

Labo de Physique Corpusculaire

Clermont-Ferrand – 24 octobre 2008

Les statistiques
en pratique clinique oncologique

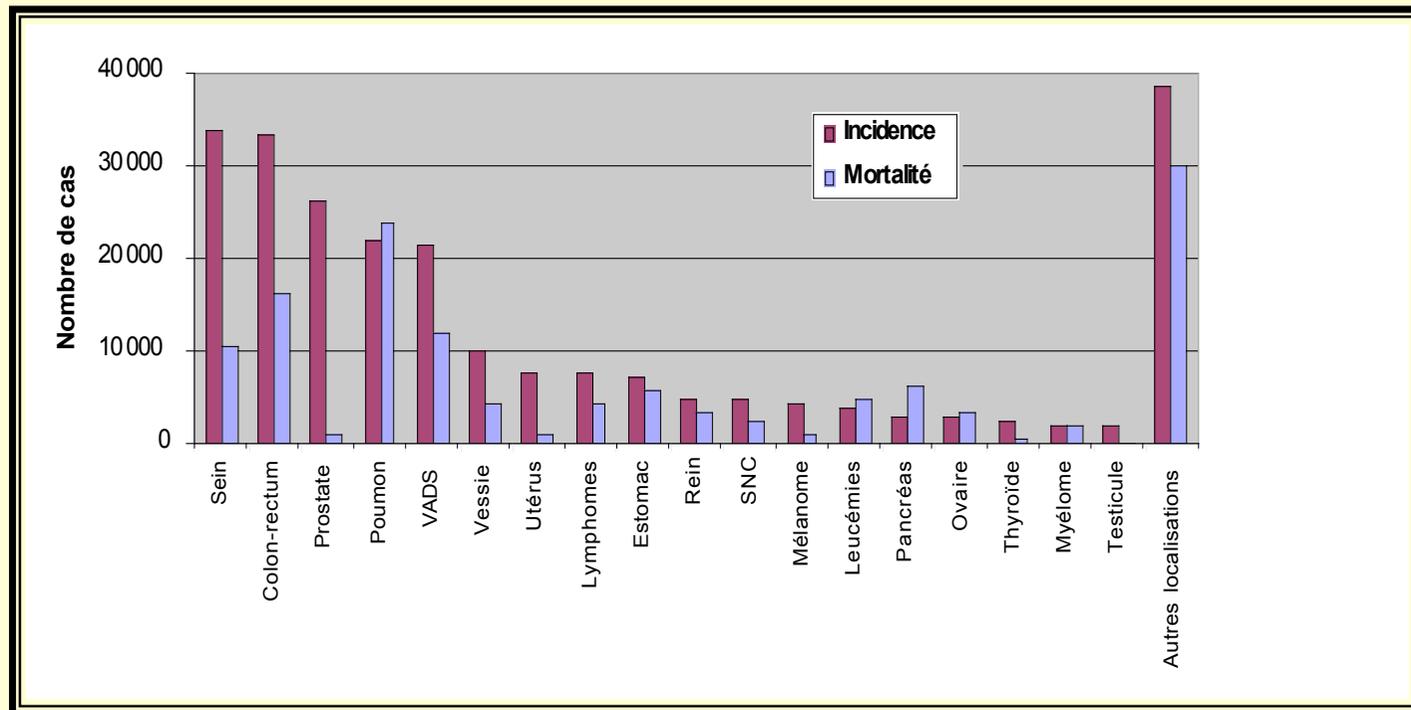
Fabrice Kwiatkowski

Bio-statisticien



La pathologie cancéreuse en France

- Une pathologie très fréquente :
 - ⇒ 240.000 nouveaux cas / an (1995)
- Généralement fatale dans son évolution normale
 - ⇒ 140.000 décès annuels, soit la 2^{ème} cause de mortalité



La cancérologie et les statistiques : les raisons de l'amour...

- La pathologie est multiforme
- Qui parle de guérison ?
 - L'objectif thérapeutique est complexe
 - les toxicités des thérapies sont réelles
 - impossibilité de tester sur des populations saines
 - l'efficacité est difficile parfois à objectiver
- ⇒ Nécessité de développer des méthodes d'investigation rigoureuses et de trouver des indicateurs fiables
 - pour recenser et classer les formes de la maladie
 - pour rechercher les facteurs pronostiques
 - pour adapter les thérapeutiques à ces diverses formes

Plan de visite

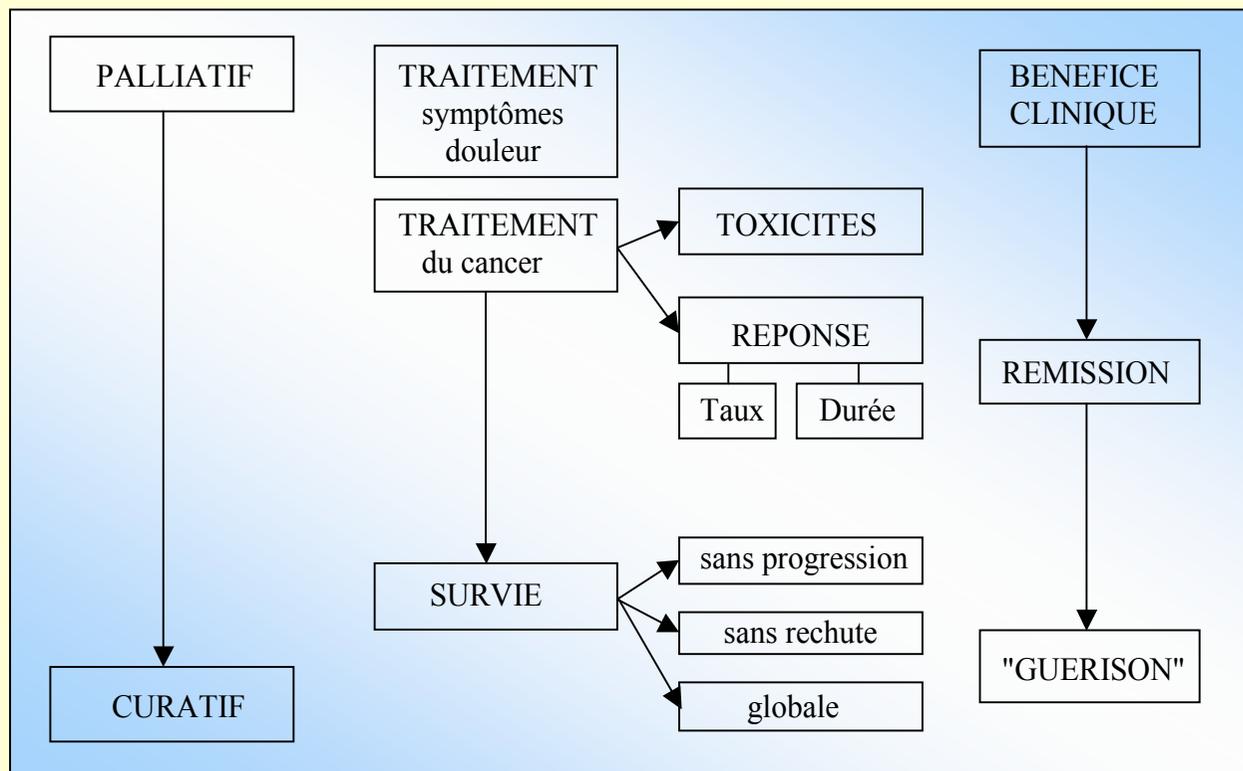
- Les statistiques : incontournables ?
- L'informatique et les stats : plus qu'une histoire de bits...
- La trousse à outils du statisticien
- L'épidémiologie fait un tabac en cancérologie
- Les études rétrospectives
- Méthodologie(s) des études prospectives
- Les méta-analyses
- La modélisation

Les statistiques : incontournables ?

- C'est l'habitude ou l'exception qui fait la règle ?
 - L'effet de la pénicilline n'a jamais été validée grâce à une méthodologie standard, donc :
 - la pénicilline n'a pas d'effet antibiotique avéré ?
 - On peut dans certains cas se passer des statistiques ?
 - Dans une étude rétrospective, 3% des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique étaient vivantes après 10 ans "sans traitement" : le diagnostic était donc faux ?
- Des domaines de prédilection
- Le niveau de preuve : *the evidence based medicine*
 - Que faut-il prouver ? Quel est l'objectif ?
 - Comment faut-il le prouver ?

Quel objectif rechercher ?

⇒ Contrairement à certaines pathologies, l'objectif de la prise en charge en cancérologie est variable :



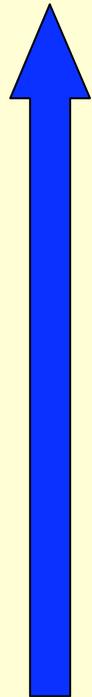
⇒ hiérarchie des objectifs

⇒ fixer le bénéfice minimum cliniquement pertinent...

⇒ coûts

Les moyens de la preuve

- Une hiérarchie savamment ordonnée^(*) :



- Les essais randomisés avec bras contrôle pour lesquels la limite basse de l'intervalle de confiance de l'effet du traitement dépasse le bénéfice minimum cliniquement intéressant.
- Les méta-analyses pour lesquelles la limite basse de l'intervalle de confiance de l'effet du traitement dépasse le bénéfice minimum cliniquement intéressant.
- Les essais randomisés avec bras contrôle et/ou les méta-analyses pour lesquels la limite basse de l'intervalle de confiance de l'effet du traitement ne dépasse pas le bénéfice minimum cliniquement intéressant.
- Les comparaisons de cohortes contemporaines ayant reçu des traitements différents.
- Les comparaisons de cohortes non contemporaines
- Les études de cas et les avis d'experts ne s'appuyant pas sur les niveaux précédents

(*) Guyatt G et al. Evidence-Based Medicine : a new approach to teaching the practice of medicine
JAMA 1992 ; 268(17) : 2420-5

Jamais sans mon PC...



Sans l'avènement de l'informatique, aucune recherche statistique d'importance ne saurait aboutir !

Ceci est particulièrement vrai pour la recherche clinique.

- Pour le recueil et le contrôle des données
- Pour sa mémoire désormais sans limite
- Pour ses possibilités de calculs (statistiques)
- Pour la présentation des résultats
- Pour son interactivité et sa convivialité



Sans oublier les virus...

...enfin, presque !

La trousse à outils du statisticien

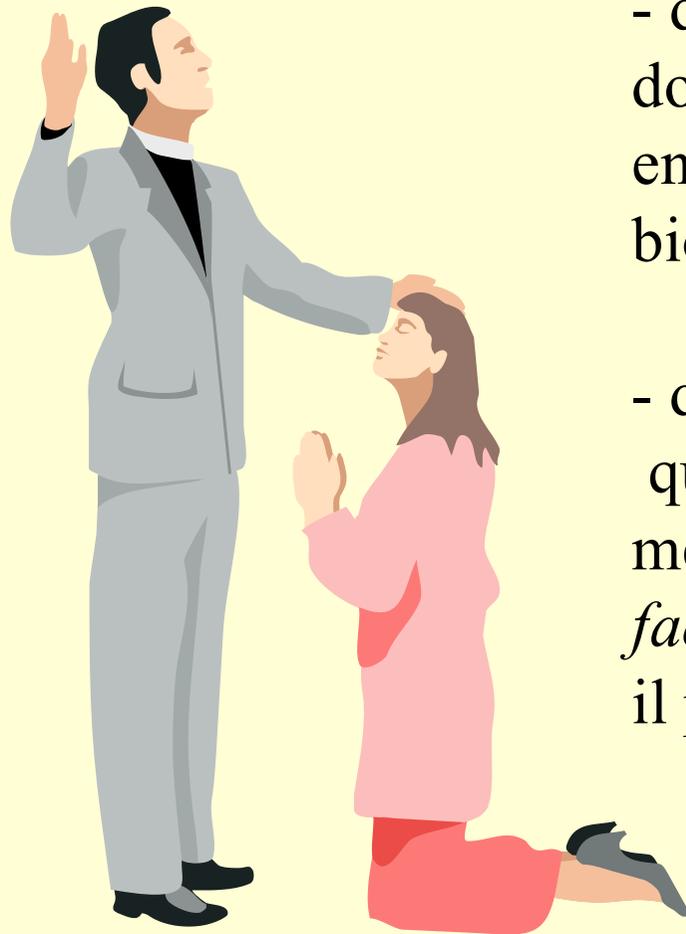
Je ne parlerai pas...



- de saint Gauss, saint Schwartz...
- du catalogue de proc. SAS
- des référentiels (a)variés,
- des guides de bonnes pratiques
- des recommandations européennes
- des textes réglementaires (Huriet, AFSAPS, CNIL...)

La trousse à outils du statisticien

Je ne parlerai pas...



- de l'infinie compréhension dont doit faire preuve le statisticien envers le chercheur médecin ou biologiste,

- de sa vocation humaniste et sa quête désintéressée du savoir... mesurées à l'aune de l'*impact-factor* des revues dans lesquelles il permet de publier...

La trousse à outils du statisticien

Mais je parlerai de sa batterie de tests...

<u>Nbre de variables quantitatives</u>	<u>tests paramétriques</u>	<u>tests non paramétriques</u>
0	test du Chi? éventuellement (si ddl = 1) : <ul style="list-style-type: none">- correction de continuité de Yates- test exact de Fisher- calcul de risques relatifs et d'odds-ratio	
1	<ul style="list-style-type: none">- si 2 classes :<ul style="list-style-type: none">* test t si au moins 1 $N_i \leq 30$* test de l'écart-réduit si $N_i > 30$ (N_i : effectif de la ième classe)- si 3 classes et plus :<ul style="list-style-type: none">* ANOVA (analyse de la variance)* pourcentage d'accroissement moyen* intervalle de confiance des moyennes à 95 %	test U de Mann et Whitney test W de Wilcoxon test H de Kruskal et Wallis test H de Kruskal et Wallis
2	coefficient de corrélation droite de régression pourcentage d'accroissement moyen régression polynomiale	coefficient de corrélation des rangs de Spearman



Test apparié
ou non
apparié ?



La trousse à outils du statisticien

Et aussi des modèles multifactoriels :

- Modèle de COX avec les données de survie
- Régression logistique avec une variable principale dichotomique (réponse oui/non)
- MANOVA = *multiple analysis of variance* pour étudier la relation entre une variable principale quantitative et d'autres qualitatives
- Régression linéaire multiple pour un ensemble de variables uniquement quantitatives
- Analyse factorielle des correspondances (AFC) ou analyse factorielle en composantes principales (ACP) pour des données uniquement qualitatives
- Clustering – analyses hiérarchiques (en génétique)

Modèles multivariés

- Permettent de dégager l'influence propre à chaque variable et donc de classer les variables par ordre d'importance
- Ne statuent pas sur l'indépendance des variables
- Sont soumis à des hypothèses de départ parfois contraignantes

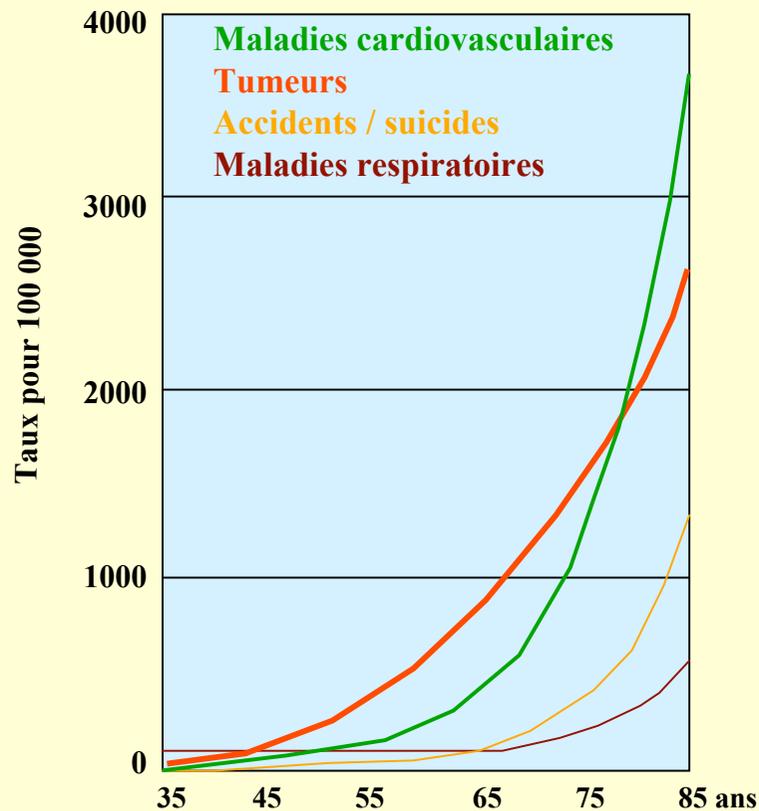
L'épidémiologie

- Sa finalité consiste à :
 - mettre en évidence les facteurs de risque d'une pathologie
 - dégager les grandes tendances évolutives
 - de fournir des indicateurs de Santé Publique
- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Brit Med J* 1950 ; 2 : 739-748

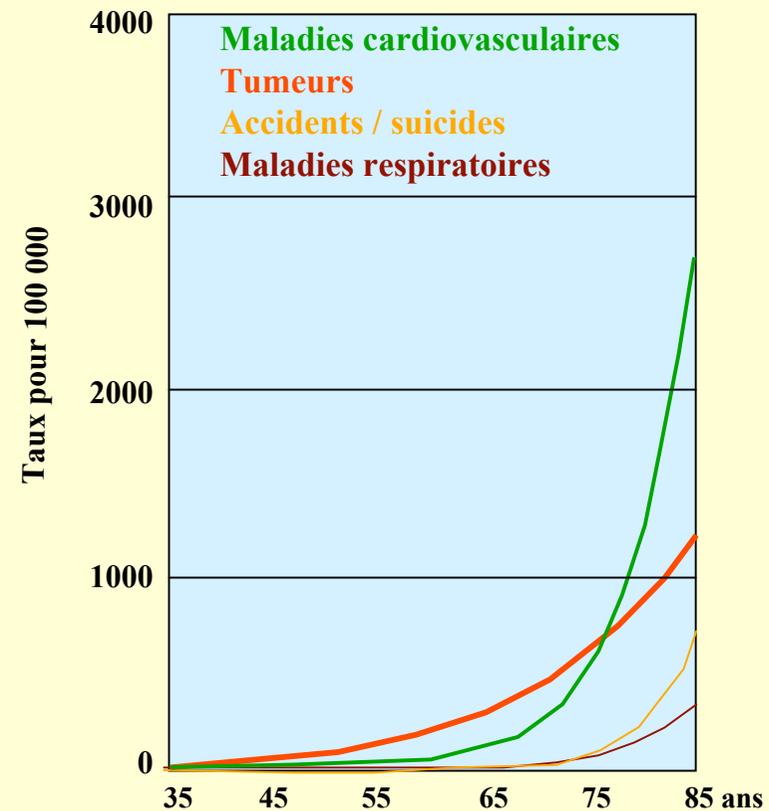


Augmentation de la mortalité selon l'âge et la cause (France - 2003)

Hommes

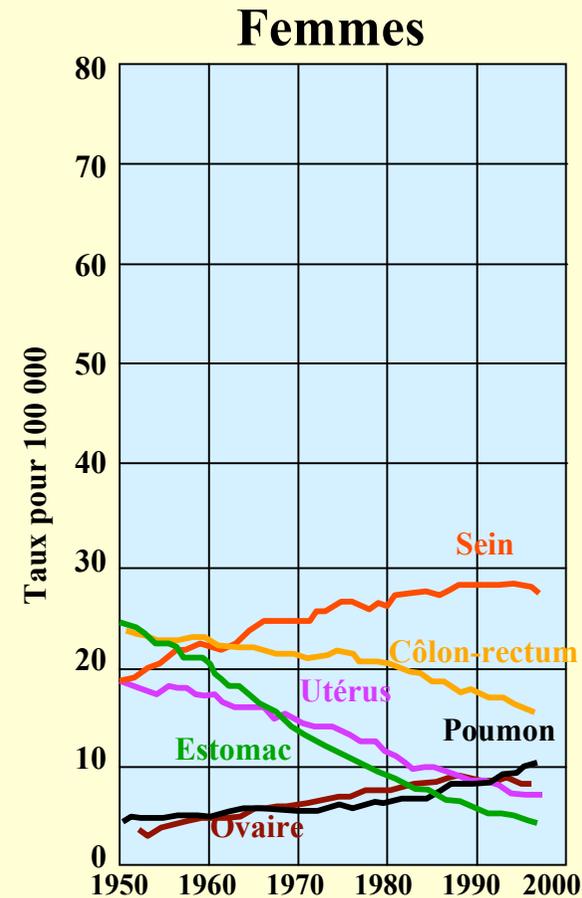
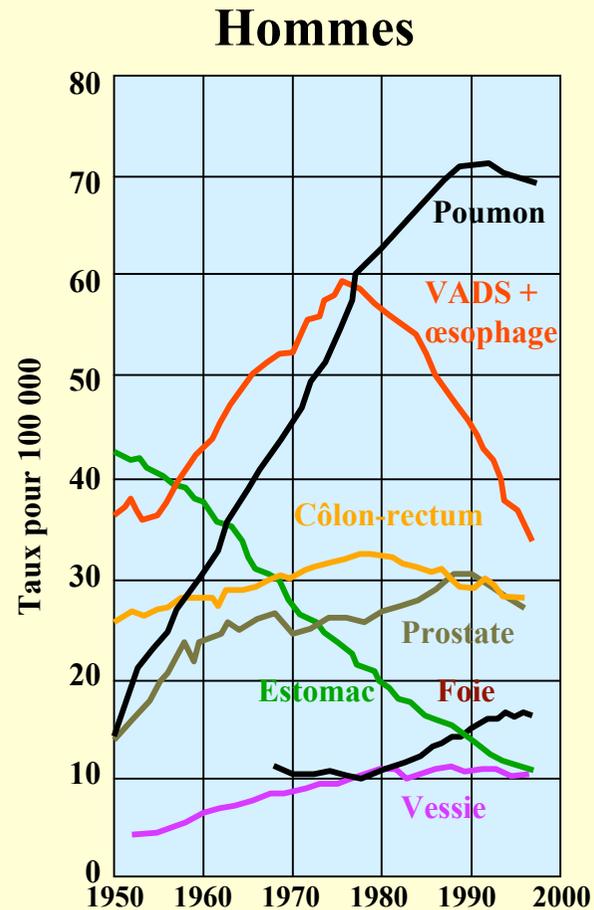


Femmes



Hill C et Doyon F, fréquence des cancers en France, *bull cancer*, 2003 ; 90(3) : 207-13

Mortalité française annuelle associée aux principales localisations cancéreuses



Hill C et Doyon F, fréquence des cancers en France, *bull cancer*, 2003 ; 90(3) : 207-13

L'alcool, le tabac...

- Tabac : risque accru pour les cancers bronchiques (8/10), ORL (7/10), vessie (4/10), rein, pancréas (3/10), col utérin
- Alcool : VADS (8/10), ORL, œsophage, foie (6/10) et sein
- Café : cancer du rein, pancréas ? (serait protecteur à faible dose mais risque multiplié par 2 à haute dose)

Plus de cancers du sein suite au travail posté ?

- RR = 1.14 / 1.6 pour les personnes éveillées la nuit / travailleuses postées ¹
 - augmentation avec le nombre d'années concernées
 - tendance à l'augmentation du risque si chambre "claire"
- RR = 1.08 / 1.08 / 1.36 pour les infirmières postées depuis < 15 ans, < 30 ans et > 30 ans ²
- RR = 1.5 / 1.7 si travail posté > 6 mois / > 6 ans ³

¹ Davis S et al., *J Natl Cancer Inst*, 2001 ; 93(20) : 1557-62

² Schernhammer et al., *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(20) : 1563-8

³ Hansen J, *Epidemiology*, 2001 ; 12 : 74-7

Incidence des cancers chez les pilotes de ligne (*)

- ↗ incidence des cancers de la peau : $RR = 2.3$
- ↗ avec le nombre d'années de vol
- Pas de lien trouvé avec l'exposition aux radiations cosmiques
- ↗ du risque de cancer de la prostate

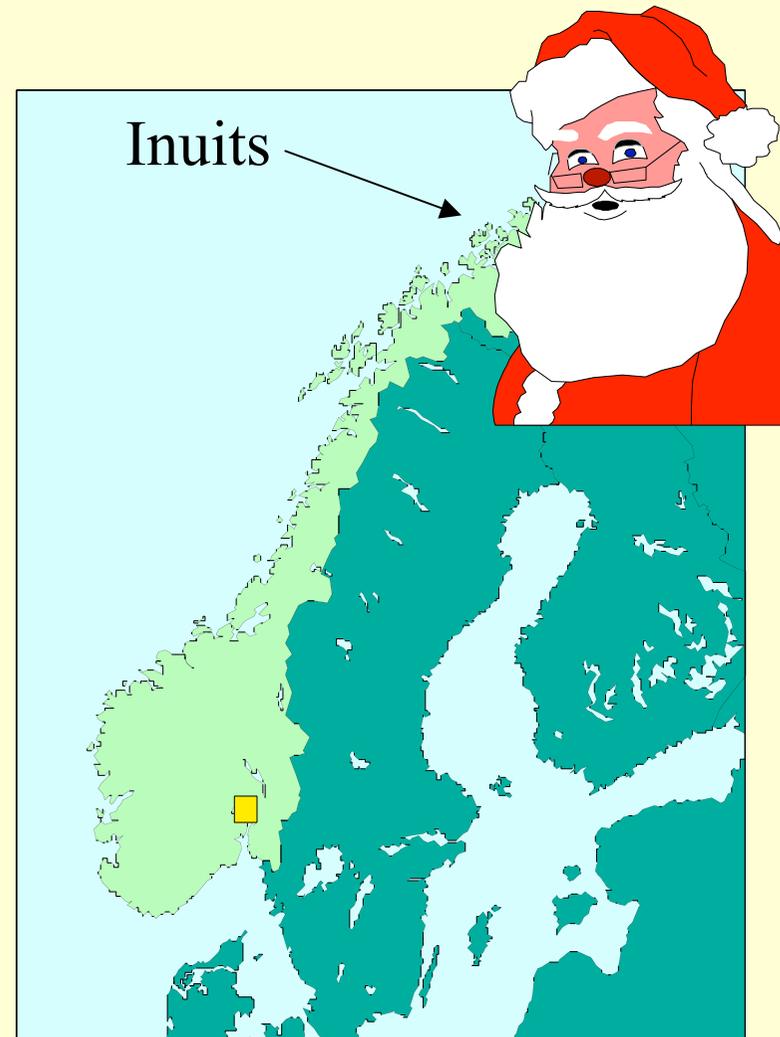
(*) Pukkala E et al., cancer incidence among 10.211 airline pilots : a Nordic study, *Aviat Space Environ Med*, 2003, 74(7) : 699-706

Les registres nationaux

- Grand retard de la France en ce domaine par rapport aux pays nordiques.
- Quelques registres partiels du cancer : celui du Doubs, du Bas-Rhin... Le groupe Thyroïde-Auvergne (Pr Thieblot) n'a pu en devenir un du fait de la non exhaustivité du recueil.
- Possibilité de faire des découvertes similaires grâce au suivi de cohorte (ex. MGEN).

Nombre de sujets nécessaires

- Minimum : plusieurs milliers de sujets pour l'épidémiologie et > 5 pour des expérimentations.
- Ex. Pukkala en Norvège :
 - Les Inuits qui ne présentent quasiment pas de cancers alors qu'ils fument et boivent beaucoup, sans compter qu'ils ont de multiples partenaires sexuels !!!
 - Une autre population vivant dans le grand Nord ne peut être étudiée... Du fait de sa sous-représentation...



Les études rétrospectives

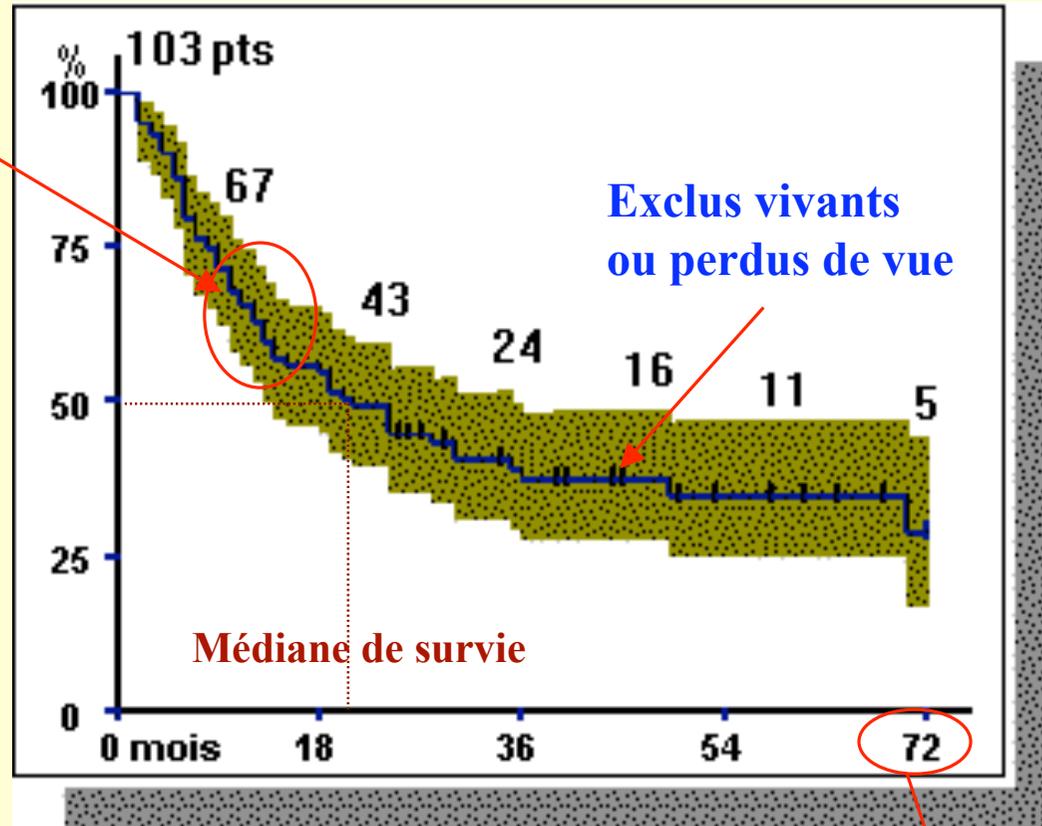
- Rarement probantes car impossibilité d'écartier toute source de biais
- Problème des données manquantes
- Analyses statistiques souvent délicates
 - du fait des très nombreuses variables prises en compte
 - en raison de l'évolution des prises en charge
 - les attitudes thérapeutiques (conscientes ou non) sont généralement retrouvées.
- Permettent de faire un état des lieux (évaluation)
- Etude des facteurs pronostiques et/ou prédictifs
- Intérêt pour étayer de nouvelles pistes de recherche !

Les analyses de survie

- Deux méthodes de calcul
 - Kaplan-Meier
 - Actuarielle
- Une représentation très efficace
- Des tests simples pour les comparaisons

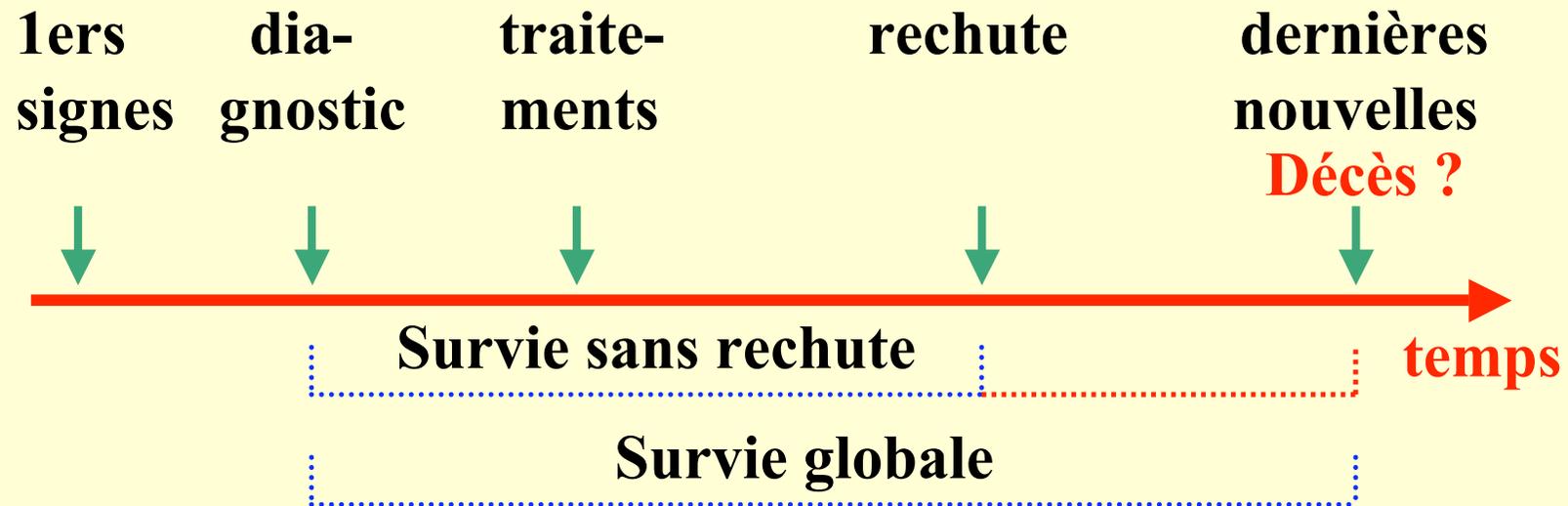
Les courbes de survie

Intervalles de confiance plus étroits au départ
=> Fin de courbes moins significative !



Attention aux échelles !

Qu'appelle-t-on SURVIE ?



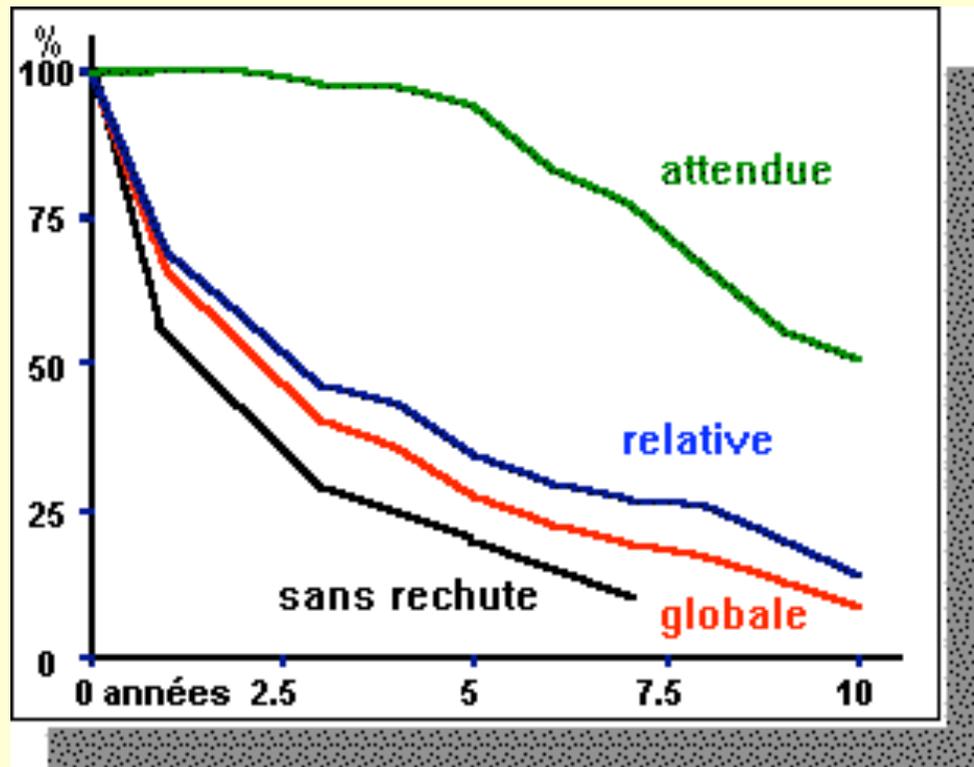
Un délai censuré : la fin n'est pas toujours connue !

- Date de début
 - diagnostic
 - début ou fin des traitements
 - date de stabilisation de la maladie
- Date de fin :
 - progression  survie sans prog.
 - rechute  survie sans rechute
 - décès  survie globale
 - date des dernières nouvelles ou du point

Autres types de survie "globale"

- La survie dégagée des autres causes de mortalité | **Kaplan-Meier possible**
- La survie attendue (espérance de vie) | **Méthode actuarielle seulement**
- La survie relative

Etude de 276 cancers de la prostate



(méthode actuarielle)

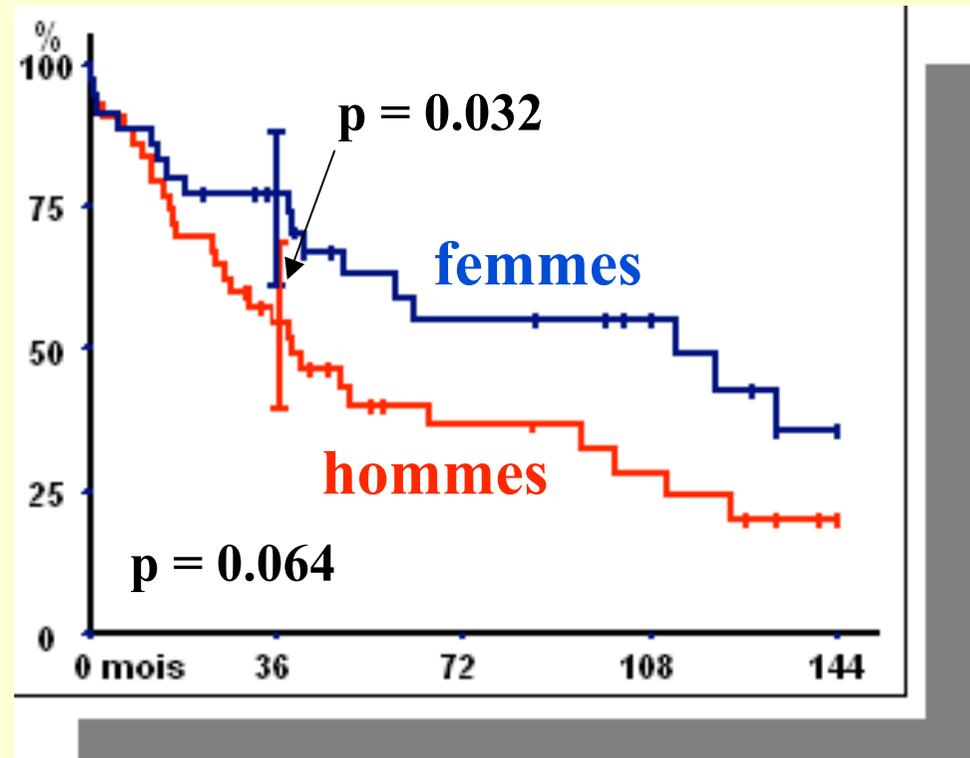
Les perdus de vue

- Patients dont on est sans nouvelle
 - le délai est fonction de la périodicité de suivi
- Taux habituel $< 5\%$
- Attention à leur répartition selon les caractères étudiés (aléatoire ?)
- Peuvent être inclus dans les études de survie jusqu'à leur date de dernières nouvelles

Comparer plusieurs courbes

- Les tests statuent sur l'hypothèse d'égalité des courbes :
 - quand on compare 3 courbes, un test significatif ne veut pas dire que les courbes sont différentes deux à deux.
- Quand les courbes se croisent, les tests perdent en puissance :
 - on peut comparer localement les courbes
 - l'interprétation est plus délicate

Survie des astrocytomes de bas grade



⇒ Vue l'aspect des courbes, on peut conclure ici à un manque probable de puissance !

Les études prospectives

- ⇒ Une méthodologie très contraignante indispensable avant qu'un médicament n'obtienne l'AMM.
- Préliminaire : études biologiques sur tissus et sur modèle animal.
 - La phase I, pendant laquelle on cherche à déterminer la dose tolérable d'un médicament, c'est à dire celle pour laquelle la toxicité sera acceptable. C'est aussi le moment d'une première étude des paramètres pharmacologiques.
 - La phase II : elle permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement selon différents schémas d'administration, de préciser les toxicités et les paramètres pharmacologiques.
 - La phase III a pour but de comparer le nouveau traitement à un traitement de référence, ou, à défaut, à un placebo.
 - La phase IV concerne le médicament en situation usuelle de traitement (une fois commercialisé), s'intéressant parfois de nouveau à l'efficacité ou, plus souvent, aux effets tardifs, rares ou indésirables.

En cancérologie, quel critère choisir ?

- Cela dépend du type d'essai :
 - étude rétrospective : se référer à la littérature, mais tous les types de survie peuvent être étudiés
 - Phase II : la survie est généralement un facteur secondaire, vu qu'on juge l'efficacité d'un médicament sur le taux de réponse
 - Phase III : la survie est souvent le critère de jugement principal
- Cela dépend aussi de la pathologie
 - si elle est très grave, le décès est le critère de choix, mais la survie sans progression est aussi informative si on compare 2 traitements.
 - si elle permet des rémissions de longues durées, la survie sans rechute (ou sans métastases).
- On privilégiera les critères les plus objectifs

Méthodologie particulière

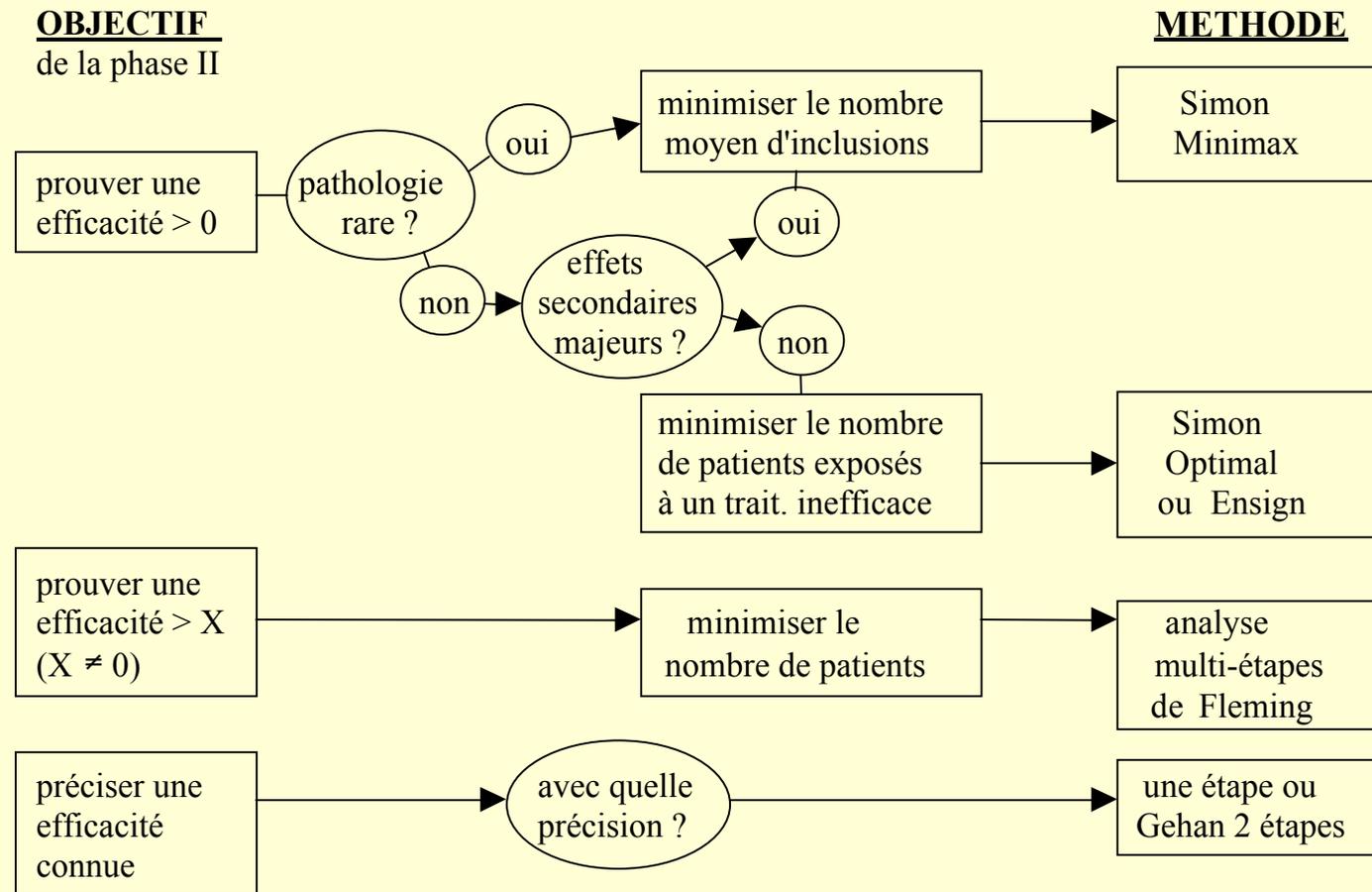
- Définition très précise de l'objectif primaire et des objectifs secondaires : **un essai = une question posée**
- Détermination du nombre de sujets nécessaires à partir d'hypothèses réalistes ($\alpha = 5\%$, $\beta \leq 20\%$)
- La randomisation : seul le tirage au sort permet d'inférer une conclusion : toutes choses étant égales par ailleurs.
- La stratification : tirage au sort effectué après observation des critères pronostiques majeurs afin de s'assurer de la répartition de ces critères dans chaque strate :
 - diminution de la variabilité globale
 - analyse par strates possible

Les analyses intermédiaires

- Doivent être prévues avant le démarrage de l'essai.
- Augmentent le risque de 1^{ère} espèce !

nombre d'analyses	risque global d'erreur	seuil à utiliser (unilatéral)	seuil à utiliser (bilatéral)	ϵ_α (IC-95%)
1	0.05	0.0500	0.0500	1.96
2	0.08	0.0303	0.0249	2.25
3	0.11	0.0231	0.0221	2.30
4	0.13	0.0193	0.0182	2.37
5	0.15	0.0169	0.0158	2.43
6	0.16	0.0152	0.0142	2.47
7	0.17	0.0140	0.0130	2.50
8	0.18	0.0130	0.0120	2.53
9	0.19	0.0124	0.0110	2.55
10	0.20	0.0116	0.0106	2.56
15	0.22	0.0090	0.0081	2.70
20	0.25	0.0079	0.0070	2.80

choix du plan expérimental en fonction des objectifs de la phase II

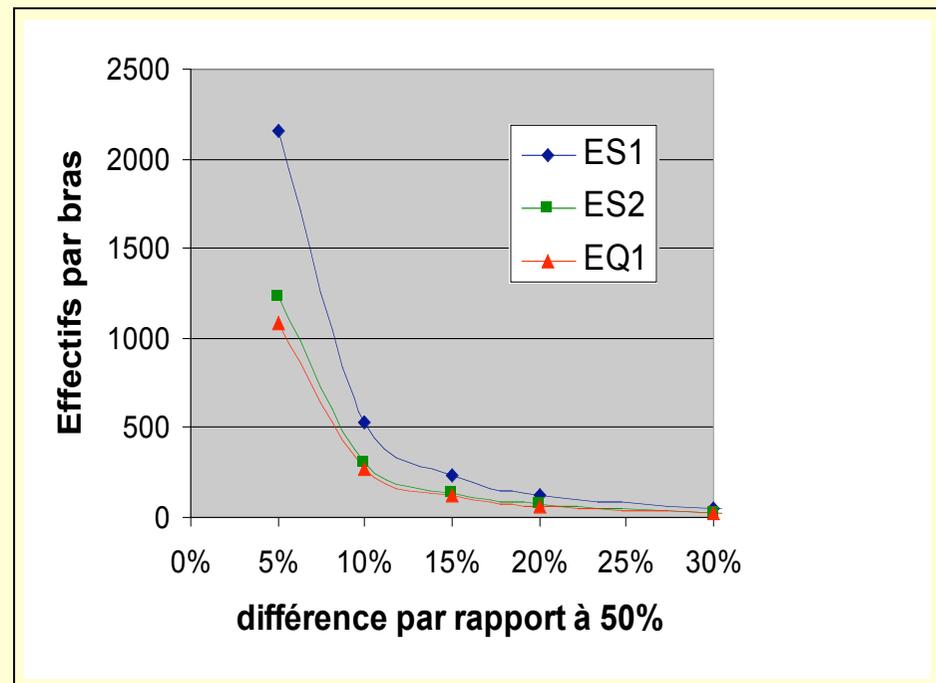


Essais de phase III

- Absence d'insu (*open-label*) : le médecin et le patient connaissent le traitement prodigué.
- Simple aveugle (*simple blind*) : contrairement au médecin, le patient ne connaît pas le médicament qui lui a été affecté. Il ne peut pas le deviner non plus du fait de son mode de délivrance ou en raison d'une prise en charge différente.
- Double aveugle (*double blind*) : ni le médecin, ni le patient ne peuvent deviner quel médicament a été attribué.

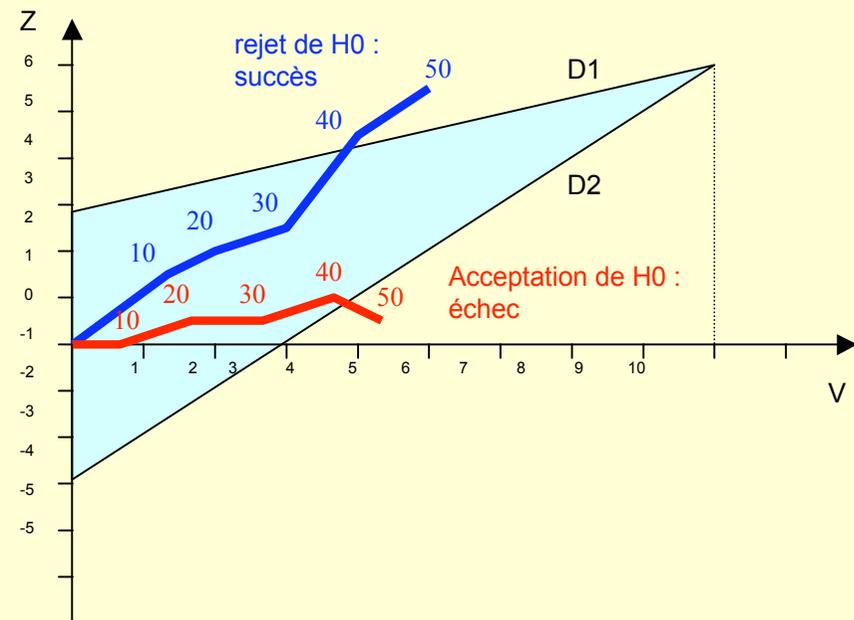
Nombre de sujets nécessaires

- ES1 : essai explicatif uni-latéral (de supériorité), $\alpha = 0.05$ et $\beta = 0.05$
- ES2 : idem avec $\alpha = 0.05$ mais $\beta = 0.20$
- EQ1 : essai pragmatique (de non-infériorité), $\gamma = 0.01$



Le test triangulaire groupé

- Il prévoit une succession d'analyses intermédiaires afin de minimiser les inclusion en cas de réussite ou d'échec précoce.
- Par exemple, deux cas de figure, l'un très favorable aboutissant à une efficacité manifestement supérieure au taux de 20% prévu et un autre aux résultats médiocres.
- Test de Brian & Day pour tester simultanément la réponse et la toxicité d'un traitement.



Présentation des résultats d'une phase III

- Contrôle du bon déroulement de l'étude (analyse des exclus après randomisation, des erreurs d'affectation, de la compliance...)
- Equilibre général des facteurs pronostiques par bras
- Analyses en "intention de traiter" (ITT) mais aussi en per-protocole (PP)
 - sur la population globale
 - par strates (si stratification réalisée lors de la randomisation) et ajustement sur ceux-ci
- Etude des facteurs pronostiques
- Discussion des résultats
- Publication des principales conclusions

Conclusion d'un essai de phase III

- Le médicament a un profil de tolérance acceptable et "gérable".
- Il est efficace.
- Son efficacité est supérieure (ou égale) à celle de la "précédente" référence en la matière.

Les essais de phase IV

- Rares en cancérologie du fait de la survie réduite
- Quelques études dans le cancer du sein :
 - cancer de l'endomètre suite aux traitements hormonaux
 - toxicités cardiaques suites aux anthracyclines et à l'herceptin
 - Ce sont les patients avec des ATCD cardio-vasculaires qui sont le plus pénalisés par ce type de toxicité
 - Un résultat peu connu : la toxicité cardiaque ne diminue pas avec l'ancienneté du traitement aux anthracyclines. C'est même le contraire.

Les méta-analyses

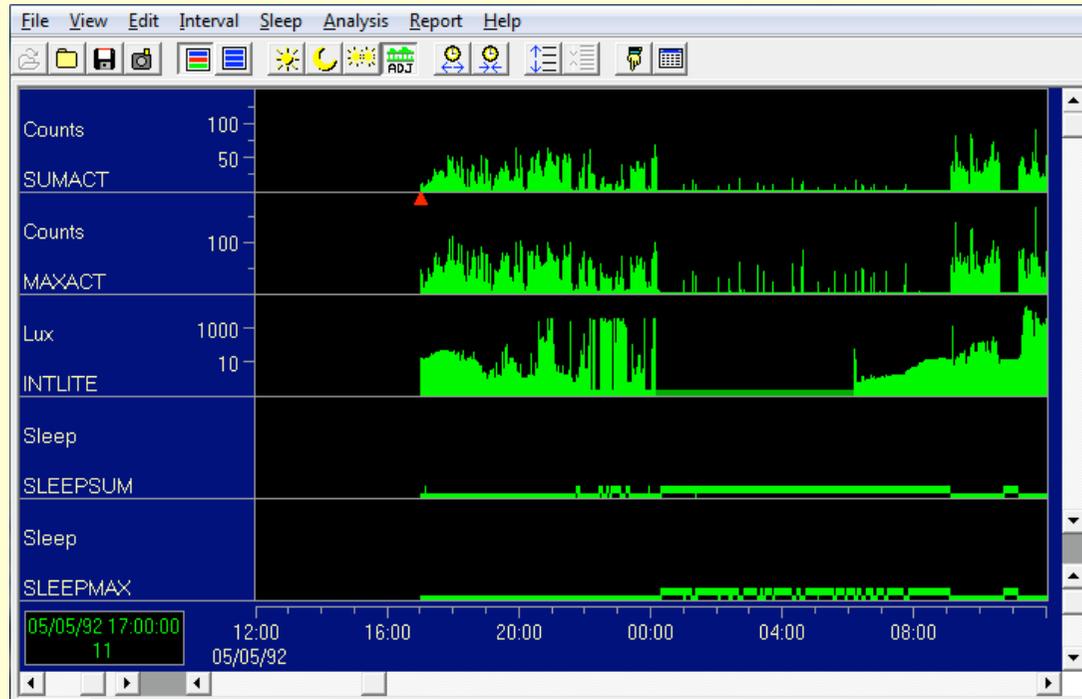
- En cancérologie, une méta-analyse permet, grâce à l'utilisation de techniques statistiques particulières, la synthèse des essais thérapeutiques randomisés publiés portant sur des questions similaires.
- Elle a pour but de **déterminer le sens et l'importance de l'effet d'un traitement** relativement à un autre (ou à l'absence de traitement), quand les essais existants ne permettent pas de conclure ou ont des résultats contradictoires.

Autres domaines étudiés

D'autres domaines intéressent le statisticien et demandent éventuellement des développements particuliers :

- La chronobiologie
- La génétique
- La psychologie

La chronobiologie



Etude des rythmes

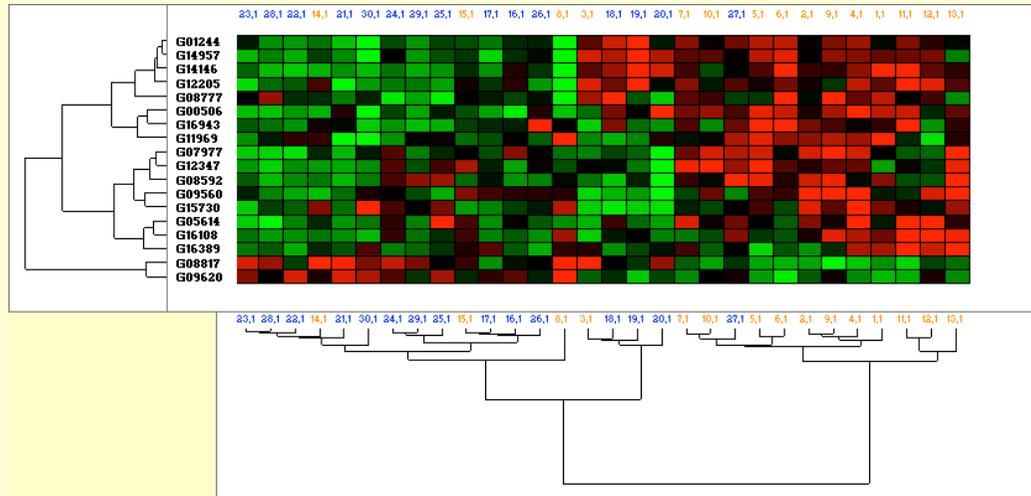
Car la rythmicité biologique (amplitude, phase, moyenne...) est un facteur pronostique.

* Nécessite des mesures particulières.

Statistiques longitudinales :

- Décomposées de Fourier
- Auto-corrélations
- Cosinor

La génétique



Difficulté méthodologique

Effectifs souvent réduits
mais nbre de paramètres
énorme ($\approx 50\ 000$ gènes)
=> Risque très élevé de
trouver des corrélations uni-
quement dues au hasard !

Statistiques exploratoires :

- multiplication des tests
- analyses en cluster (hiérarchique)
- beaucoup de développements spécifiques mais peu probants
- très pratique pour publier avec un fort *impact-factor*...

Les études psychologiques

- Assez nombreuses en particulier en liaison avec les études de qualité de vie
- Tests standards quand les questionnaires existent
- Compétences plus pointues quand il s'agit de créer un nouveau questionnaire ou de valider la traduction d'un questionnaire étranger
- Exemples :
 - Etudier l'impact de la consultation d'oncogénétique sur le comportement des sujets à risque génétique.
 - Validation d'un questionnaire de qualité de vie américain en situation palliative

Modélisation

Paramétrage des calculs

Nombre d'itérations pour le calcul : Lancer

Nombre de personnes au départ : (100, 500, 1 000, 10 000...)

Nb d'années à couvrir / par tranche de : (100, 500, 1 000...)/ (10, 20, 50, 100...)

Nombre d'années à conserver sur les graphiques : (100, 500, 1 000...) ex. les 1 000 dernières années sur le graphique.

Courbe de mortalité de type : Développé Sous-développé Primitif

Fécondité moyenne par femme née : (1.3, 1.4, ..., 5) 2.1 permet le renouvellement de la population (2.62 si ss-dévelop.)

Polygamie permise ? Oui si coché

CARACTERISTIQUES DES GENES

Nombre de gènes concernés : (0, 1, ..., 10) Ils seront aléatoirement distribués au départ.

Type de gènes : (à faire) Dominant(s) Récessif(s) Moitié/moitié

Fréquence initiale (en %) de ces gènes : (0. 20 %)

% d'augmentation de la fécondité

- Pourcentage : (0.5, 1, ..., 20) à mettre en rapport au risque std d'avortement de 20% (COSA).

- X fois par gène muté ? Oui si coché

- A partir de combien de gènes ?

Paramétrage du risque de cancer

- Risque de cancer (en %) : (0, 1, ..., 90) En France, tout confondu, il est autour de 10% pour le K-Sein.

- X fois par gène muté ? Oui si coché

- A partir de combien de gènes ? (minimum 1 pour un gène comme BRCA1 et davantage pour des combinaisons)

- Sexes concernés par le risque : Hommes Femmes

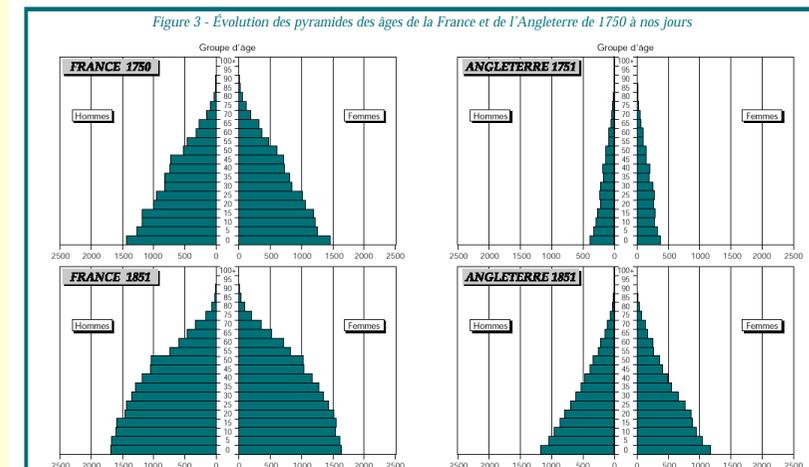
- Pic d'âge de survenue : (30, 40, 50...) On considère un écart-type autour de ce pic de 5 ans et que le décès suit en moyenne dans les 5 ans.

- Précocité par gène muté en + : ans

- Précocité progressive par gène : Oui si coché (dans ce cas, on distribue la précocité ainsi : avec 5 gènes et si précocité = 3 ans : respectiv. -6 ans, -3 ans, 0, +3, +6 pour les gènes 1, 2, 3, 4 et 5.

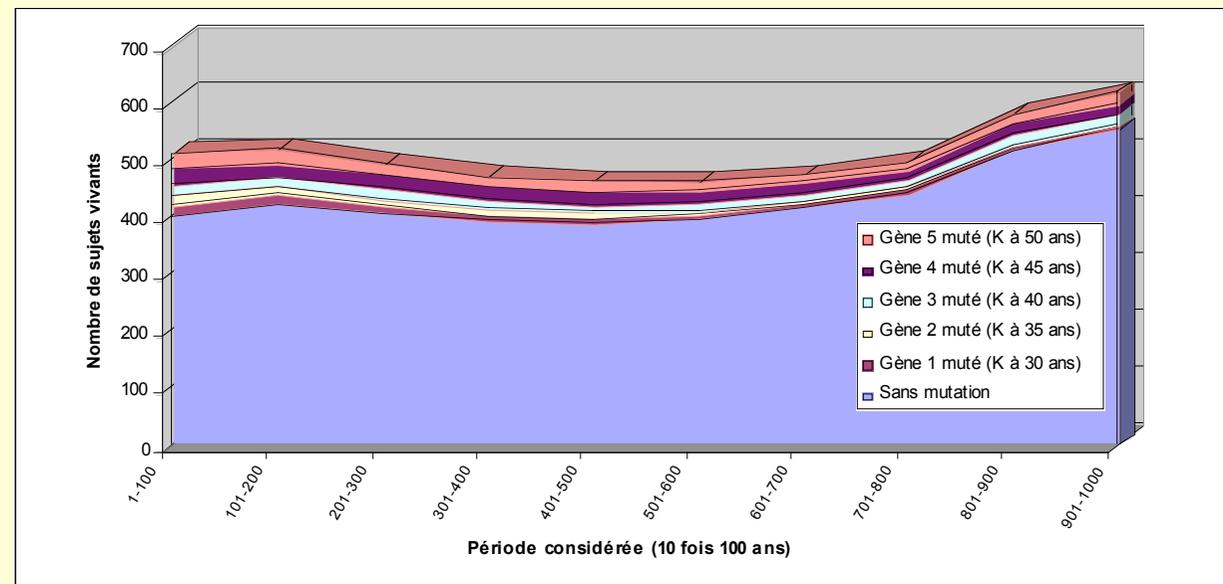
Difficulté méthodologique

- Connaître les paramètres pertinents.
- Trouver des données historiques adéquates.
- Modéliser ces données.



Impact de mutations favorisant le cancer du sein sur 1000 ans

- Introduction dans une population fictive de 500 femmes (de 20 ans) de 5 gènes aléatoirement répartis (5% chacun) et provoquant préférentiellement un cancer autour de 5 tranches de 5 ans dans un contexte de pyramide des âge « primitive ».
- Méthode de Monté-Carlo

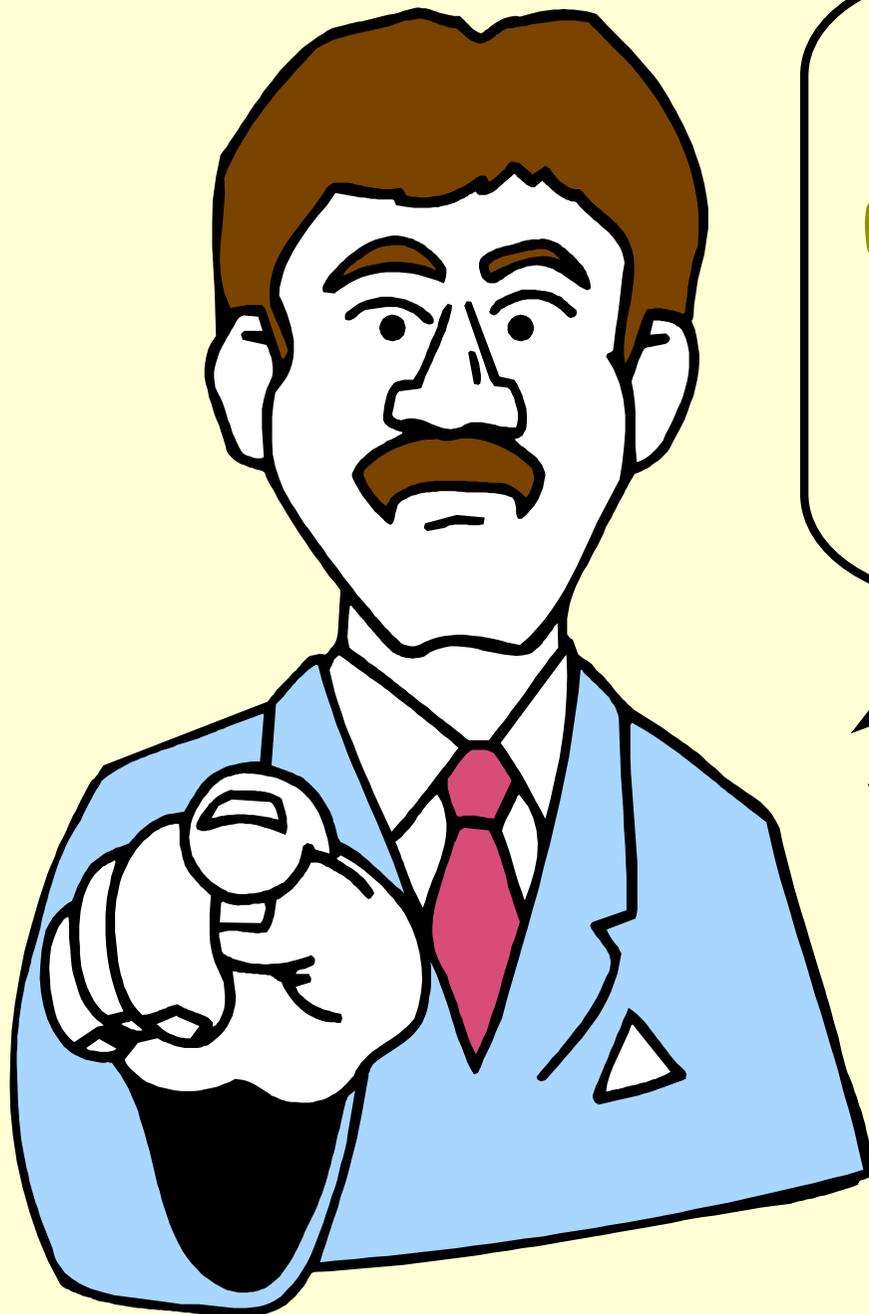


Résultats de la modélisation

- Comme on pouvait s'y attendre, les gènes à effet précoce disparaissent... précocement...
- Sauf s'ils sont compensés par une augmentation de la fertilité !
 - Les gènes agissant après la ménopause sont sans effet.
 - Après vérification dans notre BDD de sujets à risque, les personnes mutées BRCA1/BRCA2 ont sensiblement plus d'enfants que les autres !
- Les cancers actuellement considérés liés à la ménopause ne surviennent peut-être à ce moment qu'en raison de la sélection naturelle...

Conclusion

- Aujourd'hui, le statisticien s'occupe plus de méthodologie que de statistique car :
 - Les logiciels de statistique permettent au chercheur d'effectuer presque seul tous ses calculs.
 - La méthodologie des essais est de plus en plus contraignante et demande des compétences spéciales.
- Quand consulter le statisticien ?
 - Au démarrage des études, pour s'assurer qu'elles ont toutes les chances de conclure.
 - Dans l'organisation de la gestion des données
 - À la fin, pour valider les calculs et les conclusions.
 - Quand il est là...



Je ne dirai pas
un mot de plus !
La parole est
à...

Vous !