

Approches multidimensionnelles pour l'analyse de la relation toxicité-efficacité d'un traitement pour le cancer de l'estomac

Application dans le cadre d'une méta-analyse

*Mounia Abouloussoud**, Lucile Awad*, Mireille Gettler Summa**, Brigitte Le Roux****

* Sanofi Aventis – Antony - France

** CEREMADE – Université Paris Dauphine - Paris -France

*** MAP5 – Université Paris Descartes -Paris- France

Résumé: Les relations différentielles entre toxicité et efficacité sont étudiées pour deux chimiothérapies dans des essais cliniques randomisés, par des analyses exploratoires multidimensionnelles suivies d'une méta-analyse pour valider leurs résultats.

L'Analyse des correspondances multiples réalisée sur les données fusionnées pour la méta-analyse, a mis en évidence une proximité entre la toxicité et l'efficacité (réponse au traitement) pour le traitement contenant du Docetaxel (Traitement B). En effet les patients ayant répondu au traitement sont ceux qui ont le plus développé des toxicités de grades 3-4. De façon intéressante, on observe en tendance un lien plus faible toxicité-réponse pour le traitement en comparaison moins efficace. L'introduction de la baseline « coefficient de Karnofsky » comme variable illustrative a mis en évidence la proximité entre les toxicités jugées gênantes (Anémie, Trombocytopenie, et Renal impairment), mais toujours spécifique du Docetaxel, et un coefficient de Karnofsky faible indiquant un état affaibli des patients à l'entrée de l'étude, ce qui suggère une hypothèse pour expliquer la susceptibilité de cette classe de patients à développer ce genre de pathologies.

Les plans factoriels sélectionnés suggèrent de classer automatiquement les patients en trois classes. Nous avons donc construit la partition correspondante à partir d'une classification ascendante hiérarchique, et avons projetées les classes sur le premier plan factoriel sélectionné. On valide ensuite la différenciation de la position des centres de gravité des classes ce qui permet de distinguer significativement les trois groupes de patients.

Mots clés : Meta analyse, Analyses factorielles pour des essais cliniques, relation efficacité-toxicité, chimiothérapie

Abstract: The relationship between toxicity and efficacy are analysed for 2 chemotherapies in randomised studies using exploratory analyses and a meta-analysis in order to validate the results.

The first step consists in a series of multidimensional analyses performed on a randomized study including 124 patients with gastric cancer. The second step is a validation phase of the results, based on two other clinical trials, one including 221 patients and the second 41 patients treated with the same chemotherapies. In the meta-analysis, in order to decide which data bases can be pooled, tests are performed to test the homogeneity of the toxicity variables frequencies and of the baselines variables. Data pre-processing implies the search of a final coding for each variable in order to run a Multiple Correspondence Analysis on the pooled datasets. The factorial plans suggest a grouping of the individuals in three clusters. The corresponding partitions are built by an ascending hierarchical clustering approach, with an aggregation index associated to the variance one and initial distances compatible with the ACM ones.

This methodology is infrequently used in the context of clinical trials: Correspondence Analysis shows a relationship between efficacy and toxicity. The analysis provides also a