $\mu_j(t)$  pour  $j \in E$  le coût moyen de passage par l'état  $j$ , son estimateur  $\hat{\mu}_j(t)$  est donné par :

$$\hat{\mu}_j(t) = \sum_{h=0}^{K-1} \int_0^t \hat{\pi}_h(u) d\hat{V}_{hj}(u) \quad (5.3.9)$$

### 5.3.3 Propriétés

L'erreur systématique commise dans l'estimation (écart moyen entre la valeur théorique que l'on cherche à estimer et la valeur estimée) définit le biais. La consistance de l'estimateur renseigne sur l'influence de la taille de l'échantillon quant à la précision de l'estimation. On parle de normalité asymptotique si l'erreur commise (le biais) suit une loi normale ; cette propriété permet de savoir si l'on peut construire un intervalle de confiance et un test de comparaison. Le théorème suivant énonce ces qualités pour notre estimateur. Un lecteur non intéressé par la démonstration pourra passer à la section des applications.

**Théorème 5.3.1** *Le processus  $(\sqrt{n}(\hat{\mu}_{hj} - \mu_{hj}))_{t \in I}$  converge en faiblement vers un processus gaussien de moyenne 0 et de fonction de covariance en  $(s, t)$  est  $\mathbb{E}(\psi_1(s)\psi_1(t))$  qui peut être estimée par  $\hat{\xi}_{hj}(s, t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{\psi}_{hj,i}(s)\hat{\psi}_{hj,i}(t)$  où*

$$\hat{\psi}_{hj,i}(t) = \int_0^t \frac{\hat{P}_h(u-)}{\bar{Y}_h(u)/n} d\mathcal{M}_i^{hj}(u) - \hat{\mu}_{hj}(t) \int_0^t \frac{dM_i^{hK}(u)}{\bar{Y}_h(u)/n} + \int_0^t \frac{\hat{\mu}_{hj}(u) dM_i^{hK}(u)}{\bar{Y}_h(u)/n} \quad (5.3.10)$$

$$\mathcal{M}_i^{hj}(t) = Q_{hj,i}(t) - \int_0^t Y_{h,i}(u) d\hat{V}_{hj}(u) \quad (5.3.11)$$

$$M_i^{hK}(t) = N_i^{hK}(t) - \int_0^t Y_{h,i}(u) dA_{hK}(u) \quad (5.3.12)$$

**Preuve :**

Pour démontrer que :  $\sqrt{n}(\hat{\mu}_{hj} - \mu_{hj}) \xrightarrow{loi} W$  processus gaussien.

**On procède en 2 étapes :**

1. Etape I : cas ponctuel (dimension finie), c'est-à-dire pour  $t$  fixé.

On démontre que la variable aléatoire :

$$\sqrt{n}(\hat{\mu}_{hj}(t) - \mu_{hj}(t)) \xrightarrow{loi} \mathcal{N}(0, \psi_{hj}^2(t)).$$

2. Etape II : cas de dimension infinie, c'est-à-dire pour le processus.

**Etape 1 : Convergence ponctuelle pour  $t$  fixé (variable aléatoire)**

$$\mu_{hj}(t) = \int_0^t \pi_h(u) dV_{hj}(u).$$

où  $\pi_h(u) = \mathbb{P}(X(u-) = h)$  et  $dV_{hj}(u) = \mathbb{E}(dQ_{hj}^*(u) | X(u-) = h)$ .

$$\hat{\mu}_{hj}(t) = \int_0^t \hat{\pi}_h(u) d\hat{V}_{hj}(u).$$

On a :

$$\begin{aligned} \sqrt{n}\{\hat{\mu}_{hj}(t) - \mu_{hj}(t)\} &= \sqrt{n} \int_0^t (\hat{\pi}_h(u) - \pi_h(u)) dV_{hj}(u) + \sqrt{n} \int_0^t \hat{\pi}_h(u) d\{\hat{V}_{hj}(u) - V_{hj}(u)\} \\ &= Z_1 + Z_2 \end{aligned}$$

Si on note :

$$Z_1 = \sqrt{n} \int_0^t (\hat{\pi}_h(u) - \pi_h(u)) dV_{hj}(u) \quad \text{et} \quad Z_2 = \sqrt{n} \int_0^t \hat{\pi}_h(u) d\{\hat{V}_{hj}(u) - V_{hj}(u)\}$$

**Montrons qu'il existe  $Z_{1i}$  iid telles que  $Z_1 = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n Z_{1i} + o_P(1)$**

Pour cela, on a d'après un développement en série de Taylor d'ordre 1 en  $A_{hK}$  :

$$\sqrt{n}(\hat{\pi}_h(u) - \pi_h(u)) = -\sqrt{n}\pi_h(u) \left[ \hat{A}_{hK}(u) - A_{hK}(u) \right] + o_P(1)$$

Donc on a :

$$\begin{aligned}
Z_1 &= -\sqrt{n} \int_0^t \pi_h(u) \left[ \hat{A}_{hK}(u) - A_{hK}(u) \right] dV_{hj}(u) + o_P(1) \\
&= -\sqrt{n} \int_0^t \left[ \hat{A}_{hK}(u) - A_{hK}(u) \right] d\mu_{hj}(u) + o_P(1) \\
&\text{puisque } \pi_h(u) dV_{hj}(u) = d\mu_{hj}(u)
\end{aligned} \tag{5.3.13}$$

Remarquons que  $A_{hK}$  est le risque cumulé de décès d'un individu se trouvant dans l'état  $h$  et que  $\hat{A}_{hK}$  est son estimateur alors on sait l'expression de l'erreur de l'estimateur de Nelson-Aalen : Pour  $t \leq \mathcal{T}$  :

$$\sqrt{n} \left( \hat{A}_{hK}(u) - A_{hK}(u) \right) = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{dM_i^{hK}(u)}{\bar{Y}_h(u)/n}$$

et d'après le théorème de la limite centrale des martingales (cf. Fleming Harrington, 1991, théorème 5.3.5, p.227 [43]), cette écriture devient :

$$\sqrt{n} \left( \hat{A}_{hK}(u) - A_{hK}(u) \right) = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{dM_i^{hK}(u)}{\pi(u+)} + o_P(1) \tag{5.3.14}$$

pour  $0 \leq t \leq \mathcal{T}$  avec  $\pi(u+) = \mathbb{P}(X(u) = h)$

Substituons l'équation 5.3.14 dans  $Z_1$ , on obtient alors :

$$Z_1 = -\frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \int_0^t \left\{ \int_0^t \frac{dM_i^{hK}(u)}{\pi(u+)} \right\} d\mu_{hj}(u) + o_P(1) \tag{5.3.15}$$

En intégrant cette expression de  $Z_1$  par parties, nous obtenons au final :

$$Z_1 = -\frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \left\{ \mu_{hj}(t) \int_0^t \frac{dM_i^{hK}(u)}{\pi(u+)} - \int_0^t \frac{\mu_{hj}(u) dM_i^{hK}(u)}{\pi(u+)} \right\} + o_P(1) \tag{5.3.16}$$

Ainsi, nous avons trouvé  $Z_{1i}$  iid telles que  $Z_1 = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n Z_{1i} + o_P(1)$

**De même montrons qu'il existe  $Z_{2i}$  iid telles que  $Z_2 = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n Z_{2i} + o_P(1)$**   
 Puisque l'estimation de la probabilité d'état  $\pi_h$  par  $\hat{\pi}_h$  est consistant d'après Datta et Satten, 2001

$$\begin{aligned}
Z_2 &= \sqrt{n} \int_0^t \hat{\pi}_h(u) d\{\hat{V}_{hj}(u) - V_{hj}(u)\} \\
&= \sqrt{n} \int_0^t \pi_h(u) d\{\hat{V}_{hj}(u) - V_{hj}(u)\} + o_P(1)
\end{aligned}$$

Par ailleurs, on a :

$$\sqrt{n} \left( \hat{V}_{hj}(u) - V_{hj}(u) \right) = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{d\mathcal{M}_i^{hj}(u)}{\bar{Y}_h(u)/n}$$

mais comme  $\mathcal{M}_i^{hj}(t) = Q_{ji}(t) - \int_0^t Y_i(u) d\hat{V}_{hj}(u)$  n'est pas une martingale, on ne peut pas appliquer le théorème central limite de martingales comme dans le cas précédent. Mais,

comme dans Lin et al. 1998 [83], à l'aide d'outils des processus empiriques, on a le résultat suivant :

$$\sqrt{n} \left( \hat{V}_{hj}(u) - V_{hj}(u) \right) = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{d\mathcal{M}_i^{hj}(u)}{\pi(u+)} + o_P(1) \quad \text{pour } 0 \leq t \leq \mathcal{T} \text{ avec } \pi(u+) = \mathbb{P}(X(u) = h) \quad (5.3.17)$$

En remplaçant l'équation 5.3.17 dans l'expression de  $Z_2$ , on obtient :

$$Z_2 = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \int_0^t \frac{\pi_h(u)}{\pi(u+)} d\mathcal{M}_i^{hj}(u) + o_P(1) \quad (5.3.18)$$

Ainsi, nous avons trouvé  $Z_{2i}$  iid telles que  $Z_2 = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n Z_{2i} + o_P(1)$  Finalement, en remplaçant  $Z_1$  de 5.3.16 et  $Z_2$  de 5.3.18 on obtient :

$$\begin{aligned} \sqrt{n} \{ \hat{\mu}_{hj}(t) - \mu_{hj}(t) \} &= Z_1 + Z_2 \\ &= \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \left\{ \int_0^t \frac{\mu_{hj}(u) dM_i^{hK}(u)}{\pi(u+)} - \mu_{hj}(t) \int_0^t \frac{dM_i^{hK}(u)}{\pi(u+)} + \int_0^t \frac{\pi_h(u)}{\pi(u+)} d\mathcal{M}_i^{hj}(u) \right\} \end{aligned}$$

Ou encore :

$$\sqrt{n} \{ \hat{\mu}_{hj}(t) - \mu_{hj}(t) \} = \frac{1}{\sqrt{n}} \sum_{i=1}^n \psi_{hj,i}(t) + o_P(1) \quad (5.3.19)$$

Avec

$$\psi_{hj,i}(t) = \int_0^t \frac{\mu_{hj}(u) dM_i^{hK}(u)}{\pi(u+)} - \mu_{hj}(t) \int_0^t \frac{dM_i^{hK}(u)}{\pi(u+)} + \int_0^t \frac{\pi_h(u)}{\pi(u+)} d\mathcal{M}_i^{hj}(u)$$

Ainsi, à chaque instant  $t$  donné les variables aléatoires  $\psi_{hj,i}(t)$  sont indépendantes et identiquement distribuées d'espérance  $\mathbb{E}[\psi_{hj,i}(t)] = 0$ . D'après le théorème de la limite centrale habituelle  $\sqrt{n} \{ \hat{\mu}_{hj}(t) - \mu_{hj}(t) \}$  converge en loi vers une loi normale centrée de variance  $\mathbb{E}[\psi_{hj,i}(t) \psi_{hj,i}(t)]$ .

**Etape 2 : Convergence du processus** Ensuite  $\psi_{hj,i}(t)$  est une somme de fonctions et de produits de fonctions monotones. Donc  $\psi_{hj,i}(t)$  est "manageable" (voir Pollard, 1990, p.38 [84]). Il suit alors du théorème de la limite centrale de fonctionnelles (Pollard, 1990, p.53 [84]) que  $\psi_{hj,i}$  est **tendu**<sup>1</sup> et converge faiblement vers un processus gaussien.

## 5.4 Exemple sur les données réelles

Nous utilisons cette seconde approche multi-états sur l'étude présentée dans la section 6 du chapitre 1.

Nous spécifions les correspondances les notations mathématiques définissant notre estimateur et les champs et lignes de table des données :

---

1. Une var  $X$  est tendu si  $\forall \epsilon > 0$ , il existe  $M$  positif tel que  $\mathbb{P}(|X| > M) < \epsilon$

- $L = 6$  semaines. Donc l'intervalle d'étude  $I = [0, 6 \text{ semaines}]$ , c'est-à-dire les trois premiers cycles du traitement.
- $i$  est l'indice du patient et correspond à la colonne  $IND$ ,  $i = 1, \dots, n$  où  $n = 1742$
- $\{X_i(t), \text{ pour } i = 1, \dots, n\} = ETAT$
- $\{T_{k,i}, \text{ pour } i = 1, \dots, n\} = TEMPS$
- $\{C_i, \text{ pour } i = 1, \dots, n\} = COUT_{T2A}$

Avec ces notations, le tableau 1.3 pour trois patients se lit comme suit :

- Le patient 1 : la première ligne de ce tableau indique qu'il se trouve dans l'état 0 (en colonne 2) à l'instant 0 (en colonne 3) pour un coût de 0 € (colonne 4). La deuxième ligne montre l'évolution de ce même patient vers l'état 2 à l'instant 1, soit  $X_1(1) = 2$  (toxicité majeure au premier cycle du traitement) pour un coût de 1032 €.
- Le patient 2 : la ligne 4 donne l'état initial. En ligne 6, ce patient a évolué à l'instant suivant,  $T_1 = 1$  (1<sup>re</sup> cure de la chimiothérapie) vers une toxicité importante entraînant une report de cure  $X_2(1) = 3$ . Cette toxicité a généré un coût de 5455 € qui correspond à  $C_{03}(1)$  selon nos notations (coût de la transition de 0 vers 3 à l'instant  $T_1 = 1$  pour ce patient). Enfin on observe le décès dû à une toxicité de ce patient ligne 7 à l'instant 2,5 :  $X_2(2,5) = 4$  (2,5 correspond à la 5<sup>e</sup>semaine) car l'unité de base du cycle dure 2 semaines.
- Le patient 3 a eu une toxicité mineure au seul instant  $T_2 = 2$  (2<sup>e</sup> cure du traitement) ; autrement dit  $X_3(2) = 1$  (ligne 9).

Les calculs ont été réalisés sous R [79] à l'aide du package ChangeLOS et de fonctions que nous avons programmées dont le détail se trouve en annexe.

### 5.4.1 Probabilités de transition

#### Population A

La figure 5.1 montre les évolutions des probabilités de transition dans le temps pour un patient de la population traitée avec dépistage pré-thérapeutique. Les matrices de transition comprennent 36 éléments à chaque instant. Nous avons choisi de montrer dans les graphiques, les 4 éléments correspondant à des transitions vers l'état  $E_2$  de toxicité majeure, vers l'état  $E_5$  correspondant au décès ou à la progression tumorale et la probabilité de rester toujours dans l'état d'absence de toxicité  $E_0$ . Un tableau en dessous de la courbe donne les valeurs des probabilités de transition aux seuls instants discrets correspondant aux cycles. Ainsi, tous les patients commencent dans l'état d'absence de toxicité  $E_0$ . Pour un patient dépisté, la probabilité de rester dans l'état d'absence de toxicité au 1<sup>er</sup>cycle (aux 2 pre-



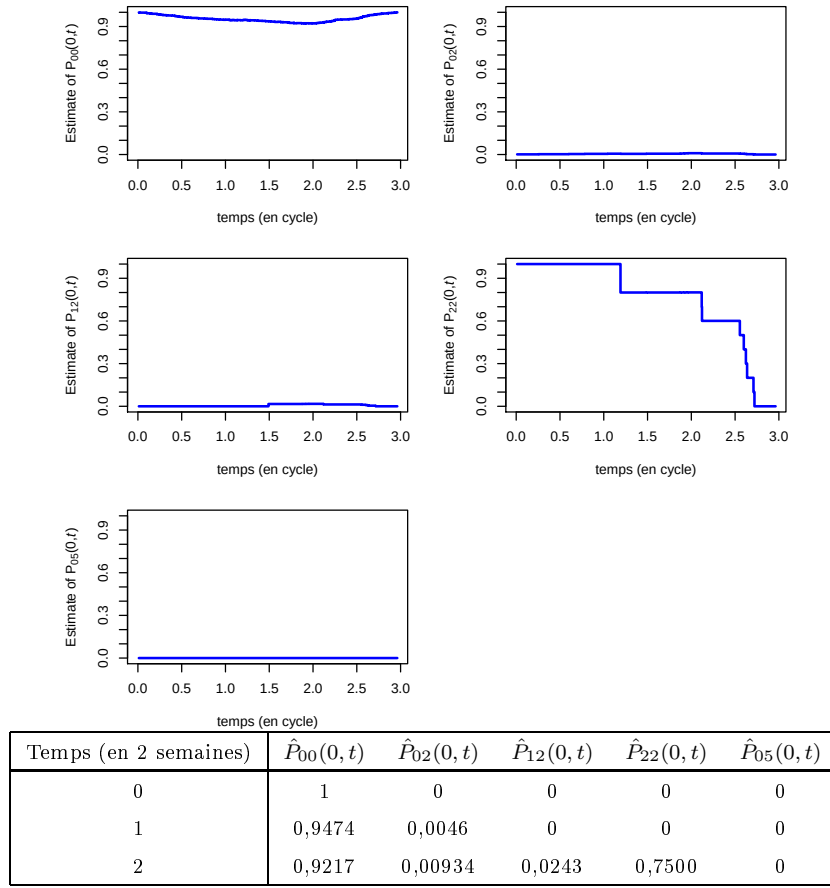


FIGURE 5.1 – Probabilités de transition selon l'estimateur d'Aalen-Johansen dans la population A.

mières semaines) est  $\hat{P}_{00}(0, 1) = 0,9474$ . S'il n'a pas encore eu de toxicité ( $E_0$ ) au 1<sup>er</sup> cycle de traitement, la probabilité de ne pas en avoir au 2<sup>e</sup> cycle (aux 4 premières semaines) est  $\hat{P}_{00}(0, 2) = 0,9217$ . Un patient dépisté a une probabilité  $\hat{P}_{02}(0, 1) = 0,0046$  d'avoir une toxicité majeure au 1<sup>er</sup> cycle de traitement ; s'il ne lui est pas survenu de toxicité majeure à ce cycle, la probabilité que cette toxicité survienne au 2<sup>e</sup> cycle est  $\hat{P}_{02}(0, 2) = 0,00934$ . Cette probabilité est  $\hat{P}_{12}(0, 2) = 0,0243$  si une toxicité mineure  $E_1$  a déjà été observée chez le patient au 1<sup>er</sup> cycle.

## Population B

La figure 5.2 montre les évolutions de quelques probabilités de transition dans le temps pour un patient non dépisté. Le premier des 5 graphiques de cette figure indique la probabilité pour un individu non dépisté qui n'a pas fait de toxicité à un instant donné (état 0) de rester dans ce état à l'instant suivant :  $P_{00}(0, t)$ . On observe sur la figure que cette probabilité, qui est de  $P_{00}(0, 1) = 0,5135$  au 1<sup>er</sup> cycle de traitement (aux 2 premières se-

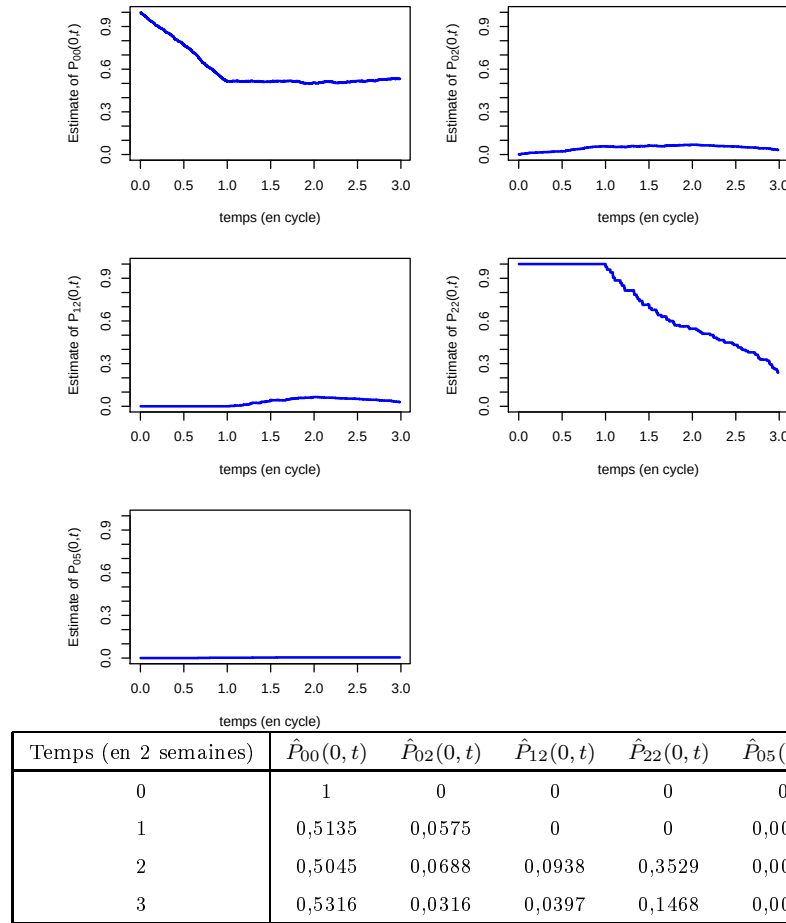


FIGURE 5.2 – Probabilités de transition selon l'estimateur d'Aalen-Johansen dans la population B.

maines), décroît légèrement vers  $P_{00}(0, 2) = 0,5045$  au 2<sup>e</sup>cycle (4 premières semaines) et finit à  $P_{00}(0, 3) = 0,5316$  au 3<sup>e</sup>cycle (aux 6 premières semaines de traitement).

La probabilité de survenue d'une toxicité majeure à instant donné  $t$  chez un patient n'ayant eu aucune toxicité  $P_{02}(0, t)$  est de :  $P_{02}(0, 1) = 0,0575$  au premier cycle et croît légèrement au deuxième cycle pour atteindre la valeur  $P_{02}(0, 2) = 0,0688$  avant de décroître pour se trouver à  $P_{02}(0, 3) = 0,0316$  au troisième cycle de traitement.

La probabilité pour un patient ayant eu une toxicité majeure (état 2) d'y rester  $P_{22}(0, t)$  est de :  $P_{22}(0, 2) = 0,3529$  au deuxième cycle mais décroît assez vite pour s'établir à  $P_{22}(0, 3) = 0,1468$  au troisième cycle.

### Population A versus Population B

Les courbes représentatives des probabilités de transition ont les mêmes allures pour les deux populations sauf pour  $P_{00}$ . Mais les probabilités des transitions vers les états de mauvaise santé sont toujours plus petites dans la population dépistée (population A)

que dans la population non dépistée (population B). En particulier, les probabilités de transition vers les états de toxicité majeure, d'arrêt de traitement à cause de toxicité ou de décès à cause de toxicité sont beaucoup plus élevées dans la population B que dans la population A. Par exemple, la probabilité de toxicité majeure pour un patient qui n'a eu aucune toxicité aux instants précédents  $P_{02}$  est de 0,0046 au premier cycle de traitement dans la population dépistée contre 0,0575 pour la population non dépistée. Au deuxième cycle du traitement, cette probabilité est de 0,0093 dans le groupe dépisté contre 0,0688 dans le groupe non dépisté.

#### 5.4.2 Probabilités d'états ou prévalences des états

Les probabilités de transition permettent de voir les origines des transitions vers les différents états. A cause de leur nombre important, en l'occurrence 36 valeurs à chaque instant, il n'est pas toujours aisé d'en avoir une vue globale. De plus, ce sont des probabilités conditionnelles dont l'interprétation requiert une certaine habitude. Les probabilités d'états sont une alternative qui s'interprète simplement comme des probabilités, pour un patient, d'être présent dans chaque état à un instant donné. Les départs de tous les états sont confondus. Ici, nous avons six probabilités d'états.

##### Population A

Le tableau 5.1 donne les estimations des probabilités d'états pour les deux premiers cycles dans la population dépistée seulement, les données relatives au troisième cycle n'avaient pas été recueillies. La première ligne du tableau indique les probabilités d'états au premier cycle. Ainsi, la probabilité d'absence de toxicité  $E_0$  au premier cycle ( $t = 1, 2$  semaines de traitement) pour un patient dépisté,  $\hat{\pi}_0(1)$ , est de 0,9474, celle d'une toxicité mineure ( $E_1$ ) au 1<sup>er</sup> cycle est  $\hat{\pi}_1(1) = 0,0478$ . La probabilité d'une toxicité majeure ( $E_2$ ) au 1<sup>er</sup> cycle est  $\hat{\pi}_2(1) = 0,0046$ . Les probabilités d'un arrêt de traitement à cause d'une toxicité (entrée dans  $E_3$ ), de décès lié à une toxicité (entrée dans  $E_4$ ) et de décès non lié à une toxicité ou progression tumorale ( $E_5$ ) sont toutes nulles pour un patient dépisté.

##### Population B

La figure 5.3 et le tableau 5.2 montrent les estimations des probabilités d'états en fonction du temps pour un patient non dépisté. La première ligne du tableau indique les probabilités d'états au premier cycle (2 semaines de traitement). Ainsi, la probabilité d'absence de toxicité (entrée dans  $E_0$ ) au premier cycle pour un patient non dépisté est

| Temps(en 2 semaines) $t$ | $\pi_0(t)$ | $\pi_1(t)$ | $\pi_2(t)$ | $\pi_3(t)$ | $\pi_4(t)$ | $\pi_5(t)$ |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1                        | 0,9474     | 0,0478     | 0,0046     | 0          | 0          | 0          |
| 2                        | 0,9217     | 0,0689     | 0,0093     | 0          | 0          | 0          |
| 3                        | -          | -          | -          | -          | -          | -          |

TABLE 5.1 – Probabilités d'états ou prévalences des états de santé dans la population A.

| Temps(en 2 semaines) $t$ | $\pi_0(t)$ | $\pi_1(t)$ | $\pi_2(t)$ | $\pi_3(t)$ | $\pi_4(t)$ | $\pi_5(t)$ |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1                        | 0,5135     | 0,4209     | 0,0575     | 0,0045     | 0,0011     | 0,0022     |
| 2                        | 0,5045     | 0,4176     | 0,0688     | 0,0033     | 0,0011     | 0,0045     |
| 3                        | 0,5316     | 0,4266     | 0,0316     | 0,0045     | 0,0011     | 0,0045     |

TABLE 5.2 – Probabilités d'états ou prévalences des états de santé dans la population B.

$\hat{\pi}_0(1) = 0,5135$ ; au même cycle, la probabilité d'une toxicité mineure (entrée dans  $E_1$ ),  $\hat{\pi}_1(1)$  est de 0,4209.

La probabilité d'une toxicité majeure (entrée dans  $E_2$ ) au premier cycle est  $\hat{\pi}_2(1) = 0,0575$ , celle d'un arrêt de traitement à cause d'une toxicité (entrée dans  $E_3$ ) est  $\hat{\pi}_3(1) = 0,0045$ . Enfin, les états absorbants, le décès à cause d'une toxicité  $\hat{\pi}_4(1)$  et le décès à cause de la maladie ou la progression tumorale  $\hat{\pi}_5(1)$  sont de probabilités respectives de 0,0011 et 0,0022 au 1<sup>er</sup> cycle (2 semaines) pour un patient non dépisté.

On peut observer les évolutions de ces probabilités aux différents cycles du traitement dans la suite du tableau 5.2.

### Population A versus population B

En comparant les probabilités d'états estimées dans les deux populations, on observe :

- d'une part, que la probabilité pour un patient d'être dans l'état d'absence de toxicité est plus grande pour un patient dépisté que pour un patient non dépisté (0,9474 contre 0,5135) ;
- d'autre part, les probabilités de tous les états de mauvaise santé estimées dans la population non dépistée sont supérieures à celles estimées dans la population dépistée à chacun des deux premiers cycles de traitement. Par exemple, au 2<sup>e</sup> cycle de traitement, on estime à 0,0689 la probabilité de toxicité mineure pour un patient dépisté avant d'être traité contre 0,4176 pour un patient non dépisté ; la probabilité d'une toxicité majeure au 2<sup>e</sup> cycle est de 0,0093 pour un patient dépisté contre 0,0688 pour un patient non dépisté. Au même cycle les probabilités estimées d'arrêt de traitement

à cause de toxicité, de toxicité mortelle ou de progression tumorale et décès lié à la maladie sont toutes nulles pour les patients du groupe traité avec dépistage alors que ces probabilités sont estimées à 0,0033 pour l'arrêt de traitement à cause de toxicité, à 0,0011 pour le décès à cause de toxicité et à 0,0045 pour la progression tumorale et le décès non lié à une toxicité.

### 5.4.3 Coût total moyen accumulé par patient

Comme expliqué dans la section 3, l'estimation du coût moyen accumulé  $\hat{\mu}$  passe dans un premier temps par celle des probabilités d'états et des taux moyens d'accumulation des coûts pour les différents types de transitions  $d\hat{V}_{hj}$ . Ensuite, les estimations des coûts moyens accumulés générés par les différents types de transitions,  $\hat{\mu}_{hj}$ , sont déduites. Les probabilités d'états ont été estimées dans la sous-section précédente. Ici les estimations de  $d\hat{V}_{hj}$ ,  $\hat{\mu}_{hj}$  et de  $\hat{\mu}$  sont effectuées pour les deux populations de l'exemple (population A dépistée et population B non dépistée). Mais, nous pouvons réduire considérablement le nombre de quantités à estimer ; en effet, dans cet exemple, deux transitions vers un même état ont toujours le même coût à tout instant, de sorte que  $d\hat{V}_{hj} = d\hat{V}_j$  et  $\hat{\mu}_{hj} = \hat{\mu}_j$  pour  $h, j \in E$ . Donc, les 36 coûts moyens de transition se réduisent à 6, correspondants aux coûts de transition vers les 6 états du modèle. De plus, aucun coût n'est associé aux transitions vers les états suivants :  $E_0$ , absence de toxicité ;  $E_1$ , toxicité mineure ;  $E_5$ , décès lié à la maladie ou progression tumorale. Il ne reste à estimer que les taux moyens d'accumulation des coûts  $d\hat{V}_j$  et les coûts  $\hat{\mu}_j$  correspondant aux transitions vers les trois états  $j$  restants, à savoir vers l'état  $E_2$  de toxicité majeure, l'état  $E_3$  d'arrêt à cause de toxicité et l'état  $E_4$  de toxicité mortelle. Par ailleurs, la notation  $d\hat{V}_j$  devient  $\Delta\hat{V}_j$  pour tout  $j \in E$  pour exprimer le fait qu'en pratique les variations ne sont pas continues, mais sont constituées de sauts successifs ; enfin, les termes de variation moyenne et de taux moyen sont interchangeables. Par conséquent, les estimations  $\Delta\hat{V}_2$ ,  $\Delta\hat{V}_3$  et  $\Delta\hat{V}_4$  de l'équation (5.3.5) sont calculées sur chacune des deux populations ; ensuite, les estimations  $\hat{\mu}_2$ ,  $\hat{\mu}_3$  et  $\hat{\mu}_4$  sont déduites de  $\Delta\hat{V}_2$ ,  $\Delta\hat{V}_3$  et  $\Delta\hat{V}_4$  et  $\hat{\pi}_2$ ,  $\hat{\pi}_3$  et  $\hat{\pi}_4$  estimées des tableaux 5.2 et 5.1 par l'application de la formule (5.3.7).

Nous finissons par l'estimation du coût total moyen accumulé qui est calculé à partir de la formule (5.3.8) où les estimations intermédiaires sont remplacées par leurs valeurs.

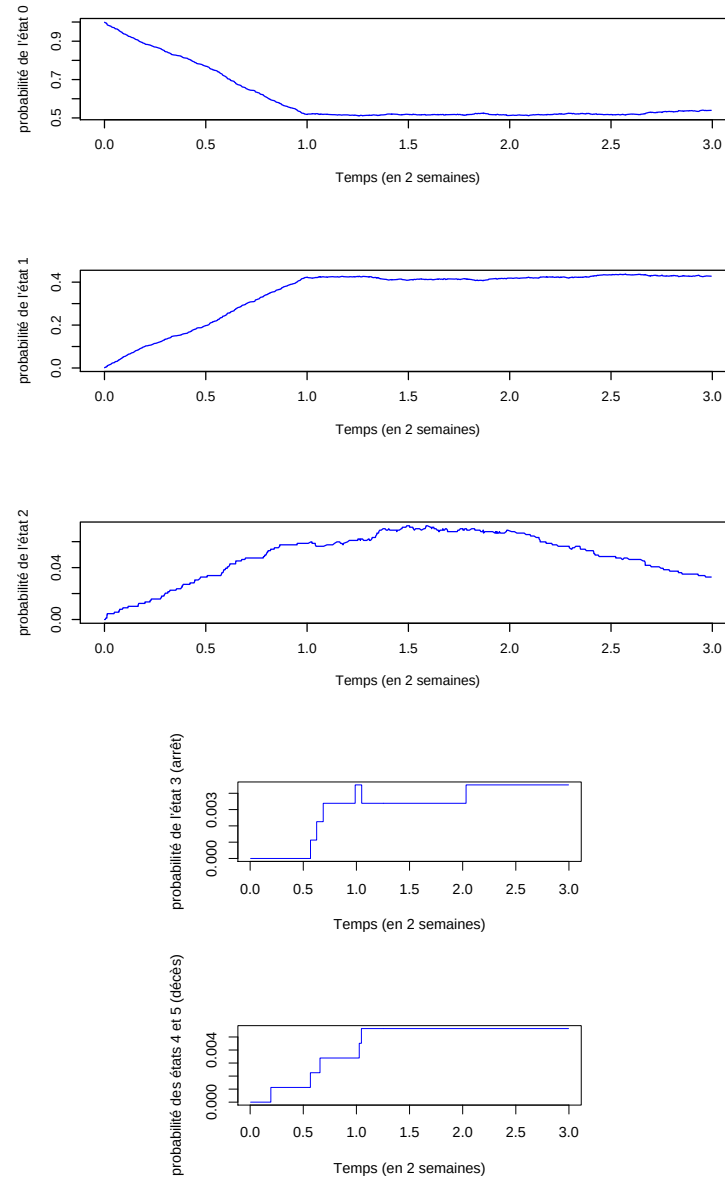


FIGURE 5.3 – Probabilités d'états ou les prévalences des états de santé dans le groupe traité selon un protocole standard (sans dépistage pré-thérapeutique).

| temps $t$ (2 semaines) | $\Delta\hat{V}_0(t)$ | $\Delta\hat{V}_1(t)$ | $\Delta\hat{V}_2(t)$ | $\Delta\hat{V}_3(t)$ | $\Delta\hat{V}_4(t)$ | $\Delta\hat{V}_5(t)$ |
|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1                      | 0 €                  | 0 €                  | 2562,34 €            | 0 €                  | 0 €                  | 0 €                  |
| 2                      | 0 €                  | 0 €                  | 2796,55 €            | 0 €                  | 0 €                  | 0 €                  |
| 3                      | -                    | -                    | -                    | -                    | -                    | -                    |

TABLE 5.3 – Variations moyennes des coûts par états de santé (toxicité) en fonction du temps pour la population A.

### Taux moyens d'accumulation de coûts des transitions vers les différents états

#### Population A

Le tableau 5.3 donne les valeurs estimées des taux moyens d'accumulation de coûts associés aux transitions vers les différents états aux instant successifs  $t=1, 2$  correspondant à 2 semaines, 4 semaines, pour la population dépistée avant d'être traitée.

Ainsi,  $\Delta\hat{V}_2(1)$  est le taux moyen d'accumulation de coûts générés par les transitions vers l'état  $E_2$  (survenue de toxicité majeure). Si l'on considérait  $t = 0$  comme l'instant initial, on sait que  $\hat{V}_2(0) = 0$ , donc  $\Delta\hat{V}_2(1) = \hat{V}_2(1)$  serait le coût moyen associé à une toxicité majeure dans l'intervalle  $]0, 1]$  (c'est-à-dire pendant le premier cycle de chimiothérapie de durée 2 semaines). La colonne  $\Delta\hat{V}_2(t)$  du tableau 5.3 est la seule non nulle, elle correspond aux valeurs estimées aux instants des taux moyens d'accumulation de coûts pour les transitions vers l'état  $E_2$ . Ainsi, entre 0 et 2 semaines (1<sup>er</sup> cycle de traitement) de toxicité majeure, le coût moyen d'une toxicité majeure est de 2562,34 €, entre 2 et 4 semaines (2<sup>e</sup> cycle de traitement), ce coût est de 2796,55 € dans la population dépistée (population A).

#### population B

Le tableau 5.4 donne les valeurs estimées des taux moyens d'accumulation de coûts pour les transitions vers les différents états dans la population non dépistée (population B) aux instant successifs  $t=1, 2$  et 3 correspondant à 2 semaines, 4 semaines et 6 semaines. Ainsi,  $\Delta\hat{V}_2(1)$  est le taux moyen d'accumulation de coûts générés par les transitions vers l'état  $E_2$  (survenue de toxicité majeure). Les valeurs de la colonne  $\Delta\hat{V}_2(t)$  du tableau 5.4 s'interprètent comme suit : le coût moyen d'une toxicité majeure à l'instant  $t=1$  (1<sup>er</sup> cycle de la chimiothérapie) est de 2513,03 €, ce coût est de 1625,66 € à l'instant  $t=2$  et de

| temps $t$ (2 semaines) | $\Delta \hat{V}_0(t)$ | $\Delta \hat{V}_1(t)$ | $\Delta \hat{V}_2(t)$ | $\Delta \hat{V}_3(t)$ | $\Delta \hat{V}_4(t)$ | $\Delta \hat{V}_5(t)$ |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1                      | 0 €                   | 0 €                   | 2513,03 €             | 1924,93 €             | 5455,81 €             | 0 €                   |
| 2                      | 0 €                   | 0 €                   | 1625,66 €             | 0 €                   | 0 €                   | 0 €                   |
| 3                      | 0 €                   | 0 €                   | 1681,82 €             | 258,15 €              | 0 €                   | 0 €                   |

TABLE 5.4 – Variations moyennes des coûts par état de santé en fonction du temps pour la population B.

1681,82 € à l'instant  $t=3$  dans la population B.

### Population A versus population B

Une première comparaison montre que lorsqu'une toxicité majeure a lieu, son coût moyen pour un patient dépisté (population A) est plus élevé que celui pour un patient non dépisté (population B), et ceci à chaque cycle du traitement. Il ne s'agit que d'un coût conditionnel, qui est compensé par le fait qu'une transition vers une toxicité majeure a une probabilité beaucoup moins élevée dans la population dépistée que dans la population non dépistée (0,0046 contre 0,0575).

**Remarque :** Le coût moyen accumulé des transitions vers l'état de décès à cause d'une toxicité correspond à des coûts médicaux, comme le coût d'une hospitalisation à cause d'une toxicité, terminée par le décès du patient. Si le décès n'est pas lié à une toxicité, le coût d'une éventuelle hospitalisation avant le décès n'est pas compté.

### Coûts moyens accumulés générés par les transitions vers les différents états

Un taux moyen d'accumulation de coût pour un type de transition est un coût instantané, c'est un "flux" de coût par unité de temps à chaque instant donné, tout comme en mécanique la vitesse d'un mobile est une distance parcourue par unité de temps. Le coût moyen accumulé à un instant, généré par un type de transition est calculé à partir du taux d'accumulation de la même manière qu'en mécanique la distance parcourue par un mobile à un instant donnée est calculée à partir de la vitesse instantanée. Une fois que les coûts moyens accumulés de toutes les transitions sont calculés, une simple sommation permet d'obtenir le coût total moyen accumulé.

Les tableaux 5.5 et 5.6 fournissent les estimations des coûts moyens accumulés générés



| Temps $t$ | Sans toxicité<br>$\hat{\mu}_0(t)$ | Toxicité mineure<br>$\hat{\mu}_1(t)$ | Toxicité majeure<br>$\hat{\mu}_2(t)$ | Arrêt à cause de toxicité<br>$\hat{\mu}_3(t)$ | toxicité mortelle<br>$\hat{\mu}_4(t)$ | Décès ou rechute<br>$\hat{\mu}_5(t)$ | Coût Total<br>$\hat{\mu}(t)$ |
|-----------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 1         | 0 €                               | 0 €                                  | 11,78 €                              | 0 €                                           | 0 €                                   | 0 €                                  | 11,78 €                      |
| 2         | 0 €                               | 0 €                                  | 37,79 €                              | 0 €                                           | 0 €                                   | 0 €                                  | 37,79 €                      |
| 3         | -                                 | -                                    | -                                    | -                                             | -                                     | -                                    | -                            |

TABLE 5.5 – Coûts moyens accumulés par patient en fonction du temps pour la population A.

| Temps $t$ | Sans toxicité<br>$\mu_0(t)$ | Toxicité mineure<br>$\hat{\mu}_1(t)$ | Toxicité majeure<br>$\hat{\mu}_2(t)$ | Arrêt à cause de toxicité<br>$\hat{\mu}_3(t)$ | Toxicité mortelle<br>$\hat{\mu}_4(t)$ | Décès ou rechute<br>$\hat{\mu}_5(t)$ | Coût Total<br>$\hat{\mu}(t)$ |
|-----------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 1         | 0 €                         | 0 €                                  | 144,65 €                             | 8,66 €                                        | 6,00 €                                | 0 €                                  | 159,16€                      |
| 2         | 0 €                         | 0 €                                  | 256,58 €                             | 8,66 €                                        | 6,00 €                                | 0 €                                  | 271,00€                      |
| 3         | 0 €                         | 0 €                                  | 309,73 €                             | 9,82 €                                        | 6,00 €                                | 0 €                                  | 325,31€                      |

TABLE 5.6 – Coûts moyens accumulés par patient en fonction du temps pour la population B.

par les transitions vers les différents états de santé de toxicités  $\hat{\mu}_j(t)$ , pour  $j \in E$  et le coût total accumulé  $\hat{\mu}(t)$  aux différents instants  $t = 1, 2, 3$  pour chacune des deux populations. La figure 5.4 montre l'évolution du coût moyen accumulé par l'état de toxicité majeure, à gauche pour la population B et à droite pour la population dépistée A. A l'instant  $t = 1$  (2 premières semaines), le coût total moyen accumulé dans la population dépistée est de 159,16 €. Ce coût monte à 271,00 € au deuxième cycle ( $t=2$ ) contre 11,78 € au premier cycle de traitement et 37,79 € au deuxième cycle pour la population dépistée. Le coût total est essentiellement composé du coût généré par les transitions vers l'état de toxicité majeure pour la population non dépistée et il est exclusivement formé de ces derniers pour la population dépistée (tous les coûts de toutes les transitions autres que vers les toxicités majeures sont nuls pour le groupe dépisté).

## 5.5 Conclusions

Cette seconde approche multi-états décrit convenablement par un modèle mathématique les transitions entre les différents états de santé. Le temps passé dans chaque état

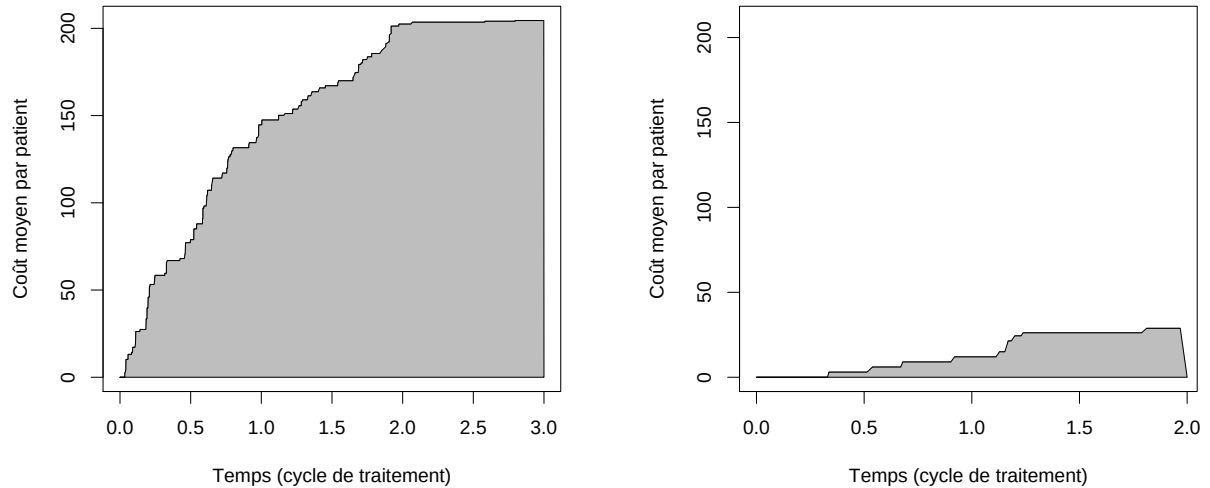


FIGURE 5.4 – Coûts moyens des toxicités accumulés par patient dans le temps : à gauche selon le traitement standard, à droite selon un traitement basé sur le dépistage pré-thérapeutique

de santé ou temps de séjour est combiné avec le coût du passage dans cet état, le résultat obtenu est un coût par état et par période. Le total de ces coûts sur tous les états de santé et toutes les périodes de temps du modèle correspond à l'espérance mathématique du coût médical de la stratégie thérapeutique dont les conséquences sont évaluées. Les approches « multi-états » sont très adaptées car :

- le choix médical fait intervenir un risque continu et variant dans le temps ;
- les instants d'occurrence des événements sont importants ;
- des événements cliniques majeurs sont récurrents et compétitifs.

Cette seconde approche multi-états présentée dans ce chapitre est une alternative satisfaisante pour estimer le coût médical moyen en terme de propriétés théoriques (biais et comportement asymptotique). Elle est basée sur l'idée que l'évolution d'un patient dans le temps est une séquence d'états de santé et qu'à chaque état de santé est associé un coût, généré par le passage dans l'état de santé à l'instant contrairement à l'approche multi-états du chapitre 4 où l'on suppose que le coût est accumulé de manière continue dans le temps.

Cette méthode permet de prendre correctement en compte la censure des coûts, l'hétérogénéité des coûts médicaux et le contexte de risques compétitifs.

Tous les estimateurs de ce modèle sont complètement non paramétriques.

L'application de cette approche à l'estimation des coûts moyens de toxicités dues au 5-FU, accumulés sur les deux premiers cycles de traitement, montre déjà que le coût évité de prise en charge des toxicités de grâce au dépistage est important. Mais ce dernier sera mis en balance avec le coût engendré par ce dépistage au chapitre suivant, et ainsi le bénéfice net du dépistage pré-thérapeutique sera déduit.

# Chapitre 6

## Etude par simulations

### Sommaire

---

|            |                                                                   |            |
|------------|-------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6.1</b> | <b>Objectifs . . . . .</b>                                        | <b>148</b> |
| <b>6.2</b> | <b>Paramétrage des simulations et choix des sorties . . . . .</b> | <b>148</b> |
| 6.2.1      | Paramètres d'entrée . . . . .                                     | 148        |
| 6.2.2      | Paramètres de sortie . . . . .                                    | 154        |
| 6.2.3      | Algorithmes et fonctions (logiciel R) . . . . .                   | 156        |
| <b>6.3</b> | <b>Résultats et discussions . . . . .</b>                         | <b>156</b> |
| <b>6.4</b> | <b>Conclusions et perspectives . . . . .</b>                      | <b>162</b> |

---

## 6.1 Objectifs

Après avoir établi les propriétés de nos deux estimateurs du coût médical moyen accumulé sur le plan théorique dans les deux chapitres précédents, nous nous proposons dans ce chapitre d’une part, d’étudier leurs comportements du point du vue numérique et d’autre part, de comparer leurs performances avec celles des trois principaux estimateurs traditionnels. Les critères d’évaluation sont le biais, l’écart-type empirique, la précision de l’approximation asymptotique par une loi normale en terme de probabilité de couverture de la moyenne théorique par un intervalle de confiance à 95 % basé sur une loi normale.

Pour cela, nous avons procédé en trois étapes. Dans un premier temps, nous avons utilisé les techniques de Monte-Carlo pour générer les échantillons. Ensuite, nous avons programmé les calculs des cinq estimateurs. Enfin, par la technique de re-échantillonnage (le bootstrap), nous avons calculé les statistiques de performance asymptotique pour les cinq estimateurs.

Tous les calculs effectués et les simulations dans ce chapitre ont été programmés via des fonctions à l’aide du logiciel R [79], les bibliothèques *changeLOS* et *boot* ont été utilisées.

Plusieurs paramètres entrent en compte dans la simulation des données : la taille d’échantillon, l’horizon de temps, la présence ou non de la censure à droite, le type de la censure et le niveau de la censure, les probabilités de transition entre les états et les lois des coûts. La section suivante présente le paramétrage des entrées. La section 3 expose les résultats des simulations avec une discussion. Ensuite, la section 4 conclut ce chapitre.

## 6.2 Paramétrage des simulations et choix des sorties

### 6.2.1 Paramètres d’entrée

Nous avons adopté le plan de simulation suivant.

Nous fixons la taille de l’échantillon  $n$  et le temps maximal  $\mathcal{T}$ . L’évolution de chaque individu sur la période  $\mathcal{T}$  est générée selon une chaîne de Markov homogène de matrice de transition  $\mathcal{M}$ . A chaque état est associé un coût aléatoire de loi  $\mathcal{L}oi$ . Afin de simplifier, nous fixons le nombre d’états possibles pour un individu soit à deux en l’absence d’événement de sortie comme le décès, soit à trois si un événement de sortie est présent : 0 : sans événement, 1 : événement, 2 : sortie (par exemple décédé). Toutefois, lorsque la censure est un événement de sortie (par exemple, autre décès ou perdus de vue), un quatrième état est introduit dans le modèle de simulation des jeux de données. Par contre il ne constitue

pas un état dans le calcul des estimateurs car il sert seulement d'indicateur de censure.

### Matrices de transition

Nous avons voulu que les données simulées reflètent le plus possible les données réelles de patients traités pour un cancer colorectal. Nous avons donc retenu comme matrice de transition - paramètre d'entrée dans nos simulations - une matrice issue des données agrégées publiées de Tournigand *et al.*, 2006 [85], à savoir les proportions de patients ayant eu des toxicités de grade 3 ou 4 et la durée médiane de survenue de décès ou de progression tumorale qui sont transformées en probabilité par unité de temps. Plus précisément, les transformations suivantes sont effectuées :

- **Probabilité de survenue de toxicité à chaque cycle** : Tournigand *et al.* ont rapporté une fréquence d'à peu près 50 % (54 % et 48 % selon le bras) pour des toxicités de grade 3 ou 4 sur une durée moyenne de 12 cycles. Cette fréquence sur 12 cycles est transformée en une probabilité par cycle. Si l'on note  $p_{tox}$  la probabilité de survenue de toxicité à chaque cycle (15 jours), supposée constante, soit la probabilité de  $1 - p_{tox}$  pour la non survenue de toxicité, alors la probabilité de non survenue pendant  $j$  cycles est  $(1 - p_{tox})^j$ . Donc la probabilité de survenue d'au moins une toxicité en  $j$  cycles, notée  $P(0, j)$ , est alors :  $P(0, j) = 1 - (1 - p_{tox})^j$ , soit  $p_{tox} = 1 - (1 - P(0, j))^{1/j}$ . Avec  $j = 12$  et  $P(0, 12) = 50\%$  on obtient  $p_{tox} = 0,0561$  qui correspond à la probabilité de survenue de toxicité à chaque cycle pour les données de Tournigand *et al.*
- **Probabilité de survenue de décès ou de progression tumorale à chaque cycle** : Selon Tournigand *et al.*, la durée médiane avant la survenue de décès ou de progression tumorale est de 9 mois, soit 18 cycles. La méthode DEALE (de l'anglais "declining approximation of life expectancy") qui consiste à faire l'hypothèse que la variable aléatoire de cette durée suit une loi exponentielle est utilisée. Ainsi, avec la durée du cycle comme unité de temps et si  $p_{event}$  est une probabilité constante de survenue de décès ou de progression tumorale à chaque cycle (15 jours) alors  $p_{event} = 1 - \exp(-\nu)$  où  $\nu$  le paramètre de la loi exponentielle. Par ailleurs, ce paramètre est donné par  $\nu = \frac{-\ln(1 - F(t))}{t}$ , où  $F$  est la fonction de répartition de loi de la durée. Comme la durée médiane de 18 cycles se traduit par :  $F(0, 18) = 0,5$ , donc  $\mu = 0,0385$  et par conséquent  $p_{event} = 0,0377$ .

Le détail des formules de transformation de données agrégées publiées en probabilités se trouve chez Sonnenberg *et al.* 1993 [17].

Ces probabilités représentent les probabilités d'états  $\pi$  d'une chaîne de Markov homogène  $X_n$ .

**Deux états (absence de décès et de progression tumorale) :** Si on considère une chaîne à deux états  $E = \{0, 1\}$  : 0 pour absence de toxicité et 1 pour survenue de toxicité.  $\pi = (1 - p_{tox}; p_{tox})$ , soit  $\pi = (0,9439; 0,0561)$ .

**Trois états (avec le décès ou la progression tumorale) :** Si l'on introduit l'état de décès ou de progression tumorale, noté 2,  $E = \{0, 1, 2\}$ .

**Calcul des matrices de transition** Ces paramètres seuls ne suffisent pas à déterminer la matrice de transition de la chaîne. Le rapport entre la probabilité de transition  $p_{11}$  de 1 vers 1 et la probabilité de transition  $p_{01}$  de 0 vers 1 que nous avons évalué à partir des fréquences empiriques du tableau 1.4 pour la population B (traitement sans dépistage) avec  $E_0$  et  $E_1$  correspondant à 0 ;  $E_2, E_3$  et  $E_4$  correspondant à 1. On obtient  $p_{11}/p_{01} = \frac{52/119}{102/2531}$   
On a  $\pi\mathcal{M} = \pi$  et  $p_{11}/p_{01} = 10,84$ .

$$\begin{cases} \pi_1 p_{01} + \pi_2 p_{11} = \pi_2 \\ p_{11} = 10,84 p_{01} \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} p_{01} = \frac{\pi_2}{\pi_1 + 10,84 \pi_2} \\ p_{11} = \frac{10,84 \pi_2}{\pi_1 + 10,84 \pi_2} \end{cases} \quad (6.2.1)$$

ou encore  $p_{01} = 0,0361$  et  $p_{11} = 0,3918$ . comme  $p_{10} = 1 - p_{11}$  et  $p_{00} = 1 - p_{01}$  donc  $p_{10} = 0,6082$  et  $p_{00} = 0,9639$ . Finalement, la matrice de transition issue des données de Tournigand *et al.* pour une chaîne de Markov à deux états est :

$$\mathcal{M} = \begin{pmatrix} 0,9639 & 0,0361 \\ 0,6082 & 0,3918 \end{pmatrix}$$

Pour introduire l'état de décès ou de progression tumorale de probabilité  $p_{event} = 0,0377$ , on suppose qu'un patient vivant et sans une progression tumorale (de probabilité  $1 - p_{event}$ ) évolue selon la chaîne de Markov de matrice de transition  $\mathcal{M}$ . La matrice de transition de la nouvelle chaîne, notée  $\mathcal{M}'$  se déduit alors de  $\mathcal{M}$  comme suit : les éléments représentant les états de vivant (états 0 et 1) sont obtenus en multipliant la matrice  $\mathcal{M}$  par  $1 - p_{event}$  ; puis on ajoute la colonne correspondant aux entrées dans l'état 2 qui indique le décès ou la progression tumorale. Ces entrées sont de probabilité  $p_{event}$ . Enfin, une troisième ligne égale à (0,0,1) pour les probabilités de transition partant de l'état le décès ou la progression

tumorale vers les autres états, est ajoutée. On obtient :

$$\mathcal{M}' = \begin{pmatrix} p_{00}(1 - p_{event}) & p_{01}(1 - p_{event}) & p_{event} \\ p_{10}(1 - p_{event}) & p_{11}(1 - p_{event}) & p_{event} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Ce qui donne :

$$\mathcal{M}' = \begin{pmatrix} 0,9276 & 0,0347 & 0,0377 \\ 0,5853 & 0,3770 & 0,0377 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

qui correspond à la matrice de transition issue des données de Tournigand *et al.* pour une chaîne de Markov à trois états.

### Plan des simulations

Les valeurs des paramètres ont été fixées comme suit :

1. la taille de l'échantillon  $n = 200,400$  ;
2. la période de suivi  $\mathcal{T} = 12$
3. le niveau de censure et matrice de transition :
  - cas I absence de censure et décès :  $\mathcal{M}_1 = \mathcal{M}$  issue de Tournigand et al.

$$\mathcal{M}_1 = \begin{pmatrix} 0,9639 & 0,0361 \\ 0,6082 & 0,3918 \end{pmatrix}$$

- cas II-a censure fixe de fin d'étude, type I :

$\mathcal{M}_2 = \mathcal{M}'$  issue de Tournigand et al.

$$\mathcal{M}_2 = \begin{pmatrix} 0,9276 & 0,0347 & 0,0377 \\ 0,5853 & 0,3770 & 0,0377 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

- cas III-a faible censure aléatoire : nous introduisons un état de censure aléatoire dans la matrice de transition  $\mathcal{M}_2$  de la même façon que nous avons fait pour introduire l'état de décès ou progression tumorale dans la matrice  $\mathcal{M}$ . Si on note  $p_{cens}$  la probabilité de censure aléatoire que nous fixons à  $1/100$  par cycle, la matrice de transition  $\mathcal{M}_3$  est telle que ses éléments correspondant aux états de vivant (états 0, 1, 2) se déduisent de la matrice  $\mathcal{M}_2$  en la multipliant par  $1 - p_{cens}$  ; ensuite on ajoute la colonne correspondant aux entrées dans l'état 3 (indiquant la censure aléatoire) et la quatrième ligne de valeurs (0, 0, 0, 1) correspondant aux sorties à partir de l'état 3. Avec cette matrice de transition, on obtient au bout 12



| Paramètres               | Valeurs                                                      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------|
| $n$                      | 200, 400                                                     |
| $\mathcal{T}$            | 12                                                           |
| $\mathcal{M}$            | $\mathcal{M}_1, \mathcal{M}_2, \mathcal{M}_3, \mathcal{M}_4$ |
| $\mathcal{Loi}$          | normale, log-normale, uniforme, exponentielle                |
| Nombre de configurations | 32                                                           |

TABLE 6.1 – Récapitulatif des configurations choisies, chacune est répétée 5 000 fois.

cycles un niveau de censure aléatoire d'environ 9 % et un niveau de censure fixe de 56 %.

$$\mathcal{M}_3 = \begin{pmatrix} 0,9183 & 0,0344 & 0,0373 & 0,0100 \\ 0,5795 & 0,3732 & 0,0373 & 0,0100 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

– cas III-b forte censure aléatoire : Nous augmentons la probabilité de censure aléatoire  $p_{cens} = 3/100$  par cycle.

$$\mathcal{M}_4 = \begin{pmatrix} 0,8998 & 0,0336 & 0,0366 & 0,0300 \\ 0,5677 & 0,3657 & 0,0366 & 0,0300 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Avec cette matrice de transition, on obtient au bout 12 cycles un niveau de censure aléatoire d'environ 25 % et un niveau de censure fixe de 44 %.

4. L'état 1, état de survenue de toxicité, est le seul auquel un coût aléatoire est associé, nous choisissons 4 lois classiques pour la distribution de ce coût :  $\mathcal{Loi}$  normale, log-normale, uniforme, exponentielle. En tous les cas, la distribution pour l'ensemble de la population n'est pas symétrique car c'est un mélange de plusieurs coûts.
5. Enfin, cette procédure a été répétée  $B : 5000$  fois (nombre d'itération bootstrap).

Avec ces paramètres, on obtient une simulation d'une cohorte de  $n$  individus suivis sur une période de 12 cycles. A chaque survenue de toxicité pour un patient, le coût de sa prise en charge a été générée de façon aléatoire selon la loi  $\mathcal{Loi}$  (*e.g* loi normale de moyenne 2500 € et d'écart-type 300€). L'évolution de la cohorte selon ces paramètres se traduit par la simulation de  $n$  chaînes de Markov homogènes de matrice de transition  $\mathcal{M}_i$  sur 12 mois. Le tableau 6.1 récapitule l'ensemble des configurations adoptées.

Toutes ces configurations correspondent à des situations où l'estimateur de Lin *et al.*, 1997 [10] pour des données historiques est théoriquement sans biais, c'est-à-dire que les

instants de survenue de censure correspondent aux bornes des intervalles.

### Exemple de constitution des échantillons

Toutes les configurations conduisent à l'un des trois types de jeux de données simulées et correspondent aux trois étapes de nos simulations.

En premier lieu, un échantillon est généré en absence de censure et d'événement de sortie (le décès ou la progression tumorale) : les données sont complètes.

Ensuite, nous avons pris en compte un événement de sortie, nous obtenons alors un deuxième échantillon impliquant une censure administrative à cause de la présence de l'événement de sortie. Les individus censurés sont à chaque instant les individus chez qui l'événement de sortie n'est pas encore observé.

Enfin, nous avons généré un troisième échantillon en prenant en compte une censure aléatoire, par exemple les individus de la cohorte qui sont perdus de vue au cours du suivi ou la survenue d'autres événements cliniques importants comme des décès dus à d'autres causes.

Nous donnons les trois exemples d'échantillons qui représentent chacun un des trois types de jeux simulés dans les paragraphes suivants.

**Données complètes : cas I** Configuration :  $n = 200$ ,  $\mathcal{T} = 12$ ,  $\mathcal{M} = \mathcal{M}_1$ ,  $\mathcal{L}oi$  : loi normale  $\mathcal{N}(2500, 300)$ .

Ce cas correspond à une cohorte de 200 individus suivis sur une période de 12 cycles. Tous les individus sont vivants jusqu'à la fin de l'étude, il n'y a pas de décès. Par conséquent, il n'y a pas de censure. Ainsi, nous avons généré l'évolution de chaque patient par la simulation d'une chaîne de Markov homogène à deux états de matrice de transition  $\mathcal{M}_1$  issues de Tournigand et al. et dont le calcul est décrit plus haut. Ainsi, l'espace d'états est  $E = \{0, 1\}$  avec 0 : absence d'événement, 1 : événement clinique.

A chaque fois que l'événement clinique survient chez un patient, une variable aléatoire représentant le coût de sa prise en charge est simulée selon une loi normale de moyenne 2500 € et d'écart-type 300€.

**Données censurées (introduction de la censure de fin d'étude) : cas II** Configuration :  $n = 200$ ,  $\mathcal{T} = 12$ ,  $\mathcal{M} = \mathcal{M}_2$ ,  $\mathcal{L}oi$  : loi normale  $\mathcal{N}(2500, 300)$ .

Cette configuration consiste à générer une cohorte de 200 patients sur une période de 12 cycles, l'évolution de chaque patient provient de la simulation d'une chaîne de Markov

homogène à trois états de matrice de transition  $\mathcal{M}_2$  issues de Tournigand et al. et dont le calcul est décrit plus haut. Ainsi, l'espace d'états est  $E = \{0, 1, 2\}$  avec 0 : absence d'événement, 1 : événement clinique, 2 : événement de sortie. La matrice de transition  $\mathcal{M}_2$  introduit l'événement de sortie (ici le décès ou la progression tumorale). **La présence d'un événement de sortie induit une censure fixe.**

De même que dans le cas précédent, à chaque fois que l'événement clinique survient chez un patient, une variable aléatoire représentant le coût de sa prise en charge est simulée selon une loi normale de moyenne 2500 € et d'écart-type 300€.

**Données censurées - introduction de la censure aléatoire (cas III)** Configuration :  $n = 200$ ,  $\mathcal{T} = 12$ ,  $\mathcal{M} = \mathcal{M}_3$ ,  $\mathcal{L}oi$  : loi normale  $\mathcal{N}(2500, 300)$ .

Une censure aléatoire, représentant la survenue d'autres événements de sortie indépendants des événements d'intérêt a été explicitement introduite. De même que dans les cas précédents, une cohorte de 200 patients sur 12 mois est générée. L'évolution de chaque patient est générée par la simulation d'une chaîne de Markov à quatre états avec pour espace d'états  $E = \{0, 1, 2, 3\}$  (0 : absence d'événement, 1 : événement clinique, 2 : événement de sortie, 3 : censure aléatoire) et de matrice de transition  $\mathcal{M}_3$ .

Comme dans les deux cas précédents, à chaque survenue d'événement clinique (passage dans l'état 1), un coût de sa prise en charge est généré de façon aléatoire selon la loi normale de moyenne 2500 € et d'écart-type 300€.

### 6.2.2 Paramètres de sortie

A chacun des 12 cycles, nous avons estimé le coût moyen accumulé sur l'échantillon simulé selon chacune des 5 approches :

- la méthode naïve (la moyenne empirique de l'échantillon complet) donnée par la relation 3.2.1 du chapitre 3 (Naïve) ;
- l'aire sous la courbe de survie donnée par la relation 3.2.4 du chapitre 3 (KM) ;
- l'estimateur de Lin *et al.*, 1997 donnée par la relation 3.2.5 du chapitre 3 (Lin) ;
- notre première approche multi-états donnée par la relation 4.3.10 du chapitre 4 (Multi\_1) ;
- notre seconde approche multi-états donnée par la relation 5.3.8 du chapitre 5 (Multi\_2).

Pour chacune des cinq approches, on obtient sur un seul échantillon  $b$  ; à chacun des 12 cycles  $t = 1, \dots, 12$  la valeur estimée du coût moyen accumulé :  $\hat{\mu}_b(t)$ . On calcule l'écart-

type empirique :  $\hat{\sigma}_b(t)$  et un intervalle de confiance à 95 % sur la valeur estimée du coût moyen accumulé via la valeur :  $I_b(t) = [\hat{\mu}_b(t) - 1,96 \frac{\hat{\sigma}_b(t)}{\sqrt{n}}; \hat{\mu}_b(t) + 1,96 \frac{\hat{\sigma}_b(t)}{\sqrt{n}}]$ .

Puis, cette procédure a été répétée 5 000 fois (5 000 échantillons,  $b = 1, \dots, 5000$ ), on obtient alors pour chaque approche 5000 valeurs estimées du coût moyen accumulé à chacun des 12 cycles.

**Calcul de la vraie moyenne ou moyenne théorique** Par ailleurs, on peut déterminer analytiquement la moyenne théorique du coût accumulé,  $\mu(t)$ ,  $t = 1, \dots, 12$ , à chacun des 12 cycles dans le modèle que nous avons choisi pour nos simulations à partir des paramètres qui ont permis de générer les données simulées, à savoir la matrice de transition de la chaîne, sa loi initiale et la loi de coûts. En effet, si on note  $X_n$  la chaîne de Markov homogène de matrice  $\mathcal{M}$  et qui trouve dans l'état 0 à l'instant initial,  $Y_n$  la loi du coût supplémentaire aléatoire et  $Z_n$  le coût total accumulé après  $n$  cycles alors :  $Z_n = Z_{n-1} + Y_n$  avec  $Y_n$  qui suit une loi *Loi* de moyenne connue si la chaîne se trouve dans l'état 1 et  $Y_n = 0$  sinon. En particulier lorsque  $Y_n$  suit la loi normale  $\mathcal{N}(2500, 300)$  si  $X_n = 1$  et  $Y_n = 0$  sinon :  $Y_n$  suit une loi normale lorsqu'un événement survient et est nul dans les autres cas. Autrement dit, les moyennes théoriques conditionnelles  $\mathbb{E}(Y_n|X_n)$  sachant  $X_n$  sont connues. Le coût total accumulé  $Z_n$  peut être écrit encore :  $Z_n = \sum_{i=1}^n Y_i$ . Donc  $\mathbb{E}(Z_n) = \sum_{i=1}^n \mathbb{E}(Y_i)$ . Par conditionnement à  $X_n$ , on obtient :  $\mathbb{E}(Z_n) = \sum_{i=1}^n \sum_{h \in E} \mathbb{P}(X_i = h) \mathbb{E}(Y_i|X_i = h)$ .

Pour deux états et une loi normale :

$$\mathbb{E}(Z_n) = \sum_{i=1}^n \begin{pmatrix} \mathbb{E}(Y_i|X_i = 0) \\ \mathbb{E}(Y_i|X_i = 1) \end{pmatrix} \cdot (\mathbb{P}(X_i = 0); \mathbb{P}(X_i = 1)) \quad (6.2.2)$$

$$= \sum_{i=1}^n \begin{pmatrix} 0 \\ 2500 \end{pmatrix} (\pi_0(n); \pi_1(n)) \quad (6.2.3)$$

Au final  $\mathbb{E}(Z_n) = 2500 \sum_{i=1}^n \pi_1(n)$ . Ainsi, le calcul de la moyenne théorique se réduit au simple calcul de probabilités d'états. D'après ce calcul, la moyenne théorique pour le modèle à deux états (en l'absence du décès) est  $\mu(n) = \mathbb{E}(Z_n)$  pour  $n = 1, \dots, 12$  est (90, 213, 346, 484, 623, 763, 903, 1043, 1183, 1323, 1463, 1604).

Pour trois états, la démarche est la même car le décès ne génère pas de coût, par contre il modifie les probabilités d'états à chaque instant  $\pi_i(n)$ ,  $i = 0, 1$ . Ainsi, la moyenne théorique pour le modèle à trois états, en présence de décès  $\mu(n)$  pour  $n = 1, \dots, 12$  est (87, 200, 319, 437, 552, 663, 770, 872, 971, 1067, 1158, 1247).

**Remarque importante :** La moyenne théorique en l'absence de censure aléatoire est la même qu'en sa présence. Ainsi, la moyenne théorique est la même pour les cas II, III-a et III-b.

Les principaux paramètres de sortie pour chaque approche sont alors :

- la valeur moyenne  $\hat{\mu}(t)$  issue de ces 5 000 estimations du coût moyen accumulé à  $t$  obtenues (pour  $t = 1, \dots, 12$ ) ;
- le biais qui est, à chaque cycle, la différence  $\hat{\mu}(t) - \mu(t)$  entre la moyenne estimée et la moyenne théorique, leur écart-type empirique de  $\hat{\mu}(t)$  à chaque cycle issue des 5 000 valeurs ;
- l'estimation de la probabilité de couverture de la moyenne théorique par un intervalle de confiance à 95 % selon une loi normale, qui correspond au pourcentage de fois que la moyenne théorique tombe dans les 5 000 intervalles de confiance construits  $(I_b(t), b = 1, \dots, 5000) : 1/5000 \sum_{b=1}^{5000} \mathbb{1}_{\{\mu(t) \in I_b(t)\}}$ .

### 6.2.3 Algorithmes et fonctions (logiciel R)

Les algorithmes et les fonctions R programmées pour tous ces calculs sont exposés en détails dans l'annexe C.

## 6.3 Résultats et discussions

Dans cette section, nous présentons les résultats des configurations où  $n = 200$  et  $\mathcal{Loi}$  : loi normale  $\mathcal{N}(2500, 300)$ . Les autres configurations donnent des résultats très similaires.

### Cas de données complètes

Le tableau 6.2 montre les estimations du coût moyen accumulé  $\hat{\mu}(t)$ , leurs biais, leurs écart-types et les estimations des probabilités de couverture de la moyenne théorique par un intervalle de confiance à 95 % à chaque cycle  $t$  (où  $t = 1, \dots, 12$ ) pour chacun des cinq estimateurs dans le cas où les données sont complètes. On observe que les cinq méthodes conduisent au même résultat : la même estimation du coût moyen accumulé, le même biais, la même variance empirique de l'estimateur et la même estimation de la probabilité de couverture de la moyenne théorique par un intervalle de confiance à 95 % à chaque cycle. Par exemple le coût moyen accumulé estimé à 6 cycles,  $\hat{\mu}(6)$  est 861,31 € et à 12 cycles  $\hat{\mu}(12)$  vaut 1714,40 € pour toutes les méthodes, la figure 6.1(a) illustre graphiquement ce résultat, on y observe que toutes les courbes des différentes estimations en fonction du cycle sont superposées.

A chaque période de temps, le taux empirique de couverture de la moyenne théorique par un intervalle de confiance à 95 % selon une loi normale est très proche de la valeur nominale de 0,95.

Les résultats obtenus dans cette configuration concordent avec la remarque de Lin *et al.*, 1997 selon laquelle tous leurs estimateurs sont égaux à la moyenne empirique en l'absence de censure. Les bonnes couvertures des intervalles de confiance confirment numériquement la normalité asymptotique de nos deux estimations en l'absence de censure au même titre que les estimateurs existants. Par ailleurs, puisqu'il n'y a pas de censure, le coût accumulé à chaque cycle est une variable quantitative classique, les classiques d'analyse de variables quantitatives sont optimales en théorie. Ainsi, la méthode naïve qui correspond à la moyenne empirique est le meilleur estimateur de la moyenne théorique au sens où elle est sans biais, de variance de minimale et asymptotiquement normale car c'est l'estimateur du maximum de vraisemblance. Ce qui montre que dans ce cas tous les estimateurs sont optimaux car ils sont tous équivalents au meilleur estimateur.

Au final, cette première configuration a servi de contrôle de la concordance de nos résultats numériques avec les résultats théoriques selon lesquels les estimateurs doivent tous être égaux à la moyenne empirique en l'absence de censure ; et ainsi, l'ordre de grandeur des erreurs liées aux conditions expérimentales est connu.

### **Cas de censure fixe : cas II**

Le tableau 6.3 présente les résultats du cas II d'une censure fixe où les individus censurés sont tous des "exclus vivants". Les individus sont soumis à un risque de décès ou progression tumorale de 0,0347 de sorte qu'à 12 cycles, 63 % d'individus sont censurés. La méthode naïve et notre seconde approche multi-états donnent rigoureusement les mêmes résultats et sont les moins biaisés. Ces derniers sont très proches de ceux issus de l'approche de Lin *et al.*, 1997 [10]. Les méthodes basées sur les aires (l'aire sous la courbe de Kaplan-Meier et notre première approche multi-états) donnent des résultats très biaisés. Par exemple, à partir de  $t = 8$ , le biais de l'estimation par l'aire sous la courbe de l'estimateur de Kaplan-Meier est supérieur à la moyenne théorique que l'on cherche à estimer. La figure 6.1(b) illustre les différences entre les estimations du coût moyen accumulé selon les différentes approches. Comme la méthode naïve et la seconde approche multi-états conduisent aux mêmes résultats à tout instant, leurs courbes sont superposées.

Les valeurs des probabilités de couverture de la moyenne théorique par un intervalle de confiance à 95 % confortent cette analyse. Pour les trois méthodes (l'approche naïve,

|                  | t              | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      | 8       | 9       | 10      | 11      | 12      |
|------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Estimateurs      | $\mu(t)$       | 90,25  | 212,60 | 346,37 | 484,20 | 623,48 | 763,27 | 903,24 | 1043,28 | 1183,34 | 1323,41 | 1463,48 | 1603,56 |
| Naive            | $\hat{\mu}(t)$ | 82,21  | 203,61 | 356,41 | 510,01 | 696,24 | 861,31 | 985,97 | 1120,12 | 1254,01 | 1475,31 | 1590,27 | 1714,40 |
|                  | $Biais(t)$     | -8,04  | -8,99  | 10,04  | 25,81  | 72,76  | 98,04  | 82,72  | 76,83   | 70,66   | 151,89  | 126,78  | 110,83  |
|                  | $Ecartype(t)$  | 31,01  | 52,26  | 84,29  | 95,74  | 108,60 | 126,69 | 143,65 | 152,67  | 155,48  | 165,52  | 169,98  | 173,42  |
|                  | $PC_{95}(t)$   | 0,9548 | 0,9526 | 0,9546 | 0,9486 | 0,9500 | 0,9520 | 0,9514 | 0,9514  | 0,9500  | 0,9518  | 0,9528  | 0,9514  |
| KM               | $\hat{\mu}(t)$ | 82,21  | 203,61 | 356,41 | 510,01 | 696,24 | 861,31 | 985,97 | 1120,12 | 1254,01 | 1475,31 | 1590,27 | 1714,40 |
|                  | $Biais(t)$     | -8,04  | -8,99  | 10,04  | 25,81  | 72,76  | 98,04  | 82,72  | 76,83   | 70,66   | 151,89  | 126,78  | 110,83  |
|                  | $Ecartype(t)$  | 31,01  | 52,26  | 84,29  | 95,74  | 108,60 | 126,69 | 143,65 | 152,67  | 155,48  | 165,52  | 169,98  | 173,42  |
|                  | $PC_{95}(t)$   | 0,9548 | 0,9526 | 0,9546 | 0,9486 | 0,9500 | 0,9520 | 0,9514 | 0,9514  | 0,9500  | 0,9518  | 0,9528  | 0,9514  |
| Lin <i>et al</i> | $\hat{\mu}(t)$ | 82,21  | 203,61 | 356,41 | 510,01 | 696,24 | 861,31 | 985,97 | 1120,12 | 1254,01 | 1475,31 | 1590,27 | 1714,40 |
|                  | $Biais(t)$     | -8,04  | -8,99  | 10,04  | 25,81  | 72,76  | 98,04  | 82,72  | 76,83   | 70,66   | 151,89  | 126,78  | 110,83  |
|                  | $Ecartype(t)$  | 31,01  | 52,26  | 84,29  | 95,74  | 108,60 | 126,69 | 143,65 | 152,67  | 155,48  | 165,52  | 169,98  | 173,42  |
|                  | $PC_{95}(t)$   | 0,9548 | 0,9526 | 0,9546 | 0,9486 | 0,9500 | 0,9520 | 0,9514 | 0,9514  | 0,9500  | 0,9518  | 0,9528  | 0,9514  |
| Multil           | $\hat{\mu}(t)$ | 82,21  | 203,61 | 356,41 | 510,01 | 696,24 | 861,31 | 985,97 | 1120,12 | 1254,01 | 1475,31 | 1590,27 | 1714,40 |
|                  | $Biais(t)$     | -8,04  | -8,99  | 10,04  | 25,81  | 72,76  | 98,04  | 82,72  | 76,83   | 70,66   | 151,89  | 126,78  | 110,83  |
|                  | $Ecartype(t)$  | 31,01  | 52,26  | 84,29  | 95,74  | 108,60 | 126,69 | 143,65 | 152,67  | 155,48  | 165,52  | 169,98  | 173,42  |
|                  | $PC_{95}(t)$   | 0,9548 | 0,9526 | 0,9546 | 0,9486 | 0,9500 | 0,9520 | 0,9514 | 0,9514  | 0,9500  | 0,9518  | 0,9528  | 0,9514  |
| Multi2           | $\hat{\mu}(t)$ | 82,21  | 203,61 | 356,41 | 510,03 | 696,26 | 861,30 | 985,95 | 1120,14 | 1254,07 | 1475,31 | 1590,25 | 1714,40 |
|                  | $Biais(t)$     | -8,04  | -8,99  | 10,04  | 25,81  | 72,76  | 98,04  | 82,72  | 76,83   | 70,66   | 151,89  | 126,78  | 110,83  |
|                  | $Ecartype(t)$  | 31,01  | 52,26  | 84,29  | 95,75  | 108,62 | 126,68 | 143,64 | 152,67  | 155,54  | 165,51  | 169,96  | 173,42  |
|                  | $PC_{95}(t)$   | 0,9548 | 0,9526 | 0,9546 | 0,9486 | 0,9500 | 0,9520 | 0,9514 | 0,9514  | 0,9500  | 0,9518  | 0,9528  | 0,9514  |

$\hat{\mu}(t)$  est l'estimateur du coût moyen accumulé  $\mu(t)$  à un cycle  $t$  (unité de 15 jours) pour  $1, \dots, 12$ .  $Biais(t)$  est la différence entre la moyenne de  $\hat{\mu}(t)$  et  $\mu(t)$ ;  $\sigma(t)$  est l'écart-type de  $\hat{\mu}(t)$ .  $PC_{95}(t)$  est la probabilité de couverture de la moyenne théorique  $\mu(t)$  par un intervalle de confiance à 95 %. Ces statistiques sont calculées à partir 5000 répliquats de  $\hat{\mu}(t)$  dont chacun est issu d'un échantillon de taille 200.

TABLE 6.2 – Résultats des simulations : cas I (données complètes, absence de censure).

l'approche de Lin *et al.* et notre seconde approche multi-états), ces probabilités sont très proches de la valeur nominale de 0,95 alors qu'elles sont presque nulles pour les deux méthodes basées sur les aires sous les courbes.

La moyenne empirique et la seconde approche multi-états qui sont égales ici obtiennent les meilleurs résultats. Cela s'explique par le fait que le type de censure impliquée n'induit pas de données manquantes. De ce fait, la moyenne empirique est, comme dans le cas de données complètes, l'estimateur du maximum de vraisemblance et elle est sans biais. Par conséquent, notre seconde approche est équivalente au meilleur estimateur.

### **Cas d'une censure aléatoire faible : cas III-a**

Le tableau 6.4 présente les résultats du cas III-a où en plus de la censure liée à la présence de décès, une censure aléatoire explicite de 9 % sur 12 cycles est également introduite. Ces résultats montrent que notre seconde approche multi-états présente le plus faible biais. Les écarts entre les probabilités de couverture estimées et la valeur nominale de 0,95 sont assez grands pour tous les estimateurs mais à partir du 8<sup>e</sup> cycle notre seconde approche présente des écarts très faibles. La figure 6.1(c) illustre graphiquement les résultats relatifs à cette configuration.

### **Cas d'une censure aléatoire forte : cas III-b**

Le tableau 6.5 présente les résultats du cas III-b où, en plus d'une censure fixe, il y a aussi une censure aléatoire forte pouvant correspondre à d'éventuels perdus de vue ou d'autres causes de sorties d'étude indépendants de nos événements d'intérêt.

On observe que tous les estimateurs donnent des résultats différents. La figure 6.1(d) illustre graphiquement les différences des méthodes pour les estimations du coût moyen accumulé. Dans ce cas de figure, la méthode de Lin *et al.*, donne les meilleurs résultats numériques. Comme les résultats sur les deux échantillons précédents (cas II et III-a), la méthode basée sur l'estimateur de Kaplan-Meier et notre seconde approche multi-états sont les plus biaisées. Les probabilités de couverture de la moyenne théorique par un intervalle de confiance à 95 % sont assez éloignées de la valeur nominale de 0,95 pour les 10 premiers cycles pour l'estimateur naïf, l'estimateur de Lin *et al.*, 1997 ; par contre notre seconde approche multi-états s'améliore au fil des cycles pour être proches au 12<sup>e</sup> cycle. La méthode basée sur l'estimateur de Kaplan-Meier et notre seconde approche multi-états donnent de très mauvaises probabilités de couverture.



|             | t             | 1      | 2      | 3      | 4      | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | 10      | 11      | 12      |
|-------------|---------------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Estimateurs | $\mu(t)$      | 86,75  | 199,92 | 318,99 | 437,05 | 551,86  | 662,74  | 769,58  | 872,44  | 971,44  | 1066,71 | 1158,39 | 1246,62 |
| Naive       | $\hat{\mu}$   | 104,50 | 201,35 | 298,97 | 413,82 | 501,42  | 576,80  | 712,73  | 817,59  | 973,68  | 1146,29 | 1275,73 | 1363,30 |
|             | $Biais(t)$    | 17,75  | 1,43   | -20,02 | -23,23 | -50,43  | -85,93  | -56,84  | -54,84  | 2,23    | 79,58   | 117,33  | 116,67  |
|             | $Ecartype(t)$ | 36,52  | 53,59  | 65,01  | 77,77  | 90,15   | 102,02  | 117,26  | 132,35  | 153,11  | 170,03  | 176,87  | 185,93  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,9520 | 0,9542 | 0,9546 | 0,9536 | 0,9476  | 0,9514  | 0,9510  | 0,9492  | 0,9516  | 0,9498  | 0,9504  | 0,9494  |
| KM          | $\hat{\mu}$   | 104,50 | 302,42 | 498,68 | 753,17 | 1012,05 | 1228,75 | 1465,10 | 1701,34 | 2004,52 | 2306,57 | 2574,59 | 2803,73 |
|             | $Biais(t)$    | 17,75  | 102,50 | 179,69 | 316,11 | 460,19  | 566,00  | 695,52  | 828,90  | 1033,08 | 1239,86 | 1416,20 | 1557,11 |
|             | $Ecartype(t)$ | 36,52  | 66,11  | 83,95  | 103,50 | 130,14  | 158,00  | 181,27  | 204,73  | 235,34  | 263,04  | 274,20  | 287,68  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,9520 | 0,6812 | 0,3504 | 0,0914 | 0,0148  | 0,0072  | 0,0060  | 0,0032  | 0,0032  | 0,0034  | 0,0016  | 0,0010  |
| Lin         | $\hat{\mu}$   | 104,50 | 197,99 | 292,07 | 401,41 | 484,13  | 556,32  | 688,06  | 790,89  | 943,90  | 1111,86 | 1236,88 | 1322,60 |
|             | $Biais(t)$    | 17,75  | -1,92  | -26,92 | -35,64 | -67,73  | -106,42 | -81,52  | -81,54  | -27,53  | 45,15   | 78,48   | 75,97   |
|             | $Ecartype(t)$ | 36,52  | 52,82  | 63,71  | 75,74  | 87,29   | 98,59   | 113,46  | 128,49  | 149,20  | 165,90  | 172,72  | 181,72  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,9520 | 0,9530 | 0,9518 | 0,9512 | 0,9466  | 0,9474  | 0,9486  | 0,9468  | 0,9470  | 0,9494  | 0,9470  | 0,9458  |
| Multi1      | $\hat{\mu}$   | 565,75 | 334,16 | 511,76 | 561,01 | 430,75  | 503,69  | 728,78  | 785,60  | 972,55  | 1138,82 | 1511,82 | 1204,49 |
|             | $Biais(t)$    | 479,00 | 134,23 | 192,76 | 123,95 | -121,11 | -159,05 | -40,80  | -86,85  | 1,10    | 72,10   | 353,42  | -42,14  |
|             | $Ecartype(t)$ | 195,30 | 103,00 | 169,85 | 195,91 | 140,28  | 182,93  | 233,13  | 264,12  | 276,26  | 271,46  | 516,56  | 393,66  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,3784 | 0,7824 | 0,7626 | 0,8802 | 0,9286  | 0,9510  | 0,9626  | 0,9592  | 0,9574  | 0,9570  | 0,9240  | 0,9568  |
| Multi2      | $\hat{\mu}$   | 104,50 | 201,36 | 298,97 | 413,82 | 501,43  | 576,80  | 712,73  | 817,61  | 973,70  | 1146,30 | 1275,73 | 1363,30 |
|             | $Biais(t)$    | 17,75  | 1,43   | -20,02 | -23,24 | -50,43  | -85,94  | -56,85  | -54,83  | 2,25    | 79,58   | 117,33  | 116,67  |
|             | $Ecartype(t)$ | 36,52  | 53,59  | 65,01  | 77,77  | 90,15   | 102,02  | 117,26  | 132,34  | 153,09  | 170,03  | 176,88  | 185,93  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,9520 | 0,9542 | 0,9546 | 0,9536 | 0,9476  | 0,9514  | 0,9510  | 0,9492  | 0,9516  | 0,9498  | 0,9504  | 0,9494  |

$\hat{\mu}(t)$  est l'estimateur du coût moyen accumulé  $\mu(t)$  à un cycle  $t$  (unité de 15 jours) pour  $1, \dots, 12$ .  $Biais(t)$  est la différence entre la moyenne de  $\hat{\mu}(t)$  et  $\mu(t)$ ;  $\sigma(t)$  est l'écart-type de  $\hat{\mu}(t)$ .  $PC_{95}(t)$  est la probabilité de couverture de la moyenne théorique  $\mu(t)$  par un intervalle de confiance à 95 %. Ces statistiques sont calculées à partir 5000 réplicats de  $\hat{\mu}(t)$  dont chacun est issu d'un échantillon de taille 200.

TABLE 6.3 – Résultats des simulations : cas II (données censurées : censure fixe lié à la présence de décès).

|            | t             | 1      | 2      | 3      | 4       | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | 10      | 11      | 12      |
|------------|---------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Estimateur | $\mu(t)$      | 86,75  | 199,92 | 319,00 | 437,06  | 551,86  | 662,74  | 769,58  | 872,44  | 971,44  | 1066,72 | 1158,40 | 1246,63 |
| Naive      | $\hat{\mu}$   | 77,12  | 173,33 | 260,12 | 332,31  | 438,26  | 549,62  | 646,80  | 735,87  | 880,39  | 1010,17 | 1074,70 | 1148,56 |
|            | $Biais(t)$    | -9,63  | -26,60 | -58,88 | -104,74 | -113,60 | -113,13 | -122,78 | -136,57 | -91,05  | -56,54  | -83,70  | -98,07  |
|            | $Ecartype(t)$ | 31,05  | 52,44  | 66,65  | 80,25   | 94,81   | 111,67  | 123,28  | 134,24  | 144,25  | 155,67  | 162,79  | 171,38  |
|            | $PC_{95}(t)$  | 0,9458 | 0,9238 | 0,8534 | 0,7310  | 0,7684  | 0,8238  | 0,8278  | 0,8290  | 0,9066  | 0,9342  | 0,9224  | 0,9156  |
| KM         | $\hat{\mu}$   | 77,12  | 274,64 | 423,14 | 577,21  | 806,54  | 1079,44 | 1351,31 | 1667,36 | 1997,53 | 2340,85 | 2567,76 | 2944,31 |
|            | $Biais(t)$    | -9,63  | 74,72  | 104,14 | 140,16  | 254,68  | 416,69  | 581,73  | 794,91  | 1026,09 | 1274,14 | 1409,36 | 1697,68 |
|            | $Ecartype(t)$ | 31,05  | 68,10  | 86,72  | 109,89  | 135,98  | 167,18  | 210,73  | 234,81  | 256,76  | 268,97  | 283,76  | 340,62  |
|            | $PC_{95}(t)$  | 0,9458 | 0,8066 | 0,7796 | 0,7602  | 0,5418  | 0,3088  | 0,2266  | 0,0734  | 0,0154  | 0,0004  | 0,0004  | 0,0004  |
| Lin        | $\hat{\mu}$   | 77,12  | 169,96 | 256,26 | 328,79  | 433,91  | 544,24  | 639,70  | 727,38  | 870,85  | 1003,11 | 1070,39 | 1145,10 |
|            | $Biais(t)$    | -9,63  | -29,97 | -62,73 | -108,27 | -117,95 | -118,50 | -129,88 | -145,06 | -100,59 | -63,60  | -88,01  | -101,52 |
|            | $Ecartype(t)$ | 31,05  | 51,51  | 65,65  | 79,39   | 93,95   | 110,78  | 122,00  | 132,89  | 142,75  | 154,65  | 162,22  | 170,87  |
|            | $PC_{95}(t)$  | 0,9458 | 0,9118 | 0,8374 | 0,7112  | 0,7510  | 0,8084  | 0,8100  | 0,8052  | 0,8938  | 0,9334  | 0,9194  | 0,9160  |
| Multi1     | $\hat{\mu}$   | 537,82 | 313,32 | 700,87 | 1363,76 | 1200,90 | 1372,72 | 1363,01 | 1424,89 | 1250,36 | 1158,23 | 956,95  | 967,94  |
|            | $Biais(t)$    | 498,07 | 160,40 | 428,88 | 973,70  | 696,04  | 756,97  | 640,43  | 599,45  | 325,91  | 138,52  | -154,45 | -231,68 |
|            | $Ecartype(t)$ | 150,24 | 106,59 | 297,82 | 294,24  | 254,12  | 371,69  | 293,90  | 296,52  | 284,28  | 245,49  | 222,23  | 238,34  |
|            | $PC_{95}(t)$  | 0,1578 | 0,7904 | 0,6840 | 0,1458  | 0,2680  | 0,5084  | 0,4366  | 0,5100  | 0,8292  | 0,9492  | 0,8090  | 0,7382  |
| Multi2     | $\hat{\mu}$   | 90,82  | 188,22 | 276,32 | 360,88  | 470,23  | 580,97  | 682,45  | 800,06  | 935,83  | 1036,75 | 1114,29 | 1195,50 |
|            | $Biais(t)$    | 4,07   | -11,70 | -42,68 | -76,18  | -81,63  | -81,77  | -87,13  | -72,38  | -35,61  | -29,97  | -44,11  | -51,13  |
|            | $Ecartype(t)$ | 44,40  | 62,51  | 77,45  | 95,11   | 108,54  | 122,01  | 134,06  | 150,31  | 157,87  | 168,47  | 176,75  | 189,58  |
|            | $PC_{95}(t)$  | 0,9438 | 0,9534 | 0,9208 | 0,8830  | 0,8884  | 0,9014  | 0,9034  | 0,9290  | 0,9462  | 0,9502  | 0,9466  | 0,9452  |

$\hat{\mu}(t)$  est l'estimateur du coût moyen accumulé  $\mu(t)$  à un cycle  $t$  (unité de 15 jours) pour  $1, \dots, 12$ .  $Biais(t)$  est la différence entre la moyenne de  $\hat{\mu}(t)$  et  $\mu(t)$ ;  $\sigma(t)$  est l'écart-type de  $\hat{\mu}(t)$ .  $PC_{95}(t)$  est la probabilité de couverture de la moyenne théorique  $\mu(t)$  par un intervalle de confiance à 95 %. Ces statistiques sont calculées à partir 5000 répliquats de  $\hat{\mu}(t)$  dont chacun est issu d'un échantillon de taille 200.

TABLE 6.4 – Résultats des simulations : cas III - a (données censurées : présence de décès et d'une censure aléatoire faible, 9 %).

L'importance des biais de ces deux dernières méthodes pourrait avoir deux explications : une erreur induite par la violation de l'hypothèse d'indépendance entre le coût accumulé sur la durée de censure et une erreur due au calcul numérique de l'intégrale intervenant dans l'expression de l'estimateur. En effet, plus les valeurs successives du coût sont éloignées, plus cette erreur est grande ; en d'autres termes, l'hétérogénéité des coûts contribue à l'importance du biais.

Le figure 6.2 résume les résultats pour les 4 configurations décrites précédemment au cycle  $t=12$ .

## 6.4 Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons étudié les comportements numériques de nos estimateurs en comparant leurs performances avec celles des trois principales classes d'estimateurs existants que nous avons présentées dans le chapitre 3. Les critères de ces évaluations étaient le biais, l'écart-type empirique, la probabilité de couverture du coût moyen accumulé théorique par un intervalle de confiance à 95 %. Ce chapitre a permis d'étudier les facteurs déterminants du biais de l'estimation du coût médical accumulé moyen pour les différents estimateurs.

Les résultats montrent que dans chacune des configurations, un de nos deux estimateurs (sans que ce soit le même à chaque fois) produit des résultats équivalents à ceux du meilleur estimateur existant et d'ailleurs dans le cas de censure aléatoire faible, notre second estimateur multi-états est le moins biaisé. Par exemple, dans les cas I et II de données complètes ou de censure fixe, la méthode naïve qui est optimale donne des résultats équivalents à ceux issus de notre seconde approche multi-états. Dans le cas III-b de censure aléatoire forte, les résultats de notre second estimateur multi-états sont équivalents à ceux de l'estimateur de Lin *et al.*, 1997.

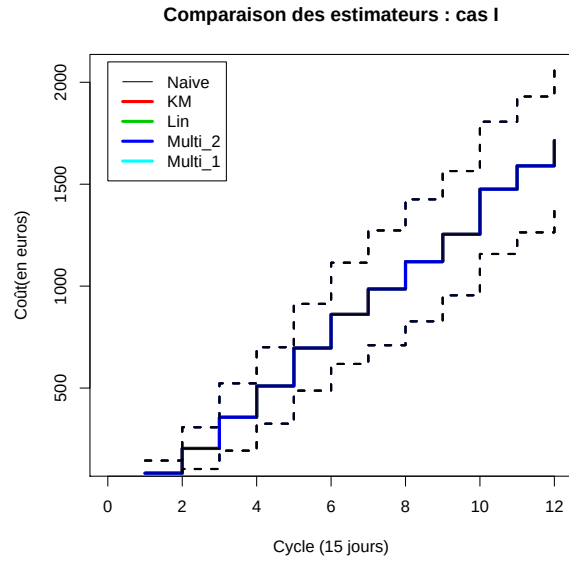
Dans les cas de censure aléatoire très forte ou les cas de lois de exponentielles ou log-normales pour les coûts, notre premier estimateur multi-états donne des résultats très proches à ceux issus de la méthode de l'aire sous la courbe de Kaplan-Meier qui est la moins biaisée.

Par conséquent, nos approches multi-états sont au moins aussi bonnes que les méthodes traditionnelles. De plus, elles permettent de prendre en compte plusieurs événements d'intérêt mutuellement exclusifs qui rendent les coûts médicaux très hétérogènes. Toutefois,

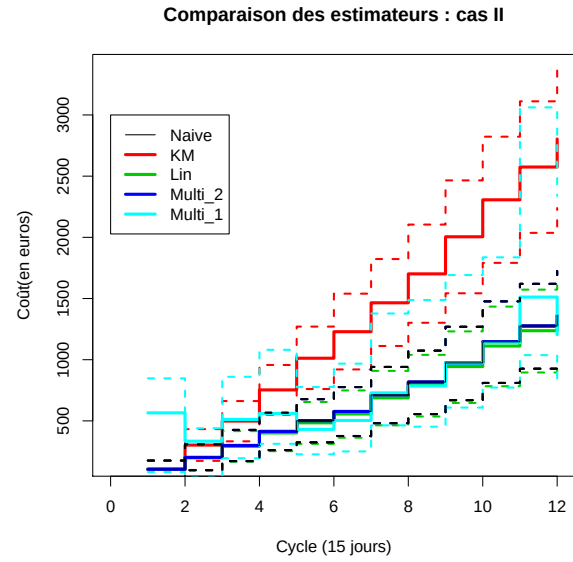
|             | t             | 1      | 2      | 3      | 4       | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | 10      | 11      | 12      |
|-------------|---------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Estimateurs | $\mu(t)$      | 86,75  | 199,92 | 319,00 | 437,06  | 551,86  | 662,74  | 769,58  | 872,44  | 971,44  | 1066,72 | 1158,40 | 1246,63 |
| Naive       | $\hat{\mu}$   | 128,23 | 264,80 | 448,46 | 592,97  | 733,68  | 815,53  | 890,72  | 955,66  | 1029,23 | 1093,20 | 1127,60 | 1164,88 |
|             | $Biais(t)$    | 41,48  | 64,87  | 129,46 | 155,91  | 181,82  | 152,79  | 121,13  | 83,22   | 57,79   | 26,48   | -30,80  | -81,75  |
|             | $Ecartype(t)$ | 39,19  | 62,18  | 91,17  | 107,84  | 126,10  | 137,46  | 144,18  | 146,58  | 156,68  | 163,97  | 171,05  | 177,37  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,8106 | 0,82   | 0,7138 | 0,706   | 0,7018  | 0,7984  | 0,8632  | 0,911   | 0,9346  | 0,9472  | 0,9492  | 0,9292  |
| KM          | $\hat{\mu}$   | 128,23 | 455,00 | 766,55 | 1031,00 | 1380,47 | 1642,34 | 1885,23 | 2047,72 | 2286,42 | 2507,46 | 2759,98 | 2973,25 |
|             | $Biais(t)$    | 41,48  | 255,07 | 447,55 | 593,94  | 828,61  | 979,60  | 1115,65 | 1175,28 | 1314,97 | 1440,74 | 1601,59 | 1726,63 |
|             | $Ecartype(t)$ | 39,19  | 81,93  | 120,72 | 143,28  | 180,50  | 221,54  | 241,93  | 247,12  | 269,83  | 290,29  | 326,39  | 354,86  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,8106 | 0,122  | 0,0312 | 0,0102  | 0,0018  | 0,003   | 0,0018  | 0,0006  | 0,0006  | 0,001   | 0,001   | 0,0006  |
| Lin         | $\hat{\mu}$   | 128,23 | 256,00 | 442,56 | 592,55  | 739,83  | 830,45  | 919,82  | 998,72  | 1090,25 | 1171,89 | 1216,52 | 1267,96 |
|             | $Biais(t)$    | 41,48  | 56,08  | 123,57 | 155,49  | 187,97  | 167,71  | 150,24  | 126,28  | 118,81  | 105,18  | 58,12   | 21,33   |
|             | $Ecartype(t)$ | 39,19  | 60,39  | 89,76  | 107,78  | 127,65  | 140,57  | 149,04  | 152,53  | 165,49  | 175,59  | 185,59  | 195,03  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,8106 | 0,8466 | 0,728  | 0,7078  | 0,6922  | 0,777   | 0,8274  | 0,8654  | 0,8866  | 0,9074  | 0,9368  | 0,95    |
| Multi1      | $\hat{\mu}$   | 584,82 | 360,32 | 747,87 | 1410,76 | 1247,90 | 1419,72 | 1410,01 | 1471,89 | 1297,36 | 1205,23 | 1003,95 | 1014,94 |
|             | $Biais(t)$    | 498,07 | 160,40 | 428,88 | 973,70  | 696,04  | 756,97  | 640,43  | 599,45  | 325,91  | 138,52  | -154,45 | -231,68 |
|             | $Ecartype(t)$ | 166,93 | 118,43 | 330,91 | 326,93  | 282,36  | 412,98  | 326,55  | 329,47  | 315,86  | 272,77  | 246,92  | 264,83  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,1548 | 0,7874 | 0,6790 | 0,1408  | 0,2630  | 0,5034  | 0,4316  | 0,5050  | 0,8242  | 0,9442  | 0,8040  | 0,7332  |
| Multi2      | $\hat{\mu}$   | 150,63 | 334,60 | 533,48 | 694,68  | 824,07  | 916,46  | 1006,92 | 1076,39 | 1141,54 | 1199,30 | 1248,26 | 1303,02 |
|             | $Biais(t)$    | 63,88  | 134,68 | 214,48 | 257,62  | 272,21  | 253,72  | 237,33  | 203,95  | 170,10  | 132,58  | 89,86   | 56,39   |
|             | $Ecartype(t)$ | 68,64  | 111,06 | 132,05 | 152,74  | 173,63  | 185,21  | 196,65  | 209,67  | 223,29  | 234,62  | 246,95  | 260,81  |
|             | $PC_{95}(t)$  | 0,878  | 0,823  | 0,6884 | 0,6424  | 0,6714  | 0,7378  | 0,7816  | 0,8402  | 0,8816  | 0,9126  | 0,9346  | 0,9458  |

$\hat{\mu}(t)$  est l'estimateur du coût moyen accumulé  $\mu(t)$  à un cycle  $t$  (unité de 15 jours) pour  $1, \dots, 12$ .  $Biais(t)$  est la différence entre la moyenne de  $\hat{\mu}(t)$  et  $\mu(t)$ ;  $\sigma(t)$  est l'écart-type de  $\hat{\mu}(t)$ .  $PC_{95}(t)$  est la probabilité de couverture de la moyenne théorique  $\mu(t)$  par un intervalle de confiance à 95 %. Ces statistiques sont calculées à partir 5000 réplicats de  $\hat{\mu}(t)$  dont chacun est issu d'un échantillon de taille 200.

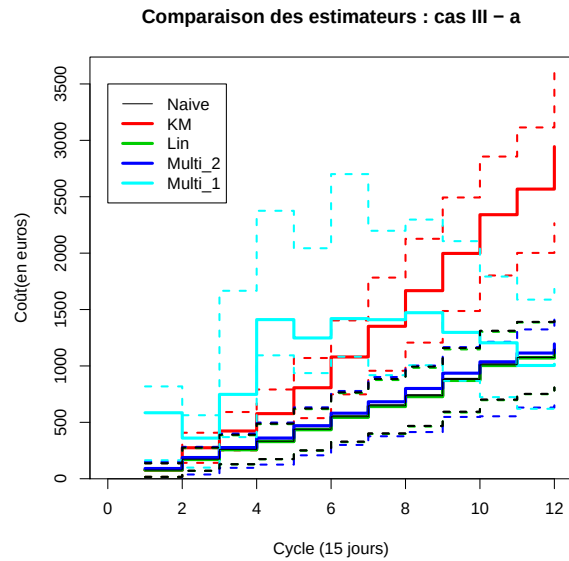
TABLE 6.5 – Résultats des simulations : cas III - b (données censurées : présence de décès et d'une censure aléatoire forte, 25 %).



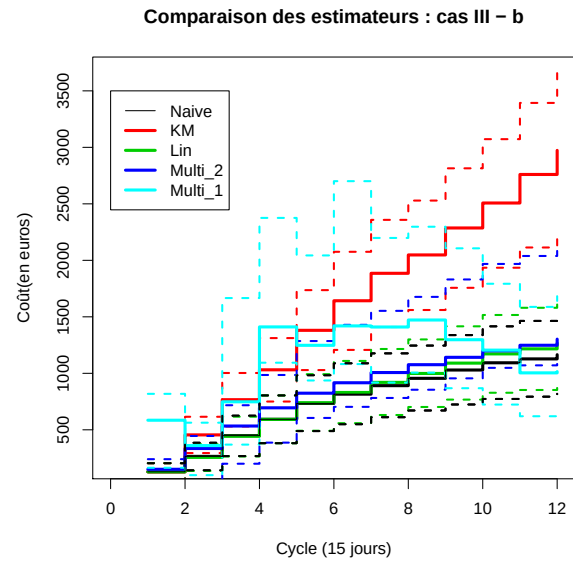
(a) : absence de décès et de censure



(b) présence de décès et censure de fin d'étude



(c) : présence de décès et de faible censure aléatoire



(d) : présence de décès et de forte censure aléatoire

FIGURE 6.1 – Comparaison des méthodes d'estimation du coût médical moyen accumulé par patient dans le temps sur des données complètes (cas I), introduction de 0,0347 % de probabilité de décès ou progression par cycle (cas II), introduction de 0,01 % de probabilité de censure aléatoire par cycle (cas III-a), introduction de 0,03 % de probabilité de censure aléatoire par cycle (cas III-b)

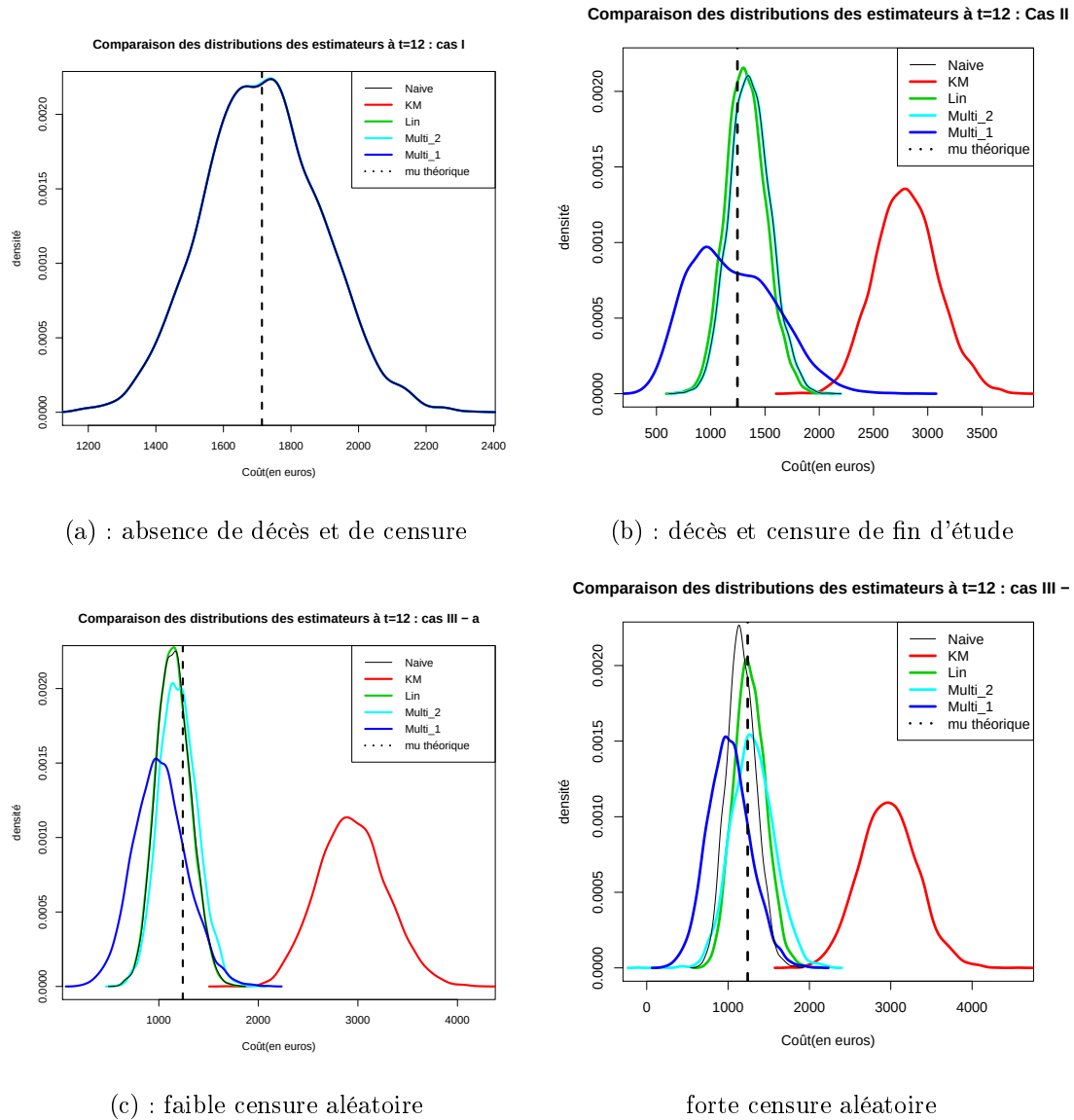


FIGURE 6.2 – Comparaison des distributions des estimateurs du coût moyen accumulé à  $t=12$

ces approches multi-états requièrent une variable supplémentaire renseignant sur la nature des différents événements qui surviennent.

En théorie, dans les situations où les censures interviennent précisément aux bornes des sous-intervalles de la période de suivi, l'estimateur  $\hat{\mu}_1$  de Lin *et al.* est sans biais (cf. Lin *et al.*, 1997 [10]). C'est le cas lorsque le temps est discret. Dans ce cas, toutes les versions qui améliorent l'estimateur de Lin *et al.* comme les estimateurs de Bang et Tsiatis, 2000 [11] et de Zhao et Tsiatis, 1999 ([62]), se confondent avec celui-ci. Ainsi, tout ce que nous avons observé pour l'estimateur  $\hat{\mu}_1$  de Lin *et al.* vaut également pour ses variantes.

Ainsi, au regard de ces résultats :

- il faut distinguer les individus censurés à cause de présence de décès qui sont des "exclus-vivants" et les individus censurés qui sont soit des perdus de vue soit des sortis d'études pour d'autres causes, cette dernière censure entraîne des données manquantes ;
- il faut distinguer les niveaux de cette dernière censure : faible (9 %), fort (25 %) ;
- il faut distinguer la nature de la loi de coûts.

Cette étude de simulations permet donc de mieux choisir la méthode d'estimation selon la nature des données de coûts dans une étude médico-économique basée sur des données individuelles.

Troisième partie

Applications





# Chapitre 7

## Application à l'analyse médico-économique de bénéfice du dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-FU

### Sommaire

---

|            |                                               |            |
|------------|-----------------------------------------------|------------|
| <b>7.1</b> | <b>Introduction . . . . .</b>                 | <b>170</b> |
| <b>7.2</b> | <b>Design de l'étude économique . . . . .</b> | <b>170</b> |
| <b>7.3</b> | <b>Résultats . . . . .</b>                    | <b>172</b> |
| 7.3.1      | Statistiques descriptives . . . . .           | 172        |
| 7.3.2      | Incidences des toxicités . . . . .            | 176        |
| 7.3.3      | Coût des toxicités . . . . .                  | 179        |
| 7.3.4      | Coût du dépistage pré-thérapeutique . . . . . | 184        |
| 7.3.5      | Analyse de coût-minimisation . . . . .        | 186        |
| 7.3.6      | Analyse coût-efficacité . . . . .             | 188        |
| 7.3.7      | Analyse coût-utilité . . . . .                | 189        |
| 7.3.8      | Analyse de coût-bénéfice . . . . .            | 190        |
| <b>7.4</b> | <b>Discussions . . . . .</b>                  | <b>190</b> |
| <b>7.5</b> | <b>Conclusion . . . . .</b>                   | <b>193</b> |

---

## 7.1 Introduction

Dans le chapitre 3, nous avons décrit les trois principales classes d'estimateurs habituels du coût médical moyen ; ensuite dans les chapitre 4-5, nous avons proposé deux estimateurs contenant le niveau de généralité souhaité. Enfin, dans le chapitre précédent, nous avons réalisé une étude de simulations pour analyser les paramètres qui peuvent biaiser l'estimation.

Ce chapitre expose les résultats de l'analyse médico-économique du dépistage pré-thérapeutique présentée au chapitre 1 ; au passage, nous comparons les résultats issus des différentes approches habituelles et des extensions que nous avons proposées dans le but de contrôler l'influence de la méthode d'estimation sur les conclusions de l'étude de cas.

Une étude économique dans le domaine de la santé se fait selon une méthodologie précise. En France, le guide méthodologique [5] établi par le Collège des Économistes de la Santé (CES) sert de référentiel pour ce type d'étude. Les différents paramètres à considérer selon le guide forment le design d'une *évaluation médico-économique*. En particulier, dans cette étude, nous avons adopté deux approches de valorisation des coûts de prise en charge des toxicités et deux autres pour le test de dépistage pré-thérapeutique.

## 7.2 Design de l'étude économique

### Point de vue

Le point de vue principal choisi est celui de l'assurance maladie, mais une analyse du point de vue de la société est également effectuée.

### Type d'étude

Parmi les quatre types d'analyses médico-économiques que nous avons présentées dans la première section du chapitre 1, l'étude de coût-efficacité est choisie comme principale analyse de cette étude. Le critère d'évaluation de l'effet médical retenu est le nombre de toxicités graves évitées par patient dépisté. Les résultats de l'analyse - coût marginal et incrémental - sont exprimés en euros gagnés par toxicité grave évitée par patient dépisté. Les analyses de coût-utilité et coût-bénéfice sont également effectuées.

## Horizon temporel et validité spatiale

**Horizon temporel** Les bénéfices financiers et les coûts sont mesurés sur la même période que les résultats médicaux, soit :

- à très court terme (les deux premiers cycles qui correspondent à un mois de traitement) ;
- à court terme (à la fin du premier traitement) ;
- à moyen terme (jusqu'au décès du patient).

Les données disponibles ici permettent une évaluation seulement pour le très court terme.

**Validité spatiale** En France, on distingue trois grands secteurs de prise en charge médicale : le secteur privé (cliniques), les hospitalisations à domicile (HAD), le secteur des établissements publics (CH, CHU, AP-HP) et privés participant au service public hospitalier ou PSPH (CLCC...). Le mode de prise en charge et les ressources mobilisées sont différents selon le secteur de prise en charge. Ainsi, nous nous intéressons dans le cadre de cette étude aux seuls séjours hospitaliers du secteur public et privé PSPH.

## Typologie des coûts inclus et exclus

Trois types de coût sont retenus habituellement selon le type d'analyse médico-économique (coût-minimisation, coût-efficacité, coût-utilité et coût-bénéfice) : les coûts *directs*, les coûts *indirects* et les coûts *intangibles*. Les coûts directs sont les charges directement imputées à la prise en charge de la maladie ; par exemple, les honoraires de médecins ou coûts de transport d'un patient vers un établissement de soins. Les coûts indirects sont les conséquences économiques de la maladie qui ne sont pas directement affectables à la prise en charge du patient ; par exemple, le manque à gagner à cause d'un arrêt de travail du patient ou de son entourage. Les coûts intangibles, encore appelés *coûts subjectifs* sont les valeurs monétaires attribuées à la douleur, à la préférence des patients ou au décès.

On peut également distinguer les coûts médicaux (*e.g* coûts des médicaments...) et les coûts non médicaux (*e.g* coûts de transport). Pour l'analyse principale de cette étude, nous ne prenons en compte que les **coûts directs médicaux**. Dans les analyses secondaires (coût-utilité et coût-bénéfice), nous intégrons les coûts intangibles. Les coûts indirects sont supposés négligeables dans cette étude.

## Approches de valorisation des coûts

Nous avons adopté deux sources de données les coûts de prise en charge médicale :

- l'Échelle nationale des coûts (ENC) : nous utilisons la dernière enquête portant sur les données de 2006 recueillies auprès d'un panel de 61 établissements volontaires (cf.[86]) ;
- les tarifs nationaux de 2008.

Nous avons également utilisé deux modes de valorisation des coûts des actes de biologie qui composent le test de dépistage pré-thérapeutique :

- le coût selon la comptabilité analytique du Centre Paul Papin ;
- le coût selon la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM).

L'ensemble de ces sources et le détails de la façon dont nous avons calculé le coût de prise médicale pour chaque individu et le coût du test de dépistage sont regroupés dans l'annexe A.II.

## 7.3 Résultats

Dans cette section, dans un premier temps, après avoir décrit les patients selon leurs caractéristiques, nous regroupons les différents résultats issus des chapitres précédents avec une analyse comparée des différentes méthodes. Dans un second temps, les résultats médicaux (incidences estimées des toxicités) et économiques (coûts moyens estimés) retenus seront utilisés pour les analyses économiques.

### 7.3.1 Statistiques descriptives

Ces statistiques descriptives sont données par le tableau 7.1 des fréquences pour les variables qualitatives et le tableau 7.2 pour les variables quantitatives.

### Analyse de survie

En ne prenant que les patients en traitement adjuvant où les fonctions de survie peuvent être comparées, les probabilités de survie à 3 ans sont estimées à 85,97 % pour la population A et à 88,49 % pour la population B (tableau 7.3, figure 7.1). La différence observée est statistiquement significative (Test du Log-Rank,  $p < 0,05$ ). La survie médiane pour les patients au stade métastatique (population) est estimée à 27,27 mois avec un intervalle de confiance à 95 % de ]24,76; 29,78[ (tableau 7.3). La figure 7.2 montre la fonction de survie.

| Fréquences          |              | A       |          | B        |          |
|---------------------|--------------|---------|----------|----------|----------|
|                     |              | %       | Effectif | %        | Effectif |
| <b>Sexe</b>         |              |         |          |          |          |
|                     | Femmes       | 43,10 % | 369      | 46,00 %  | 407**    |
|                     | Hommes       | 56,90 % | 487      | 54,00 %  | 478**    |
| <b>Stade</b>        |              |         |          |          |          |
|                     | adjuvant     | 45,80 % | 392      | 100,00 % | 886      |
|                     | métastatique | 54,20 % | 464      |          |          |
| <b>Localisation</b> |              |         |          |          |          |
|                     | Colon        | 70,00 % | 599      | 73,80 %  | 645**    |
|                     | Rectum       | 30,00 % | 257      | 26,20 %  | 230**    |
| <b>Protocole</b>    |              |         |          |          |          |
|                     | LV5FU2*      | 37,70 % | 323      | 100,00 % | 886      |
|                     | FOLFIRI*     | 17,20 % | 147      | 0,00 %   | 0        |
|                     | FOLFOX*      | 45,10 % | 386      | 0,00 %   | 0        |

\*ou assimilés

\*\* avec modalité inconnue

TABLE 7.1 – Statistiques descriptives : fréquences

| Caractéristiques       | A          | B             |
|------------------------|------------|---------------|
| N                      | 856        | 886           |
| <b>Age (années)</b>    |            |               |
| Moyenne                | 64,66      | 59,87         |
| Étendue                | 19 - 89    | 21 - 76       |
| Médiane                | 67         | 62            |
| Écart-type             | 11,47      | 10,54         |
| <b>Dose reçue (mg)</b> |            |               |
| Moyenne                | 2135,19    | 2356,741      |
| Étendue                | 200 - 3000 | 300 - 4750,00 |
| Médiane                | 2500       | 1700          |
| Écart-type             | 579,99     | 1094,657      |

TABLE 7.2 – Statistiques descriptives : caractéristiques

| Survie globale                       | A             | B       |
|--------------------------------------|---------------|---------|
| <b>Adjuvant</b>                      |               |         |
| Moyenne (en mois)                    | 33,16         | 34,22   |
| Survie à 3 ans                       | 85,97 %       | 88,49 % |
| $p < 0,05$ selon le test du Log-Rank |               |         |
| <b>Métastatique</b>                  |               |         |
| Moyenne (en mois)                    | 39,20         | NA      |
| Médiane (en mois)                    | 27,27         | NA      |
| Écart-type (mois)                    | 1,28          | NA      |
| Int. de confiance à 95 % (médiane)   | 24,76 - 29,78 | NA      |

TABLE 7.3 – Analyse de survie selon la population, A : dépistée, B : non dépisté, méthode de Kaplan-Meier.

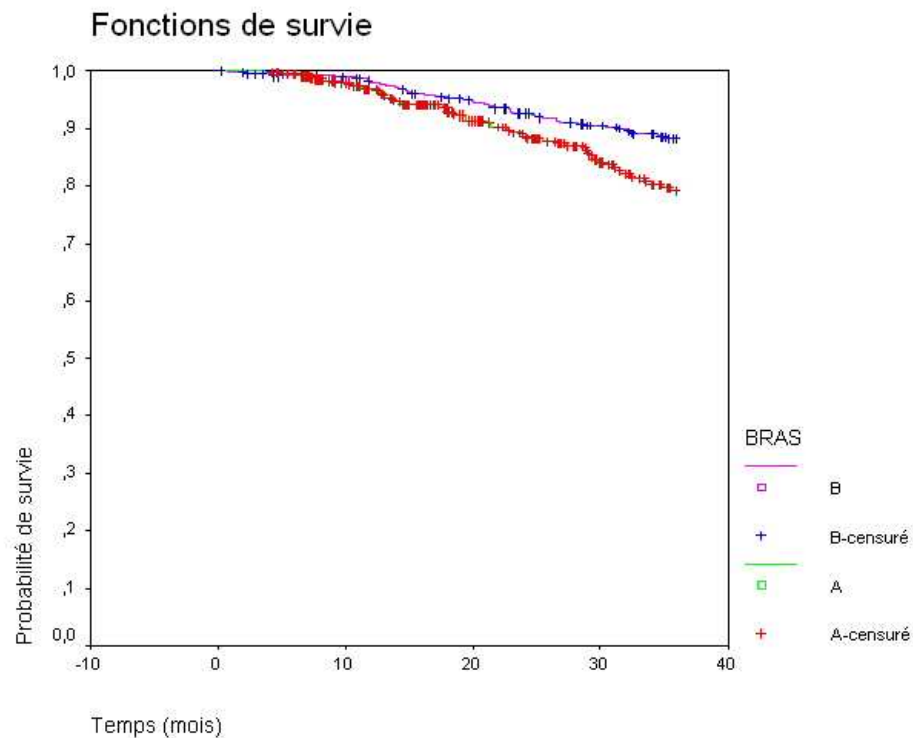


FIGURE 7.1 – Comparaison des durées de rémission pour les patients en traitement adjuvant selon la population, A : dépistée, B : non dépistée.

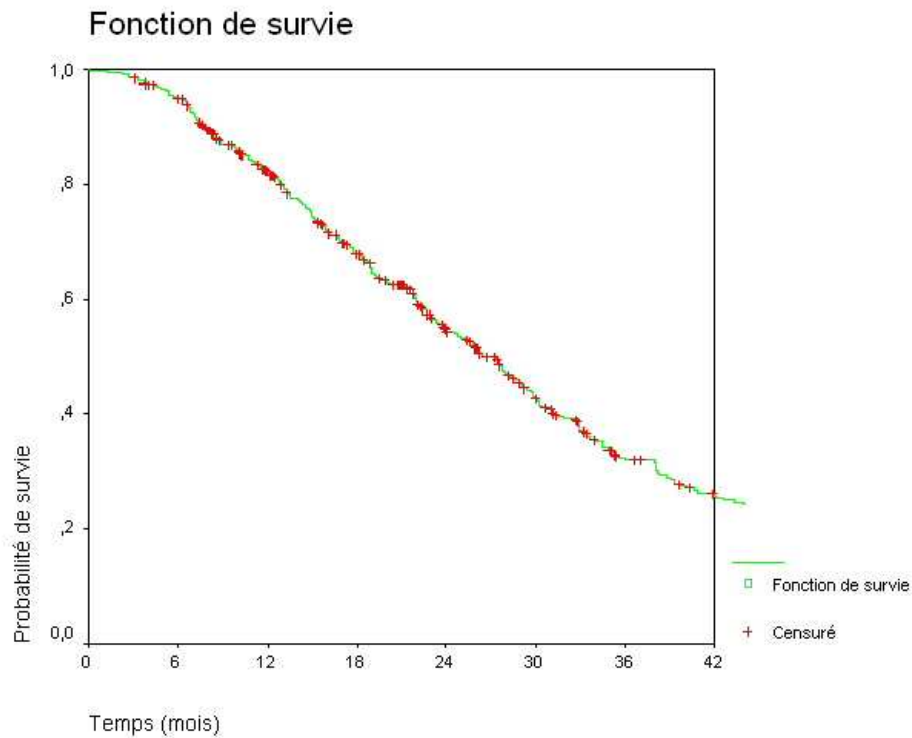


FIGURE 7.2 – Fonction de survie pour les patients en traitement métastatique avec dépistage

| Etat* | toxicité au cycle 1 |                | toxicité au cycle 2 |                | toxicité aux 2 premiers cycles |                |
|-------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
|       | A                   | B              | A                   | B              | A                              | B              |
| 0     | 94,70 % (811)       | 51,40 % (455)  | 92,20 % (789)       | 50,50 % (447)  | 90,10 % (771)                  | 40,29 % (357)  |
| 1     | 4,80 % (41)         | 42,10 % (373)  | 6,90 % (59)         | 41,80 % (370)  | 8,90 % (76)                    | 48,08 % (426)  |
| 2     | 0,50 % (4)          | 5,80 % (51)    | 0,90 % (8)          | 6,90 % (61)    | 1,10 % (9)                     | 10,60 % (94)   |
| 3     | 0 % (0)             | 0,50 % (4)     | 0 % (0)             | 0,30 % (3)     | 0 % (0)                        | 0,45 % (4)     |
| 4     | 0 % (0)             | 0,10 % (1)     | 0 % (0)             | 0,10 % (1)     | 0 % (0)                        | 0,11 % (1)     |
| 5     | 0 % (0)             | 0,20 % (2)     | 0 % (0)             | 0,50 % (4)     | 0 % (0)                        | 0,45 % (4)     |
| Total | 100,00 % (856)      | 100,00 % (886) | 100,00 % (856)      | 100,00 % (886) | 100,00 % (856)                 | 100,00 % (886) |

\*Voir la section 1.6.3 pour la définition des états en page 41.

TABLE 7.4 – Fréquences empiriques des différents événements (toxicités et décès) sur les deux premiers cycles de chimiothérapie selon la population, A : dépistée, B : non dépistée.



### 7.3.2 Incidences des toxicités

#### Approche naïve : fréquences empiriques

On observe dans le tableau 7.4 que les toxicités de grades 3-4 (ou de grade 1-2) sont plus fréquentes dans la population B (non dépistée) que dans la population A (dépistée) à chacun des deux premiers cycles. Ces fréquences sont de 1,10 % de toxicités majeures (grade 3-4) dans la population dépistée contre 10,60 % dans la population non dépistée (test de  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ). Dans le même sens, on observe 8,90 % de toxicités mineures lorsque les patients ont été dépistés avant le traitement contre 48,08 % lorsqu'ils ne l'ont pas été (test de  $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ). Quatre décès dont un lié aux toxicités, une rechute et quatre arrêts de traitement ont été observés dans le groupe non dépisté pendant les deux premiers cycles du traitement. Aucun de ces événements cliniques importants n'a été observé dans la population des patients dépistés.

Bien que ces statistiques (les fréquences empiriques) soient habituelles dans la comparaison des groupes en terme de survenue de toxicités, l'observation de certains événements peut amener des patients à ne plus être exposés au risque de toxicité que l'on cherche à évaluer. Par exemple, les arrêts de traitement à cause de toxicité, lorsqu'ils sont nombreux, conduisent à une sous-estimation du risque de toxicité ou encore la survenue de décès met fin à l'exposition au risque de toxicité.

Les probabilités d'état, représentant les prévalences des états à différents instants tiennent compte de ces problèmes lorsque l'on évalue le risque de toxicité. Nous avons estimé les prévalences des toxicités aux deux premiers cycles de la chimiothérapie (voir chapitre 4 et 5 pour la définition de leurs estimateurs).

#### Première approche multi-états : probabilités d'états ou prévalences des états

Les probabilités d'états s'interprètent simplement comme des probabilités pour un patient d'être présent dans un état à un instant donné. Elles sont au même nombre que les états : il y a donc six probabilités d'états.

Le tableau 7.5 montre les estimations de ces probabilités pour les deux populations.

Ainsi, la probabilité d'une toxicité de grade 3-4 (état 2) est de 0,0575 au premier cycle, celle d'un arrêt de traitement à cause d'une toxicité (état 3) est de 0,0045 dans la population B. Enfin, les états absorbants, le décès à cause d'une toxicité et le décès non lié à une toxicité ou la progression tumorale sont respectivement de probabilités 0,0011

| Etat* | toxicité au cycle 1 |        | toxicité au cycle 2 |        |
|-------|---------------------|--------|---------------------|--------|
|       | A                   | B      | A                   | B      |
| 0     | 0,9474              | 0,5135 | 0,9217              | 0,5045 |
| 1     | 0,0478              | 0,4209 | 0,0689              | 0,4176 |
| 2     | 0,0046              | 0,0575 | 0,0093              | 0,0688 |
| 3     | 0                   | 0,0045 | 0                   | 0,0033 |
| 4     | 0                   | 0,0011 | 0                   | 0,0011 |
| 5     | 0                   | 0,0022 | 0                   | 0,0045 |

\*Voir la section 1.6.3 pour la définition des états en page 41.

A : population dépistée avant le traitement,

B : population non dépistée avant le traitement.

TABLE 7.5 – Probabilités d'états ou prévalences des états de santé dans les deux populations (dépistés ou non), pour les deux premiers cycles de chimiothérapie par traitement.

et 0,0022 au premier cycle pour les patients de la population B. On peut observer les évolutions de ces probabilités en fonction du cycle du traitement dans la suite du tableau 7.5.

On observe deux choses dans les probabilités d'états estimées sur les deux populations (traitement standard et traitement basé sur le dépistage pré-thérapeutique) :

D'une part la probabilité pour un patient d'être dans un état de bonne santé, vivant sans toxicité, ni progression, décès pour un patient dépisté est supérieure celle pour un patient non dépisté (0,9474 contre 0,5135).

D'autre part, les probabilités estimées d'être dans un état de mauvaise santé (toxicité mineure ou grade 1-2, toxicité majeure ou grade 3-4, arrêt de traitement, décès à cause de toxicité et progression tumorale ou décès à cause de la maladie) pour patient non dépisté sont toutes supérieures à celles pour un patient dépisté. Et ceci est vrai à chacun des deux premiers cycles de traitement. Par exemple, au deuxième cycle, on estime à 0,0689 la probabilité de toxicité mineure (Grade 1-2) pour un patient dépisté avant d'être traité contre 0,4176 pour un patient non dépisté (traité selon le protocole standard). Dans le même sens, la probabilité d'une toxicité majeure (Grade 3-4) au deuxième cycle est estimée à 0,0093 pour un patient dépisté contre 0,0688 pour un patient non dépisté. Au même moment, les probabilités d'arrêt de traitement à cause de toxicité, de toxicité mortelle ou de progression tumorale et décès lié à la maladie sont toutes nulles pour la population dépistée alors qu'elles sont estimées à 0,0033 pour l'arrêt de traitement à cause de toxicité, 0,0011 pour le décès à cause de toxicité et 0,0045 de progression tumorale et décès non

| Etat* | toxicité au cycle 1 |        | toxicité au cycle 2 |        | toxicité aux premiers cycles |        |
|-------|---------------------|--------|---------------------|--------|------------------------------|--------|
|       | A                   | B      | A                   | B      | A                            | B      |
| 0     | 0,9474              | 0,5135 | 0,9217              | 0,5045 | 1,8691                       | 1,018  |
| 1     | 0,0478              | 0,421  | 0,069               | 0,4176 | 0,1168                       | 0,8386 |
| 2     | 0,0046              | 0,0575 | 0,0094              | 0,0689 | 0,014                        | 0,1264 |
| 3     | 0                   | 0,0045 | 0                   | 0,0034 | 0                            | 0,0079 |
| 4     | 0                   | 0,0011 | 0                   | 0      | 0                            | 0,0011 |
| 5     | 0                   | 0,0022 | 0                   | 0,0023 | 0                            | 0,0045 |

\*Voir la section 1.6.3 pour la définition des états en page 41.

A : population dépistée avant le traitement, B : population non dépistée avant le traitement.

TABLE 7.6 – Fréquences selon l'approche multi-états avec différents événements récurrents (toxicités et décès) sur les deux premiers cycles de chimiothérapie.

lié à une toxicité pour la population non dépistée.

Les probabilités d'états estimées ne sont que très légèrement différentes des fréquences observées. Cela s'explique par le fait que le nombre de patients exposés au risque n'a pas beaucoup changé au cours des deux cycles de traitement. Cette approche montre tout son intérêt lorsque l'étude concerne plusieurs cycles de traitement. Néanmoins, ici, elle nous a permis d'obtenir une estimation tenant compte des situations comme les arrêts, les décès et les progressions tumorales ; par conséquent, les résultats ne dépendent pas de la méthode d'estimation.

En revanche, lorsque le but ultime est d'évaluer l'impact des toxicités en terme de coût engendré ou de qualité de vie, sur une période de temps, la récurrence des toxicités peut conduire à une sous-estimation de cet impact. En effet, il ne s'agit plus de probabilités de toxicité à chaque cycle. La quantité d'intérêt est désormais le risque cumulé de toxicité à chaque cycle (voir chapitre 4). Ce risque cumulé sur une période s'interprète comme le nombre moyen de toxicités qu'un patient peut avoir pendant la période. Nous donnons les estimations de ces quantités pour les deux populations dans la seconde approche multi-états.

### Seconde approche multi-états : fréquences moyennes d'événements récurrents

En comparant les nombres moyens de survenues des différents événements d'intérêt sur les deux populations, on observe qu'un patient passe en moyenne 0,014 fois dans l'état de toxicité majeure lorsqu'il est dépisté avant d'être traité contre 0,1264 fois lorsqu'il n'est

|                     | Coût au cycle 1 en € |        | Coût au cycle 2 en € |        | Total en € |         |
|---------------------|----------------------|--------|----------------------|--------|------------|---------|
| P                   | A                    | B      | A                    | B      | A          | B       |
| N                   | 856                  | 886    | 856                  | 886    | 856        | 886     |
| Moyenne             | 11,97                | 161,83 | 26,13                | 111,92 | 38,11      | 273,75  |
| Écart-type          | 174,85               | 755,56 | 288,07               | 574,33 | 398,75     | 1040,36 |
| Écart-type(moyenne) | 5,97                 | 25,38  | 9,84                 | 19,29  | 13,62      | 34,95   |

TABLE 7.7 – Estimations empiriques des coûts médicaux moyens sur les deux premiers cycles de la chimiothérapie selon la stratégie utilisée, A : dépistée, B : non dépistée. La valorisation des coûts médicaux est basée sur les tarifs nationaux T2A.

pas dépisté (tableau 7.6) sur la durée des deux premiers cycles de traitement. Sur la même période, une toxicité mineure survient en moyenne 0,1168 fois à un patient dépisté contre 0,8386 fois à un patient non dépisté.

A l'inverse, sur les deux premiers cycles un patient dépisté se trouve 1,8691 fois dans l'état d'absence de toxicité contre 1,018 fois pour un patient non dépisté.

Les risques cumulés sur les deux premiers cycles d'un arrêt de traitement à cause d'une toxicité, d'une toxicité mortelle et d'une progression tumorale ou décès non lié à une toxicité sont tous nuls pour un patient dépisté alors qu'ils sont estimés à 0,0033 pour l'arrêt de traitement à cause de toxicité, 0,0011 pour le décès à cause de toxicité et 0,0045 de progression tumorale et décès non lié à une toxicité pour un patient non dépisté.

Ces fréquences sont différentes des fréquences empiriques observées dans le tableau 7.4. Par exemple, la fréquence empirique observée sur les deux premiers cycles de traitement des toxicités majeures est de 10,60 % contre une fréquence estimée selon l'approche multi-états de 0,1264.

### 7.3.3 Coût des toxicités

#### Approche de tarifs nationaux

**Approche naïve (moyennes empiriques) :** On observe que le coût moyen empirique observé (273,75 €, un intervalle de confiance à 95 %,  $IC = ]204,49; 341,50[$ ) dans la population B non dépistée est supérieur au coût moyen estimé (38,10 €, un intervalle de confiance à 95 %,  $IC = ]11,40; 64,79[$ ) dans la population A, dépistée (tableau 7.7). Les distributions des coûts sur les deux populations sont différentes (test non-paramétrique de rang de Mann-Whitney,  $p < 0,001$ ).

Toutefois, la moyenne empirique n'est pas toujours adéquate pour estimer le coût moyen

| Cycle | Empirique |          | Aire sous courbe de KM |          | Lin et al |          | Approche Multi-états |          |
|-------|-----------|----------|------------------------|----------|-----------|----------|----------------------|----------|
|       | A         | B        | A                      | B        | A         | B        | A                    | B        |
| 0     | 0 €       | 0 €      | 0 €                    | 0 €      | 0 €       | 0 €      | 0 €                  | 0 €      |
| 1     | 11,97 €   | 161,83€  | 11,97 €                | 161,8 €  | 11,97 €   | 161,83 € | 11,78 €              | 159,16 € |
| 2     | 38,11 €   | 273,75 € | 38,11 €                | 273,80 € | 38,11 €   | 274,14 € | 37,79 €              | 271 €    |

TABLE 7.8 – Estimations des coûts accumulés des toxicités en fonction du cycle de la chimiothérapie pour chaque population (dépistée ou non) selon différentes méthodes d'estimation.

dans le domaine médical à cause de la nature censurée des données (voir chapitre 3). Après un inventaire des différentes méthodes existantes, nous avons retenu la méthode de Lin *et al.*, 1997 ([10]) et la méthode estimant l'aire sous la courbe de Kaplan-Meier selon Fenn *et al.*, 1996 ([9]). Aucune de ces méthodes ne prenait en compte l'ensemble des situations de cette étude, à savoir la censure des données, la grande hétérogénéité des coûts selon les patients, la multiplicité des événements d'intérêt (toxicités, arrêt de traitement, décès de différentes causes, rechute) et la récurrence de certains événements d'intérêt (toxicités). Par conséquent, aucune de ces méthodes n'était complètement satisfaisante sur un plan théorique (voir chapitre 3) ; les études de simulations numériques ont montré que les valeurs estimées pouvaient varier du simple au double selon la méthode d'estimation. En conséquence, il est judicieux de bien choisir la méthode d'estimation.

**Comparaison des différentes approches d'estimation du coût moyen :** Nous avons proposé deux estimateurs multi-états (chapitres 4-5) pour tenir compte des différentes situations présentes.

Ici, nous estimons le coût moyen selon les différentes méthodes. Les résultats sont regroupés dans le tableau 7.8.

Bien que les coûts moyens estimés selon l'approche multi-états soient spécifiques au cadre de notre étude, et par conséquent plus adéquats, les estimations du coût moyen des toxicités issues des autres méthodes ne sont pas très différentes dans le cadre de nos données. Par exemple, le coût moyen des toxicités pour la population non dépistée estimé à 271 € selon la nouvelle approche multi-états, à 273,75 € selon l'approche empirique, à 273,8 € selon l'aire de la courbe de Kaplan-Meier et à 274,14 € selon l'approche de Lin *et al.*, (1997).

Cette situation s'explique par le faible pourcentage d'arrêt de traitement, de décès ou

| Etat  | Coût au cycle 1 |          | Coût au cycle 2 |          |
|-------|-----------------|----------|-----------------|----------|
|       | A               | B        | A               | B        |
| 0     | 0 €             | 0 €      | 0 €             | 0 €      |
| 1     | 0 €             | 0 €      | 0 €             | 0 €      |
| 2     | 11,78 €         | 144,65 € | 37,79 €         | 256,58 € |
| 3     | 0 €             | 8,66 €   | 0 €             | 8,66 €   |
| 4     | 0 €             | 6,00 €   | 0 €             | 6,00 €   |
| 5     | 0 €             | 0 €      | 0 €             | 0 €      |
| total | 11,78 €         | 159,16€  | 37,79 €         | 271,00€  |

TABLE 7.9 – Estimations des sous-coûts moyens accumulés par état de santé en fonction du cycle pour un patient, A : dépistée, B : non dépistée.

de progression de la maladie à cause de la durée très courte d'étude (les deux premiers cycles de chimiothérapie). En effet, nous avons vu au cours des simulations numériques que lorsque tous les patients sont suivis jusqu'à la fin, les différentes méthodes donnent les mêmes résultats.

**Coûts moyens générés par les différents types d'événements :** Une fois que le coût moyen médical accumulé est estimé, il est intéressant de le décomposer d'une part en coûts sur les différentes périodes (les deux cycles de la chimiothérapie) et d'autre part en coûts générés par différents types d'événements (coûts engendrés par les toxicités, les arrêts de traitement à cause de toxicités). Cette décomposition permet de voir la dynamique et les sources du coût médical total moyen accumulé. Nous nommons "sous-coût" la part du coût total accumulé engendrée par un événement particulier afin d'éviter les confusions.

Le coût généré par un événement d'un type donné à un instant fixé (par exemple, le coût moyen généré par les toxicités majeures au deuxième cycle de traitement ou sous-coût moyen dû aux toxicités majeures) est lui-même obtenu en pondérant le coût moyen d'un événement de ce type par la probabilité à l'instant fixé. Par exemple, le sous-coût moyen dû aux toxicités majeures au deuxième cycle de traitement est le coût moyen d'une toxicité majeure lorsqu'elle a lieu multiplié par la probabilité qu'une toxicité majeure ait lieu.

Les estimations des sous-coûts moyens générés par les différents états (ou types d'événements) sont récapitulées dans le tableau 7.9 ; par exemple, le sous-coût moyen généré par les toxicités majeures au premier cycle est 144,65 € dans la population non dépistée (tableau 7.9). Les coûts moyens estimés d'événements sont donnés par le tableau 7.10 ; par exemple,

| Etat | Coût au cycle 1 |           | Coût au cycle 2 |           |
|------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
|      | A               | B         | A               | B         |
| 0    | 0 €             | 0 €       | 0 €             | 0 €       |
| 1    | 0 €             | 0 €       | 0 €             | 0 €       |
| 2    | 2562,34 €       | 2513,03 € | 2796,55 €       | 1625,66 € |
| 3    | 0 €             | 1924,93 € | 0 €             | 0 €       |
| 4    | 0 €             | 5455,81 € | 0 €             | 0 €       |
| 5    | 0 €             | 0 €       | 0 €             | 0 €       |

TABLE 7.10 – Estimations des coûts moyens des toxicités en fonction du cycle de la chimiothérapie pour un patient, A : dépisté, B : non dépisté.

le coût moyen d'une toxicité majeure est de 2513,05 € dans la population B (tableau 7.10).

Ces deux types de coûts moyens donnés dans les deux tableaux (tableaux 7.9 et 7.10) sont également des quantités intermédiaires pour calculer l'estimateur multi-états proposé (voir chapitre 5), les coûts moyens totaux estimés pour les deux populations correspondent aux valeurs estimées selon l'approche multi-états du tableau 7.8.

On observe (tableau 7.9) que les coûts moyens accumulés au premier et deuxième cycles relatifs à la population dépistée sont engendrés par les seules toxicités majeures (état 2, grade 3-4). Dans la population non dépistée le coût moyen total au premier cycle comprend les sous-coûts engendrés par les toxicités majeures (144,65 €), les toxicités ayant entraîné l'arrêt du traitement (8,66€) et les toxicités mortelles (6€); mais au deuxième cycle, seules les toxicités majeures sont à l'origine de l'augmentation du coût moyen total accumulé (de 159,16 € à 271 €).

Lorsqu'une toxicité majeure a lieu au premier cycle, son coût moyen pour un patient non dépisté est de 2562,34 € et de 2513,03 € pour un patient dépisté (tableau 7.10). Par conséquent, le coût d'une toxicité majeure au premier cycle lorsqu'elle a lieu ne dépend pas du fait que le patient ait été dépisté ou non. Par contre, le coût moyen toxicité majeure au premier cycle augmente légèrement dans la population dépistée (2796,55 €) alors qu'elle tombe à 1625,66 € dans la population non dépistée. Une explication de cette situation serait que les toxicités majeures qui restent, même après le dépistage pré-thérapeutique, sont persistantes et de même nature sur les deux cycles, et génèrent les mêmes coûts, alors que dans la population non dépistée, entre les deux cycles, le médecin aura pris des dispositions pour que des toxicités majeures survenues au premier cycle qui ont également engendré des coûts importants ne se reproduisent pas au deuxième cycle.

## Approche de l'échelle nationale des coûts

Tous les résultats et analyses de la section 7.3.3 sont basés sur des données dont les hospitalisations ont été valorisées selon les coûts de séjour provenant des tarifs nationaux. Ces coûts sont administrés par le Ministère de la Santé et ne correspondent pas nécessairement aux ressources réelles consommées. Par exemple, ces tarifs n'incluent pas les coûts de réanimation au cours des séjours hospitaliers et les coûts des médicaments inscrits sur la liste « molécules onéreuses » alors que certains séjours hospitaliers pour cause de toxicités comprennent la réanimation.

Pour obtenir des coûts approchant la réalité des ressources consommées par les prestations hospitalières, nous avons valorisé les séjours selon l'échelle nationale des coûts décrite en section 4.2, cette approche comprend les séjours de réanimation.

Nous avons vu que les différentes méthodes donnent approximativement les mêmes estimations, nous avons choisi de présenter les estimations issues de la méthode naïve (moyennes empiriques). Ainsi, le tableau 7.11 rapporte les coût moyens observés pour les deux populations. Le coût moyen estimé de 507,97 € (intervalle de confiance à 95 %,  $IC = ]263,83;752,10[$ ) dans la population traitée sans le dépistage est supérieur au coût moyen estimé de 42,64 € (intervalle de confiance à 95 %,  $IC = ]13,48;71,81[$ ) dans la population traitée avec le dépistage (test non-paramétrique de rang de Mann-Whitney  $p < 0,001$ ).

On constate que les coûts moyens empiriques selon les approches basées sur les tarifs nationaux ou l'échelle nationale des coûts sont similaires dans la population dépistée (38,11 € et 42,65 €); par contre, ils varient très sensiblement dans la population non dépistée (273 € et 507,97 €).

Dans l'analyse économique, à chaque fois que le point de vue adopté est celui de l'assurance Maladie et des mutuelles de santé, nous choisirons les estimations issues de l'approche basée sur les tarifs nationaux qui correspondent aux frais de remboursement des prestations et les estimations issues de l'approche basée sur l'échelle nationale des coûts seront choisies lorsque la perspective adoptée est celle de la société ou de l'État (Autorité de tutelle).



|                     | Coût au cycle 1 en € |         | Coût au cycle 2 en € |        | Total en € |         |
|---------------------|----------------------|---------|----------------------|--------|------------|---------|
| Population          | A                    | B       | A                    | B      | A          | B       |
| N                   | 856                  | 886     | 856                  | 886    | 856        | 886     |
| Moyenne             | 12,43                | 347,91  | 30,22                | 160,06 | 42,65      | 507,97  |
| Écart-type          | 181,51               | 3587,24 | 328,34               | 733,46 | 435,49     | 3707,81 |
| Écart-type(moyenne) | 6,20                 | 120,51  | 11,22                | 24,64  | 14,88      | 124,56  |

TABLE 7.11 – Estimations empiriques des coûts médicaux moyens sur les deux premiers cycles de la chimiothérapie selon la population, A : dépistée, B : non dépistée. La valorisation des coûts médicaux est basée sur l'échelle nationale des coûts ENC.

### 7.3.4 Coût du dépistage pré-thérapeutique

Les différents éléments de calcul du coût du dépistage pré-thérapeutique sont décrits dans la section (4.3). Nous avons distingué deux approches d'évaluation du coût du dépistage pré-thérapeutique qui sont l'utilisation de la Nomenclature Nationale des Actes de biologie Médicale (NABM) et la valorisation des ressources utilisées à l'aide de la comptabilité analytique du Centre Paul Papin.

#### Approche basée sur la Nomenclature Nationale des Actes de Biologie Médicale (NABM)

Le tableau 7.12 rapporte les résultats obtenus selon l'approche de la NABM, le coût global est évalué à 213,3€ (dont 175,5 € pour le test génétique et 37,8 € pour le phénotypage).

Il convient de préciser que dans la mesure où le dépistage n'est pas coté dans la nomenclature des actes de biologie médicale, le coût évalué ici est obtenu sur la base d'actes de biologie cotés dans la NABM et considérés comme équivalents au processus du dépistage pré-thérapeutique, en termes d'activités de production ou de consommation de ressources (consommables).

#### Approche basée sur la comptabilité analytique du Centre Papin Papin

Le tableau donne 7.13 donne le coût obtenu selon l'approche les coûts issus de la comptabilité analytique du Centre Paul Papin (CPP). Ce coût du dépistage pré-thérapeutique est de 152,76 €, composé de 97,46 € pour le test génétique et de 54,74€ pour le phénotypage. Le détail de ce calcul et des ressources consommées se trouve en annexe.

Ce coût correspond aux ressources réelles mobilisées par l'activité de dépistage pré-thérapeutique au Centre Paul Papin. De ce fait, il dépend du statut de l'établissement. En

| Éléments du coût par patient | Test génétique | Phénotypage | Total  |
|------------------------------|----------------|-------------|--------|
| Activités                    |                |             |        |
| Mutation 1                   | B500           | X           |        |
| Mutation 2                   | B50            | X           |        |
| Mutation 3                   | B50            | X           |        |
| Mutation 4                   | B50            | X           |        |
| Dosage de $UH_2$ et $U$      | X              | B140        |        |
| <b>Total en B</b>            | B650           | B140        | B790   |
| <b>Total en €</b>            | 175,5€         | 37,8€       | 213,3€ |

TABLE 7.12 – Coût des activités du dépistage pré-thérapeutique selon l'approche NABM

| Éléments du coût par patient                               | Test génétique | Phénotypage | Total    |
|------------------------------------------------------------|----------------|-------------|----------|
| <b>Charges directes</b>                                    |                |             |          |
| Achats de consommables                                     | 26,89 €        | 10,16 €     | 37,05 €  |
| Frais directs de personnel                                 | 31,90€         | 31,90 €     | 63,79€   |
| <b>Charges indirectes</b>                                  |                |             |          |
| Loyers et charges (Eau,Électricité)                        |                |             | 0,56€    |
| Dotations aux amortissements<br>et maintenance du matériel | 38,68 €        | 12,68 €     | 51,36 €  |
| <b>Total</b>                                               | 97,46 €        | 54,74€      | 152,76 € |

**Charges auxiliaires exclues :**

Frais de gestion, assurances, entretien, frais postaux et télécom, fournitures de bureau.

TABLE 7.13 – Tableau de charges du dépistage pré-thérapeutique issues de la comptabilité analytique

effet, le Centre Paul Papin abrite, par exemple, des équipes INSERM qui bénéficient de tarifs préférentiels sur certains contrats d'achat de consommables entrant dans l'activité du dépistage pré-thérapeutique.

On constate que les coûts du dépistage pré-thérapeutique selon les valorisations basées sur la Nomenclature Nationale des Actes de Biologie Médicale ou de la comptabilité analytique sont différentes, 213,3€ et 152,76 € respectivement.

Comme pour les toxicités, dans la valorisation des coûts du dépistage, nous adoptons l'approche basée sur la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale si le point de vue est celui de l'assurance maladie et des mutuelles de santé, et le coût issu de la comptabilité analytique sera retenu lorsque le point de vue adopté est celui de la société ou de l'État.

### 7.3.5 Analyse de coût-minimisation

L'analyse de coût-minimisation fournit le premier indicateur de l'analyse médico-économique. Dans cette analyse, nous faisons abstraction des bénéfices médicaux des traitements que nous comparons. Rappelons que ces bénéfices médicaux sont ici le nombre de toxicités évités et de décès précoces évités, mais aussi en dernier lieu, l'augmentation espérée de la qualité de vie.

Le coût de la stratégie avec dépistage pré-thérapeutique est composé du coût du dépistage pré-thérapeutique, du coût du traitement (la chimiothérapie) et du coût de prise en charge des toxicités (effets secondaires) du traitement. La stratégie sans dépistage pré-thérapeutique est composé des seuls coûts du traitement et de la prise de charge des toxicités (donc sans coût de dépistage).

**Nous avons fait l'hypothèse que les deux stratégies ont le même coûts de traitement.** Il suffit alors de comparer les coûts suivants pour déterminer la stratégie dominante au sens des coûts (sans considération des bénéfices médicaux) :

- la somme des coûts du dépistage pré-thérapeutique et de prise de charge des toxicités pour la stratégie avec dépistage ;
- le coût de prise en charge des toxicités pour la stratégie sans dépistage pré-thérapeutique.

Le tableau 7.14 montre les éléments du calcul du coût évité par patient dépisté. Dans le but d'illustrer le calcul du coût évité par patient dépisté, le coût de dépistage retenu dans ce tableau est celui issu de comptabilité analytique et les coûts des toxicités sont ceux obtenus par l'approche de tarifs nationaux. Dans ce cas, le coût évité est de 80,46€ par patient dépisté. Le tableau 7.15 montre le coût évité selon l'ensemble des méthodes de valorisation des coûts à savoir : la nomenclature des actes de biologie médicale et comptabilité analytique pour la valorisation coût de dépistage ; les tarifs nationaux ou l'échelle nationale des coûts pour la valorisation de la prise en charge des toxicités.

On observe dans le tableau 7.15 que le coût évité par patient dépisté dépend de la méthode de valorisation. La plus petite valeur du coût évité est de 19,91 € par patient dépisté ; elle est obtenue lorsque le coût de prise en charge des toxicités est valorisé selon les tarifs nationaux et le coût du dépistage est valorisé selon la nomenclature des actes de biologie médicale. Le coût évité maximum est de 312,56 € ; dans ce cas, la prise en charge

|                              | A        | B        |
|------------------------------|----------|----------|
| Coût du dépistage            | 152,76 € | 0 €      |
| Coût du traitement           | X*       | X*       |
| Coût des toxicités           | 37,79 €  | 271,00 € |
| Total                        | 190,54 € | 271,00 € |
| Coût évité si la stratégie A | 80,46€   |          |

A : population dépistée ; B : population non dépistée .

\* : non pris en compte mais identique dans les deux populations.

TABLE 7.14 – Calcul du coût évité par patient dépisté.

|                       |     | Mode de valorisation<br>du coût du dépistage |          |
|-----------------------|-----|----------------------------------------------|----------|
|                       |     | CA                                           | NABM     |
| Mode de valorisation  | TN  | 80,46 €                                      | 19,91 €  |
| du coût des toxicités | ENC | 312,56 €                                     | 252,02 € |

TABLE 7.15 – Coût évité par patient dépisté selon les différentes méthodes de valorisation des coûts de dépistage (nomenclature des actes de biologie médicale NABM ou comptabilité analytique CA) et de prise en charge des toxicités (tarifs nationaux TN ou échelle nationale des coûts ENC).

des toxicités est valorisée selon l'échelle nationale des coûts et le coût du dépistage est évalué à partir de la comptabilité analytique.

Ces différentes valeurs doivent être analysées selon le point de vue (les assurances ou la société).

En effet, le coût évité de 312,56 € par patient dépisté, issu de la comptabilité et de l'échelle nationale des coûts reflète les coûts réels des ressources médicales consommées. De ce fait, si l'on veut analyser les coûts, c'est le coût de référence pour l'économiste ou plus généralement pour la collectivité.

Toutefois, le prix de santé est administré en France, les hôpitaux sont remboursés de leur prestation sur la base des tarifs nationaux fixés par un arrêté du ministère de la santé. En conséquence, pour le gestionnaire d'hôpital (ou le Directeur d'établissement de santé), lorsqu'une prestation est remboursable – comme c'est le cas dans la prise en charge des toxicités – les tarifs nationaux ont valeur de coût. Dans le cas contraire, lorsqu'une prestation n'est pas remboursable – comme c'est le cas pour le dépistage pré-thérapeutique – la comptabilité interne de l'établissement constitue le meilleure mode de valorisation des coûts. Ainsi, le coût évité de 80,46 € par patient dépisté, issu de la comptabilité et des tarifs nationaux constitue le coût de référence pour l'hôpital.

Pour les services d'assurance maladie et les mutuelles de santé, seuls les frais remboursés sont comptés. Le coût considéré est alors celui issu, d'une part d'une valorisation du dépistage pré-thérapeutique à partir de la nomenclature des actes de biologie médicale, d'autre part d'une valorisation des prises en charge des toxicités sur la base des tarifs nationaux. Dans ce cas, le coût évité par patient dépisté est de 19,91 €. Mais ce coût est à prendre avec prudence. En effet, dans la mesure où le dépistage n'est pas coté (donc non remboursable) dans la nomenclature des actes de biologie médicale, nous avons évalué son coût selon cette nomenclature sur la base d'actes de biologie cotés et considérés comme équivalents au dépistage pré-thérapeutique, en termes d'activités de production ou de consommation de ressources (consommables).

### **7.3.6 Analyse coût-efficacité**

Dans cette étape de l'analyse médico-économique, nous mettons face à face les coûts des traitements et les résultats (ou bénéfice) médicaux qu'ils permettent d'obtenir. Dans ces résultats, nous ferons abstraction des composantes dites « subjectives » qui sont les

mesures de qualité de vie. Les incidences des toxicités constituent le seul critère d'efficacité médicale des deux traitements que nous comparons. Ces incidences sont les nombres moyens de toxicités.

Nous retenons le coût évité par patient dépisté, valorisé à partir de la comptabilité analytique et de l'échelle nationale des coûts comme coût de référence, soit 312,56 € par patient dépisté. En effet, ce coût est celui qui correspond à la valeur réelle des ressources utilisées. Les incidences des seules toxicités majeures sont considérées et sont de  $E_A = 0,014$  toxicité majeure par patient pour le traitement avec dépistage et  $E_B = 0,1264$  toxicité majeure par patient pour le traitement sans dépistage.

Le coût incrémental, donné par le ratio  $(C_B - C_A)/(E_B - E_A)$  (voir chapitre 1) correspondant au rapport entre le surcroît de coût (variation de coût) et le surcroît d'efficacité médicale ; il est ici de -2780,83€ par toxicité.

### 7.3.7 Analyse coût-utilité

Maintenant, nous intégrons les mesures de qualité de vie dans l'analyse médicaux. Cette analyse est utile dans cette étude d'autant plus que le dépistage permet d'éviter des toxicités aux patients, et que par conséquent il permet d'améliorer leur qualité de vie. Après une pondération des périodes de toxicités pendant les deux premiers cycles de traitement par les mesures de qualités de vie décrites dans la section 4.4, la durée moyenne de survie ajustée à la qualité de vie pour la population de patients dépistés est supérieure de 0,831 jour à celle obtenue sur population de patients non dépistés ( $U_A = 29,091$  jours / patient contre  $U_B = 29,922$  jours / patient). Autrement dit, pour 1000 patients dépistés, on observe un total de 831 jours supplémentaires de vie sur 30 jours de traitement.

Comme dans le cas de l'analyse de coût-efficacité, nous retenons le coût évité par patient dépisté, valorisé à partir de la comptabilité analytique et de l'échelle nationale des coûts comme coût de référence, soit 312,56 € par patient dépisté. Le ratio de coût-utilité associé, le rapport entre la variation de coût et la variation d'espérance de vie ajustée à la qualité ( $C_B - C_A/U_B - U_A$ , cf. chapitre 1), est de -376,13 € par jour gagné ajusté à la qualité de vie. Ce résultat est négatif parce qu'ici, contrairement aux situations habituelles où la variation est un surcroît de coût, il s'agit d'une diminution de coût.

Ce ratio, inférieur à zéro, est loin du ratio 50.000 €/année ajustée à la qualité de vie

gagnée (soit 136,90 € jour ajusté à la qualité de vie), admis par convention comme le seuil maximum acceptable pour la société dans les pays de l'OCDE. En d'autres termes, au-delà de cette valeur, le coût du nouveau traitement, ici du traitement avec dépistage pré-thérapeutique, serait considéré comme exhortant au regard du bénéfice médical qu'il permet d'obtenir.

### 7.3.8 Analyse de coût-bénéfice

En dernière analyse, nous reprenons le coût évité et le bénéfice médical par patient dépisté, obtenus dans l'analyse de coût-utilité. Le bénéfice est converti en euros (€), soit 0,831 jour par patient dépisté euros. Le coefficient 50.000 €/année est appliqué à cet effet par convention (propension de la société à payer). Ainsi, 0,831 jour correspond à 113,75€.

Le bénéfice net par patient dépisté en unités de monnaie (€) est la somme du coût évité par patient dépisté (312,56€) et du bénéfice médical par patient dépisté converti (113,75€). Le bénéfice net espéré est alors de 426,31€ par patient dépisté.

## 7.4 Discussions

### Impact économique

Les résultats médicaux et économiques sont tous les deux en faveur du dépistage pré-thérapeutique. Une analyse « pessimiste » (au pire), considérant les seuls bénéfices directs sans prendre en compte ni les coûts indirects, ni les coûts subjectifs évalue le coût moyen évité par patient dépisté d'être traité à 312,56 € pour la société et à 80,46 € pour l'Assurance Maladie. En 2004, le rapport de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) [87] de l'Île-de-France a estimé à 66,1 % la proportion des patients atteints de cancer du colon qui reçoivent une chimiothérapie. Si nous rapportons cette proportion à l'ensemble des 37 413 nouveaux cas de cancers colorectaux par cas donnés par l'INCa et l'InVS en 2005, nous pourrions déduire un ordre de grandeur de 24 730 nouveaux cas recevant un traitement de chimiothérapie. Ces derniers reçoivent, sauf contre indication exceptionnelle, un protocole à base de 5-FU en première intention selon les recommandations standard (*cf.* FNCLCC, 2003 [88] ; NICE, 2003 [89]). Nous déduisons, à partir de ces hypothèses, en termes d'impact économique, que si tous ces patients étaient dépistés avant le traitement, sur un très court terme (un mois de traitement) alors le bénéfice financier direct espéré serait de 7 729 606 € par an pour la société et de 1 989 775 € pour l'Assurance Maladie.

## Impact médical

En termes d'impact médical, avec les mêmes hypothèses que pour l'impact économique, 27 décès et 3091 cas de toxicités majeures seraient évitables en France dès le premier mois de traitement si tous patients traités pour un cancer colorectal étaient systématiquement dépistés avant traitement. Ces résultats ne concernent que les patients atteints de cancer colorectal, mais nous savons que le 5-FU est également prescrit dans une moindre mesure dans d'autres types de cancer, par exemple le cancer du sein, ORL etc.

## Critiques des résultats

Si, sur le plan des méthodes statistiques utilisées, on peut noter un effort pour réduire les biais d'estimation des coûts moyens et incidences des toxicités, les données utilisées dans ces analyses incitent à considérer avec prudence les résultats obtenus. Il est souhaitable d'attendre les données recueillies dans le cadre d'une étude comparative, prospective et multicentrique qui est en cours et dont le Centre Paul Papin est le promoteur. En effet, plusieurs problèmes méthodologiques se posent au niveau des données utilisées ici :

**Biais de sélection et nombres de sujets :** La première critique est la comparabilité des patients. En effet, les résultats ont montré que les patients dépistés utilisés ici étaient en moyenne 5 ans plus âgés que les patients non dépistés. De plus, les répartitions des protocoles n'étaient pas les mêmes dans les deux groupes (les patients non dépistés ont reçu seulement le protocole *LV5FU2* et assimilés). Même si ces éléments sont en défaveur du groupe de traitement avec dépistage pré-thérapeutique, ils attirent l'attention sur un problème plus général, qui est la différence de profils des patients dans les deux groupes. Dans le même ordre d'idées, l'analyse séparée (stratifiée) initialement prévue des patients en traitement adjuvant et en traitement métastatique, en termes de toxicités, n'a pas été réalisée à cause des nombres insuffisants de cas de toxicité observés dans les groupes dépistés. Par exemple, le nombre de toxicités dans le sous-groupe de patients dépistés en traitement adjuvant était de 0,5 % (2/392). Par conséquent un recrutement plus massif aurait été judicieux. Toutefois, un test exact de Fisher pour petits effectifs a montré qu'il n'y a pas de différence significative en termes de toxicités entre le sous-groupe de patients dépistés en traitement adjuvant et le sous-groupe de patients dépistés en traitement métastatique.

**Codage des GHS et réalités des coûts :** Les coûts de prise en charge des toxicités sont basés sur les GHS, comme les codes GHS ont été associés *a posteriori*, leur valorisation est très théorique. Une approche pratique est de recueillir les codes GHS réels des patients



hospitalisés disponibles dans les Départements d'Information Médicale (DIM). Cela n'a pas été possible à cause de l'ancienneté de la plupart de dossiers de patients par rapport à la mise en place effective de ces départements.

Malgré ces critiques méthodologiques, il n'existe pas à notre connaissance d'estimation coût médical moyen accumulé pour les deux seuls premiers cycles. Mais avec l'hypothèse que le coût accumulé par mois est constant, le coût moyen de 2793 € à 10 mois de Delea *et al.*, 2002 ([26]) devient 279,3 € par mois. Notre estimation du coût moyen à un mois de 273 € pour la population non dépistée concorde bien avec la littérature.

**Conséquences à moyens termes :** Les données disponibles (les toxicités pour les deux premiers cycles) n'ont pas permis d'évaluer les conséquences médicales et économiques pour le moyen terme qui est la durée du traitement pour les cas adjuvants ou la durée de la première ligne de traitement pour les cas métastatiques (12 cycles en moyenne). Les incidences des événements médicaux ultérieurs aux deux premiers cycles n'ont pas été évaluées.

**Mesures d'utilité et seuil d'acceptabilité** Il était important d'intégrer les mesures de qualités dans notre analyse car des toxicités évitées correspondent également à une amélioration importante de la qualité de vie. Mais ces mesures de qualité (coefficients) n'ont pas été évaluées directement sur les patients de l'étude car elles provenaient d'une étude antérieure sur une autre population. Cela constitue une limite de l'analyse de coût-utilité même si a priori on peut considérer que les populations sont similaires. De plus, de manière générale, ces données sont souvent très critiquables (cf. Collège des Économistes de la Santé [5] ; Rawlins and Culyer, 2004 [90]).

Par ailleurs, afin de convertir en euros les jours gagnés ajustés à la qualité de vie, le seuil conventionnel de 50.000 € a été retenu. Mais plusieurs critiques sont habituellement faites sur le fondement théorique de ce seuil [5]. Par exemple, pour certaines critiques, le fait d'attribuer une valeur à l'allongement de la durée de vie revient à mettre une valeur à la vie d'un individu, ce qui pose un problème éthique. Ces critiques incitent à prendre les résultats de l'analyse de coût-bénéfice avec la réserve qui convient.

## 7.5 Conclusion

Le laboratoire d'onco-pharmacologie du Centre Paul Papin a proposé un dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement des cancers colorectaux. Ce dépistage consiste à rechercher le déficit de l'enzyme dihydro-pyrimidine déshydrogénase (DPD) chez les patients avant de les traiter. Cette étude a permis de montrer que le dépistage pré-thérapeutique permet de réduire significativement les incidences des toxicités majeures, voire mortelles survenant pendant les deux premiers cycles de traitement. De plus, le coût supplémentaire que ce dépistage induit est significativement inférieur au coût des toxicités qu'il permet d'éviter. En somme, le coût moyen évité par patient dépisté avant d'être traité est de 312,56 € pour la société et de 80,46 € pour l'Assurance Maladie. Certaines limites comme la nature indirecte de la comparaison et retrospective des données utilisées sont à considérer, mais au vu de ces résultats provisoires, le dépistage pré-thérapeutique serait bénéfique tant au plan médical qu'économique pour l'Assurance Maladie et aussi pour la société.



## Chapitre 8

# Conclusions et perspectives

Dans ce dernier chapitre, en premier lieu, nous procédons à une synthèse des travaux présentés dans ce mémoire et les limites des résultats obtenus sur le cas réel de l'évaluation médico-économique du dépistage des toxicités du 5-fluorouracile (section 1). Ensuite, dans la section 2, nous faisons une brève introduction des travaux en cours pour pallier à ces limites. Enfin, la section 3 annonce les axes de recherche sur lesquels débouchent nos travaux.

### 8.1 Synthèse des travaux présentés

Cette thèse porte sur les méthodes d'estimation du coût médical moyen et des incidences des événements qui indiquent l'efficacité clinique. Ces estimations sont problématiques du fait que certaines données sont censurées à droite. Cette censure qui est connue et correctement traitée en analyse de survie pose un problème spécifique en analyse de coût médical. Pendant ces 15 dernières années, plusieurs méthodes ont été proposées pour estimer le coût médical moyen (Fenn *et al.*, 1996 ; Lin *et al.*, 1997 ; Zhao et Tsian, 1999, 2000 ; Bang et Tsiatis, 2000). Malgré un intérêt pour les évaluations médico-économiques grandissant, le choix de la méthode d'estimation soulève encore des difficultés (Doshi *et al.*, 2006[13]). Plusieurs auteurs ont montré que pour certains niveaux de la censure des coûts, le coût médical moyen estimé peut varier du simple au double selon la méthode d'estimation utilisée (Lin *et al.*, 1997 [10]). Par conséquent, le choix d'une méthode peut induire un biais important allant jusqu'à entacher la conclusion d'une évaluation médico-économique : deux méthodes différentes peuvent aboutir à deux conclusions différentes pour les mêmes données.

D'autre part, les méthodes existantes n'utilisent pas toutes les informations disponibles, notamment celles relatives aux événements cliniques qui sont à l'origine des coûts.

Dans ce contexte, l'objectif de ce mémoire était :

- dans un premier temps d'étudier de manière empirique les différentes méthodes afin d'identifier les paramètres à l'origine de leur biais ;
- ensuite, dans un second temps, de proposer des approches permettant de prendre en compte également les événements à l'origine des coûts ou empêchant leur observation.

L'objectif pratique était *in fine* d'évaluer d'un point de vue médico-économique le dépistage pré-thérapeutique des toxicités aiguës du 5-fluorouracile dans la chimiothérapie des cancers colorectaux mis au point par les équipes de recherche du laboratoire d'Onco-pharmacologie du Centre Paul Papin d'Angers. Ce qui consiste à évaluer l'ensemble des bénéfices médicaux (nombre de toxicités évitées et nombre de décès évités) et les conséquences économiques (coût du dépistage, économie sur les coûts des toxicités évitées) de ce dépistage.

Ainsi, le travail de ce mémoire s'est réalisé en trois phases.

Dans une première phase, nous avons réalisé une analyse critique des méthodes d'évaluation médico-économiques utilisées dans la littérature (Parite I). Selon la manière de traiter la censure du coût médical, on rencontre trois classes de méthodes d'estimation du coût médical moyen :

- Les méthodes naïves qui utilisent la moyenne empirique soit sur l'ensemble des individus, soit sur les seuls individus non censurés.
- Les méthodes d'analyse classique de survie qui utilisent l'aire sous la courbe de survie de Kaplan-Meier où la durée de survie est remplacée par le coût médical accumulé sur cette durée.
- Les méthodes spécifiques conçues pour l'analyse du coût médical censuré.

Cependant toutes ces méthodes ne considèrent qu'une seule cause de sortie (le décès). D'autre part, elles n'utilisent pas d'informations relatives aux événements cliniques à l'origine des coûts médicaux, ce qui interdit de traiter l'hétérogénéité de ces coûts. Pourtant de telles informations permettent de traiter l'hétérogénéité des coûts médicaux d'un patient à l'autre. Aucune des méthodes trouvées dans la littérature ne contient un niveau de généralité suffisante pour prendre en compte les variables auxiliaires relatives aux événements à l'origine des coûts ni la multiplicité de causes de sortie (comme les différentes causes de décès). En d'autres termes, les méthodes d'estimation qui existent ne tiennent compte ni de l'hétérogénéité des coûts médicaux pour différents patients ni des risques compétitifs. Cette phase préliminaire est exposée dans la partie I de ce mémoire.

Dans une deuxième phase (Partie II), nous avons proposé dans un cadre multi-états, deux estimateurs du coût médical moyen qui prennent justement en compte les risques compétitifs et plusieurs événements cliniques à l'origine des coûts médicaux. Ce cadre multi-états est inspiré du modèle de Markov classiquement utilisé en analyse décisionnelle (théorie de la décision) pour les évaluations médico-économiques. Dans ce cadre multi-états, l'histoire de la maladie est assimilée à une séquence d'états de santé terminée par différentes causes de décès. Les transitions entre les différents états de santé sont affectées de probabilités. Par contre, on ne fait pas d'hypothèse de Markov : toutes les estimations sont non paramétriques.

Nous avons alors construit un premier estimateur qui considère que le coût médical est accumulé de manière continue dans le temps à un taux donné pour chaque type d'événement et à chaque instant. La survenue d'un type d'événement correspond à un séjour dans un état de santé. Notre second estimateur considère que les coûts sont consécutifs aux survenues d'événements qui correspondent également à des transitions entre les différents états de santé ; cette seconde approche permet également d'estimer les incidences cliniques.

En guide de validation formelle, nous avons étudié les propriétés théoriques classiques pour nos deux estimateurs qui sont l'absence de biais, la consistance et la normalité asymptotique. Nous avons montré que nos estimateurs sont consistants et qu'ils convergent vers une loi normale. Ensuite, par des simulations numériques, ils ont été comparés aux principaux estimateurs existants (la moyenne empirique, l'aire sous la courbe de survie de Kaplan-Meier, l'estimateur de Lin *et al.*, 1997 [10]). Les critères de ces comparaisons portent sur le biais, l'écart-type empirique des estimateurs et la probabilité de couverture à 95 %. L'objectif de cette étude de simulations était, d'une part, de valider de manière empirique les estimateurs proposés et, d'autre part, d'identifier les paramètres qui expliquent les écarts entre les estimateurs.

Les résultats montrent qu'en absence de censure (données complètes), tous les estimateurs sont équivalents. Lorsque le niveau de censure est de 20 %, les différents estimateurs donnent des résultats très différents, les valeurs estimées allant du simple au double. La moyenne empirique conduit à la plus petite valeur estimée. La plus grande valeur obtenue est l'estimation par la méthode d'aire sous la courbe de survie de Kaplan-Meier. Les valeurs obtenues par nos approches sont légèrement supérieures à celle de la méthode de Lin *et al.*

Dans la troisième et dernière phase (partie III), nous avons exposé les résultats concernant la mise en application sur un cas réel des méthodes présentées dans la partie I et celles développées dans la partie II.

Ces résultats montrent un intérêt médico-économique du dépistage pré-thérapeutique. Sur le plan médical, les incidences des toxicités majeures liées au 5-FU dans la population dépistée sont significativement inférieures à celles de la population non dépistée sur les deux premiers cycles de la chimiothérapie. De même, aucun décès n'est observé dans la population dépistée pendant les deux premiers cycles de traitement alors que la probabilité estimée de décès dû au 5-FU sur les deux premiers cycles de traitement est de 0,0011 dans la population non dépistée. La valeur estimée de la probabilité de décès non liés au traitement ou de progression tumorale sur les deux premiers cycles du traitement est nulle dans la population dépistée alors qu'elle est de 0,045 dans la population non dépistée avant le traitement. Toutefois, aucun test de comparaison des probabilités de décès n'a pu être effectué à cause des faibles effectifs pour les différents types de décès.

En conséquence, les espérances de vie<sup>1</sup> restreinte à un mois (2 premiers cycles) ajustées à la qualité de vie sont en faveur du dépistage.

Sur le plan économique, le coût supplémentaire de 152,76 € que ce dépistage génère est significativement inférieur au coût moyen évité pour la prise en charge des toxicités (233,22 €), soit un bénéfice de 80,46€ par patient dépisté pour l'assurance maladie et un bénéfice pour la société de 312,56 € par patient dépisté.

Les discussions menées (chapitre 7) incitent à modérer la portée de ces résultats, à cause des limites de cette étude de cas qui sont :

- un biais de sélection et un nombre insuffisant de patients ;
- une valorisation trop théorique des coûts de prise en charge des toxicités basée sur une affectation *a posteriori* des patients aux groupes homogènes de séjours (GHS) ;
- un horizon de temps très court (deux premiers cycles de chimiothérapie seulement).

La première critique porte sur l'équivalence des caractéristiques des deux populations comparées (dépistées et non dépistées). Par exemple, la moyenne d'âge dans la population dépistée est significativement plus grande que dans la population non dépistée. Les répartitions des patients selon les protocoles ou les stades sont très différentes dans les deux

---

1. Il est important de distinguer les espérances de vie ajustées à la qualité de vie et les durées de survie où la différence n'a pas pu être testée

populations et aucune analyse stratifiée n'a pu être réalisée à cause d'effectifs insuffisants. La deuxième critique pose la question de savoir si les codes GHS associés *a posteriori* correspondent vraiment aux GHS réels.

Enfin, la dernière critique souligne la nature partielle des résultats. Le bénéfice du dépistage pré-thérapeutique a été évalué seulement pour les deux premiers cycles de la chimiothérapie à cause du manque de données et parce que le Centre Paul Papin s'intéresse principalement à ces deux premiers cycles. Une évaluation complète devrait inclure les conséquences médicales et économiques sur une période plus longue, par exemple la durée du traitement (ordre de 12 cycles).

Enfin, la dernière critique souligne la nature partielle des résultats. Le bénéfice du dépistage pré-thérapeutique a été évalué seulement pour les deux premiers cycles de la chimiothérapie car le Centre Paul Papin s'intéresse principalement à cette période où surviennent les toxicités aiguës que le dépistage permet d'éviter. Une évaluation complète devrait inclure une surveillance du devenir des patients après deux cycles. Les conséquences médicales et économiques sur une période plus longue, par exemple la durée du traitement (ordre de 12 cycles), compléteront utilement les résultats.

## 8.2 Travaux en cours

Un recueil de données dans le cadre d'une étude comparative, prospective et multicentrique dont le Centre Paul Papin est le promoteur est en cours. Cette étude validée et financée par l'INCa inclut 1148 par bras, soit 2296 patients au total. Cette étude permettra de palier aux limites mises en évidence précédemment. En effet, premièrement, son recrutement plus massif permettra de procéder à des analyses séparées selon la nature de la toxicité. De même, les analyses stratifiées selon les protocoles et les stades de la maladie seront possibles. En second lieu, ce sont les codes GHS réels des patients hospitalisés, disponibles dans les Départements d'Information Médicale (DIM) qui seront recueillis. Enfin, les données en cours de recueil comprennent les 12 premiers cycles au lieu des seuls deux premiers cycles. Ainsi, les bénéfices pour la durée du traitement (cas adjuvants) ou la durée de la première ligne de traitement (cas métastatique) seront évalués à plus long terme. Le synopsis de cette étude est reproduit en annexe D.

## 8.3 Perspectives

Dans cette dernière section, nous présentons les perspectives de recherche que nous envisageons de deux points de vue : théorique et applicatif. Le plan théorique concerne



les thèmes de recherche en statistique qui prolongent nos travaux alors que le plan appliqué a trait aux données complémentaires qui pourraient enrichir les résultats de l'étude médico-économique du dépistage pré-thérapeutique et la mise au point d'une application informatique qui facilite l'utilisation des différentes statistiques en analyse de coût médical.

### 8.3.1 Perspectives théoriques

Les perspectives théoriques envisageables sont nombreuses. En effet, les travaux de ce mémoire ne sont que le premier pas vers une incorporation de l'ensemble des opérations de la statistique non paramétrique au contexte habituel de l'analyse décisionnelle pour les évaluations médico-économiques où les données sont au niveau individuel et censurées. Les perspectives théoriques sur lesquelles nous souhaitons porter nos efforts s'articulent autour de deux domaines : l'inférence statistique et l'optimisation.

L'inférence statistique consiste dans trois grandes opérations : l'estimation, le test et le modèle de régression. Les développements théoriques de ce mémoire ne concernent que l'estimation. Les deux premières voies naturelles de recherche qui s'ouvrent à nous consistent à étendre nos travaux aux deux autres domaines. Il s'agira de construire une statistique de test et un modèle de régression multi-états semi-paramétrique pour les incidences des événements générant les coûts médicaux qui prennent en compte la présence de censure, de risques compétitifs et de récurrence. Un modèle de régression de cette nature s'inscrira dans le même ordre d'idées que le modèle de Cox de la fonction de risque. Par exemple, un tel modèle pour l'étude de cas présenterait des covariables comme le sexe, l'âge, etc. dans les incidences de toxicités. Un tel modèle explicatif permettra, au lieu de comparer deux populations, de prendre en compte plusieurs variables comme le traitement, le sexe et l'âge.

L'optimisation dans le domaine médical concerne les processus de décision de Markov (Markov Decision Processus, **MDP**) selon la terminologie de Puterman, 1994 [18]. Il s'agit de construire un modèle décisionnel qui identifie la meilleure séquence de décisions médicales formant la *stratégie optimale*. En effet, dans l'approche multi-états de ce mémoire, nous supposons que les deux stratégies thérapeutiques sont connues *a priori* et que le but est d'évaluer leur différence en termes de bénéfices/risques (incidence d'événement et coût). Pourtant, une stratégie pourrait contenir la bonne action à un instant donné et selon un profil de patient alors qu'à un autre instant et selon un autre profil de patient, c'est plutôt l'action de l'autre stratégie qui serait la bonne. Le but habituel d'un modèle de décision

est de trouver la meilleure stratégie selon un critère fixé (par exemple, le ratio de coût-efficacité).

Par conséquent, nous envisageons de combiner ce but d'optimisation et les estimateurs que nous avons proposés dans ce mémoire. Un tel modèle décisionnel utilisant le profil des patients à l'aide des covariables pourrait compléter un modèle de régression.

### **8.3.2 Perspectives applicatives**

#### **Données cliniques complémentaires**

L'étude en cours apportera les données cliniques qui compléteront l'évaluation médico-économique présentée dans ce manuscrit.

#### **Données biochimiques complémentaires**

La tolérance et l'efficacité des toxicités dépendent toutes les deux des doses. Nous avons comparé les probabilités de toxicités et d'efficacité au niveau des populations. Une voie pour affiner cette analyse est de modéliser ces probabilités au niveau pharmacologique, c'est-à-dire de déterminer la probabilité de réponse et de toxicité au traitement au niveau de la cellule.

#### **Données économiques complémentaires**

Les données de coût de prise en charge des toxicités n'ont pu être valorisées selon la comptabilité analytique : elles proviennent soit des tarifs nationaux, soit de l'échelle nationale de coûts. Il est souhaitable d'obtenir les coûts de prise en charge des toxicités selon la comptabilité analytique afin que la source des coûts du dépistage soit la même que celle des coûts de prise en charge des toxicités.

#### **Programmation**

Même si de plus en plus logiciels statistiques implementent des modèles de régression multi-états paramétriques de type markovien pour les durées (par exemple le module *msm* sous le logiciel R), à notre connaissance, aucune implémentation de modèle « multi-états » semi-paramétrique n'est disponible. Nous envisageons donc d'écrire une telle bibliothèque pour le logiciel R.



# Bibliographie

- [1] Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., and Carbone P.P. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5 : 649–655, 1982.
- [2] Ministère de santé et de la solidarité. Hôpital 2007 : la mission "tarification à l'activité". Technical report, Ministère de la santé. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/t2a/1t2a.htm>, 2006.
- [3] Drummond Michael F., O'Brien Bernie, Stoddart Greg L., and Torrance GW. *Methods for the Economic evaluation of Health care Programmes*. 2. Oxford University Press, Oxford, 2 edition, 1997.
- [4] CCOHTA Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. *Lignes directrices pour l'évaluation économique des produits pharmaceutiques*. CCOHTA, Ottawa, Canada, 1998.
- [5] CES Collège des Economistes de la Santé. *Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé : recommandations méthodologiques*. CES, Paris, France, 2003.
- [6] Hiatt R. A., Quesenberry C.P., Selby J.V., Fireman B.H., and Knight A. The cost of acquired immunodeficiency syndrome in northern california: The experience of a large prepaid health plan. *Archives of Internal Medicine*, 150 : 833–838, 1990.
- [7] Quesenberry C.P., Fireman B., Hiatt R.A., and Selby J.V. A survival analysis of hospitalization among patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *American Journal of Public Health*, 79 : 1643–1647, 1989.
- [8] Fenn P., McGuire A., Phillips V., Backhouse M., and Jones D. The analysis of censored treatment cost data in economic evaluation. *Medical Care*, 33 : 851–863, 1995.

- [9] Fenn P., McGuire A., Backhouse M., and Jones D. Modelling programme costs in economic evaluation. *Journal of Health Economics*, 15 : 115–125, 1996.
- [10] Lin D.Y., Feuer E.J., Etzioni R., and Wax Y. Estimating medical costs from incomplete follow-up data. *Biometrics*, 53 : 113–128, 1997.
- [11] Bang H. and Tsiatis A.A. Estimating medical costs with censored data. *Biometrika*, 87 : 329–343, 2000.
- [12] Carides G.W., Heyse J.F., and Iglewicz B. A regression-based method for estimating mean treatment cost in the presence of right-censoring. *Biostatistics*, 3 : 299–313, 2000.
- [13] Doshi J.A., Glick H. A., and Polsky Daniel. Analyses of Cost Data in Economic Evaluations Conducted Alongside Randomized Controlled Trials. *Value in Health*, 9(6), 2006.
- [14] Andersen P., Borgan O., Gill R., and Keiding N. *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer, New York, 1992.
- [15] Saint Pierre Philippe. *Modèles multi-états de types markovien et application à l’asthme*. PhD thesis, Université de Montpellier 1, Montpellier, France, 2005.
- [16] Beyersmann Jan. *On change in length of stay associated with an intermediate event: estimation within multi-state models and large sample properties*. PhD thesis, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Allemagne, 2005.
- [17] Sonnenberg F. and Beck J. Markov model in medical decision making. A practical guide. *Medical Decision Making*, 13(1) : 322–338, 1993.
- [18] Putterman M. L. *Markov Decision Processes. Discrete stochastic dynamic programming*. Wiley-Interscience, New York, 1994.
- [19] Alagoz Oguzhan. *Optimal policies for the acceptance of living- and cadaveric-donor livers*. PhD thesis, University of Pittsburgh, Pittsburgh, 2004.
- [20] Poon MA, O’Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK, Levitt R, Kardinal CG, and Mailliard JA. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 9(11) : 1967–1972, 1991.

- [21] Poon M.A., O'Connell M.J., Moertel C.G., Wieand H.S., Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, and Tschetter LK. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *Journal Clinical Oncology*, 7(10) : 1407–1418, 1989.
- [22] Erlichman C., Fine S., Wong A., and Elhakim T. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 6(3) : 469–475, 1988.
- [23] André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., To-pham C., Zaninelli M., Clingan P., Bridgewater J., Tabah-Fisch I., and de Gramont A. The Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med*, 350(23) : 2343–2351, 2004.
- [24] Wolmark N., Wieand S., Kuebler J. P., Colangelo L., R.E., and Smith. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon : Results of NSABP Protocol C-07 . *Journal Clinical Oncology (Meeting Abstracts)*, 23 : 16, 2005.
- [25] Tsalic M., Bar-Sela G., Beny A., Visel B., and Haim N. Severe Toxicity Related to the 5-Fluorouracil/Leucovorin Combination (The Mayo Clinic Regimen) A Prospective Study in Colorectal Cancer Patients. *American Journal of Clinical Oncology*, 26 : 103–106, 2003.
- [26] Delea T.E., Vera-Llonch M., Delsberg J. S.E, McGarry L., Anton S., Ulcickas-Yood M., and Oster G. The Incidence and Cost of Hospitalization for 5-FU Toxicity among Medicare Beneficiaries with Metastatic Colorectal Cancer. *Value in Health*, 5(17) : 1098–3015, 2002.
- [27] Gamelin E., Danquechin-Dorval EM., Dumesnil Y., and et al. Relationship between 5-fluorouracil dose-intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving 5-FU containing infusional therapy. *Cancer*, 77 : 441–451, 1996.
- [28] Gamelin E., Boisdron-Celle M., Guerin Meyer V., and et al. Correlation between Uracil and Dihydrouracil plasma ratio, Fluorouracil (5-FU) pharmacocinetic parameters, and

- tolerance in patients with advanced colorectal cancer: a potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 1105–1110, 1999.
- [29] Diasio R.B. and Johnson M.R. Dihydropyrimidine dehydrogenase: its role in 5-Fluorouracil clinical toxicity and tumor resistance. *Clinical Cancer Research*, 5 : 2672–73, 1999.
- [30] Van Kuilenburg ABP., Muller E.W., Haasjes J., and et al. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-Fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G > A mutation causing DPD deficiency. *Clinical Cancer Research*, 7 : 1149–1153, 2001.
- [31] Etienne M.C., Lagrange J.L., Dassonville O., and et al. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 12(11) : 2239–42, 1994.
- [32] Morel A., Boisdron-Celle M., Fey L., Soulié P., Craipeau M. C., Traoré S., and Gamelin E. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms (SNP) upon 5-fluorouracil tolerance in a prospective clinical study in a french caucasian population. *Mol Cancer Ther*, 5(11) : 2895–2904, 2006.
- [33] Morel A., Boisdron-Celle M., Fey L., Laine-Cessac P., and Gamelin E. Identification of a novel mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a patient with a lethal outcome following 5-fluorouracil administration and the determination of its frequency in a population of 500 patients with colorectal carcinoma. *Clin Biochem*, 1-2(40) : 11–17, 2007.
- [34] Boisdron-Celle M., Remaud G., Traore S., Poirier A.L., Morel A., and Gamelin E. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: A comparison of different methods for the pre-therapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Letters*, 2(249) : 271–282, 2007.
- [35] André T., Colin P., Louvet C., Gamelin E., Bouche O., Achille E., Colbert N., Boaziz C., Piedbois P., Tubiana-Mathieu N., Boutan-Laroze A., Flesch M., Buyse M., and de Gramont A. Semimonthly Versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin Administered for 24 or 36 Weeks as Adjuvant Therapy in Stage II and III Colon Cancer : Results of a Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 21 :2896–2903, 2003.

- [36] Le Lay K., Payet S., Chemali N., and Launois R. A cost-utility analysis of first-line chemotherapy regimens in the treatment of metastatic breast cancer after anthracycline failure. *REES*, 2008. [http : //www.rees-france.com](http://www.rees-france.com).
- [37] Sloan JA., Loprinzi CL., Novotny PJ., and et al. Sex differences in fluorouracil induced stomatitis. *Journal of Clinical Oncology*, 18 : 412–420, 2000.
- [38] Stein B.N, Petrelli N.J., Douglass H.O., and et al. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large phase III trial. *Cancer*, 75 : 11–17, 1995.
- [39] Zalcberg Y., Kerr D., Seymour L., and et al. Haematological and nonhaematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. *European Journal of Cancer*, 14 : 1871–1875, 1998.
- [40] Kalbfleisch J.D. and Prentice R.L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley and Sons, New York, 1980.
- [41] Cox D. R. and Oakes D. *Analysis of survival data*, pages 91 – 110. Chapman and Hall, London, 1984.
- [42] Shorack G. and Wellner J. *Empirical processes with applications to statistics*. John Wiley and Sons, Inc., New York. 49, 1986.
- [43] Fleming T.R. and Harrington D. *Counting Processes and Survival Analysis*. Wiley, New York, 1991.
- [44] Hill C., Com-Nougé C., A. Kramar, Chastang C., Moreau T., O’Quigley J., and Semoussi R. *Analyse statistique des données de survie*. Statistique en biologie et en médecine. Flammarion, 2<sup>e</sup>edition, 1996.
- [45] Planchet F. and Thérond P. *Modèles de durée : applications actuarielles*. Assurance audit actuariat. Economica, Paris, 2006.
- [46] Brémaud Pierre. *Point Processes and queues: martingale dynamics*. New York ; Berlin : Springer-Verlag, 1981.
- [47] Dacunha-Castelle Didier and Duflo Marie. *Probabilités et statistiques : problèmes à temps mobiles*, volume 2. Masson, 1993.



- [48] Karr Alan F. *Point Processes and their Statistical Inference*. Marcel Dekker, New York, 2 edition, 1991.
- [49] Coccozza-Thivent Christiane. *Processus stochastiques et fiabilité des systèmes*, volume 28 of *Mathématiques et Applications*. Springer Verlag, 1997.
- [50] Aalen O.O. Nonparametric inference for a family of counting processes. *The annals of Statistics*, 6 : 701–726, 1978.
- [51] Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Report*, 50 : 163 – 170, 1966.
- [52] Pepe M. S. and Mori M. O. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data. *Statistics in Medicine*, 12 : 737–751, 1993.
- [53] Gaynor J. J., Feuer E. J., Tan C. C., Wu D. H., Little C. R., Straus D. J., Clarkson B. D., and Brennan M. F. On the use of cause-specific failure and conditional failure probabilities examples from clinical oncology data. *Journal of the American Statistical Association*, 88 : 400 – 409, 1993.
- [54] Lin D. Y. Non-parametric inference for cumulative incidence functions incidence in competing risks studies. *Statistics in Medecine*, 16 : 901–910, 1997.
- [55] Gill R.D. and Johansen S. Multivariate survival analysis. *Theor. Prob. Appl.*, 37 : 18–31 ; 284–301, 1992.
- [56] Aalen O. O. *Statistical inference for a family of counting processes*. PhD thesis, University of California, Berkeley, 1975.
- [57] Aalen O. O. and Johansen S. An empirical transition matrix for non-homogeneous Markov chains based on censored observations. *Scandinavian Journal of Statistics*, 5 : 141–150, 1978.
- [58] Beck J.R. and Pauker S.G. The markov process in medical prognosis. *Medical Decision Making*, 3 : 419–458, 1983.
- [59] Steven M. Shechter. *When to Initiate, When to Switch, and How to Sequence HIV Therapies: A Markov Decision Process Approach*. PhD thesis, University of Pittsburgh, Pittsburgh, 2006.

- [60] Etzioni R., Feuer E., Sullivan S., Lin D., Hu C., and Ramsey S.D. On the use of survival analysis techniques to estimate medical care costs. *Journal of Health Economics*, 18, 1999.
- [61] Etzioni R., Urban N., and Baker M. Estimating the costs attributable to a disease with application to ovarian cancer. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49 : 95 – 103, 1996.
- [62] Zhao H. and Tsiatis A. A. A consistent estimator for the distribution of quality-adjusted survival time. *Biometrika*, 84 : 339–348, 1997.
- [63] Andersen P. and Gill R. Cox’s regression model for counting processes: a large sample study. *Annals of Statistics*, 10 : 1100–1120, 1982.
- [64] Wei L. J., Lin D.Y., and Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modelling marginal distributions. *Journal of the American Statistical Association*, 84 : 1065–1073, 1989.
- [65] Pepe M. S. and Cai J. Some graphical displays and marginal regression analyses for recurrent failure times and time dependent covariates. *Journal of the American Statistical Association*, 88 : 811–820, 1993.
- [66] Lawless J.F. and Nadeau J.C. Some simple robust methods for the analysis of recurrent events. *Technometrics*, 37 : 158–168, 1995.
- [67] Li Q. and Lagakos S. Use of the Wei-Lin-Weissfeld method for the analysis of a recurring and a terminating event. . *Statistics in Medicine*, 16 : 925–940, 1997.
- [68] Cook R.J. and Lawless J.F. Marginal analysis of recurrent events and a terminating event. *Statistics in Medicine*, 16 : 911–924, 1997.
- [69] Ghosh D. and Lin D. Nonparametric analysis of recurrent events and death. *Biometrics*, 56 : 554–562, 2000.
- [70] Ghosh D. and Lin D. Marginal regression models for recurrent and terminal events. *Statist. Sinica*, 12 : 663–688, 2002.
- [71] Ghosh D. and Lin D.Y. Semiparametric analysis of recurrent events data in the presence of dependent censoring. *Biometrics*, 59 : 877–885, 2003.
- [72] Cox D. R. and Isham V. *Point Processes*, volume Monographs on Statistics and Applied Probability. Chapman and Hall, London, 1980.

- [73] Cook R.J. and Lawless J.F. *The Statistical Analysis of Recurrent Events*. Statistics for Biology and Health. Springer Science + Business Media, New York, 2007.
- [74] Derzko G. and Leconte E. Estimation non paramétrique pour des événements répétés et censurés aléatoirement à droite - Applications biomédicales. *Journal de Société Française de Statistique*, 145, 2004.
- [75] Huang Y. and Louis T.A. Nonparametric Estimation of the Joint Distribution of Survival Time and Mark Variables. *Biometrika*, 85(4) : 785–798, 1998.
- [76] Kalbfleisch J. and Lawless J.F. The analysis of panel data under a Markov assumption. *Journal of the Americal Statistical Association*, 80 : 863–871, 1985.
- [77] Kay R. A. Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies. *Biometrics*, 42 : 855–865, 1986.
- [78] Gentleman R.C., Lawless J.F., Lindsey J.C., and Yan P. Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease. *Statistics in Medicine*, 13 : 805–821, 1994.
- [79] R Development Core Team, R Foundation for Statistical, Toulouse, France. *R: A language and environment for statistical computing*, 2007.
- [80] van der Vaart A. W. and Wellner J. A. *Weak Convergence and Empirical Processes*. Springer, New York, 1993.
- [81] Kosorok M. R. *Introduction to Empirical Processes and Semiparametric Inference*. Springer-Verlag, New York, 2008.
- [82] Datta S. and Satten Glen A. Validity of the Aalen-Johansen estimators of stage occupation probabilities and Nelson-Aalen estimators of integrated transition hazards for non-Markov models. *Statistics and probability letters*, 55 : 403–411, 2001.
- [83] Lin D. Y., Wei L. J., and Ying Z. Accelerated failure time models for counting processes. *Biometrika*, 85 : 605–618, 1998.
- [84] Pollard D. *Empirical Processes: Theory and Applications*. Institute of Mathematical Statistics, Hayward, CA, 1990.
- [85] Tournigand C., Cervantes A., Figer A., Lledo G., Flesch M., Buyse M., Mineur L., Carola E., Etienne P., Rivera F., Chirivella I., Perez Staub N., Louvet C., André T., Tabah-Fisch I., and de Gramont A. OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4

- or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer A GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*, 24(3), January 2006.
- [86] Pôle Etudes nationales de coûts Service Valorisation et synthèses. *Modalités de calcul du référentiel national de coûts 2006. Données ENCC 2006 Secteur ex-DG*. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation, Lyon, France, 2008.
- [87] URCAMIF. Prise en charge du cancer du côlon en ile-de-france. synthèse. Technical report, URCAMIF, 2004.
- [88] FNCLCC. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon. Technical report, FNCLCC, 2003.
- [89] NICE. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on cancer services. improving outcomes in colorectal cancers. Technical report, NICE, United Kingdom, 2003.
- [90] Rawlins M.D. and Culyer A.J. National institute for clinical excellence and its value judgments. *BMJ*, 329 : 224–227, 2004.
- [91] Teufel A., Steinmann S., Siebler J., Zanke C., Hohl H., Adami B., Schroeder M., Klein O., Höhler T., Galle P. R., Heike M., and Moehler M. Irinotecan plus folinic acid continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for firstline therapy of metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*, 4 : 38, 2004.
- [92] Gamelin E., Boisdron-Celle M., and Morel A. Détection des patients porteurs d'un déficit métabolique génétique en enzyme de catabolisme des fluoropyrimidines. Technical Report 0503616, 2006.
- [93] Université d'Angers/Centre Paul Papin. *Prévention des toxicités dues au 5-fluorouracile*.
- [94] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Les tarifs des groupes homogènes de séjour. Technical report, ATIH, 2007. [http ://www.le-pmsi.org/index.html](http://www.le-pmsi.org/index.html).



## Quatrième partie

### Annexes



## Annexe A

# Eléments complémentaires

### A.I Eléments médicaux

#### A.I.1 Le 5-fluorouracile (5-FU)

Le 5-FU est un antimétabolite analogue à l'uracile endogène. De ce fait, il suit les mêmes voies métaboliques que celui-ci. Comme tout médicament utilisé en chimiothérapie, il a pour objectif de détruire les cellules malignes issues de la tumeur d'origine en agissant sur la division des cellules, entraînant leur mort à la mitose. Après administration, il suit deux voies métaboliques compétitives entre elles :

- la voie anabolique dite voie d'activation ;
- la voie catabolique qui entraîne la formation des composés inactifs et permet l'élimination de près de 80 % de la dose administrée. Dans cette voie, l'élimination urinaire sous forme inchangée représente 5 % à 10 % de la dose administrée.

L'enzyme initiale et limitante du catabolisme est la Dihydropirimidine Déshydrogénase (DPD). Elle transforme le 5-FU de façon à l'éliminer de l'organisme. Des recherches biomédicales antérieures ont identifié le déficit de cette enzyme comme facteur pronostique important des toxicités graves au 5-FU [29, 28]. En particulier, lorsque ce déficit est complet, le 5-FU est absolument contre-indiqué [88]. C'est pourquoi le dépistage pré-thérapeutique que nous nous proposons d'évaluer repose sur l'identification de ce déficit.

#### A.I.2 Prococoles à base de 5-FU

Un protocole est un recueil d'indications (modalités d'administration du médicament) rappelant les règles du traitement pour un cancer d'un type donné.

Le 5-FU est le traitement de référence en chimiothérapie des cancers colorectaux et



entre dans la composition des trois principaux protocoles utilisés en première ligne qui sont :

- le protocole LV5FU2 (association de 5-FU et d’acide folinique, selon un schéma classique ou simplifié) qui consiste en une perfusion de 2 heures de  $400\text{ mg}/\text{m}^2$  d’acide folinique en H0 de J1, suivi de  $400\text{ mg}/\text{m}^2$  IV en bolus à J1, suivi d’une perfusion de 22 heures de  $600\text{ mg}/\text{m}^2$  de 5-FU, répétée sur deux jours consécutifs (à J1 et J2). Ce processus est ré-induit toutes les 2 semaines (J1=J15) et constitue ce que nous appelons dans la suite de ce document, **un cycle** ;
- le protocole FOLFOX (association de 5-FU et d’acide folinique et d’Oxaliplatine) qui consiste en une association du protocole précédent (LV5FU2 classique ou simplifié) avec l’Oxaliplatine à la dose  $85\text{ mg}/\text{m}^2$  en perfusion de 2 heures, administrée à J1, puis répétée toutes les 2 semaines (J1=J15) ;
- Le protocole FOLFIRI (association de 5-FU et d’acide folinique et d’Irinotécan) qui consiste en une association du protocole LV5FU2 (classique ou simplifié) avec l’Irinotécan à la dose de  $180\text{ mg}/\text{m}^2$  en perfusion de 90 min, administrée à J1, puis répétée toutes les 2 semaines (J1=J15).

### A.I.3 Les différents types de toxicité du 5-FU : description, mesure et prise en charge des toxicités

On distingue plusieurs types de toxicités liées au 5-FU : hématologiques (neutropénie, thrombopénie), gastro-digestives (diarrhées, nausées et vomissements, mucites ou stomatites), cutanées « syndrome mains-pieds » et autres toxicités (alopécie, fièvre, angor ...). Ces toxicités sont évaluées selon un critère de gradation établi par le NCI (de l’anglais *National Cancer Institute*) qui attribue à la survenue de chaque type de toxicité un niveau de sévérité dénommé *grade de toxicité* allant du grade 0 (correspondant à l’absence de toxicité) au grade 4 (pour une toxicité mettant en jeu le pronostic vital du patient). Toutefois, ce critère ne prend en compte ni la durée, ni la présence de co-morbidités. Le tableau A.2 donne le critère de gradation NCI pour les principales toxicités du 5-FU. Dans cette étude, les toxicités ont été répertoriées et gradées à chacun des deux premiers cycles de la chimiothérapie. Une attention particulière est portée sur les toxicités sévères (grades 3 et 4) parce que, d’une part elles génèrent des coûts importants et d’autre part, parce qu’elles ont un grand impact sur la qualité de vie et la survie des patients.

### A.I.4 Les toxicités hématologiques

**Neutropénie** Une neutropénie est un trouble hématologique caractérisé par un taux bas de granulocytes neutrophiles dans le sang. La forme sévère de la neutropénie est *l'agranulocytose*. Une neutropénie fébrile nécessite une hospitalisation d'au moins 3 jours. La forme la plus sévère, conduisant à une *aplasie* (arrêt de production par la moelle osseuse de lignées sanguines) requiert une hospitalisation de 30 à 100 jours et souvent avec greffe de cellules souches qui ont, au mieux, été prélevées avant l'administration de la chimiothérapie aplasante. Sa prise en charge demande une hospitalisation en chambre stérile.

**Thrombopénie** Une thrombopénie est caractérisée par une baisse du nombre de plaquettes sanguines. Une thrombopénie sévère requiert une transfusion de plaquettes. Tout comme la neutropénie, elle peut évoluer vers une aplasie.

### A.I.5 Les toxicités gastro-digestives

**Diarrhée** La diarrhée se caractérise par une évacuation fréquente de selles liquides (mêlées parfois à du sang) conduisant à une perte importante de liquide et de substances vitales (électrolytes...). Une diarrhée peut avoir des conséquences graves comme la déshydratation, le déséquilibre en électrolytes, ou l'insuffisance rénale. L'autre conséquence majeure est le risque accru de complications infectieuses, notamment pour les patients ayant une neutropénie concomittante.

Les diarrhées constituent des effets secondaires importants en chimiothérapie des cancers, notamment celles comportant le fluorouracile (5-FU). Cette toxicité peut être à l'origine d'importantes morbidités ou mortalités [25]. Elles sont souvent suffisamment sévères pour entraîner des réductions de doses, des reports de cures, ou des interruptions de traitements. En outre, les diarrhées peuvent mobiliser des ressources importantes. La prise en charge correcte d'une diarrhée mineure comprend le lopéramide ou le diphénoxylate ; l'octréotide par injection sous-cutanée ou intraveineuse est recommandée pour une diarrhée de grade 2 persistante [91]. Une hospitalisation est requise pour les patients avec une diarrhée de grade 3 et 4 consistant en une réhydratation, une antibiothérapie, l'administration d'octréotide et des coprocultures. De plus, une réduction de dose pour les cures suivantes est recommandée pour les cas de diarrhées de grade 3 et 4. Le sexe et l'âge sont identifiés comme étant des facteurs prédictifs de diarrhées : les femmes sont plus exposées que les hommes, les patients âgés ont un plus grand risque d'avoir une diarrhée que les patients jeunes.

**Nausées et vomissements** Leur forme sévère requiert une réhydratation comme dans le cas de diarrhées.

**Mucite, stomatite** La mucite est une atteinte de la muqueuse buccale, parfois très douloureuse, surinfectée, retentissant sur la prise alimentaire et bien entendu sur la qualité de vie. C'est une toxicité limitant la dose et, à ce titre, elle peut entraîner des réductions de posologie ou des reports de traitement.

### Les autres toxicités

Une fièvre consécutive à une infection, associée à certaines toxicités comme la neutropénie (neutropénie fébrile) requiert une hospitalisation et mobilise d'importantes ressources. Il existe d'autres types de toxicités comme les toxicités cardiaques, alopecie etc. On les regroupe sous la rubrique de « autres toxicités ».

### A.I.6 Modification de dose

Le dosage de 5-FU est la principale caractéristique qui distingue les stratégies que nous comparons dans cette étude (stratégie standard et stratégie avec dépistage). Le dosage de la stratégie standard est basé sur les doses théoriques définies dans les protocoles standard (LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI). Ces doses peuvent être adaptées selon un schéma que nous appelons *modification standard* décrit par le tableau A.1. Le dosage de la stratégie avec dépistage est effectué selon l'algorithme établi par Boisdron-Celle et al [34] schématisé par figure ??

#### Modification standard (sans dépistage)

Les paramètres biologiques suivants doivent être respectés pour l'administration des traitements : **plaquettes**  $\geq 75\ 000 /\text{mm}^3$  et **neutrophiles**  $\geq 1000 /\text{mm}^3$ . En cas de non respect de ces paramètres, la cure devra être reportée d'une semaine puis la biologie sera réévaluée avant administration des traitements.

#### Modification basée sur le dépistage pré-thérapeutique : algorithme de détection du déficit en DPD et choix de la dose initiale de 5-FU selon Boisdron-Celle *et al.* [34]

L'approche optimale à la fois selon les modifications précédentes et en terme de rapidité de rendu de résultat est une approche en 2 phases. Dans un premier temps, on mesure la concentration plasmatique d'uracile et on effectue un génotypage du gène de la DPD (4

| Type de Toxicité<br>Grade CTCAE V3.0<br>Exceptée neurosensorielle | Doses initiales<br>en mg/m <sup>2</sup> /cycle                                             |                         |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                                   | 5-FU Bolus                                                                                 | 5-FU Perfusion Continue |
|                                                                   | 400                                                                                        | 2400*                   |
|                                                                   | Modifications de doses des médicaments<br>(mg/m <sup>2</sup> /cycle)                       |                         |
| Neutropénie ou Thrombopénie<br>Grade 3 ou 4                       | 300 puis 200*                                                                              | 2000                    |
| Nausées et/ou vomissements grade 4<br>malgré la prémédication     | Thérapeutique anti-émétique adaptée<br>En cas de toxicité intolérable, arrêt du traitement |                         |
| Diarrhée Grade 3 ou 4                                             | 300 puis 200*                                                                              | 2000 puis 1500          |
| Stomatite Grade 3 ou 4                                            | 300 puis 200*                                                                              | 2000 puis 1500          |
| Cardiaque grade $\geq 2$                                          | Arrêt                                                                                      |                         |
| Cutanée Grade 3 ou 4                                              | 300 puis 200*                                                                              | 2000                    |
| Allergie grade 3 ou 4                                             | Arrêt                                                                                      |                         |
| Neurocérébelleuse                                                 | Arrêt                                                                                      |                         |
| Alopécie (tous Grades)                                            | Aucune                                                                                     | Aucune                  |
| Autre toxicité reliée à la chimiothérapie :                       |                                                                                            |                         |
| - Grade 1 ou 2                                                    | Aucune                                                                                     | Aucune                  |
| - Grade 3                                                         | 300 puis 200*                                                                              | 2000                    |
| - Grade 4                                                         | Arrêt                                                                                      | Arrêt                   |

\* **5-FU** : En cas de récurrence de toxicité hématologique après deux réductions de dose, arrêter le bolus de 5-FU.

TABLE A.1 – Adaptation standard des doses de 5-FU

SNPs recherchés en priorité). Dans un second temps, en cas d'anomalie de l'un des 2 examens, à savoir une concentration d'uracile supérieure à 15 mg/l et/ou une présence d'un variant SNP, on calcule le rapport  $UH_2/U$  plasmatique. La dose à la première cure est alors adaptée en fonction de ces résultats de génotype et de phénotype selon l'arbre décisionnel suivant établi par Boisdron-Celle et al. [34] et selon des méthodes d'analyse qui ont fait l'objet d'un brevet en France [92], puis en Europe [93] dont l'université d'Angers et le centre régional de lutte contre le cancer Paul Papin sont propriétaires.

## Variables relatives à la maladie

- **Localisation de la tumeur initiale :** Deux principales localisations sont regroupées sous le nom générique de cancer colorectal : colon (gauche, droit, sigmoïde) et rectum. A priori, il n'y a pas de différence notable de prise en charge entre ces deux localisations tumorales par rapport à l'utilisation du 5-FU ; par conséquent, il est de même pour les toxicités qui en découlent. Cependant, en toute rigueur, il ne faut pas écarter si vite cette variable, d'autant que les toxicités digestives pourraient être plus nombreuses lorsque la tumeur primitive est située sur le colon plutôt que sur le rectum.
- **Stade de la tumeur :** : c'est le degré d'extension de la tumeur en profondeur et d'envahissement ganglionnaire et/ou viscéral codé selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) : T pour la taille ; N pour les ganglions envahis ; M : métastases à distance. En s'intéressant aux toxicités du 5-FU, on ne peut ignorer les facteurs pronostiques ayant conduit à la décision thérapeutique prescrivant le protocole à base de 5-FU. Outre le type du cancer (colon ou rectum) qui recommande systématiquement la prescription du 5-FU en première ligne de chimiothérapie, le stade – caractérisé par l'étendue et le volume de la tumeur – est un facteur pronostique important qui intervient dans le choix des protocoles à base de 5-FU. Ainsi, en présence de métastases, on dit que le traitement est métastatique ; dans le cas contraire, le traitement est adjuvant. Les patients traités en adjuvant et ceux traités en métastatique sont très différents en termes de survie, protocole, récurrence des hospitalisations et qualité de vie. De même, la survenue de toxicité n'a pas le même impact médical pour ces traitements. Par exemple, on peut admettre que le clinicien soit plus réticent à prendre le risque d'un décès à cause du traitement dans le cas adjuvant que dans celui métastatique.

## Variables relatives au traitement

- **Performance status** : C'est un score qui permet de juger de l'amélioration ou du maintien des capacités fonctionnelles ; ainsi, il constitue un indicateur de l'état général de santé du patient. On rencontre deux types de scores : l'indice de Karnofsky et le score ECOG (de l'anglais « Eastern Cooperative Oncology Group ») ou score OMS de l'Organisation Mondiale de la Santé, puisqu'elle a adopté ce score. L'indice de Karnofsky varie de 100 % pour un patient en très bon état de santé à 0 pour le décès ; 50 % indique que le patient a besoin souvent d'accompagnement et de soins. C'est le score OMS qui est utilisé dans le cadre de cette étude. Il varie de 0 pour un patient en bon état général de santé à 5 pour le décès. Le tableau 1.1 décrit ce score.
- **Protocole utilisé** :  
Les trois protocoles utilisés (LV5FU2, FOLFIRI, FOLFOX) n'ont pas le même profil toxique [91]. De plus, ils ne sont pas indiqués dans le même contexte clinique. En effet, si le LV5FU2 est généralement utilisé en adjuvant, les deux autres protocoles sont plus systématiques dans le cas métastatique.
- **Dose** : La dose de 5-FU reçue à chaque cure a été recueillie pendant les deux premiers cycles, la période d'intérêt de cette étude. La dose théorique de 5-FU est donnée proportionnellement à la surface corporelle selon la posologie standard du protocole utilisé. Le nombre et la sévérité de la plupart des toxicités dépendent de la dose administrée et constituent ainsi le principal paramètre de contrôle des toxicités.

## Variables biochimiques

- **Uracile (U)** : Base azotée (de type pyrimidine, cycle azoté hexagonal), un des quatre constituants de base de l'ARN. L'uracile est une pyrimidine qui s'apparie avec l'adénine dans l'ARN.
- **Dihydrouracile (UH2)** : C'est un dérivé de l'uracile. Des prélèvements sanguins ont été effectués afin de mesurer les concentrations d'uracile et de UH2 en g/mol.
- **Ratio UH2/U** : On calcule le rapport UH2/U qui est considéré comme mesure de l'activité enzymatique de la DPD. En effet, l'uracile naturel est transformé en UH2 par la DPD.
- **Mutations** : Les mêmes échantillons sanguins ont été utilisés pour rechercher quatre polymorphismes (mutations) identifiés pour leur implication dans le déficit enzymatique de la DPD. Il s'agit de : S534N, DPDI14, D949V, I560S. Trois autres mutations

sont parfois recherchées : L155X, F632F et une classe de mutations appelée " mutations complémentaires ".

## A.II Eléments de coûts

### A.II.1 Identification et valorisation de coûts d'hospitalisation à cause de toxicité

#### PMSI

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) est l'outil quantitatif d'analyse de l'activité médicale dans le nouveau système de financement des établissements de santé en France (tarification à l'activité T2A). Son objectif est de décrire l'activité des établissements hospitaliers et de calculer leurs allocations budgétaires. Inspiré de son homologue américain DRG (Diagnosis Related Group), le PMSI a été créé en 1982. Au départ, il a été conçu comme un projet dont l'objectif était d'ordre épidémiologique et de santé publique. Ce projet a ensuite intégré le recueil systématique des coûts médicaux. Le PMSI est devenu au fil du temps une véritable base de données de l'activité médico-économique en France. A terme, le PMSI se veut un outil de tarification de l'activité médicale, de planification et de gestion interne des établissements, en plus de sa finalité épidémiologique originelle. Ce programme produit les statistiques de l'activité médico-économique à partir des informations médicales et administratives relatives aux séjours hospitaliers en MCO (Médecine, Chirurgie et Obstétrique) provenant d'une centaine d'établissements volontaires. Le département d'information médicale (DIM) des établissements participant envoient chaque mois au PMSI un document dénommé le RSS (Résumé de Sortie Standardisé). Chaque RSS contient les informations suivantes :

- informations administratives : age, durée de séjour ;
- informations médicales : diagnostic principal, diagnostics associés, actes, comorbidités.

Lorsque qu'un patient séjourne dans plusieurs unités médicales (par exemple, en oncologie puis en réanimation), le RSS est composé de plusieurs RUM (Résumé d'Unité Médicale) car chaque unité médicale produit un seul RUM par passage. Lorsque tout le séjour est effectué dans une même unité, le RSS et le RUM sont identiques. La figure A.1 montre deux séjours d'un patient, hospitalisé la première fois pendant 19 jours dans deux unités médicales, en oncologie et en réanimation, avec deux passages en oncologie ; la seconde fois, il a séjourné pendant 11 jours, seulement en oncologie.

| TOXICITE                   | GRADE 1                                                  | GRADE 2                                                                                    | GRADE 3                                                                                                    | GRADE 4                                                             | GRADE 5                                       |
|----------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Gastro-intestinale</b>  |                                                          |                                                                                            |                                                                                                            |                                                                     |                                               |
| Anite-rectite              | inconfort rectal                                         | symptomatique, sans gêne<br>vie quotidienne, interven-<br>tion médicale                    | incontinence ou autre gê-<br>nant vie quotidienne, in-<br>tervention chirurgicale                          | risque vital (perfora-<br>tion)                                     | Décès                                         |
| Anorexie                   | ↑ appétit sans modi-<br>fication, prise alimen-<br>taire | diminution prise alimen-<br>taire sans ↑ poids ou dénu-<br>trition, suppléments oraux      | Perte de poids ou dénutri-<br>tion, nutrition entérale ou<br>parentérale, perfusions                       | risque vital                                                        | Décès                                         |
| Deshydratation             | apports p.o., sèche-<br>resse muqueuse/cut               | justifiant une réhydrata-<br>tion iv <24h                                                  | justifiant une réhydrata-<br>tion iv ≥24h                                                                  | risque vital (collap-<br>sus)                                       | Décès                                         |
| Diarrhée                   | < 4 selles/j/base ha-<br>bitus, vol stomie               | >4-6 selles/j/base habitus,<br>réhydratation iv <24h, vol<br>stomie                        | ≥ 7 selles/j/base, inconti-<br>nence, réhydratation iv ><br>24h, hospitalisation gênant<br>vie quotidienne | risque vital (collap-<br>sus)                                       | Décès                                         |
| Dysphagie                  | symptomatique, sans<br>modification prise ali-<br>ment   | symptomatique, avec<br>modification prise alimen-<br>taire, réhydratation iv <<br>24h      | symptomatique, sévère, ré-<br>hydratation iv ≥ 24h, nu-<br>trition entérale ou parenté-<br>rale ≥ 24h      | risque vital                                                        | Décès                                         |
| Colite                     | asymptomatique, ra-<br>diologique                        | douleur abdominale, mu-<br>cus ou glaires dans les<br>selles                               | douleur abdominale, fièvre,<br>iléus, irritation péritonéale                                               | risque vital (perfora-<br>tion, ischémie, saigne-<br>ment, nécrose) | Décès                                         |
| Constipation               | minime, laxatifs doux,<br>énema                          | persistant, recours chro-<br>nique laxatifs, énema                                         | gênant la vie quotidienne,<br>obstinée, évacuation ma-<br>nuelle                                           | risque vital (occlu-<br>sion, méga colon)                           | Décès                                         |
| Hémorroïdes                | asymptomatique                                           | symptomatique, ttt médi-<br>cal                                                            | gênant vie quotidienne,<br>geste chirurgical/endos                                                         | risque vital                                                        | Décès                                         |
| Incontinence<br>anale      | garnitures occasion-<br>nelles                           | garnitures quotidiennes                                                                    | gênant la vie quotidienne,<br>geste chirurgical                                                            | Colostomie perma-<br>nente                                          | Décès                                         |
| Mucite exam cli-<br>nique  | érythème                                                 | ulcérations, pseudomem-<br>branes                                                          | Ulcérations confluentes,<br>pseudomembranes, saigne-<br>ment trauma                                        | Nécrose tissulaire,<br>saignement spontané,<br>risque vital         | Décès                                         |
| Mucite sympto-<br>matique  | minime                                                   | symptomatique, avec mo-<br>dification et/ou traitement                                     | gênant la vie quotidienne,<br>réhydratation, inconti-<br>nence anale                                       | risque vital                                                        | Décès                                         |
| Nausée                     | ↘ appétit sans modi-<br>fication prise alimen-<br>taire  | ↘ prise alimentaire sans<br>↘ poids, déshydratation,<br>dénutrition, perfusions<br>iv <24h | apport oral insuffisant, nu-<br>trition entérale ou parenté-<br>rale, perfusions iv > 24h                  | risque vital                                                        | Décès                                         |
| Rectorragie                | minime, microscopi-<br>que, sans ttt                     | Macroscopique, traitement<br>médical                                                       | TS, geste radio/endo/chir                                                                                  | risque vital                                                        | Décès                                         |
| Vomissements               | 1 épisode/24H                                            | 2 - 5 épisodes/24h, réhy-<br>dratation iv < 24h                                            | ≥ 6 épisodes/24h, réhydra-<br>tion iv ≥ 24h ou nutri-<br>tion parentérale                                  | risque vital                                                        | Décès                                         |
| <b>Hématologique</b>       |                                                          |                                                                                            |                                                                                                            |                                                                     |                                               |
| Leucocytes                 | < 3 103 / mm <sup>3</sup>                                | < 3 - 2 103/mm <sup>3</sup>                                                                | < 2 - 1 103/mm <sup>3</sup>                                                                                | < 1 103/mm <sup>3</sup>                                             | Décès                                         |
| Polynucléaires             | < 1,500 / mm <sup>3</sup>                                | < 1,500 - 1000/ mm <sup>3</sup>                                                            | < 1000 - 500 / mm <sup>3</sup>                                                                             | < 500 / mm <sup>3</sup>                                             | Décès                                         |
| Lymphocytes                | < 800 / mm <sup>3</sup>                                  | < 800 - 500 / mm <sup>3</sup>                                                              | < 500 - 200 / mm <sup>3</sup>                                                                              | < 200 / mm <sup>3</sup>                                             | Décès                                         |
| Plaquettes                 | < 75000 / mm <sup>3</sup>                                | < 75000 - 50000/ mm <sup>3</sup>                                                           | < 50000 - 25000 / mm <sup>3</sup>                                                                          | < 25000 / mm <sup>3</sup>                                           | Décès                                         |
| Hémoglobine                | < 10 g/dL                                                | < 10 - 8 g/dL                                                                              | < 8 - 6,5 g/dL                                                                                             | < 6,5 g/dL                                                          | Décès                                         |
| Hémorragie (cli-<br>nique) | mineure : pas de trai-<br>tement                         | Modérée, intervention, ir-<br>rigation vessie                                              | importante, transfusions<br>geste endoscopique...                                                          | risque vital                                                        | Décès                                         |
| Infection                  | -                                                        | localisée, traitement médi-<br>cal                                                         | Antibiotique/fongique iv,<br>intervention radio/chir                                                       | Décès                                                               |                                               |
| <b>Légende</b>             |                                                          |                                                                                            |                                                                                                            |                                                                     |                                               |
| ttt : traitement           | TS : transfusion san-<br>guine                           | N : Normale                                                                                | Baseline/base : valeur de<br>base                                                                          | perf : perfusion                                                    | ↘ : dimi-<br>nution, ↑ :<br>augmenta-<br>tion |

TABLE A.2 – Critère de gradation NCI pour les principales toxicités du 5-FU (extrait de l'Echelle de Toxicités, *Common Toxicity Criteria*, CTCAE V3.0)



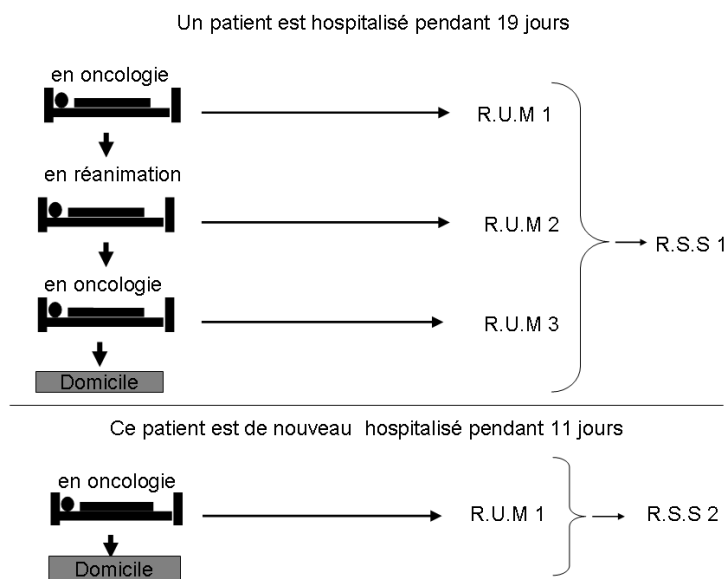


FIGURE A.1 – Codage des séjours hospitaliers pour le PMSI

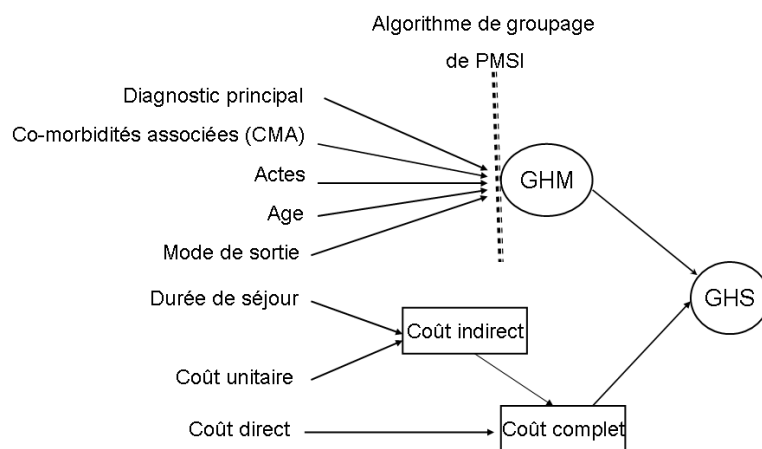


FIGURE A.2 – Construction des GHM, GHS, des coûts complets

## Groupes Homogènes de Malades (GHM) et Groupes Homogènes de Séjours (GHS)

Les maladies sont codées dans les RSS selon la classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS et les actes médicaux sont codés selon la classification commune des actes médicaux (CCAM) de la Haute Autorité de la santé (HAS). Au moyen de ces codages standard, à l'aide d'un algorithme de PMSI appelé le groupeur, chaque séjour est classé dans un unique **groupe homogène de malades** ou **GHM**. En plus de la pathologie ou de l'acte médical à l'origine du séjour, l'âge et la présence ou non de co-morbidités associées (CMA) et les co-morbidités associées sévères (CMAS) sont souvent des critères qui différencient les GHM. Ainsi, deux patients atteints d'une même pathologie peuvent être classés dans deux GHM différents. Par exemple, pour une pathologie donnée, un patient entre dans un GHS s'il est âgé de moins de 70 ans et dans un autre s'il a plus de 70 ans.

Les nomenclatures utilisées (CIM et CCAM) sont régulièrement mises en jour ; ainsi en 2008, la version 11 de la CIM dénommée CIM-11 et la version 13 de la CCAM sont utilisées pour établir près de 900 GHM. Certains GHM sont assez homogènes en termes de variabilités des coûts (faible écart-type ou faible coefficient de variation) ; tandis que l'homogénéité d'autres GHM n'est justifiable que du point de vue médical, mais du point de vue financier.

Sur le plan financier ces GHM ne sont pas bien adaptés du fait de la disparité des coûts des actes médicaux les constituant. A cause de cela, le financement des hôpitaux fondé sur les GHM n'était pas toujours pertinent. Le PMSI a alors créé le **groupe homogène de séjours** ou **GHS** résultant d'une transformation des GHM pour refléter les coûts des séjours de manière satisfaisante.

L'homogénéité recherchée dans la création des groupes homogènes est double :

- homogénéité médicale, de sorte que les pathologies nécessitant les mêmes les actes médicaux soient dans le même GHM ;
- homogénéité financière, de sorte que les actes médicaux mobilisant le même niveau de coûts soient dans le même groupe GHS.

Chaque GHS créé est caractérisé par les données suivantes :

- un code de GHS,
- un code de GHM,
- un libellé de GHM,

| GHS  | GHM    | Libellé                                                                                         | Bornes<br>basses<br>(jours) | Bornes<br>hautes<br>(jours) | Tarif 2007<br>(en €) | Montant<br>de l'EXH<br>(en €) |
|------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------------|
| 2104 | 06M03W | Gastroentérites maladies diverses du tube digestif, âge de 18 à 69 ans avec CMA ou âge > 69 ans | NA                          | 19                          | 3028,29              | 284,10                        |
| 6151 | 16M02V | Affections du système réticulo-endothélial ou immunitaire sans CMA                              | NA                          | 19                          | 2562,34              | 352,42                        |
| 6759 | 18M03W | Septicémie, âge $\geq 17$ ans avec CMA                                                          | 3                           | 35                          | 2005,19              | 106,35                        |
| 9513 | 28Z14Z | Transfusions en séances                                                                         | NA                          | NA                          | 679,83               | NA                            |

NA : non applicable

TABLE A.3 – Extrait de la table des tarifs et suppléments EXH (2007), publiée dans le J.O, [2]

- un tarif de GHS,
- une borne basse et une borne haute de durée de séjour pour laquelle le tarif de GHS est applicable,
- un tarif du supplément journalier (« extrême haut », dénommé EXH) pour les séjours dépassant la borne haute de la durée de séjour.

Ces données sont présentées sous forme de table : en ligne, les GHS créés ; en colonne leurs caractéristiques citées ci-dessus. Chaque année, le PMSI procède à une mise à jour de ces données qui sont par la suite publiées par un arrêté du ministère de la santé [2] dans le journal officiel (J.O). Le tableau A.3 est extrait des informations publiées dans le J.O.

## Calcul des tarifs

### ENC (Échelle nationale des coûts)

Le tarif associé à un GHS est déduit de l'Échelle Nationale de Coûts (ENC) effectués dans le cadre de l'Étude Nationale des Coûts à méthodologie Commune (ENCC) dans le secteur MCO. L'échelle nationale des coûts estime un coût moyen complet pour chaque GHS à partir d'un échantillon d'établissements volontaires. Elle constitue la base nationale des coûts par séjour hospitalier. Cette étude nationale est effectuée par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH).

D'une part, les données de coûts sont extraites des comptabilités analytiques des 61 établissements participants ; d'autre part le PMSI dispose des données médico-administratives (les séjours, leurs GHM, leurs durées de séjour, les séjours en réanimation) obtenues à partir des RSS envoyés par les DIM. Le croisement de ces deux types de données permet au

PMSI d'obtenir pour chaque GHS, l'ensemble des séjours, leurs durées et leurs coûts réels en fonction des établissements (CHU, CLCC, CH, CHR). Après un traitement statistique (calage et « trimage »), la durée moyenne de séjour (DMS) pour chaque GHS et son coût moyen sont estimés.

Les coûts complets sont décomposés en 4 grands postes de charges, d'une part pour permettre une meilleure comparaison entre différents types d'établissements ; d'autre part pour comparer leurs propres postes de dépenses. Ce sont : les coûts médicaux, les coûts médico-techniques, les coûts de logistique, les charges de structure.

1. Les coûts médicaux comprennent :
  - les dépenses générées par le séjour du patient (médicaments coûteux, matériel coûteux à usage unique, prothèses, produits, actes effectués à l'extérieur) ;
  - les dépenses des services de soins dans lequel le patient a séjourné : les salaires (personnels médicaux, personnels soignants, autres personnels), les dépenses d'amortissement et maintenance du matériel de ces services, les dépenses de logistique médicale. Ces charges sont ventilées sur les séjours des patients selon le nombre de journées.
2. Les coûts médico-techniques comprennent les dépenses des services médico-techniques qui ont réalisé des actes sur le patient pendant son séjour. Ces coûts sont calculés au moyen d'une unité d'oeuvre : l'indice de coût relatif (ICR).
3. Les coûts de logistique sont composés de frais de gestion générale, des dépenses de restauration et de blanchisserie. Le coût journalier est identique pour tous les GHS.
4. Les coûts de structure comprennent les frais financiers, les amortissements, les immobiliers, les impôts hors personnel. Ces charges sont réparties au prorata du nombre de journées ; le coût journalier est le même pour tous les patients et pour tous les GHS.

Tous les coûts présentés pour ces 4 postes sont de deux sortes. Soit ils peuvent être **directement suivis** au moyen d'unité d'oeuvre (quantités utilisés pour les consommables) ; ils alors sont dits *directs*. Soit ils sont **imputés** au moyen d'une autre unité d'oeuvre (les B pour les actes de biologie, les ICR pour les actes médico-techniques, le nombre de journées

pour les frais de logistique) et ils sont dits *indirects*.

Notons  $C$  le coût complet d'un séjour pour un GHS donné. Si  $C_1$  et  $C_2$  sont respectivement les coûts direct et indirect correspondant, on a :  $C = C_1 + C_2$ . Pour chaque séjour  $C_1$  est donc directement observé alors que  $C_2$  est calculé à partir de la durée du séjour désignée par  $D$ . Ces coûts dépendent du type d'établissements de l'échantillon : CHU, CH de plus 16 000 séjours annuels, CH de moins de 16 000 séjours annuels, CLCC et PSPH hors CLCC. Pour estimer le coût complet moyen, on procède en deux étapes. Dans un premier temps il est estimé pour chaque type d'établissements et ensuite le coût complet national (indépendamment du type d'établissement) est la moyenne des coûts des différents types établissements pondérés par les nombres de séjours par type d'établissement. Le détail du calcul est fourni ci-dessous.

**Étape 1 :** Calcul par séjour et par type d'établissement.

L'étiquette  $i$ ,  $i = 1 \dots, N$  désigne le séjour d'un patient et  $N$  est le nombre de séjours observés dans le GHS. On a pour chaque séjour  $i$  :  $C_i = C_{1i} + C_{2i}$ . On estime différemment les moyennes théoriques  $C_1$  et  $C_2$  respectivement par  $\bar{C}_1$  et  $\bar{C}_2$  :

$$\bar{C}_1 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_{1i}.$$

$\bar{C}_1$  est la moyenne arithmétique des coûts directs sur l'ensemble des  $N$  séjours du GHS pour un type d'établissement donné.

$$\bar{C}_2 = DMS \times \frac{\sum_{i=1}^N C_{i2}}{\sum_{i=1}^N D_i}$$

où  $D_i$  est la durée du séjour  $i$  et  $DMS$  est la durée moyenne de séjour du GHS au niveau national (c'est-à-dire tout type d'établissement confondu).

On obtient finalement la valeur estimée de  $C$  que nous notons  $\bar{C}$  :

$$\bar{C} = \bar{C}_1 + \bar{C}_2 \tag{A.II.1}$$

C'est le coût complet national moyen par GHS et par un type d'établissement.

**Étape 2 :** Maintenant, affectons à  $\bar{C}$  l'indice  $j$  pour désigner le type d'établissement :  $\bar{C}_j$  pour  $j = 1, 2, 3, 4, 5$  selon le tableau A.4. Le coût complet moyen par GHS donné par l'échelle nationale des coûts (cf. [86]) est :

$$\bar{C} = \frac{\sum_{j=1}^5 \bar{C}_j N_j}{\sum_{j=1}^5 N_j} \tag{A.II.2}$$

| Étiquette | Établissement                      | Coût complet | Nombre de séjours annuels |
|-----------|------------------------------------|--------------|---------------------------|
| 1         | CHU                                | $C_1$        | $N_1$                     |
| 2         | CH de plus 16 000 séjours annuels  | $C_2$        | $N_2$                     |
| 3         | CH de moins 16 000 séjours annuels | $C_3$        | $N_3$                     |
| 4         | CLCC                               | $C_4$        | $N_4$                     |
| 5         | PSPH hors CLCC                     | $C_5$        | $N_5$                     |

TABLE A.4 – Éléments du calcul du coût moyen complet par GHS

C'est la moyenne des coûts complets nationaux moyens par GHS pour les différents types d'établissements pondérés par les effectifs des séjours dans ces établissements. Le tableau A.4 récapitule les éléments de ce calcul où  $N_j$  est le nombre de séjours et séances par GHS dans tous les établissements de type  $j$  dans la base nationale.

### Tarifs nationaux de GHS

Les tarifs nationaux, fixés par arrêté du ministère de la santé, sont un forfait affecté à chaque GHS correspondant au prix des prestations d'un séjour du GHS versé à l'établissement (cf. [94]). Les tarifs nationaux et les coûts complets de l'échelle nationale des coûts (ENC) ne sont pas directement comparables dans la mesure ils n'incluent pas les mêmes soins. En effet, les coûts complets (ENC) des GHS pour les établissements publics, incluent toutes les dépenses alors que les tarifs nationaux des GHS ne comprennent pas les coûts de réanimations, les médicaments et dispositifs médicaux onéreux qui sont remboursés en sus. Il en est de même pour les établissements privés (toutefois les honoraires des praticiens ne pas inclus dans les tarifs GHS). Les tarifs peuvent être pondérés par un coefficient correcteur géographique pour prendre en compte des spécificités de coûts de certaines régions.

### GHS des hospitalisations liées aux toxicités du 5-FU

Les hospitalisations consécutives aux toxicités gastro-intestinales (diarrhées, nausées et vomissements, stomatite) sont affectées en fonction de l'âge du patient (plus ou moins de 69 ans) et de l'association ou non de co-morbidités (CMA) à l'un de deux GHS dénommés :

- « Gastroentérites, maladies diverses du tube digestif, âge de 18 à 69 ans avec CMA ou âge > 69 ans »,
- « Gastroentérites, maladies diverses du tube digestif, âge de 18 à 69 ans sans CMA ».

| GHS  | GHM    | Libellé                                                                                      | Bornes basses (jours) | Bornes hautes (jours) | Durées moyennes de séjour (jours) | Coûts complets (€) |
|------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------|
| 2104 | 06M03W | Gastroentérites, maladies diverses du tube digestif, âge de 18 à 69 avec CMA ou âge > 69 ans | -                     | 19                    | 7,43                              | 3024               |
| 6151 | 16M02V | Affections du système réticulo-endothélial ou immunitaire sans CMA                           | -                     | 19                    | 4,24                              | 2660               |
| 6759 | 18M03W | Septicémie, âge $\geq$ à 17 avec CMA                                                         | 3                     | 35                    | 13,20                             | 5797               |
| 9513 | 28Z14Z | Transfusions en séances                                                                      | -                     | -                     | 0,00                              | 781                |

TABLE A.5 – Tableau des coûts complets des GHS selon l'Etude Nationale des Coûts à méthodologie Commune, 2006.

Les hospitalisations pour neutropénie et thrombopénie sont classées dans le GHS numéro 6759, intitulé « Affections du système réticulo-endothélial ou immunitaire sans CMA ». Toutefois une complication de ces toxicités (neutropénie fébrile, aplasie) est associée au GHS dénommé 6759 « Septicémie, âge  $\geq$  17 ans avec CMA » et une thrombopénie ayant nécessité seulement des séances de transfusion est affectée au GHS numéro 9513, intitulé « Transfusions en séances ». Le tableau A.3 fournit les tarifs nationaux de ces GHS tandis que le tableau A.5 donne les coûts complets de ces GHS selon l'ENC dont le calcul est donné la formule (A.II.2).

### A.II.2 Identification et valorisation de coûts du dépistage pré-thérapeutique

Pour déterminer le coût du dépistage pré-thérapeutique, nous avons évalué séparément les deux actions qui le composent : le test génétique consistant en la recherche de quatre polymorphismes (SNPs) et le phénotypage consistant à doser l'uracile endogène (U) et son métabolite (UH<sub>2</sub>) à partir d'un échantillon sanguin du patient.

Nous avons identifié les grandes activités et processus pour chaque recherche de mutation. Ainsi, la recherche de chacun des quatre SNPs comporte les quatre étapes suivantes : l'extraction des lymphocytes, l'extraction des ADN, l'amplification par PCR, et le pyroséquençage. Le dosage de U et UH<sub>2</sub> se fait en deux étapes : l'extraction de U et UH<sub>2</sub> puis la chaîne HPLC. Les ressources utilisées par ces actes biologiques ont été valorisées selon deux approches :

- les coûts selon la nomenclature des actes de biologie médicale ;
- les coûts issus de la comptabilité analytique du Centre Paul Papin.

| Code | Libellé                                                                                                                                | Cotation en B | Chapitre | Sous-chapitre |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------|---------------|
| 4033 | DPN : cas index - étude familiale : maladies héréditaires métaboliques                                                                 | B500          | 17       | 2             |
| 4042 | DPN : Étude indirecte par l'analyse de la ségrégation de polymorphismes de l'ADN (polymorphismes de restriction et/ou microsatellites) | B500          | 17       | 2             |
| 4082 | DPN : étude familiale : autres affections génétiques                                                                                   | B500          | 17       | 2             |
| 4001 | DPN : cas index - étude familiale : orientation : profils métaboliques                                                                 | B500          | 17       | 1             |
| 1657 | antitumoraux (autres que le methotrexate) (sang)                                                                                       | B140          | 14       | 0             |

TABLE A.6 – Extrait de la table nationale de biologie 2008 de la NABM

### Coûts selon NABM (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale)

En France, les actes de biologie remboursables par la sécurité sociale sont inscrits dans un catalogue dénommé nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) établie par une direction déléguée de la caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Cette nomenclature est présentée sous forme de table nationale de biologie (TNB) comprenant plusieurs items. Parmi ceux-ci :

- Code : c'est le code officiel d'un acte de biologie ;
- Libellé : il décrit l'acte ;
- Cotation et coefficient B : il indique le niveau de ressources mobilisées pour effectuer un acte ;
- Chapitre et sous-chapitre : ils définissent la spécialité dans laquelle l'acte est inscrit (par exemple, hématologie).

Le tableau A.6 est un extrait de la TNB. Un prix unitaire réévalué tous les ans est attribué au B de la cotation. En 2008, l'année de référence de cette étude, ce prix unitaire était fixé à 0,27 € et le tarif d'un acte de coefficient  $By$  est  $y$  multiplié par 0,27 €.

### Utilisation pour les actes du dépistage pré-thérapeutique

Les polymorphismes recherchés dans le dépistage pré-thérapeutique ne sont pas inscrits dans la NABM. Nous avons identifié les actes de recherche de SNPs similaires (les mêmes activités et les mêmes processus que ceux du dépistage pré-thérapeutique) codés dans la NABM.



**Test génétique** Les actes supposés équivalents à la recherche de polymorphisme comprennent l'extraction des lymphocytes, l'extraction des ADN, l'amplification par PCR, et le pyroséquençage. La recherche de la première mutation peut être codée dans plusieurs actes ayant le coefficient B500, il s'agit : « DPN : maladies héréditaires métaboliques », « DPN : Étude indirecte par l'analyse de la ségrégation de polymorphismes de l'ADN (polymorphismes de restriction et/ou microsatellites) » et « DPN : étude familiale : autres affections génétiques ». La recherche de chacune des trois autres mutations est équivalente à la cotation B50. Les caractéristiques de ces cotations figurent aussi dans le tableau A.6.

**Phénotypage** Cet acte est composé de l'extraction de U et UH2 et la chaîne HPLC, mais il n'est codé dans la NABM. Il est assimilé au dosage de 5-FU classé dans « antitumoraux (autres que le methotrexate, sang) ». Les caractéristiques de cette cotation figurent dans le tableau A.6.

### Coûts selon la comptabilité analytique du CPP

Dans cette étude, l'approche par la comptabilité analytique établit le coût réel du dépistage pré-thérapeutique.

Nous utilisons la terminologie de la comptabilité analytique consacrée que les définitions suivantes précisent. En particulier, les termes issus des trois dichotomies des coûts calculés : coûts fixes et coûts variables, coûts directs et coûts indirects, coûts partiels et coûts complets sont explicités.

**Coûts fixes :** Ce sont des charges qui ne dépendent pas du niveau d'activité (ou de production). Quelque soient les quantités produites, elles restent invariables. Par exemple, le loyer d'un atelier.

**Coûts variables :** ils résultent de la prise en compte des seules charges qui varient proportionnellement avec les quantités produites. Les charges fixes sont exclues. Exemple : les achats de consommables.

**Coûts directs :** ils résultent de la prise en compte des charges variables et fixes propres aux produits (c'est-à-dire affectables sans ambiguïté aux produits) calculées directement.

**Coûts indirects :** ce sont des charges qui ne peuvent être affectées directement à un coût précis. Par exemple, le coût de la consommation d'électricité ne peut pas être

directement affectée à une activité ou un produit précis lorsqu'il en existe plusieurs. Il faut donc trouver des critères pertinents de répartition entre les diverses activités. Le terme consacré à l'opération de répartition de ce type de coût est *imputation*.

**Coûts complets :** On parle de calcul de coûts complets lorsque ces coûts calculés tiennent compte de toutes les charges supportées par l'entreprise.

**Coûts partiels :** lorsqu'on ne prend en compte dans le calcul qu'une partie de ces charges, à savoir soit les coûts directs, soit les coûts variables.

### **Coûts du dépistage pré-thérapeutique**

Nous avons évalué séparément le test génétique et le phénotypage. Pour chacune des deux activités du dépistage pré-thérapeutique (test génétique et phénotypage), nous avons suivi tout le processus, relevé toutes les ressources utilisées (consommables et temps-techniciens) et identifié les matériels intervenant dans le processus. Ainsi, les éléments suivants sont pris en compte :

- Coût des réactifs et consommables comprenant les réactifs et le petit matériel à usage unique et des contrôles ;
- Coût du personnel (technicien, biologiste). Par exemple, le coût du technicien a été calculé sur la base des salaires annuels (charges comprises) des techniciens qui effectuent le dépistage pré-thérapeutique. Ces salaires ont été directement relevés dans le système d'information de la comptabilité analytique du Centre Paul Papin ;
- Amortissement de l'équipement avec un taux d'amortissement de 20 % par an. Les contrats de maintenance et les prix d'achat des matériels sont disponibles dans le système d'information de la comptabilité analytique du Centre Paul Papin. Lorsqu'un matériel est utilisé pour plusieurs activités (plusieurs tests génétiques, recherche), une cote-part de chaque activité a été déterminé ;
- Les charges (électricité et eau) sont calculées par imputation rationnelle (au prorata de la superficie). Le loyer n'est pas pris en compte car le Centre Paul Papin n'en paie pas.

Le détail de ces coûts selon la comptabilité analytique du Centre Paul Papin est fourni ci-dessous.

**Consommables****Recherche de mutations (4 mutations)****Extraction des lymphocytes**

|                          | Conditionnement | Prix   | Qté | Coût pour 1 patient |
|--------------------------|-----------------|--------|-----|---------------------|
| red blood                | 100             | 39,99  | 3   | 1,1997              |
| RNA/DNA                  | 500             | 62,43  | 1,5 | 0,18729             |
| Pointes à filtres        | 768             | 102,26 | 5   | 0,665755            |
| Tubes à échantillons     | 1000            | 100,84 | 1   | 0,10084             |
| Bouchons vissants        | 1000            | 39,45  | 1   | 0,03945             |
| Microtubes 1.5           | 5000            | 10,09  | 3   | 0,006054            |
| Microtubes 2.2           | 1               | 18,18  | 1   | 18,18               |
| Etiquettes autoadhésives | 1000            | 72,72  | 1   | 0,07272             |
| Etiquettes rondes        | 5000            | 135,5  | 3   | 0,0813              |
| Gants                    | 40              | 0,39   | 2   | 0,0195              |

**Extraction des ADN**

|                   |     |        |   |          |
|-------------------|-----|--------|---|----------|
| Pointes à filtres | 768 | 102,26 | 2 | 0,266302 |
| Maxwell           | 48  | 224,85 | 1 | 4,684375 |
| Microtubes        | 500 | 107,91 | 1 | 0,21582  |
| Pastilles         | 500 | 10,28  | 1 | 0,02056  |
| Gants             | 40  | 0,39   | 2 | 0,0195   |

**Amplification par PCR**

|                   |      |        |       |          |
|-------------------|------|--------|-------|----------|
| dNTP              | 1000 | 91,92  | 0,4   | 0,036768 |
| Ultrapure         | 5000 | 122,95 | 0,032 | 0,000787 |
| GO Taq            | 1000 | 635,37 |       | 12,5     |
| Amorces de PCR    |      |        |       | 0,28     |
| Pointes Rainin    | 960  | 34,76  | 7     | 0,253458 |
| Pointes à filtres | 768  | 102,26 | 4     | 0,532604 |
| Cone              | 960  | 55,4   | 4     | 0,230833 |
| Gants             | 40   | 0,39   | 1     | 0,00975  |

**Pyroséquençage**

|                     |      |          |   |          |
|---------------------|------|----------|---|----------|
| Plaques             | 2400 | 68,05    | 4 | 0,113417 |
| PSQ                 | 9600 | 163,95   | 4 | 0,068313 |
| Pyro                | 480  | 422,19   | 4 | 3,51825  |
| Amorces de séquence |      |          | 6 |          |
| Pointes à filtres   | 768  | 102,26   | 3 | 0,399453 |
| Pointes Rainin      | 960  | 34,73    | 9 | 0,325594 |
| Cone                | 960  | 66,36604 | 4 | 0,276525 |
| Combitips           | 100  | 71,68824 | 1 | 0,716882 |
| Gants               | 40   | 0,39     | 1 | 0,00975  |

**Coût de consommables par patient****45,03155**

| <b>Dosage de UH2/U</b>    |                 |        |     |                     |
|---------------------------|-----------------|--------|-----|---------------------|
| <b>Extraction UH2/URA</b> | Conditionnement | Prix   | Qté | Coût pour 1 patient |
| Tubes à échantillons      | 1000            | 100,83 | 1   | 0,10083             |
| Bouchns vissants naturels | 1000            | 39,45  | 1   | 0,03945             |
| Tube polypropylène        | 2000            | 22,6   | 1   | 0,0113              |
| Bouchons neutres          | 10000           | 27,51  | 1   | 0,00275             |
| Pointes rain space        | 960             | 36,24  | 3   | 0,11325             |
| Pointes rain space        | 768             | 33,73  | 1   | 0,04392             |
| Sulfate d'ammonium        | 1000000         | 33,61  | 450 | 0,01500             |
| Ethyl acétate             | 6000            | 8,07   | 3,4 | 0,00460             |
| Alcool Isopropylique      | 4000            | 5,62   | 0,6 | 0,00084             |
| Tube à hémolyse           | 550             | 15,61  | 1   | 0,028               |
| Plaque de filtration      | 4800            | 17,88  | 1   | 0,004               |
| Microplaque 96 puits      | 17280           | 326,02 | 1   | 0,09                |
| Flacons ppolypropylène    | 100             | 46,76  | 1   | 0,47                |
| Micotubes 0.5 ml          | 500             | 14,73  | 1   | 0,03                |
| Bouteille azote           | 1               |        | 100 | 0                   |
| Gants latex               | 50              | 0,39   | 3   | 0,02                |
| <b>Chaîne HPLC</b>        |                 |        |     |                     |
| Colonne Hypercarb         | 1               | 681,24 | 200 | 3,41                |
| precolonne Hypercarb      | 2               | 214,32 | 50  | 4,29                |
| Solvent saver             | 1               | 38,27  | 200 | 0,19135             |
| Acétonitrile              | 6               | 13,99  | 75  | 0,18                |
| Alcool méthylique         | 4               | 6,39   | 100 | 0,06                |
| Eau stérile               | 6               |        | 30  |                     |
| Lampe deutrium            | 1               | 674,04 | 600 | 1,12                |
|                           |                 |        |     | <b>10,16</b>        |

## Frais de personnel

|                                             |                 |
|---------------------------------------------|-----------------|
| <b>2 personnes</b>                          | <b>88291,02</b> |
| <b>Recherche de mutations (4 mutations)</b> |                 |
| 1 technicien temps plein                    | 44145,51        |
| Nombre de patients analysés : 1384          |                 |
| Coût par patient                            | 31,89           |
| <b>Dosage de UH2/U</b>                      |                 |
| 1 technicien temps plein                    | 44145,51        |
| Nombre de patients analysés : 1384          |                 |
| Coût par patient                            | 31,89           |



## Annexe B

# Théorie statistique

Cette annexe regroupe l'ensemble des concepts complémentaires du formalisme utilisé dans ce manuscrit.

### B.I Généralités de la théorie des processus de comptage

Définissons, tout d'abord, un processus stochastique dont le processus de comptage est un cas particulier, et quelques concepts nécessaires au formalisme utilisé. Dans cette section, seules les notions de la théorie des processus de comptages auxquelles nous faisons appel dans l'analyse de survie sont définies.

#### B.I.1 Processus stochastiques

En théorie des probabilités, une variable aléatoire est utilisée pour modéliser le résultat d'une expérience aléatoire, et la variable aléatoire est caractérisée par sa loi de probabilité. Dans le même ordre d'idées, un processus stochastique permet de modéliser un phénomène qui, en plus d'être aléatoire, évolue dans le temps ; autrement dit sa loi de probabilité est une fonction de temps.

La définition formelle est la suivante.

**Définition B.I.1** *Processus stochastique*

*Soit  $\mathcal{T}$  un sous-ensemble de  $\mathbb{R}$  ou de  $\mathbb{N}$ , et un espace probabilisé  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$ .*

*Un processus stochastique est une famille de variables aléatoires  $X = (X_t, t \in \mathcal{T})$  définies sur un même espace de probabilités  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  à valeurs dans  $\mathbb{R}$  muni de sa tribu borélienne, indexées par  $\mathcal{T}$ . Les valeurs de  $\mathcal{T}$  sont généralement assimilées au temps. Les valeurs du processus stochastique sont  $X_t(\omega)$  pour  $\omega \in \Omega$  (résultat de l'expérience aléatoire auquel l'observateur s'intéresse), et  $t \in \mathcal{T}$  est l'instant du processus. Pour  $\omega$  fixé, l'appli-*

cation qui à chaque  $t$  associe la valeur  $X(t, \omega)$  s'appelle **trajectoire** du processus pour le résultat  $\omega$ . Ce sont les valeurs successives prises par le processus dans le temps pour ce résultat.

L'espace des valeurs de  $X_t$  est appelé **espace d'états** du processus. Si l'espace d'états est fini ou dénombrable, on dit que le processus est à **espace discret**. Si les valeurs de l'espace temps  $T$  du processus sont entières (par exemple  $T = \{0, 1, 2, \dots, n\}$ ), on dit que le processus est en **temps discret**, et on le note souvent  $X_n$  au lieu de  $X_t$ . Si les valeurs de  $T$  sont continues (par exemple  $\mathcal{T} = [0, \infty[$ ), on dit que le processus est en **temps continu**, on le note alors  $X(t)$  au lieu de  $X_t$ .

### B.I.2 Filtration, processus adapté

Pour étudier un phénomène aléatoire qui n'évolue pas avec le temps, l'idée naturelle statistique classique est de répéter des observations de manière indépendante et dans les mêmes conditions. Mais lorsque ce phénomène varie de façon continue dans le temps, ce qui est le cas pour un processus, l'information se révèle aussi dans le temps : le nombre d'événements que l'on sait réalisés ou non réalisés augmente avec le temps ; en plus si l'on sait un événement réalisé à une date  $s$ , on dispose de cette information à toutes les dates  $t$  ultérieures ( $t \geq s$ ).

Cette accumulation de l'information dans le temps est formalisée par la notion de **filtration** (ou « histoire »).

**Définition B.I.2** On se donne  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  un espace probabilisé.

1. Une **filtration**  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$  sur  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  est une famille croissante de sous-tribus de  $\mathcal{A} : \mathcal{F}_t$ , elle est interprétée comme l'ensemble des événements observables à l'instant  $t$ .
2. Le processus  $(X_t)_{t \geq 0}$  est dit **adapté** à  $\mathcal{F}$  si, pour tout  $t$ ,  $X_t$  est observable à l'instant  $t$ , autrement dit, si  $X_t$  est mesurable sur  $(\Omega, \mathcal{F}_t)$ .
3. Le quadruplet  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P}, \mathcal{F})$  est appelé **espace probabilisé filtré**.

Pour  $t \geq 0$ , on note  $\mathcal{F}_t$  la sous tribu de  $\mathcal{A}$  engendrée par les variables aléatoires  $X_s$  avec  $s \leq t$  :  $\mathcal{F}_t = \sigma(X_s; s \leq t)$ . La famille constituée de  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$  est une filtration dénommée **filtration naturelle**.

En pratique, le terme **histoire du processus** est souvent préféré à celui de filtration.

**B.I.3 Processus prévisibles**

Lorsque l'on observe en même temps deux processus stochastiques à une date donnée, il peut arriver que la trajectoire de l'un est observable alors que celle de l'autre est encore soumise à l'incertitude. Une quantité faisant intervenir les deux processus et dépendante du temps doit les distinguer par rapport aux dates de disponibilité de l'information. Par exemple, les processus stochastiques représentant la survenue de décès et d'exposition au risque interviennent tous les deux dans le calcul de la fonction de risque instantané de décès ; en début de période, on sait déjà si un patient est exposé au risque de décès alors que la survenue ou non du décès n'est pas encore connue. Et chaque instant divise le processus en deux parties, « passé » et « futur » du processus. La survenue ou non des événements dans le passé est déjà précisément connue et elle n'est plus aléatoire alors que les événements du futur sont "aléatoires".

Le concept de la théorie des processus pour dire si un processus est observable à une date se nomme « prévisibilité ».

La définition rigoureuse des **processus prévisibles**, dans le cas continu, n'est pas intuitive ; nous les définissons dans un premier temps dans le contexte d'un processus en temps discret pour en saisir l'idée naturelle avant de fournir l'extension aux processus en temps continu qui est utilisée dans la suite.

L'intérêt de cette notion apparaît dans la représentation des statistiques d'analyse de survie (estimateur de Nelson-Aalen du risque cumulé  $H$ , statistique du test de Log-Rang etc.) sous forme d'intégrale stochastique en vue de déterminer leurs propriétés (consistance, normalité asymptotique, etc.). En effet, dans l'expression sous forme intégrale stochastique du risque cumulé par exemple, l'intégrant doit être un processus prévisible. Ce qui se traduit intuitivement en disant : pour connaître le nombre de décès dans un court intervalle, il est nécessaire que le nombre d'individus exposés soit connu au début de l'intervalle. Ainsi, cette notion assure simplement que le calcul est possible à un instant donné car l'information est disponible à cet instant alors qu'aux instants ultérieurs, ce ne sera pas le cas.

**Définition B.I.3 Processus prévisibles**

- Un processus en temps discret  $X = (X_0, X_1, \dots, X_N)$  est dit *prévisible* si, pour tout  $n \geq 1$ ,  $X_n$  est mesurable par rapport à la tribu  $\mathcal{F}_{n-1}$ .
- Soient  $X = (X(t))_{t \geq 0}$  un processus en temps continu et  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_t)_{t \geq 0}$  une filtration.



La tribu  $\mathcal{B}$  de  $]0, \infty[ \times \Omega$  engendrée par les ensembles  $]s, t[ \times \Gamma$ , où  $\Gamma \in \mathcal{F}_s$  et  $0 < s < t$ , est la tribu des **ensembles prévisibles**.  $X$  est dit **prévisible** si, pour tout  $t \geq 0$ , la variable aléatoire  $X(t)$  est définie sur l'espace  $(]0, \infty[ \times \Omega, \mathcal{B})$  (on dit aussi  $\mathcal{F}$ -prévisible si l'on veut préciser la tribu  $\mathcal{F}$ ).

La caractérisation suivante est utilisée en pratique pour savoir si un processus est prévisible : si les trajectoires d'un processus  $X$  sont continues à gauche et si  $X$  est adapté à la filtration  $\mathcal{F}$  alors  $X$  est  $\mathcal{F}$ -prévisible (voir Dacunha-Castelle et Duflo, 1993 p. 54 [47]).

### B.I.4 Martingale

La théorie des martingales permet d'étudier rigoureusement les propriétés des statistiques en analyse de survie, à savoir l'absence de biais et les propriétés asymptotiques pour les estimateurs, les lois asymptotiques pour les statistiques de test. En particulier, elle relie le processus de comptage des décès à la la fonction de risque de décès pour en déduire un estimateur de cette dernière. En outre, le théorème central limite des martingales (TCLM) est utilisé pour établir les lois asymptotiques des estimateurs, ce qui permet de déduire les intervalles de confiance pour les paramètres estimés et les probabilités critiques des statistiques de test en vue d'accepter ou de rejeter une hypothèse soumise à un test.

**Définition B.I.4** Soit un espace de probabilités  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  muni d'une filtration  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_t)_{t \in \mathbb{R}_+}$ . Un processus  $M = (M(t))_{t \in \mathbb{R}_+}$  est une **martingale** si,

1. pour tout  $t$ ,  $\mathbb{E}(|X(t)|) < \infty$  ( i.e.  $X(t)$  est intégrable ) ;
2. pour tout  $t$  et  $h$  de  $\mathbb{R}_+$ , on a :  $\mathbb{E}(X(t+h)|\mathcal{F}_t) = X(t)$  p.s

Lorsqu'il y a ambiguïté, on précise la filtration et l'on dit que  $M$  est une  $\mathcal{F}$ -martingale ou est une martingale adaptée à  $\mathcal{F}$ . Une autre formulation de la seconde condition de cette définition que nous utilisons plus fréquemment dans la suite est :

$$\mathbb{E}(dX(t)|\mathcal{F}_{t-}) = 0 \quad \text{p.s.} \quad \text{pour tout } t. \quad (\text{B.I.1})$$

**Interprétation :** La propriété de martingale pour un processus signifie que la meilleure estimation ou prévision que l'on puisse faire de la valeur moyenne de ce processus à l'instant  $t+h$  en connaissance de son histoire jusqu'à l'instant  $t$  est sa valeur à l'instant  $t$ . En conséquence, la variation moyenne d'une martingale sur un très petit intervalle est nulle presque sûrement.

### B.I.5 Processus de comptage

**Définition B.I.5** Soit  $\mathcal{T}$  un sous-ensemble de  $\mathbb{R}_+$  et  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P}, \mathcal{F})$  un espace probabilisé filtré. On appelle processus de comptage sur  $\mathcal{T}$ , tout processus stochastique  $N = (N(t), t \in \mathcal{T})$  en temps continu et à valeurs discrètes ( $N(t) \in \{0, 1, 2, \dots\}$ ) dont les trajectoires sont non décroissantes, continues à droite et pourvues de limite à gauche, et de saut d'amplitude 1. On prend, en général  $N(0) = 0$  par convention.

Les trajectoires de tels processus sont des fonctions en escalier, les instants successifs de saut sont aléatoires, les sauts sont de taille 1.

**Définition B.I.6** Intensité d'un processus de comptage Un processus de comptage est caractérisé par son intensité donnée par

$$\lambda(t) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{\mathbb{E}[N(t+\epsilon) - N(t) | \mathcal{F}_t]}{\epsilon} \quad (\text{B.I.2})$$

et correspond au taux moyen d'occurrence des événements.

On suppose que  $\mathbb{P}(N(t+\epsilon) - N(t) > 1 | \mathcal{F}_t) = 0$  p.s pour tout  $\epsilon > 0$ .

Les deux théorèmes suivants sont fondamentaux. Ils relient la théorie des processus de comptage à celle des martingales par l'application d'un théorème fondamental en théorie des martingales, connu sous le nom de décomposition de Doob-Meyer (cf. Dacunha-Castelle et Duflo, 1993, p. 54 [47]). Ces théorèmes établissent le *compensateur d'un processus de comptage* et ainsi son *processus de variation prévisible* à partir desquels on déduit les estimateurs de cette section. On le trouve par exemple dans Fleming et Harrington, 1991, p. 40 [43], Andersen et al. 1993, p. 68 [14].

**Théorème B.I.1** Définition du compensateur d'un processus de comptage Soit  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P}, \mathcal{F})$  un espace probabilisé filtré.

- Un **processus croissant**  $\Lambda = (\Lambda(t))_{t \in \mathbb{R}_+}$  est un processus adapté à  $\mathcal{F}$  à valeurs réelles, tel que pour tout  $\omega \in \Omega$ , les trajectoires  $t \rightarrow \Lambda(t, \omega)$  sont croissantes, continues à droite et nulles en 0.
- Pour tout processus de comptage  $N = (N(t))_{t \geq 0}$ , il existe un unique processus prévisible, croissant  $\Lambda = (\Lambda(t))_{t \in \mathbb{R}_+}$ , tel que  $N = M + \Lambda$  où  $M$  une martingale adaptée à  $\mathcal{F}$ . Ce processus  $\Lambda$  est appelé **compensateur prévisible** de  $N$ .

**Preuve :** On trouve la démonstration dans un cadre plus général dans Fleming et Harrington, 1991, p.40 [43].

**Théorème B.I.2** Soit une martingale,  $M = (M(t))_{t \geq 0}$  continue à droite adaptée à  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_t)_{t \in \mathbb{R}_+}$  de carré intégrable (c'est-à-dire  $\mathbb{E}(M^2(t)) < +\infty$ ) pour tout  $t$ . Il existe un unique processus prévisible, croissant, noté  $\langle M, M \rangle^1$  appelé **processus de variation prévisible** de  $M$  tel que :

1.  $\langle M, M \rangle(0) = 0$  p.s.,
2.  $\mathbb{E}\langle M, M \rangle(t) < \infty$  pour tout  $t$ ,
3. le processus  $M^2(t) - \langle M, M \rangle(t) : t \geq 0$  est une martingale continue à droite.

**Preuve** La preuve résulte de l'application du théorème de décomposition de Doob-Meyer de  $M^2(t)$ . On trouve le détail de cette démonstration dans un cadre plus général dans Fleming et Harrington, 1991, p.41 [43].

### B.I.6 Intégrale stochastique

Il est possible de définir la notion d'intégrale stochastique d'une fonction le long de la trajectoire d'un processus de comptage. Cette notion est centrale dans l'étude des statistiques des données de survie par la théorie des processus de comptage. En effet, la plupart des statistiques sont représentées sous forme d'intégrale stochastique en vue d'étudier leurs propriétés. En particulier, l'estimateur de la fonction de risque cumulé de décès  $\hat{H}$  sur un intervalle de temps est formulé comme l'intégrale d'un processus de comptage des patients exposés au risque par rapport à la mesure définie par le processus de comptage des décès sur cet intervalle.

**Définition B.I.7** Soit un espace probabilisé  $(\Omega, \mathcal{A}, \mathbb{P})$  muni d'une filtration  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_t)_{t \in \mathbb{R}_+}$ . Soit  $X = (X(t))_{t \geq 0}$  un processus continu à droite, à variations bornées sur chaque sous-intervalle  $]s, t]$  de  $\mathbb{R}_+$ . Si  $Y$  est un processus prévisible par rapport à  $\mathcal{F}$  et borné,  $0 \leq s < t \leq \infty$  alors la quantité notée

$$\int_s^t Y(u) dX(u) \quad \text{notée plus simplement} \quad \int_s^t Y dX$$

est une variable aléatoire appelée **intégrale stochastique** (intégrale de Riemann-Stieltjes selon Fleming et Harrington, 1991 [43]) de  $Y$  par rapport à  $X$ , définie par

$$\int_s^t Y(u) dX(u) = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n Y(t_{i-1})(N(t_i) - N(t_{i-1})) \quad (\text{B.I.3})$$

---

1. La notation  $\langle \cdot, \cdot \rangle$  est choisie du fait que la valeur du processus de variation prévisible pourrait définir une norme vectorielle et la notation  $\langle \cdot, \cdot \rangle$  désigne le produit scalaire associé.

où  $s = t_0 < t_1 < \dots \leq t_n = t$  est une subdivision de  $[s, t]$  correspondant aux instants successifs d'occurrence des événements tel que  $\sup(t_i - t_{i-1}) \rightarrow 0$  lorsque  $n \rightarrow \infty$ .

Dans le cadre d'analyse données de survie, le processus  $X$  correspond au processus de comptage  $N = (N(t))_{t \geq 0}$  du nombre d'événements survenant dans l'intervalle  $[0, t]$ . C'est une représentation de la somme des valeurs de  $Y$  aux instants successifs de sauts de processus  $N$ .

## B.II Produit-intégrale

La notion de « produit-intégrale » permet de lier la fonction de survie et la fonction de risque, puis on en déduit l'estimateur de Kaplan-Meier à partir de l'estimateur de Nelson-Aalen. D'autre part, elle relie les intensités de transition d'un processus de Markov non-homogène à ses probabilités de transition et on déduit les estimateurs d'Aalen-Johansen de ces probabilités à partir des estimateurs de Nelson-Aalen pour les intensités de transition.

Le produit-intégrale généralise le produit de la même manière que l'intégrale généralise la somme.

**Définition B.II.1** Soit  $X = \{X(t), t \in \mathcal{I}\}$  une famille de fonctions réelles indexées par le temps, continues à droite et admettant une limite à gauche (càdlàg), à variations bornées, nulles en 0. Soit une partition de  $[s, t]$  définie par  $t_0 = s < t_1 < \dots < t_n = t$ . Son pas est  $\epsilon = \sup_i |t_i - t_{i-1}|$ . On appelle **produit-intégrale** de  $X$  sur  $]s, t]$ , la quantité

$$\mathbb{P}_{]s, t]}(1 + dX) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \prod_{i=1}^n (1 + X(t_i) - X(t_{i-1})). \quad (\text{B.II.4})$$

Lorsque  $X(t)$  est une matrice  $K \times K$  alors le produit-intégral est :

$$\mathbb{P}_{]s, t]}(Id_K + dX)$$

où  $Id_K$  est la matrice identité  $K \times K$

**Propriétés :** Si  $X$  est continu, alors

$$\mathbb{P}_{]0, t]}(1 + dX) = \exp\{X(t)\}$$

**Théorème B.II.1** (cf. Andersen et al. 1993, chap 2, p.90 [14], Dacunha-Castelle et Duflo, p.196 [47]). Le produit-intégral  $\mathbb{P}_{]s, t]}(I + dX)$  existe, et est l'unique solution de l'équation intégrale :

$$Y(t) = 1 + \int_{u \in [0, t]} Y(u-) X(du) \quad (\text{B.II.5})$$

D'après la définition de la fonction de risque cumulé donnée dans l'équation 2.2.5

$$S(t) = 1 - \int_0^t S(u-)h(u)du. \quad (\text{B.II.6})$$

D'après le théorème (B.II.1), en prenant  $X = -H$  et  $Y = S$ , l'unique solution de cette équation (B.II.6) est :

$$S(t) = \prod_{\{u \leq t\}} (1 - h(u)du). \quad (\text{B.II.7})$$

Ou encore, si on note  $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_k \leq t$  les instants successifs de survenue des décès observés jusqu'à l'instant  $t$  alors :  $dH(u) = \Delta H(t_i)$  où  $\Delta H(t_i) = H(t_i) - H(t_{i-1})$ .

Par ailleurs, on a :

$$h(u)du = dH(u).$$

L'équation précédente (B.II.7) devient donc :

$$S(t) = \prod_{\{i: t_i \leq t\}} (1 - \Delta H(t_i))$$

On retrouve bien la relation de récurrence sur laquelle repose l'estimateur de Kaplan-Meier.

## Annexe C

# Programmes informatiques (logiciel R)

Dans ce chapitre, nous introduisons brièvement les fonctions programmées pour les simulations et les calculs des estimateurs. Tous ces programmes sont disponibles dans une archive.

### C.I Description

La réalisation des simulations comprend trois grandes étapes : générer les données les données, organiser les données, calculer des statistiques.

#### C.I.1 Etape 1 : Générer les données

`n_bases_donnees()` : fonction qui génère plusieurs échantillons de même taille

#### Usage

`n_bases_donnees(nb_de_simulations, matrice_transition, nb_patients, duree_de_suivi, nb_absorbants, lois_couts)`

#### Arguments

1. **nb\_de\_simulations** : nombre d'échantillon à simuler ;
2. chaque échantillon est généré comme une cohorte suivant un modèle de Markov :
  - (a) **matrice\_transition** : la matrice de transition qui gouverne l'évolution de chaque patient de la cohorte
  - (b) **nb\_patients** : nombre de patients par échantillon (taille de la cohorte) ;
  - (c) **duree\_de\_suivi** : durée sur laquelle chaque échantillon est généré.

3. **nb\_absorbants** : nombre d'états absorbants, état de décès par exemple;
4. **lois\_couts** : loi des coûts lorsque chaque type d'événement survient, c'est une matrice de deux colonnes. La première correspond au vecteur de moyennes et la seconde au vecteur d'écart-types (loi normale); il y a autant de lignes que d'états.

## Résultat

retourne un vecteur de **nb\_de\_simulations** de couples de matrices implémentées en couples de "dataframe". La première matrice du couple, constituée de **nb\_patients** individus, représente la cohorte des événements et la seconde représente la cohorte des coûts associés.

## C.I.2 Etape 2 : Ré-organiser les données

### Description

Le format de stockage de ces données n'est pas adapté à toutes les méthodes d'estimation, donc à cette étape, on ré-organise les bases, c'est-à-dire les échantillons simulés à l'étape précédente, en vue d'utiliser des fonctions qui calculent les coûts moyens accumulés dans le temps. Ainsi, deux fonctions organisent les données. La première fonction est *organiser\_pour\_Naive\_Fenn\_Lin\_nbases()* : elle organise les n bases pour les trois fonctions : *Naive()*, *Fenn()*, *Lin()* qui calculent les estimateurs respectivement l'estimateur naïf (ou moyenne empirique), l'estimateur basé sur l'aire sous la courbe de survie inspiré de Fenn et al., 1996 et l'estimateur de Lin et al., 1997 pour les coûts historiques. La seconde est : *organiser\_pour\_Multi\_nbases()* : elle organise les n bases pour les deux fonctions *Multi\_1()*, *Multi\_2()* qui calculent les 2 estimateurs que nous avons proposés.

### Usage

1. *organiser\_pour\_Naive\_Fenn\_Lin\_nbases*(Mes\_nBases, Etat\_absorbant)
2. *organiser\_pour\_Multi\_nbases*(Mes\_nBases, Etat\_absorbant)

### Arguments

**Mes\_nBases** : liste de bases, par exemple celle simulée précédemment.

**Etat\_absorbant** : l'état ou le vecteur des états absorbants.

### Résultats

1. La première retourne une liste de bases organisées pour *Naive()*, *Fenn()*, *Lin()* : une ligne par patient.
2. La seconde retourne une liste de bases organisées pour *Multi\_1()*, *Multi\_2()* : une ligne par observation.

### C.I.3 Etape 3 : Calculer les statistiques, à savoir les estimations les biais, l'erreur quadratique, le taux de couverture des intervalles de confiance à 95 % pour chacun des 5 estimateurs.

A cette étape, les estimateurs sont calculés pour chacune des bases simulées précédemment, selon les différentes méthodes : Naive, Fenn, Lin, Multi\_1 et Multi\_2. A chaque période, les biais sont calculés pour chacune des 5 méthodes et pour chacun des **nb\_de\_simulations** échantillons. Le biais moyen (moyenne des biais) et l'erreur quadratique et l'écart-type des biais sont calculés à chaque période et pour chacune des 5 méthodes. A chaque période, le taux de couverture compte le nombre de fois où la moyenne se trouve dans l'intervalle de confiance à 95 % pour les **nb\_de\_simulations** échantillons. Tous ces calculs sont effectués par la fonction `Comparer_methodes()`.

#### Usage

`Comparer_methodes(donnees_1, donnees_2, moyenne_theorique)`

#### Arguments

- **donnees\_1** : liste des bases organisées par la fonction `organiser_pour_Naive_Fenn_Lin_nbases()`
- **donnees\_2** : liste des bases organisées par la fonction `organiser_pour_Multi_nbases()`.

**donnees\_1** et **donnees\_2** sont les mêmes données mais structurées différemment.

#### Résultats

### C.I.4 Sous fonctions

La première et la troisième étape comprennent des fonctions intermédiaires ou sous-fonctions qui servent à améliorer la lisibilité des codes R.

Ainsi,

- l'étape 1 de la simulation des données comprend les `simulerCohorteMarkov(n, M, t)` qui génère une cohorte de  $n$  individus sur une période  $t$  selon une chaîne de Markov de matrice de transition  $M$ .
- l'étape 3 comprend les fonctions `Naive()`, `Fenn()`, `Lin()`, `Multi_1()` et `Multi_2()`.
  - `Naive()` calcule l'estimateur empirique pour échantillon complet ;
  - `Fenn()` calcule l'estimateur de l'aire sous la courbe de survie ;
  - `Lin()` calcule l'estimateur de Lin et al., 1997 ;
  - `Multi_1()` calcule notre premier estimateur (chapitre 4) ;
  - `Multi_2()` calcule notre second estimateur (chapitre 5).

Les fonctions `Naive()`, `Fenn()`, `Lin()` s'utilisent de la même façon : elles prennent en entrée un résultat `donnees_1` issu de la fonction `organiser_pour_Naive_Fenn_Lin_nbases()`. Par exemple, `Naive(donnees_1)` retourne l'estimation empirique sur l'échantillon **donnees\_1** qui est un jeu de données de coûts historiques et de survie.



De même, les fonctions *Multi\_1()*, *Multi\_2()*, s'utilisent de la même façon : elles prennent en entrée un résultat *donnees\_2* issu de la fonction *organiser\_pour\_Multi\_nbases()*. Par exemple, *Multi\_1(donnees\_2)* retourne l'estimation basée sur un modèle multi-états sur l'échantillon *donnees\_2* qui est un jeu de données de données de coûts accumulés, d'états de santé et d'instantanés d'entrées dans les états.

## C.II Code R

Le caractère spécial *#* indique le début de commentaire.

### C.II.1 Etape 1

```
## n_bases_donnees () : fonction qui simule nb_de_simulations bases de données
#####
n_bases_donnees <- function (nb_de_simulations, matrice_transition, nb_patients,
duree_de_suivi, nb_absorbants, lois_couts){
# Appeler nb_de_simulations fois une fonction une_base_donnees que l'on stocke
#dans une liste tables
tables_evenements <- array(0, c(nb_patients, duree_de_suivi, nb_de_simulations))
tables_couts <- array(0, c(nb_patients, duree_de_suivi, nb_de_simulations))
for(i in 1 : nb_de_simulations){
    auxiliaire <- une_base_donnees(matrice_transition,nb_patients,duree_de_suivi, nb_absorbants,lois_couts)
    tables_evenements[, ,i] <- auxiliaire[[1]]
    tables_couts[, ,i] <- auxiliaire[[2]]
} # fin de pour
result <- list(tables_evenements, tables_couts)
return(result)
} # fin de fonction

## Pour le modèle multi-états (ie fonction Multi)
organiser_pour_Multi_nbases <- function(Mes_bases, deces, cens=NULL){
## Dimensions 1 : nombres de patients par base ;
## 2 : nombre de temps de suivi + 2 (etat et durée) ; 3 : nombre de bases simulées
Dimensions <- dim(Mes_bases[[1]]) + c(0,2,0)
nb_bases <- Dimensions[3]
Mes_nouvelles_bases_multi <- vector("list", nb_bases)
for(i in 1 : nb_bases) {auxiliaire <- list(Mes_bases[[1]][, ,i], Mes_bases[[2]][, ,i])
Mes_nouvelles_bases_multi[[i]]<-organiser_pour_multi_etats(auxiliaire,~deces,~cens=NULL)
}
return(Mes_nouvelles_bases_multi)
}# Fin de la fonction "organiser_pour_Multi_nbases"
```

```
## une_base_donnees : fonction qui simule une seule base de données,
## une cohorte de nb_patients individus sur une durée de unités
## de temps selon une chaine de Markov dont la matrice de transition est matrice_transition

une_base_donnees <- function( matrice_transition, nb_patients, duree_de_suivi, nb_absorbants,
lois_couts){
# Appel de la fonction fonction SimulerCohorteMarkov
une_cohorte_evenements <- simulerCohorteMarkov(matrice_transition, duree_de_suivi,nb_patients)
# Associer un coût à chaque survenue d'événement pour chaque individu de la table
# une_cohorte_evenements pour générer
une_cohorte_couts <- matrix(0,nb_patients, duree_de_suivi)
nb_ligne_mat_trans <- nrow(matrice_transition)
nb_avec_couts <- nb_ligne_mat_trans - nb_absorbants
for(i in 1 : nb_patients){
  for(j in 1 : duree_de_suivi){
    for( k in 2 : nb_avec_couts){
      if(une_cohorte_evenements [i,j]== k){
        une_cohorte_couts[i,j] <- rnorm (1, lois_couts[k,1], lois_couts[k,2])
      } # fin si
    } # fin pour k
  } # fin pour j
} # fin pour i
la_base_finale <- list(une_cohorte_evenements, une_cohorte_couts)
return(la_base_finale)
} # fin de fonction une_base_donnees
## fin de la simulation des données
```

## C.II.2 Etape 2

```
## Fonctions qui organisent les données de manière à utiliser les fonctions
## Multi_1,Multi_2, Naive, Fenn, Lin

## 1. Pour les Naive, Fenn, Lin
organiser_pour_Naive_Fenn_Lin_nbases <- function(Mes_bases, deces, cens=9){
## Dimensions 1 : nombres de patients par base ;
## 2 : nombre de temps de suivi + 2 (etat et durée) ; 3 : nombre de bases simulées
  Dimensions <- dim(Mes_bases[[1]]) + c(0,2,0)
  nb_bases <- Dimensions[3]
  Mes_nouvelles_bases <- vector("list", nb_bases)
  for(i in 1 : Dimensions[3]){
```

```

    auxiliaire <- list(Mes_bases[[1]][,i], Mes_bases[[2]][,i])
    Mes_nouvelles_bases[[i]] <- organiser_pour_Naive_Fenn_Lin(auxiliaire, deces, cens=9)
  } # fin pour
  return(Mes_nouvelles_bases)
} # Fin de la fonction "organiser_pour_Naive_Fenn_Lin_nbases"
organiser_pour_Naive_Fenn_Lin <- function(une_base_donnees, deces, cens=9){
  # recupère la cohorte des événements dans la liste des matrices
  nb_patients <- nrow(une_base_donnees[[1]])
  temps_max <- ncol(une_base_donnees[[1]])
  ma_cohorte_evenements <- matrix(NA, nrow = nb_patients, ncol = temps_max)
  ma_cohorte_couts <- matrix(NA, nrow = nb_patients, ncol = temps_max)
  ma_cohorte_evenements <- une_base_donnees[[1]]
  ma_cohorte_couts <- une_base_donnees[[2]]
  Etat_Temps <- matrix(NA, nrow = nb_patients, ncol = 2)
  for(i in 1 : nb_patients){
    k <- 1
    while ( (!(ma_cohorte_evenements[i,k] \% in \% c(deces, cens))) && (k <= temps_max)) {
      k <- k + 1 } # fin tant que
    if(ma_cohorte_evenements[i,k] == deces) { Etat_Temps[i,1] <- 1 ;
      Etat_Temps[i,2] <- k}
    else{
      if(ma_cohorte_evenements[i,k] == cens) { Etat_Temps[i,1] <- 0 ;
        Etat_Temps[i,2] <- k}
      else{ k == temps_max
        Etat_Temps[i,1] <- 0 ; Etat_Temps[i,2] <- temps_max
      }
    }
  } # fin pour
  nouvelle_base <- data.frame(cbind(Etat_Temps, ma_cohorte_couts))
  nomscouts = NULL
  for(k in 1 : temps_max){ nomscouts <- cbind(nomscouts,paste("cout_",k,sep=)) }
  names(nouvelle_base) = c("etat","duree",nomscouts)
  return(nouvelle_base)
} # fin de la fonction "organiser_pour_Naive_Fenn_Lin"
## 2. Pour le modèle multi-états (ie fonction Multi_1, Multi_2)
organiser_pour_Multi_nbases <- function(Mes_bases, deces, cens=NULL){
  ## Dimensions 1 : nombres de patients par base ;
  ##2 : nombre de temps de suivi + 2 (etat et durée) ; 3 : nombre de bases simulées
  Dimensions <- dim(Mes_bases[[1]]) + c(0,2,0)

```

```

    nb_bases <- Dimensions[3]
    Mes_nouvelles_bases_multi <- vector("list", nb_bases)
    for(i in 1 : nb_bases) {          auxiliaire <- list(Mes_bases[[1]][,i], Mes_bases[[2]][,i],
        Mes_nouvelles_bases_multi[[i]] <- organiser_pour_multi_etats(auxiliaire, deces, cens)
    }

    return(Mes_nouvelles_bases_multi)
}          # Fin de la fonction "organiser_pour_Multi_nbases"

organiser_pour_multi_etats <- function(une_base_donnees, deces, cens=NULL){
    ma_cohorte_evenements <- une_base_donnees[[1]]
    ma_cohorte_couts <- une_base_donnees[[2]]
    # Appel de la fonction fonction TransformationAvecCouts qui organise
    # les données de manière à les utiliser par le Package ChangeLOS
    # requis dans la fonction Multi.
    la_base_donnees_multi <- transformationAvecCout(ma_cohorte_evenements, ~ma_cohorte_couts)
    # Traiter les états absorbants, ici deces et cens
    vect_absorbants <- c(deces, cens)
    la_base_donnees_multi <- GererAbsorbant(vect_absorbants, la_base_donnees_multi)
    la_base_donnees_multi <- GererCensure(vect_absorbants, la_base_donnees_multi)
    return(la_base_donnees_multi)
} # fin de la fonction "organiser_pour_multi_etats"

```

### C.II.3 Etape 3

```

## Calculs des statistiques
## Pour chacune des nb_de_simulations bases simulées de la liste n_bases_donnees,
## on calcule le coût moyen mu estimé et le biais pour chacune des quatre méthodes :

Comparer_methodes <- function(n_bases_donnees_1, n_bases_donnees_2, moyenne_theorique){
    nb_de_simulations <- length(n_bases_donnees_1)
    nb_temps <- ncol(n_bases_donnees_1[[1]]) - 2
    mu_naive <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)
    biais_naive <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)
    mu_fenn <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)
    biais_fenn <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)
    mu_lin <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)
    biais_lin <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)
    mu_multi_1 <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)
    biais_multi_1 <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)
    mu_multi_2 <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)

```

```

biais_multi_2 <- matrix(0, nrow = nb_temps, ncol = nb_de_simulations)

for(k in 1 : nb_de_simulations){
  ## Méthode naïve : moyenne empirique pour échantillon complet :
  mu_naive[ ,k] <- Naive(n_bases_donnees_1[[k]])
  biais_naive[ ,k] <- mu_naive[ ,k] - t(moyenne_theorique)
  ## Méthode aire sous courbe de survie, inspirée de Fenn :
  mu_fenn[ ,k] <- Fenn(n_bases_donnees_1[[k]])
  biais_fenn[ ,k] <- mu_fenn[ , k] - t(moyenne_theorique)
  ## Méthode de Lin et al, 1997 :
  mu_lin[ , k] <- Lin(n_bases_donnees_1[[k]])
  biais_lin[ ,k] <- mu_lin[ , k] - t(moyenne_theorique)
  ## Méthode multi-états 1
  mu_multi_1[ , k] <- Multi_1(n_bases_donnees_2[[k]])
  biais_multi_1[ , k] <- mu_multi_1[ , k] - t(moyenne_theorique)
  ## Méthode multi-états 2
  mu_multi_2[ , k] <- Multi_2(n_bases_donnees_2[[k]])
  biais_multi_2[ , k] <- mu_multi_2[ , k] - t(moyenne_theorique)
} ## fin de pour

# Calcul Biais moyen (moyenne arithmétiques des biais) et Ecart-type du biais pour chacune
# des 5 méthodes sur les nb_simulation biais calculés
  ## Méthode naïve : moyenne empirique pour échantillon complet :
Biais_moyen_Naive <- apply(biais_naive, 1, mean)
Ecartype_Biais_Naive <- apply(biais_naive, 1, sd)
  ## Méthode aire sous courbe de survie, inspirée de Fenn :
Biais_moyen_Fenn <- apply(biais_fenn, 1, mean)
Ecartype_Biais_Fenn <- apply(biais_fenn, 1, sd)
  ## Méthode de Lin et al, 1997 :
Biais_moyen_Lin <- apply(biais_lin, 1, mean)
Ecartype_Biais_Lin <- apply(biais_lin, 1, sd)
  ## Méthode multi-états 1
Biais_moyen_multi_1 <- apply(biais_multi_1, 1, mean)
Ecartype_Biais_multi_1 <- apply(biais_multi_1, 1, sd)
  ## Méthode multi-états 2
Biais_moyen_multi_2 <- apply(biais_multi_2, 1, mean)
Ecartype_Biais_multi_2 <- apply(biais_multi_2, 1, sd)
# Comparer_biais_moyens est le vecteur des biais moyens d'estimation des coûts
# moyens accumulés dans le temps selon les 5 méthodes : Naive, Fenn, Lin, Multi-états 1 et 2.
# Pour un nombre donné d'échantillons de taille donnée, générés selon les mêmes paramtres.

```

```

    Comparer_biais_moyens <- cbind(Biais_moyen_Naive, Biais_moyen_Fenn, Biais_moyen_Lin,
    Biais_moyen_multi_1, Biais_moyen_multi_2)
    # Comparer_Ecartype_de_biais est le vecteur des écart-types des biais
    # d'estimation du coût moyen acumulé dans le temps pour un nombre
    # donné d'échantillons de taille donnée générés selon les mêmes paramtres. Pour chacune de
    # 5 méthodes : Naive, Fenn, Lin, Multi-états 1, Multi-états 2
    Comparer_Ecartype_de_biais <- cbind(Ecartype_Biais_Naive, Ecartype_Biais_Fenn ,
    Ecartype_Biais_Lin, Ecartype_Biais_multi_1, Ecartype_Biais_multi_2)
    Resultat_final <- list(biais = Comparer_biais_moyens, Ecartype = Comparer_Ecartype_de_biais)
    return(Resultat_final)
} ## fin de fonction

```

## C.II.4 Sous-fonctions

Les estimateurs : Naive(), Fenn(), Lin()

```

Naive <- function(donnees){
    # Nombre de patients
    N <- nrow(donnees)
    # Nombre de temps d'observation
    K <- ncol(donnees)-2
    # Couts cumulés
    Couts_cumules <- matrix(nrow = N, ncol = K)
    # Cohorte de coûts historiques
    Cohorte_couts <- donnees[,3:(K+2)]
    for (i in 1 : N){
        Couts_cumules[i,1] <- Cohorte_couts[i,1]
        for (k in 2 : K){
            Couts_cumules[i,k] <- Couts_cumules[i,k-1] + Cohorte_couts[i,k]
        } # fin pour
    } # fin pour
    mu_t_naive <- apply(Couts_cumules, 2 , mean)
    return(mu_t_naive)
} # fin de la fonction

# Estimateur basé sur l'aire sous la courbe de survie

```

```

Fenn <- function(donnees){

    N <- nrow(donnees)
    K <- ncol(donnees)-2
    L <- 12

```

```

Cout_accumule <- matrix(nrow = N, ncol=K)
X <- donnees\$$duree
delta <- donnees\$$etat
Cens <- numeric(N)
alpha <- numeric(K+1)
# On crée autant de bases de données que de bornes, delta_par_aux_bornes[,k]
# correspond aux états pour alpha[k] fixé
delta_par_aux_bornes <- matrix(nrow = N, ncol=K)
#Calcul des bornes des intervalles (discrétisation de L)
alpha[1]<- 0
for(k in 1 : K){ alpha[k+1] <- alpha[k] + L/K}
# Pour X[i] plus petit que alpha[k], delta_par_aux_bornes[,k]
# correspond à delta[i], sinon c'est zéro
for (i in 1 : N){
  for(k in 1 : K){
    if(alpha[k+1]>=X[i]){
      delta_par_aux_bornes[i,k]<- delta[i]
    }
    else{
      delta_par_aux_bornes[i,k] <- 0
    }
  }
}
# Pour chaque individu i, on calcule
# le coût accumulé à la k ieme période, Cout_accumule[i,k]
Chist <- donnees[,3:(K+2)]
for (i in 1 : N){
  for(k in 1 : K){
    Cout_accumule[i,k] <- sum(t(Chist[i, 1 : k]))
  }
}
# Cout en présence de censure
matriceCens <- 1 - delta_par_aux_bornes
mu <- numeric(K)
for(k in 1 : K){
  auxi <- survfit(Surv(Cout_accumule[,k], matriceCens[,k])~1)
  temptime <- auxi$time
  tempsurv <- auxi$surv
  n <- length(temptime)
}

```

```

        delta <- diff(c(0, temptime))
        #area of rectangles
        rectangles <- delta * c(1, tempsurv[-n])
        mu[k] <- sum(rectangles)
    }
    return(mu)
}

Lin <- function(donnees){
    # durée de suivi : délai de censure U ou de décès T :  $X = \min(X, U)$ 
    X <- donnees$lduree
    # état de survie du patient : delta = 1 si le patient est décédé et
    # delta = 0 si le patient est censuré
    delta <- donnees$ldetat
    # Nombre de patients
    N <- nrow(donnees)
    # nombre de temps d'observation
    K <- ncol(donnees)-2
    Y <- matrix(nrow = N, ncol = K)
    alpha <- numeric(K+1)
    E <- numeric(K)
    L <- max(X)
    # Calcul des bornes des intervalles (discrétisation de L)
    alpha[1]<- 0
    for(k in 1 : K){alpha[k+1] <- alpha[k] + L/K}
    # Récupérer les coûts historiques (données longitudinales de coûts)
    Cohorte_couts <- donnees[,3:(K+2)]
    # Calcul de présence au risque en début de période Yik
    for (i in 1 : N){
        for (k in 1 : K){
            ifelse(X[i] >= alpha[k], Y[i,k] <- 1 , Y[i,k] <- 0)
        }
    }
    # Calcul du coût moyen sur les sous-intervalles : Ek
    for(k in 1 : K){
        ifelse(sum(Y[,k])>0, E[k]<- sum((Y[,k])*Cohorte_couts[,k])/sum(Y[,k]),E[k]<-0)
    }
    # Calcul des fonctions de survie en début des sous-intervalles : Sk #
    Survie <- survfit(Surv(X,delta)~1)

```



```

    Survie_aux_bornes <- summary(Survie, times = 0: (K-1))
    S <- Survie_aux_bornes\[surv
    # Estimateur de Lin (avec les données historiques)
    CoutTotalcum_t <- cumsum(S*E)
    return(CoutTotalcum_t)
}

```

### Les estimateurs : Multi\_1(), Multi\_2()

```

# Chargement du package ChangeLOS pour l'estimateur d'Aalen-Johansen
library(changeLOS)

Multi_1 <- function(la_base_donnees_multi){
  # Temps maximal, ici coût maximal
  Tmax <- max(la_base_donnees_multi$Periode)
  mul_t <- numeric(Tmax)
  la_base_donnees_multi$Etat <- la_base_donnees_multi$Etat - 1
  n <- length(unique(la_base_donnees_multi$NumPatient))
  for(temps in 2 : Tmax){
    base_auxi <- la_base_donnees_multi[(la_base_donnees_multi$Periode <= temps),]
    pr1 <- preparationCout(base_auxi)
    # Modèle multi-états selon le package ChangeLOS et Probabilités de transition
    # Modèle multi-états
    tra1 <- matrix(TRUE,3,3)
    tra1[3, 1 : 2] <- FALSE
    monmodel1<- msmodel(c("0","1","2"), tra1, cens.name="9")
    # Objet multi-états
    montrans1 <- trans(monmodel1, pr1)
    # nombre d'instants de sauts observés, ce sont des coûts ici
    nbsauts <- length(montrans1$times)
    DeltaC_k <- diff(c(0, montrans1$times))
    mul <- matrix(0, nrow = 3, ncol= 3)
    for(k in 1 : nbsauts){
      for(h in 1 : 3){
        for(j in 1 : 3){
          mul[h,j] <- mul[h,j] + DeltaC_k[k]*montrans1$matrices[h,j,k]
        }
      }
    }
    }
  Pi_0 <- c(1,0,0)
  coutsSejour <- Pi_0%*%mul

```

```

    mul_t[temps] <- sum(coutsSejour[1:2])
  }

  return(mul_t)
}

Multi_2 <- function(la_base_donnees_multi){
  la_base_donnees_multi$Etat <- la_base_donnees_multi$Etat - 1
  # Organisation de données pour contruire le modèle selon la bibliothèque ChangeLOS
  pr <- preparation(la_base_donnees_multi)
  # Modèle multi-états selon le package ChangeLOS et Probabilités de transition
  # Modèle multi-états
  tra <- matrix(TRUE,3,3)
  tra[3, 1 : 2] <- FALSE
  monmodel <- msmodel(c("0","1","2"), tra, cens.name="9")
  # Objet multi-états
  montrans <- trans(monmodel, pr)
  # Estimation de la matrice de transition selon la méthode d'Aalen-Johansen
  PAJ <- aj(montrans, 0, max(pr$time))

  ## Calcul des probabilités d'états : Pi_t(k) où k est l'état
  # nombre d'instants de sauts observés
  nbsauts <- length(PAJ$times)
  long <- nbsauts+1
  Pi <- matrix(nrow = long, ncol= 3)
  # état initial
  Pi[1,] <- c(1,0,0)
  for(i in 2 : long){
    Pi[i,]<- Pi[1,] %**% PAJ$matrices[,i-1]
  }

  ## Calcul des variations de coûts
  delta_V_t <- matrix(nrow = long, ncol= 3)
  for(i in 1 : long){
    delta_V_t[i, ] <- c(0,0,0)
    if (length(la_base_donnees_multi$Cout[(la_base_donnees_multi$Cout != 0) &
      (la_base_donnees_multi$Periode==i)]) != 0)
      delta_V_t[i,2] <- mean(la_base_donnees_multi$Cout[(la_base_donnees_multi$Cout!=0) &
        (la_base_donnees_multi$Periode == i)])
    else delta_V_t[i,2] <- 0
  }
}

```

```

# Calcul de dV_i
mu_t <- numeric(long)
for(i in 1 : long){
    mu_t[i] <- Pi[i,]*%delta_V_t[i,]
}

## Calcul de l'estimateur multi-états : mu_multi
mu_multi <- cumsum (mu_t)

return(mu_multi)
} # Calcul de l'estimateur \textit{Multi_2()})

```

### simulerCohorteMarkov()

```

simulerCohorteMarkov <- function( mdt, len=10,nbp=50) {
    # simulation d'un ensemble (ou "cohorte") de nbp patients (en ligne)
    # à l'aide de la matrice de transition mdt sur len valeurs
    # chaque ligne est générée par la fonction simulerPatientMarkov
    # avec les mêmes paramètres mdt et len
    coh <- matrix(nrow=nbp,ncol=len)
    for (i in 1:nbp) {
        coh[i,] <- simulerPatientMarkov(mdt,len)
    } # fin pour i
    return(coh)
} # fin de fonction simulerMarkov

simulerPatientMarkov <- function( mdt, len=10){simulerMarkov(mdt,len) }

simulerMarkov <- function( mdt, len=1000){
    # simulation d'un vecteur X de longueur len à l'aide d'une matrice de transition mdt
    # il y a autant d'états que de lignes dans la matrice P
    n <- nrow(mdt)
    X <- numeric(len)
    # liste des états
    lde <- 1:n
    # par construction on commence toujours à l'état 1
    X[1] <- 1
    # ensuite X[i] vaut l'un des états à l'aide de
    # la loi de la ligne de P définie par X[i-1]
    for (i in 2:len) {
        X[i] <- sample(lde, 1, prob=mdt[ X[i-1], ])
    } # fin de pour

```

```
return(X)
} # fin de fonction simulerMarkov
```

### C.II.5 Bootstrap

Enfin, la fonction `Statistic()` calcule ces statistiques, et elle est utilisée pour calculer les distributions de bootstrap des 5 estimateurs basée.

La bibliothèque **boot** de R permet de réaliser le bootstrap. Par exemple, avec la bibliothèque **boot**, pour 5 000 échantillons bootstrapés :

```
monboot <- boot(MesDonnees, Statistic, R=5000)
```



## Annexe D

# Synopsis de DPD Colon

### PROTOCOLE DPD Colon

[www.centrepaulpapin.fr](http://www.centrepaulpapin.fr)

**Evaluation médico-économique du dépistage préthérapeutique par une approche couplée phénotypique et pharmacogénétique, du déficit en enzyme de métabolisme des fluoropyrimidines, en terme de prévention du risque de toxicités graves**

**Etude cas - témoin multicentrique Eudract**

Promoteur : Centre Paul Papin - IRCAM

2, rue Moll

49933 Angers Cedex 9

Coordinateur : Pr E. Gamelin [e.gamelin@unimedia.fr](mailto:e.gamelin@unimedia.fr)

Comité de rédaction :

*Clinique* : Erick Gamelin

Catherine Delbaldo [catherine.delbaldo@hmn.aphp.fr](mailto:catherine.delbaldo@hmn.aphp.fr)

*Biologique* : Michèle Boisdron-Celle [m.boisdron@unimedia.fr](mailto:m.boisdron@unimedia.fr)

Alain Morel [a.morel@unimedia.fr](mailto:a.morel@unimedia.fr)

*Logistique* : Virginie Berger [v.berger@unimedia.fr](mailto:v.berger@unimedia.fr)

*Statistique* : Sory Traoré [sory.traore@inserm.fr](mailto:sory.traore@inserm.fr)

Gestion pratique de l'étude Centre d'Evaluation Clinique en Oncologie Centre Paul Papin

*Attachés de Recherche Clinique* : 02 41 35 27 34 / 02 41 35 27 39

## D.I Synopsis de l'étude

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Titre</b>                 | <b>Evaluation médico-économique du dépistage préthérapeutique par une approche couplée phénotypique et pharmacogénétique, du déficit en enzyme de métabolisme des fluoropyrimidines, en terme de prévention du risque de toxicités graves. Etude Cas – Témoin multicentrique</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Promoteur</b>             | <b>Centre Paul Papin – IRCAM - Angers</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Coordinateur</b>          | Erick Gamelin - CRLCC – Angers                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Investigateurs</b>        | <p><b>Cliniques :</b></p> <p><u>CRLCC Paul Papin - Angers</u> : E. Gamelin, O. Capitain, R. Delva, P. Soulié, Ph. Maillart, S. Abadie La Courtoisie,</p> <p><u>IRCAM - Angers</u> : D. Luet - V. Guérin-Meyer</p> <p><u>CHU Morvan - placeCityBrest</u> : J.-P. Metges <u>CH - placeCityCholet</u> : Y. Lam, M. Kaassis</p> <p><u>CHG - Laval</u> : Cl Stampfli, S. Mohib, J. Haddad</p> <p><u>Clinique Fleming - Tours</u> : PE Cailleux <u>CH - La Roche sur Yon</u> : R. Faroux</p> <p><u>Pôle Santé Sarthe et Loir - Sablé sur sarthe</u> : L. Rosenfeld</p> <p><u>CHU Mondor - Créteil</u> : C. Delbaldo</p> <p><u>CRLCC René Gauducheau - Nantes</u> : J. Bennouna</p> <p><u>CRLCC Oscar Lambret - Lille</u> : A. Adenis</p> <p><u>CHU Jean Minjoz - Besançon</u> : Ch. Borg</p> <p><u>CHU Trousseau - Tours</u> : T. Lecomte, E. Dorval, Viguier, Duboeuf, Aubourg</p> <p><u>CRLCC Claudius Regaud -Toulouse</u> : J. P. Delord</p> <p><u>CRLCC François Baclesse - Caen</u> : M. P. Galais</p> <p><u>CHU Ambroise Paré - Paris</u> : E. Mitry</p> <p><u>Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris</u> : B. Landi, J. Taieb</p> <p><u>CRLCC Val d'Aurelle - Montpellier</u> : M. Ychou</p> <p><u>CRLCC Antoine Lacassagne - Nice</u> : JM Ferrero</p> <p><u>CHU Hotel Dieu - Nantes</u> : JP Galmiche, T. Matysiak-Budnik</p> <p><u>CHU - Nîmes</u> : S. Laporte</p> <p><b>Biologiques :</b></p> <p><u>CRLCC Paul Papin - Angers</u> : M. Boisdron-Celle - A. Morel</p> <p><u>CHU Mondor - Créteil</u> : A. Hulin</p> <p><u>CRLCC Claudius Regaud - Toulouse</u> : E. Chatelut</p> <p><u>CRLCC Antoine Lacassagne - Nice</u> : G. Milano</p> <p><u>CRLCC Alexis Vautrin - Nancy</u> : J.L. Merlin</p> <p><u>CHU Jean Minjoz - Besançon</u> : B. Royer</p> <p><u>CRLCC Oscar Lambret - Lille</u> : A. Lansiaux</p> <p><u>CRLCC François Baclesse - Caen</u> : A. Hardouin</p> <p><u>CRLCC Val d'Aurelle - Montpellier</u> : F. Pinguet</p> <p><u>Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris</u> : M. A. Lorient</p> <p><u>CRLCC René Gauducheau - Nantes</u> : Ch. Bobin-Dubigeon</p> <p><u>CHU - Nîmes</u> : JC Boyer</p> |
| <b>Objectif principal</b>    | L'objectif principal est de diminuer les effets secondaires sévères de grade IV aigus précoces de 3% à 0,6% dans le groupe dépisté et à dose adaptée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Objectifs secondaires</b> | – Réduire la fréquence des effets toxiques de grade III-IV quelque soit le délai                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critères d'inclusion      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Cancer colorectal</b>, prouvé histologiquement, <b>toutes lignes confondues</b> (dont adjuvant), <b>nécessitant un traitement par 5-Fluorouracile</b>.</li> <li>2. Espérance de vie estimée supérieure à 3 mois en l'absence de traitement.</li> <li>3. <b>Chimiothérapie antérieure autorisée</b> (à l'exception d'une chimiothérapie contenant un dérivé Fluoropyrimidique)</li> <li>4. Possibilité d'un cancer dans les 5 dernières années, mais non traité par une chimiothérapie à base de 5-Fluorouracile.</li> <li>5. <b>Age</b> <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>6. Etat général (OMS) : 0,1 ou 2</li> <li>7. Bilans hématologique et hépatique satisfaisants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polynucléaires neutrophiles <math>\geq</math> 1.0 x10<sup>9</sup>/L, plaquettes <math>\geq</math> 100 x10<sup>9</sup>/L,</li> <li>- Bilirubine totale <math>\leq</math> 2 x LSN, ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT) <math>\leq</math> 3 x LSN, si métastase hépatique <math>\leq</math> 5x LSN</li> <li>- PAL <math>\leq</math> 5 x LSN</li> </ul> </li> <li>8. <b>Avant la première administration du traitement à l'étude</b> : Bilan initial classique d'imagerie dans un délai laissé à l'appréciation de l'investigateur, bilan pharmacogénétique (minimum 15 jours avant) examen clinique et bilan biologique dans les 7 jours.</li> <li>9. Consentements éclairés, datés et signés</li> </ol> |
| Critères de non-inclusion | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Chimiothérapie antérieure à base de fluoropyrimidines</b></li> <li>2. Métastases cérébrales ou méningées symptomatiques</li> <li>3. Maladie psychiatrique perturbant la compréhension de l'essai et le caractère éclairé et volontaire du consentement,</li> <li>4. Grossesse, allaitement.</li> <li>5. Absence de contraception efficace (patiente non ménopausée).</li> <li>6. Patient ne pouvant se soumettre au suivi protocolaire pour des raisons psychologiques, sociales, familiales ou géographiques.</li> <li>7. Autre pathologie sévère ou risquant de s'aggraver en cours de traitement (notamment pathologie cardiaque instable, infarctus du myocarde survenu durant les 6 mois précédant l'inclusion, infection active non contrôlée)</li> <li>8. Autre produit en cours d'expérimentation dans les 4 semaines précédant le début de traitement</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Traitements               | <p><b>A) )<u>Traitement à l'étude</u> :</b></p> <p><b>5-Fluorouracile</b> administré dans le cadre d'un LV5FU2, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX ou FOLFIRI + autre molécule (anticorps,...) etc...</p> <p>La détermination dans un bras ou dans l'autre sera laissée au libre choix du centre investigateur en fonction des habitudes de traitement.</p> <p><b>Bras A</b> : La dose à la première cure sera adaptée en fonction du génotype (polymorphisme de la DPD) et du phénotype (UH2/U) selon l'arbre décisionnel (Boisdron-Celle <i>et al.</i>, 2007). En cas de déficit, pour les cures suivantes les doses seront adaptées en fonction de la pharmacocinétique du 5-FU avec mesure du taux plasmatique de 5-FU (Gamelin <i>et al.</i>, 1998). En l'absence de déficit les doses seront éventuellement adaptées en fonction de la pharmacocinétique du 5-FU avec mesure du taux plasmatique de 5-FU (Gamelin <i>et al.</i>, 1998).</p> <p><b>Bras B</b> : Les doses de 5-Fluorouracile seront administrées à doses standards (<math>mg/m^2</math>). Chez tous ces patients un prélèvement sanguin sera réalisé avant le traitement permettant la recherche</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères d'évaluation</b>            | <p><b>Objectif principal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude Cas-Témoin permettant de montrer l'intérêt d'un dépistage systématique, avant traitement, des patients à risque de toxicité grave aux fluoropyrimidines.</li> </ul> <p><b>Paramètres cliniques de suivi et d'évaluation de la toxicité aux 5-Fluorouracile :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence et sévérité selon cotation NCI</li> <li>- Pourcentage d'arrêts de traitement pour toxicité.</li> <li>- Evolution au cours du temps de l'état général (échelle OMS), du poids.</li> </ul> <p><b>Paramètres biologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paramètres pharmacogénétiques : SNPs du gène de la DPD,</li> <li>- Paramètres phénotypique : évaluation du rapport UH2/U</li> <li>- Paramètres pharmacocinétique : Dosage du 5-Fluorouracile</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Considérations statistiques</b>      | <p>Le paramètre principal de cette étude est le pourcentage de patients atteints de cancer colorectal présentant une toxicité grave immédiate (grade IV) au 5-FU, mettant en jeu le pronostic vital du patient, au cours des deux premières cures. Ce pourcentage est inférieur à 0,6 % pour patients traités au Centre Paul Papin et de 3 % selon la littérature pour les patients traités selon un protocole standard avec une dose rapportée à la surface corporelle (dose en <math>mg/m^2</math> sans adaptation pharmacocinétique). En partant des hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'une diminution de 3 % selon les stratégies standards à 0,6 % grâce aux stratégies d'adaptation en fonction des paramètres pharmacogénétiques et pharmacocinétiques.</li> <li>- D'un risque d'erreur de première espèce <math>\alpha</math> de 1 % de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas.</li> <li>- D'un risque d'erreur de deuxième espèce <math>\beta</math> de 5 % de conclure à l'absence de différence alors qu'elle existe.</li> </ul> <p>Le nombre de sujets nécessaires est 1093 patients par bras plus les 5% de perdus de vue soit 1148 patients par Bras. Soit 2296 au total.</p> <p>Une fois les liens entre les toxicités observées, les mutations et le rapport UH2/U établis et quantifiés, on peut se demander s'il est plus coûteux d'effectuer un dépistage systématique du risque de toxicité même faible (toxicités peu fréquentes) juste avant la première cure ou de traiter ces toxicités une fois la cure effectuée.</p> <p>Pour cela on effectuera une comparaison de l'analyse des coûts de prévention et de l'analyse des coûts de traitements supplémentaires liés à la toxicité.</p> <p>Seront pris en compte :</p> <p>les coûts directs, les coûts indirects, les coûts estimés par les assurances d'un décès (QALYS), les coûts subjectifs .</p> |
| <b>Durée du traitement(par patient)</b> | La chimiothérapie par 5-Fluorouracile sera poursuivie jusqu'à progression de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable, décision de l'investigateur ou refus du patient de poursuivre le traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Calendrier de l'étude</b>            | <p>Date de début de l'étude : Février 2008</p> <p>Date de fin des inclusions : Septembre 2009</p> <p>Fin du suivi : Mars 2010</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## D.II Synopsis de la surveillance

|                                                                                            | <b>Bilan initial</b> |                 | <b>A chaque cycle de 5-FU</b>                         | En cours de Traitement<br>Cure n° |   |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|---|
|                                                                                            | Entre J-30 et J-15   | Entre J-7 et J0 |                                                       | 1                                 | 2 | 3 |
| Signature consentement éclairé n°1                                                         | +                    |                 |                                                       |                                   |   |   |
| Signature consentement éclairé n°2                                                         | +                    |                 |                                                       |                                   |   |   |
| Prélèvement sanguin pour bilan préthérapeutique (DPD)(1 tube hépariné = 5 mL)              | +                    |                 |                                                       |                                   |   |   |
| Prélèvement sanguin pour dosage de 5-FU (1 tube hépariné 5 mL)<br><b>Bras A uniquement</b> |                      |                 | Au moins 1 heure avant la fin de la perfusion de 5-FU |                                   |   |   |
| Vérification des critères d'inclusion - non-inclusion                                      |                      | +               |                                                       |                                   |   |   |
| Examen clinique, signes vitaux, PS (OMS)                                                   |                      | +               | +                                                     | +                                 | + | + |
| NFS plaquettes                                                                             |                      | +               | +                                                     | Selon la surveillance classique   |   |   |
| Bilans hépatique, rénal, ionogramme *                                                      |                      | +               | Tous les 2 cycles                                     | Selon la surveillance classique   |   |   |
| Evaluation des toxicités                                                                   |                      | +               | +                                                     | +                                 | + | + |

\*ASAT/ALAT, bilirubine totale, gamma GT, PAL, LDH, urée, créatinine, albumine, sodium, potassium, protides

## Résumé

Cette thèse traite des méthodes d'estimation non-paramétrique du coût médical et des incidences des événements cliniques qui le gèrent. De telles méthodes d'analyse statistique existent déjà mais elles sont parfois mal employées à cause du biais introduit par les données quand on est en présence de censure, de récurrence des événements d'intérêt et de risques compétitifs. Le choix d'une méthode statistique d'estimation correcte pose souvent problème dans ce contexte. Dans un premier temps, nous avons étudié les méthodes statistiques habituellement utilisées. Aucune de ces méthodes ne présentait le niveau de généralité pour prendre en compte simultanément toutes les situations souvent rencontrées. Dans un second temps, nous avons développé dans un cadre « multi-états » des approches non paramétriques permettant à la fois d'estimer le coût médical et les incidences d'événements qui le génèrent en présence de toutes ces situations. Les propriétés des estimateurs, en termes de biais et comportements asymptotiques ont ensuite été étudiées. Enfin, l'ensemble des méthodes étudiées et développées ont été appliquées à une étude de cas, l'évaluation médico-économique du dépistage pré-thérapeutique des toxicités du 5-fluorouracile mis au point par les équipes de recherche du laboratoire d'Oncopharmacologie et INSERM U892 du Centre Paul Papin d'Angers. Cette étude a montré que le dépistage pré-thérapeutique pourrait permettre de réduire significativement les incidences toxicités majeures et mortelles survenant pendant les deux cycles de traitement par le 5-FU. De plus, le coût supplémentaire que ce dépistage induit pourrait être significativement inférieur au coût des toxicités qu'il permet d'éviter quelque soit le type d'analyse économique considéré.

## Abstract

This thesis deals with non parametric estimation methods of medical cost and of incidences of clinical events that generate it. Such statistical analysis methods already exist but they are sometimes misused due to the bias induced by the data when encountering censorship, recurrence of interest events, and competitive risks. The choice of a correct statistical method of estimation is generally an issue within such a context. In a first part, we have studied the statistical methods that are usually used but none was defined at a sufficient general level to take into account all the classical situations. So, in a second time, we have developed a "multi-state" framework of non parametric approaches allowing to estimate both the medical cost and the incidences of the events that generate it when in presence of all these situations. The properties of the estimators, in terms of bias and asymptotic behavior have been then studied. Finally, all the methods that were studied and developed have been applied to a real case : the medical and economical evaluation of the pre-treatment screening of the toxicities for the 5-fluorouracile that has been set up by the research teams of the Laboratoire d'Oncopharmacologie and INSERM U892 of the Centre Paul Papin d'Angers. This study has showed that this pre-treatment screening could lead to a significant reduction of the major and lethal toxicities which takes place during the first two cycles of the treatment that uses the 5-FU. Moreover, the supplementary cost that it induces could be significantly inferior to the cost of the toxicities that it helps to avoid, whatever type of economical study is considered.

Mots-clés : estimation, multi-états, coût médical, données censurées, cancer colorectal, 5-fluorouracile.