

## Proposition sujet de thèse en biostatistique

**Titre français :** Le biais de temps immortel dans les essais émulés : vers le développement de nouvelles approches statistiques

**Titre anglais :** Investigating immortal time in target trial emulation : toward the development of new statistical approaches

---

**Profil :** mathématiques appliquée/biostatistique

**Laboratoire d'accueil :** Institut Desbrest d'Epidemiologie et de Santé Publique (IDESP), Inserm/Université de Montpellier, UMR U1318, Montpellier

**Encadrement :**

*Directeur :* Caroline Mollevi, ingénieur de recherche, CHU de Montpellier, IDESP, Inserm/Université de Montpellier, UMR U1318

*Co-encadrant :* Maïlis Amico, professeur junior, IDESP, Inserm/Université de Montpellier, UMR U1318

**Financement :** ANR - CPJ Maïlis Amico

**Date de début de thèse :** 1<sup>er</sup> octobre 2025

**Durée :** 3 ans

**Contact :**

Emails : [maïlis.amico@umontpellier.fr](mailto:maïlis.amico@umontpellier.fr), [caroline.mollevi@chu-montpellier.fr](mailto:caroline.mollevi@chu-montpellier.fr)

Téléphone : 04 67 14 90 67 (Maïlis Amico)

**Date limite de candidature :** 30 septembre 2025

---

**Description du projet :**

**Versión française :** Les essais contrôlés randomisés représentent aujourd'hui l'étalon-or lorsqu'il s'agit d'évaluer l'effet causal d'une intervention. Cependant, du fait des contraintes inhérentes à leur mise en place, il n'est parfois pas possible de réaliser ce type d'étude pour des raisons éthiques, financières et/ou pour des questions de temps. Alternativement, les données observationnelles sont de plus en plus utilisées pour évaluer l'effet causal d'interventions, mais présentent un certain nombre de défis majeurs en raison de la présence de différents types de biais. Aussi, afin de pallier ces difficultés, les essais émulés, introduits par Hernán et Robins (2016), proposent un cadre

méthodologique permettant de mimer un essai contrôlé randomisé à partir de données observationnelles et ainsi évaluer l'effet causal d'une intervention.

Lorsqu'un essai émulé porte sur l'analyse de données de survie, il est fréquent d'observer un temps de latence entre l'inclusion dans l'étude et l'initiation de l'intervention. Ce temps, appelé temps immortel, implique que les individus constituant le groupe intervention auront des temps d'évènements plus grands que les individus du groupe contrôle puisqu'ils auront survécu, c'est-à-dire qu'ils auront été « immortels », au moins jusqu'au moment de l'intervention, ce phénomène impliquant un biais dans les données. Une méthode de clonage a été proposée par Hernán et al. (2016) pour remédier à ce problème, mais le biais de temps immortel est une problématique qui n'est pas récente en statistique et pour laquelle d'autres méthodes ont été proposées.

Les objectifs de ce projet de thèse sont dans un premier temps de faire un état des lieux puis une comparaison des méthodes existantes permettant de corriger le biais de temps immortel dans les analyses. Dans un deuxième temps, il s'agira d'adapter les méthodes existantes au contexte des essais émulés et de l'inférence causale et/ou de proposer de nouvelles approches. Enfin, l'objectif sera de collaborer avec le CHU de Montpellier sur un projet d'essai émulé présentant un biais de temps immortel où les méthodes investiguées et développées au cours de la thèse seraient appliquées.

**Mots-clés :** Analyse de survie, essais émulés, inférence causale, biostatistique

**English version :** Randomized controlled trials are the gold standard for assessing the causal effect of an intervention. However, due to the constraints inherent in their implementation, it is sometimes not possible to carry out this type of study for ethical, financial and/or time-related reasons. Alternatively, observational data are increasingly used to assess the causal effect of interventions, but present a number of major challenges due to the presence of different types of bias (reference). In order to overcome these difficulties, Hernán and Robins (2016) propose a methodological framework, named target trial emulation, which consists in mimicking a randomized controlled trial from observational data in order to assess causal effect of an intervention.

When an emulated trial involves the analysis of survival data, it is common to observe a lag time between inclusion and initiation of the intervention. This time, known as immortal time, implies that individuals in the intervention group will have longer event times than those in the control group since they will have survived, i.e. will have been “immortal”, at least up to the time of the intervention. Thus, this phenomenon introduces a bias in the analysis. A cloning approach has been proposed by Hernán et al. (2016) to remedy to this bias, but immortal time is not a recent problem in statistics, and other methods have been proposed in the literature.

The aims of this thesis project are firstly to review and compare existing methods for taking immortal time bias into account in statistical analyses. Secondly, the idea will be to adapt existing methods to the context of emulated trials and causal inference, and/or to develop new statistical approaches. In a third phase, the aim will be to collaborate with Montpellier University Hospital on an emulated trial project featuring an immortal time bias, where the methods investigated and developed during the thesis would be applied.

**Keywords :** Survival analysis, emulated trial, causal inference, biostatistics

**Références :**

Hernán, M.A. and Robins, J.M. (2016). Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *American Journal of Epidemiology*, **183** : 758-764.

Hernán, M.A., Sauer, B.C., Hernández-Díaz, S., Platt, R, and Shrier, I. (2016). Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *Journal of Clinical Epidemiology*, **79** : 70-75.