

**Offre de stage de M2 en Méthodologie Biostatistique/ Recherche**

Titre : Estimation de l'hétérogénéité inter-essai de l'effet d'une exposition rare sur un critère rare dans une méta-analyse sur données individuelles

Année : 2024-2025

Encadrants : Gwénaél LE TEUFF, Nathalie COZIC

Les méta-analyses d'essais randomisés sur données individuelles constituent le plus haut niveau de preuve pour évaluer l'efficacité d'un traitement par rapport à un traitement de référence. Une étape très importante des méta-analyses est l'étude de l'hétérogénéité inter-essai de l'effet du traitement. En d'autres termes, cette étape évalue si l'effet du traitement est homogène ou non entre les études. Sous l'hypothèse de disposer des données individuelles des essais randomisés, on peut évaluer cette hétérogénéité statistique par l'estimation de l'interaction traitement x essai dans un modèle de régression stratifié sur l'essai (approche en 1 étape) [1]. L'approche méta-analytique est également utilisée dans le cadre du développement de modèles pronostiques pour estimer l'association entre une exposition et un critère [2]. Pour un critère binaire, un modèle de régression logistique peut être utilisé en considérant le facteur essai comme fixe ou aléatoire. Dans ce dernier cas, un modèle linéaire généralisé mixte (GLMM) est utilisé. Cependant, l'approche par maximisation de vraisemblance pour une exposition rare et/ou un critère rare (on parle de « sparse data ») peut ne pas être appropriée. Motivé par la méta-analyse sur données individuelles Fusafe [3] (12 études, 7788 patients) évaluant l'impact de l'association de la combinaison de 3 variants du gène DPYD (prévalence variant de 1.2 à 5.3%) sur la toxicité de grade 3-4-5 à 12 semaines (prévalence variant de 1.5% à 22.4%), ce stage propose de réaliser une revue de la littérature des méthodes fréquentistes et Bayésiennes [4] utilisées pour estimer une interaction entre une exposition à faible prévalence et le facteur étude avec un critère rare dans une méta-analyse sur données individuelles. Différentes approches sont utilisées en pratique telles que la correction de continuité ou la méthode de régression pénalisée Firth [5]. Cette dernière a d'ailleurs été utilisée pour la méta-analyse Fusafe mais elle n'apporte qu'une solution partielle au problème. En effet, dans le cas d'au moins deux études avec peu de patients exposés, l'estimation de l'interaction nécessite l'exclusion d'une étude. Les différentes méthodes identifiées par cette revue seront appliquées aux données de la méta-analyse Fusafe. Ce travail pourra être complété par une étude de simulation pour évaluer les propriétés des méthodes pour différents scénarii. Bien que les analyses de cette méta-analyse ont été initialement réalisées avec le logiciel SAS, l'implémentation des méthodes peut se faire avec R et notamment Rjags pour l'analyse Bayésienne.

[1] A critical review of methods for the assessment of patient-level interactions in individual participant data meta-analysis of randomized trials, and guidance for practitioners. D J Fisher 1, A J Copas, J F Tierney, M K B Parmar, J Clin Epidemiol, 64(9):949-67

[2] A framework for developing, implementing, and evaluating clinical prediction models in an individual participant data meta-analysis. Thomas P A Debray 1, Karel G M Moons, Ikhlal Ahmed, Hendrik Koffijberg, Richard David Riley, Stat Med 2013, 32(18):3158-80

[3] Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variants for predicting grade 4-5 fluoropyrimidine-induced toxicity: FUSAFE individual patient data meta-analysis. Le Teuff G, Cozic N et al. Br J Cancer . 2024 ; 130 (5) :808-818

[4] Smith Teresa C, Spiegelhalter DJ, Thomas A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis : a comparative study. Statistics in Medicine, vol 14, 2685-2699 (1995)

[5] Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. Statistics in Medicine. 2002;21(16):2409–2419. pmid:12210625

**Structure d'accueil :**

INSERM U 1018 ONCOSTAT

Gustave Roussy - B2M - 39 rue Camille Desmoulins -94805 Villejuif

Durée du stage : 6 mois

Candidature :

Merci d'adresser votre lettre de motivation et CV à Gwenael.LETEUFF@gustaveroussy.fr en indiquant en objet du mail la référence : StageM2Oncostat2024/MA