



**HAL**  
open science

# Méta-analyses sur données individuelles d'essais randomisés dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Développements méthodologiques et cliniques

Pierre Blanchard

► **To cite this version:**

Pierre Blanchard. Méta-analyses sur données individuelles d'essais randomisés dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures. Développements méthodologiques et cliniques. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA11T065 . tel-00983478

**HAL Id: tel-00983478**

**<https://theses.hal.science/tel-00983478>**

Submitted on 25 Apr 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.



**THÈSE**  
Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI**  
Champ disciplinaire : Santé Publique – Recherche clinique  
Ecole doctorale 420 – Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement par  
**Pierre BLANCHARD**  
Le 25 octobre 2013

**Méta-analyses sur données individuelles d'essais randomisés  
dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures.  
Développements méthodologiques et cliniques**

Directeur de thèse : Dr Jean-Pierre PIGNON

JURY

Pr Gilles CHATELLIER, président  
Pr François GUEYFFIER, rapporteur  
Pr Eric LARTIGAU, rapporteur  
Pr Isabelle BOUTRON, examinateur  
Pr Philippe GIRAUD, examinateur  
Dr Jean-Pierre PIGNON, directeur de thèse



## **Encadrement**

Cette thèse a été réalisée au sein du Service de Biostatistique et d'Epidémiologie de l'Institut Gustave Roussy, dirigé par le Dr Ellen Benhamou.

**Directeur** : Dr Jean-Pierre Pignon

Cette thèse n'a pas bénéficié de financement spécifique, mais a été réalisée en parallèle d'un travail de chef de clinique de la Faculté de médecine Paris Sud – assistant des hôpitaux (CCU-AH) dans le Département de Radiothérapie de l'Institut Gustave Roussy.



## Remerciements

Au Docteur Jean-Pierre Pignon, pour m'avoir proposé ce travail et m'y avoir guidé. Cette thèse sera, je pense et l'espère, le début d'une longue et fructueuse collaboration.

Au Professeur Jean Bourhis, pour m'avoir permis d'accéder à ce qui était son domaine de prédilection, pour son accueil au sein du Département de Radiothérapie, ses conseils avisés et ses multiples incitations à aller plus avant dans ma carrière.

Aux membres du Jury, les Professeurs Isabelle Boutron, Gilles Chatellier, Philippe Giraud, François Gueyffier et Eric Lartigau, pour avoir accepté de juger ce travail.

Au Professeur Eric Deutsch, pour son soutien quotidien, au Professeur Nicolas Daly-Schweitzer, aux Docteurs Yungan Tao et Antoine Lusinchi, mes collègues de radiothérapie ORL de l'Institut Gustave Roussy, qui m'ont tout appris (ou presque) sur ce sujet.

Aux statisticiens juniors du Service, et plus particulièrement Benjamin Lacas et Abderrahmane Bourredjem, pour leur aide inestimable dans la réalisation des analyses statistiques. A Catherine Hill et Chantal Guyenneuc-Jouyaux pour leur aide sur l'exploration du réseau, ainsi qu'à Ellen Benhamou pour son accueil dans le Service de Biostatistique. Et à Laureen Majed et Geneviève Cavet pour leurs relectures attentives.

Aux investigateurs et statisticiens pour avoir partagé avec nous les données de leurs essais.

A mes parents et beaux-parents, pour leur aide au quotidien, et notamment ces week-ends où, libéré de mes deux filles, j'ai pu rédiger le manuscrit de cette thèse.

A Madeleine, Juliette et Eva. Vous êtes ma joie de vivre.

## **Préambule**

*La réalisation de ce travail a été pour moi une aventure riche et dont je sors profondément changé. Elle m'a tout d'abord permis de faire un point global sur la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures par les recherches bibliographiques et la compilation des essais thérapeutiques les concernant. Elle m'a également apporté un recul sur la méthodologie de la recherche clinique, recul essentiel pour lire, analyser et intégrer correctement les publications scientifiques à venir. Elle m'a fait rencontrer une équipe accueillante et dynamique avec laquelle j'espère poursuivre une collaboration fructueuse, tant sur le plan clinique que méthodologique. Elle m'a également amené à rencontrer des investigateurs français et internationaux et m'a engagé à développer des collaborations qui, j'en suis sûr, dépasseront le strict domaine de la méta-analyse. Cette thèse, réalisée en même temps qu'une activité clinique, m'a donné au jour le jour une ouverture sur des problématiques plus générales, et fait également voir le nécessaire ajustement à réaliser entre les résultats de la recherche biomédicale et le soin apporté à chaque patient. C'est tout un cheminement et une initiation qui m'ont aidé à me constituer comme médecin chercheur.*

## Production scientifique de la thèse

### *Publications directement en rapport avec le travail de thèse*

**Blanchard P**, Baujat B, Holostenco V, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100:33–40, 2011

**Blanchard P**, Hill C, Guihenneuc-Jouyaux C, et al: Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Epidemiol* 64:985–992, 2011

**Blanchard P**, Bourhis J, Lacas B, et al: Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol* 31:2854–60, 2013

### *Communications orales*

**Blanchard P**, Hill C, Guihenneuc-Jouyaux C, Baey C, Bourhis J, Pignon JP. *Métabanalyses en réseau d'essais randomisés : Application aux cancers ORL localement avancés*. 4<sup>ème</sup> congrès français d'épidémiologie clinique, Paris, mai 2010.

**Blanchard P**. *Overview of Fractionation in Head and Neck Cancer*. Teaching lecture. 29<sup>th</sup> Congress of European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Barcelone, septembre 2010. *Radiother Oncol* 2010 Sep;96 (Suppl 1): S185.

**Blanchard P**, Bourredjem A, Bourhis J, et al. *Taxane-cisplatin-5FU as induction chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis of the MACH-NC group*. 3<sup>rd</sup> International Conference on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology (ICHNO). *Radiother Oncol* 2011 Feb;98 (Suppl 1): S6.

**Blanchard P**. *30 years of radiation oncology in Head & Neck cancer – What is the evidence that 'we' have created? Update of meta-analyses and EBM level 1 on Fractionation*. European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) International Oncology Forum. *Radiother Oncol* 2011 May;99 (Suppl 1): S20

**Blanchard P**, Lacas B, Bourhis J, Trotti AM, Langendijk J, Overgaard J, Pignon JP, on behalf of the MARCH collaborative Group. LATE-BREAKING ABSTRACT: *Meta-analysis of radiotherapy in head and neck carcinomas: an update*. 17<sup>th</sup> European Cancer Congress (ECCO-ESMO-ESTRO). Amsterdam. 27 septembre-1<sup>er</sup> octobre 2013.

*Publications indirectement en rapport avec le travail de thèse*

Baujat B, Bourhis J, **Blanchard P**, et al. *MARCH Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12)

Bourhis J, **Blanchard P**, Maillard E, et al: Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 29:2590–2597, 2011

Bourhis J, Sire C, Graff P, Grégoire V, Maingon P, Calais G, Gery B, Martin L, Alfonsi M, Desprez P, Pignon T, Bardet E, Rives M, Geoffrois L, Daly-Schveitzer N, Sen S, Tuchais C, Dupuis O, Guerif S, Lapeyre M, Favrel V, Hamoir M, Lusinchi A, Temam S, Pinna A, Tao YG, **Blanchard P**, Aupérin A. *Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial*. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):145-53.

Bourhis J, Tao YG, **Blanchard P**, Sire C, Aupérin A. *Absent benefit of accelerated concomitant chemoradiotherapy - Authors' reply*. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):e136-7.

*Ouvrages généraux*

Albert S, **Blanchard P**, Pointreau Y. *Cancéroguide ORL*. Bourhis J, Calais G Eds. Editions Margaux-Orange, 2011.

## Résumé

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) représentent la 5<sup>e</sup> cause de cancer en France. Ils sont fréquemment découverts à un stade avancé, et leur mauvais pronostic a conduit à l'élaboration de traitements intensifiés. De nombreux essais randomisés ont évalué l'apport de la chimiothérapie et de modifications du fractionnement de la radiothérapie. Leurs résultats ont été synthétisés dans deux méta-analyses sur données individuelles coordonnées par l'Institut Gustave Roussy. Cependant ces méta-analyses génèrent des questions cliniques et méthodologiques, qui constituent le socle de cette thèse. Ainsi nous avons exploré par différents moyens l'étude de l'interaction entre des covariables de niveau individuel, le site tumoral, et l'effet du traitement. Nous avons adapté la méthodologie des méta-analyses en réseau pour les données de survie afin réaliser une analyse globale de l'ensemble de ces essais randomisés et classer les traitements selon leur efficacité sur la survie. Certains de ces traitements n'avaient pas fait l'objet de comparaison directe, et nos résultats se sont vérifiés dans des essais publiés ultérieurement. Nous avons passé en revue les avantages et les limites de la méta-analyse en réseau. Nous avons enfin engagé la mise à jour de ce corpus de méta-analyses pour produire des résultats en accord avec les pratiques actuelles, avec un suivi long, et en explorant des problématiques variées, telles que l'efficacité, la toxicité et l'adhérence au protocole thérapeutique. Les résultats finaux de la méta-analyse sur la chimiothérapie d'induction avec taxanes sont présentés dans cette thèse.

**Mots clés :** Cancers des voies aérodigestives supérieures ; Radiothérapie ; Chimiothérapie ; Méta-analyse ; Méta-analyse en réseau ; Essai randomisé ; Données individuelles.

## **Abstract**

Head and neck cancers represent the fifth cause of death from cancer in France. They are often diagnosed at an advanced stage. The poor prognosis of these diseases has led to the introduction of intensified treatments. Numerous randomized trials have evaluated the benefits of the addition of chemotherapy to locoregional treatment and of the modification of radiotherapy fractionation. The results of these trials have been synthesized in two individual patient data meta-analyses coordinated by the Meta-Analysis Unit of Gustave Roussy Cancer Center. However these meta-analyses bring up clinical and methodological questions, some of which are dealt with in this thesis. First we have studied by different means the interaction between patient level covariate, tumor site and treatment effect. We have also adapted the methodology of network meta-analyses to survival data to perform a global analysis of the entire meta-analysis database, and to rank treatments according to their efficacy, including some treatments that had not been directly compared. Some of these results were eventually confirmed by subsequently published randomized trials. We have reviewed the advantages and limits of network meta-analysis. We have also launched the update of all these meta-analyses in order to produce results consistent with actual clinical practice, update patient follow-up, and collect additional data regarding treatment efficacy, toxicity and compliance. The final results of the taxane induction meta-analysis are presented in this manuscript.

**Keywords:** Head and Neck Cancers; Radiotherapy; Chemotherapy; Meta-analysis; Network meta-analysis; Randomized trial; Individual Patient Data

## Abréviations principales

CTRT : Chimioradiothérapie

CTRT-FM : Chimioradiothérapie à fractionnement modifié

EBV : Epstein Barr Virus

HPV : Human Papillomavirus

HR : *Hazard ratio* (rapport des risques instantanés)

MACH-NC : *Meta-analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancers*

MARCH : *Meta-analysis of Chemotherapy in Carcinomas of the Head and Neck*

ORL : Otorhinolaryngologique

O-A : nombre d'événements observés moins ceux attendus sous l'hypothèse nulle

PF : Cisplatine-5 Fluorouracile

RT-FM : Radiothérapie à fractionnement modifié

Tax-PF : Taxane-Cisplatine-5 Fluorouracile

TPF : Docetaxel-Cisplatine-5 Fluorouracile

VADS : Voies aérodigestives supérieures

## Remarques

Une partie de l'introduction générale (épidémiologie – facteurs de risque – classification) est adaptée de l'ouvrage suivant (avec l'autorisation des éditions Margaux-Orange) :

- Albert S, **Blanchard P**, Pointreau Y. *Cancéroguide ORL*. Bourhis J, Calais G Eds. Editions Margaux-Orange, 2011.

Certaines figures sont reproduites des articles liés à la thèse et n'ont pas été traduites. Les termes nécessaires à la compréhension de la figure sont explicités dans la légende. Les nombres y sont présentés au format anglo-saxon, avec un point à la place de la virgule.



## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>21</b>
1.1	MÉTA-ANALYSE ET ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE .....	21
1.1.1	<i>Essai thérapeutique randomisé .....</i>	21
1.1.2	<i>Nécessité d'une synthèse des données : principe de la méta-analyse.....</i>	21
1.1.3	<i>Données publiées ou données individuelles .....</i>	22
1.1.4	<i>Situation particulière où plusieurs traitements coexistent .....</i>	23
1.2	CANCERS DES VADS : ÉPIDÉMIOLOGIE – TRAITEMENT ACTUEL .....	24
1.2.1	<i>Anatomie schématique des VADS.....</i>	24
1.2.2	<i>Epidémiologie monde/France.....</i>	24
1.2.3	<i>Mode de présentation – classifications.....</i>	27
1.2.4	<i>Principes thérapeutiques de cancers localement avancés – présentation des méta-analyses des cancers des VADS .....</i>	31
1.3	PROBLÉMATIQUES ACTUELLES – OBJECTIFS DE LA THÈSE .....	33
1.3.1	<i>Premier objectif méthodologique : interaction entre l'effet du traitement et les covariables individuelles .....</i>	33
1.3.2	<i>Deuxième objectif méthodologique : application de la méthodologie des méta-analyses en réseau à la cancérologie des VADS.....</i>	34
1.3.3	<i>Premier objectif clinique : méta-analyse standard des nouvelles chimiothérapies d'induction en cancérologie des VADS.....</i>	34
1.3.4	<i>Deuxième objectif clinique : mise à jour des autres méta-analyses en cancérologie des VADS .....</i>	35
1.4	RESPONSABILITÉ PERSONNELLE DANS LES TRAVAUX – PLAN DE LA THÈSE .....	35
<b>2</b>	<b>MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE : PRINCIPES DES MÉTA-ANALYSES SUR DONNÉES INDIVIDUELLES.....</b>	<b>37</b>
2.1	DÉROULEMENT GLOBAL D'UNE MÉTA-ANALYSE SUR DONNÉES INDIVIDUELLES .....	37
2.1.1	<i>Critères de sélection des essais.....</i>	37
2.1.2	<i>Population d'analyse.....</i>	38
2.1.3	<i>Méthode de recherche des essais.....</i>	38
2.1.4	<i>Recueil des données individuelles des patients .....</i>	39
2.1.5	<i>Vérification des données .....</i>	39
2.1.6	<i>Analyses de sous-groupes selon les caractéristiques des essais et des patients.....</i>	39

2.2	PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE .....	40
2.2.1	<i>Critère de jugement principal</i> .....	40
2.2.2	<i>Critères de jugement secondaires</i> .....	40
2.2.3	<i>Analyse principale</i> .....	42
2.2.4	<i>Etude de l'effet traitement sur un essai</i> .....	42
2.2.5	<i>Etude de l'effet traitement sur plusieurs essais</i> .....	44
2.2.6	<i>Étude de l'hétérogénéité</i> .....	44
2.2.7	<i>Étude de l'interaction entre effet traitement et covariables individuelles</i> .....	46
2.2.8	<i>Représentation graphique de l'effet des traitements</i> .....	49
<b>3</b>	<b>MÉTHODOLOGIE DES MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAUX.....</b>	<b>51</b>
3.1	DÉFINITION DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE .....	51
3.2	COMPARAISONS INDIRECTES : DÉFINITION ET POSITION DU PROBLÈME .....	52
3.2.1	<i>Distinguer information directe et indirecte</i> .....	52
3.2.2	<i>Maintenir le bénéfice de la randomisation : la première règle des comparaisons indirectes</i> .....	53
3.2.3	<i>Les comparaisons indirectes sont-elles source d'un biais systématique ?</i> .....	54
3.2.4	<i>Puissance dans les méta-analyses en réseau : bénéfice, estimation</i> .....	55
3.3	MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU : PRINCIPES ET HYPOTHÈSES DE BASE .....	56
3.3.1	<i>Échangeabilité de l'estimation de l'efficacité relative de X et Y</i> .....	56
3.3.2	<i>Les méta-analyses bayésiennes : modèle de Smith, Spiegelhalter et Thomas (SST)</i> .	57
3.3.3	<i>Normalité des distributions des logHR</i> .....	58
3.3.4	<i>Combiner informations directe et indirecte</i> .....	58
3.4	PARAMÉTRISATION DU MODÈLE : DÉFINITION DES ÉQUATIONS DE COHÉRENCE.....	58
3.4.1	<i>Equations de cohérence : paramètres basiques et fonctionnels</i> .....	58
3.4.2	<i>Ecriture matricielle du modèle</i> .....	59
3.4.3	<i>Nombre de paramètres basiques</i> .....	60
3.4.4	<i>Possibilités de paramétrisations alternatives</i> .....	60
3.5	INCOHÉRENCE DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE .....	61
3.5.1	<i>Définition et exemple</i> .....	61
3.5.2	<i>Distinction entre incohérence et hétérogénéité</i> .....	62
3.5.3	<i>Prise en compte de l'incohérence</i> .....	62
3.5.4	<i>Nombre de paramètres d'incohérence</i> .....	63
3.5.5	<i>Quantifier l'incohérence</i> .....	63

3.5.6	<i>Apport de la méta-régression</i> .....	64
3.6	PROBLÈMES SPÉCIFIQUES AUX ESSAIS MULTI-BRAS ET PROPOSITION DE RÉOLUTION.....	64
3.7	DESCRIPTION DES DIFFÉRENTS MODÈLES HIÉRARCHIQUES .....	66
3.8	CHOIX DU MODÈLE ET ANALYSES DE SENSIBILITÉ.....	68
<b>4</b>	<b>APPLICATION À L'ÉTUDE DE L'INTERACTION ENTRE COVARIABLES INDIVIDUELLES ET EFFET TRAITEMENT.....</b>	<b>71</b>
4.1	INTRODUCTION : PROBLÉMATIQUE CLINIQUE ET MÉTHODOLOGIQUE .....	71
4.2	DESCRIPTION DES PATIENTS/ESSAIS INCLUS .....	72
4.2.1	<i>Sélection des patients/essais</i> .....	72
4.2.2	<i>Caractéristiques des essais et des patients inclus</i> .....	74
4.3	APPLICATION À L'ÉTUDE DES VARIATIONS D'EFFET TRAITEMENT SELON LES SOUS-SITES TUMORAUX.....	77
4.3.1	<i>Variation du pronostic global selon les sous-sites tumoraux</i> .....	77
4.3.2	<i>Variation de l'effet de la chimiothérapie selon les sous-sites tumoraux – étude de l'interaction</i> .....	78
4.3.3	<i>Analyse détaillée par sous-site tumoral</i> .....	81
4.4	DISCUSSION DES RÉSULTATS.....	88
<b>5</b>	<b>APPLICATION À L'ANALYSE DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS DES VADS .....</b>	<b>93</b>
5.1	DESCRIPTION DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE .....	93
5.2	ANALYSE PRINCIPALE.....	95
5.3	CHOIX DU MODÈLE ET ANALYSES DE SENSIBILITÉ.....	98
5.4	ANALYSE RESTREINTE AUX ESSAIS UTILISANT DES SELS DE PLATINE .....	102
5.5	DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....	104
5.5.1	<i>Discussion Clinique : Nouveaux résultats et comparaison avec essais directs</i> .....	104
5.5.2	<i>Discussion Méthodologique : intérêt des méta-analyses en réseau et comparaison avec les méta-analyses standards</i> .....	107
5.5.3	<i>Limites des méta-analyses en réseau</i> .....	109
<b>6</b>	<b>CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION PAR DOCETAXEL-CISPLATINE-5 FLUOROURACILE DANS LES CANCERS DES VADS LOCALEMENT AVANCÉS .....</b>	<b>113</b>
6.1	PROBLÉMATIQUE CLINIQUE .....	113
6.2	DESCRIPTION DES ESSAIS .....	114
6.3	DESCRIPTION DES PATIENTS .....	117
6.4	RÉSULTATS.....	117

6.4.1	<i>Survie globale et sans progression.....</i>	117
6.4.2	<i>Contrôle locorégional et métastatique .....</i>	118
6.4.3	<i>Mortalité liée au cancer .....</i>	122
6.4.4	<i>Compliance au traitement et toxicité .....</i>	125
6.4.5	<i>Analyses de sous-groupes et de sensibilité.....</i>	128
6.5	DISCUSSION DES RÉSULTATS.....	130
<b>7</b>	<b> PROJETS EN COURS DANS LES MÉTA-ANALYSES DES CANCERS DES VADS – PERSPECTIVES ET CONCLUSION.....</b>	<b>135</b>
7.1	ACTUALISATION DES MÉTA-ANALYSES SUR LE FRACTIONNEMENT DE LA RADIOTHÉRAPIE, SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE, ET RÉALISATION D’UNE MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU GLOBALE .....	135
7.2	ACTUALISATION DE LA MÉTA-ANALYSE SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DU NASOPHARYNX ...	137
7.3	ANALYSE DE L’IMPACT DE COVARIABLES LIÉES AU PATIENT SUR L’EFFET DES TRAITEMENTS (TABAGISME, COMORBIDITÉS, HPV, COMPLIANCE) .....	138
7.4	PERSPECTIVES MÉTHODOLOGIQUES.....	139
7.4.1	<i>Validation des critères de substitution pour la survie globale .....</i>	139
7.4.2	<i>Méta-analyses en réseau : utilisation plus fine des données individuelles – Etude de l’interaction .....</i>	139
7.4.3	<i>Méta-analyses de biomarqueurs en cancérologie des VADS.....</i>	140
7.5	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	141
<b>8</b>	<b> RÉFÉRENCES.....</b>	<b>143</b>
<b>9</b>	<b> ANNEXES.....</b>	<b>155</b>

## FIGURES ET TABLEAUX

Les figures et tableaux sont appelés par le numéro de chapitre suivi du numéro de la figure ou du tableau dans le chapitre en question.

FIGURE 1.1 : ANATOMIE SCHÉMATIQUE DES VADS, REPRODUIT DE ALBERT ET AL <sup>15</sup> .....	24
FIGURE 3.1 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE D'UN RÉSEAU AVEC 4 TRAITEMENTS (A, B, C ET D).....	51
FIGURE 3.2 : EXEMPLES DE COMPARAISONS DIRECTES ET INDIRECTES .....	52
FIGURE 3.3 : EXEMPLE DE RÉSEAU SANS "BOUCLE" .....	55
FIGURE 3.4 : PROPOSITIONS DE PARAMÉTRISATIONS ALTERNATIVES POUR LE RÉSEAU DE LA FIGURE 3.1 .....	61
FIGURE 4.1 : DIAGRAMME DE FLUX DES COMPARAISONS (PATIENTS) POUR L'ANALYSE PAR SOUS-SITE TUMORAL AVEC LA MÉTHODE CLASSIQUE (PARTIE SUPÉRIEURE) ET LA MÉTHODE ALTERNATIVE (PARTIE INFÉRIEURE) .....	73
FIGURE 4.2 : COURBES DE SURVIE DANS LES BRAS CONTRÔLE SELON LE SITE TUMORAL .....	77
FIGURE 4.3 : BÉNÉFICE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SELON LE SITE TUMORAL (MÉTHODE CLASSIQUE D'ÉTUDE DE L'INTERACTION).....	79
FIGURE 4.4 : SURVIE GLOBALE SELON L'UTILISATION DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR SITE TUMORAL : CAVITÉ BUCCALE (A), DE L'OROPHARYNX (B), DU LARYNX (C) ET DE L'HYPOPHARYNX (D).....	82
FIGURE 5.1 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE EN CANCÉROLOGIE ORL.....	94
FIGURE 5.2 : REPRÉSENTATION DU RÉSEAU RESTREINT AUX ESSAIS UTILISANT DES SELS DE PLATINE.....	102
FIGURE 5.3 : NOMBRE ABSOLU (A) ET PROPORTION (B) D'ARTICLES RÉFÉRENCÉS SUR PUBMED TRAITANT DES MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU.....	110
FIGURE 6.1 : DIAGRAMME DE FLUX DE LA MÉTA-ANALYSE .....	114
FIGURE 6.2 : COURBES DE SURVIE GLOBALE (A), SURVIE SANS PROGRESSION (B), PROGRESSION LOCORÉGIONALE (C) ET À DISTANCE (D). .....	119
FIGURE 6.3 : FOREST PLOTS POUR LA SURVIE GLOBALE (A) ET LA SURVIE SANS PROGRESSION (B) .....	120
FIGURE 6.4 : FOREST PLOTS POUR LA RECHUTEPROGRESSION LOCORÉGIONALE (A) ET À DISTANCE (B) .....	121
FIGURE 6.5 : COURBES DE MORTALITÉ LIÉE ET NON LIÉE AU CANCER. ....	123
FIGURE 6.6 : FOREST PLOTS POUR LA MORTALITÉ LIÉE AU CANCER (A) ET LA MORTALITÉ NON LIÉE AU CANCER (B) .....	124
FIGURE 6.7 : FOREST PLOTS POUR LA MORTALITÉ 120 JOURS APRÈS LA RANDOMISATION .....	125
FIGURE 6.8 : FOREST PLOT POUR LA MORTALITÉ À 120 JOURS DE LA RANDOMISATION, AVEC SÉPARATION DE L'ESSAI TTCC 2002 AVANT ET APRÈS L'AMENDEMENT CONCERNANT LE G-CSF.....	131
TABLEAU 1.1 : DIFFÉRENCES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES SELON LE STATUT HPV DES TUMEURS DES VADS .....	28
TABLEAU 1.2 : DESCRIPTION DE LA CLASSIFICATION TNM POUR LE STADE T .....	29
TABLEAU 1.3 : DESCRIPTION DE LA CLASSIFICATION TNM POUR LE STADE N.....	29
TABLEAU 1.4 : DESCRIPTION DU REGROUPEMENT EN STADES .....	30

TABLEAU 2.1 : EFFECTIFS OBSERVÉS À L'INSTANT T PAR GROUPE ET PAR ÉTAT .....	42
TABLEAU 3.1 : VARIATION DE LA PUISSANCE D'UNE MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU EN FONCTION DU NOMBRE DE COMPARAISONS RENSEIGNÉES .....	56
TABLEAU 4.1 : CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS SELON LA LOCALISATION TUMORALE .....	75
TABLEAU 4.2 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DES TUMEURS SELON LA LOCALISATION TUMORALE .....	76
TABLEAU 4.3 : FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS DE SURVIE DANS LES BRAS CONTRÔLE DES ESSAIS DE LA BASE MACH-NC .	78
TABLEAU 4.4 : HR ET BÉNÉFICE ABSOLU ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE CHIMIOTHÉRAPIE POUR LA SURVIE GLOBALE .....	80
TABLEAU 4.5 : HR ET BÉNÉFICE ABSOLU ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE CHIMIOTHÉRAPIE POUR LA SURVIE SANS ÉVÉNEMENT .....	80
TABLEAU 4.6 : INTERACTION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS ET L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS SELON LE SITE TUMORAL.....	83
TABLEAU 4.7 : INTERACTION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS SELON LE SITE TUMORAL.....	84
TABLEAU 4.8 : INTERACTION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS ET L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (PROGRESSION OU DÉCÈS) DES PATIENTS SELON LE SITE TUMORAL.....	86
TABLEAU 4.9 : INTERACTION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (DÉCÈS OU PROGRESSION) DES PATIENTS SELON LE SITE TUMORAL.....	87
TABLEAU 5.1 : NOMBRE DE COMPARAISONS, DE PATIENTS ET DE DÉCÈS POUR CHAQUE BRANCHE DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE.....	94
TABLEAU 5.2 : HR OBTENUS PAR LES DIFFÉRENTS MODÈLES POUR CHAQUE TRAITEMENT COMPARÉ AU TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE ..	95
TABLEAU 5.3 : PROBABILITÉ <i>A POSTERIORI</i> POUR CHAQUE TRAITEMENT D'ÊTRE LE MEILLEUR CONCERNANT LA SURVIE GLOBALE.....	97
TABLEAU 5.4 : <i>HAZARD RATIOS</i> DES COMPARAISONS D'INTÉRÊT CLINIQUE [INTERVALLE DE CRÉDIBILITÉ À 95% <i>A POSTERIORI</i> ].....	98
TABLEAU 5.5 : ÉVALUATION DE L'ADÉQUATION DES MODÈLES .....	99
TABLEAU 5.6 : VALEUR DE LA MOYENNE <i>A POSTERIORI</i> DES PARAMÈTRES BASIQUES DU RÉSEAU ET DE LA PRÉCISION AU DEUXIÈME NIVEAU ( $\tau$ ) POUR DIFFÉRENTES DISTRIBUTIONS <i>A PRIORI</i> DE LA VARIANCE ( $1/\tau$ ) .....	100
TABLEAU 5.7 : PROBABILITÉ D'INCOHÉRENCE AU SEIN DE CHAQUE BOUCLE FERMÉE .....	102
TABLEAU 5.8 : <i>HAZARD RATIOS</i> POUR CHAQUE TRAITEMENT EN COMPARAISON AU TRAITEMENT LOCAL SEUL (RADIOTHÉRAPIE) DANS LE RÉSEAU RESTREINT AUX ESSAIS UTILISANT DES SELS DE PLATINE.....	103
TABLEAU 5.9 : HR D'INTÉRÊT ET PROBABILITÉ D'ÊTRE LE MEILLEUR TRAITEMENT DANS LE RÉSEAU GLOBAL ET RESTREINT AUX ESSAIS UTILISANT DES SELS DE PLATINE (MODÈLE À EFFETS ALÉATOIRES).....	103
TABLEAU 5.10 : <i>HAZARD RATIOS</i> POUR LES 6 TRAITEMENTS OBTENUS PAR MÉTA-ANALYSE STANDARD (COMPARAISONS DIRECTES - TRIANGLE SUPÉRIEUR) OU PAR UNE MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU (TRIANGLE INFÉRIEUR).....	107
TABLEAU 5.11 : COMPARAISON DES <i>HAZARD RATIOS</i> OBTENUS PAR ESTIMATION DIRECTE, INDIRECTE AU PREMIER DEGRÉ, INDIRECTE EN PRENANT TOUT LE RÉSEAU, ET EN COMBINANT INFORMATION DIRECTE ET INDIRECTE EN FONCTION DE LA QUANTITÉ D'INFORMATION DIRECTE.....	109
TABLEAU 6.1 : DESCRIPTION DES ESSAIS INCLUS DANS LA MÉTA-ANALYSE DE CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION .....	115
TABLEAU 6.2 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DES TUMEURS.....	116
TABLEAU 6.3 : NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS ET CAUSE DE DÉCÈS DÉCLARÉE.....	117
TABLEAU 6.4 : TYPES D'ÉVÉNEMENTS POUR LA SURVIE SANS PROGRESSION .....	118
TABLEAU 6.5 : TYPES D'ÉVÉNEMENTS POUR LA MORTALITÉ LIÉE ET NON LIÉE AU CANCER .....	122

TABLEAU 6.6 : COMPLIANCE À LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA RADIOTHÉRAPIE .....	126
TABLEAU 6.7 : COMPLIANCE AU PROTOCOLE DE RADIOTHÉRAPIE .....	127
TABLEAU 6.8 : ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ AIGUË.....	128
TABLEAU 6.9 : RÉSUMÉ DE TOUS LES CRITÈRES DE JUGEMENT AVEC ET SANS L'ESSAI TTCC 2002 .....	129



# 1 INTRODUCTION

## 1.1 MÉTA-ANALYSE ET ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE

### 1.1.1 ESSAI THÉRAPEUTIQUE RANDOMISÉ

L'essai randomisé est la méthode de référence pour démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement et sa place par rapport aux traitements disponibles. En effet sous réserve de la qualité de la randomisation, du suivi comparable des groupes randomisés et de l'évaluation non biaisée des critères de jugement (si besoin à l'aveugle), la randomisation permet de s'affranchir des biais de sélection et de confusion. Ce statut de référence date de la réalisation, en 1948, du premier essai randomisé évaluant l'efficacité de la streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, conduit sous la supervision du statisticien anglais Sir Austin Bradford Hill <sup>1</sup>.

### 1.1.2 NÉCESSITÉ D'UNE SYNTHÈSE DES DONNÉES : PRINCIPE DE LA MÉTA-ANALYSE

Cependant pour une question thérapeutique donnée, différents essais randomisés indépendants ont pu être conduits, dont les résultats sont nécessairement au minimum légèrement différents. A défaut de pouvoir sélectionner (avec les risques de biais inhérents) les essais qui seraient dits « les meilleurs » ou « les plus crédibles », il faut donc être capable de synthétiser leurs résultats afin de répondre à la question clinique initiale. L'estimation la moins biaisée de l'effet traitement ne peut provenir que de la synthèse de l'ensemble de ces essais. La méta-analyse se distingue de la revue d'essais randomisés par son exhaustivité et par la production *in fine* d'une synthèse quantitative de l'effet du traitement étudié. Elle a été développée dans le cadre de l'essai randomisé mais est depuis étendue aux études épidémiologiques ou diagnostiques<sup>2</sup>. L'intérêt majeur de la méta-analyse est d'entraîner une augmentation de la puissance statistique liée à l'augmentation du nombre de patients inclus. En effet si la modification thérapeutique considérée présente un bénéfice faible en valeur absolue (ce qui est souvent le cas en oncologie), alors il sera difficile de le mettre en évidence par des essais de taille modeste. Ces essais auront donc des conclusions variables et il ne sera pas possible d'en tirer une conclusion claire par leur simple lecture cumulée. Pour cette raison les méta-analyses d'essais randomisés constituent le plus haut niveau de preuve dans la médecine factuelle. Des organisations, comme la Collaboration Cochrane, recensent l'ensemble des essais randomisés, produisent et publient

régulièrement des revues systématiques (recherche bibliographie exhaustive avec évaluation du risque de biais de chaque essai) et des méta-analyses (s'il existe suffisamment de données non biaisées) dans tous les domaines de la médecine.

Il en ressort que pour permettre une évaluation objective et non biaisée, l'exhaustivité de la recherche des essais randomisés est un paramètre essentiel, que ces essais soient publiés, présentés, ou bien ni l'un ni l'autre. S'en tenir aux essais publiés expose au biais de publication. En effet il est démontré que les essais non significatifs sont moins publiés que les essais positifs<sup>3</sup>, qu'un essai positif a plus de chance d'être publié dans une revue internationale<sup>4</sup> et que plus l'essai est de petit effectif, plus le risque est grand que seuls les essais très positifs soient publiés, alors que les grands essais sont généralement publiés quel que soit leur résultat<sup>5</sup>. Enfin les essais de petite taille ont souvent tendance à surestimer l'effet du traitement<sup>6</sup>. L'identification des essais est donc une étape clé de l'élaboration d'une méta-analyse. La recherche des essais potentiellement incluables doit être répétée régulièrement et s'attacher à repérer les essais publiés (via les bases de données de type Pubmed par exemple) et non publiés. Ces derniers sont accessibles via les actes de congrès (la vérification des principaux congrès de la spécialité s'impose), par les registres d'essais (type clinicaltrials.gov) et plus récemment via les agences réglementaires pour les médicaments récents. L'obligation depuis quelques années d'inscrire les essais randomisés dans ce type de registre facilite la recherche des essais. La qualité de chaque essai doit être évaluée systématiquement en raison du risque de surestimation de l'effet du traitement dans les essais à risque de biais<sup>7,8</sup>.

### 1.1.3 DONNÉES PUBLIÉES OU DONNÉES INDIVIDUELLES

Une fois la liste d'essais établie, la question suivante concerne la méthode à employer pour aboutir à la synthèse quantitative. Peut-on se contenter de données issues de la littérature ou doit-on récupérer les données individuelles de chaque patient ?

Il existe schématiquement deux types de méta-analyse :

- Les méta-analyses sur données résumées : soit ces analyses ne concernent que les essais publiés, et alors on est exposé au biais de publication, soit elles sont exhaustives, et alors elles souffrent malgré tout de l'absence d'évaluation de la qualité des essais, ne permettent que des analyses limitées, et doivent se contenter de critères de jugement souvent définis de manière variable et avec des durées de suivi différentes selon les essais.

- Les méta-analyses sur données individuelles, où les données de chaque patient inclus dans chaque étude sont recueillies.

Cette seconde méthode, plus lourde à mettre en pratique, est considérée comme la méthode de référence<sup>9-11</sup>. En effet elle permet :

- la vérification de la qualité des données autorisant une évaluation plus approfondie que l'analyse de la publication (et donc l'exclusion d'essais biaisés voire falsifiés),
- la mise à jour du suivi des patients et donc une meilleure connaissance des données à long terme,
- la ré-analyse de manière standardisée (les critères de jugement sont définis de manière identique pour tous les patients), avec des techniques statistiques adaptées (notamment pour les données de survie) et en respectant le principe de l'intention de traiter (en incluant les patients exclus des analyses initiales),
- l'étude de la variation de l'effet du traitement en fonction des caractéristiques individuelles des patients,
- la validation de critères de jugement de substitution ou de biomarqueurs d'efficacité des traitements<sup>12-14</sup>.

C'est cette dernière méthode que nous avons mise en œuvre dans ce travail de thèse.

#### 1.1.4 SITUATION PARTICULIÈRE OÙ PLUSIEURS TRAITEMENTS COEXISTENT

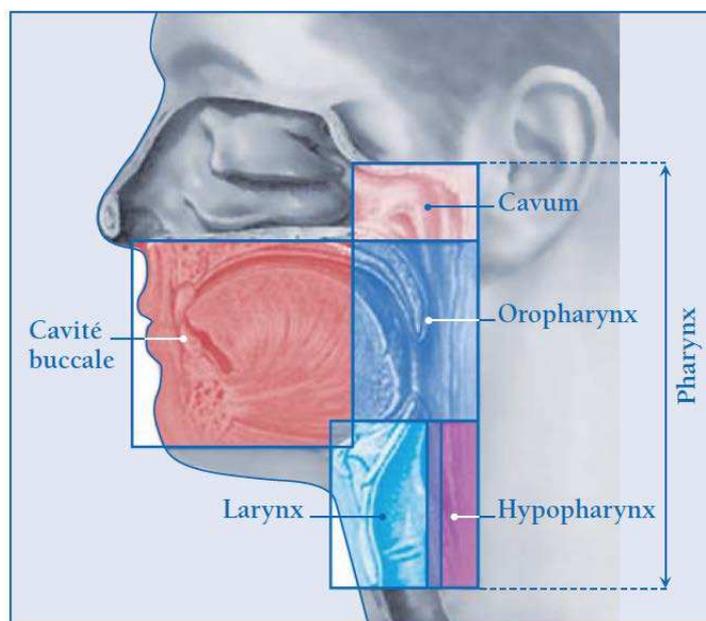
Dans la situation où plusieurs traitements coexistent, et où ceux-ci ont été développés et étudiés par rapport au traitement de référence, mais jamais (ou peu) comparés entre eux, la réalisation d'une méta-analyse standard permet de fournir une estimation de l'efficacité de chaque traitement par rapport à son comparateur, mais pas de la différence d'efficacité de l'ensemble de ces nouveaux traitements deux à deux. Il devient alors nécessaire de développer des techniques statistiques afin d'évaluer ensemble, si possible en un temps, la totalité des traitements actuellement disponibles dans une situation clinique donnée et de les classer selon leur efficacité relative. Le développement de ces méthodes pour les données de survie et leur application aux cancers des voies aérodigestives supérieures constituera l'un des éléments de cette thèse.

## 1.2 CANCERS DES VADS : ÉPIDÉMIOLOGIE – TRAITEMENT ACTUEL

### 1.2.1 ANATOMIE SCHÉMATIQUE DES VADS

L'anatomie de la sphère des VADS est complexe et comporte différentes unités qui peuvent chacune correspondre à la localisation des tumeurs primitives (figure 1.1). Les modes de révélation, l'histoire naturelle et la prise en charge thérapeutique varient pour chacun de ces sous-sites histologiques. Cependant ces localisations sont en grande majorité incluses de manière indistincte dans les essais randomisés, à l'exception près des cancers du cavum, dont les facteurs de risque, l'histologie, l'histoire naturelle et de fait la prise en charge thérapeutique sont très différentes et en font une entité à part. Mais même parmi les carcinomes épidermoïdes classiques, la prise en charge peut varier de manière radicale selon le sous-site tumoral et son extension. La connaissance précise de l'anatomie cervicofaciale est donc essentielle à la prise en charge correcte de ces tumeurs.

FIGURE 1.1 : ANATOMIE SCHÉMATIQUE DES VADS, REPRODUIT DE ALBERT ET AL<sup>15</sup>



### 1.2.2 EPIDÉMIOLOGIE MONDE/FRANCE

#### 1.2.2.1 INCIDENCE ET MORTALITÉ

En France, les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, du larynx et du pharynx représentent la 4<sup>e</sup> cause de cancer chez l'homme, la 5<sup>e</sup> tous sexes confondus. En 2005, environ 16 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et environ 5 500 décès ont été enregistrés<sup>16, 17</sup>. L'incidence des cancers des VADS est corrélée à la consommation d'alcool et de tabac. Sa

répartition n'est pas homogène en France métropolitaine : ainsi les départements du Nord et de l'Ouest ont une incidence plus élevée que les départements du Sud. Au niveau européen, la France est le pays où l'incidence des cancers des VADS est la plus élevée, même si certains pays d'Europe de l'Est ont des incidences assez proches<sup>18</sup>.

La mortalité liée à ces cancers chez l'homme a augmenté jusqu'à la fin des années 1970 et diminue depuis les années 1980 d'environ 5-6% par an (variable selon les localisations et les méthodes d'estimation). Chez la femme, la mortalité est en faible diminution (entre 0 et 2%). La surmortalité masculine est de 6,1 pour les cancers du pharynx et de la bouche et de 9,9 pour les cancers du larynx<sup>16</sup>. Les taux de survie à 5 ans de ces cancers restent cependant inférieurs à ceux observés pour la majorité des cancers, que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis d'Amérique, témoignant de la gravité de ces maladies et de la fragilité particulière de ces patients polypathologiques<sup>19, 20</sup>.

L'incidence augmente chez les femmes d'environ 1,6 % par an sur la période 1980-2000, en raison de l'augmentation de la consommation de tabac. Chez l'homme l'incidence diminue depuis 1980 d'environ 2,2% par an. Le taux d'incidence (standardisé monde) est passé de 38,2 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 21,8 cas en 2005<sup>17</sup>. Au niveau mondial, en 2008, l'incidence est évaluée à 550 000 nouveaux cas et la mortalité à 300 000 décès, d'après les dernières données publiées par le Centre international de Recherche contre le Cancer<sup>18</sup>.

En France, les cancers du nasopharynx sont essentiellement retrouvés chez des personnes issues du Sud-Est asiatique ou du bassin méditerranéen. Il s'agit donc essentiellement de cas issus de l'immigration dont l'incidence est faible. Elle est estimée à 268 cas en 2008 par GLOBOCAN<sup>18</sup>, et la mortalité à 117 cas. Ils correspondent dans leur immense majorité à des carcinomes indifférenciés, causés par une infection chronique par le virus Epstein-Barr (EBV).

#### 1.2.2.2 FACTEURS DE RISQUE CLASSIQUES

##### *Tabac*

Selon la célèbre étude publiée en 1964 par Doll et Hill<sup>21, 22</sup> et portant sur les causes de mortalité des médecins anglais selon leur consommation de tabac, les carcinomes épidermoïdes des VADS sont 5 fois plus fréquents chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Les carcinomes nasopharyngés et des cavités nasosinusiennes de la face sont beaucoup moins concernés par ce facteur de risque.

Cette relation a été retrouvée de multiples fois et est valable quelle que soit la modalité de consommation de tabac (cigarette, cigare, pipe, chique). Il existe également une relation dose-effet ; le risque de cancer croît avec la durée et l'intensité du tabagisme, évalué par le nombre de cigarettes par jour et la durée du tabagisme<sup>21-23</sup>. La durée du tabagisme est un facteur de risque plus important que la quantité absolue de tabac fumée. La poursuite du tabagisme après le traitement d'un cancer ORL augmente le risque de rechute et de second cancer<sup>24</sup>.

Le rapport de l'Institut de Veille Sanitaire de 2009 estime que près de 65% des décès par cancer épidermoïde des VADS pourraient être évités si la population arrêta de fumer<sup>16</sup>.

### *Alcool*

La consommation d'alcool augmente de manière importante le risque de développer un carcinome épidermoïde des VADS. Selon une méta-analyse, le risque relatif de buveurs excessifs (100 g d'alcool pur par jour, ce qui correspond à dix verres standards) par rapport à des non-buveurs est de 6 pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx et de 4 pour les cancers du larynx, ce qui signifie que ces personnes ont entre 4 et 6 fois plus de risque de développer un cancer ORL que les non-buveurs<sup>25</sup>. Le rapport de l'Institut de veille sanitaire de 2009 estime que près de 63% des décès par cancer épidermoïdes de la bouche et du pharynx pourraient être évités si la population arrêta de consommer de l'alcool<sup>16</sup>.

### *Co-intoxication alcoolo-tabagique*

Les consommations d'alcool et de tabac sont souvent associées en pratique. L'alcool est un cocarcinogène du tabac, et les risques de cancers ORL liés à l'alcool et au tabac sont multiplicatifs. Ainsi, on considère que la double intoxication importante alcoolo-tabagique entraîne un sur-risque majeur de cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx et de l'hypopharynx. L'association est moindre mais demeure pour les cancers du larynx, en particulier les cancers susglottiques<sup>26,27</sup>.

### *Autres facteurs de risque classiques*

Ils concernent d'autres types histologiques : infection à EBV et caractéristiques environnementales pour le carcinome du nasopharynx, travail du bois pour l'adénocarcinome ethmoïdal. Le pronostic et le traitement de ces tumeurs sont différents de ceux des carcinomes épidermoïdes des VADS. Aussi ne sont-elles pas incluses dans les essais thérapeutiques

concernant les épidermoïdes classiques des VADS. Elles ne seront pas prises en compte dans le travail de cette thèse.

### 1.2.2.3 TENDANCE À LA MODIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE DANS LES PAYS OCCIDENTAUX

L'infection à Human Papillomavirus (HPV) est depuis une dizaine d'années reconnue comme un facteur de risque indépendant de cancers ORL, principalement de cancers de l'oropharynx et à un moindre degré de la cavité buccale ou du larynx.

Les HPV sont une très grande famille de virus, qui compte plus d'une centaine de génotypes dont le potentiel oncogénique varie grandement. Ainsi, de même que pour la carcinogénèse du col utérin, le génotype HPV 16 est impliqué dans près de 90% des cas de tumeurs HPV-positives de l'oropharynx. Le deuxième génotype impliqué par ordre de fréquence est l'HPV 18. Les HPV exercent un pouvoir oncogénique par l'intermédiaire des protéines E6 et E7. Celles-ci inhibent les fonctions des protéines suppresseurs de tumeurs p53 et Rb et entraînent leur dégradation. Cela conduit à une perte de contrôle du cycle cellulaire par la perte des points de contrôle de l'entrée en phase S (checkpoint G1/S) et de l'entrée en mitose (checkpoint G2/M).

La fréquence des tumeurs liées à HPV varie grandement selon les études, mais il semble admis que leur incidence a fortement augmenté, allant jusqu'à plus de 70% des tumeurs de l'oropharynx pour des séries récentes<sup>28-30</sup>. Cette augmentation de l'incidence des tumeurs HPV-positives va de pair avec une diminution des tumeurs liées à l'intoxication alcoolo-tabagique dans les pays développés. Même si tous les mécanismes de cette augmentation d'incidence ne sont pas compris, les tumeurs HPV-positives ont été associées à des comportements sexuels particuliers, et plus particulièrement les contacts orogénitaux et le nombre de partenaires sexuels oraux et génitaux<sup>29, 31, 32</sup>.

## 1.2.3 MODE DE PRÉSENTATION – CLASSIFICATIONS

### 1.2.3.1 PRÉSENTATION CLINIQUE CLASSIQUE – HPV

Les tumeurs HPV-positives ont un meilleur pronostic que les tumeurs HPV-négatives. Elles présentent aussi des caractéristiques cliniques particulières, rappelées dans le tableau 1.1<sup>29, 31</sup>.

**TABLEAU 1.1 : DIFFÉRENCES CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES SELON LE STATUT HPV DES TUMEURS DES VADS**

	<b>HPV-positive</b>	<b>HPV-négative</b>
<b>Caractéristiques cliniques</b>		
Site tumoral	oropharynx surtout	tout site
Histologie	peu différencié	tout type
Age	plus jeune	plus âgé
Etat général	bon	mauvais
Stade T	T1-2	tout stade
Stade N	N+	tout stade
Stade global	III-IV	tout stade
Pronostic	meilleur	moins bon
<b>Caractéristiques épidémiologiques</b>		
Intoxication tabagique	non/faible	sévère
Intoxication alcoolique	faible/modérée	sévère
Comportement sexuel	associé	non associé
Incidence (dans les pays occidentaux)	en augmentation	en diminution

#### 1.2.3.2 CLASSIFICATIONS TNM/STADE

La 7<sup>e</sup> édition de la classification TNM publiée en décembre 2009 <sup>33</sup> ne montre pas de changement majeur pour les cancers des VADS. Les changements généraux en ORL concernent :

- la suppression des termes "résécable" et "non résécable" qui sont remplacés par "localement avancé" et "localement très avancé" ;
- l'ajout de RC au stade N pour définir la présence d'une rupture capsulaire (RC+/RC-), cependant le statut RC ne modifie ni le stade N ni le stade global de la maladie.

Il existe de nombreux points communs entre les classifications des différents sites des carcinomes épidermoïdes des VADS. La classification des carcinomes nasopharyngés est particulière et ne sera pas abordée.

#### *Les points communs : stades T et N*

Le schéma global de classification du stade T est commun à trois localisations (cavité buccale, oropharynx et hypopharynx), avec des stades T1, T2 et T3 séparés selon que la tumeur fait 2 cm ou moins, entre 2 et 4 cm ou plus de 4 cm de plus grand diamètre. Il existe des spécificités selon

chaque site tumoral (notamment selon le nombre de sous-régions atteintes, ou bien selon la mobilité cordale et aryténoïdienne et pour les tumeurs du larynx ou de l'hypopharynx) mais cela ne présente pas d'intérêt particulier pour la compréhension de ce travail.

**TABLEAU 1.2 : DESCRIPTION DE LA CLASSIFICATION TNM POUR LE STADE T**

T0	absence de tumeur primitive
T1	tumeur $\leq 2$ cm de plus grand diamètre
T2	tumeur $> 2$ cm mais $\leq 4$ cm de plus grand diamètre
T3	tumeur $> 4$ cm de plus grand diamètre
T4	adapté à chaque site selon l'envahissement des structures adjacentes on distingue les T4a (localement avancés – anciennement résécables) des T4b (localement très avancés – anciennement non résécables)

D'une manière générale, la distinction entre N0, N1 (un ganglion  $\leq 3$  cm de diamètre), N2 (un ganglion entre 3 et 6 cm ou plusieurs ganglions uni ou bilatéraux) et N3 (ganglion  $> 6$  cm de diamètre) est vraie pour toutes les localisations des carcinomes épidermoïdes ORL. Les cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du larynx et les adénopathies cervicales sans porte d'entrée seront classés selon cette classification.

**TABLEAU 1.3 : DESCRIPTION DE LA CLASSIFICATION TNM POUR LE STADE N**

N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral $\leq 3$ cm dans son plus grand diamètre
N2a	Métastase unique dans un seul ganglion homolatéral $> 3$ cm mais $\leq 6$ cm
N2b	Métastases homolatérales multiples toutes $\leq 6$ cm
N2c	Métastases bilatérales ou controlatérales $\leq 6$ cm
N3	Métastase dans un ganglion $> 6$ cm dans son plus grand diamètre

### *Regroupement en stades*

La classification en stades est reproduite ci dessous. Le point important à comprendre est que malgré cette classification, il persiste une hétérogénéité importante au sein des stades III-IV, qui

sont communément appelés « localement avancés » et auxquels s’adressent en général les essais randomisés.

**TABLEAU 1.4 : DESCRIPTION DU REGROUPEMENT EN STADES**

Stade global	Stade T	Stade N	Stade M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4a	N0-1	M0
	T1-3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB	T4b	N0-2	M0
	tout T	N3	M0
IVC	tout T	tout N	M1

*M1 : métastases à distance*

### 1.2.3.3 EVOLUTION DES STADES AVEC LE TEMPS – IMAGERIE – MIGRATION DE STADE

Le diagnostic de cancer des voies aérodigestives supérieures est en général évoqué dans deux cadres principaux :

- tumeur révélée par des signes locaux (douleur buccale ou cervico-pharyngée, odynophagie, dysphagie, dysphonie, dyspnée, otalgie reflexe...),
- tumeur révélée par une métastase ganglionnaire (masse cervicale dure, fixée ou douloureuse).

Le diagnostic de tumeur maligne sera d’autant plus recherché que le terrain correspond aux facteurs de risque classiques (homme d’âge 45-70 ans avec intoxication alcoolo-tabagique pour les carcinomes épidermoïdes ; origine géographique pour les carcinomes du cavum) et que le patient présente des signes généraux (amaigrissement, altération de l’état général...). Il est rare qu’un cancer des VADS soit révélé par une métastase à distance.

Cependant avec le temps, si les signes cliniques demeurent inchangés, les moyens diagnostiques ont considérablement évolué. Ainsi l’utilisation de la tomodensitométrie, de l’imagerie par

résonance magnétique et plus récemment de la tomодensitométrie par émission de positrons permettent un bilan d'extension local et général plus précis, au terme duquel le stade tumoral est souvent majoré, en raison de la découverte d'anomalies caractéristiques ganglionnaires ou métastatiques qui demeuraient infracliniques. Du fait de cette migration de stade, les cancers actuels ont à stade égal un pronostic meilleur qu'auparavant, et ce même en l'absence de toute évolution thérapeutique<sup>34</sup>.

#### 1.2.4 PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES DE CANCERS LOCALEMENT AVANCÉS – PRÉSENTATION DES MÉTA-ANALYSES DES CANCERS DES VADS

Les différentes modalités de traitement recommandées dans les cancers VADS localement avancés sont à l'heure actuelle, en dehors des stratégies chirurgicales<sup>35, 36</sup> :

- *radiothérapie standard* : délivre une dose de 70 Grays (Gy) sur la tumeur macroscopique et d'environ 50 Gy sur les aires ganglionnaires cervicales et susclaviculaires (en une fraction quotidienne de 1,8 à 2 Gy, 5 jours par semaine)
- *chimioradiothérapie concomitante (CTRT)* : délivre la même radiothérapie que ci-dessus, mais associée à une chimiothérapie administrée en même temps que la radiothérapie. Le standard de la chimiothérapie comporte actuellement des sels de platine (cisplatine ou carboplatine), en mono ou poly-chimiothérapie, ou bien une biothérapie par cetuximab, mais cette dernière ne sera pas abordée dans le cadre de cette thèse (un seul essai randomisé).
- *radiothérapie à fractionnement modifié (RT-FM)* : elle permet une augmentation de la dose-intensité de la radiothérapie pour la tumeur sans augmenter la toxicité chronique. On en distingue plusieurs types selon le type de modification du fractionnement :
  - *accélérée* : délivre une dose donnée en un temps moindre qu'avec un fractionnement standard. Cette accélération peut être faite sans ou avec réduction de la dose totale, selon que l'accélération est modérée ou très importante.
  - *hyperfractionnée* : délivre une dose supérieure à la radiothérapie standard (autour de 80 Gy), en deux fractions quotidiennes, dans le même temps de traitement.
- *radiothérapie (ou chimioradiothérapie) précédée de chimiothérapie d'induction* : la chimiothérapie d'induction (également appelée chimiothérapie néoadjuvante) est

délivrée avant le traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie ou combinaison des deux). Son standard comporte également des sels de platine (comme la chimiothérapie concomitante).

Dans certains cas la prise en charge débute par une exérèse chirurgicale (cavité buccale, oropharynx infiltrant, hypopharynx ou larynx ne permettant pas une stratégie de préservation). Dans les cancers localement avancés résécables, la chirurgie est suivie par une radiothérapie adjuvante, à laquelle est associée une chimiothérapie concomitante en cas de facteurs histologiques de mauvais pronostic.

#### 1.2.4.1 BÉNÉFICE DE LA CHIMIORADIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE

La méta-analyse de chimiothérapie dans les cancers de la tête et du cou (*Meta-analysis of Chemotherapy in Head and Neck Carcinomas – MACH-NC*), initialement publiée par Pignon et collègues dans le Lancet en 2000 et actualisée en 2009<sup>37,38</sup>, a permis de montrer que l'ajout de chimiothérapie au traitement local entraîne une augmentation significative de la survie globale (+ 4,5% à 5 ans, *Hazard Ratio* (HR) : 0,88 ;  $p < 0,0001$ ). Cette méta-analyse sur données individuelles a inclus 93 essais randomisés et 17 436 patients. Il existait une interaction significative entre le moment d'administration du traitement et son efficacité. Ainsi la plus grande efficacité était observée pour la chimiothérapie délivrée de façon concomitante à la radiothérapie (+ 6,5% à 5 ans, HR : 0,81 ;  $p < 0,0001$ ). Son bénéfice était principalement lié à une amélioration du contrôle local (+ 9,3% à 5 ans pour l'ensemble des essais, + 13,5% à 5 ans pour les essais utilisant des sels de platine). Cette méta-analyse sur données individuelles a permis d'asseoir la chimioradiothérapie concomitante comme le traitement standard de ces maladies.

#### 1.2.4.2 BÉNÉFICE DE LA RADIOTHÉRAPIE À FRACTIONNEMENT MODIFIÉ

La méta-analyse de radiothérapie dans les cancers de la tête et du cou (*Meta-analysis of Radiotherapy in Head and Neck Carcinomas – MARCH*), initialement publiée par Bourhis et collègues dans le Lancet en 2006<sup>39, 40</sup>, a permis de montrer que la modification du fractionnement de la radiothérapie (accélération, hyperfractionnement) entraîne une augmentation significative de la survie globale (+ 3,4% à 5 ans, *Hazard Ratio* (HR) : 0,92 ;  $p=0,003$ ). Cette méta-analyse sur données individuelles a inclus 15 essais randomisés et 6 515 patients. Il existait une différence d'efficacité (test d'interaction  $p=0,02$ ) selon le type de modification de fractionnement, au moins en ce qui concerne la survie globale. En analyse en sous-groupe, seule la radiothérapie hyperfractionnée entraînait une amélioration de la survie globale (+8% à 5 ans).

#### 1.2.4.3 ASSOCIATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE À LA RADIOTHÉRAPIE À FRACTIONNEMENT MODIFIÉ

A l'heure où ce travail a débuté, il était démontré que la chimiothérapie concomitante permettait d'améliorer les résultats de la radiothérapie, et ce quel que soit le fractionnement. En d'autres termes la radiothérapie à fractionnement modifié tirait partie de la chimiothérapie concomitante tout autant que la radiothérapie à fractionnement conventionnel<sup>38</sup>. En revanche aucune comparaison n'était publiée entre radiothérapie conventionnelle et à fractionnement modifié quand de la chimiothérapie concomitante était administrée. Deux essais ont depuis été publiés<sup>41,42</sup>, dont les résultats seront discutés ultérieurement.

### 1.3 PROBLÉMATIQUES ACTUELLES – OBJECTIFS DE LA THÈSE

Cette thèse a été entreprise sous l'angle des innovations méthodologiques dans les méta-analyses. Assez rapidement deux questions séparées ont été abordées : l'analyse de l'interaction et l'approche en réseau dans les méta-analyses. Ces deux sujets ont fourni une ossature au travail de thèse et permis de concevoir un projet à plus large échelle. Leur mise en œuvre constitue les objectifs méthodologiques de la thèse, dans le sens où des développements méthodologiques réalisés par d'autres ont été mis en pratique et analysés finement. Dans ce sens il s'agit plus d'un travail appliqué que purement biostatistique. Dans le même temps, la participation active à la finalisation d'une méta-analyse débutée précédemment a permis une prise de contact concrète avec la pratique de la méta-analyse<sup>43</sup>. La problématique de la thèse s'est alors imposée de manière relativement évidente. Le temps de la méta-analyse sur données individuelles étant long, seule une partie de ce programme a pu être menée à bien. Le reste suivra dans un avenir proche, comme un prolongement de cette thèse.

#### 1.3.1 PREMIER OBJECTIF MÉTHODOLOGIQUE : INTERACTION ENTRE L'EFFET DU TRAITEMENT ET LES COVARIABLES INDIVIDUELLES

Les méta-analyses MACH-NC et MARCH ont mis en évidence une relation entre des covariables individuelles et l'effet du traitement. La plus emblématique de ces relations, qui demeure inexpiquée à ce jour, est la diminution de l'effet traitement (chimiothérapie ou modification de fractionnement) avec l'âge des patients<sup>37-39</sup>. Cependant la méthode actuelle d'analyse de l'interaction combine des comparaisons intra- et inter-essais, les dernières pouvant être source de biais<sup>44</sup>. Par ailleurs une demande récurrente de la communauté médicale était de décliner ces méta-analyses par sous-site tumoral, pour vérifier si le bénéfice du traitement et les

interactions variaient selon le site tumoral. La méta-analyse MACH-NC se prêtait particulièrement à cette étude et a donc été ré-analysée avec ce double objectif.

### 1.3.2 DEUXIÈME OBJECTIF MÉTHODOLOGIQUE : APPLICATION DE LA MÉTHODOLOGIE DES MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU À LA CANCÉROLOGIE DES VADS

Comme mentionné précédemment, plusieurs traitements ont montré un gain de survie par rapport au traitement de référence dans les cancers des VADS. Ces traitements ont peu ou pas été comparés entre eux, et actuellement le choix préférentiel de l'un par rapport à l'autre repose plus sur des considérations logistiques que sur une supériorité thérapeutique claire. Se pose notamment la question de la supériorité de la chimioradiothérapie concomitante (CTRT) par rapport à la radiothérapie à fractionnement modifié (RT-FM) ou à l'association de radiothérapie à fractionnement modifié avec chimiothérapie concomitante (CTRT-FM). Il serait utile de pouvoir classer les traitements entre eux, afin de proposer le plus actif aux patients. Ce travail a pu avantageusement bénéficier des bases de données MACH-NC et MARCH<sup>37-39</sup>. Il s'inscrit dans la continuité du travail mené en Master 2. En revanche son application clinique nécessite la mise à jour de ces méta-analyses afin d'intégrer les essais les plus récents.

### 1.3.3 PREMIER OBJECTIF CLINIQUE : MÉTA-ANALYSE STANDARD DES NOUVELLES CHIMIOTHÉRAPIES D'INDUCTION EN CANCÉROLOGIE DES VADS

Au cours des dix dernières années, de nouvelles molécules de chimiothérapie ont été utilisées en cancérologie des VADS. Il s'agit notamment de l'association d'un taxane, de cisplatine et de 5-Fluorouracile (5FU), appelée Tax-PF. La chimiothérapie d'induction « classique », associant cisplatine et 5FU suivie de radiothérapie est inférieure à la chimioradiothérapie concomitante à la radiothérapie<sup>38</sup>. Quelle doit être la place de cette nouvelle polychimiothérapie ? Plusieurs essais randomisés ont comparé les deux chimiothérapies d'induction, montrant un bénéfice net en faveur du Tax-PF. En revanche ces essais ne permettaient pas d'analyser des critères de jugement moins fréquents, comme le type de progression, la toxicité, ou encore l'impact sur la compliance aux traitements. Une méta-analyse sur données individuelles a donc été effectuée pour répondre à ces questions. La compliance, anglicisme que l'on pourrait traduire par « adhérence au traitement », est définie comme le respect du protocole thérapeutique (nombre de cycles de chimiothérapie, dose et durée de radiothérapie par exemple). Il ne s'agit pas au sens strict d'une observance dans la mesure où les patients ne décident que rarement d'arrêter la radiothérapie ou la chimiothérapie de leur propre chef. Il s'agit le plus souvent d'une décision

prise par le corps médical pour des raisons de toxicité des traitements ou de progression tumorale. Pour des raisons de lisibilité nous avons utilisé le terme compliance dans le reste du manuscrit.

#### 1.3.4 DEUXIÈME OBJECTIF CLINIQUE : MISE À JOUR DES AUTRES MÉTA-ANALYSES EN CANCÉROLOGIE DES VADS

La publication régulière d'essais randomisés dans ce domaine nécessite une remise à jour régulière des méta-analyses, afin d'affiner l'estimation de l'effet des traitements, d'obtenir des données de survie et de tolérance à plus long terme, et d'intégrer les nouvelles modalités thérapeutiques à mesure qu'elles se développent. Ainsi en parallèle du travail méthodologique et de la méta-analyse des essais Tax-PF, les actualisations des deux méta-analyses des carcinomes épidermoïdes des VADS (chimiothérapie – fractionnement), et de celle de la chimiothérapie dans les carcinomes du nasopharynx, ont été entreprises.

Ces actualisations ont plusieurs objectifs :

- exhaustivité : inclure tous les nouveaux essais réalisés sur le sujet pour affiner l'estimation de l'effet traitement et limiter le biais de publication ;
- production de nouveaux résultats : dans cette optique, rechercher des données de suivi à long terme, de même que des variables précédemment non recueillies (toxicité, compliance aux traitements), qui pourraient expliquer certains résultats antérieurs ;
- obtention *in fine* d'un réseau à jour, permettant une analyse globale afin de classer les traitements sur leur efficacité (survie globale mais aussi modalité de progression) et leur toxicité ;
- réalisation d'études ancillaires sur les critères de jugement de substitution et les biomarqueurs tumoraux.

#### 1.4 RESPONSABILITÉ PERSONNELLE DANS LES TRAVAUX – PLAN DE LA THÈSE

Compte tenu de mon activité clinique parallèle, mon rôle direct dans la réalisation des analyses a évolué au cours du temps. J'ai ainsi réalisé toutes les analyses de la partie méta-analyses en réseau (chapitres 3 et 5 de la thèse)<sup>45</sup> et de l'analyse finale de la méta-analyse de l'amifostine (non présentée dans cette thèse)<sup>43</sup>. J'ai repris et poursuivi les analyses réalisées dans le Service dans le cadre d'un M2 pour l'analyse de l'interaction entre effet traitement et covariables

individuelles (chapitre 4 de la thèse)<sup>46</sup>. Les analyses de la méta-analyse sur la chimiothérapie d'induction (chapitre 6 de la thèse)<sup>47</sup> ont en revanche été réalisées par Benjamin Lacas et Abderrahmane Bourredjem. Pour tous ces projets j'ai eu un rôle central dans la conception des projets en tant que *clinical manager* et membre du secrétariat (recherche bibliographique, écriture des protocoles, demandes de financements,...), la supervision des analyses, l'interprétation des données, la présentation des résultats et la rédaction des publications associées.

Nous décrivons tout d'abord, dans deux chapitres distincts, la méthodologie « classique » des méta-analyses sur données individuelles et celle des méta-analyses en réseau. Nous aborderons ensuite séparément la méta-analyse sur le rôle de la chimiothérapie pour chaque sous-localisation tumorale et l'étude de l'interaction entre covariable individuelle et effet traitement, puis la méta-analyse en réseau réalisée à partir des bases de données *MACH-NC* et *MARCH*. La partie suivante sera consacrée à la méta-analyse sur données individuelles de la chimiothérapie d'induction par Tax-PF. Nous terminerons par la description des travaux en cours et un aperçu des perspectives ouvertes par cette thèse.

## 2 MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE : PRINCIPES DES MÉTA-ANALYSES SUR DONNÉES INDIVIDUELLES

### 2.1 DÉROULEMENT GLOBAL D'UNE MÉTA-ANALYSE SUR DONNÉES INDIVIDUELLES

La réalisation d'une méta-analyse débute par la constitution d'un groupe de travail et la rédaction d'un protocole. Celui-ci expose le fondement scientifique de la méta-analyse, décrit la méthode de recherche des essais, le plan d'analyse statistique avec notamment les critères de jugement et les analyses de sous-groupes envisagées, et les données recueillies pour chaque essai. Il comprend également une description détaillée des essais déjà identifiés et une estimation de la puissance statistique de la méta-analyse compte tenu du nombre d'essais (et de patients/événements) que comportera *a priori* la méta-analyse. Le protocole de la méta-analyse Tax-PF a été écrit en 2008 et est disponible sur le site internet de l'IGR à l'adresse suivante : [http://www.igr.fr/index.php?p\\_m=igrinter&p\\_id=1349](http://www.igr.fr/index.php?p_m=igrinter&p_id=1349).

#### 2.1.1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ESSAIS

Les essais doivent répondre à des critères d'inclusion précis, afin d'être spécifique à la question de la méta-analyse. Dans la méta-analyse Tax-PF que nous développerons plus avant dans cette thèse, les critères d'inclusion des essais étaient les suivants :

- comparer soit une chimiothérapie d'induction par Tax-PF, associant taxane (docetaxel ou paclitaxel) et cisplatine + 5-Fluorouracile (PF) à une chimiothérapie d'induction par PF soit une chimiothérapie d'induction par Tax-PF suivie d'une chimioradiothérapie concomitante à cette même chimioradiothérapie concomitante d'emblée,
- être randomisés d'une manière adéquate (connaissance préalable du bras de randomisation impossible),
- ne pas être confondus, c'est à dire ne pas comporter de différence majeure de traitement en dehors de celle à l'étude,
- avoir terminé leur recrutement le 31 décembre 2006 (pour assurer un suivi suffisant),
- avoir inclus des patients porteurs de carcinomes épidermoïdes non métastatiques de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx,

- n'avoir inclus que des patients en première ligne de traitement (pas d'antécédent de chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie) traités à visée curative.

### 2.1.2 POPULATION D'ANALYSE

L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Tous les patients randomisés ont été analysés dans leur bras de randomisation, et ce quel que soit le traitement réellement reçu. Les patients initialement exclus des analyses par les investigateurs ont été réintégrés dans la méta-analyse, à condition que leurs données soient disponibles. Tous les tests statistiques utilisés pour cette étude sont bilatéraux.

### 2.1.3 MÉTHODE DE RECHERCHE DES ESSAIS

La recherche des essais, publiés ou non, réalisant les comparaisons ci-dessus a été réalisée dans les bases de données électroniques médicales et les registres d'essais cliniques sur la période 1970-2007 : Medline, Cancerlit, DARE, Embase, CCT meta-register. Les équations de recherche étaient :

- pour MEDLINE (PubMed) : ("head and neck neoplasms/drug therapy"[MAJR] OR "head and neck neoplasms/radiotherapy"[MAJR]) AND ("Randomized Controlled Trials"[MESH] OR "Clinical Trials, Phase III"[MESH] OR "clinical trial, phase III"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) NOT "Neoplasm Metastasis"[MESH]
- pour EMBASE : (Head-and-Neck-Tumor- Drug Therapy MJ. OR Head-and-Neck-Tumor- Radiotherapy MJ.) AND (Phase-3-Clinical-Trial DE OR Randomized-Controlled-Trial DE) NOT Metastasis#.W..DE.

Une recherche manuelle sur des articles de revue et actes des principaux congrès a été réalisée (congrès américains et européens de radiothérapie et d'oncologie médicale). Les experts de la question, les membres du comité de pilotage et les investigateurs des essais identifiés ont également été interrogés à la recherche d'autres essais. Une actualisation de la recherche bibliographique a été réalisée au cours du processus de méta-analyse.

#### 2.1.4 RECUEIL DES DONNÉES INDIVIDUELLES DES PATIENTS

Pour chaque essai éligible, publié ou non, il a été demandé à l'investigateur principal de fournir, pour chaque patient randomisé, les données suivantes :

- Caractéristiques démographiques : date de naissance, sexe, état général, site tumoral, stade TNM ;
- Caractéristiques des traitements et compliance : traitement attribué, date de randomisation, nombre de cycles de chimiothérapie d'induction reçus, nombre de cycles de chimiothérapie concomitante reçus, radiothérapie délivrée, date du premier et du dernier jour de la radiothérapie, dose totale et nombre de fractions de radiothérapie ;
- Données de toxicité :
  - toxicité aiguë (hématologique, néphrologique, cutanéomuqueuse, auditive et neurologique) en spécifiant le système de gradation utilisé,
  - toxicité tardive (fibrose cutanée, xérostomie, ostéonécrose, persistance de sonde entérale à long terme) en spécifiant le système de gradation utilisé ;
- Données de survie : date de dernier suivi, statut vital, cause de décès, date d'échec tumoral, ganglionnaire ou métastatique, date et type de second cancer primitif ;
- Si le patient a été exclu de l'analyse et la cause de l'exclusion.

#### 2.1.5 VÉRIFICATION DES DONNÉES

Les données des patients de chaque essai ont été vérifiées et chaque essai a été ré-analysé, comparé avec les résultats publiés et adressé à l'investigateur ou au statisticien en charge de l'essai pour validation. Cette procédure a pour objectif d'évaluer la qualité de la randomisation, de rechercher données manquantes, erreurs de codage et suivi incomplet ou différent entre les deux groupes de traitements<sup>10</sup>. Dans le cas où cette vérification met en évidence des problèmes pour un essai donné, cet essai est discuté au sein du comité de pilotage de la méta-analyse pour éventuellement l'exclure secondairement de l'analyse. Si l'essai est conservé, alors une analyse de sensibilité sans cet essai est réalisée.

#### 2.1.6 ANALYSES DE SOUS-GROUPES SELON LES CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS ET DES PATIENTS

Différentes analyses d'interaction entre certaines caractéristiques des patients et l'effet du traitement (parfois appelées analyses de sous-groupes) étaient prévues *a priori* dans le protocole pour étudier la variation de l'effet traitement selon :

- le sexe des patients,
- leur âge en quatre classes ( $\leq 50$ , 51-60, 61-70,  $> 70$  ans),
- leur état général (indice de performance 0 vs 1),
- le stade tumoral (stade AJCC II-III vs IV),
- la localisation tumorale (cavité orale, oropharynx, larynx, hypopharynx).

Une analyse *post-hoc* a été rajoutée concernant les décès précoces au traitement. En effet il est apparu important pour des raisons de toxicité et pour expliquer l'hétérogénéité de la méta-analyse, d'étudier la mortalité pendant la phase de chimiothérapie d'induction. La majorité des patients débutant leur radiothérapie dans les 120 jours suivant la randomisation, la mortalité à 120 jours a été retenue comme critère de jugement.

## 2.2 PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE

### 2.2.1 CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal était la survie globale qui était évaluée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date de décès, quelle qu'en soit la cause. Ce critère est le moins biaisé et le plus pertinent au plan clinique, dans ces pathologies où les rechutes, qu'elles soient locales ou métastatiques, conduisent en général au décès. Les patients vivants étaient censurés à la date de dernières nouvelles. Le suivi médian a été estimé selon la méthode de Kaplan-Meier inversé<sup>48</sup>.

### 2.2.2 CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression, la survie liée/non liée au cancer, les taux cumulés de progression locorégionale ou à distance et la toxicité. La survie sans progression est définie comme le temps entre la date de randomisation et le premier événement (progression locorégionale, progression à distance ou décès quelle qu'en soit la cause).

Afin d'évaluer l'effet du traitement sur la mortalité liée au cancer et sur la mortalité non liée au cancer, nous avons utilisé la méthode décrite par Peto<sup>49</sup>. Les décès liés au cancer sont définis comme les décès attribués au cancer, les décès survenant après une progression tumorale (quelle que soit la cause du décès) et tous les décès de cause inconnue qu'ils surviennent ou non après une progression tumorale. Les autres décès, dont les décès liés au traitement, sont considérés comme non liés au cancer. Cette méthode est non biaisée, permet de s'affranchir de la sous-déclaration de la cause de décès, mais diminue potentiellement la puissance du calcul.

Cependant elle surestime les décès liés au cancer, et son utilisation peut être discutable lors de décès tardifs (plus de 5 ans après le diagnostic) de cause inconnue, dans la mesure où elle les classera comme liés au cancer, ce qui est peu probable compte tenu du délai par rapport au diagnostic initial.

Pour la mortalité non liée au cancer, les patients présentant une progression sont censurés à la date de progression car ils ne sont plus considérés comme à risque de décès non lié au cancer. On obtient les composantes du *logrank* (O-A et sa variance) de la mortalité liée au cancer en soustrayant chaque composante du *logrank* pour la mortalité non liée au cancer à chaque composante correspondante pour la mortalité toutes causes confondues. On en déduit ainsi le HR de la mortalité lié au cancer. Les taux de mortalité globale et de mortalité non liée au cancer sont calculés selon la méthode de Peto présentée ci-après. Le taux de mortalité liée au cancer est calculé également par différence entre le taux de mortalité toutes causes et celui de la mortalité non liée au cancer.

Concernant les taux cumulés de progression locorégionale ou à distance, nous avons étudié la probabilité que chacun de ces deux événements se produise en tant que premier événement. En effet les différents types de progressions ne sont pas des événements indépendants (par exemple une progression locale augmente le risque d'apparition de métastases ou de décès). Aussi est-il habituel d'utiliser la méthode des risques compétitifs qui évalue l'incidence cumulée de chacun des types d'événements (progression locorégionale et progression à distance) en ne considérant que l'événement survenant en premier<sup>50</sup>. Cette méthode permet de décomposer la fonction de répartition globale en fonction des trois événements, la progression locorégionale, la progression à distance et le décès « premier ». Le risque global se décompose donc en la somme des trois risques cumulés. En cas de survenue au même moment d'une progression locorégionale et d'une progression à distance, c'est la progression à distance qui a été retenue. Seuls deux essais différençaient réponse locale et réponse régionale (ganglionnaire), aussi n'a-t-il pas été possible de distinguer plus en détail la progression locorégionale.

Enfin il était envisagé de recueillir la toxicité aiguë et chronique des traitements à l'étude. Cependant les données collectées n'étaient en quantité et qualité suffisantes que pour quatre toxicités aiguës : anémie, thrombopénie, neutropénie et mucite. Il n'a en particulier pas été possible d'évaluer la toxicité à long terme faute de données.

### 2.2.3 ANALYSE PRINCIPALE

La méthode de base utilisée est celle de Mantel-Haenszel-Peto qui est la plus fréquente dans le cas de méta-analyses sur données individuelles<sup>10, 51-53</sup>. Elle présente pour avantage principal de pouvoir prendre en compte les temps de censure et d'événement. Le principe consiste, tout d'abord, à estimer l'effet du traitement dans chaque essai puis dans un second temps à combiner les résultats de chaque essai pour obtenir l'estimation de l'effet global et sa précision. On ne réalise donc jamais de comparaison de groupes de patients appartenant à deux essais différents.

### 2.2.4 ETUDE DE L'EFFET TRAITEMENT SUR UN ESSAI

Pour comparer l'efficacité de deux traitements dans un essai on utilise le test du Chi<sup>2</sup> pour les taux d'événements et le test du *logrank* pour les courbes de survie. On prend comme exemple un essai randomisé qui compare la survie de deux groupes de patients : un groupe qui a reçu le nouveau traitement (groupe expérimental) et l'autre qui a reçu le traitement de référence (groupe de référence).

TABLEAU 2.1 : EFFECTIFS OBSERVÉS À L'INSTANT T PAR GROUPE ET PAR ÉTAT

Etat	Groupe expérimental	Groupe de référence	Total
Décédé	Dt	Do	D
Vivant	Nt-Dt	No-Do	N-D
Total	Nt	No	Nt+No=N

*Dt* : nombre de décès dans le groupe expérimental

*Nt* : nombre de patients dans le groupe expérimental

*Do* : nombre de décès dans le groupe de référence

*No* : nombre de patients dans le groupe de référence

*D* : nombre de décès dans les deux groupes

*N* : nombre de patients dans les deux groupes

Le nombre de décès attendus (*A*) dans le groupe expérimental sous l'hypothèse d'équivalence entre les groupes est calculé à partir de la formule suivante :

$$A = \frac{D \times Nt}{N}$$

Soit  $O$  le nombre de décès observés dans le groupe expérimental au temps  $t$  ( $O=Dt$ ). La variable aléatoire  $O$  suit une distribution hypergéométrique. Dans la mesure où des événements survenant à deux temps distincts sont indépendants, la variance de la différence  $(O-A)$  globale (sur tout l'essai) est égale à la somme des variances à chaque temps. La variance de  $(O-A)$  vaut donc :

$$Var(O - A) = A \times \left(1 - \frac{Nt}{N}\right) \times \left(\frac{N-D}{N-1}\right)$$

Si le groupe expérimental a une meilleure survie que le groupe de référence, la différence  $(O-A)$  est négative. On peut donc calculer la statistique du *logrank* (LR) qui sous l'hypothèse nulle (absence de différence entre le bras de référence et le bras expérimental) suit une loi du Chi<sup>2</sup> à un degré de liberté<sup>54</sup>.

$$LR = \frac{(O - A)^2}{Var(O - A)}$$

Le calcul ci-dessus est indépendant du choix du bras expérimental et du bras de référence.

On utilisera le *hazard ratio* (HR, rapport des risques instantanés de décès dans le groupe expérimental et dans le groupe de référence) pour estimer l'efficacité du traitement dans le cas de données de survie. On calcule l'estimation du logarithme népérien (Log ou Ln) du HR et de sa variance proposés par Peto<sup>52</sup> à partir des composantes du *logrank*.

$$Log(HR) = \frac{(O - A)}{Var(O - A)}$$

$$HR = \exp\left(\frac{(O - A)}{Var(O - A)}\right)$$

$$Var(Log(HR)) = \frac{1}{Var(O - A)}$$

L'intervalle de confiance à 95% vaut donc :  $IC_{95\%}(HR) = \left[ \exp\left(\frac{O - A}{Var(O - A)} \pm \frac{1,96}{\sqrt{Var(O - A)}}\right) \right]$

Au cas où l'intervalle de confiance comprend 1, la différence entre les deux traitements n'est pas significative. Si la borne supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure à 1, on conclut que

le traitement testé est plus efficace. Si la borne inférieure de cet intervalle est supérieure à 1, on conclut à l'inverse.

### 2.2.5 ÉTUDE DE L'EFFET TRAITEMENT SUR PLUSIEURS ESSAIS

Si l'on a  $n$  essais, la statistique globale de test (où  $i$  représente le  $i$ -ème essai) s'obtient par simple somme des  $(O-A)$  et de leurs variances, dans la mesure où chacun de ces essais est considéré indépendant des autres. Le test du *logrank* global ( $LR_{global}$ ) suit une loi du  $\chi^2$  à un degré de liberté et s'exprime comme suit :

$$LR_{global} = \frac{\left( \sum_{i=1}^n (O_i - A_i) \right)^2}{\sum_{i=1}^n Var(O_i - A_i)}$$

Ainsi, le test compare les patients à l'intérieur d'un essai et combine ensuite les comparaisons dans une analyse stratifiée sur l'essai. On en déduit comme précédemment l'estimateur du HR global et son intervalle de confiance à 95 %.

$$HR_{global} = \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^n (O_i - A_i)}{\sum_{i=1}^n Var(O_i - A_i)} \right)$$

$$IC_{95\%}(HR_{global}) = \left[ \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^n (O_i - A_i)}{\sum_{i=1}^n Var(O_i - A_i)} \pm \frac{1,96}{\sqrt{\sum_{i=1}^n Var(O_i - A_i)}} \right) \right]$$

### 2.2.6 ÉTUDE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ

Les méta-analyses à effets fixes font l'hypothèse que l'effet du traitement est le même dans tous les essais, aux fluctuations d'échantillonnage près. Le test de cette hypothèse est appelé test d'hétérogénéité<sup>55</sup>. Il quantifie la variabilité de l'effet traitement parmi les différents essais. Un test significatif témoigne d'une hétérogénéité : l'effet d'un essai au moins ne peut pas être considéré comme étant identique à celui des autres essais. L'hypothèse du modèle fixe ne tient pas et la combinaison de tous ces essais devient litigieuse. Ce test est relativement peu puissant

pour de faibles nombres d'essais (on utilise souvent un seuil de significativité de 0,10), et on lui associe souvent un autre indicateur, appelé  $I^2$ , qui mesure le pourcentage de la variabilité due à l'hétérogénéité dans la méta-analyse au moyen de la statistique Q de Cochran et du nombre d'essais<sup>56</sup>.

En présence d'une hétérogénéité dans une méta-analyse, il faut :

- *localiser le ou les essai(s)* à l'origine de cette hétérogénéité et voir s'il existe une différence de traitement ou de critère de sélection des patients permettant de l'expliquer. Ceci peut être réalisé simplement par analyse graphique (graphique en forêt ou *forest plot*, méthode de Baujat<sup>57</sup>) et confirmé par l'analyse quantitative.
- *rechercher une interaction* entre l'effet du traitement et des covariables définies au niveau de l'essai ou du patient,
- si besoin, *utiliser des modèles à effets aléatoires* qui permettent de prendre en compte la variabilité de l'effet traitement entre essais.

#### 2.2.6.1 TEST D'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE COCHRAN

Pour évaluer la variabilité de l'effet du traitement selon les essais, on utilise le test d'hétérogénéité dit de Cochran<sup>55, 58</sup>. Sous l'hypothèse nulle de l'homogénéité de l'effet du traitement entre les  $n$  essais, la statistique Q ci-après suit une loi de Chi<sup>2</sup> à  $n-1$  degrés de liberté.

$$Q = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - A_i)^2}{Var(O_i - A_i)} - \frac{[\sum_{i=1}^n (O_i - A_i)]^2}{\sum_{i=1}^n Var(O_i - A_i)} \propto \chi_{n-1}^2$$

Si le test d'hétérogénéité est significatif, on conclut qu'il existe au moins un essai dont le résultat n'est pas identique aux autres.

Si une covariable explique une partie de l'hétérogénéité, on peut évaluer l'influence de cette covariable et quantifier l'hétérogénéité résiduelle après prise en compte de cette covariable. L'hétérogénéité globale (Q), peut donc se décomposer en deux composantes, l'une liée à la covariable ( $Q_{inter}$ ) et l'autre à la variabilité résiduelle ( $Q_{res}$ ) :

$$Q = Q_{inter} + Q_{res}$$

$Q_{inter}$ , ou test d'interaction, correspond à l'hétérogénéité entre les sous-groupes d'essais (par exemple selon le type de radiothérapie). Si l'on s'intéresse à la variation de l'effet traitement

selon une caractéristique d'essai (appelée  $c$  dans cet exemple,  $m$  groupes d'essais), on calculera  $(O - A)$  et  $Var(O - A)$  par sous-groupe d'essais, la statistique étant :

$$Q_{inter} = \sum_{c=1}^m \left( \frac{(O_c - A_c)^2}{Var(O_c - A_c)} \right) - \frac{\left( \sum_{c=1}^m (O_c - A_c) \right)^2}{\sum_{c=1}^m Var(O_c - A_c)} \propto \chi_{m-1}^2$$

L'hétérogénéité résiduelle  $Q_{res}$ , est obtenue par soustraction de  $Q_{inter}$  à  $Q$  et mesure l'hétérogénéité à l'intérieur des groupes de cette covariable.

#### 2.2.6.2 TEST DE TENDANCE

Un autre test, qui permet aussi d'étudier l'hétérogénéité entre des groupes d'essais ou de patients en recherchant si la variable à expliquer varie en même temps que la variable explicative est le test de tendance. Il est plus puissant que le test d'hétérogénéité, mais utilisable uniquement dans le cas où les catégories de la variable peuvent être rangées selon un ordre naturel. C'est le cas notamment de l'âge des patients exprimé en classes.

#### 2.2.6.3 STATISTIQUE $I^2$

Le coefficient  $I^2$  calcule le pourcentage de variation entre les études lié à une hétérogénéité<sup>56</sup>. Il se calcule de la manière suivante :

$$I^2 = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100\%, \text{ où } Q \text{ est la statistique du test de Cochran et } k \text{ le nombre d'essais.}$$

$I^2$  est une expression intuitive et simple de l'inconsistance entre les résultats des essais. Contrairement à  $Q$ ,  $I^2$  ne dépend pas du nombre d'essais considérés. Si  $I^2 < 0$ ,  $I^2$  est considéré comme nulle. Un résultat de  $I^2 < 25\%$  indique une hétérogénéité faible, 25-50% une hétérogénéité modérée et  $> 50\%$  une hétérogénéité importante.

### 2.2.7 ÉTUDE DE L'INTERACTION ENTRE EFFET TRAITEMENT ET COVARIABLES INDIVIDUELLES

#### 2.2.7.1 MÉTHODE CLASSIQUE

L'analyse de l'interaction entre effet traitement et covariable permet d'étudier si l'effet du traitement varie selon les différentes valeurs de la covariable.

La méthode classique consiste à calculer un *hazard ratio* stratifié sur  $k_j$  essais pour chaque valeur  $j$  de la covariable en question. Le nombre d'essais  $k_j$  peut varier selon la valeur de la covariable car tous les essais n'incluent pas nécessairement toutes les valeurs de la covariable. Le *hazard ratio* se calcule selon la formule suivante.

$$HR_j = \exp \left( \frac{\sum_{i=1}^{k_j} (O_i - A_i)}{\sum_{i=1}^{k_j} Var(O_i - A_i)} \right)$$

Ces HR sont ensuite comparés avec le test d'hétérogénéité décrit plus haut. Toutefois, dans le cas d'une covariable de niveau patient (âge, site tumoral), cette méthode présente l'inconvénient de combiner des comparaisons intra- et inter-essais, les dernières pouvant être source de biais. C'est pourquoi une méthode alternative a été proposée pour étudier l'interaction qui ne prend en compte que des comparaisons intra-essais<sup>44</sup>.

#### 2.2.7.2 MÉTHODE ALTERNATIVE

Cette méthode a été utilisée pour l'analyse de l'effet de la chimiothérapie selon les sites tumoraux. Elle consiste à calculer pour chaque essai un HR d'interaction entre chacune des valeurs de la covariable et une valeur de référence (choisie pour être présente dans la majorité des essais) puis à les combiner pour obtenir un HR d'interaction global par rapport à la valeur de référence<sup>44</sup>. Les HR sont calculés par l'estimateur de Peto<sup>52</sup>. Il s'ensuit que seuls les essais présentant deux valeurs de la covariable étudiée, dont celle choisie comme référence, pourront être inclus dans ce type d'analyse. Certains essais ou strates à petits effectifs seront donc nécessairement exclus de cette analyse, qui aura pour principal inconvénient d'avoir une puissance plus faible que la technique classique. Un autre intérêt majeur de cette méthode est de permettre de tester l'hétérogénéité des *hazard ratios* d'interaction au sein des différents essais.

Si l'on appelle  $i$  la catégorie de la covariable étudiée ( $i = 1, \dots, n$ ), alors pour chaque essai  $j$ , on calcule l'estimateur du log HR pour chaque valeur de  $i$  par l'estimateur de Peto.

$$\ln HR_{ij} = \frac{O_{ij} - A_{ij}}{Var(O_{ij} - A_{ij})}$$

$$Var(HR_{ij}) = \frac{1}{Var(O_{ij} - A_{ij})}$$

Au sein de l'essai  $j$ , l'estimateur du log HR dans le sous-groupe  $i$  ( $i = 1, \dots, n$ ) par rapport au sous-groupe de référence ( $i = \text{réf}$ ) est calculé en faisant le rapport des deux HR.

$$\ln \frac{\widehat{HR}_{ij}}{\widehat{HR}_{\text{réf},j}} = \ln \widehat{HR}_{ij} - \ln \widehat{HR}_{\text{réf},j} = \widehat{\beta}_{ij|\text{réf}}$$

$$\text{Var}(\widehat{\beta}_{ij|\text{réf}}) = \text{Var}(\ln \widehat{HR}_{ij}) + \text{Var}(\ln \widehat{HR}_{\text{réf},j})$$

Ces quantités, estimées pour chaque essai  $j$ , sont ensuite combinées pour avoir leurs analogues globaux pour l'ensemble des essais <sup>56</sup> :

$$\ln \frac{\widehat{HR}_i}{\widehat{HR}_{\text{réf}}} = \widehat{\beta}_{i|\text{réf}} = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} w_{ij} \widehat{\beta}_{ij|\text{réf}}}{\sum_{j=1}^{n_i} w_{ij}}$$

où  $n_i$  est le nombre d'essais contenant le sous-groupe de localisation  $i$ , et  $w_{ij} = \frac{1}{\text{Var}(\widehat{\beta}_{ij|\text{réf}})}$ .

La variance de ce paramètre est alors donnée par la formule :  $\text{Var}(\widehat{\beta}_{i|\text{réf}}) = \frac{1}{\sum_{j=1}^{n_i} w_{ij}}$ .

Sous l'hypothèse nulle (absence de différence d'effet pour les différentes valeurs de la covariable), la statistique  $t$  est donnée par la formule :

$$t = \frac{\widehat{\beta}_{i|\text{réf}}}{\sqrt{\text{Var}(\widehat{\beta}_{i|\text{réf}})}} \propto N(0,1)$$

Dans cette thèse, la méthode alternative a été utilisée pour étudier la variation de l'effet traitement selon le site tumoral. La méthode classique a été utilisée pour analyser l'interaction avec les autres covariables individuelles. Pour chaque interaction positive, il a été réalisé à titre confirmatoire un modèle de Cox multivarié stratifié sur l'essai et incluant la covariable en question et un terme d'interaction entre le traitement (chimiothérapie).

## 2.2.8 REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE L'EFFET DES TRAITEMENTS

### 2.2.8.1 GRAPHIQUES EN FORÊT (*FOREST PLOT*)

C'est une modalité fréquente de représentation des résultats d'une méta-analyse. Les graphiques représentent les HR de chaque essai, le HR global ainsi que les intervalles de confiance correspondants et permettent donc de repérer visuellement une hétérogénéité éventuelle existant entre les essais et de l'attribuer à un des essais. Chaque ligne représente un essai, contenant le nombre d'événements et l'effectif de chaque bras de l'essai, la différence entre le nombre d'événements observé et le nombre d'événements attendu, sa variance et le *hazard ratio*. Le *hazard ratio* est représenté par un carré dont le centre correspond au *hazard ratio*, la taille est proportionnelle à  $Var(O - A)$  et le trait horizontal à son intervalle de confiance à 95 %. Le *hazard ratio* global est représenté par un losange centré sur la valeur du HR et dont l'axe horizontal correspond à l'intervalle de confiance à 95 %.

### 2.2.8.2 COURBES DE SURVIE

Les courbes de survie sont représentées selon la méthode proposée par Richard Peto qui, à la différence de la représentation de Kaplan-Meier, permet de prendre en compte la stratification par essai et une éventuelle variation du *hazard ratio* au cours du temps<sup>49</sup>. Cette méthode consiste dans l'estimation de la survie à intervalles de temps réguliers prédéterminés (par exemple une année) de l'ensemble de la population dans un premier temps et la survie de chaque bras de traitement dans un deuxième temps, obtenue en ajoutant ou en soustrayant à la première courbe une quantité qui dépend du logarithme du rapport des risques instantanés estimé selon la méthode de Peto.

Le taux d'incidence de décès pendant la j-ème année pour l'ensemble des deux groupes, est :

$$z_j = \frac{O_{Ej} + O_{Rj}}{PA_{Ej} + PA_{Rj}}$$

avec  $O_{Ej}$  et  $O_{Rj}$  les nombres de décès observés la j-ème année dans le groupe expérimental E et dans le groupe de référence R ;  $PA_{Ej}$  et  $PA_{Rj}$  étant les nombres de personnes-années de la j-ème année dans le groupe expérimental E et dans le groupe de référence R.

La probabilité conditionnelle d'être vivant à la j-ème année dans les deux groupes est :

$$p_j = \exp(-z_j).$$

Pour obtenir la probabilité conditionnelle d'être vivant à la j-année pour chaque groupe de traitement on ajoute ou on enlève la quantité  $[0,5 \times p_j \times (p_j - 1) \times b_j]$  à la probabilité  $p_j$ , où  $b_j$  correspond au logarithme du rapport des risques instantanés déterminé par l'estimateur de Peto à partir des composantes du *logrank*.

Les taux de survie par groupe (R, référence ; E, expérimental) de traitement à l'année  $n$  s'expriment donc naturellement comme le produit des probabilités conditionnelles des années précédentes.

$$S_{Rn} = \prod_{j=1}^n p_{Rj}$$

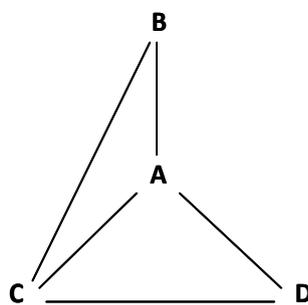
$$S_{En} = \prod_{j=1}^n p_{Ej}$$

### 3 MÉTHODOLOGIE DES MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAUX

#### 3.1 DÉFINITION DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE

Nous allons dans cette partie définir la problématique des méta-analyses en réseau et proposer une méthode pour les analyser. Pour cela, nous utiliserons à plusieurs reprises un exemple fictif. Il s'agit d'une situation clinique artificielle, dans laquelle quatre traitements existent et ont été comparés dans des essais randomisés. Ces essais sont considérés sur le plan clinique et statistique suffisamment semblables pour pouvoir être analysés de manière groupée dans une méta-analyse. Nous définissons ainsi un « réseau » formé de ces quatre alternatives thérapeutiques. Dans la représentation schématique du réseau, un trait entre deux traitements (par exemple entre A et B) signifie qu'il existe des essais randomisés ayant comparé les traitements A et B. En d'autres termes, il existe de l'information *directe* sur la différence AB. L'absence de trait signifie qu'il n'existe pas d'essai randomisé comparant les deux traitements. Un réseau peut donc être fermé dans le cas où tous les traitements ont été comparés deux à deux, ou bien ouvert si certaines comparaisons n'ont pas été réalisées dans des essais randomisés. Cette dernière situation est représentée dans la figure ci-dessous où manque la comparaison BD. C'est la plus fréquente en pratique quotidienne.

FIGURE 3.1 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE D'UN RÉSEAU AVEC 4 TRAITEMENTS (A, B, C ET D)



*Seuls B et D n'ont pas été comparés directement*

Nous appellerons  $d_{XY}^d$  la mesure directe de la différence d'efficacité entre les traitements X et Y et  $d_{XY}^i$  la mesure indirecte de la différence. Elle peut être une différence de moyennes entre les

groupes X et Y, un risque relatif, ou bien le logarithme népérien du risque relatif du groupe X par rapport à Y (*logOR* pour l'*odds ratio* ou *logHR* pour le *hazard ratio*). Dans la suite de notre exposé, cette différence sera toujours un logarithme de *hazard ratio*.

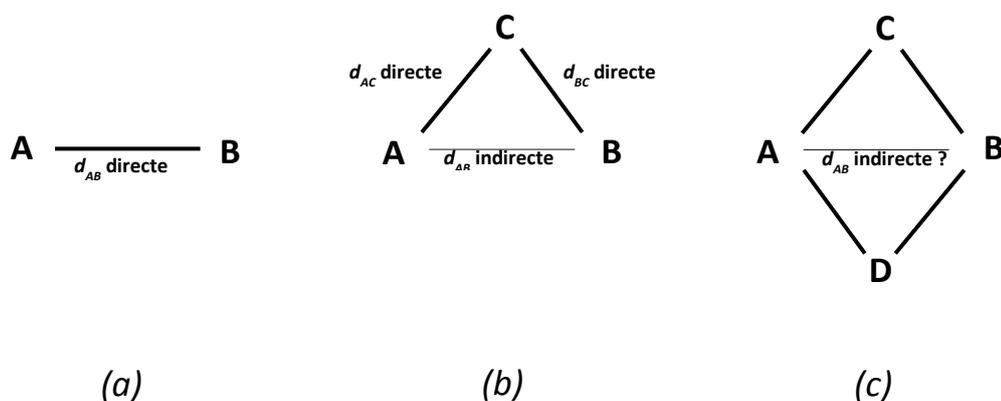
## 3.2 COMPARAISONS INDIRECTES : DÉFINITION ET POSITION DU PROBLÈME

### 3.2.1 DISTINGUER INFORMATION DIRECTE ET INDIRECTE

L'information concernant la différence d'efficacité de deux traitements peut donc être directe (provenant d'un essai randomisé) ou bien indirecte. Dans le second cas, elle sous-entend que les deux traitements étudiés ont été comparés dans des essais randomisés à un comparateur commun. Si l'on reprend la figure précédente, il existe de l'information directe pour toutes les comparaisons sauf pour  $d_{BD}$ . Par ailleurs, certaines relations directes présentent également de l'information indirecte. La différence BC peut ainsi être évaluée de manière directe ( $d_{BC}^d$ ) ou bien de manière indirecte *via* A ( $d_{BC}^i$ ). La différence AC peut, quant à elle, être évaluée de manière directe, ou bien de deux manières indirectes distinctes, *via* B ou *via* D.

On voit dans la figure suivante un cas où il existe de l'information directe sur  $d_{AB}$  (figure 3.2a), et deux cas où cette information est de nature indirecte, provenant d'un (figure 3.2b) ou bien de deux comparateurs communs (figure 3.2c). On se rend compte dès à présent que la combinaison de plusieurs sources d'information indirecte (figure 3.2c) peut compliquer l'estimation de paramètres d'intérêt.

FIGURE 3.2 : EXEMPLES DE COMPARAISONS DIRECTES ET INDIRECTES



### 3.2.2 MAINTENIR LE BÉNÉFICE DE LA RANDOMISATION : LA PREMIÈRE RÈGLE DES COMPARAISONS INDIRECTES

Les premières méthodes proposées pour effectuer des comparaisons indirectes consistaient à regrouper les patients selon le traitement qu'ils avaient reçu et à comparer ensuite entre eux les groupes ainsi obtenus. Reprenons notre exemple de la figure 3.1. Nous cherchons à déterminer la différence BD pour laquelle il n'y a pas d'estimation directe. Il a été proposé initialement de tirer les bras « B » des essais « A versus B » et les bras « D » des essais « A versus D » et de les comparer entre eux<sup>59,60</sup>. Une telle méthode n'est pas acceptable, car elle rompt le bénéfice lié à la randomisation. On en vient alors à comparer des patients provenant de populations différentes car issus d'essais thérapeutiques différents. L'effet des traitements est dilué parmi les autres facteurs pronostiques. On pourrait par exemple imaginer que tous les essais AB ont eu lieu dans les années 1970 alors que les essais AD ont eu lieu récemment. De nombreux paramètres médicaux (définition du stade de la maladie, prise en charge spécifique, soins annexes,...) et liés à la population (mode de vie, facteurs de risques...) ont changé pendant ce temps. Ils peuvent modifier le risque de base de la population et interagir avec l'efficacité des traitements. Les populations ainsi obtenues ne sont donc plus comparables. Il s'ensuit que les estimations issues de ce type de comparaisons sont biaisées de façon majeure et ne doivent donc pas être réalisées. Dans le cas où elles sont réalisées, elles n'ont pas plus de validité qu'une comparaison de cohortes historiques où les sujets sont issus de populations différentes<sup>61,62</sup>.

Pour pallier ce défaut, il faut maintenir le bénéfice lié à la randomisation. Bucher et al<sup>63</sup> ont proposé de ne combiner des mesures de l'efficacité relative de deux traitements qu'à des fins de comparaison indirecte. Dans leur publication, les *hazard ratios* issus des comparaisons AB et AC et déterminés par la méthode de Peto (appelés respectivement  $HR_{AB}$  et  $HR_{AD}$ ) satisfont cette contrainte. La comparaison indirecte BD peut ainsi être réalisée grâce au rapport des *hazard-ratios* ( $RHR = HR_{AD} / HR_{AB}$ ) ou bien, ce qui est équivalent, par la différence des logarithmes des *hazard-ratios* :  $\ln(HR_{AD}) - \ln(HR_{AB})$ .

On a alors :

$$\ln(HR_{BD,indirecte}) = \ln(HR_{AD,directe}) - \ln(HR_{AB,directe})$$

Les essais étant indépendants entre eux, on peut écrire :

$$\text{Var}(\ln(HR_{BD,indirecte})) = \text{Var}(\ln(HR_{AD,directe})) + \text{Var}(\ln(HR_{AB,directe}))$$

Or, si l'on appelle  $\Sigma_{AB}w$  la somme des variances des différences entre les nombres d'événements observés et attendus dans les essais AB estimés à partir de la statistique du *logrank*, la variance de l'estimation du  $\ln(HR_{AB})$  vaut  $\frac{1}{\Sigma_{AB}w}$ .

La statistique de test s'écrit donc <sup>63</sup> :

$$\chi_{BD,indirecte}^2 = \frac{(\ln(HR_{AD}) - \ln(HR_{AB}))^2}{\frac{1}{\Sigma_{AD}w} + \frac{1}{\Sigma_{AB}w}} \propto \chi_{1ddl}^2,$$

où  $\Sigma w$  correspond à la somme des variances du *HR* estimé dans les essais des groupes AB et AD respectivement.

Si l'on suppose que tous les essais ont la même variance, on obtient :  $Var_{indirecte} = 2 \times Var_{directe}$ . En d'autres termes, si l'on considère la différence d'efficacité entre les traitements B et C, on peut écrire :  $Var(d_{BD}^i) = Var(d_{AB}^d) + Var(d_{AD}^d) = 2 \times Var(d_{BD}^d)$ .

Si l'on nomme *précision* l'inverse de la variance, on en déduit que la *précision* apportée par deux essais (de variances égales) pour une estimation indirecte est la moitié de celle obtenue par un essai direct. A variances égales, il faut donc quatre essais « indirects » pour obtenir autant d'information que dans un essai « direct ».

Dans la suite, nous n'utiliserons que des mesures d'efficacité relatives (logarithmes de *hazard ratios*, car nous travaillons sur des données de survie) comme données de base de nos modèles.

### 3.2.3 LES COMPARAISONS INDIRECTES SONT-ELLES SOURCE D'UN BIAIS SYSTÉMATIQUE ?

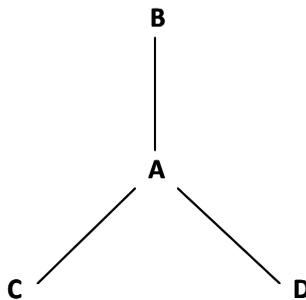
La méthode précédente a été vivement critiquée comme étant biaisée et potentiellement source d'une surestimation de la différence de la comparaison indirecte <sup>63</sup>. Cependant, une revue de 44 méta-analyses offrant des comparaisons directes et indirectes ne retrouvait que trois discordances significatives entre les deux estimations, et une concordance modérée évaluée à 0,53 au moyen du coefficient kappa <sup>62</sup>. Par ailleurs il n'existe aucune raison théorique pour que les comparaisons indirectes soient biaisées systématiquement dans le sens d'une surestimation ou d'une sous-estimation de l'effet traitement. Certains auteurs suggèrent même que les comparaisons indirectes ajustées seraient moins biaisées que les comparaisons directes <sup>64</sup>.

Les biais potentiels dans ce type d'analyse sont ceux de toute méta-analyse, à savoir le biais de publication, de langage, de report et les biais introduits par des essais de mauvaise qualité méthodologique. L'hétérogénéité des essais entraîne une perte de puissance. Il faut donc procéder à une recherche exhaustive des essais publiés ou non répondant à la question posée (biais de publication), et vérifier pour chacun leur qualité avant de les inclure dans la méta-analyse<sup>2, 53, 65</sup>.

#### 3.2.4 PUISSANCE DANS LES MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU : BÉNÉFICE, ESTIMATION

L'utilisation de l'information indirecte permet d'améliorer la précision d'une méta-analyse en réseau par rapport à une méta-analyse standard. Prenons par exemple le réseau ci-après, où seule de l'information directe existe pour les relations  $d_{AB}$ ,  $d_{AC}$  et  $d_{AD}$ , et considérons que pour chaque comparaison nous ne disposons que d'un seul essai de variance unité. La précision de cet essai est également l'unité (inverse de la variance).

FIGURE 3.3 : EXEMPLE DE RÉSEAU SANS "BOUCLE"



D'après le paragraphe 3.2.2, une comparaison indirecte issue de deux essais de variance 1 aura pour variance 2 (somme des variances = 1+1) et pour précision 0,5. Chaque nouvelle comparaison indirecte informant notre comparaison cible apportera un gain de précision de 0,5 (leurs précisions se somment car les essais sont indépendants entre eux). Le tableau 3.1 montre l'augmentation de précision obtenue dans l'estimation de  $d_{AB}$  si l'on ajoute successivement les essais « indirects » par rapport à une méta-analyse standard (qui ne prendrait en compte que l'information directe).

La question suivante est celle du calcul de la puissance théorique d'une méta-analyse en réseau. Ce calcul peut être relativement complexe pour plusieurs raisons :

- la puissance est difficile à déterminer pour le réseau de manière globale, mais peut être calculée pour chaque « branche » du réseau ;

- il dépend de nombreux facteurs : nombre d'essais et d'événements dans chaque branche du réseau tout d'abord, mais également variabilité au sein de chaque branche (hétérogénéité) et existence ou non d'une incohérence.

On peut donc estimer la puissance, comme cela a été proposé par Thorlund et Mills <sup>66</sup>, mais cette estimation nécessite des hypothèses fortes et multiples, concernant la variance des essais, leur taille et la présence ou non d'incohérence.

**TABLEAU 3.1 : VARIATION DE LA PUISSANCE D'UNE MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU EN FONCTION DU NOMBRE DE COMPARAISONS RENSEIGNÉES**

Ensemble d'essais comparant	Nombre d'essais	Précision de l'estimation de $d_{AB}$		
		Méta-analyse standard	Méta-analyse avec utilisation de l'information indirecte	Gain cumulé en précision
AB, AC, AD	3	1	1	
Idem + BC	4	1	1,5	+ 0,5
Idem + BC + BD	5	1	2	+ 1
Idem + BC + BD + CD	6	1	2	+ 1

*À chaque ajout d'une comparaison, on ajoute en fait deux essais (l'ajout de BC permet également de prendre en compte l'essai AC) et donc un gain de puissance de ½. L'essai CD ne contient pas d'information sur  $d_{AB}$  donc n'augmente pas la précision de l'estimation.*

### 3.3 MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU : PRINCIPES ET HYPOTHÈSES DE BASE

#### 3.3.1 ÉCHANGEABILITÉ DE L'ESTIMATION DE L'EFFICACITÉ RELATIVE DE X ET Y

L'échangeabilité des  $d_{XY}$  est une hypothèse fondamentale des méta-analyses en réseau. Elle sous-tend que la différence vraie déduite d'une comparaison indirecte de deux traitements doit être la même que celle tirée de la comparaison directe ou d'une autre comparaison indirecte de ces deux traitements (effets fixes), ou au moins qu'elle doit être issue de la même distribution (effets aléatoires). L'effet relatif de deux traitements est supposé exportable d'une comparaison à une autre, d'où la possibilité de sommer ces effets. Cette hypothèse correspond à l'effet commun que l'on cherche à calculer par les méta-analyses classiques, que celui-ci soit fixe ou aléatoire.

Cette hypothèse est forte et peut difficilement être vérifiée par les données. On pourrait proposer de représenter graphiquement pour une comparaison directe donnée le taux d'événements des patients traités en fonction de celui des patients non traités (risque de base) pour chaque essai. Si la relation est linéaire, alors on pourra dire que le bénéfice relatif (pente de la droite) est constant en fonction du risque de base de la population. On parle alors de modèle linéaire multiplicatif. Cet argument sera en faveur de l'échangeabilité de la différence relative d'efficacité à d'autres populations dont les risques de base pourraient varier.

### 3.3.2 LES MÉTA-ANALYSES BAYÉSIENNES : MODÈLE DE SMITH, SPIEGELHALTER ET THOMAS (SST)

Ce modèle a été développé pour des données binaires<sup>67</sup>, sur des essais comparant deux types de traitements : T (traitement) et C (contrôle). Le principe est de modéliser le nombre de succès dans l'essai  $i$  (noté  $r_i$ ) par une loi binomiale de paramètres  $(n_i, p_i)$  (respectivement nombre de patients et probabilité de succès dans l'essai  $i$  ; avec en exposant T ou C selon qu'il s'agit du bras expérimental ou contrôle) :

$$r_i^T \sim \text{Bin}(n_i^T, p_i^T)$$

$$r_i^C \sim \text{Bin}(n_i^C, p_i^C)$$

On pose ensuite :

$$\text{logit}(p_i^T) = \mu_i + \frac{\delta_i}{2}$$

$$\text{logit}(p_i^C) = \mu_i - \frac{\delta_i}{2}$$

où :

$$\delta_i = \text{logit}(p_i^T) - \text{logit}(p_i^C) = \log OR_i^{TC}$$

$\delta_i$  représente la différence observée entre le traitement et le contrôle dans l'essai  $i$  dans l'échelle *logit*, et  $\mu_i$  la moyenne du taux d'événements de l'essai  $i$  dans l'échelle *logit*.

Les *logOR* suivent approximativement une distribution normale. On peut donc écrire que ces  $\delta_i$  suivent une loi normale centrée sur la différence vraie ( $d$ ) d'effet des traitements T et C dans l'échelle *logit*, à savoir :  $\delta_i \sim N(d, \sigma^2)$ . Ce modèle correspond à un modèle à effets aléatoires. Il

reste à préciser des distributions *a priori* pour  $\mu_i$ ,  $d$  et  $\sigma^2$ . Les  $\mu_i$  sont traités comme des paramètres de nuisance. Les paramètres d'intérêt sont  $d$  et  $\sigma^2$ .

On peut généraliser le modèle à des comparaisons multiples de K traitements <sup>68</sup>.

### 3.3.3 NORMALITÉ DES DISTRIBUTIONS DES LOGHR

De la même manière que les *logOR*, les logarithmes des *hazard ratios* (*logHR*) déterminés à partir d'un test du *logrank* suivent asymptotiquement une loi normale <sup>69</sup>. Nous ferons donc l'hypothèse que la normalité des *logHR* est vérifiée par nos données. Le modèle précédent peut donc être adapté à des données de survie, à condition de vérifier l'hypothèse de normalité des *logHR*.

### 3.3.4 COMBINER INFORMATIONS DIRECTE ET INDIRECTE

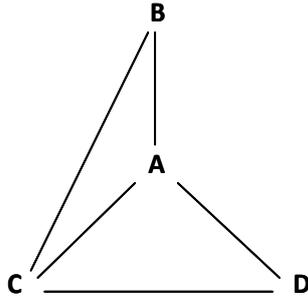
On a donc vu qu'à condition de prendre comme données de base une efficacité relative (*logHR*), et sous les hypothèses de normalité et d'échangeabilité des *logHR*, on peut étendre le modèle de méta-analyse bayésien *SST* à la comparaison multiple de K traitements. On combine alors informations directe et indirecte au sein du réseau thérapeutique. Il s'ensuit une augmentation de puissance et de précision des estimations. Pour cela, il faut définir la relation entre les informations directes et indirectes, ce que nous allons faire à présent.

## 3.4 PARAMÉTRISATION DU MODÈLE : DÉFINITION DES ÉQUATIONS DE COHÉRENCE

### 3.4.1 EQUATIONS DE COHÉRENCE : PARAMÈTRES BASIQUES ET FONCTIONNELS

Reprenons l'exemple de la figure 3.1. Le traitement A est le traitement de référence historique (placebo par exemple). Il a été comparé avec tous les autres « nouveaux » traitements dans des essais thérapeutiques randomisés. Nous nous cantonnerons dans un premier temps à des essais à deux bras, qui fournissent des mesures d'efficacité relative entre les différents traitements. On souhaite à présent obtenir une synthèse de l'ensemble de ces preuves.

On définit alors les paramètres basiques du réseau, qui sont les mesures d'efficacité relative des traitements B, C et D par rapport au traitement de référence :  $d_{AB}$ ,  $d_{AC}$  et  $d_{AD}$ . L'hypothèse de cohérence consiste à dire que les informations directes et indirectes sont concordantes. Autrement dit, si on reprend la notation initiale ( $d_{XY}^d$  et  $d_{XY}^i$  sont les mesures directe et indirecte de la différence d'efficacité entre les traitements X et Y), les équations de cohérence peuvent se résumer par :  $d_{XY}^d = d_{XY}^i$



Rappel de la figure 3.1

Sous l'hypothèse de cohérence, les autres paramètres (dits « fonctionnels ») se déduisent naturellement des précédents par les relations « de cohérence » :

$$d_{BC}^d = d_{BC}^i$$

$$d_{CD}^d = d_{CD}^i$$

A savoir :

$$d_{BC}^d = d_{AC}^d - d_{AB}^d$$

$$d_{CD}^d = d_{AD}^d - d_{AC}^d$$

Il n'y a pas d'équation de cohérence concernant  $d_{BD}$  car il n'y a que de l'information indirecte pour cette comparaison. Les équations de cohérence permettent de réduire la dimensionnalité du réseau. En pratique celle-ci passe dans l'exemple de 5 à 3 paramètres ( $d_{AC}$ ,  $d_{AB}$ ,  $d_{AD}$ ,  $d_{BC}$  et  $d_{CD}$  initialement, et uniquement  $d_{AB}$ ,  $d_{AC}$  et  $d_{AD}$  par la suite).

Avec cette paramétrisation, la priorité est donnée à l'information directe. En effet, comme nous l'avons rappelé plus haut, une comparaison indirecte est, à variance d'essai constante, moins précise qu'une comparaison directe (cf § 3.2.2).

#### 3.4.2 ECRITURE MATRICIELLE DU MODÈLE

On définit  $d_b$  et  $d_f$  les vecteurs des paramètres basiques et fonctionnels et  $\delta_b$  et  $\delta_f$  leurs estimateurs, en reprenant l'exemple de méta-analyse de quatre traitements A, B, C et D. Soient  $V_b$  et  $V_f$  leurs matrices de variance-covariance. Dans sa formulation la plus générale,  $V_b$  s'écrit :

$$V_b = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 & \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 \\ \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 & \sigma_2^2 & \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 \\ \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 & \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 & \sigma_3^2 \end{pmatrix}$$

avec la notation 1 pour AB, 2 pour AC et 3 pour AD.

On peut exprimer  $d_f$  en fonction de  $d_b$  via la matrice F des équations de cohérence :

$$d_f = F d_b$$

et donc  $\delta_f = F \delta_b$ .

Dans l'exemple de la figure 3.1, cela donnerait :

$$d_b = \begin{pmatrix} d_{AB} \\ d_{AC} \\ d_{AD} \end{pmatrix},$$

$$d_f = \begin{pmatrix} d_{BC} \\ d_{BD} \\ d_{CD} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 1 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} d_{AB} \\ d_{AC} \\ d_{AD} \end{pmatrix},$$

donc  $F = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 \\ -1 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & 1 \end{pmatrix}$ .

La matrice V de covariance des estimateurs des paramètres basiques et fonctionnels  $\delta = \begin{pmatrix} \delta_b \\ \delta_f \end{pmatrix}$ ,

s'écrit alors :  $V = \begin{pmatrix} V_b & V_b F^T \\ F V_b & F V_b F^T \end{pmatrix}$ , où  $F^T$  correspond à la transposée de F.

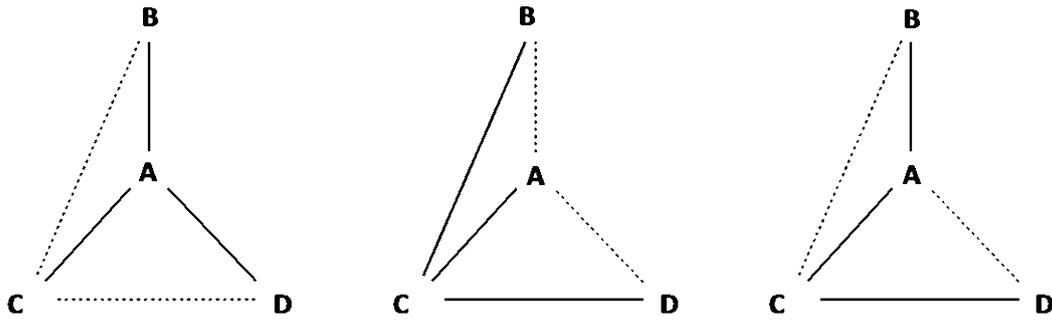
### 3.4.3 NOMBRE DE PARAMÈTRES BASIQUES

On montre simplement que dans un réseau composé d'essais à deux bras où  $K$  traitements différents sont comparés entre eux, il faut  $K-1$  paramètres basiques pour décrire complètement le réseau.

### 3.4.4 POSSIBILITÉS DE PARAMÉTRISATIONS ALTERNATIVES

On pourrait choisir d'autres paramètres basiques que  $d_{AB}$ ,  $d_{AC}$  et  $d_{AD}$ . En effet, n'importe quel graphe reliant tous les points du réseau pourrait convenir, à condition que chacune de ses branches soit constituée d'information directe et qu'elle atteigne tous les points du réseau. Ainsi les propositions ci-après sont des paramétrisations alternatives acceptables pour l'exemple de la figure 3.1.

FIGURE 3.4 : PROPOSITIONS DE PARAMÉTRISATIONS ALTERNATIVES POUR LE RÉSEAU DE LA FIGURE 3.1



Les paramètres basiques sont représentés en traits gras, les paramètres fonctionnels en pointillés, l'absence de trait signifie l'absence d'information directe.

Il est crucial de savoir si le choix des paramètres basiques et fonctionnels peut avoir une incidence sur les inférences statistiques finales. En pratique, ces différentes paramétrisations aboutissent à des modèles équivalents. Reprenant la notation du paragraphe précédent, posons  $d_{2b}$  et  $d_{2f}$  les autres jeux de paramètres basiques et fonctionnels, et  $F_2$  la matrice de cohérence, avec  $d_{2f} = F_2 d_{2b}$ . On voit que  $d_b$  et  $d_{2b}$  ont la même dimension, de même que  $d_f$  et  $d_{2f}$ . Les paramétrisations alternatives correspondent en fait à des représentations différentes du même hyperplan<sup>70</sup>.

Il en découle assez simplement qu'en l'absence d'information *a priori*, l'estimation *a posteriori* des paramètres d'intérêt, l'ajustement du modèle et le calcul de la déviance ne sont pas affectés par le choix de la paramétrisation<sup>70</sup>.

### 3.5 INCOHÉRENCE DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE

#### 3.5.1 DÉFINITION ET EXEMPLE

Nous avons jusqu'à présent introduit des réseaux cohérents. Cependant il n'est pas rare en pratique que des comparaisons directes et indirectes donnent des résultats différents, que ce soit de manière quantitative ou qualitative. Un réseau est considéré incohérent *si les comparaisons directes et indirectes aboutissent à des résultats non concordants, voire contraires*. Les critiques initiales à l'égard des comparaisons indirectes provenaient du fait que dans certains cas<sup>62</sup>, elles étaient en désaccord avec les comparaisons directes. Considérant à juste titre les comparaisons directes plus rigoureuses sur le plan méthodologique, on en déduisait que les comparaisons indirectes n'avaient pas de validité. Cela nous semble exagéré. En revanche il faut savoir qu'en cas d'incohérence, les équations de cohérence ne permettent pas de déduire les

paramètres fonctionnels à partir des paramètres basiques. Il faut donc proposer une solution pour prendre en compte l'incohérence et évaluer son importance.

Tout d'abord remarquons que l'incohérence ne peut naître que dans les boucles fermées <sup>70</sup>, à savoir les comparaisons où il existe à la fois information directe et indirecte. Dans le réseau de la figure 3.1, il peut y avoir de l'incohérence dans les boucles « ABCA » et « ACDA » mais pas dans la boucle « ABDA » car il n'existe pas d'information directe sur  $d_{BD}$ .

### 3.5.2 DISTINCTION ENTRE INCOHÉRENCE ET HÉTÉROGÉNÉITÉ

L'*incohérence du réseau* traduit donc la discordance entre les résultats issus des comparaisons directes et des comparaisons indirectes concernant une paire de traitements. On parle d'*hétérogénéité* pour décrire la variabilité de l'effet traitement entre les essais (si elle dépasse celle attendue par les fluctuations d'échantillonnage). On distingue deux types d'hétérogénéité <sup>71</sup> :

- liée à une interaction *traitement x essai* : le traitement a mieux fonctionné dans certains essais par rapport aux autres, en raison de variation sur la population de patients, de la manière de réaliser le traitement...
- liée à une *différence du risque de base* entre les populations des différents essais.

Ces deux types d'hétérogénéité peuvent être modélisés par l'introduction dans le modèle à effets aléatoires au niveau de l'interaction traitement x essai ou bien au niveau de l'essai.

### 3.5.3 PRISE EN COMPTE DE L'INCOHÉRENCE

Pour prendre en compte l'incohérence, on introduit dans les équations de cohérence des paramètres supplémentaires, nommés paramètres d'incohérence ( $\varphi$ ) <sup>70</sup>. Si nous reprenons le réseau de la figure 3.1, on obtient des équations du type :

$$d_{BC}^d = d_{BC}^i + \varphi_{ABC}$$

$$d_{CD}^d = d_{CD}^i + \varphi_{ACD}.$$

A savoir :

$$d_{BC}^d = d_{AC}^d - d_{AB}^d + \varphi_{ABC}$$

$$d_{CD}^d = d_{AD}^d - d_{AC}^d + \varphi_{ACD}.$$

On déduira  $d_{BD}$  de  $d_{AD}^d$  et  $d_{AB}^d$ , sans qu'il s'agisse d'une relation de cohérence car il n'existe pas d'information directe sur  $d_{BD}$  dans notre réseau.

Les paramètres d'incohérence permettent d'assouplir l'hypothèse de cohérence, et autorisent l'existence d'une « contradiction » entre information directe (partie de gauche de l'équation) et indirecte (partie de droite). Notons que l'introduction de ces paramètres restaure la dimensionnalité initiale du réseau. Il y a à présent autant de paramètres que de relations informées par les données directes.

Dans une modélisation bayésienne, il faut préciser la distribution *a priori* des paramètres d'incohérence. Il est généralement admis que ces  $\varphi$  suivent une loi normale centrée et de variance  $\sigma^2_{\varphi}$ .

#### 3.5.4 NOMBRE DE PARAMÈTRES D'INCOHÉRENCE

Leur nombre dépend du nombre de *boucles fermées indépendantes* dans le réseau, à savoir de boucles ne pouvant pas être obtenues par la combinaison d'autres boucles<sup>70</sup>. Par exemple, dans le réseau de la figure 3.1, les boucles « ABCA », « ACDA » et « ABCDA » ne sont pas indépendantes, la dernière étant la somme des deux premières.

On appelle ICDF (pour « *inconsistency degrees of freedom* ») le nombre de boucles fermées indépendantes. Il correspond au nombre de paramètres d'incohérence à introduire dans un réseau pour prendre en compte l'incohérence. L'ICDF valait donc deux dans le réseau de la figure 3.1, aucun dans celui de la figure 3.3, et un seul dans la figure 3.2c. Ce nombre vaut pour une méta-analyse en réseau d'essais à deux bras :

$$ICDF = T - K + 1$$

où T est le nombre de comparaisons pour lesquelles on dispose d'information directe, et K le nombre de traitements dans le réseau. En présence d'essai multi-bras, il n'existe pas de formule simple pour calculer l'ICDF<sup>70</sup>.

#### 3.5.5 QUANTIFIEUR L'INCOHÉRENCE

Différentes propositions peuvent être faites pour évaluer l'incohérence d'un réseau. On peut :

- évaluer les *paramètres*  $\varphi$  et tester leur nullité ;

- comparer l'*ajustement* des modèles avec et sans paramètres d'incohérence ;
- déterminer la *probabilité d'incohérence*, définie comme la probabilité que la variance de la distribution *a posteriori* des paramètres d'incohérence soit supérieure à celle de l'hétérogénéité :  $p(\sigma_\varphi^2 > \sigma^2)$ , ce qui est une manière de quantifier l'incohérence globale<sup>68,70</sup> ;
- calculer un rapport de variances (représentant la part de la variance d'incohérence sur la somme des variances d'incohérence et d'hétérogénéité) :  $rvicf = \frac{\sigma_\varphi^2}{\sigma_\varphi^2 + \sigma^2}$
- réaliser une *validation croisée* : dans chaque boucle fermée, on calcule une estimation directe et on la compare à chaque itération à celle obtenue sur le reste des données (incluant donc uniquement les comparaisons indirectes). On obtient alors une probabilité d'incohérence au sein de cette boucle<sup>70,72</sup>.

Cette dernière méthode est plus lourde, car il faut la réaliser spécifiquement pour chaque boucle, mais elle a l'avantage de permettre de localiser les comparaisons à l'origine de l'incohérence. La localisation de l'incohérence sera également réalisée par l'analyse des résidus des modèles sans et avec termes d'incohérence. On pourra revalider les résultats du modèle sans les essais à l'origine de l'incohérence.

### 3.5.6 APPORT DE LA MÉTA-RÉGRESSION

Des différences dans les critères de sélection des patients, le déroulement précis des traitements ou encore la période de réalisation du traitement peuvent expliquer en partie la différence observée entre deux essais évaluant la même thérapeutique. On peut donc proposer pour prendre en compte ces sources de variabilité de réaliser une régression linéaire avec des covariables indicatrices des principaux paramètres de l'essai<sup>73</sup>. Se pose le problème du choix des covariables. En effet nous utilisons des données résumées au niveau de l'essai (*logHR*), donc nous devons prendre des covariables définies au niveau de l'essai. Par ailleurs, l'extrapolation au niveau de l'essai de variables individuelles (âge, état général, stade tumoral par exemple...) *via* une valeur unique (moyenne, médiane...) produit des résultats biaisés<sup>74</sup>. Les variables candidates sont donc peu nombreuses.

## 3.6 PROBLÈMES SPÉCIFIQUES AUX ESSAIS MULTI-BRAS ET PROPOSITION DE RÉOLUTION

Un essai thérapeutique peut comporter plus de deux groupes expérimentaux (utilisant chacun un traitement différent) qui sont tous comparés au même groupe de référence. On parle alors

d'essai multi-bras. La prise en considération de ces comparaisons dans une méta-analyse pose le problème de la non indépendance statistique des résultats car ces comparaisons utilisent le même groupe de référence.

La première solution consiste à dédoubler les essais multi-bras en plusieurs essais à deux bras. Cela simplifie les calculs, mais fait compter deux fois les bras contrôle des essais à trois bras (et trois fois pour ceux à quatre bras), ce qui donne donc un poids excessif à certains bras (contrôle) et introduit une corrélation dans les estimations des effets des deux traitements expérimentaux. Le risque est de biaiser l'estimation finale, surtout si le pourcentage de patients provenant d'essais multi-bras est important.

Une solution à ce problème pourrait être de spécifier, dans le cas d'essais à trois bras ou plus, comme distribution du vecteur de paramètres basiques une distribution multi-normale<sup>70</sup>. Ainsi, on peut décrire les distributions des effets aléatoires pour tous les types d'essais :

- Pour un essai  $i$  à deux bras comparant A et B :  $\delta_{iAB} \sim N(d_{AB}, \sigma_{AB}^2)$ ,  
où  $\sigma_{AB}^2$  est l'élément de la diagonale de  $V$  situé sur la ligne de  $d_{AB}$ ,
- et  $V$  est la matrice de covariance des paramètres  $d$ , telle qu'elle est définie au §3.4.2
- Pour un essai  $j$  à 3 bras (A vs B vs C) : les effets relatifs aléatoires  $(\delta_{jAB}, \delta_{jAC})'$  suivent une loi normale multivariée de moyenne  $(d_{AB}, d_{AC})'$  et de matrice de covariance

$$\Sigma_{ABC} = \begin{pmatrix} \sigma_{AB}^2 & \rho \sigma_{AB} \sigma_{AC} \\ \rho \sigma_{AB} \sigma_{AC} & \sigma_{AC}^2 \end{pmatrix}, \text{ soit}$$

$$\begin{pmatrix} \delta_{jAB} \\ \delta_{jAC} \end{pmatrix} \propto N \left( \begin{pmatrix} d_{AB} \\ d_{AC} \end{pmatrix}, \Sigma_{ABC} \right).$$

$\Sigma_{ABC}$  correspond aux termes à l'intersection des lignes et colonnes  $d_{AB}$  et  $d_{AC}$  de la matrice  $V$ .

On généralise cette méthode pour des *essais à k bras* dont les estimations suivront donc une loi normale  $(k-1)$ -variée.

En première approximation, nous considérerons que les variances des paramètres basiques et fonctionnels sont égales. En effet déterminer séparément les variances de chacun des paramètres doublerait le nombre de paramètres à estimer et nécessiterait de grandes quantités

de données. Or si nous posons les hypothèses suivantes (qui sont relativement réalistes) :

$$\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma_3^2 = \sigma^2, \text{ il vient naturellement }^{64} \text{ que } \rho_{12} = \rho_{13} = \rho_{23} = \rho = \frac{1}{2}.$$

### 3.7 DESCRIPTION DES DIFFÉRENTS MODÈLES HIÉRARCHIQUES

Les modèles proposés dans ce travail sont donc des modèles hiérarchiques de régression. L'approche hiérarchique permet de modéliser les différentes sources de variabilité en les associant à un niveau de la hiérarchie, ceci facilitant l'interprétation. Pour chaque modèle, nous supposerons que les *logHR* de chaque essai ont une distribution normale autour de leur vraie valeur. Les trois premiers modèles seront placés sous l'hypothèse de cohérence (effets fixes, effets aléatoires et inclusion des essais multi-bras). Le quatrième modèle prendra en compte des termes d'incohérence. Enfin, le 5<sup>e</sup> modèle inclura une méta-régression sur des covariables définies au niveau de l'essai. L'implémentation a été réalisée sous Winbugs<sup>75,76</sup>, le code de ces modèles est détaillé en annexe.

Si  $i$  est le numéro de l'essai, les notations sont les suivantes :

- $t_i$  : traitement expérimental de l'essai  $i$ ,
- $b_i$  : traitement du bras contrôle de l'essai  $i$ ,
- $D_i$  : *logHR* estimé de l'essai  $i$  entre le traitement  $t_i$  et  $b_i$ ,
- $P_i$  : précision de  $D_i$  (inverse de la variance du *logrank*),
- $\delta_i$  : espérance de la loi normale de  $D_i$  en cas d'effets aléatoires, sinon équivalent à  $D_i$ ,
- $\logHRbasic_k$  : *logHR* pour le traitement  $k$  relativement au traitement de référence (traitement n°1, c'est à dire  $\logHRbasic_1 = 0$ ) : les « *logHRbasic* » sont les paramètres basiques du modèle,
- $d_{kj}$  : « vraie » valeur de l'efficacité relative entre traitements  $k$  et  $j$ , c'est à dire espérance de la loi normale des  $\delta_i$  correspondant à la même comparaison : les  $d_{kj, j \neq 1}$  sont les paramètres fonctionnels,
- les équations de cohérence sont écrites en fonction des comparaisons existantes dans les données et font le lien entre paramètres basiques et fonctionnels (traitement de référence :  $k=1$ ).

Les données contiennent les valeurs du vecteur  $D$  et du vecteur  $P$ . Les paramètres communs à tous les modèles sont les paramètres basiques ( $\logHRbasic_j, j = 2, \dots, K$ ). Les distributions *a priori* des paramètres basiques sont des lois normales peu informatives  $N(0 ; 1000)$ .

### Modèle 1 : modèle à effets fixes

$$D_i = \mathbf{d}_{t_i, h_i} + e_i \quad \text{où } e_i \sim N(0, 1/P_i)$$

La pondération est l'inverse de la variance (modèle du logarithme du *hazard ratio*)<sup>53</sup>.

### Modèle 2 : modèle à effets aléatoires

Ce modèle correspond en quelque sorte à une version bruitée du précédent

$$\text{Niveau 1 (essais) : } D_i \mid \delta_i \sim N(\delta_i, 1/P_i)$$

$$\text{Niveau 2 (boucles de cohérence) : } \delta_i = \mathbf{d}_{t_i, h_i} + \varepsilon_i \quad \text{où } \varepsilon_i \sim N(0, 1/\tau)$$

$1/\tau$  correspond à la variance de l'hétérogénéité ; la distribution *a priori* de  $\tau$  est une loi gamma plate :  $\text{Gamma}(0,001 ; 0,001)$ .

### Modèle 3 : modèle à effets aléatoires avec prise en compte des essais multi-bras

Dans ce modèle, les données sont présentées un peu différemment. Il faut qu'apparaisse en indice le numéro du bras au sein de l'essai pour le traitement (t), la mesure de l'effet (D) et sa précision (P). Les essais à 4 bras, 3 bras et 2 bras sont séparés les uns des autres.

Pour les essais à deux bras, l'écriture est identique au modèle 2.

Pour les essais à plus de deux bras, l'inverse de la matrice V présentée dans la partie 3.6 est introduite (matrice des précisions).

### Modèle 4 : modèle à effets aléatoires avec termes d'incohérence

Ce modèle correspond au modèle 2 avec inclusion de termes d'incohérence, nommés  $ICF_k$  dans les équations de cohérence. A titre d'exemple, l'équation de la boucle « 1231 » devient :  $d_{2,3} = \log HR_{basic_2} - \log HR_{basic_3} + ICF_1$ .

Les distributions *a priori* sont :

- lois normales centrées pour les  $ICF_k$  :  $N(0, 1/tau.icf)$ ,
- loi gamma plate pour la précision des  $ICF_k$  :  $tau.icf$  :  $\text{Gamma}(0,001 ; 0,001)$ .

### Modèle 5 : modèle avec méta-régression sur des variables définies au niveau des essais

Ce modèle peut être utilisé dans le cas d'effets fixes ou aléatoires. Il permet d'ajuster sur  $j$  variables caractérisant les essais. Il suffit d'ajouter au terme  $d_{i,b_i}$  une expression linéaire prenant en compte ces variables (appelées ici  $X_{ij}$  pour l'essai  $i$ ) :

$$d_{i,b_i} + \sum_j \beta_j X_{ij}$$

Une distribution *a priori* peu informative a été choisie pour les coefficients  $\beta_j : N(0, 1000)$ .

### 3.8 CHOIX DU MODÈLE ET ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Les modèles seront comparés selon leur ajustement par le *Deviance Information Criterion* (critère d'information de la déviance, *DIC*)<sup>77</sup>, qui est une mesure de la déviance résiduelle corrigée par une estimation de la complexité du modèle. L'évaluation du nombre effectif de paramètres est particulièrement importante en modélisation hiérarchique bayésienne. Une diminution du DIC de 5 unités est considérée comme significative. En dessous de 5, il est admis qu'il n'y a pas assez de différence entre les modèles testés et on choisira le modèle le plus simple et le plus facile à interpréter.

$$DIC = \bar{D} + p_D$$

où  $p_D$  mesure la complexité (proche de la notion de nombre de paramètres) et  $\bar{D}$  est l'adéquation du modèle (moyenne *a posteriori* de la déviance).

La loi *a posteriori* de l'ensemble des paramètres est estimée via un algorithme stochastique MCMC (Monte Carlo par Chaîne de Markov) et ceci avec le logiciel *WinBugs*<sup>75</sup>. La convergence de l'algorithme a été vérifiée graphiquement (graphes des « history » et des autocorrélations des paramètres) et par la méthode de Brooks, Gelman et Rubin<sup>78</sup>, qui compare les variabilités intra- et inter-chaînes des paramètres pour différents points de départ. On vérifie également que l'erreur de l'approximation de Monte Carlo est négligeable devant l'écart-type *a posteriori* des paramètres, c'est-à-dire inférieure à 5% de cet écart-type. Une fois le modèle le plus approprié retenu, nous réalisons plusieurs analyses de sensibilité afin de tester la stabilité des inférences statistiques sous différentes hypothèses.

L'analyse des inférences entre les modèles 1 à 5 sera une première étude de sensibilité. En effet, si les résultats de la méta-analyse sont modifiés de manière majeure avec l'ajout d'effets aléatoires ou de termes d'incohérence, on pourra remettre en cause la force des conclusions.

Ensuite, les résultats seront comparés en supposant différentes distributions *a priori* des paramètres de variance <sup>79</sup>. En effet, la sensibilité potentielle aux choix des distributions *a priori* des variances est un phénomène connu dans les approches bayésiennes. Les différentes distributions *a priori* envisagées sont les suivantes :

- Inverse Gamma (0,001 ; 0,001)
- Inverse Gamma (0,5 ; 0,005)
- Inverse Gamma (0,1 ; 0,1)
- Uniforme (0 ; 1000)
- Uniforme (0 ; 4).

Afin de discuter les hypothèses de normalité des distributions des logHR, les lois *a posteriori* des résidus au 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> niveaux ont été estimés. Leur normalité est discutée visuellement (graphiques quantile-quantile) et par le test de Shapiro-Wilk <sup>80</sup>. Les résidus considérés sont :

- Niveau 1 (essais) :  $\tilde{\varepsilon}_i = (D_i - \delta_i) \times \sqrt{P_i}$
- Niveau 2 (boucle) :  $\tilde{\varepsilon}_i = (d_{i,b_i} - \delta_i) \times \sqrt{\tau}$

La représentation graphique des résidus des modèles 2 et 4 (sans et avec terme d'incohérence) pourrait permettre de localiser les essais source d'incohérence. Nous étudierons essentiellement le modèle 2 avant et après exclusion des essais sources de non-normalité des résidus à la recherche d'une modification des inférences.

Les précisions  $P_i$  ont été jusque-là considérées comme fixées alors que ce sont des estimations pour l'essai  $i$ . Cette valeur est fournie sur la base du test du *logrank* et est une estimation asymptotique <sup>54, 69</sup>. Afin d'assouplir cette hypothèse et d'étudier la robustesse des résultats, nous proposons d'introduire dans les modèles une variabilité autour de  $P_i$ . Ainsi, la précision de  $D_i$  est un paramètre noté  $PV_i$  et la loi de  $PV_i$  est définie comme une lognormale (pour garantir la positivité) de la manière suivante :  $PV_i \sim \text{LogN}(\ln(P_i), 1/\tau_p)$  où  $\tau_p$  est à estimer. La loi *a priori* de  $\tau_p$  est choisie moins vague que pour les autres paramètres de précision ( $\tau_p \sim \text{Gamma}(0,1 ; 0,1)$ ), l'idée étant ici de permettre une légère fluctuation autour de  $P_i$ .

Enfin, le travail de méta-analyse étant une activité à notre sens éminemment clinique, il est essentiel d'interpréter les résultats à travers un filtre clinique. Il apparaît dès lors que l'exhaustivité dans la recherche et l'inclusion des essais, si elle met à l'abri du biais de sélection et de publication, peut nuire à la pertinence de l'analyse. En effet dans la méta-analyse MACH-NC, l'essentiel de l'hétérogénéité provenait d'anciens essais, dont le design et la conduite laissaient probablement à désirer. Par ailleurs dans ces anciens essais les produits de chimiothérapie utilisés étaient très différents des standards actuels, et tous les regrouper dans la catégorie « chimiothérapie » risque de nuire à l'estimation de l'effet de la chimiothérapie. Enfin il est probable que la recherche des essais n'ait pas été exhaustive pour les périodes les plus anciennes. Nous avons donc proposé de réaliser une nouvelle analyse de ce réseau en n'incluant que des essais utilisant des sels de platine parmi les essais de chimiothérapie.

## 4 APPLICATION À L'ÉTUDE DE L'INTERACTION ENTRE COVARIABLES INDIVIDUELLES ET EFFET TRAITEMENT.

### 4.1 INTRODUCTION : PROBLEMATIQUE CLINIQUE ET MÉTHODOLOGIQUE

Les voies aérodigestives supérieures comportent plusieurs sous-sites, comme cela a été rappelé au paragraphe 1.2.1 : la cavité buccale, le larynx et le pharynx, lui-même séparé en nasopharynx, oropharynx et hypopharynx. Alors que l'épidémiologie, l'histologie et l'histoire naturelle des cancers du nasopharynx en font une entité à part, les autres sous-sites présentent de nombreuses similarités et sont en général inclus sans distinction dans les essais thérapeutiques. Il existe pourtant des différences notables de prise en charge selon les sous-sites, par exemple une attitude chirurgicale d'emblée dans les cancers de la cavité buccale et conservatrice (radiothérapie +/- chimiothérapie) dans les cancers de l'oropharynx. Ceci est la conséquence de la meilleure chimioradiosensibilité des cancers de l'oropharynx, laquelle découle probablement en partie du caractère viro-induit de nombre des cancers de l'oropharynx. En effet le rôle de l'HPV dans la carcinogénèse oropharyngée est bien connu, et son incidence augmente<sup>30, 31</sup>. On peut donc légitimement se demander si l'intensification du traitement par l'ajout de chimiothérapie est aussi bénéfique pour chacun des sous-sites. Par ailleurs ces cancers peuvent être traités par des spécialistes différents, par exemple les cancers de la cavité buccale peuvent être pris en charge par des chirurgiens stomatologues, maxillo-faciaux ou otorhinolaryngologistes. Enfin certains sous-sites comme le larynx et l'hypopharynx ont des pronostics différents (bien meilleur pour le larynx) mais sont traités de manière similaire et inclus dans des essais thérapeutiques communs en raison de leur proximité anatomique. Bien que la méta-analyse initiale sur l'effet de la chimiothérapie dans les cancers des VADS et sa mise à jour n'aient pas montré d'interaction entre l'effet de la chimiothérapie et les sous-sites tumoraux, de nombreux spécialistes d'organe ont demandé de manière répétée la publication de résultats par sous-site tumoral. Une méta-analyse de la littérature a été publiée concernant le traitement des cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx<sup>81</sup>. Comme la plupart des essais ont inclus des patients présentant plusieurs sous-sites, et que cette méta-analyse s'est limitée aux essais n'incluant que ces localisations, il est difficile d'en tirer des conclusions pertinentes.

En raison de son exhaustivité, de sa mise à jour récente avec suivi augmenté et de la disponibilité des données individuelles des patients, la base de données MACH-NC permettait ce type d'analyse. Il a donc été décidé de réaliser une analyse complète selon les sous-sites tumoraux. L'objectif était à la fois clinique et méthodologique. Tout d'abord cette analyse permet d'évaluer le bénéfice relatif et absolu associé à l'ajout de chimiothérapie pour chacun des sous-sites tumoraux en termes de survie globale et sans événement. Par ailleurs on recherchera une interaction entre l'effet de la chimiothérapie et les covariables des patients. Ce deuxième objectif fournira le matériel pour comparer les deux méthodes d'évaluation de l'interaction telles qu'elles ont été énoncées au paragraphe 2.2.6. Enfin la publication exhaustive de ces résultats donnera accès aux investigateurs du monde entier à des données spécifiques par sous-site tumoral qui seront essentielles pour analyser, discuter et concevoir des essais thérapeutiques en cancérologie des VADS.

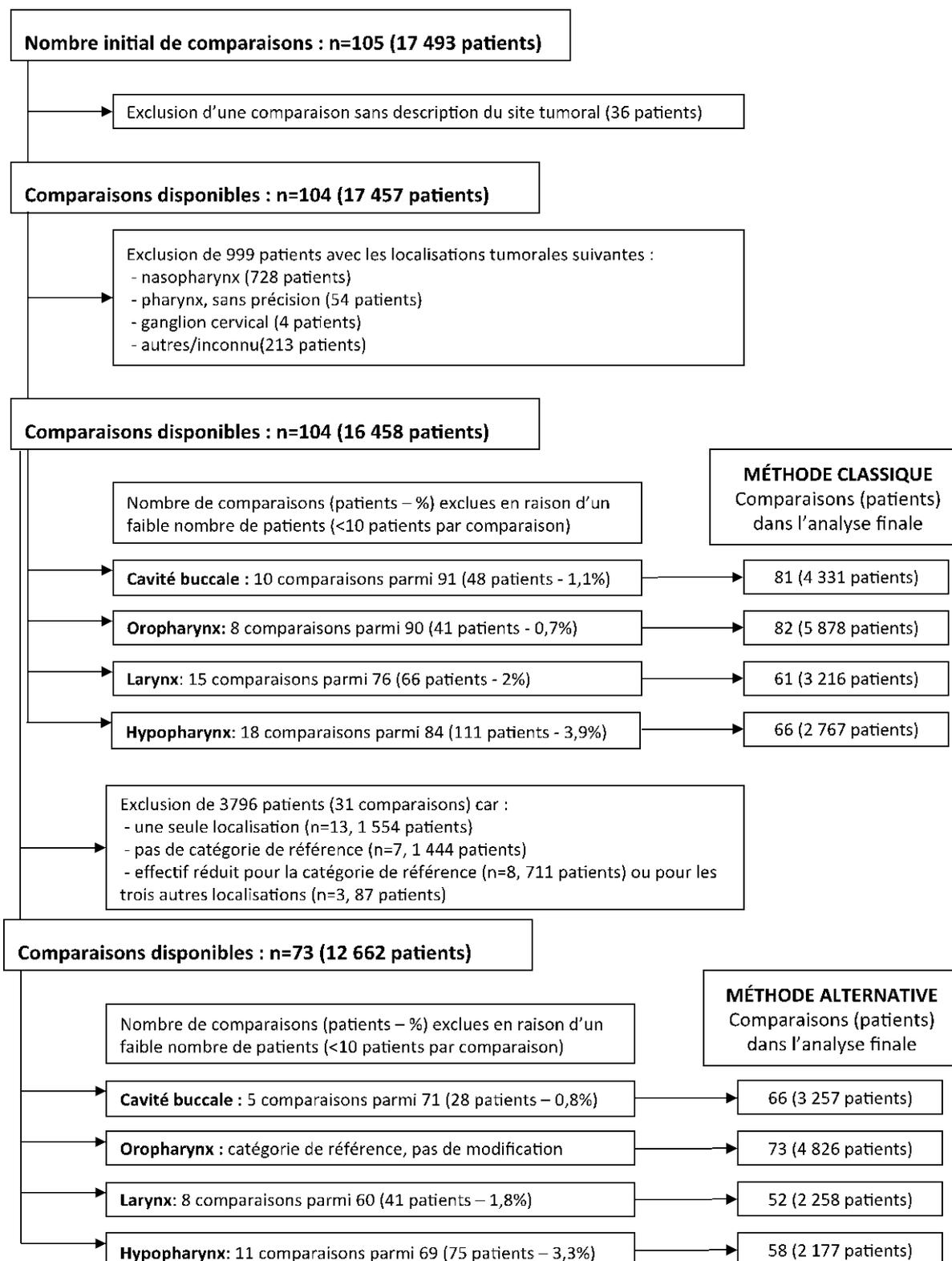
## 4.2 DESCRIPTION DES PATIENTS/ESSAIS INCLUS

### 4.2.1 SÉLECTION DES PATIENTS/ESSAIS

Comme rappelé plus haut, la méta-analyse a inclus 87 essais randomisés (16 485 patients). En raison des caractéristiques individuelles de certains essais (plan factoriel, trois bras, plusieurs strates avec différents traitements locorégionaux), certains essais (bras) ont été dédoublés de telle sorte que le nombre final de comparaisons dans la méta-analyse est de 105 (17 493 patients). Le diagramme de flux des comparaisons retenues dans l'analyse par sous-site tumoral est décrit dans la figure 4.1. Un essai (36 patients) a été exclu car il n'y avait pas d'information sur la localisation tumorale. Les patients ayant des localisations tumorales autres que la cavité buccale, l'oropharynx, le larynx ou l'hypopharynx ont été exclus (999 patients, 5,7%). Finalement, les comparaisons avec moins de 10 patients par sous-site tumoral ont également été exclues (266 patients, 1,5%). Au total 1301 patients (7,4%) ont été exclus de l'analyse.

Pour la méthode alternative d'analyse de l'interaction, seuls les essais comportant au moins deux sous-sites tumoraux dont la catégorie de référence ont pu être retenus (avec au moins 10 patients pour la catégorie de référence et un autre site tumoral). L'oropharynx a été choisi comme référence car c'est le site tumoral le plus représenté et qui permet donc de conserver le maximum d'essais. Au terme de cette deuxième sélection, il reste 73 comparaisons (12 662 patients). A terme après l'exclusion des strates de moins de 10 patients (144 patients, 1,1%), on aura exclu de l'analyse un total de 3 940 patients (22,5%) sur les 17 493 initiaux.

FIGURE 4.1 : DIAGRAMME DE FLUX DES COMPARAISONS (PATIENTS) POUR L'ANALYSE PAR SOUS-SITE TUMORAL AVEC LA MÉTHODE CLASSIQUE (PARTIE SUPÉRIEURE) ET LA MÉTHODE ALTERNATIVE (PARTIE INFÉRIEURE)



#### 4.2.2 CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS ET DES PATIENTS INCLUS

##### *Description des caractéristiques des essais pour chaque sous-site tumoral*

Le tableau 4.1 décrit les caractéristiques des essais selon les sous-sites tumoraux. On en tire les observations suivantes. Les cancers de la cavité buccale sont plus fréquents que les cancers de l'oropharynx dans les essais réalisés avant 1984 (respectivement 44% et 25%) mais cette tendance s'inverse pour les essais conduits après 1991 (respectivement 22% et 41%). La radiothérapie est l'élément central de la thérapeutique dans ces essais, avec des taux de réalisation allant de 78% à 91% selon le site tumoral. La chirurgie était utilisée chez 5% des patients ou moins, à l'exception des cancers de la cavité buccale où ce taux est de 11%. La chimiothérapie concomitante était le schéma le plus étudié quel que soit le site tumoral. Des protocoles à base de sels de platine ont été utilisés pour 46% des tumeurs de la cavité buccale, 60% des tumeurs de l'oropharynx, 48% des cancers du larynx et 56% des cancers de l'hypopharynx.

##### *Description des caractéristiques des patients pour chaque sous-site tumoral*

Le suivi médian était de 5,6 ans. Les caractéristiques des patients sont décrites ci-dessous. Globalement il s'agissait principalement d'hommes (82%), âgés de 59 ans ou moins (57%) et en bon état général (indice de performance à 0 ou 1 chez 87% des patients). Ceci reflète le fait que ces patients ont été pris en charge dans le cadre d'essais thérapeutiques. L'extension des résultats à la population générale devra donc être discutée. La plupart des patients avait un cancer localement avancé (88% de stades III ou IV). Les cancers localisés (stade I-II) étaient plus fréquents au niveau du larynx.

TABLEAU 4.1 : CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS SELON LA LOCALISATION TUMORALE

	Localisation								Tous	
	Cavité buccale		Oropharynx		Larynx		Hypopharynx		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<b>Période d'inclusion</b>										
Avant 1984	1913	44%	1473	25%	1144	35%	1079	37%	5609	34%
Entre 1985 et 1990	1491	34%	2003	34%	814	25%	953	33%	5261	32%
Après 1991	975	22%	2443	41%	1324	40%	846	29%	5588	34%
<b>Taille des essais</b>										
N<80 patients	742	17%	441	7%	347	11%	285	10%	1815	11%
N>80 patients	3637	83%	5478	93%	2935	89%	2593	90%	14643	89%
<b>Essais avec facteurs de confusion*</b>										
Non	3803	87%	4734	80%	2685	82%	2326	81%	13548	82%
Oui	576	13%	1185	20%	597	18%	552	19%	2910	18%
<b>Traitement locorégional</b>										
Radiothérapie standard	1996	46%	3288	56%	1977	60%	1198	42%	8459	51%
Radiothérapie	207	5%	903	15%	114	3%	469	16%	1693	10%
Chirurgie + radiothérapie	1166	27%	1211	20%	734	22%	872	30%	3983	24%
Chirurgie	494	11%	47	1%	143	4%	116	4%	800	5%
Autre	516	12%	470	8%	314	10%	223	8%	1523	9%
<b>Moment d'administration</b>										
Adjuvante	786	18%	492	8%	628	19%	396	14%	2302	14%
Néoadjuvante	1576	36%	2023	34%	629	19%	965	34%	5193	32%
Concomitante	2017	46%	3404	58%	2025	62%	1517	53%	8963	54%
<b>Type de chimiothérapie</b>										
Platine + 5FU	929	21%	2382	40%	477	15%	867	30%	4655	28%
PolyCT avec platine	673	15%	371	6%	310	9%	341	12%	1695	10%
PolyCT sans platine	535	12%	671	11%	457	14%	598	21%	2261	14%
MonoCT avec platine	452	10%	800	14%	778	24%	416	14%	2446	15%
MonoCT sans platine	1790	41%	1695	29%	1260	38%	656	23%	5401	33%
<b>Tous</b>	<b>4379</b>	<b>100%</b>	<b>5919</b>	<b>100</b>	<b>3282</b>	<b>100</b>	<b>2878</b>	<b>100</b>	<b>16458</b>	<b>100</b>

5FU : 5-Fluorouracile ; PolyCT : polychimiothérapie ; MonoCT : monochimiothérapie

\* : on considère qu'un essai présente un facteur de confusion si l'ajout de chimiothérapie n'est pas la seule modification dans le bras expérimental (typiquement dans ces essais on ajoute de la chimiothérapie mais la dose de radiothérapie est diminuée)

TABLEAU 4.2 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DES TUMEURS SELON LA LOCALISATION TUMORALE

	Localisation								Tous	
	Cavité buccale		Oropharynx		Larynx		Hypopharynx			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Sexe</b>										
Homme	3365	77%	4890	83%	2861	87%	2456	85%	13572	82%
Femme	954	22%	914	15%	421	13%	323	11%	2612	16%
Manquant	60	1%	115	2%	0	0%	99	3%	274	2%
<b>Catégorie d'âge</b>										
<50	1095	25%	1445	24%	492	15%	547	19%	3579	22%
50-59	1493	34%	2163	37%	1156	35%	1025	36%	5837	35%
60-69	1218	28%	1715	29%	1216	37%	927	32%	5076	31%
>=70	427	10%	429	7%	415	13%	241	8%	1512	9%
Manquant	146	3%	167	3%	3	0%	138	5%	454	3%
<b>Stade T</b>										
T0, T1, T2	933	21%	1433	24%	832	25%	747	26%	3945	24%
T3	1444	33%	2263	38%	1505	46%	1159	40%	6371	39%
T4	1707	39%	1979	33%	942	29%	932	32%	5560	34%
Manquant	295	7%	244	4%	3	0%	40	1%	582	4%
<b>Stade N</b>										
N0	1619	37%	1441	24%	1725	53%	782	27%	5567	34%
N1	1076	25%	1273	22%	535	16%	668	23%	3552	22%
N2	895	20%	2010	34%	714	22%	824	29%	4443	27%
N3	497	11%	961	16%	302	9%	565	20%	2325	14%
Manquant	292	7%	234	4%	6	0%	39	1%	571	3%
<b>Stade de la maladie</b>										
Stade I ou II	434	10%	365	6%	449	14%	199	7%	1447	9%
Stade III	1232	28%	1620	27%	1204	37%	859	30%	4915	30%
Stade IV	2408	55%	3698	62%	1622	49%	1777	62%	9505	58%
Manquant	305	7%	236	4%	7	0%	43	1%	591	4%
<b>Tous</b>	<b>4379</b>	<b>100%</b>	<b>5919</b>	<b>100%</b>	<b>3282</b>	<b>100%</b>	<b>2878</b>	<b>100%</b>	<b>16458</b>	<b>100%</b>
<b>Etat général*</b>										
0	1302	43%	1905	41%	1378	53%	818	43%	5403	44%
1	1340	44%	2144	46%	880	34%	821	44%	5185	43%
2, 3,4	272	9%	393	8%	150	6%	164	9%	979	8%
Manquant	146	5%	214	5%	192	7%	80	4%	632	5%
<b>Tous</b>	<b>3060</b>	<b>100%</b>	<b>4656</b>	<b>100%</b>	<b>2600</b>	<b>100%</b>	<b>1883</b>	<b>100%</b>	<b>12199</b>	<b>100%</b>

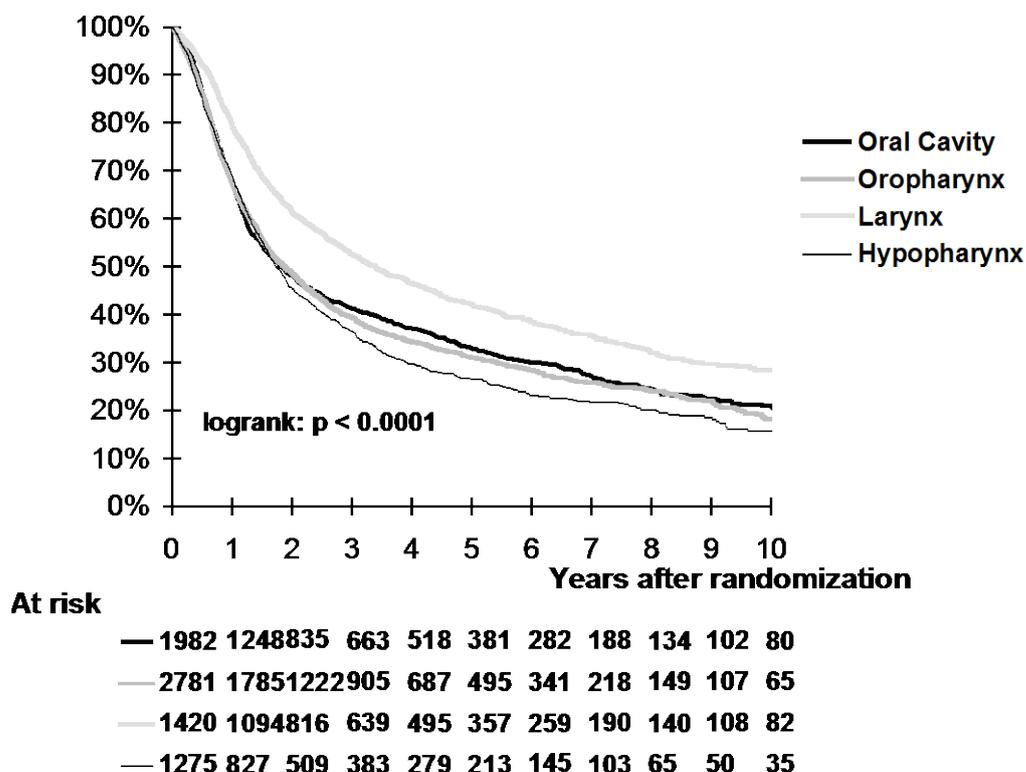
\* 38 essais (4259 patients) n'ont pas été inclus à cause de valeurs manquantes pour cette variable.

### 4.3 APPLICATION À L'ÉTUDE DES VARIATIONS D'EFFET TRAITEMENT SELON LES SOUS-SITES TUMORAUX

#### 4.3.1 VARIATION DU PRONOSTIC GLOBAL SELON LES SOUS-SITES TUMORAUX

Pour estimer le risque de base chez les patients atteints de cancers localement avancés (stades III-IV), nous avons évalué le risque de décès des patients inclus dans les bras contrôle de ces essais (i.e. sans chimiothérapie) en excluant les patients ayant des tumeurs localisées (stade I-II). Les courbes de Kaplan Meier sont présentées dans la figure 4.2. Il y a une différence significative de survie entre les quatre groupes ( $p < 0,0001$ ). La survie la plus élevée est observée pour les cancers du larynx, avec une survie à 5 ans de 42%. Dans cette population, la survie à 5 ans des patients atteints de cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx sont respectivement de 33%, 31% et 27%.

FIGURE 4.2 : COURBES DE SURVIE DANS LES BRAS CONTRÔLE SELON LE SITE TUMORAL



Pour étudier plus précisément le risque de décès selon le site tumoral, nous avons utilisé un modèle de Cox multivarié qui prend en compte le site tumoral, le stade tumoral, l'indice de

performance, l'âge en classes et le sexe. Les résultats de ce modèle sont présentés dans le tableau 4.3. Il confirme le meilleur pronostic associé aux cancers du larynx. Les autres facteurs de bon pronostic indépendants sont le sexe féminin, un âge plus jeune, un stade tumoral moins avancé et un bon état général. Cette analyse multivariée a été à nouveau réalisée sans prendre en compte l'indice de performance (donnée manquante chez 30% des patients). Les résultats sont globalement similaires, en dehors du fait que la localisation oropharyngée n'est plus un facteur indépendant de bon pronostic (HR 0,92 ; IC 95% : 0,85-1,005 ; p = 0,06).

TABLEAU 4.3 : FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS DE SURVIE DANS LES BRAS CONTRÔLE DES ESSAIS DE LA BASE MACH-NC

Variable	Hazard Ratio	IC 95%	p
Oropharynx (vs cavité buccale)	0,84	0,76-0,92	<0,001
Larynx (vs cavité buccale)	0,70	0,62-0,78	<0,0001
Hypopharynx (vs cavité buccale)	0,95	0,95-1,06	0,35
Sexe (femme vs homme)	0,73	0,66-0,81	<0,0001
Age (51-60 vs ≤50)	1,05	0,96-1,14	<0,0001
Age (≥61 vs ≤50)	1,23	1,12-1,34	<0,0001
Stade tumoral (III vs I-II)	1,44	1,20-1,73	<0,0001
Stade tumoral (IV vs I-II)	2,14	1,79-2,57	<0,0001
Indice de performance (1 vs 0)	1,49	1,38-1,61	<0,0001
Indice de performance (≥2 vs 0)	2,36	2,06-2,71	<0,0001

#### 4.3.2 VARIATION DE L'EFFET DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SELON LES SOUS-SITES TUMORAUX – ÉTUDE DE L'INTERACTION

Ce paragraphe donne une vision d'ensemble du bénéfice lié à l'ajout de chimiothérapie selon les localisations tumorales et en utilisant les deux méthodes d'analyse de l'interaction. Avec la méthode classique, ce bénéfice apparaît constant quel que soit le sous-site tumoral ( $p_{\text{interaction}} = -0,99$  ; figure 4.3). Globalement, l'ajout de chimiothérapie est associé à une réduction du risque instantané de décès de 13% (HR pour la survie globale : 0,87 ; IC 95% : 0,84-0,91). En faisant le rapport des HR de l'effet traitement entre l'oropharynx et les trois autres sous-sites tumoraux, on obtient indirectement les HR d'interaction :

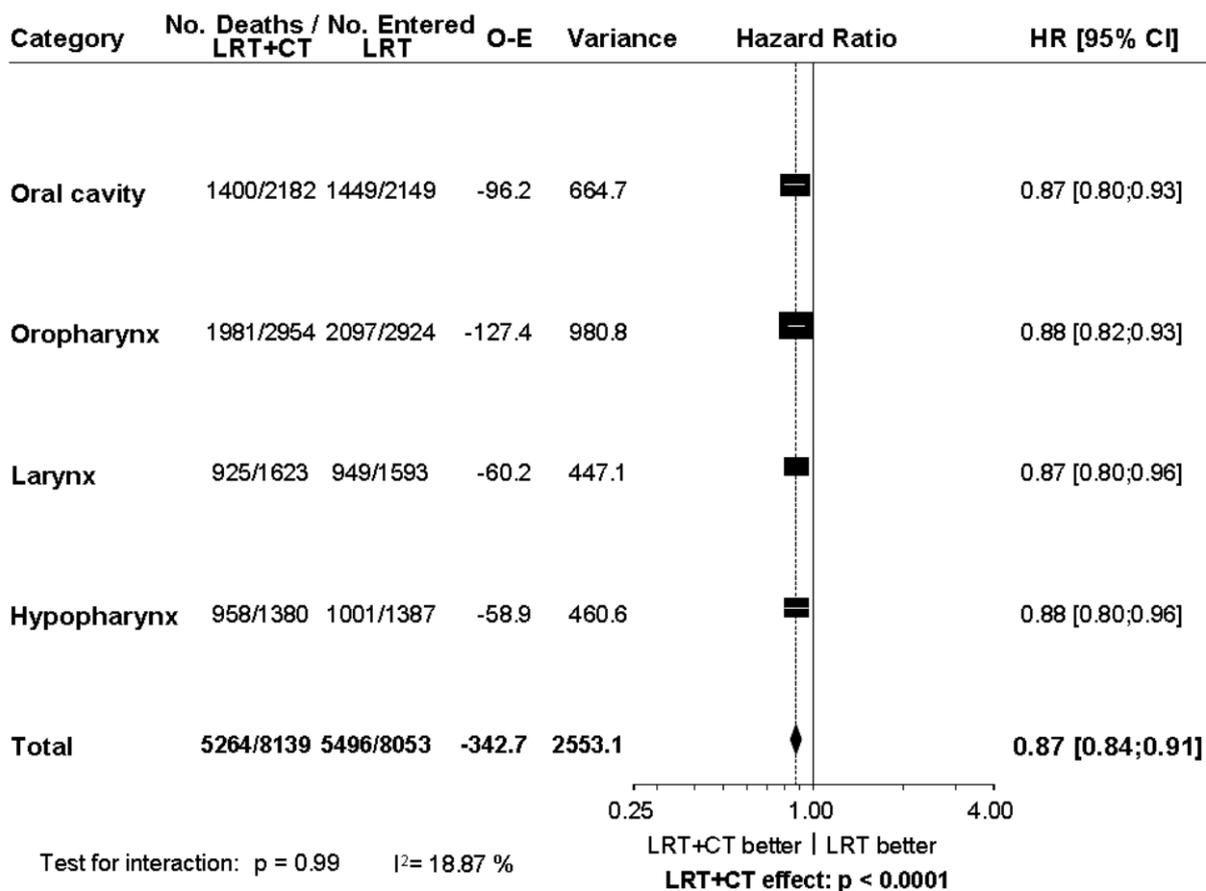
- entre la cavité buccale et l'oropharynx : 1,00 [0,89 – 1,13]
- entre le larynx et l'oropharynx : 1,02 [0,89 – 1,17]
- entre l'hypopharynx et l'oropharynx 1,00 [0,88 – 1,14]

La méthode alternative permet de calculer directement des HR d'interaction entre l'oropharynx et les trois autres sous-sites tumoraux. Ces HR valent :

- entre la cavité buccale et l'oropharynx : 0,95 [0,84 ; 1,07]
- entre le larynx et l'oropharynx : 0,97 [0,84 ; 1,12]
- entre l'hypopharynx et l'oropharynx 1,02 [0,89 ; 1,17].

Les différences entre ces deux méthodes sont très faibles. La seconde présente l'avantage de ne pas combiner des comparaisons intra- et inter-essais, mais son inconvénient majeur est d'exclure, de fait, un plus grand nombre d'essais de l'analyse. Le risque de biais lié à la prise en compte d'hétérogénéité inter-essais dans la méthode classique doit être mis en perspective avec l'exclusion de nombreux patients avec la méthode alternative (22,5 % au total).

FIGURE 4.3 : BÉNÉFICE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SELON LE SITE TUMORAL (MÉTHODE CLASSIQUE D'ÉTUDE DE L'INTERACTION)



CT : chimiothérapie ; LRT : traitement locorégional ; oral cavity : cavité buccale

Comme cela a été précédemment mentionné, le bénéfice de la chimiothérapie varie selon son moment d'administration. Pour la population globale, le bénéfice est maximal pour l'administration concomitante. Les tableaux 4.4 et 4.5 donnent les HR et les bénéfices absolus à 5 ans associés à la chimiothérapie pour la survie globale et la survie sans événement par sous-site tumoral et selon le moment d'administration de la chimiothérapie. Comme attendu le

bénéfice est maximal pour l'administration concomitante, avec des HR aux environs de 0,80. L'interaction entre moment d'administration de la chimiothérapie et survie n'est significative que pour les tumeurs de l'oropharynx et du larynx ( $p < 0,0001$  et  $0,05$  respectivement). Les bénéfices absolus à 5 ans [IC 95%] en terme de survie globale associés à la chimiothérapie concomitante sont de 8,9% [4,4 ; 13,4], 8,1% [4,8 ; 11,4], 4% [-1,1 ; 9,1] et 5,4% [0,5 ; 10,3] pour la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx et le larynx. Les résultats pour la survie sans progression sont en accord avec ceux de la survie globale.

TABEAU 4.4 : HR ET BÉNÉFICE ABSOLU ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE CHIMIOTHÉRAPIE POUR LA SURVIE GLOBALE

		Moment d'administration de la chimiothérapie			Test d'interaction*
		Adjuvant	Néoadjuvant	Concomitant	
Cavité buccale	HR [IC 95%]	0,94 [0,76 ; 1,17]	0,93 [0,82 ; 1,05]	0,80 [0,72 ; 0,89]	p=0,15
	Bénéfice absolu à 5 ans [IC]	+ 0,4% [-7,6 ; 8,4]	+ 2,2% [-2,9 ; 7,3]	+ 8,9% [4,4 ; 13,4]	
Oropharynx	HR [IC 95%]	1,15 [0,92 ; 1,44]	1,00 [0,90 ; 1,11]	0,78 [0,72 ; 0,85]	p<0,0001
	Bénéfice absolu à 5 ans [IC]	- 0,4% [-9,6 ; 8,8]	+ 1,4% [-2,9 ; 5,7]	+ 8,1% [4,8 ; 11,4]	
Larynx	HR [IC 95%]	1,05 [0,83 ; 1,33]	1,00 [0,81 ; 1,23]	0,80 [0,71 ; 0,90]	p=0,05
	Bénéfice absolu à 5 ans [IC]	+ 0,1 [-8,5 ; 8,7]	+ 3,8% [-4,6 ; 12,2]	+ 5,4% [0,5 ; 10,3]	
Hypopharynx	HR [IC 95%]	1,06 [0,82 ; 1,38]	0,88 [0,75 ; 1,02]	0,85 [0,75 ; 0,96]	p=0,31
	Bénéfice absolu à 5 ans [IC]	- 2,3% [-13,7 ; 9,1]	+ 5,3% [-0,8 ; 11,4]	+ 4% [-1,1 ; 9,1]	

\* Le test d'interaction compare les HR et pas les bénéfices absolus

TABEAU 4.5 : HR ET BÉNÉFICE ABSOLU ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE CHIMIOTHÉRAPIE POUR LA SURVIE SANS ÉVÉNEMENT

		Moment d'administration de la chimiothérapie			Test d'interaction*
		Adjuvant	Néoadjuvant	Concomitant	
Cavité buccale	HR [IC 95%]	0,83 [0,69 ; 1,01]	0,94 [0,84 ; 1,06]	0,81 [0,73 ; 0,90]	p=0,16
	Bénéfice absolu à 5 ans [IC]	+ 5,5% [-2,1 ; 13,1]	+ 3,8% [-1,1 ; 8,7]	+ 6,9% [2,8 ; 11]	
Oropharynx	HR [IC 95%]	1,09 [0,87 ; 1,36]	1,05 [0,94 ; 1,16]	0,74 [0,69 ; 0,81]	p<0,0001
	Bénéfice absolu à 5 ans [IC]	- 0,5% [-9,5 ; 8,5]	- 0,6% [-4,9 ; 3,7]	+ 8,4% [5,1 ; 11,7]	
Larynx	HR [IC 95%]	1,06 [0,85 ; 1,32]	1,13 [0,92 ; 1,38]	0,78 [0,70 ; 0,87]	p=0,002
	Bénéfice absolu à 5 ans [IC]	- 1% [-9,4 ; 7,4]	- 1,4% [-9,6 ; 6,8]	+ 5,4 [0,7 ; 10,1]	
Hypopharynx	HR [IC 95%]	0,97 [0,75 ; 1,25]	0,94 [0,81 ; 1,09]	0,83 [0,73 ; 0,93]	p=0,31
	Bénéfice absolu à 5 ans [IC]	+ 0,5% [-10,5 ; 11,5]	+ 3,3% [-2,4 ; 9,0]	+ 3,2% [-1,7 ; 8,1]	

\* Le test d'interaction compare les HR et pas les bénéfices absolus

### 4.3.3 ANALYSE DÉTAILLÉE PAR SOUS-SITE TUMORAL

#### *Cavité buccale*

L'analyse a concerné 81 comparaisons, ce qui représente 4 331 patients avec un cancer de la cavité buccale. Le HR de survie globale associé à la chimiothérapie est de 0,87 (IC 95% : 0,80-0,93), Le bénéfice absolu à 5 ans est de 5,1% (IC 95% : 2,0-8,3), la survie passant de 31,3 à 36,4%. La courbe de survie est présentée dans la figure 4.4A. Les analyses de sous-groupes sont présentées dans les tableaux 4.6 et 4.7. Seuls l'âge et le sexe des patients interagissent avec l'efficacité de la chimiothérapie, le bénéfice étant plus faible chez les sujets âgés et chez les hommes. L'analyse multivariée montre que seul le sexe des patients a une interaction significative et indépendante avec l'effet de la chimiothérapie ( $p = 0,009$ ). Pour la survie sans événement (SSE, tableaux 4.8 et 4.9), une interaction a été retrouvée uniquement avec le sexe des patients ( $p = 0,004$  ; confirmation en analyse multivariée,  $p = 0,0005$ ).

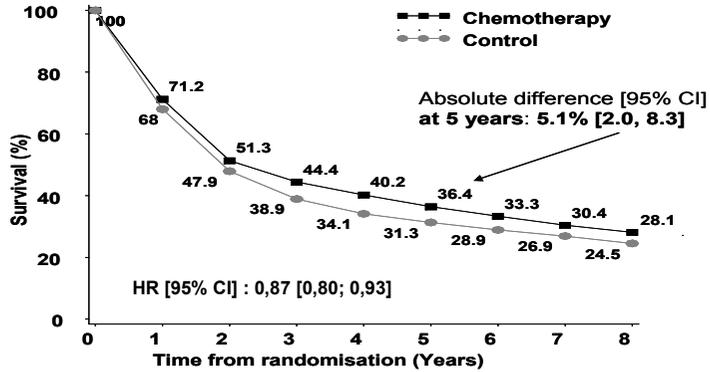
#### *Oropharynx*

L'analyse a concerné 82 comparaisons, ce qui représente 5 878 patients avec un cancer de l'oropharynx. Le HR de survie globale associé à la chimiothérapie est de 0,88 (IC 95% : 0,82-0,93). Le bénéfice absolu à 5 ans est de 5,3% (IC 95% : 2,8-7,8), la survie passant de 27,4 à 32,7%. La courbe de survie est présentée dans la figure 4.4B. Les analyses de sous-groupes sont présentées dans les tableaux 4.6 et 4.7. La période de l'essai, le moment d'administration de la chimiothérapie et le type de chimiothérapie interagissent avec l'efficacité de la chimiothérapie, le bénéfice étant plus important dans les essais les plus récents, ceux utilisant de la chimiothérapie concomitante et ceux dont la chimiothérapie est à base de sels de platine ( $p$  d'interaction de 0,002,  $< 0,0001$  et 0,004 respectivement). Il y a également une interaction significative entre le traitement locorégional et l'effet de la chimiothérapie pour la survie sans événement (tableaux 4.8 et 4.9 ;  $p = 0,01$ ), l'effet étant plus important pour les essais utilisant la radiothérapie standard ou hyperfractionnée. Enfin le stade tumoral et l'état général (PS 0 vs 1 ou plus) présentent également une interaction significative avec le bénéfice de la chimiothérapie sur la survie et la SSE. En analyse multivariée, seul l'état général des patients conserve une interaction avec l'effet de la chimiothérapie ( $p < 0,002$  ; efficacité d'autant meilleure que l'état général est bon), tandis que l'effet du stade tumoral n'est alors plus significatif pour les deux autres critères.

FIGURE 4.4 : SURVIE GLOBALE SELON L'UTILISATION DE CHIMIOTHÉRAPIE PAR SITE TUMORAL : CAVITÉ BUCCALE (A), DE L'OROPHARYNX (B), DU LARYNX (C) ET DE L'HYPOPHARYNX (D)

Abréviations: CI, intervalle de confiance; CH, chimiothérapie; LRT, traitement locorégional

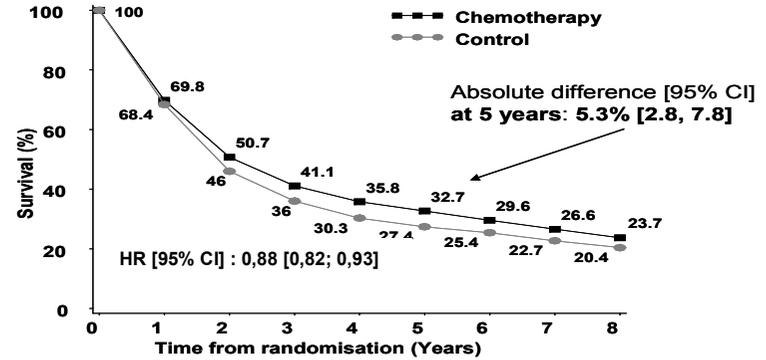
**A. Cavité Buccale**



Number of deaths/person-years :

	Years 0-2	Years 2-5	Years >= 6
LRT+CH	1008/ 3031	253/ 2165	139/ 1620
LRT	1070/ 2846	280/1771	99/ 1204

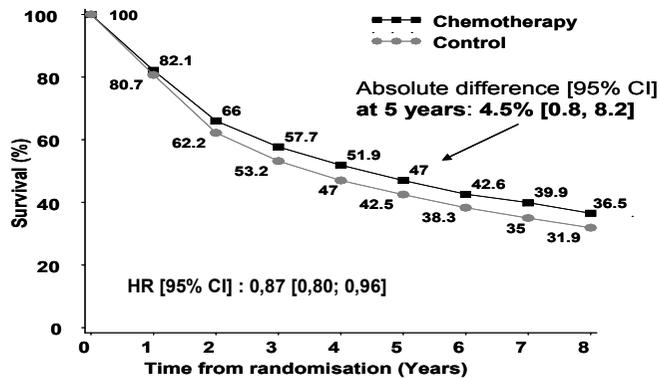
**B. Oropharynx**



Number of deaths/person-years :

	Years 0-2	Years 2-5	Years >= 6
LRT+CH	1394/4092	434/2729	153/1444
LRT	1540/3951	433/2298	124/1255

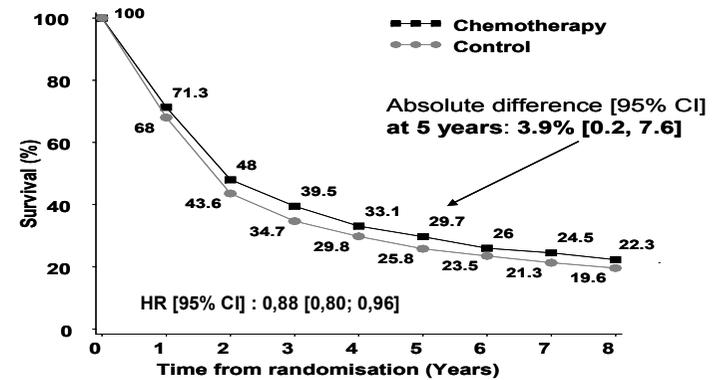
**C. Larynx**



Number of deaths/person-years :

	Years 0-2	Years 2-5	Years >= 6
LRT+CH	550/2628	253/ 2126	122/1387
LRT	591/2558	250/1923	108/1146

**D. Hypopharynx**



Number of deaths/person-years :

	Years 0-2	Years 2-5	Years >= 6
LRT+CH	687/1916	204/1177	67/669
LRT	764/1866	189/1059	48/564

TABLEAU 4.6 : INTERACTION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS ET L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS SELON LE SITE TUMORAL

		Cavité buccale		Oropharynx		Larynx		Hypopharynx	
		HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
<b>Année d'inclusion</b>	Avant 1984	0,87 [0,78; 0,97]		1,03 [0,91; 1,16]		0,86 [0,75; 0,99]		0,97 [0,84; 1,12]	
	1985-1990	0,88 [0,76; 1,01]	0,90 (0,80)	0,88 [0,79; 0,98]	0,002 (0,0005)	0,88 [0,72; 1,07]	0,97 (0,80)	0,75 [0,63; 0,88]	0,06 (0,40)
	Après 1991	0,84 [0,71; 0,99]		0,78 [0,71; 0,86]		0,89 [0,76; 1,04]		0,91 [0,76; 1,08]	
<b>Traitement locorégional</b>	RT standard	0,86 [0,77; 0,95]		0,90 [0,83; 0,98]		0,82 [0,73; 0,92]		0,83 [0,72; 0,95]	
	RT hyperfractionnée	0,61 [0,43; 0,86]		0,73 [0,62; 0,86]		0,76 [0,45; 1,31]		0,85 [0,67; 1,07]	
	Chirurgie + RT	0,85 [0,73; 0,98]	0,14	0,88 [0,76; 1,03]	0,15	0,98 [0,81; 1,19]	0,30	1,02 [0,86; 1,21]	0,14
	Chirurgie	1,00 [0,73; 1,37]		0,95 [0,34; 2,62]		1,08 [0,56; 2,06]		0,46 [0,23; 0,94]	
	Autres	1,00 [0,81; 1,24]		1,00 [0,81; 1,25]		1,03 [0,76; 1,38]		0,86 [0,62; 1,18]	
<b>Moment d'administration de la chimiothérapie</b>	Adjuvant	0,94 [0,76; 1,17]		1,15 [0,92; 1,44]		1,05 [0,83; 1,33]		1,06 [0,82; 1,38]	
	Neoadjuvant	0,92 [0,82; 1,05]	0,15	1,00 [0,90; 1,11]	<0,0001	1,00 [0,81; 1,23]	0,05	0,88 [0,75; 1,02]	0,30
	Concomitant	0,80 [0,72; 0,89]		0,78 [0,72; 0,85]		0,80 [0,71; 0,90]		0,85 [0,75; 0,96]	
<b>Type de chimiothérapie</b>	Platine + 5 FU	0,90 [0,76; 1,06]		0,83 [0,75; 0,91]		0,87 [0,68; 1,10]		0,84 [0,71; 0,98]	
	Polychimiothérapie	0,83 [0,73; 0,96]	0,90	0,94 [0,81; 1,08]	0,004	0,97 [0,81; 1,17]	0,36	1,03 [0,88; 1,21]	0,14
	Mono CT avec platine	0,82 [0,65; 1,04]		0,70 [0,59; 0,84]		0,75 [0,61; 0,93]		0,78 [0,61; 0,99]	
	Mono CT sans platine	0,88 [0,78; 0,99]		1,01 [0,89; 1,13]		0,88 [0,76; 1,02]		0,82 [0,68; 0,99]	

Abréviations: IC, intervalle de confiance ; CT, chimiothérapie ; HR, hazard ratio ; 5FU, 5-Fluorouracile ;

« p » correspond à la valeur du p d'interaction (et de tendance si pertinent)

TABLEAU 4.7 : INTERACTION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE GLOBALE DES PATIENTS SELON LE SITE TUMORAL

		Cavité buccale		Oropharynx		Larynx		Hypopharynx	
		HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
<b>Age</b>	≤ 50	0,87 [0,75; 1,01]		0,86 [0,76; 0,98]		0,76 [0,58; 0,98]		0,76 [0,61; 0,95]	
	51-60	0,76 [0,67; 0,87]	0,03* (0,16)	0,83 [0,75; 0,93]	0,14 (0,14)	0,89 [0,76; 1,04]	0,54 (0,39)	0,86 [0,73; 1,01]	0,18 (0,06)
	> 60	0,99 [0,86; 1,13]		0,97 [0,87; 1,08]		0,89 [0,77; 1,02]		0,98 [0,84; 1,14]	
<b>Sexe</b>	Homme	0,91 [0,84; 0,99]	0,04**	0,89 [0,83; 0,96]	0,50	0,86 [0,78; 0,95]	0,78	0,86 [0,78; 0,95]	0,29
	Femme	0,73 [0,61; 0,88]		0,83 [0,69; 1,00]		0,90 [0,66; 1,23]		1,04 [0,74; 1,46]	
<b>Etat général</b> <sup>§</sup>	0	0,92 [0,79; 1,07]	0,60	0,73 [0,64; 0,82]	0,004***	0,87 [0,74; 1,01]	0,64	0,84 [0,70; 1,00]	0,63
	≥ 1	0,87 [0,77; 0,98]		0,91 [0,83; 0,99]		0,82 [0,70; 0,97]		0,79 [0,68; 0,92]	
<b>Stade tumoral</b>	I, II	0,90 [0,66; 1,24]	0,60 (0,60)	0,75 [0,56; 1,00]	0,02**** (0,20)	0,89 [0,63; 1,24]	0,98 (0,93)	1,01 [0,60; 1,70]	0,52 (0,26)
	III	0,80 [0,68; 0,93]		1,01 [0,88; 1,14]		0,85 [0,72; 1,01]		0,94 [0,77; 1,13]	
	IV	0,87 [0,79; 0,96]		0,83 [0,77; 0,90]		0,86 [0,76; 0,97]		0,84 [0,75; 0,94]	

Abréviations: IC, intervalle de confiance; HR, hazard ratio; « p » correspond à la valeur du p d'interaction (et de tendance si pertinent)

<sup>§</sup> : indice de performance selon l'OMS

\* p ajustée (modèle de Cox) = 0,27

\*\* p ajustée (modèle de Cox) = 0,009

\*\*\* p ajustée (modèle de Cox) = 0,0014

\*\*\*\* p ajustée (modèle de Cox) = 0,30

### *Larynx*

L'analyse a concerné 61 comparaisons, ce qui représente 3 216 patients avec un cancer du larynx. Le HR de survie globale associé à la chimiothérapie est de 0,87 (IC 95%: 0,80-0,96). Le bénéfice absolu à 5 ans est de 4,5% (IC 95% : 0,8-8,2), la survie passant de 42,5 à 47,0%. La courbe de survie est présentée dans la figure 4.4C. Les analyses de sous-groupes sont présentées dans les tableaux 4.6 et 4.7. Seul le moment d'administration de la chimiothérapie présente une interaction significative avec l'effet du traitement pour la survie globale (p d'interaction 0,05) et la SSE (p d'interaction 0,002). Le bénéfice est plus marqué pour l'administration concomitante à la radiothérapie. Pour la SSE (tableaux 4.8 et 4.9), l'effet du traitement est également plus marqué pour la radiothérapie hyperfractionnée (p d'interaction 0,01) et en cas d'administration de monothérapie par cisplatine (p d'interaction 0,03). En revanche aucune caractéristique des patients n'a d'interaction significative pour la survie globale ou la SSE.

### *Hypopharynx*

L'analyse a concerné 66 comparaisons, ce qui représente 2 767 patients avec un cancer de l'hypopharynx. Le HR de survie globale associé à la chimiothérapie est de 0,88 (IC 95% : 0,80-0,96). Le bénéfice absolu à 5 ans est de 3,9% (IC 95% : 0,2-7,6), la survie passant de 25,8 à 29,7%. La courbe de survie est présentée dans la figure 4.4D. Les analyses de sous-groupes sont présentées dans les tableaux 4.6 et 4.7. Il n'y a pas d'interaction significative entre l'effet du traitement sur la survie globale et les caractéristiques des essais et des patients. Toutefois l'âge des patients et la période d'inclusion de l'essai sont à la limite de la significativité (p d'interaction 0,06 pour la période d'inclusion et p de tendance à 0,06 pour l'âge des patients). En analyse multivariée, l'âge des patients demeure en limite de significativité (p de tendance 0,05 et p d'interaction 0,11), ce qui suggère une meilleure efficacité chez les patients les plus jeunes. Pour la SSE (tableaux 4.8 et 4.9), le type de traitement locorégional et le type de chimiothérapie ont une interaction significative avec le bénéfice de la chimiothérapie (p à 0,01 et 0,05 respectivement), ce qui suggère une meilleure efficacité de la chimiothérapie en cas de radiothérapie à fractionnement conventionnel ou hyperfractionnée et en cas de monothérapie à base de cisplatine. Il n'y a pas d'interaction significative avec les caractéristiques des patients pour la SSE.

TABLEAU 4.8 : INTERACTION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS ET L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (PROGRESSION OU DÉCÈS) DES PATIENTS SELON LE SITE TUMORAL

		Cavité buccale		Oropharynx		Larynx		Hypopharynx	
		HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
<b>Année d'inclusion</b>	Avant 1984	0,86 [0,77; 0,95]		1,00 [0,89; 1,12]		0,94 [0,82; 1,08]		0,95 [0,83; 1,09]	
	1985-1990	0,87 [0,77; 1,00]	0,90 (0,92)	0,90 [0,81; 1,00]	0,0008 (0,0002)	0,89 [0,74; 1,07]	0,30 (0,12)	0,79 [0,67; 0,92]	0,20 (0,50)
	Après 1991	0,84 [0,73; 0,98]		0,75 [0,68; 0,83]		0,81 [0,70; 0,93]		0,90 [0,76; 1,06]	
<b>Traitement locorégional</b>	RT standard	0,87 [0,78; 0,96]		0,86 [0,79; 0,93]		0,80 [0,72; 0,90]		0,80 [0,70; 0,91]	
	RT hyperfractionnée	0,72 [0,52; 1,01]		0,70 [0,60; 0,82]		0,58 [0,34; 0,99]		0,82 [0,66; 1,02]	
	Chirurgie + RT	0,84 [0,73; 0,98]	0,60	0,94 [0,81; 1,09]	0,01	1,03 [0,85; 1,24]	0,01	1,04 [0,88; 1,22]	0,01
	Chirurgie	0,79 [0,61; 1,02]		1,08 [0,40; 2,87]		1,08 [0,63; 1,85]		0,45 [0,24; 0,86]	
	Autres	0,97 [0,79; 1,20]		1,09 [0,88; 1,35]		1,19 [0,90; 1,58]		1,10 [0,81; 1,50]	
<b>Moment d'administration de la chimiothérapie</b>	Adjuvant	0,83 [0,69; 1,00]		1,09 [0,87; 1,36]		1,06 [0,85; 1,32]		0,97 [0,75; 1,25]	
	Neoadjuvant	0,94 [0,84; 1,06]	0,16	1,05 [0,94; 1,16]	<0,0001	1,13 [0,92; 1,38]	0,002	0,94 [0,81; 1,09]	0,30
	Concomitant	0,81 [0,73; 0,90]		0,74 [0,69; 0,81]		0,78 [0,70; 0,87]		0,83 [0,73; 0,93]	
<b>Type de chimiothérapie</b>	Platine + 5 FU	0,94 [0,80; 1,10]		0,83 [0,76; 0,91]		0,95 [0,75; 1,19]		0,90 [0,77; 1,05]	
	Polychimiothérapie	0,88 [0,77; 1,01]	0,50	0,97 [0,84; 1,12]	0,016	0,98 [0,82; 1,17]	0,03	1,02 [0,87; 1,19]	0,05
	Mono CT avec platine	0,78 [0,62; 0,97]		0,69 [0,58; 0,83]		0,69 [0,57; 0,83]		0,80 [0,64; 1,02]	
	Mono CT sans platine	0,83 [0,74; 0,93]		0,93 [0,83; 1,04]		0,92 [0,80; 1,06]		0,73 [0,61; 0,88]	

Abréviations: IC, intervalle de confiance ; CT, chimiothérapie ; HR, hazard ratio ; 5FU, 5-Fluorouracile ;  
« p » correspond à la valeur du p d'interaction (et de tendance si pertinent)

TABLEAU 4.9 : INTERACTION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET L'EFFET DU TRAITEMENT SUR LA SURVIE SANS ÉVÉNEMENT (DÉCÈS OU PROGRESSION) DES PATIENTS SELON LE SITE TUMORAL

		Cavité buccale		Oropharynx		Larynx		Hypopharynx	
		HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
<b>Age</b>	≤ 50	0,90 [0,78; 1,04]		0,83 [0,73; 0,94]		0,85[0,67; 1,09]		0,82[0,66; 1,01]	
	51-60	0,77 [0,68; 0,88]	0,14 (0,80)	0,82 [0,74; 0,91]	0,10 (0,07)	0,93[0,8; 1,08]	0,50 (0,60)	0,89[0,77; 1,04]	0,60 (0,40)
	> 60	0,91 [0,80; 1,04]		0,96 [0,86; 1,06]		0,83[0,73; 0,94]		0,92[0,80; 1,07]	
<b>Sexe</b>	Homme	0,89 [0,82; 0,97]	0,004 *	0,87 [0,81; 0,93]	0,80	0,89[0,81; 0,98]	0,40	0,88[0,80; 0,97]	0,50
	Femme	0,73 [0,61; 0,87]		0,85 [0,71; 1,01]		0,79[0,59; 1,06]		0,98[0,70; 1,37]	
<b>Etat général<sup>§</sup></b>	0	0,84 [0,73; 0,97]	0,60	0,72 [0,64; 0,81]	0,002 **	0,84[0,73; 0,97]	0,60	0,79[0,66; 0,94]	0,90
	≥ 1	0,89 [0,79; 1,00]		0,91 [0,83; 0,99]		0,89[0,76; 1,04]		0,80[0,69; 0,93]	
<b>Stade tumoral</b>	I, II	0,86 [0,64; 1,15]	0,17 (0,16)	0,77 [0,58; 1,02]	0,04 *** (0,20)	1,01[0,75; 1,37]	0,30 (0,96)	0,90[0,55; 1,45]	0,50 (0,30)
	III	0,77 [0,67; 0,89]		0,99 [0,87; 1,12]		0,80[0,68; 0,93]		0,95[0,79; 1,13]	
	IV	0,91 [0,83; 1,00]		0,83 [0,77; 0,89]		0,88[0,78; 1,00]		0,83[0,74; 0,93]	

Abréviations: IC, intervalle de confiance; HR, hazard ratio; « p » correspond à la valeur du p d'interaction (et de tendance si pertinent)

§ : indice de performance selon l'OMS

\* p ajustée (modèle de Cox)=0,01

\*\* p ajustée (modèle de Cox)=0,0005

\*\*\* p ajustée (modèle de Cox)=0,43

### *Analyses de sensibilité*

Pour chaque sous site tumoral, une analyse globale a été conduite après l'exclusion des essais réalisés avant 1980, ou bien présentant des critères de confusion, avec des strates de moins de 40 patients, avec un suivi de moins de cinq ans ou avec un dédoublement du bras contrôle (tableaux non présentés). Ces analyses de sensibilité n'ont pas entraîné de modification importante des résultats concernant la survie globale, en dehors de la disparition de l'effet de la chimiothérapie dans les cancers du larynx après exclusion de petits sous-groupes, de vieux essais et d'essais confondus, et l'apparition d'une significativité de la chimiothérapie pour les cancers de l'hypopharynx après exclusion des essais au suivi court.

### *Analyses de l'hétérogénéité inter-essais*

L'hétérogénéité est principalement située dans le groupe des cancers de la cavité buccale ( $p = 0,0002$ ). Pour les autres sites tumoraux le test d'hétérogénéité est de significativité limite pour les cancers de l'oropharynx ( $p = 0,08$ ) et non significatif pour les cancers de l'hypopharynx ( $p = 0,30$ ) et du larynx ( $p = 0,75$ ). Pour les cancers de la cavité buccale, l'hétérogénéité est située dans le groupe avec chimiothérapie concomitante ( $p$  d'hétérogénéité de 0,0001, 0,81 et 0,29 respectivement pour les groupes concomitant, adjuvant et néoadjuvant). L'exclusion des essais les plus vieux, les plus petits et avec un suivi court (analyse de sensibilité) permet une réduction de cette hétérogénéité ( $p$  de 0,04, 0,002 et 0,01 respectivement). L'utilisation d'un modèle à effets aléatoires dans ce groupe ne modifie ni les estimations du bénéfice de la chimiothérapie ni l'absence d'interaction entre le moment d'administration de la chimiothérapie et le bénéfice de cette dernière.

## 4.4 DISCUSSION DES RÉSULTATS

Cette analyse fournit le plus haut niveau de preuve en ce qui concerne le bénéfice de la chimiothérapie pour chaque site tumoral dans les cancers localement avancés des voies aérodigestives supérieures. L'ajout de chimiothérapie au traitement local entraîne un bénéfice en termes de survie globale de la même amplitude dans les quatre sites tumoraux.

La base de données MACH-NC est constituée de patients inclus dans des essais randomisés sur une période de 35 ans. Bien qu'il soit établi que les patients des essais cliniques sont en général différents des patients de la « vraie vie »<sup>82</sup>, les patients de la base de données MACH-NC en sont

relativement proches : hommes principalement, âgés de 50 à 60 ans. La différence majeure tient à leur état général conservé (indice de performance à 0 ou 1) qui traduit probablement une fréquence moindre de comorbidités. Les résultats sont donc certainement extrapolables à la population générale. Les courbes de survie de base (patients des bras contrôle) ont été réalisées après l'exclusion des patients de stade précoce (I-II) pour avoir des populations plus homogènes et ne pas biaiser les résultats par des facteurs autres que la localisation tumorale. En effet la grande majorité des patients de stade I-II, dont le meilleur pronostic est largement connu par rapport aux tumeurs plus évoluées, présente un cancer du larynx. Si l'on ne les avait pas exclus, les estimations de la survie des patients ayant un cancer du larynx auraient été trop optimistes. Par comparaison aux cancers de l'oropharynx, les cancers de la cavité buccale étaient plus représentés dans la première période mais cette tendance s'est inversée au cours du temps. Cela tient peut-être à l'augmentation de la fréquence de cancers liés à l'HPV (principalement localisés à l'oropharynx) au cours du temps<sup>30, 31, 83</sup>, ainsi qu'à la diminution de la consommation d'alcool et de tabac<sup>84</sup>. Cependant d'autres facteurs de confusion peuvent être impliqués (augmentation du recours à la chirurgie première dans les cancers de la cavité buccale au cours du temps par exemple).

Cette étude confirme le meilleur pronostic associé aux cancers du larynx localement avancés, et ce après une analyse ajustée sur les principaux facteurs pronostiques et après exclusion des stades localisés. Ceci peut s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord les patients ayant un cancer du larynx présentent rapidement des symptômes, et consultent donc plus tôt. Compte tenu de la classification TNM, on classe au moins en stade III les maladies avec fixité de la corde vocale (quel que soit le stade N), ce qui reste compatible avec une maladie de relatif petit volume. Par ailleurs les patients atteints de cancer du larynx ont fréquemment moins de comorbidités que les patients atteints de cancers de l'hypopharynx, notamment en ce qui concerne la consommation d'alcool. Enfin il est plus aisé de pratiquer une laryngectomie de rattrapage dans les cancers du larynx en cas d'échec du traitement conservateur initial (radiothérapie +/- chimiothérapie) que dans les autres localisations tumorales.

L'ajout de chimiothérapie au traitement locorégional entraîne une réduction du risque de décès de 13% dans tous les sites tumoraux. Le bénéfice absolu à 5 ans de la chimiothérapie concomitante est de l'ordre de 8% pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx et de l'ordre de 5% pour les cancers de l'hypopharynx et du larynx. L'interaction entre le moment d'administration de la chimiothérapie et la survie n'est significative que pour les cancers de

l'oropharynx et du larynx, mais on retrouve la même tendance pour les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. L'absence de significativité est probablement due à un manque de puissance statistique. Par ailleurs les essais utilisant une chimiothérapie d'induction par taxane, cisplatine et 5-Fluorouracile <sup>85-90</sup>, qui font l'objet de la méta-analyse présentée en 6<sup>e</sup> partie de cette thèse, n'étaient pas disponibles au moment de cette analyse et n'ont donc pas été pris en compte. Il n'est pas impossible que compte tenu de l'importante efficacité de cette polychimiothérapie l'inclusion de ces essais aurait entraîné une amélioration de l'estimation de l'effet de la chimiothérapie d'induction. Cependant quatre de ces essais sur les six comparent en fait deux types de chimiothérapie d'induction (avec ou sans taxane) et ne seraient donc pas éligibles pour cette analyse, ne laissant que deux nouveaux essais <sup>86, 89</sup>.

Sur le plan méthodologique cette étude a permis d'évaluer une méthode alternative d'étude de l'interaction dans les méta-analyses. Cette dernière méthode est moins biaisée dans le sens où elle ne mélange pas des interactions inter- et intra-essais. Son principal défaut est l'exclusion d'un grand nombre de patients (22,5% dans notre analyse), principalement dans les essais où une localisation est prépondérante. Les résultats retrouvés ici concernant l'efficacité de la chimiothérapie sont concordants avec les deux méthodes. Cependant il semble préférable, à l'avenir, d'utiliser la méthode alternative pour les raisons précédemment citées, au moins pour confirmer les résultats quand la méthode classique met en évidence une interaction.

Les principales limites de cette analyse sont le manque de puissance statistique et le risque de faux positifs. En effet alors que la puissance de la méta-analyse sur l'ensemble des individus est très élevée, elle est beaucoup plus faible quand les facteurs d'interaction sont analysés séparément pour chaque localisation tumorale. D'où le risque de ne pas retrouver d'interaction significative par manque de puissance, comme la relation entre le devenir des patients et le moment d'administration de la chimiothérapie dans les cancers de la cavité buccale et de l'hypopharynx. En l'absence d'interaction entre les sous-groupes, l'estimation globale est donc plus précise que celle basée sur chaque sous-groupe pris isolément. D'un autre côté, la répétition d'analyses secondaires, quand bien même elles étaient prévues au protocole, entraîne un risque de faux positifs. Celui-ci a été limité par l'utilisation systématique d'une confirmation par un modèle de Cox multivarié en cas d'interaction significative entre une caractéristique des patients et la survie. Seules les interactions significatives pour les deux modèles (Peto et Cox) et pour les deux critères de jugement (survie globale et sans événement) devraient être considérées comme vraiment positives.

A la fois qualité et limite de cet exercice, l'exhaustivité du recueil des essais doit être discutée. En effet l'évaluation diagnostique (clinique puis scanner, IRM et TEP), les moyens de traitement (radiothérapie standard, puis conformationnelle et en modulation d'intensité) et les soins de support ont considérablement évolué pendant les 35 ans d'inclusion des essais thérapeutiques. Il y a donc nécessairement eu une migration de stade et une meilleure gestion des soins annexes, qui ont certainement un impact pronostique. On peut donc questionner la pertinence de cette exhaustivité pour générer des hypothèses utiles actuellement. Cependant il y a à notre sens au moins deux arguments en faveur de l'exhaustivité. Le premier est l'importance d'actualiser le suivi des essais pour fournir des données à long terme d'efficacité, et ce pour tous les essais. Le deuxième est que certes les patients des premiers essais sont différents de ceux des essais les plus récents, mais dans la mesure où ces essais sont randomisés, les patients sont équitablement répartis entre les deux bras de la méta-analyse, et donc cette évolution de la pratique médicale est équilibrée dans la méta-analyse. Sélectionner des essais expose toujours à un risque de biais qui devrait également être discuté. Nous avons proposé de calculer le bénéfice de la chimiothérapie pour les associations les plus fréquemment réalisées, afin de fournir des données régulièrement demandées par des cliniciens investigateurs.

Dans le groupe des cancers de l'oropharynx, il y avait une interaction significative entre l'effet du traitement et le moment d'administration de la chimiothérapie, le type de chimiothérapie et l'état général du patient. Ce groupe, constitué de près de 6 000 patients, est le plus représenté dans la base de données, et il y a donc plus de puissance pour détecter des interactions statistiques. Il y avait également une interaction entre la période d'inclusion de l'essai et le bénéfice de la chimiothérapie, qui n'est pas observée pour les autres sites tumoraux. Ce résultat est en partie expliqué par l'interaction avec le type et le moment d'administration de la chimiothérapie, dans la mesure où les essais les plus récents utilisent la chimiothérapie concomitante et les sels de platine et comportent en proportion plus de patients atteints de cancers de l'oropharynx que les essais plus anciens. Par ailleurs, et malgré l'absence d'argument bibliographique en faveur d'une différence d'efficacité de la chimiothérapie selon le statut HPV<sup>31</sup> des tumeurs, l'augmentation de l'incidence des tumeurs HPV positives au cours du temps pourrait expliquer en partie l'amélioration observée de l'index thérapeutique.

La diminution de l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients les plus âgés, bien que non significative dans les sous-sites tumoraux, a été retrouvée dans les quatre localisations tumorales. Ainsi les HR de la catégorie la plus âgée étaient toujours près de 1. Cette tendance

est significative sur la population entière et avait également été retrouvée dans la méta-analyse sur le fractionnement de la radiothérapie<sup>38,39</sup>. Il n'y a pas de raison évidente pour que cette interaction varie selon le site tumoral, bien que des covariables des patients (comorbidités, infection à HPV, envahissement ganglionnaire) puissent également influencer ce résultat.

Les résultats concernant la SSE sont cohérents avec ceux de la survie globale. Les différences concernent uniquement quelques interactions entre l'effet du traitement et des caractéristiques des patients dans certains sites tumoraux. Cela est en accord avec le fait que la SSE est un bon critère de jugement de substitution dans les cancers des VADS traités par radiothérapie et chimiothérapie<sup>12</sup>. Le nombre d'événements pris en compte dans la SSE explique également l'augmentation de la puissance de cette analyse par rapport à la survie globale.

Au total, cette analyse fournit de manière exhaustive des estimations du pronostic et du bénéfice (relatif et absolu, tant pour la survie globale que la SSE) associés à la chimiothérapie pour chaque sous-site de carcinome épidermoïde des VADS issus de la plus grande base de données d'essais randomisés mondiale. En effet y sont inclus tous les essais randomisés réalisés sur la chimiothérapie dans ces cancers sur une période de 35 ans. Cette analyse rend disponibles des données cliniques qui pourront servir de référence historique pour des études observationnelles, ou bien permettre de générer des hypothèses à tester dans des essais randomisés ou encore permettre des calculs adaptés de nombre de sujets à inclure.

## 5 APPLICATION À L'ANALYSE DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS DES VADS

L'analyse présentée ci-après est donc une ré-analyse des bases de données MACH-NC (actualisation de 2004 publiée en 2009)<sup>37,38</sup> et MARCH (1<sup>ère</sup> mise à jour, publiée en 2006)<sup>39</sup>. Ces bases de données comprennent les essais réalisés de 1965 à 2000.

### 5.1 DESCRIPTION DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE

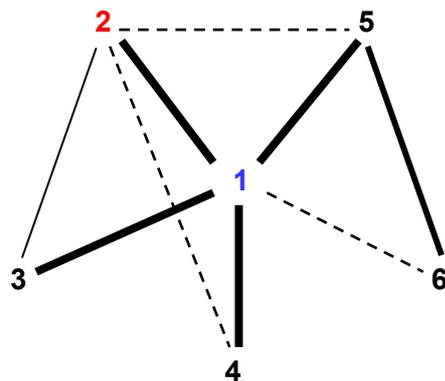
On peut donc construire à partir de ces données le « réseau thérapeutique » à analyser. Ces méta-analyses ont conduit à proposer deux « standards » thérapeutiques : la chimioradiothérapie concomitante (traitement n°2) et la radiothérapie à fractionnement modifié (traitement n°5). La chimiothérapie d'induction demeure une option envisageable. Le traitement n°6 (association de modification du fractionnement et de chimiothérapie concomitante) n'a jamais été vraiment analysé pour lui-même.

Dans le réseau analysé ci-dessous, les traitements sont regroupés en 6 modalités, comme suit :

- 1 : Radiothérapie (RT) standard +/- chirurgie,
- 2 : Chimioradiothérapie concomitante (CTRT),
- 3 : RT précédée de chimiothérapie (CT d'induction),
- 4 : RT suivie de chimiothérapie (CT adjuvante),
- 5 : Radiothérapie à fractionnement modifié (RT-FM),
- 6 : Chimioradiothérapie concomitante avec modification de fractionnement de la radiothérapie (CTRT-FM).

Le réseau est représenté schématiquement dans la figure suivante. L'épaisseur du trait est fonction du nombre d'essais ayant évalué une comparaison (trait gras : plus de 10 ; trait fin : environ 5 ; pointillés : un ou deux).

FIGURE 5.1 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE EN CANCÉROLOGIE ORL



Le tableau ci-après montre pour chaque comparaison directe le nombre d'essais, de patients et de décès dans la méta-analyse. Il y a au total 119 comparaisons 2 à 2 pour 102 essais, en raison de la présence d'essais multi-bras.

TABLEAU 5.1 : NOMBRE DE COMPARAISONS, DE PATIENTS ET DE DÉCÈS POUR CHAQUE BRANCHE DU RÉSEAU THÉRAPEUTIQUE

Traitements comparés	Nombre de comparaisons	Nombre de patients	Nombre d'événements
<b>1 vs 2</b>	45	8119	5541
<b>1 vs 3</b>	30	5311	3690
<b>1 vs 4</b>	8	2567	1292
<b>1 vs 5</b>	17	7073	4548
<b>1 vs 6</b>	1	187	161
<b>2 vs 3</b>	7	921	766
<b>2 vs 4</b>	1	320	184
<b>2 vs 5</b>	1	127	89
<b>5 vs 6</b>	9	1496	1019

*Le nombre dépasse les 24 000 patients annoncés en raison du dédoublement de certains bras*

D'après la structure du réseau présenté dans la figure 5.1, les équations de cohérence s'écrivent :

$$d_{k,1} = \log HR_{basic_k} \quad \text{pour } k \text{ allant de } 2 \text{ à } 6$$

$$d_{2,3} = \log HR_{basic_2} - \log HR_{basic_3} = -d_{3,2}$$

$$d_{2,5} = \log HR_{basic_2} - \log HR_{basic_5} = -d_{5,2}$$

$$d_{2,4} = \log HR_{basic_2} - \log HR_{basic_4} = -d_{4,2}$$

$$d_{6,5} = \log HR_{basic_6} - \log HR_{basic_5} = -d_{5,6}$$

On observe 4 boucles fermées indépendantes sources d'incohérence potentielle : « 1231 », « 1241 », « 1251 » et « 1561 ». Il faudra donc 4 termes d'incohérence dans le modèle n°4.

## 5.2 ANALYSE PRINCIPALE

Les résultats ci-après sont la moyenne *a posteriori* des paramètres d'intérêt avec, quand cela a un sens, son intervalle de crédibilité. L'intervalle de crédibilité à 95% est l'équivalent bayésien de l'intervalle de confiance à 95%. Le seul critère de jugement étudié, dans cette partie de la thèse, est la survie globale.

TABLEAU 5.2 : HR OBTENUS PAR LES DIFFÉRENTS MODÈLES POUR CHAQUE TRAITEMENT COMPARÉ AU TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE

	Nom du modèle					
	Effets fixes	Effets aléatoires	Essais multi-bras	Avec incohérence	Meta-régression	Fluctuation autour de $P_i$
HR[2,1]	0,82 [0,78 ; 0,86]	0,80 [0,75 ; 0,85]	0,80 [0,74 ; 0,86]	0,80 [0,74 ; 0,85]	0,81 [0,74 ; 0,88]	0,83 [0,78 ; 0,89]
HR[3,1]	0,94 [0,88 ; 1,00]	0,94 [0,87 ; 1,02]	0,95 [0,88 ; 1,03]	0,95 [0,87 ; 1,03]	0,97 [0,87 ; 1,07]	0,94 [0,88 ; 1,00]
HR[4,1]	1,02 [0,90 ; 1,15]	1,00 [0,85 ; 1,17]	1,01 [0,86 ; 1,18]	0,99 [0,84 ; 1,17]	1,03 [0,87 ; 1,22]	1,01 [0,87 ; 1,19]
HR[5,1]	0,92 [0,87 ; 0,98]	0,91 [0,83 ; 0,99]	0,90 [0,82 ; 0,98]	0,91 [0,83 ; 0,99]	0,89 [0,79 ; 1,00]	0,94 [0,88 ; 1,00]
HR[6,1]	0,70 [0,61 ; 0,80]	0,69 [0,58 ; 0,82]	0,69 [0,58 ; 0,81]	0,70 [0,56 ; 0,92]	0,68 [0,54 ; 0,86]	0,72 [0,63 ; 0,81]

$HR[x,y]$  : hazard ratio du traitement  $x$  par rapport au traitement  $y$  ;  $HR[x,y] < 1$  signifie que le traitement  $x$  est supérieur au traitement  $y$  concernant la survie globale [intervalle de crédibilité à 95% *a posteriori*].

Les hazard ratios des traitements 2 à 6 par rapport au traitement n°1 obtenus avec les différents modèles sont présentés dans le tableau 5.2. L'ensemble des modèles place la modalité thérapeutique n°6 en tête. En effet ce traitement entraîne la plus forte réduction de risque par rapport au traitement de référence. Son hazard ratio est évalué à 0,69 par le modèle à effets aléatoires (intervalle de crédibilité à 95% :  $IC_{95\%} = [0,58 ; 0,82]$ ).

Le modèle à effets fixes permet de retrouver les résultats des méta-analyses MACH-NC et MARCH, à savoir une réduction significative du risque de décès avec un traitement par radiochimiothérapie concomitante (modalité n°2) et par radiothérapie à fractionnement modifié (n°5). L'estimation du bénéfice de la chimiothérapie d'induction (traitement n°3) et l'effet délétère non significatif de la chimiothérapie adjuvante sont également en accord avec les données des méta-analyses<sup>37, 39</sup>.

Pour le modèle avec méta-régression (n°5), les covariables sélectionnées ici, à titre d'exemple, sont l'utilisation de sels de platine (molécule de référence pour la chimiothérapie) et la période de l'essai (classés avant/après 1991). Pour les raisons précédemment citées<sup>74</sup>, les covariables de niveau individuel n'ont pas été incluses. Les coefficients associés à ces variables ne sont pas significatifs, ce qui explique pourquoi les inférences de ce modèle sont très proches de celles des autres modèles. Les estimations des risques relatifs sont données à titre illustratif :

- associé à la période de l'essai : RR = 1,02 [0,93 ; 1,14]
- associé au traitement par sels de platine : RR = 0,95 [0,85 ; 1,05]

Le tableau 5.3 montre la probabilité *a posteriori* que chaque traitement soit le meilleur pour les différents modèles. Les intervalles de crédibilité de ces probabilités ne sont pas écrits car ils ne seraient pas informatifs. En effet, la mesure présentée correspond à la moyenne *a posteriori* des rangs de classement des traitements. A chaque itération, *WinBugs* détermine le meilleur traitement et lui attribue la valeur 1, l'ensemble des autres traitements recevant la valeur 0. La variable ainsi déterminée ne prend que deux valeurs 0 et 1. Les intervalles de crédibilité sont donc réduits à 0 si la probabilité d'être le meilleur traitement est inférieure à 2,5% et à 1 si cette probabilité est supérieure à 97,5%. Ils comprennent tout l'intervalle [0,1] pour les autres cas. On comprend donc bien que ce pourcentage s'interprète de la même manière avec et sans son intervalle de crédibilité.

TABLEAU 5.3 : PROBABILITÉ A POSTERIORI POUR CHAQUE TRAITEMENT D'ÊTRE LE MEILLEUR CONCERNANT LA SURVIE GLOBALE

		Nom du modèle				
		Effets fixes	Effets aléatoires	Essais multibras	Avec incohérence	Meta-régression
Traitement n°	1	0	0	0	0	0
	2	0,02	0,05	0,05	0,15	0,06
	3	0	0	0	$5.10^{-5}$	0
	4	$4 \times 10^{-5}$	$2.10^{-4}$	$10^{-4}$	$10^{-3}$	$5.10^{-4}$
	5	0	0	0	$6.10^{-4}$	$3.10^{-4}$
	6	0,98	0,95	0,95	0,84	0,94

La supériorité de l'association de la chimiothérapie à la radiothérapie à fractionnement modifié n'avait jamais été montrée explicitement avant la réalisation de cette analyse. En effet la majorité des essais ayant testé cette modalité thérapeutique l'a comparée à la modalité n°5 (radiothérapie à fractionnement modifié – cf tableau 5.1). Au moment où cette analyse a été réalisée, elle n'avait en particulier jamais été comparée au standard international, à savoir la radiochimiothérapie concomitante. L'analyse groupée de l'ensemble des essais via les méta-analyses en réseau permet de fournir une estimation de cette différence. Peu de temps après la réalisation de ce travail, des essais évaluant directement cette différence ont été présentés. Les résultats de ces essais directs seront comparés avec la prévision indirecte par le réseau dans la discussion de ce travail.

Les résultats des comparaisons d'intérêt clinique novatrices, c'est-à-dire répondant à des questions pertinentes d'actualité et peu (comparaisons 2-5 et 2-3) ou pas (comparaisons 2-6 et 3-6) étudiées dans des essais directs, sont présentés dans le tableau 5.4.

TABLEAU 5.4 : HAZARD RATIOS DES COMPARAISONS D'INTÉRÊT CLINIQUE [INTERVALLE DE CRÉDIBILITÉ À 95% A POSTERIORI]

	Nom du modèle				
	Effets fixes	Effets aléatoires	Essais multi-bras	Avec incohérence	Meta-régression
<b>HR[3,2]</b>	1,15 [1,07 ; 1,24]	1,18 [1,07 ; 1,30]	1,19 [1,08 ; 1,31]	1,19 [1,07 ; 1,32]	1,20 [1,08 ; 1,33]
<b>HR[5,2]</b>	1,13 [1,05 ; 1,22]	1,14 [1,03 ; 1,26]	1,13 [1,01 ; 1,26]	1,14 [1,02 ; 1,27]	1,10 [0,97 ; 1,25]
<b>HR[6,2]</b>	0,86 [0,75 ; 0,99]	0,87 [0,72 ; 1,03]	0,86 [0,72 ; 1,03]	0,89 [0,69 ; 1,15]	0,85 [0,68 ; 1,05]
<b>HR[6,3]</b>	0,75 [0,65 ; 0,87]	0,74 [0,61 ; 0,89]	0,72 [0,60 ; 0,87]	0,75 [0,58 ; 0,97]	0,71 [0,56 ; 0,89]

$HR[x,y] < 1$  signifie que le traitement  $x$  est supérieur au traitement  $y$  pour la survie globale

2 : Chimioradiothérapie concomitante

3 : RT précédée de chimiothérapie

5 : Radiothérapie à fractionnement modifié

6 : Chimioradiothérapie concomitante avec fractionnement modifié

On remarque que le traitement n°2 (CTRT concomitante) est supérieur aux traitements n°3 (CT induction) et 5 (RT-FM) dans la plupart des modèles et que le traitement n°6 (CTRT-FM) est supérieur au traitement n°3 dans tous les modèles. Les moyennes *a posteriori* des HR sont très similaires selon les modèles. La différence provient de l'estimation des intervalles de crédibilité, qui deviennent plus larges à mesure qu'on complexifie le modèle.

### 5.3 CHOIX DU MODÈLE ET ANALYSES DE SENSIBILITÉ

Les différents paramètres d'évaluation de l'ajustement du modèle sont présentés dans le tableau 5.5. On voit que le critère d'information de la déviance (DIC) diminue de manière importante du modèle 1 au modèle 2, passant de 53 à 39,7. Cela est lié à une bien meilleure adéquation du modèle (mesurée par une baisse de la déviance de près de 45) qui est en partie contrebalancée par une augmentation de la complexité du modèle. En effet, le nombre estimé de paramètres passe de 5 à plus de 36.

TABLEAU 5.5 : EVALUATION DE L'ADÉQUATION DES MODÈLES

	Nom du modèle				
	Effets fixes	Effets aléatoires	Essais multi-bras	Avec incohérence	Meta-régression
<b>DIC</b>	<b>53</b>	<b>39,7</b>	<b>38,9</b>	<b>40,3</b>	<b>40,9</b>
<b>D-bar</b>	48	3,3	4,3	3,1	1,6
<b>p<sub>D</sub></b>	5	36,4	34,6	37,3	39,3
<b>proba.inco</b>	-	-	-	<b>0,39</b>	-
<b>rvicf</b>	-	-	-	0,43	-

**DIC** : Deviance information Criterion, **D-bar** :  $\overline{D}$  moyenne a posteriori de la déviance, **p<sub>D</sub>**: estimation de la complexité du modèle, **proba.inco** : estimation de la probabilité que la variance liée à l'incohérence soit supérieure à la variance de l'hétérogénéité, **rvicf** : rapport de la variance de l'incohérence sur la somme de la variance de l'incohérence et de l'hétérogénéité, **proba.inco** et **rvicf** ne sont calculés que pour le modèle avec incohérence.

En revanche, les complexifications ultérieures du modèle n'apportent pas d'amélioration substantielle du *DIC*, alors qu'elles compliquent l'interprétation du modèle et augmentent sa complexité. Sur la base de ces arguments, le modèle à effets aléatoires (modèle n° 2) nous semble être le plus adapté pour étudier ce réseau. Les analyses de sensibilité ont été réalisées pour ce modèle.

#### *Modification des distributions a priori de la variance*

Les différentes distributions *a priori* proposées au paragraphe 3.8 ont été appliquées à la variance au deuxième niveau du modèle hiérarchique (correspond à la variance inter-essais du modèle aléatoire). Les inférences statistiques concernant les  $\log HR_{basic_k}$  ne sont pas modifiées de manière significative par la modification de la distribution *a priori* de la précision *tau*, comme le montre le tableau 5.6 (qui les présente sous la forme de leur exponentielle, pour simplifier la lecture et les comparaisons avec les tableaux précédents). En revanche, *tau* prend des valeurs différentes, mais ses intervalles de crédibilité se recoupent largement. Notons que *tau* est une précision (inverse de la variance inter-essais), donc seule une variation d'un facteur 10 aura une influence sensible sur la variance.

TABLEAU 5.6 : VALEUR DE LA MOYENNE A POSTERIORI DES PARAMÈTRES BASIQUES DU RÉSEAU ET DE LA PRÉCISION AU DEUXIÈME NIVEAU (TAU) POUR DIFFÉRENTES DISTRIBUTIONS A PRIORI DE LA VARIANCE (1/TAU)

	Distribution a priori de la variance au deuxième niveau				
	Modèle de base	InvGamma (0,5 ; 0,005)	InvGamma (0,1 ; 0,1)	Unif (0 ; 1000)	Unif (0 ; 4)
<b>HRbasic<sub>2</sub></b>	0,80 [0,75 ; 0,85]	0,80 [0,75 ; 0,85]	0,79 [0,73 ; 0,85]	0,79 [0,74 ; 0,85]	0,79 [0,74 ; 0,85]
<b>HRbasic<sub>3</sub></b>	0,94 [0,87 ; 0,98]	0,94 [0,87 ; 0,98]	0,94 [0,86 ; 0,97]	0,94 [0,87 ; 0,98]	0,94 [0,87 ; 0,98]
<b>HRbasic<sub>4</sub></b>	1,00 [0,85 ; 1,17]	1,00 [0,85 ; 1,17]	1,01 [0,83 ; 1,20]	1,00 [0,84 ; 1,19]	1,00 [0,84 ; 1,19]
<b>HRbasic<sub>5</sub></b>	0,91 [0,84 ; 0,99]	0,91 [0,84 ; 0,99]	0,90 [0,82 ; 1,00]	0,90 [0,83 ; 0,99]	0,90 [0,83 ; 0,99]
<b>HRbasic<sub>6</sub></b>	0,69 [0,58 ; 0,82]	0,69 [0,58 ; 0,82]	0,68 [0,56 ; 0,84]	0,69 [0,58 ; 0,82]	0,69 [0,57 ; 0,82]
<b>tau</b>	113,8 [29,0 ; 470,7]	97,6 [30,3 ; 306,9]	36,4 [19,6 ; 63,2]	87,5 [24,5 ; 214,9]	75,5 [24,7 ; 210,3]

*InvGamma : loi inverse gamma ; Unif : loi uniforme.*

#### *Fluctuation aléatoire autour de la valeur de $P_i$*

Dans la mesure où la variance estimée pour chaque essai est une estimation asymptotique, nous avons écrit un modèle à effets fixes autorisant à la variance de l'essai  $i$  de fluctuer légèrement autour de la valeur observée. Ce modèle aboutit à des inférences similaires au modèle à effets fixes pour les paramètres d'intérêt. La probabilité de la supériorité du traitement n°6 est de 99% dans ce cas (contre 98% pour le modèle à effets fixes). L'adéquation du modèle est en revanche bien meilleure, avec une valeur de DIC à 34 (contre 53 pour le modèle à effets fixes). Cette adéquation est comparable à celle observée pour les modèles à effets aléatoires. Par ailleurs, l'adéquation ne diminue pas significativement quand on utilise cette procédure pour les autres modèles (n°2 à 5).

Ce modèle fournit une autre analyse de sensibilité. Nous ne le retenons pas en pratique pour l'estimation des inférences statistiques car les résultats sont inchangés et il est difficile de lui donner une explication clinique simple.

#### *Convergence du modèle pour tau et logHRbasic*

Comme annoncé dans les méthodes, la convergence du modèle à effets aléatoires (n°2) a été vérifiée par deux méthodes graphiques (graphes des *history* et visualisation des autocorrélations

des paramètres d'intérêt), ainsi que par la méthode de Brooks, Gelman et Rubin<sup>78</sup> qui compare les variabilités intra- et inter-chaînes des paramètres quand on donne différents points de départ. L'erreur de l'approximation Monte Carlo est négligeable devant l'écart-type *a posteriori* des paramètres.

#### *Cohérence du réseau*

Le tableau 5.5 donne les valeurs estimées de l'incohérence dans le réseau. La valeur de  $rvicf$  signifie que 43% de la variabilité du réseau est liée à l'incohérence. Même si cette valeur peut sembler importante, nous ne rejetons pas en première hypothèse la cohérence du réseau. En effet, la variabilité reste majoritairement expliquée par l'hétérogénéité et pas par l'incohérence. Par ailleurs, nous avons précédemment signalé que les inférences statistiques étaient inchangées après introduction de termes d'incohérence et que l'adéquation du modèle n'était pas améliorée. Le réseau est donc avant tout hétérogène, l'hypothèse de cohérence reste valide.

Pour évaluer plus finement l'incohérence, nous pouvons, au sein de chaque boucle fermée, quantifier l'incohérence de manière directe. Pour cela, nous évaluons de manière directe une comparaison d'intérêt à l'aide de tous les essais s'y rapportant, et ensuite nous déterminons cette comparaison de manière indirecte en utilisant les autres essais du réseau. Nous obtenons ainsi deux estimations indépendantes de la même comparaison, et pouvons calculer la probabilité que ces estimations soient différentes par un test bilatéral (rejet de l'hypothèse de cohérence si  $p < 0,05$ ). Les résultats sont résumés dans le tableau 5.7. Ils confirment qu'il n'existe pas d'incohérence significative dans ce réseau. L'examen des distributions *a posteriori* des paramètres d'intérêt confirme que les estimations directes et indirectes ont des densités superposées.

TABLEAU 5.7 : PROBABILITÉ D'INCOHÉRENCE AU SEIN DE CHAQUE BOUCLE FERMÉE

	<i>Hazard ratio</i> estimé	Estimation directe	Estimation indirecte	p
<b>Boucle « 1231 »</b>	HR[2,3]	0,94 [0,82 ; 1,09]	0,82 [0,73 ; 0,92]	0,13
<b>Boucle « 1241 »</b>	HR[4,2]	1,48 [1,12 ; 1,97]	1,20 [1,0 ; 1,45]	0,22
<b>Boucle « 1251 »</b>	HR[5,2]	1,33 [0,99 ; 1,77]	1,12 [1,0 ; 1,25]	0,28
<b>Boucle « 1561 »</b>	HR[6,5]	0,65 [0,66 ; 0,85]	0,85 [0,54 ; 1,34]	0,49
<b>Boucle « 1561 »</b>	HR[6,1]	0,77 [0,54 ; 1,10]	0,67 [0,56 ; 0,81]	0,48

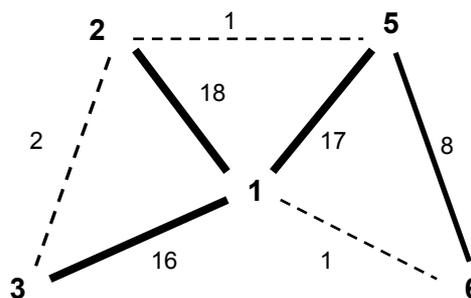
1 : Radiothérapie (RT) standard +/- chirurgie ; 2 : Chimioradiothérapie concomitante (CTRT) ; 3 : RT précédée de chimiothérapie ; 4 : RT suivie de chimiothérapie ; 5 : Radiothérapie à fractionnement modifié (RT-FM) ; 6 : Chimioradiothérapie concomitante avec modification de fractionnement de la radiothérapie (CTRT-FM).

HR[a, b] inférieur à 1 indique la supériorité du traitement a par rapport à b

#### 5.4 ANALYSE RESTREINTE AUX ESSAIS UTILISANT DES SELS DE PLATINE

Si l'on se restreint aux essais utilisant des sels de platine, et en excluant la chimiothérapie adjuvante (traitement délétère, non connecté dans le réseau, donc peu informatif), il reste alors dans le réseau 58 essais représentant 15 244 patients. Le réseau est représenté ci-dessous :

FIGURE 5.2 : REPRÉSENTATION DU RÉSEAU RESTREINT AUX ESSAIS UTILISANT DES SELS DE PLATINE



1 : Radiothérapie (RT) standard +/- chirurgie ; 2 : Chimioradiothérapie concomitante (CTRT) ; 3 : RT précédée de chimiothérapie ; 5 : Radiothérapie à fractionnement modifié (RT-FM) ; 6 : Chimioradiothérapie concomitante avec modification de fractionnement de la radiothérapie (CTRT-FM).

L'analyse par le modèle à effets aléatoires est rapportée dans le tableau ci-après.

**TABLEAU 5.8 : HAZARD RATIOS POUR CHAQUE TRAITEMENT EN COMPARAISON AU TRAITEMENT LOCAL SEUL (RADIOTHÉRAPIE) DANS LE RÉSEAU RESTREINT AUX ESSAIS UTILISANT DES SELS DE PLATINE**

Rang	Traitement	HR par comparaison au traitement local seul
1	Radiothérapie à fractionnement altéré avec chimiothérapie concomitante	0,69 [0,58 ; 0,81]
2	Chimioradiothérapie concomitante (fractionnement conventionnel)	0,75 [0,68 ; 0,82]
3	CT d'induction suivie de radiothérapie	0,89 [0,80 ; 0,99]
4	Radiothérapie à fractionnement altéré	0,91 [0,83 ; 0,99]
5	Radiothérapie seule	1

Le classement des traitements est inchangé. On remarque cependant que les HR de la CTRT concomitante et de la CT d'induction par rapport à la RT seule ont diminué, témoignant d'une meilleure efficacité des associations chimiothérapie-radiothérapie concomitante ou séquentielle quand elles sont à base de sels de platine. Par ailleurs tous les essais évaluant la CTRT-FM sont récents et ont utilisé des chimiothérapies correspondant au standard actuel. Les mêmes essais ont donc été inclus dans le réseau complet et dans le réseau restreint, et le HR de la CTRT-FM n'a donc pas changé. Il en découle que la différence d'efficacité relative entre la CTRT et la CTRT-FM est plus faible que lors de l'analyse du réseau complet, comme représenté dans le tableau 5.9.

**TABLEAU 5.9 : HR D'INTÉRÊT ET PROBABILITÉ D'ÊTRE LE MEILLEUR TRAITEMENT DANS LE RÉSEAU GLOBAL ET RESTREINT AUX ESSAIS UTILISANT DES SELS DE PLATINE (MODÈLE À EFFETS ALÉATOIRES)**

	Réseau global	Essais avec sels de platine
HR (CTRT vs CT induction + RT)	0,84 [0,77 ; 0,93]	0,84 [0,73 ; 0,96]
HR (CTRT-FM vs CTRT)	0,87 [0,72 ; 1,03]	0,92 [0,77 ; 1,11]
Probabilité (CTRT = meilleur traitement)	5%	18,5 %
Probabilité (CTRT-FM = meilleur traitement)	95%	81,5 %

Le HR de la survie globale entre CTRT-FM et CTRT vaut donc 0,92 (IC 95% 0,77 ; 1,11). La probabilité que la CTRT-FM soit le meilleur traitement n'est plus que de 81,5%. Si l'on se base sur cette hypothèse pour calculer le nombre de sujets nécessaires pour montrer la supériorité de

la CTRT-FM par rapport à la CTRT dans un essai randomisé, il faut alors environ 3 000 patients par bras, ce qui est évidemment irréaliste. Par ailleurs le bénéfice absolu lié à cette modification thérapeutique serait alors très faible, probablement non pertinent en pratique clinique.

## 5.5 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

### 5.5.1 DISCUSSION CLINIQUE : NOUVEAUX RÉSULTATS ET COMPARAISON AVEC ESSAIS DIRECTS

Les résultats des comparaisons d'intérêt clinique novatrices méritent d'être discutés à la lumière de la littérature récente. La différence 6-2 (CTRT-FM contre CTRT à fractionnement conventionnel) est en faveur du traitement n°6, mais n'est significative que pour le modèle à effets fixes. Ceci peut être expliqué de deux manières. Tout d'abord ces comparaisons dites « novatrices » ne comportent quasiment pas d'information directe (aucun essai direct pour 6-2 au moment de la présente analyse). Or comme nous l'avons rappelé précédemment, il faut 4 essais indirects pour apporter autant de précision qu'un essai direct. Les intervalles de crédibilité auront donc naturellement tendance à être grands pour des comparaisons indirectes. Ensuite, plus on complexifie le modèle, plus on prend en compte la variabilité dans l'estimation de l'effet. Or on sait que les modèles à effets aléatoires ont tendance à être plus conservateurs que les modèles à effets fixes. Ceci est cohérent avec les probabilités *a posteriori* d'être le meilleur traitement. Elles sont nettement en faveur du traitement 6 pour le modèle à effets fixes ( $p = 0,98$ ), à la limite de la significativité pour les modèles 2, 3 et 5 ( $p = 0,94$  ou  $0,95$ ) et non significative pour le modèle avec incohérence ( $p = 0,84$ ). Quand on ne considère que les essais utilisant une chimiothérapie à base de sels de platine, même le modèle à effets aléatoires ne donne pas de différence significative en faveur de la CTRT-FM (probabilité d'être le meilleur traitement : 81,5%).

Depuis la réalisation de cette méta-analyse, deux essais directs évaluant la comparaison entre CTRT à fractionnement modifié et conventionnel ont été publiés. Leur comparaison par rapport à la prévision du réseau est intéressante dans l'optique de valider l'approche en réseau comme génératrice d'hypothèses. Le premier essai, le RTOG H0129, a été publié par Ang et collègues en 2010.<sup>41</sup> Il a inclus 721 patients avec un cancer des VADS localement avancé (en majorité des oropharynx : 60,1%) qui ont été randomisés entre :

- un bras avec CTRT à fractionnement conventionnel : 70 Gy en 35 fractions et 7 semaines, 3 cycles de chimiothérapie concomitante par cisplatine  $100 \text{ mg/m}^2$  à J1, J22 et J43 (correspond au traitement n°2 de notre méta-analyse en réseau)

- un bras avec CTRT à fractionnement modifié : 72 Gy en 42 fractions et 6 semaines, 2 cycles de chimiothérapie concomitante par cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J22 (correspond au traitement n°6 de notre méta-analyse en réseau).

Après un suivi médian de 4,8 ans, il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de traitement concernant la survie globale (HR : 0,90 [0,72 ; 1,13], p=0,18), la survie sans progression (HR : 1,00 [0,81 ; 1,23], p=0,50) ou le contrôle locorégional (HR : 1,11 [0,85 ; 1,44], p = 0,80). La toxicité n'était pas différente entre les deux bras. Dans le sous-groupe de patients avec cancers de l'oropharynx pour lequel le statut HPV était disponible (75% des tumeurs de l'oropharynx, 323 patients), il n'y avait pas d'interaction entre le statut HPV et l'effet des traitements.

Le deuxième essai a été publié en 2012 par Bourhis et collègues<sup>42</sup>. Il s'agit de l'essai GORTEC 99-02 qui a randomisé 840 patients atteints de cancers des VADS localement avancés (en majorité des cancers de l'oropharynx : 66%) entre trois bras de traitement :

- un bras avec CTRT à fractionnement conventionnel : 70 Gy en 35 fractions et 7 semaines, 3 cycles de chimiothérapie concomitante par carboplatine et 5FU (correspond au traitement n°2 de notre méta-analyse en réseau)
- un bras avec CTRT à fractionnement modifié : 70 Gy en 40 fractions et 6 semaines, 2 cycles de chimiothérapie concomitante par carboplatine et 5FU (correspond au traitement n°6 de notre méta-analyse en réseau)
- un bras de RT à fractionnement modifié, sans chimiothérapie : 64,8 Gy en 36 fractions de 1,8 Gy et 3 semaines ½, au rythme de 2 fractions par jour (correspond au traitement n°5 de notre méta-analyse en réseau).

Après un suivi médian de 5,2 ans, il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de CTRT concernant la survie globale (HR[CTRT-FM vs CTRT] : 1,05 [0,86 ; 1,29], p = 0,6), la survie sans progression (HR[CTRT-FM vs CTRT] : 1,02 [0,84 ; 1,23], p = 0,88) ou le contrôle locorégional (HR[CTRT-FM vs CTRT] : 0,97 [0,74 ; 1,26], p = 0,81). La toxicité n'était pas différente entre les deux bras de chimioradiothérapie. Le troisième bras de traitement était en revanche inférieur aux deux autres et ce concernant tous les critères de jugement (en dehors de la survie sans métastases). Cette différence était significative pour la survie globale, la survie sans progression et le contrôle locorégional en comparaison à la CTRT et uniquement pour le contrôle locorégional pour la CTRT-FM (avec une tendance forte pour la survie sans progression). Ce bras

de traitement très accéléré présentait également plus de toxicité aiguë (mucite, sonde naso-œsophagienne ou gastrostomie) et chronique (nutrition entérale au long cours) que les deux bras de CTRT.

Ces deux essais directs ont donc évalué, sur des effectifs conséquents, la comparaison la plus intéressante de notre analyse en réseau. Les deux montrent l'absence de différence significative entre les deux modalités de CTRT concomitante. Ces résultats sont en accord avec notre analyse sur le réseau restreint, ce qui confirme *a posteriori* la validité clinique de cette analyse. L'essai américain a par ailleurs un HR parfaitement superposable à celui de notre analyse sur réseau restreint, tandis que le HR de l'essai français est dans le sens opposé. La dernière prédiction de notre analyse évaluait à 3 000 par bras le nombre de malades nécessaires pour avoir une puissance de 90% pour montrer la supériorité de la CTRT-FM sur la CTRT. L'absence de différence significative dans ces deux essais peut donc être expliquée par un manque de puissance, lié à une surestimation du bénéfice apporté par la CTRT-FM. En effet l'hypothèse statistique de l'essai GORTEC 99-02 était un HR de 0,66 en faveur de la CTRT-FM, ce qui est très surestimé par rapport à notre analyse en réseau. La dose plus faible de chimiothérapie dans le bras CTRT-FM par rapport à CTRT pourrait également contribuer à l'absence de différence entre ces deux bras.

L'essai français évalue également deux autres comparaisons de notre réseau, à savoir celle entre la RT-FM et les deux types de CTRT. Cette analyse est parfaitement en accord avec notre réseau et souligne l'infériorité de la RT-FM par rapport à la CTRT, et ce quel que soit le fractionnement de la radiothérapie (au moins sur le plan qualitatif, la différence de puissance ne permettant pas des conclusions significatives pour tous les critères de jugement).

Enfin l'actualisation de la méta-analyse sur le fractionnement de la radiothérapie (présentée dans les perspectives de la thèse) comporte également une analyse des essais ayant comparé RT-FM à CTRT. Cette analyse est également en faveur de la supériorité de la CTRT sur la « simple » modification de fractionnement de la radiothérapie.

5.5.2 DISCUSSION MÉTHODOLOGIQUE : INTÉRÊT DES MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU ET COMPARAISON AVEC LES MÉTA-ANALYSES STANDARDS

L'approche des méta-analyses en réseau semble pertinente pour :

- Analyser l'efficacité des traitements à la lumière de l'ensemble des essais réalisés,
- gagner en puissance en « empruntant de la force » aux informations indirectes,
- permettre une estimation d'efficacité relative pour des comparaisons n'ayant que peu ou jamais été réalisées en pratique,
- classer les traitements selon leur efficacité relative, déterminer le ou les traitements les plus efficaces, et proposer des essais thérapeutiques pour valider ces hypothèses.

La comparaison faite au paragraphe 5.5.1 entre l'analyse sur le réseau restreint et les deux essais récemment publiés<sup>41, 42</sup> confirme de manière empirique la validité de l'approche en réseau. Quels sont les apports spécifiques d'une analyse en réseau par rapport à une des multiples méta-analyses classiques, prises isolément ? Le tableau 5.10 compare les résultats d'une approche classique par méta-analyse 2 à 2 à effets fixes ceux de l'approche en réseau.

TABLEAU 5.10 : HAZARD RATIOS POUR LES 6 TRAITEMENTS OBTENUS PAR MÉTA-ANALYSE STANDARD (COMPARAISONS DIRECTES - TRIANGLE SUPÉRIEUR) OU PAR UNE MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU (TRIANGLE INFÉRIEUR)

		Comparaisons directes uniquement (effets fixes)					
Traitement n°		1	2	3	4	5	6
Comparaisons directes et indirectes (effets aléatoires)	1		0,82 [0,77 ; 0,86]	0,96 [0,89 ; 1,02]	0,98 [0,85 ; 1,11]	0,91 [0,86 ; 0,97]	0,77 [0,55 ; 1,10]
	2	0,80 [0,75 ; 0,85]		1,06 [0,92 ; 1,22]	1,48 [1,11 ; 1,96]	1,33 [0,99 ; 1,78]	NC
	3	0,94 [0,87 ; 1,02]	1,18 [1,07 ; 1,30]		NC	NC	NC
	4	1,01 [0,86 ; 1,17]	1,26 [1,06 ; 1,48]	1,07 [0,89 ; 1,27]		NC	NC
	5	0,91 [0,83 ; 0,99]	1,14 [1,03 ; 1,26]	0,97 [0,86 ; 1,08]	0,91 [0,76 ; 1,09]		0,75 [0,66 ; 0,86]
	6	0,69 [0,58 ; 0,82]	0,87 [0,72 ; 1,03]	0,74 [0,61 ; 0,89]	0,69 [0,55 ; 0,87]	0,76 [0,65 ; 0,88]	

NC : non calculable ;

par convention, il s'agit toujours du HR du traitement au chiffre le plus élevé contre le plus faible.

On remarque que dans l'approche en réseau, toutes les comparaisons sont évaluées alors que seules les comparaisons pour lesquelles il existe de l'information directe sont évaluées par l'approche classique. Par ailleurs, les intervalles de crédibilité du réseau sont en général plus étroits que ceux de la comparaison classique, surtout quand il y a peu d'information directe pour une comparaison précise. Ceci traduit le gain en puissance apporté par l'approche en réseau, et ce malgré l'instauration d'un effet aléatoire, qui entraîne en général une augmentation de la taille des intervalles de confiance. Ce gain est particulièrement évident pour les cases surlignées. Dans ces cases l'estimation du réseau est substantiellement différente de l'estimation directe, et l'intervalle de crédibilité est réduit. C'est qu'il s'agit de comparaisons pour lesquelles il existe très peu d'information directe ; la majorité de l'information est indirecte, ce qui explique la différence parfois importante de l'inférence.

#### *Provenance de l'estimation finale ?*

Le tableau 5.11 permet d'éclairer la part de l'information indirecte dans les estimations du réseau. Intuitivement, on conçoit volontiers que c'est la quantité relative d'information directe/indirecte qui détermine l'inférence statistique. Si par exemple il y a très peu d'information directe pour une relation donnée (comme dans les trois premières lignes du tableau), alors l'estimation finale sera très influencée par les informations indirectes. Si en revanche il y a essentiellement de l'information directe (4<sup>e</sup> ligne), alors l'estimation finale du réseau sera très proche de l'estimation directe, et donc d'une méta-analyse standard. La dernière ligne est un cas particulier, où il y a une quantité non négligeable d'information directe (7 essais, 766 événements), mais encore beaucoup plus d'information indirecte (il y a 75 essais directs 2 vs 1 et 3 vs 1 pour plus de 8 000 événements).

TABLEAU 5.11 : COMPARAISON DES HAZARD RATIOS OBTENUS PAR ESTIMATION DIRECTE, INDIRECTE AU PREMIER DEGRÉ, INDIRECTE EN PRENANT TOUT LE RÉSEAU, ET EN COMBINANT INFORMATION DIRECTE ET INDIRECTE EN FONCTION DE LA QUANTITÉ D'INFORMATION DIRECTE

Hazard ratio estimé	Nombre d'essais directs (nb d'événements)	Estimation directe	Estimation indirecte 1 <sup>er</sup> degré	Estimation indirecte Réseau complet	Combinaison Estimation directe + indirecte
HR[4,2]	1 (184)	1,48 [1,11 ; 1,97]	1,20 [1,03 ; 1,38]	1,20 [1,0 ; 1,45]	1,26 [1,06 ; 1,48]
HR[5,2]	1 (89)	1,33 [0,99 ; 1,77]	1,12 [1,03 ; 1,22]	1,12 [1,0 ; 1,25]	1,14 [1,03 ; 1,26]
HR[6,1]	1 (120)	0,77 [0,54 ; 1,10]	0,69 [0,59 ; 0,79]	0,67 [0,56 ; 0,81]	0,69 [0,58 ; 0,82]
HR[6,5]	9 (1019)	0,75 [0,66 ; 0,86]	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,85 [0,54 ; 1,34]	0,76 [0,65 ; 0,88]
HR[2,3]	7 (766)	0,94 [0,82 ; 1,09]	0,86 [0,78 ; 0,93]	0,82 [0,73 ; 0,92]	0,85 [0,77 ; 0,93]

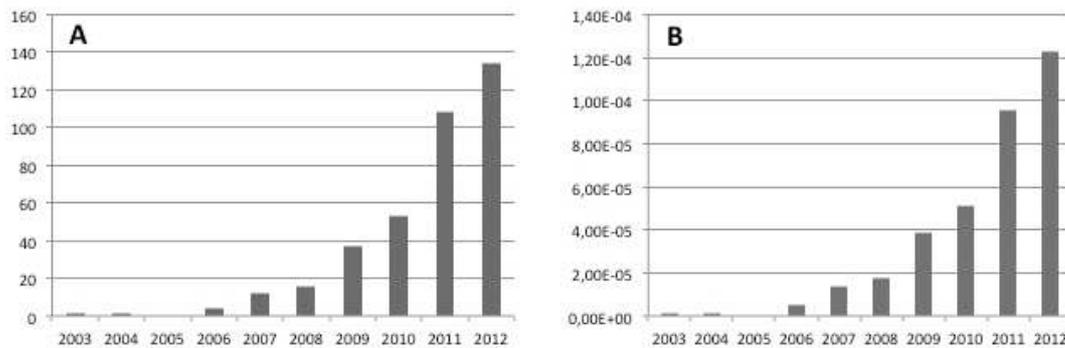
Le deuxième intérêt de ce tableau est de montrer que l'essentiel de l'information indirecte est au 1<sup>er</sup> degré. En effet l'estimation indirecte au 1<sup>er</sup> degré et celle basée sur tout le réseau indirect sont quasi équivalentes, tant pour l'inférence que pour l'intervalle de crédibilité. Dans la mesure où il faut 4 essais indirects au 1<sup>er</sup> degré pour apporter autant de précision qu'un essai direct (cf. paragraphe 3.2.4), il en faut 16 (4<sup>2</sup>) au 2<sup>e</sup> degré pour apporter une information équivalente, ce qui diminue beaucoup l'influence « à distance » dans le réseau. Le réseau n'est donc pas une « boîte noire », mais bien une construction relativement simple dont on peut comprendre et discuter les estimations.

### 5.5.3 LIMITES DES MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU

Parce qu'elles constituent une réponse à une problématique majeure et commune aux cliniciens et agences du médicament (quel est le meilleur traitement dans une situation donnée ?), et que leur réalisation n'implique pas l'utilisation de méthodes complexes, le nombre de méta-analyses en réseau publiées augmente régulièrement, comme le montre la figure suivante qui évalue le nombre absolu et la proportion d'articles publiés sur ce thème indexés dans PubMed rapportés au nombre total de publications dans les 10 dernières années. La recherche a utilisé l'équation suivante : ("network meta-analysis" OR "mixed treatment comparison" OR "mixed treatment

comparisons"). Ce nombre reste cependant très faible en comparaison au nombre total de publications et même au nombre de méta-analyses standards publiées.

**FIGURE 5.3 : NOMBRE ABSOLU (A) ET PROPORTION (B) D'ARTICLES RÉFÉRENCÉS SUR PUBMED TRAITANT DES MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU**



*En abscisse l'année de publication et en ordonnée le nombre absolu d'articles parus cette année ou ce même nombre rapporté au nombre total de publications de l'année en question*

L'engouement que l'on voit poindre nécessite de rappeler les règles d'analyse et d'interprétation de ces méta-analyses, au risque de voir sans cela des analyses biaisées ou mal interprétées. Parce qu'elles constituent une généralisation des méthodes de méta-analyse conventionnelles<sup>91</sup>, les méta-analyses en réseau partagent leurs biais, notamment celui de publication. L'exhaustivité dans la recherche des essais est donc un élément clé de la validité d'une méta-analyse en réseau. Dans un réseau, ce biais lié à une comparaison spécifique peut s'étendre aux autres comparaisons du réseau du fait de leur interconnexion. Une quantification de ce biais et une méthode d'ajustement adaptée aux analyses en réseau ont été proposées<sup>92, 93</sup>. Pour la présente méta-analyse, la consultation systématique des actes des principaux congrès de cancérologie et des registres d'essais thérapeutiques a permis de limiter l'influence de ce biais.

En dehors du biais de publication, les méta-analyses en réseau reposent sur trois hypothèses principales<sup>61</sup> :

- la similarité des schémas expérimentaux et des populations étudiées,
- l'homogénéité de l'effet du traitement,
- la cohérence entre comparaisons directes et indirectes.

Parmi ces trois hypothèses, seule la troisième est spécifique de l'approche en réseau, les deux premières étant partagées avec les méta-analyses standards. L'hypothèse de cohérence est certes forte, mais elle peut (et doit) être vérifiée de manière systématique lors de la réalisation d'une méta-analyse en réseau de la même manière que la quantification de l'hétérogénéité dans les méta-analyses standards. Des comparaisons indirectes sont régulièrement réalisées de manière intuitive et à titre illustratif par des cliniciens, qui rarement s'assurent de la validité des hypothèses sous-jacentes. Le risque est grand de tirer des conclusions erronées liées à la non-exhaustivité des études (les plus « illustratives » sont en général sélectionnées) et à la faiblesse de l'analyse. On voit donc que les méta-analyses en réseau constituent un outil puissant d'analyse de réseau thérapeutique, et ce sans nécessiter des hypothèses multiples en comparaison à une méta-analyse standard. Elles nécessitent cependant une expertise clinique (connaissance des différents essais, de leurs similitudes et différences) et statistique (vérification des hypothèses statistiques, réalisation d'analyses de sensibilité). Par ailleurs elles ne présentent un véritable intérêt qu'en présence d'un grand nombre d'essais dont la qualité a pu être vérifiée et d'un réseau un minimum interconnecté. L'exemple développé ici est particulier par la quantité d'information disponible et par sa qualité (données issue de méta-analyses sur données individuelles). De telles conditions sont rarement réunies. Des critères de qualité pour ces méta-analyses doivent également être vérifiés. Ainsi une extension du consensus PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) à la problématique des méta-analyses en réseau est-elle en cours d'élaboration.

La principale limite de cette approche, une fois pris en compte les risques de biais, est son côté nécessairement rétrospectif. En médecine en général et en cancérologie en particulier, le suivi à long terme du résultat thérapeutique est l'élément central d'une étude. Ainsi pour réaliser une méta-analyse, il est nécessaire d'avoir plusieurs études posant la même question, et que ces études aient un suivi suffisant. L'évolution diagnostique et thérapeutique s'étant considérablement accélérée ces dernières années, le risque est que la méta-analyse survienne toujours trop tard, alors que d'autres problématiques cliniques ont déjà commencé à être étudiées. On se retrouve à répondre à une question qui n'est plus nécessairement d'actualité. C'est pourquoi les méta-analyses doivent désormais prendre en compte d'autres facteurs (caractéristiques individuelles, compliance au traitement, biomarqueurs) et étudier d'autres critères de jugement (survie spécifique, toxicité aiguë et chronique). Nous développons cette approche dans les actualisations des méta-analyses des cancers des VADS.



## 6 CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION PAR DOCETAXEL-CISPLATINE-5

### FLUOROURACILE DANS LES CANCERS DES VADS LOCALEMENT AVANCÉS

#### 6.1 PROBLÉMATIQUE CLINIQUE

Malgré des améliorations dans la prise en charge précoce et les changements épidémiologiques précédemment décrits, les carcinomes épidermoïdes des VADS sont fréquemment diagnostiqués à un stade avancé<sup>94</sup>. La chimiothérapie concomitante a démontré son efficacité dans l'amélioration de la survie globale des patients et est actuellement considérée comme le standard de traitement<sup>37, 38</sup>. Dans la méta-analyse MACH-NC, l'utilisation de chimiothérapie d'induction par une association de cisplatine et 5-fluorouracile (PF) avant le traitement local ne permettait pas de diminuer le risque de progression locorégionale. Cependant la chimiothérapie par PF entraînait une amélioration significative de la survie globale (HR : 0,90, IC 95% : 0,82-0,99) et des progressions métastatiques<sup>38</sup>. Dans l'analyse en réseau présentée plus haut, la chimioradiothérapie concomitante était supérieure à la chimiothérapie d'induction, que ce soit sur l'ensemble des essais ou sur les essais utilisant du cisplatine et du 5FU<sup>45</sup>. La chimiothérapie d'induction par PF n'est donc pas considérée comme un standard dans les carcinomes localement avancés des VADS, en dehors des stratégies de préservations laryngées, où jusqu'à présent la chimiothérapie d'induction et la chimioradiothérapie concomitante étaient considérées comme des standards thérapeutiques<sup>37, 95</sup>.

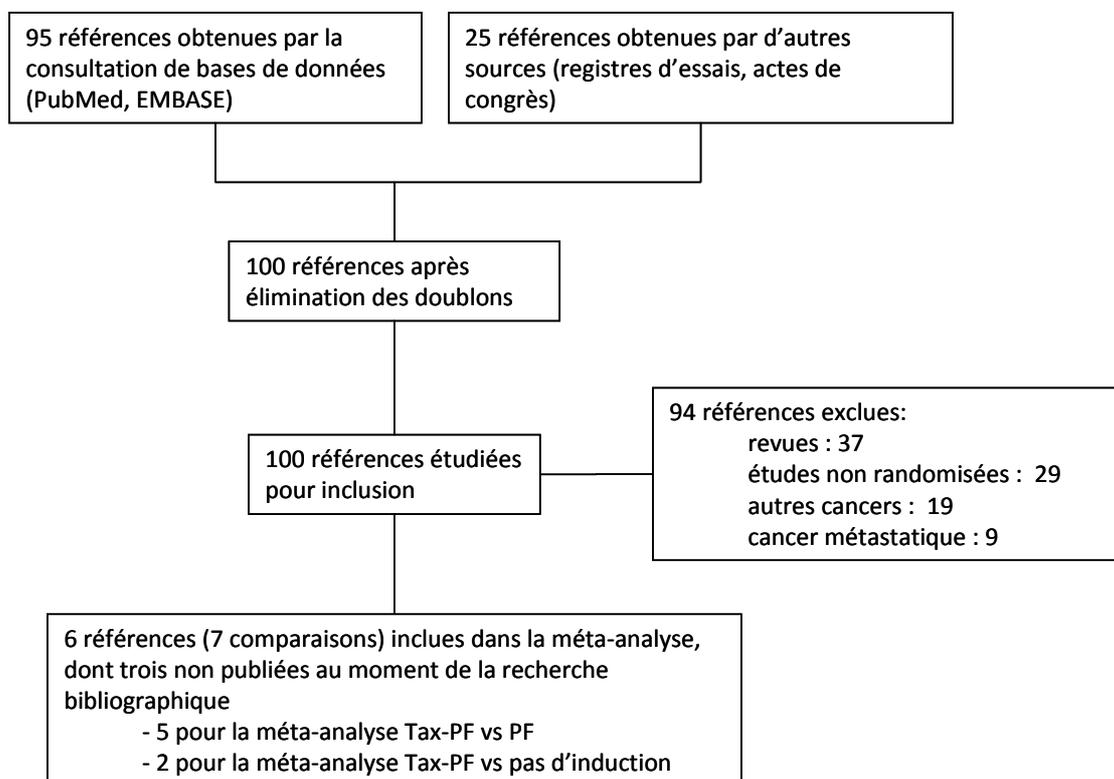
Des essais randomisés récents ont comparé le bénéfice de la chimiothérapie d'induction par une trithérapie comprenant taxane, cisplatine et 5-Fluorouracile (Tax-PF) par rapport au classique PF<sup>85-88, 90, 96</sup>. La plupart de ces essais a montré une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression en faveur des bras Tax-PF. Cependant la puissance statistique de ces essais était trop faible pour permettre l'étude d'autres critères de jugement comme les taux de progression locorégionale et à distance.

Le groupe collaborateur MACH-NC a donc initié en 2008 une mise à jour de la base de données MACH-NC pour inclure l'ensemble des essais évaluant les taxanes. L'objectif était de résumer leurs résultats sur les différents critères de jugement : survie, modalités de progression, toxicité, et de rechercher une interaction entre l'effet du traitement et les caractéristiques des patients.

## 6.2 DESCRIPTION DES ESSAIS

Le diagramme de flux des essais est présenté dans la figure 6.1. Six essais remplissaient le critères d'inclusion<sup>85-90</sup>. Quatre comparaient deux types de chimiothérapie d'induction : Tax-PF et PF, un d'entre eux comparait la chimiothérapie d'induction Tax-PF suivie de chimioradiothérapie concomitante (CTRTR) à la CTRTR d'emblée, et le dernier était un essai à trois bras comparant Tax-PF suivie de CTRTR, PF suivie de CTRTR et CTRTR d'emblée. Au total cinq essais (1 772 patients) participaient à la comparaison Tax-PF versus PF,<sup>85-88,90</sup> et deux à la comparaison Tax-PF suivie de CTRTR versus CTRTR (Tax-PF vs. pas d'induction, 384 patients)<sup>86,89</sup>. Cette seconde méta-analyse n'a pas été réalisée en raison du faible nombre d'essais et parce qu'un essai<sup>86</sup> représentait plus de 75% des patients. La description des cinq essais inclus dans la méta-analyse est présentée dans le tableau 6.1. Le suivi des patients a été mis à jour pour tous les essais pour cette méta-analyse. Le suivi médian est de 4,9 ans (écart interquartile : 3,1-6,7 ans).

FIGURE 6.1 : DIAGRAMME DE FLUX DE LA MÉTA-ANALYSE



*PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile.*

TABLEAU 6.1 : DESCRIPTION DES ESSAIS INCLUS DANS LA MÉTA-ANALYSE DE CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION

Essai <sup>ref</sup>	Période	Sites	Stades	Induction CT : Nombre de cycles	Induction CT : doses	CT Concomitante	Nb patients (analysés / randomisés)	Suivi médian (années)
Spain 1998 <sup>85</sup>	1998-2001	OC, OP, HP, L	III-IV	PF (3) vs PPF (3)	PF: P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 1 g/m <sup>2</sup> , J <sub>1-5</sub> Q3S Tax-PF: Px 175 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>2</sub> , F 500 mg/m <sup>2</sup> , J <sup>2-6</sup> Q3S	P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>43</sub>	382/382	2,4
EORTC 24971 <sup>87</sup>	1999-2002	OC, OP, HP, L	III-IV	PF (4) vs TPF (4)	PF: P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 1 g/m <sup>2</sup> , J <sub>1-5</sub> Q3S Tax-PF: Do 75 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , P 75 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 750 mg/m <sup>2</sup> , J <sub>1-5</sub> Q3S	Non	358/358	8,6
TAX 324 <sup>88, 96</sup>	1999-2003	OC, OP, HP, L	III-IV	PF (3) vs TPF (3)	PF: P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 1 g/m <sup>2</sup> , J <sub>1-5</sub> Q3S Tax-PF: Do 75 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 1 g/m <sup>2</sup> , J <sub>1-4</sub> Q3S	Cb AUC 1.5 hebdo	501/539	6,0
GORTEC 2000-01 <sup>90</sup>	2000-2005	HP, L	III-IV	PF (3) vs TPF (3)	PF: P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 1 g/m <sup>2</sup> , J <sub>1-5</sub> Q3S Tax-PF: Do 75 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , P 75 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 750 mg/m <sup>2</sup> , J <sub>1-5</sub> Q3S	Non	220/220	5,1
TTCC 2002 <sup>86</sup>	2002-2007	OC, OP, HP, L	III-IV	PF (3) vs TPF (3) vs None	PF: P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 1 g/m <sup>2</sup> , J <sub>1-5</sub> Q3S Tax-PF: Do 75 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , P 75 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , F 750 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1-5</sub> Q3S	P 100 mg/m <sup>2</sup> J <sub>1</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>43</sub>	311/311	4,6

*Tax-PF : taxane, cisplatine, 5-Fluorouracile ; PF : cisplatine, 5-Fluorouracile ; OP: oropharynx ; PPF: Paclitaxel-PF, TPF: Docetaxel-PF; OC : cavité buccale ; HP : hypopharynx ; L : Larynx; CT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; AUC : aire sous la courbe ; Cb : carboplatine ; P : cisplatine ; F : 5-Fluorouracile ; Do : docetaxel ; Px : paclitaxel ; J : jour ; Q3S : toutes les trois semaines ; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; GORTEC : Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou ; TTCC, Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello, TAX : taxotère®.*

TABLEAU 6.2 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DES TUMEURS

		Traitement			
		Tax-PF (n = 889)		PF (n = 883)	
		n	%	n	%
<b>Sexe</b>	Homme	799	90	792	90
	Femme	89	10	91	10
	Manquant	1	< 1	-	
<b>Age (années)</b>	moyenne / écart type	56 / 9		56 / 9	
	≤ 50	221	25	262	30
	51-60	401	45	332	38
	61-70	214	24	235	26
	> 70	53	6	54	6
<b>Etat général (Indice de performance)</b>	0	380	43	362	41
	1	502	56	508	57
	2	2	< 1	1	< 1
	3	-		1	< 1
	Manquant	5	< 1	11	1
<b>Site tumoral</b>	Cavité orale	121	13	130	15
	Oropharynx	344	39	350	39
	Larynx	193	22	192	22
	Hypopharynx	230	26	210	24
	Manquant	1	< 1	1	< 1
<b>Stade T*</b>	T1	19	2	15	2
	T2	101	11	128	14
	T3	276	32	274	31
	T4	492	55	464	52
	Tx	-		1	< 1
	Manquant	1	< 1	1	< 1
<b>Stade N*</b>	N0	167	19	169	19
	N1	168	19	164	19
	N2	446	50	436	49
	N3	107	12	109	12
	Nx	-		4	< 1
	Manquant	1	< 1	1	< 1
<b>Stade*</b>	Stade II	4	< 1	9	1
	Stade III	139	15	149	17
	Stade IV	745	84	72	82
	Manquant	1	< 1	5	< 1

PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile.

\* AJCC 4<sup>e</sup> (EORTC 24971) et 5<sup>e</sup> (TAX 324, GORTEC 2000-01, TTCC 2002) éditions (pas de précision pour l'essai Spain 1998).

### 6.3 DESCRIPTION DES PATIENTS

Cette méta-analyse a inclus 1 772 patients, ce qui représente 98% des patients éligibles. Parmi ceux-ci, 89 avaient été exclus des présentations ou publications initiales des essais. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 6.2 (page précédente). La grande majorité était des hommes (90%) et avait un bon état général (indice de performance à 0 ou 1 pour 99% des patients). La plupart des tumeurs étaient localement avancées (T3-T4 : 85% ; N2-N3 : 62%). Les principaux sites tumoraux étaient l'oropharynx (39%) et l'hypopharynx (25%). L'âge moyen des patients était de 56 ans dans les deux groupes.

### 6.4 RÉSULTATS

#### 6.4.1 SURVIE GLOBALE ET SANS PROGRESSION

Les causes de décès (n = 1 029) et le type d'événements pour la survie sans progression (SSP ; n = 1 162) sont décrits dans les tableaux 6.3 et 6.4. La chimiothérapie d'induction par Tax-PF a entraîné une amélioration de la survie globale (SG) par rapport au PF, avec un risque relatif instantané de décès (*hazard ratio*, HR) de 0,79 (IC 95% : 0,70-0,89 ; p<0,001), ce qui correspond à un bénéfice absolu à 5 ans de 7,4%, le taux de survie augmentant de 35,0% à 42,4% (Figure 6.2A). La chimiothérapie d'induction par Tax-PF a entraîné une amélioration de la SSP avec un HR de 0,78 (IC 95% : 0,69-0,87 ; p<0,001) et un bénéfice absolu à 5 ans de 7,1%, le taux de SSP augmentant de 28,4% à 35,5% (Figure 6.2B). Il existait une hétérogénéité inter-essais pour l'analyse de la survie globale avec un I<sup>2</sup> évalué à 51% (p = 0,08), mais pas pour la SSP. Cette hétérogénéité était due à l'essai TTCC 2002 (Figure 6.3).

TABLEAU 6.3 : NOMBRE D'ÉVÉNEMENTS ET CAUSE DE DÉCÈS DÉCLARÉE

(nb. patients)	Tax-PF (n = 889)	PF (n = 883)
<b>Statut vital</b>		
Vivant	406	337
Mort	483	546
<b>Cause du décès déclarée</b>		
Cancer	299	371
Autre	121	103
Inconnue ou manquante	63	72

PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile.

TABLEAU 6.4 : TYPES D'ÉVÉNEMENTS POUR LA SURVIE SANS PROGRESSION

(nb. événements / nb. patients)	Tax-PF (545/889)	PF (617/883)
<b>Progression</b>	<b>363</b>	<b>428</b>
Progression locorégionale	241	275
Progression métastatique	37	59
Progression locorégionale et métastatique	17	17
Progression sans précision *	68	77
<b>Décès sans progression</b>	<b>182</b>	<b>189</b>
Décès du au cancer	47	69
Décès du à d'autres causes	92	76
Décès de cause inconnue ou manquante	43	44

*PF, cisplatine, 5-fluorouracile; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile.*

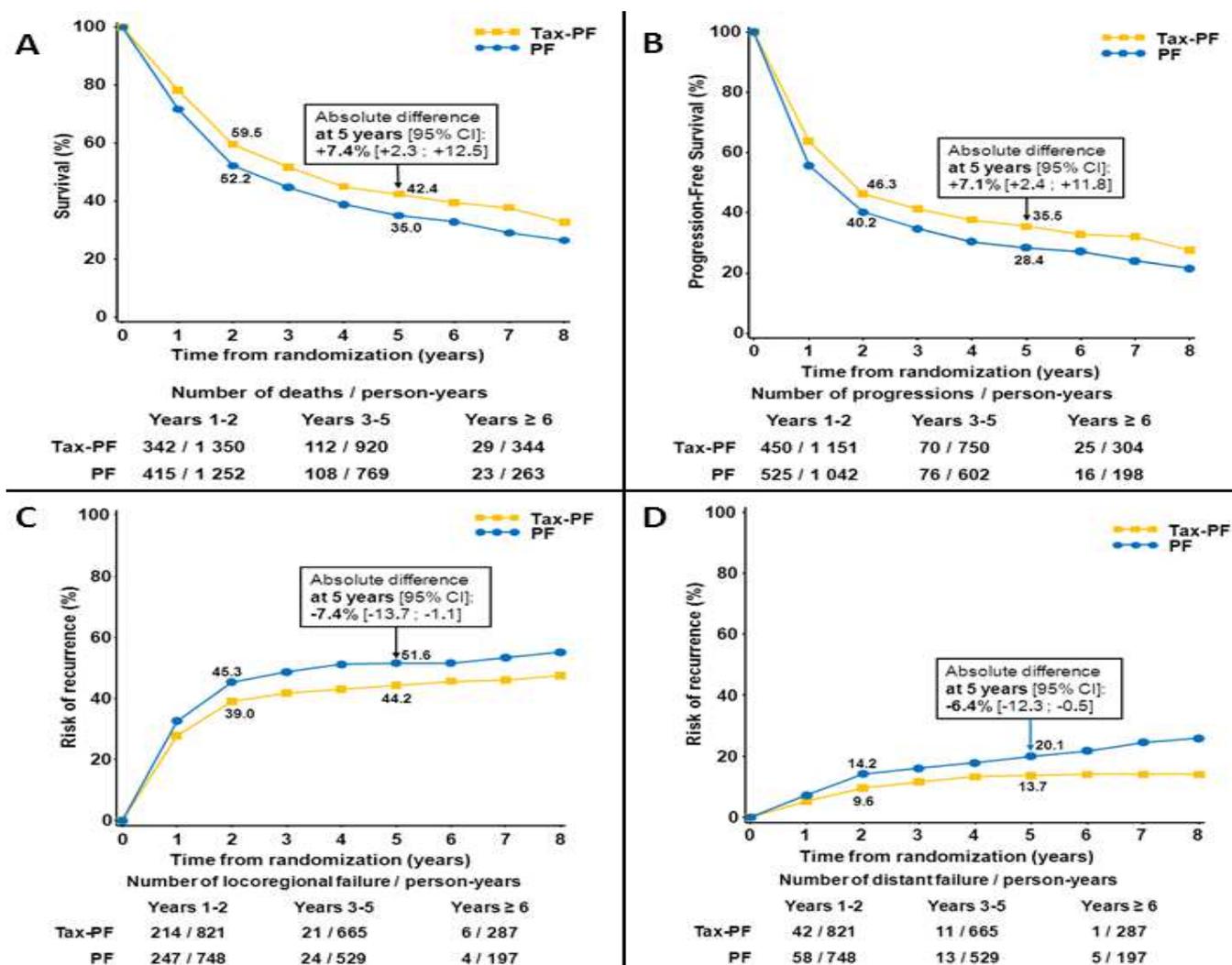
*Le type de progression (locale vs régionale) n'était disponible que pour deux essais et n'est donc pas rapporté.*

*\* patients avec progression mais sans précision concernant le type de progression (locorégionale ou métastatique)*

#### 6.4.2 CONTRÔLE LOCORÉGIONAL ET MÉTASTATIQUE

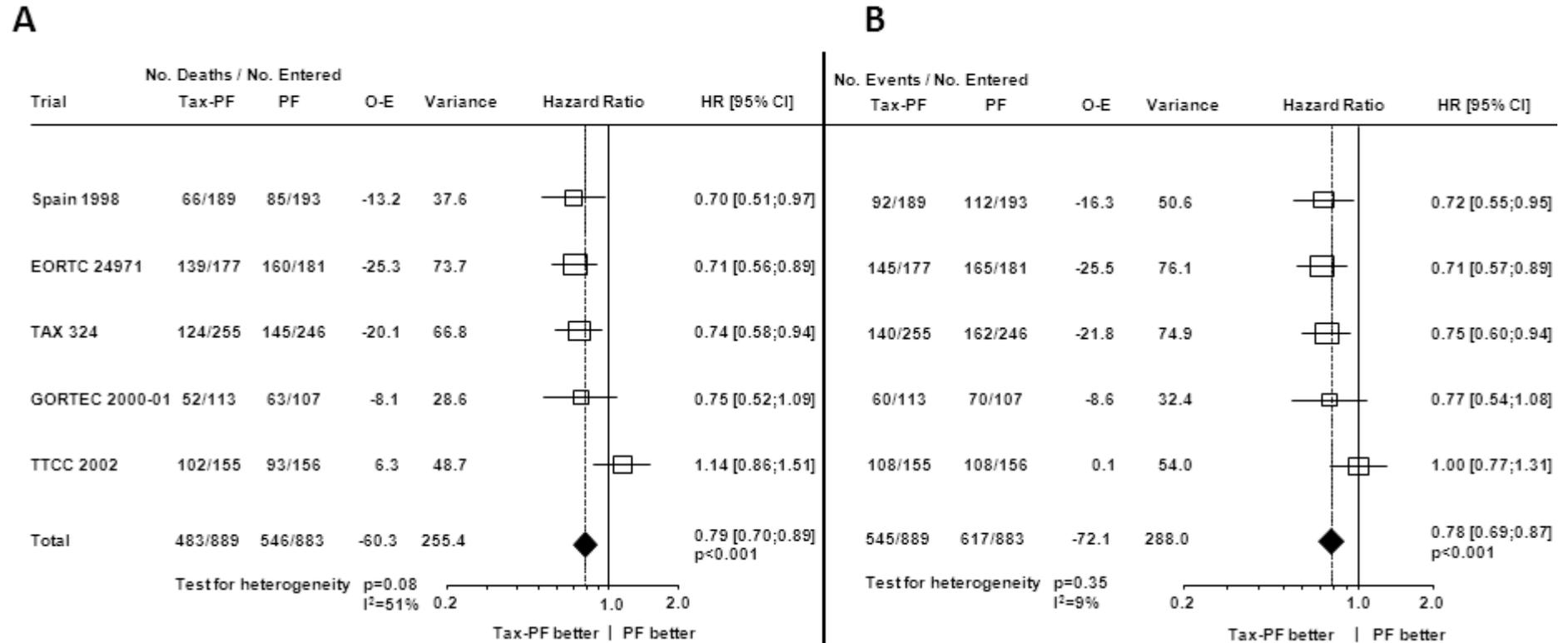
Les données sur le type de progression n'étaient pas disponibles pour l'essai Spain 1998 trial<sup>85</sup>, pour 89 patients (25%) de l'essai EORTC<sup>87</sup>, et pour 93 patients (30%) de l'essai TTCC 2002<sup>86</sup>. Les analyses sur les progressions locale et métastatique ont donc été réalisées sans ces patients. La chimiothérapie d'induction par Tax-PF était associée à un risque plus faible de progression locorégionale que le PF, avec un HR 0,79 (IC 95% : 0,66-0,94 ; p = 0,007) et un bénéfice absolu à 5 ans de 7,4%, réduisant les progressions locorégionales de 51,6% à 44,2% (Figure 6.2C). La chimiothérapie d'induction par Tax-PF était associée à un risque plus faible de progression métastatique que le PF, avec un HR de 0,63 (IC 95% : 0,45-0,89 ; p = 0,009) et un bénéfice absolu à 5 ans 6,4%, réduisant le risque de progression métastatique de 20,1% à 13,7%, (Figure 6.2D). Il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les essais concernant les progressions locorégionales et à distance (Figure 6.4).

FIGURE 6.2 : COURBES DE SURVIE GLOBALE (A), SURVIE SANS PROGRESSION (B), PROGRESSION LOCORÉGIONALE (C) ET À DISTANCE (D).



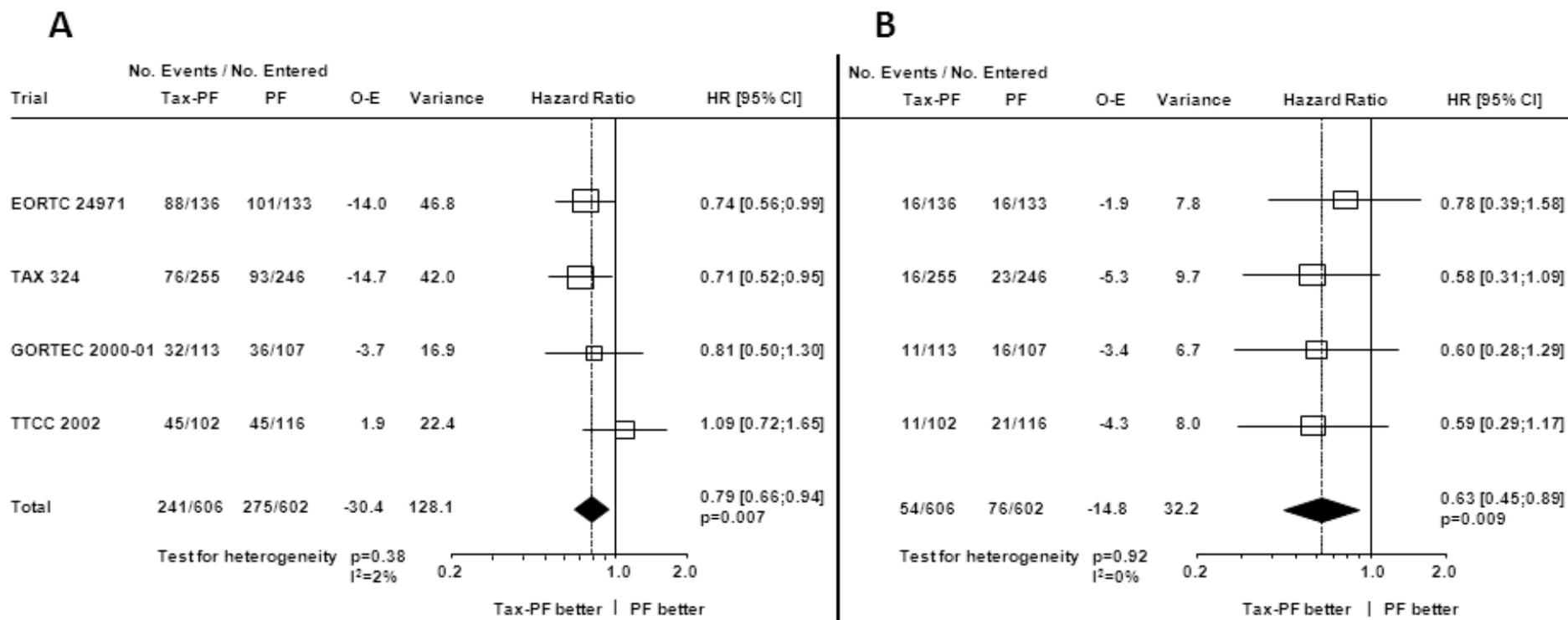
PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile.

FIGURE 6.3 : FOREST PLOTS POUR LA SURVIE GLOBALE (A) ET LA SURVIE SANS PROGRESSION (B)



EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; GORTEC, Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou ; TTCC, Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello ; CI : Intervalle de confiance ; HR : Hazard ratio ; O-E : nombre d'événements observés moins attendus ; PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile.

FIGURE 6.4 : FOREST PLOTS POUR LA RECHUTEPROGRESSION LOCORÉGIONALE (A) ET À DISTANCE (B)



Ces analyses ne sont réalisées que sur quatre essais car les données sur le type de progression n'étaient pas disponibles pour l'essai Spain 1998.

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; GORTEC, Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou ; TTCC, Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello ; CI : Intervalle de confiance ; HR : Hazard ratio ; O-E : nombre d'événements observés moins attendus ; PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile.

### 6.4.3 MORTALITÉ LIÉE AU CANCER

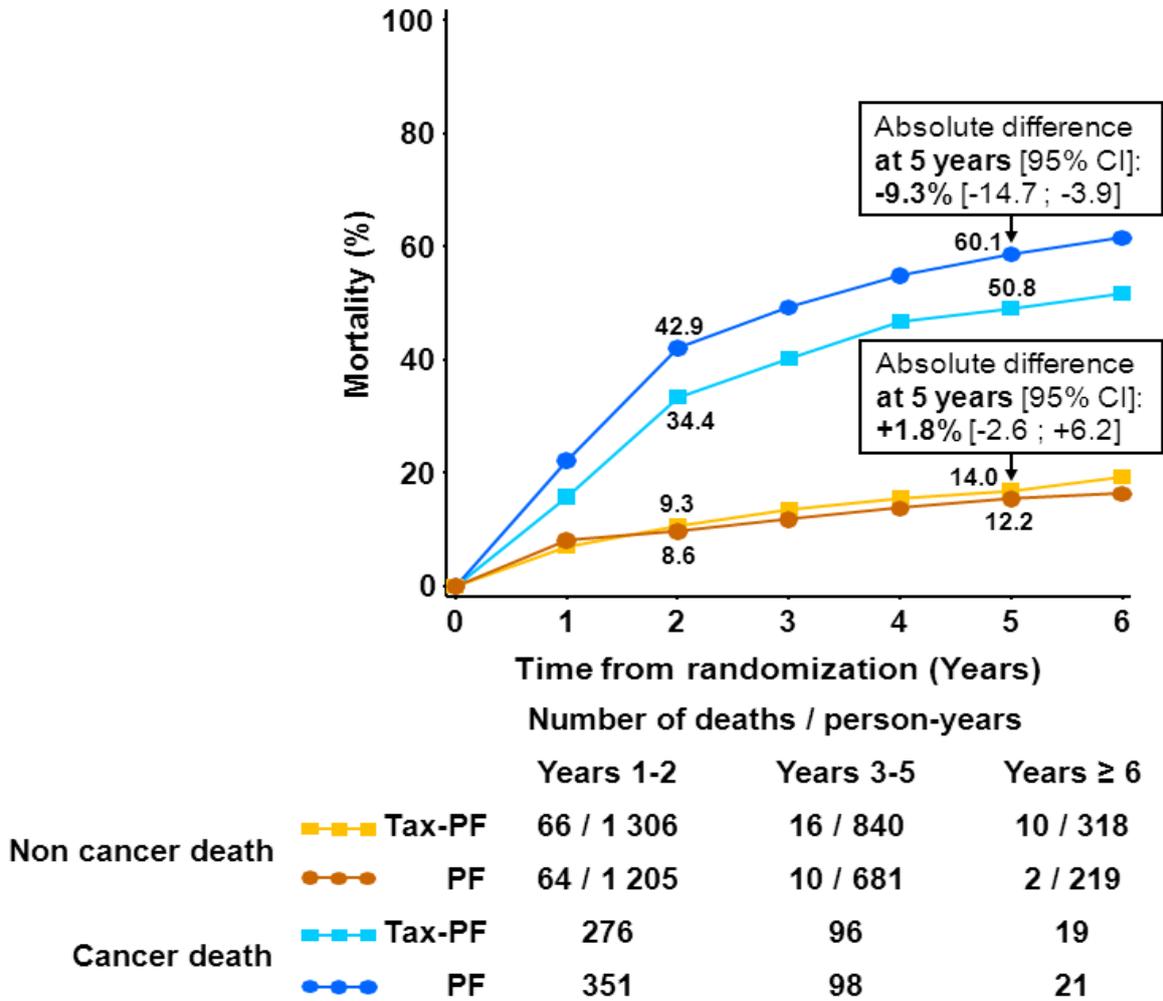
Tous les essais (patients) ont été inclus dans cette analyse. Les types d'événements sont décrits dans le tableau 6.5. La différence observée en survie globale (SG) était due à une réduction de la mortalité liée au cancer ORL dans le bras Tax-PF (HR=0,74 ; IC 95% 0,65-0,84 ; p<0,001), un bénéfice absolu à 5 ans 9,3 %, réduisant le risque de décès spécifique de 60,1% à 50,8% (Figure 6.5). Il n'y avait pas de différence entre les deux bras de traitement concernant la mortalité non liée au cancer (HR=1,12 ; IC 95% 0,82-1,51 ; p=0,47). Pour ces deux critères de jugement, il n'y avait pas d'hétérogénéité significative, mais un I<sup>2</sup> à 60% pour la mortalité non liée au cancer (Figure 6.6).

TABLEAU 6.5 : TYPES D'ÉVÉNEMENTS POUR LA MORTALITÉ LIÉE ET NON LIÉE AU CANCER

(nb décès / nb. patients)	Tax-PF (483/889)	PF (546/883)
<b>Décès liés au cancer</b>	<b>391</b>	<b>470</b>
Décès avec progression antérieure	301	357
Décès liés au cancer	252	302
Décès d'autres causes	29	27
Décès de cause inconnue ou autre	20	28
<b>Décès sans progression documentée, mais déclarés comme dus au cancer ou de cause inconnue/manquante</b>	<b>90</b>	<b>113</b>
Décès secondaires au cancer	47	69
Décès de cause inconnue ou manquante	43	44
<b>Décès non liés au cancer</b> (pas de progression, décès non liés au cancer ni de cause inconnue/autre)	<b>92</b>	<b>76</b>

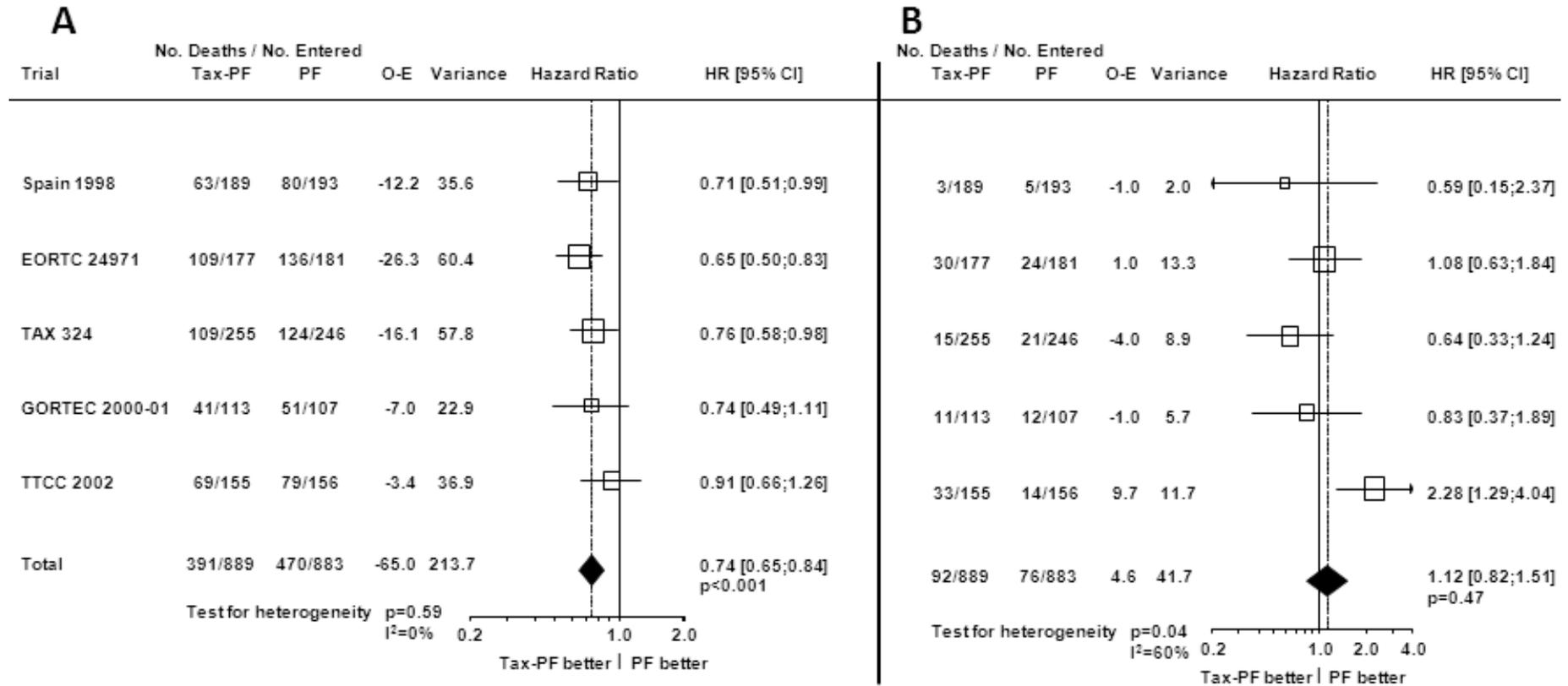
*PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile.*

FIGURE 6.5 : COURBES DE MORTALITÉ LIÉE ET NON LIÉE AU CANCER.



PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile; CI : intervalle de confiance.

FIGURE 6.6 : FOREST PLOTS POUR LA MORTALITE LIÉE AU CANCER (A) ET LA MORTALITE NON LIÉE AU CANCER (B)

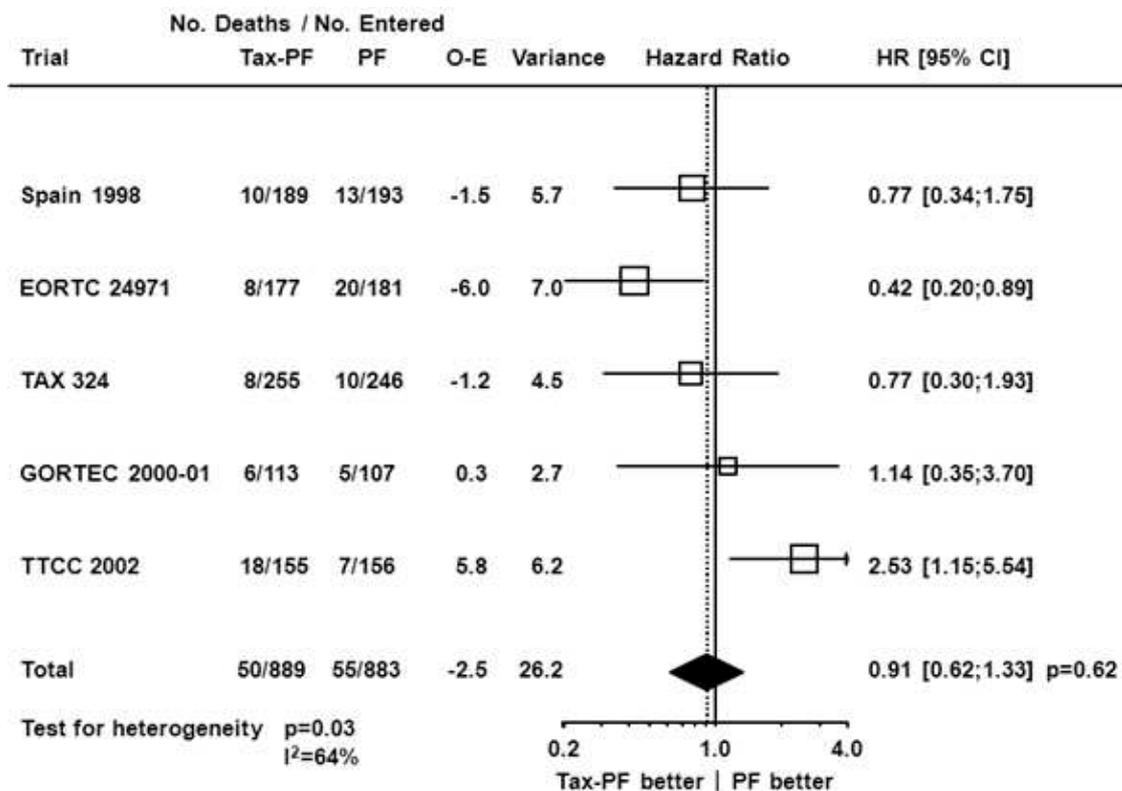


EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; GORTEC, Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou ; TTCC, Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello ; CI : Intervalle de confiance; HR : Hazard ratio ; O-E : nombre d'événements observés moins attendus ; PF, cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracil.

#### 6.4.4 COMPLIANCE AU TRAITEMENT ET TOXICITÉ

Dans une analyse *post-hoc*, la mortalité 120 jours après la randomisation a été prise comme critère de substitution pour la mortalité reliée à la chimiothérapie d'induction, dans la mesure où la majorité des patients débutent leur radiothérapie dans ce laps de temps. Le *hazard ratio* de mortalité à 120 jours était de 0,91 (IC 95% : 0,62-1,33 ;  $p=0,62$ ). Cela traduit une réduction non significative du risque de décès précoce en faveur du traitement par Tax-PF. L'hétérogénéité observée dans cette analyse ( $p=0,03$ ,  $I^2=64%$ ) était due à l'essai TTCC 2002<sup>86</sup> dans lequel un excès de décès précoces a été observé dans le bras Tax-PF (HR=2,53 ; IC 95% : 1,15-5,54 ; Figure 6.7).

FIGURE 6.7 : FOREST PLOTS POUR LA MORTALITÉ 120 JOURS APRÈS LA RANDOMISATION



Parmi les 1 772 patients inclus, 1 757 (99%) ont reçu au moins un cycle de chimiothérapie d'induction, et 1 459 ont reçu toute leur chimiothérapie comme prévu dans le protocole (83%, Tax-PF : 85%, PF : 81%,  $p=0,04$  ; tableau 6.6). Une chimiothérapie concomitante était prévue dans trois essais (1 194 patients). La compliance à la chimiothérapie concomitante était significativement différente entre les bras Tax-PF et PF pour les essais où elle était prévue. En effet, plus de patients étaient en mesure de recevoir cette chimiothérapie comme prévu dans les

bras Tax-PF et moins de patients ne recevaient pas de chimiothérapie du tout (49% vs. 43% et 31% vs 38% respectivement,  $p=0,02$ ; tableau 6.6). La compliance à la radiothérapie était significativement meilleure dans le bras Tax-PF, car 73% des patients ont débuté leur radiothérapie comme prévu contre 67% dans le bras PF ( $p=0,004$  ; tableau 6.6 et 6.7).

Aucune donnée sur la réponse tumorale n'a été recueillie. Il est donc possible que cette différence de compliance soit liée à un meilleur taux de réponse dans le groupe Tax-PF et que par conséquence, et pour des raisons protocolaires, moins de patients des bras PF aient été candidats pour un traitement par radiothérapie +/- chimiothérapie concomitante. Parmi les patients qui ont débuté la CTRT, il n'y avait pas de différence de compliance à la chimiothérapie concomitante ( $p=0,51$ , tableau 6.6). L'essai TTCC avait la plus grande différence entre la durée prévue de radiothérapie et la durée observée, ce qui pourrait expliquer une partie de la différence de survie observée dans cet essai.

TABLEAU 6.6 : COMPLIANCE À LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA RADIOTHÉRAPIE

	Tax-PF n=889	PF n=883	Total n=1 772	p*
<b>CT d'induction <sup>§</sup></b>				0,42
Non	8	5	13	
Oui	880	877	1 757	
<b>CT d'induction reçue telle que prévue</b>				0,04
Non <sup>§§</sup>	133	165	298	
Oui <sup>§§§</sup>	747	712	1 459	
<b>Radiothérapie initiée <sup>§</sup></b>				0,004
Non	236	290	526	
Oui	652	592	1 244	
<b>CT concomitante</b>				
Non prévue dans l'essai (GORTEC, EORTC)	290	288	578	
Prévue dans l'essai	599	595	1 194	
<b>CT concomitante reçue telle que prévue †</b>				0,51
Non	123	120	243	
Oui	297	257	554	

PF, cisplatine, 5-fluorouracile; Tax-PF, taxane, cisplatine, 5-fluorouracile; IC: intervalle de confiance  
La compliance à la chimiothérapie est définie par le fait de recevoir le nombre de cycles de chimiothérapie prévu dans le protocole : Patients recevant le nombre de cycles de CT prévus ou plus (<sup>§§§</sup>) ou un nombre inférieur (<sup>§§</sup>)

\* Test de Mantel-Haenszel ; <sup>§</sup> 2 valeurs manquantes dans l'essai GORTEC

† : calculé parmi les patients qui ont débuté la radiothérapie

TABLEAU 6.7 : COMPLIANCE AU PROTOCOLE DE RADIOTHÉRAPIE

	Radiothérapie initiée		Dose totale (Gy)*		Nombre total fractions*		Durée totale (semaines)*	
	Tax-PF	PF	Tax-PF	PF	Tax-PF	PF	Tax-PF	PF
<b>Spain 1998</b>	115 (61%)	79 (41%)	70 68,0 [42,0-70,0]	70 68,0 [50,0-70,2]	35 NA	35 NA	7 7,6 [5,9-9,9]	7 7,6 [4,9-10,6]
<b>EORTC 24971</b>	130 (73%)	121 (67%)	66-74 70,0 [60,0-74,4]	66-74 70,0 [60,0-74,4]	35-62 35 [27-48]	35-62 35 [30-49]	6-7 7,1 [5,3-8,6]	6-7 7,1 [5,0-8,9]
<b>TAX 324</b>	201 (79%)	184 (75%)	70-74 70,0 [66,0-74,0]	70-74 70,0 [64,0-72,0]	35-37 35 [32-37]	35-37 35 [30-38]	7-7,5 7,1 [6,4-10,0]	7-7,5 7,1 [6,0-9,4]
<b>GORTEC 2000-01</b>	102 (90%)	94 (88%)	70 70,0 [52,0-73,0]	70 70,0 [50,0-71,0]	35 35 [27-39]	35 35 [25-40]	7 7,1 [5,1-10,1]	7 7,0 [5,3-8,4]
<b>TTCC 2002</b>	104 (67%)	114 (73%)	70 70,0 [42,0-80,4]	70 70,0 [40,0-76,0]	35 35 [21-43]	35 35 [20-42]	7 8,1 [5,6-10,7]	7 8,3 [5,7-10,6]

Gy : Gray ; DM : Donnée manquante ; NA : Non disponible ; PF : cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax-PF : taxane, cisplatine, 5-fluorouracile ; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer ; GORTEC : Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête et Cou ; TTCC, Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuell ; TAX: taxotère®.

La première ligne pour chaque essai correspond aux valeurs prévues par le protocole (dose, fractionnement, durée de la radiothérapie), la 2<sup>de</sup> à la médiane observée [90<sup>e</sup> percentile].

Parmi les quatre toxicités analysées (pas de données pour l'essai Spain 1998), seules la neutropénie de grade 3-4 et la thrombopénie étaient significativement différentes entre les deux groupes ( $p < 0,001$ ; tableau 6.8). L'hétérogénéité observée dans cette analyse est due à l'essai TTCC 2002. En raison d'un taux important de valeurs manquantes (de 7 à 19%), il est difficile de conclure de manière définitive sur les différences de toxicité des deux types de chimiothérapie.

TABLEAU 6.8 : ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ AIGUË

Toxicités 4 essais	Nb. patients avec données	Toxicité Tax-PF (%)†	Toxicité PF (%)	Odds Ratio [IC 95%]	p	I <sup>2</sup>	Hétérogénéité p
<b>Mucite</b>	1 127	39	42	0,89 [0,69-1,15]	0,38	0%	0,87
<b>Neutropénie*</b>	1 295	64	43	2,38 [1,91-2,97]	< 0,001	54%	0,09
<b>Thrombopénie</b>	1 167	8	16	0,44 [0,31-0,63]	< 0,001	43%	0,15
<b>Anémie</b>	1 280	10	9	1,07 [0,74-1,57]	0,71	0%	0,41

*Il n'y avait pas de donnée de toxicité pour l'essai Spain 1998. Les échelles de toxicité utilisées étaient le National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) version 2 pour le GORTEC et le TTCC, la CTC (version 1994) du NCI of Canada pour les essais TAX et EORTC. IC : intervalle de confiance, PF: cisplatine, 5-fluorouracile ; Tax: taxane ; \*Sans l'essai TTCC, l'OR pour la neutropénie vaut 2,69 [2,11 ; 3,44] ; † Les taux de toxicité dans le groupe TPF sont calculés à l'aide du taux dans le groupe PF et de l'OR ;*

#### 6.4.5 ANALYSES DE SOUS-GROUPES ET DE SENSIBILITÉ

Pour tous les critères où une hétérogénéité a été observée, l'essai TTCC 2002 en était la cause. Après l'exclusion de cet essai, il n'y avait plus d'hétérogénéité dans la méta-analyse ( $I^2=0\%$  pour la SG et la SSP). Les HR de la SG et de la SSP sont respectivement devenus 0,72 (IC 95% : 0,63-0,83 ;  $p < 0,001$ ) et 0,73 (IC 95% : 0,65-0,83 ;  $p < 0,001$ ). Les HR pour tous les critères de jugement avec et sans l'essai TTCC 2002 sont rapportés dans le tableau 6.9. En raison de l'hétérogénéité, les analyses dites de sous-groupes ont été réalisées sans l'essai TTCC 2002. Il n'y avait pas d'interaction entre l'effet du traitement et l'âge des patients, leur état général (indice de performance), leur sexe, le stade tumoral ou sa localisation, que ce soit pour la survie globale ou la survie sans progression. Dans une analyse *post-hoc*, il n'y avait pas d'interaction entre l'effet du traitement sur le risque de progression à distance (métastases non ganglionnaires) et le stade N (N0-1 vs N2-3 ;  $p=0,79$ ), ce qui était prévisible en raison du faible nombre de progression à distance comme premier site de progression.

TABLEAU 6.9 : RÉSUMÉ DE TOUS LES CRITÈRES DE JUGEMENT AVEC ET SANS L'ESSAI TTCC 2002

	Survie Globale	Survie sans Progression	Progression locorégionale	Progression à distance	Décès liés au cancer	Décès non liés au cancer	Mortalité à 120 jours	
Tous les essais	nb évènements/patients	1 029 / 1 772	1 162 / 1 772	516 / 1 208	130 / 1 208	861 / 1 772	168 / 1 772	105 / 1 772
	Hazard Ratio [IC 95%]	0,79 [0,70 ; 0,89]	0,78 [0,69 ; 0,87]	0,79 [0,66 ; 0,94]	0,63 [0,45 ; 0,89]	0,74 [0,65 ; 0,84]	1,12 [0,82 ; 1,51]	0,91 [0,62 ; 1,33]
	Différence absolue	+7,4	+7,1	-7,4	-6,4	-9,3	+1,8	-1,4
	à 5 ans (%) [IC 95%]*	[+2,3 ; +12,5]	[+2,4 ; +11,8]	[-13,7 ; -1,1]	[-12,3 ; -0,5]	[-14,7 ; -3,9]	[-2,6 ; +6,2]	[-3,79 ; +0,99]
	p (efficacité)	< 0,001	< 0,001	0,007	0,009	< 0,001	0,47	0,62
	Hétérogénéité : p (I <sup>2</sup> )	0,08 (51%)	0,35 (9%)	0,38 (2%)	0,92 (0%)	0,59 (0%)	0,04 (60%)	0,03 (64%)
Sans l'essai TTCC 2002	nb	834 / 1 461	946 / 1 461	426 / 990	98 / 990	713 / 1 461	121 / 1 461	80 / 1 461
	Hazard Ratio [IC 95%]	0,72 [0,63 ; 0,83]	0,73 [0,65 ; 0,83]	0,74 [0,61 ; 0,89]	0,65 [0,43 ; 0,96]	0,71 [0,61 ; 0,82]	0,84 [0,59 ; 1,21]	0,66 [0,43 ; 1,02]
	Différence absolue	+10,1	+8,9	-9,4	-5,1	-10,6	-1,8	-3,1
	à 5 ans (%) [IC 95%]*	[+4,4 ; +15,8]	[+3,6 ; +14,2]	[-16,3 ; -2,5]	[-11,4 ; +1,2]	[-16,5 ; -4,7]	[-6,2 ; +2,6]	[-5,65 ; -0,55]
	p (efficacité)	< 0,001	< 0,001	0,002	0,03	< 0,001	0,36	0,06
	Hétérogénéité : p (I <sup>2</sup> )	0,99 (0%)	0,99 (0%)	0,90 (0%)	0,80 (0%)	0,86 (0%)	0,63 (0%)	0,49 (0%)

nb : nombre, IC : intervalle de confiance, PF : cisplatine, 5-fluorouracile; Tax-PF : taxane, cisplatine, 5-fluorouracile ;

\* le bras PF est le bras de référence pour le calcul du bénéfice absolu à 5 ans ;

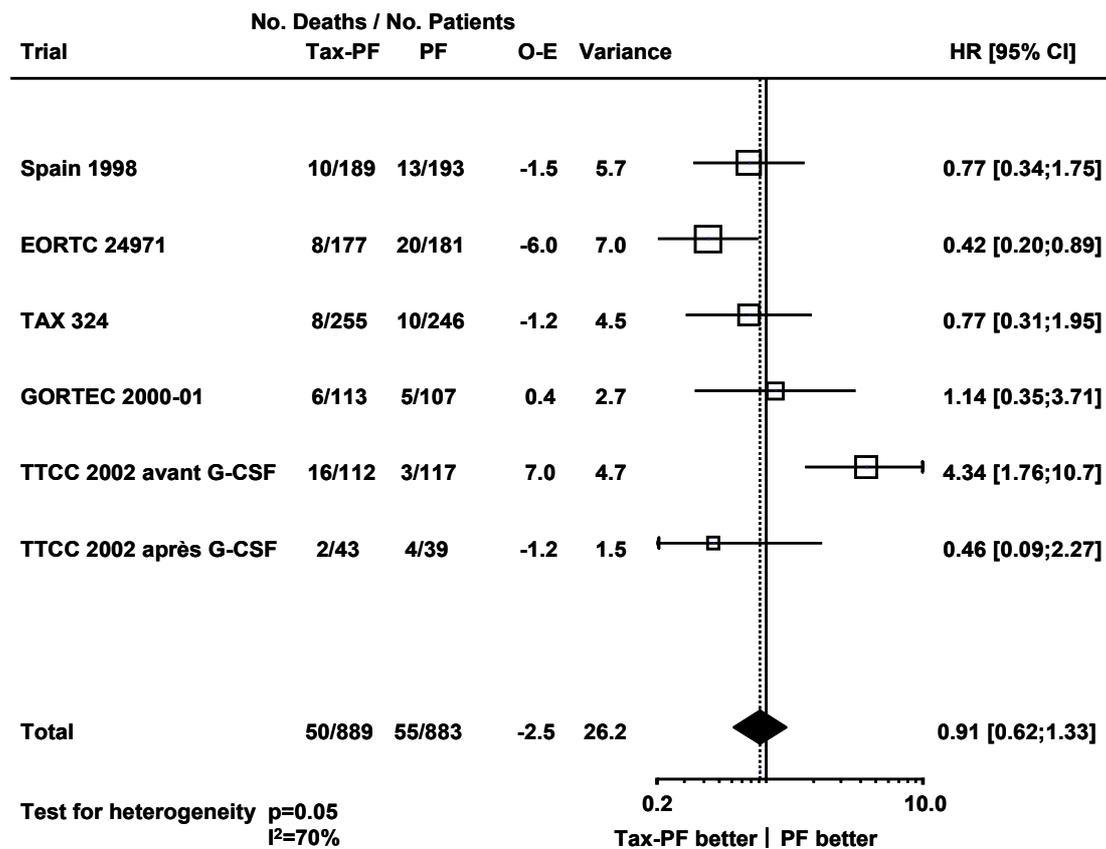
## 6.5 DISCUSSION DES RÉSULTATS

Cette méta-analyse sur données individuelles de la chimiothérapie d'induction par taxane-cisplatine-5FU dans les cancers localement avancés des VADS montre donc que le Tax-PF améliore la survie globale et sans progression, la mortalité liée au cancer, et diminue les progressions locorégionales et à distance. Le Tax-PF est aussi associé à une meilleure compliance à la chimiothérapie d'induction. Un nombre plus élevé de patients dans le groupe Tax-PF a débuté par la suite une radiothérapie, ce qui reflète probablement le taux de réponse plus élevé associé à cette chimiothérapie<sup>85, 87, 90, 96</sup>. Quand on se limite aux patients ayant débuté une CTRT concomitante, la compliance à la chimiothérapie concomitante n'était pas différente entre les deux groupes.

Ces données sont en accord avec les publications individuelles des essais. Elles permettent une estimation précise du bénéfice absolu associé au Tax-PF. Les forces de cette étude sont liées à sa méthodologie rigoureuse, notamment l'utilisation de données individuelles. Les limites de ces résultats sont principalement liées au matériel de la méta-analyse, à savoir ses essais, et principalement l'hétérogénéité des essais et l'existence de données manquantes. En effet ces essais ont utilisé différents types de chimiothérapie d'induction et inclus des patients aux caractéristiques variables, des tumeurs de siège et d'extension locale différents (résécables vs non résécables vs stratégie de préservation laryngée). De plus cette méta-analyse a inclus deux types de taxanes, le docetaxel<sup>86-88, 90</sup> et le paclitaxel<sup>85</sup>. Cependant le bénéfice du Tax-PF n'était pas différent selon le taxane utilisé (cf *forest plot* Figure 6.3). Ensuite un des essais avait pour objectif la préservation laryngée<sup>90</sup>, ce qui constitue un paradigme différent des essais sur les carcinomes épidermoïdes localement avancés. Il est notamment rare de voir dans ces essais des différences de survie dans la mesure où la plupart des échecs peuvent être rattrapés par une chirurgie radicale (laryngectomie totale +/- pharyngectomie). Troisièmement, un essai avait un suivi court et aucune donnée sur le type de progression<sup>85</sup>. Quatrièmement un des essais avait des résultats très hétérogènes comparés aux autres en terme de survie<sup>86</sup>. Dans cet essai, le Tax-PF était associé à une augmentation significative de la mortalité 120 jours après la randomisation (Figure 6.7) et de la mortalité non liée au cancer des VADS (Figure 6.6). Après contact avec les investigateurs de cet essai, encore non publié, il apparaît que le protocole expérimental a été amendé en cours d'étude pour imposer l'utilisation systématique de facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF), dans l'objectif de diminuer les neutropénies post Tax-PF et

la mortalité qui leur est associée. Cet amendement a entraîné une diminution importante des décès précoces et une augmentation de la survie globale dans le bras Tax-PF. Ainsi le HR de la survie globale passait de 1,36 [0,98 ; 1,89] sans G-CSF systématique à 0,64 [0,36 ; 1,13] avec G-CSF. Le HR de la mortalité précoce (décès dans les 120 jours suivant la randomisation) passait quant à lui de 4,34 [1,76 ; 10,7] sans G-CSF systématique à 0,46 [0,09 ; 2,27] avec G-CSF (figure 6.8).

FIGURE 6.8 : FOREST PLOT POUR LA MORTALITÉ À 120 JOURS DE LA RANDOMISATION, AVEC SÉPARATION DE L'ESSAI TTCC 2002 AVANT ET APRÈS L'AMENDEMENT CONCERNANT LE G-CSF



L'absence d'interaction entre les caractéristiques des patients ou des essais et l'effet du traitement, potentiellement en raison d'un manque de puissance, ne permet pas de définir un groupe de patients qui bénéficierait particulièrement de cette chimiothérapie d'induction, ou qui, à l'inverse, n'en bénéficierait pas du tout. Finalement, le nombre important de données manquantes concernant le type de progression fait planer un risque de biais sur cette analyse secondaire. Cependant il n'y a pas de différence entre les patients avec données complètes et incomplètes pour le type de progression concernant la localisation tumorale, le stade T ou le stade N, et pas de différence de survie concernant ces deux populations laissant supposer que

ces données manquantes le sont de manière aléatoire (données non présentées). Il est donc peu probable que l'analyse sur le type de progression soit biaisée. Elle a tout au plus un peu moins de puissance que si les données avaient été complètes, mais ses résultats sont valides.

La question actuelle est de savoir si la chimiothérapie d'induction par Tax-PF doit être considérée comme un standard de traitement dans les carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés. Malheureusement cette méta-analyse ne permet pas de répondre à cette question, car elle a compilé des essais ayant comparé deux types de chimiothérapie d'induction et pas l'induction par Tax-PF avec la chimioradiothérapie concomitante d'emblée, en raison du trop faible nombre d'essais initialement disponibles. Il est cependant possible d'analyser les résultats de la méta-analyse à la lumière des données de la littérature médicale et d'en tirer les arguments en faveur ou en défaveur de la chimiothérapie d'induction. Cette discussion se focalisera sur l'association de référence, à savoir celle combinant docetaxel, cisplatine et 5FU, qui sera nommée TPF.

Tout d'abord, le TPF représente une amélioration importante par rapport au PF. En effet la survie globale est augmentée de 7,4% à 5 ans, ce qui est du même ordre de grandeur que le bénéfice de la chimiothérapie concomitante dans la méta-analyse MACH-NC (6,5%)<sup>38</sup>. Cette amélioration de la survie est le fait d'une réduction de la mortalité liée au cancer des VADS, par la double réduction des progressions locorégionales et métastatiques. Or s'il avait déjà été montré qu'une chimiothérapie d'induction (le PF en l'occurrence) permettait de réduire le risque métastatique<sup>38</sup>, c'est la première fois qu'une chimiothérapie d'induction montre un bénéfice en terme de contrôle locorégional dans les cancers des VADS. Dans la mesure où le taux de progression locorégionale est équivalent entre radiothérapie seule et la même radiothérapie précédée d'une chimiothérapie par PF, on peut extrapoler et considérer par comparaison indirecte que le TPF en induction suivi de radiothérapie entraîne une amélioration en termes de contrôle local par rapport à la radiothérapie seule.

A l'opposé, il y a plusieurs raisons pour penser que la chimioradiothérapie concomitante doit demeurer le standard thérapeutique dans les cancers des VADS localement avancés. Premièrement, il n'y a pas de démonstration à l'heure actuelle par des essais randomisés d'une quelconque supériorité du TPF en induction par rapport à la chimioradiothérapie concomitante d'emblée. Par ailleurs, la diminution du risque de progression locorégionale par le TPF est plus faible que celle induite par une chimioradiothérapie concomitante à base de sels de platine

(13,5% à 5 ans dans la méta-analyse MACH-NC). Enfin, nombre de cliniciens ont des doutes quant à la possibilité de délivrer une CTRT concomitante référentielle après induction par TPF, dans la mesure où la dose cumulée de cisplatine est responsable de toxicités rédhibitoires (rénales, hématologiques ou cardiovasculaires notamment), sans démonstration claire du bénéfice apporté par cette chimiothérapie concomitante secondaire. La crainte majeure est donc de dégrader le traitement local référentiel au profit d'un hypothétique bénéfice sur la maladie micro-métastatique, alors que le risque majeur dans ces maladies est lié à la progression locale. Nos résultats montrent ainsi que seuls 73% des patients des bras TPF ont débuté une radiothérapie (et 66% dans les bras PF). Les 27% restants n'ont soit pas eu de traitement local, soit eu une radiothérapie non protocolaire (essais Spain 1998 et GORTEC 2000-01) ou une chirurgie en raison d'une progression tumorale. Parmi les 5 essais inclus, deux utilisaient la radiothérapie seule (après 4 cycles de TPF dans l'essai EORTC)<sup>87, 90</sup>, deux ont utilisé du cisplatine toutes les trois semaines<sup>85, 86</sup> et un du carboplatine hebdomadaire<sup>88</sup>. Dans notre analyse, seuls 50% des patients des bras Tax-PF recevaient la chimiothérapie concomitante telle que prévue par le protocole. Ce résultat est comparable à celui de l'essai TREMPLIN<sup>97</sup>, où seulement 43% des patients recevaient la dose complète de cisplatine concomitant après chimiothérapie d'induction par TPF. La question clé, et à l'heure actuelle non résolue, est de savoir si l'intensification thérapeutique par une chimiothérapie d'induction fait courir un risque de sous-traiter les patients sur le plan locorégional, ou si les bénéfices locaux et systémiques du TPF permettent par eux-mêmes un meilleur contrôle tumoral, et ce même sans chimiothérapie concomitante.

Même si la chimiothérapie d'induction par TPF est actuellement très largement prescrite, et probablement en dehors du cadre évalué dans les essais thérapeutiques, elle ne peut être considérée que comme une option à côté du standard qu'est la chimioradiothérapie concomitante. Son positionnement en tant que traitement standard à part entière ne peut provenir que d'essais randomisés comparant TPF suivi de radiothérapie à la chimioradiothérapie concomitante de référence. Quatre essais ont déjà été conduits sur ce sujet. Les données de deux d'entre eux (dont un non publié) ont été recueillies pour cette méta-analyse<sup>86, 89</sup>. Ils n'ont pas montré de différence entre les deux bras de traitement mais le premier est un petit essai de phase II<sup>89</sup> et le deuxième doit être considéré avec prudence dans la mesure où il est responsable de l'hétérogénéité de cette méta-analyse<sup>86</sup>. Les deux autres essais ont été présentés récemment<sup>98, 99</sup>. Cependant l'un est potentiellement confondu dans la mesure où la

chimioradiothérapie est différente dans les deux bras, avec même deux schémas thérapeutiques différents dans le bras chimiothérapie d'induction selon la réponse au TPF <sup>98</sup>. Le deuxième a utilisé un schéma de chimioradiothérapie concomitante non standard avec split-course et radiothérapie bifractionnée en association à une chimiothérapie concomitante par docetaxel et hydroxyurée <sup>99</sup>. Ces deux essais ont été arrêtés précocement en raison de difficultés de recrutement. Aucun d'entre eux n'a montré de différence significative en faveur de l'addition du TPF avant la CTRT. L'essai DeCIDE, qui n'incluait que des patients classés N2-N3, a montré une réduction significative du taux de métastases avec la chimiothérapie d'induction par TPF, ce qui est concordant avec nos résultats <sup>99</sup>. Deux essais sont actuellement en cours et risquent de ne faire que rajouter de la confusion, dans la mesure où l'un utilise différents traitements concomitants dans les deux bras (carboplatine-5FU concomitant dans le bras CTRT exclusive, cetuximab concomitante après TPF ; NCT01233843) et l'autre ajoute une deuxième randomisation potentiellement source d'interaction concernant le traitement concomitant (chimiothérapie versus cetuximab ; NCT01086826). En dehors des stratégies de préservation laryngée où elle représente un des standards thérapeutiques, la chimiothérapie d'induction par TPF doit être étudiée plus avant, notamment dans des populations à haut risque métastatique.

En conclusion, bien que cette méta-analyse montre que le TPF est supérieur au PF en termes de survie globale, survie sans progression, contrôle locorégional et métastatique, sa place précise dans l'arsenal thérapeutique, et notamment son positionnement par rapport à la chimioradiothérapie concomitante doivent encore être précisés. Une méta-analyse en réseau sur une base de données mise à jour permettra d'apporter un premier élément de réponse.

## 7 PROJETS EN COURS DANS LES MÉTA-ANALYSES DES CANCERS DES VADS – PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Nous avons dans cette thèse exploré l'effet de la chimiothérapie dans les sous-localisations de cancers des VADS, étudié deux méthodes d'analyse de l'interaction, adapté l'approche des méta-analyses en réseau à des données de survie, et réalisé une méta-analyse standard sur l'effet de la chimiothérapie d'induction par Tax-PF dans les cancers des VADS.

Cependant le projet initial de cette thèse consistait en l'actualisation de toutes les méta-analyses sur données individuelles dans les carcinomes épidermoïdes des VADS, suivie par la réalisation d'une méta-analyse en réseau globale en utilisant la méthodologie développée lors de la première phase de la thèse. Cet objectif ambitieux n'a pu être tenu en raison de la lenteur inhérente au processus de méta-analyse sur données individuelles (rédaction des protocoles, contact répété avec les investigateurs, récupération et vérification des données avant analyse globale), mais il a été initié. Il n'est pas à l'heure actuelle possible de présenter les résultats définitifs de tout ce travail, mais il offre de nombreuses perspectives à la thèse, que nous allons évoquer ci-après.

### 7.1 ACTUALISATION DES MÉTA-ANALYSES SUR LE FRACTIONNEMENT DE LA RADIOTHÉRAPIE, SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE, ET RÉALISATION D'UNE MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU GLOBALE

Deux méta-analyses sont en cours d'actualisation. La première concerne les modifications de fractionnement de la radiothérapie (MARCH). Elle avait initialement inclus 15 essais randomisés et 6 515 patients et montré une augmentation significative de la survie globale (+ 3,4% à 5 ans, *Hazard Ratio* (HR) : 0,92 ;  $p=0,003$ ) par le traitement expérimental<sup>39</sup>. La mise à jour a permis d'identifier 24 essais représentant 5 423 patients, dont 92% ont à l'heure actuelle été recueillis. Six essais (648 patients) ne seront pas disponibles (données perdues, investigateurs impossibles à contacter). A l'heure de l'écriture du manuscrit, les données de 2 essais hollandais (203 patients), reçues récemment, sont en cours de vérification. Un troisième essai hollandais ainsi qu'un essai japonais (220 patients) sont en attente avec un accord des investigateurs. En plus de l'analyse réalisée dans la première méta-analyse, ont été réalisées des analyses spécifiques sur

les essais de radiothérapie post-opératoire, sur les essais avec de la chimiothérapie concomitante dans les deux bras, et sur la comparaison entre modification de fractionnement et chimiothérapie concomitante. Une analyse intermédiaire a été présentée lors d'une réunion d'investigateurs qui s'est tenue le 20 avril 2013 en marge du congrès de la Société Européenne de Radiothérapie Oncologique (ESTRO). Les résultats finaux feront l'objet d'une première présentation orale lors du congrès européen de cancérologie (European Cancer Congress 2013) en septembre 2013. Les premiers résultats, issus d'une analyse préliminaire sur 28 essais (10 795 patients, 90 % du total), confirment le bénéfice sur la survie globale associé aux modifications de la radiothérapie (HR : 0,94 (IC 95% : 0,90-0,98),  $p=0,004$ , bénéfice absolu à 5 ans : 3,0%). Ce bénéfice était également observé sur la survie sans progression (HR : 0,91 (IC 95% : 0,87-0,94),  $p<0,0001$  ; bénéfice absolu à 5 ans 3,2%), la mortalité liée au cancer (HR 0,91 (IC 95% : 0,87-0,96),  $p=0,0005$  ; bénéfice absolu à 5 ans : 3,6%) et le contrôle locorégional (HR : 0,83 (IC 95% : 0,79-0,88),  $p<0,0001$  ; bénéfice absolu à 5 ans : 5,2 %). Il n'y avait pas d'effet sur la mortalité non liée au cancer ( $p=0,7$ ). Seule la radiothérapie hyperfractionnée entraînait un bénéfice en terme de survie globale, avec une interaction significative avec le type de radiothérapie ( $p=0,04$ ). Cette interaction n'était pas retrouvée pour les autres critères de jugement. La diminution de l'effet du traitement avec l'âge des patients était retrouvée pour la survie sans progression et le contrôle locale (test de tendance,  $p=0,04$ ) avec la méthode standard mais non pour la survie globale ( $p=0,14$  par la méthode standard et  $p=0,15$  pour la méthode de Fisher). Des analyses complémentaires sont en cours. Pour la survie globale, il n'y avait pas d'interaction entre l'effet du traitement et les autres caractéristiques individuelles (sexe, localisation tumorale, stades T et N, état général). Par ailleurs quatre essais (850 patients) comparaient CTRT à RT-FM de manière directe. Leur méta-analyse montre une supériorité de la CTRT en termes de survie globale, avec un HR de 1,22 (IC 95% : 1,03-1,43 ;  $p=0,02$  ; pas d'hétérogénéité). De nouvelles analyses sont rendues possibles du fait des données collectées (compliance, toxicité aiguë et tardive, comorbidités, tabagisme, statut HPV).

La deuxième méta-analyse concerne le rôle de la chimiothérapie dans les cancers des VADS (MACH-NC). Lors de la précédente actualisation ont été inclus 93 essais randomisés et 17 436 patients. Le bénéfice de la chimiothérapie a été confirmé, essentiellement pour l'administration concomitante à la radiothérapie. Actuellement la question de la chimiothérapie est considérée résolue, et les recherches s'orientent plus vers le développement de chimiothérapies d'induction (cf méta-analyse de Tax-PF) ou de thérapies moléculaires dites « ciblées ». La recherche

bibliographique n'a donc logiquement retrouvé que peu d'essais nouveaux (11 essais et 1 760 patients). Cependant la mise à jour a également été entreprise pour obtenir des données actualisées d'anciens essais, et pour recueillir comme pour l'actualisation de MARCH des données de toxicité, compliance, de comorbidités (tabagisme) et de biomarqueurs (HPV). Le recueil de ces données est en train de démarrer.

L'étape ultime consistera en la réalisation d'une méta-analyse en réseau sur ces données actualisées. Cette analyse sera *a priori* l'analyse de référence dans ce type d'essais et de cancer, dans la mesure où les essais de chimiothérapie et de fractionnement ne sont plus la principale voie de recherche de nos jours. La méthodologie sera similaire à celle développée dans cette thèse. Elle sera cependant réalisée pour différents critères de jugement (survie globale, sans progression, contrôle locorégional, mortalité spécifique) et si possible en intégrant également des interactions avec des covariables individuelles.

## 7.2 ACTUALISATION DE LA MÉTA-ANALYSE SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS DU NASOPHARYNX

Les cancers du nasopharynx constituent une entité séparée des carcinomes épidermoïdes des VADS. En effet ils se différencient par leur étiologie (rôle de l'infection par le virus Epstein Barr), leur épidémiologie (Asie du Sud-Est, Bassin méditerranéen, Groenland), leur histoire naturelle, leur traitement (pas de rôle pour la chirurgie) et leur pronostic (meilleur que pour les épidermoïdes). Ils justifient donc une analyse séparée et des essais randomisés spécifiques leur sont consacrés. La plupart de ces essais provient d'Asie du Sud-Est. Une première méta-analyse sur données individuelles réalisée à l'Institut Gustave Roussy avait montré le bénéfice de la chimiothérapie sur la survie globale (8 essais et 1 753 patients)<sup>100</sup>. La mise à jour de cette méta-analyse est actuellement en cours, dans le cadre d'une collaboration étroite avec l'équipe du Pr Anne Lee de Hong-Kong. Cette collaboration est essentielle, pour la recherche bibliographique et le contact d'investigateurs de langue chinoise. Au total cette actualisation a permis d'identifier 24 essais, ce qui représente 5 499 patients. Le recueil des données est en cours (données reçues pour 93% à la mi-août 2013). La vérification de la qualité des données est cruciale dans cette méta-analyse, notamment en ce qui concerne les essais monocentriques de Chine continentale. Ainsi deux essais (740 patients au total), pourtant publiés dans le *Journal of Clinical Oncology*, avaient été exclus de la précédente méta-analyse en raison de défauts majeurs dans la randomisation<sup>100</sup>. Comme pour les précédentes méta-analyses, le champ des

données recueillies a été élargi (compliance, toxicité, technique de radiothérapie). Dans la mesure où de multiples traitements sont évalués et comparés entre eux (radiothérapie, chimiothérapie néoadjuvante, concomitante et adjuvante, ou deux modalités d'administrations combinées), il est envisageable de réaliser une méta-analyse classique et une méta-analyse en réseau sur les critères d'efficacité. Une réunion d'investigateurs est prévue le 9 novembre 2013 à Hong Kong.

### 7.3 ANALYSE DE L'IMPACT DE COVARIABLES LIÉES AU PATIENT SUR L'EFFET DES TRAITEMENTS (TABAGISME, COMORBIDITÉS, HPV, COMPLIANCE)

Les bases de données constituées lors de ces actualisations sont des outils uniques qui permettent d'envisager de multiples travaux à la suite de cette thèse. Ceux-ci sont de nature clinique, biologique ou méthodologique, et reposent sur les nombreuses données additionnelles recueillies lors des actualisations. Ces bases de données sont le fruit d'un travail collaboratif qui serait impossible sans l'aide des investigateurs et de grands groupes internationaux. De ce fait, l'initiation de collaborations spécifiques avec les groupes de recherche ayant fourni la majorité des données est une manière de les impliquer d'avantage (réalisation des analyses statistiques, écriture et signature des manuscrits) et de faire avancer plus rapidement plusieurs projets de front. Des projets sont déjà en phase avancée avec le *Radiation Oncology Therapy Group* (RTOG, présentation de projets de collaboration lors de leur réunion de juin 2013 à Philadelphie) et le *Danish Head and Neck Cancer Group* (DAHANCA – réunion en mars 2013 avec le Pr Overgaard à ce sujet) autour de l'actualisation de la méta-analyse MARCH. Cette démarche sera étendue pour les autres méta-analyses. L'idée est de permettre à tout groupe de recherche ayant fourni des données de proposer des sujets d'étude et de mener à bien l'analyse de la base de données dans cette optique. Ces travaux seront discutés au sein du comité de pilotage de la méta-analyse (notamment leur faisabilité compte tenu des données disponibles), mais leur réalisation (au moins en partie) restera à la charge de l'équipe ayant proposé l'idée. Les publications associées seront cosignées par ces personnes et le groupe collaborateur. Les propositions actuelles concernent :

- interaction entre tabagisme, statut HPV et efficacité du traitement et validation du score pronostique du RTOG<sup>41</sup>,
- interaction entre compliance (délai et durée de la radiothérapie) et efficacité du traitement,

- estimation de la radiosensibilité (rapport  $\alpha/\beta$ ) tumorale et des tissus sains, par l'analyse du contrôle locorégional et de la toxicité tardive,
- recherche d'une surmortalité tardive dans les bras expérimentaux, notamment ceux utilisant des sels de platine ou les fractionnements modifiés.

## 7.4 PERSPECTIVES MÉTHODOLOGIQUES

Ces bases de données sont des outils uniques pour réaliser des projets méthodologiques. Nous donnerons ci-après des exemples concrets d'application.

### 7.4.1 VALIDATION DES CRITÈRES DE SUBSTITUTION POUR LA SURVIE GLOBALE

Dans l'optique d'accélérer le développement de thérapeutiques innovantes, la recherche de critères de substitution pour des critères de jugement classique, plus facilement et plus rapidement accessibles, revêt un caractère essentiel. Une première analyse issue des bases de données de l'Institut Gustave Roussy avait montré que la survie sans événement était un bon critère de substitution pour la survie globale dans les essais de chimiothérapie comme de radiothérapie à fractionnement modifié<sup>12</sup>. Le contrôle locorégional était un critère moins bien corrélé, et ce plus particulièrement pour les essais de chimiothérapie. L'obtention de jeux de données indépendants permettra de valider ces résultats et de proposer leur intégration dans les protocoles de recherche à venir. La limite majeure de cet exercice est qu'il n'a pas été réalisé pour des essais de thérapies moléculaires ciblées, qui constituent actuellement la principale voie de recherche clinique dans ce domaine.

### 7.4.2 MÉTA-ANALYSES EN RÉSEAU : UTILISATION PLUS FINE DES DONNÉES INDIVIDUELLES – ÉTUDE DE L'INTERACTION

L'analyse en réseau présentée plus haut utilise des HR recalculés pour chaque essai. Du fait de la randomisation, les caractéristiques individuelles sont en théorie réparties de manière équitable entre les bras des essais, limitant ainsi les facteurs de confusion. Cependant d'un essai à l'autre, et d'une comparaison à une autre, la proportion de ces covariables peut varier, et ainsi influencer l'estimation de l'effet traitement. Par ailleurs il serait intéressant de savoir si le résultat général reste vrai dans les sous-groupes d'intérêt, notamment ceux liés à l'âge du

patient ou à la sous-localisation tumorale. Cela nécessite d'intégrer l'échelon individuel dans le modèle. Plusieurs méthodes sont envisageables et nécessitent d'être étudiées au plan théorique. La méthode la plus simple consiste à réaliser des réseaux séparés par catégories de la variable étudiée (classes d'âge par exemple), mais alors on risque de perdre le bénéfice de la randomisation, et par ailleurs se posera la question du test statistique de la différence entre les différents réseaux ainsi créés. L'utilisation de modèles de Cox stratifiés sur l'essai avec intégration de fragilités<sup>101, 102</sup> est faisable mais pose le problème de l'estimation des différents HR dans le cadre d'un modèle de Cox à effets aléatoires. En effet des modèles de méta-analyse en réseau avec interaction avec des covariables individuelles ont été proposés pour des données binaires<sup>103</sup> mais l'implémentation de tels modèles est plus délicate pour des données de survie. Les logiciels existants pour les modèles de Cox stratifiés à effets aléatoires n'ont pas été développés dans l'optique d'étudier des données en réseaux, et encore moins de gérer des interactions multiples entre covariables et effet des traitements. Enfin on peut envisager l'extension de la méthode de Fisher<sup>44</sup> à un réseau de HR d'interaction. Cette dernière méthode est relativement aisée à mettre en œuvre. Mais elle fait l'hypothèse forte, et difficilement justifiable, d'une échangeabilité des HR d'interactions.

D'autres enjeux méthodologiques concernent la représentation des données des méta-analyses en réseau. En effet les résultats sont multiples, et peuvent être décrits de plusieurs façon : dans des tableaux (HR par rapport à une référence commune, SUCRA (surface sous la courbe de rang cumulé), rang médian...) ou des graphiques (probabilité d'occuper un rang donné, ou d'être au dessus d'un certain rang, représentation des HR pour chaque comparaison...). L'enjeu est important car la lisibilité de ces analyses en dépend<sup>104</sup>. La modélisation de l'effet des différences entre les traitements étudiés au sein d'une même comparaison (variation de dose notamment, par exemple pour les méta-analyses présentées dans cette thèse : différences de dose totale de radiothérapie ou de chimiothérapie) est également envisageable.

#### 7.4.3 MÉTA-ANALYSES DE BIOMARQUEURS EN CANCÉROLOGIE DES VADS

La recherche actuelle en cancérologie vise à « personnaliser » les traitements aux spécificités tumorales et de l'individu. Pour cela il est nécessaire de trouver des marqueurs biologiques, ou biomarqueurs, prédictifs de l'efficacité du traitement, c'est à dire qui présentent une interaction statistique avec le traitement. Ces biomarqueurs peuvent être liés au patient (par exemple

radiosensibilité individuelle<sup>105</sup>), à des caractéristiques immunohistochimiques de la tumeur (par exemple statut HPV<sup>31</sup>), à des signatures génomiques tumorales (par exemple pour la prédiction du risque ganglionnaire<sup>106</sup>) ou bien à d'autres facteurs. Dans la mesure où la recherche de biomarqueurs repose sur l'analyse de l'interaction entre le résultat du biomarqueur et l'effet du traitement, l'analyse secondaire d'essais randomisés en est le meilleur moyen. Il faut pour cela identifier des essais disposant de banques de tissus ou de sérum, et proposer, après recherche de financement, la réalisation d'analyses conjointes. Ce type de projet est en cours à l'Institut Gustave Roussy dans le cadre du traitement adjuvant des cancers bronchopulmonaires<sup>14, 107</sup>. La principale difficulté dans les cancers des VADS consistera dans l'identification d'essais disposant de banques de tissus en quantité suffisante, dans la mesure où l'absence de chirurgie limite considérablement le matériel tumoral recueilli (exclusivement issu de biopsies à visée diagnostique) et donc les analyses possibles ultérieures. Les essais ayant inclus une chirurgie sont des essais anciens pour lesquels la récupération de matériel exploitable est peu probable.

## 7.5 CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail d'exploitation et de mise à jour des méta-analyses en cancérologie ORL a donc permis plusieurs avancées. Tout d'abord nous avons montré le bénéfice de la chimiothérapie dans les différentes localisations des VADS, et étudié, par deux méthodes différentes, l'interaction entre le site tumoral et le bénéfice du traitement. Pour chaque localisation tumorale, nous avons analysé les principaux facteurs pronostiques afin de chercher des interactions avec l'effet du traitement. Ce travail exploratoire rend également disponible pour la communauté médicale et scientifique les données de l'ensemble des essais randomisés, dans la perspective de proposer des voies d'amélioration des traitements. Nous avons également réalisé une méta-analyse en réseau sur les méta-analyses *MACH-NC* et *MARCH*, qui a démontré la supériorité de la radiochimiothérapie concomitante sur la radiothérapie à fractionnement modifié, et suggéré, comme cela a été confirmé par la suite, que l'accélération de la radiothérapie n'améliorait au mieux que de manière marginale le bénéfice de la radiochimiothérapie concomitante à base de sels de platine<sup>41, 42</sup>. La mise en œuvre de cette méta-analyse en réseau nous a permis de montrer l'intérêt et les limites de cette méthode relativement nouvelle, source d'un nombre de publications méthodologiques et clinique de plus en plus importants. Nous avons ensuite montré, dans la méta-analyse sur données individuelles évaluant le bénéfice de la

chimiothérapie d'induction par Tax-PF, que le Tax-PF permet une amélioration significative de la survie globale, du contrôle locorégional et à distance et de la mortalité liée au cancer par rapport au schéma d'induction par PF.

Enfin, nous avons initié les actualisations de l'ensemble des méta-analyses de cancérologie ORL, dont certaines sont en phase très avancée. Elles donnent de nombreuses perspectives à cette thèse et offrent des possibilités de collaborations multidisciplinaires et internationales, tant sur les plans méthodologique, que clinique et translationnel.

## 8 RÉFÉRENCES

1. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 2:769–782, 1948
2. Pignon JP, Hill C: Meta-analyses of randomised clinical trials in oncology. *Lancet Oncol* 2:475–482, 2001
3. Dickersin K, Min YI: Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci* 703:135–146; discussion 146–148, 1993
4. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, et al: Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* 350:326–329, 1997
5. Begg CB, Berlin JA: Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 81:107–115, 1989
6. Dechartres A, Trinquart L, Boutron I, et al: Influence of trial sample size on treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ* 346:f2304, 2013
7. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al: Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 273:408–412, 1995
8. Siersma V, Als-Nielsen B, Chen W, et al: Multivariable modelling for meta-epidemiological assessment of the association between trial quality and treatment effects estimated in randomized clinical trials. *Stat Med* 26:2745–2758, 2007
9. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G: Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 340:c221, 2010
10. Stewart LA, Clarke MJ: Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. *Stat Med* 14:2057–2079, 1995
11. Stewart LA, Tierney JF: To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof* 25:76–97, 2002

- 12.** Michiels S, Le Maître A, Buyse M, et al: Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. *Lancet Oncol* 10:341–350, 2009
- 13.** Sargent DJ, Patiyl S, Yothers G, et al: End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 25:4569–4574, 2007
- 14.** Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, et al: Pooled Analysis of the Prognostic and Predictive Effects of KRAS Mutation Status and KRAS Mutation Subtype in Early-Stage Resected Non-Small-Cell Lung Cancer in Four Trials of Adjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 31:2173–81, 2013
- 15.** Albert S, Blanchard P, Pointreau Y: *Cancéroguide ORL*. Bourhis J, Calais G Eds. Paris, Editions Margaux-Orange, 2011
- 16.** Hill C, Doyon F, Mousannif A: Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire, 2009; Disponible sur [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
- 17.** Bélot A, Velten M, Grosclaude P, et al: Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice (Fra), Institut de veille sanitaire, 2008; Disponible sur [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
- 18.** Ferlay J, Shin H, Forman D, et al: GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet], 2010[cited 2013 Mar 30] Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
- 19.** Berrino F, De Angelis R, Sant M, et al: Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol* 8:773–783, 2007
- 20.** Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 63:11–30, 2013
- 21.** Doll R, Hill AB: Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors.

Br Med J 1:1399–1410, 1964

**22.** Doll R, Hill AB: Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. Br Med J 1:1460–1467 CONCL, 1964

**23.** Rothman K, Keller A: The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J Chronic Dis 25:711–716, 1972

**24.** Aupérin A, Melkane A, Luce D, et al: Epidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. La Lettre du Cancérologue 20:8–13, 2011

**25.** Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, et al: A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. Br J Cancer 85:1700–1705, 2001

**26.** Boffetta P, Tubiana M, Hill C, et al: The causes of cancer in France. Ann Oncol 20:550–555, 2009

**27.** Zeka A, Gore R, Kriebel D: Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. Cancer Causes Control 14:897–906, 2003

**28.** Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al: Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 29:4294–4301, 2011

**29.** Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al: HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. Lancet Oncol 11:781–789, 2010

**30.** Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, et al: Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? Int J Cancer 125:362–366, 2009

**31.** Lassen P: The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. Radiother Oncol 95:371–380, 2010

**32.** D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al: Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 356:1944–1956, 2007

**33.** International Union against Cancer: TNM classification of malignant tumours 7th ed. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell, 2010

- 34.** Champion GA, Piccirillo JF: The impact of computed tomography on pretherapeutic staging in patients with laryngeal cancer: demonstration of the Will Rogers' phenomenon. *Head Neck* 26:972–976, 2004
- 35.** Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, et al: Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5:v184–186, 2010
- 36.** NCCN Guidelines - Head and Neck Cancers [Internet][cited 2013 Aug 15] Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
- 37.** Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al: Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 355:949–955, 2000
- 38.** Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92:4–14, 2009
- 39.** Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 368:843–854, 2006
- 40.** Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, et al: Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002026, 2010
- 41.** Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363:24–35, 2010
- 42.** Bourhis J, Sire C, Graff P, et al: Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13:145–153, 2012
- 43.** Bourhis J, Blanchard P, Maillard E, et al: Effect of amifostine on survival among patients treated with radiotherapy: a meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 29:2590–

2597, 2011

44. Fisher DJ, Copas AJ, Tierney JF, et al: 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. *J Clin Epidemiol* 64:949–967, 2011
45. Blanchard P, Hill C, Guihenneuc-Jouyaux C, et al: Mixed treatment comparison meta-analysis of altered fractionated radiotherapy and chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Epidemiol* 64:985–992, 2011
46. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al: Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol* 100:33–40, 2011
47. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al: Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol* 31:2854–60, 2013
48. Schemper M, Smith TL: A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 17:343–346, 1996
49. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 339:1–15, 1992
50. Gray R: A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 16:1141–54, 1988
51. Simmonds MC, Higgins JPT, Stewart LA, et al: Meta-analysis of individual patient data from randomized trials: a review of methods used in practice. *Clin Trials* 2:209–217, 2005
52. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al: Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27:335–371, 1985
53. Cucherat M, Boissel J-P, Leizorovicz A: Manuel pratique de méta-analyse des essais

thérapeutiques [Internet][cited 2013 Jul 11] Available from: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/livreMA/frame.htm>

**54.** Peto R, Peto J: Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures. *Journal of the Royal Statistical Society Series A (General)* 135:185, 1972

**55.** Cochran WG: The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics* 10:101–129, 1954

**56.** Higgins JPT, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539–1558, 2002

**57.** Baujat B, Mahé C, Pignon J-P, et al: A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Stat Med* 21:2641–2652, 2002

**58.** Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311:899–909, 1995

**59.** Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 33:1449–1461, 1990

**60.** O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R: Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *CMAJ* 150:1083–1090, 1994

**61.** Song F, Loke YK, Walsh T, et al: Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 338:b1147, 2009

**62.** Song F, Altman DG, Glenny A-M, et al: Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 326:472, 2003

**63.** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al: The results of direct and indirect treatment

comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50:683–691, 1997

**64.** Song F, Harvey I, Lilford R: Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol* 61:455–463, 2008

**65.** Egger M, Smith GD, Schneider M, et al: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629–634, 1997

**66.** Thorlund K, Mills EJ: Sample size and power considerations in network meta-analysis. *Syst Rev* 1:41, 2012

**67.** Smith TC, Spiegelhalter DJ, Thomas A: Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: a comparative study. *Stat Med* 14:2685–2699, 1995

**68.** Lu G, Ades AE: Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 23:3105–3124, 2004

**69.** Haldane JB: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 20:309–311, 1956

**70.** Lu G, Ades AE: Assessing Evidence Inconsistency in Mixed Treatment Comparisons. *Journal of the American Statistical Association* 101:447–459, 2006

**71.** Michiels S, Baujat B, Mahé C, et al: Random effects survival models gave a better understanding of heterogeneity in individual patient data meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 58:238–245, 2005

**72.** Marshall EC, Spiegelhalter DJ: Identifying outliers in Bayesian hierarchical models: a simulation-based approach. *Bayesian Analysis* 2:409–444, 2007

**73.** Nixon RM, Bansback N, Brennan A: Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. *Stat Med* 26:1237–1254, 2007

**74.** Lambert PC, Sutton AJ, Abrams KR, et al: A comparison of summary patient-level

covariates in meta-regression with individual patient data meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 55:86–94, 2002

**75.** Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best NG, et al: WinBUGS User Manual: Version 1.4 [Internet], 2003 Available from: [www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/manual14.pdf](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/manual14.pdf)

**76.** The Bugs Project [Internet][cited 2013 May 21] Available from: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>

**77.** Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, et al: Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)* 64:583–639, 2002

**78.** Gelman A, Rubin DB: Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences. *Statistical Science* 7:457–472, 1992

**79.** Lambert PC, Sutton AJ, Burton PR, et al: How vague is vague? A simulation study of the impact of the use of vague prior distributions in MCMC using WinBUGS. *Stat Med* 24:2401–2428, 2005

**80.** Shapiro SS, Wilk MB: An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 52:591–611, 1965

**81.** Furness S, Glenny A-M, Worthington HV, et al: Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* CD006386, 2011

**82.** Talarico L, Chen G, Pazdur R: Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 22:4626–4631, 2004

**83.** Bleyer A: Cancer of the oral cavity and pharynx in young females: increasing incidence, role of human papilloma virus, and lack of survival improvement. *Semin Oncol* 36:451–459, 2009

**84.** Hill C, Laplanche A: [The French drink too much alcohol]. *Presse Med* 39:e158–164, 2010

- 85.** Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al: Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 23:8636–8645, 2005
- 86.** Hitt R, Grau J, Lopez-Pousa A, et al: Final results of a randomized phase III trial comparing induction chemotherapy with cisplatin/5-FU or docetaxel/cisplatin/5-FU follow by chemoradiotherapy (CRT) versus CRT alone as first-line treatment of unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). *J Clin Oncol* 27:(suppl; abstr 6009), 2009
- 87.** Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al: Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695–1704, 2007
- 88.** Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al: Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1705–1715, 2007
- 89.** Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, et al: Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol* 21:1515–1522, 2010
- 90.** Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al: Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 101:498–506, 2009
- 91.** Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JPA: Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ* 346:f2914, 2013
- 92.** Trinquart L, Abbé A, Ravaud P: Impact of reporting bias in network meta-analysis of antidepressant placebo-controlled trials. *PLoS ONE* 7:e35219, 2012
- 93.** Trinquart L, Chatellier G, Ravaud P: Adjustment for reporting bias in network meta-analysis of antidepressant trials. *BMC Med Res Methodol* 12:150, 2012
- 94.** Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et al: Head and neck cancer. *Lancet* 371:1695–1709, 2008

- 95.** Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al: Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol* 31:845–852, 2013
- 96.** Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al: Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 12:153–159, 2011
- 97.** Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al: Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol* 31:853–859, 2013
- 98.** Haddad R, O’Neill A, Rabinowits G, et al: Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:257–264, 2013
- 99.** Coen EE, Karrison T, Kocherginsky M, et al: DeCIDE : A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 30:(suppl; abstr 5500), 2012
- 100.** Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al: Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:47–56, 2006
- 101.** Donegan S, Williamson P, D’Alessandro U, et al: Assessing the consistency assumption by exploring treatment by covariate interactions in mixed treatment comparison meta-analysis: individual patient-level covariates versus aggregate trial-level covariates. *Stat Med* 31:3840–3857, 2012
- 102.** Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW, et al: Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials* 8:34, 2007

- 103.** Saramago P, Sutton AJ, Cooper NJ, et al: Mixed treatment comparisons using aggregate and individual participant level data. *Stat Med* 31:3516–3536, 2012
- 104.** Salanti G, Ades AE, Ioannidis JPA: Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 64:163–171, 2011
- 105.** Ozsahin M, Crompton NEA, Gourgou S, et al: CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 11:7426–7433, 2005
- 106.** Van Hooff SR, Leusink FKJ, Roepman P, et al: Validation of a gene expression signature for assessment of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 30:4104–4110, 2012
- 107.** Friboulet L, Olausson KA, Pignon J-P, et al: ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 368:1101–1110, 2013



## 9 ANNEXES

### Ecriture sous *WinBugs* des modèles

#### Notations :

##### Valables pour tous les modèles :

NS : nombre d'essais

NT : nombre de traitements différents

t[] : traitement expérimental essai i

b[] : traitement contrôle essai i

D[] : logHR de l'essai i

P[] : précision du logHR de l'essai i (inverse de la variance)

delta[i] : "vraie" valeur de D[i] (espérance de la loi de D), correspond à  $\delta_i$

logHRbasic[k] : logHR pour le traitement k relativement au traitement de référence (désigné identique pour tous : RT standard)

vraie[t[i],b[i]] : correspond à  $d_{t_i,b_i}$

##### effets aléatoires :

tau : précision (inverse de la variance) des effets aléatoires

var : variance (1/tau)

##### avec termes d'incohérence :

ICF[k] : termes d'incohérence

tau.icf (et var.icf) : précision (et variance) des termes d'incohérence

proba.inco : probabilité a posteriori que la variance de l'incohérence soit supérieure à la variance globale

rvicf : rapport de la variance de l'incohérence sur la variance globale

##### avec méta-régression :

vraie.mr[i] : espérance de la loi de  $\delta_i$  après prise en compte des facteurs de méta-régression

Period[i] : variable indicatrice de la période (beta1 : coefficient)

Pt[i] : variable indicatrice de l'utilisation de sel de platine (beta2 : coefficient)

## Modèle n°1 : Modèle à effets fixes

```
model{

for(i in 1:NS) {
D[i] ~ dnorm(vraie[t[i],b[i]],P[i])

delta[i] <- vraie[t[i],b[i]]          #vraie = delta : effets fixes

Drep[i] ~ dnorm(delta[i],P[i])

do[i]<-(D[i]-delta[i])*(D[i]-delta[i])*P[i]
da[i]<-(Drep[i]-delta[i])*(Drep[i]-delta[i])*P[i]
}

sdo<-sum(do[1:NS])
sda<-sum(da[1:NS])
pval<-step(sdo-sda)

#équations de cohérence, avec vraie(i,j)= - vraie(j,i)
vraie[2,1] <- logHRbasic[2]
vraie[2,3] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[3]
vraie[3,2] <- logHRbasic[3] - logHRbasic[2]
vraie[2,5] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[5]
vraie[5,2] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[2]
vraie[2,4] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[4]
vraie[4,2] <- logHRbasic[4] - logHRbasic[2]
vraie[3,1] <- logHRbasic[3]
vraie[4,1] <- logHRbasic[4]
vraie[5,1] <- logHRbasic[5]
vraie[6,1] <- logHRbasic[6]
vraie[6,5] <- logHRbasic[6] - logHRbasic[5]
vraie[5,6] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[6]

logHRbasic[1] <- 0
for(k in 2:NT){
logHRbasic[k] ~ dnorm(0,.001) # a priori pour les paramètres basiques
}

# classement des différents traitements
for (k in 1:NT) { rk[k]<- rank(logHRbasic[,k])
                 best[k]<-equals(rk[k],1)}

# Calcul des HR 2 à 2
for (c in 1:(NT-1))
  { for (k in (c+1):NT)
    { logHR[c,k] <- logHRbasic[k] - logHRbasic[c]
      log(HR[c,k]) <- logHR[c,k]
    }
  }
}
```

## Modèle n°2 : Modèle à effets aléatoires

```
model{

for(i in 1:NS) {
D[i] ~ dnorm(delta[i],P[i])

delta[i]~dnorm(vraie[t[i],b[i]],tau)          # effets aléatoires

Drep[i] ~ dnorm(delta[i],P[i])
do[i]<- (D[i]-delta[i])*(D[i]-delta[i])*P[i]
da[i]<- (Drep[i]-delta[i])*(Drep[i]-delta[i])*P[i]
}
#
sdo<-sum(do[1:NS])
sda<-sum(da[1:NS])
pval<-step(sdo-sda)

#équations de cohérence, avec vraie(i,j)= - vraie(j,i)
vraie[2,1] <- logHRbasic[2]
vraie[2,3] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[3]
vraie[3,2] <- logHRbasic[3] - logHRbasic[2]
vraie[2,5] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[5]
vraie[5,2] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[2]
vraie[2,4] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[4]
vraie[4,2] <- logHRbasic[4] - logHRbasic[2]
vraie[3,1] <- logHRbasic[3]
vraie[4,1] <- logHRbasic[4]
vraie[5,1] <- logHRbasic[5]
vraie[6,1] <- logHRbasic[6]
vraie[6,5] <- logHRbasic[6] - logHRbasic[5]
vraie[5,6] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[6]

logHRbasic[1] <- 0
for(k in 2:NT){
logHRbasic[k] ~ dnorm(0,.001)
}
# a priori pour les paramètres basiques

tau ~ dgamma(.001,.001)    # a priori sur la précision des études

var <-1/tau

# classement des différents traitements
for (k in 1:NT) { rk[k]<- rank(logHRbasic[,k])
best[k]<-equals(rk[k],1)}

# Calcul des HR 2 à 2
for (c in 1:(NT-1))
{ for (k in (c+1):NT)
{ logHR[c,k] <- logHRbasic[k] - logHRbasic[c]
log(HR[c,k]) <- logHR[c,k]
}
}
}
```

### Modèle n°3 : Modèle à effets aléatoires prenant en compte les essais multi-bras

#### PRINCIPE

on a séparé les essais à 2, 3 et 4 bras

pour les 2 bras, idem modèle n°2

pour les 3 et 4 bras, les *logHR* des bras vs la référence sont supposés

suivre une loi multi normale de moyenne les moyennes théoriques et de variance la variance globale avec  $\text{corrélation}=0.5$ . On peut donc ainsi calculer l'inverse de cette matrice de variance-covariance pour obtenir la matrice de précision que l'on inclut dans le modèle pas de différence pour les estimations des HR 2 à 2 ou du meilleur traitement

#### notations

les notations sont les mêmes que précédemment, la seule différence vient de la double indexation

premier indice : numéro de l'essai,

deuxième indice : numéro du bras de traitement (bras n°1 = bras contrôle)

MAT : nombre d'essais à plus de deux bras dans les données

```
model{

  #essais à 4 bras

  for (k in 2:na[1]) {
    D[1,k-1] ~ dnorm(delta[1,k-1],P[1,k-1])

    vraie.mat[1,k-1] <- vraie[t[1,k],t[1,1]]
  }

  delta[1,1:3] ~ dnorm(vraie.mat[1,],T.mat.4arm[,])

  #T.mat.4arm : matrice des précisions des effets aléatoires, avec
  #l'hypothèse de variances égales et avec corrélation = 0.5

  for (k in 1:3) {
    for (j in 1:3){
      T.mat.4arm[j, k]<-tau*(2*equals(j,k)-2/4)
    }
  }

  #essais à 3 bras

  for (i in 2:MAT) {
    for (k in 2:na[i]) {
      D[i,k-1] ~ dnorm(delta[i,k-1],P[i,k-1])

      vraie.mat[i,k-1] <- vraie[t[i,k],t[i,1]]
    }
    delta[i,1:(na[i]-1)] ~ dnorm(vraie.mat[i,1:(na[i]-1)],T.mat.3arm[,])
    do[i] <- sum(do.3arm[i,1:2])
    da[i] <- sum(da.3arm[i,1:2])
  }

  #T.mat.3arm : matrice des précisions des effets aléatoires (essais à 3 bras)

  for (k in 1:2) {
    for (j in 1:2){
      T.mat.3arm[j, k]<-tau*(2*equals(j,k)-2/3)
    }
  }
}
```

```

# essais à 2 bras
for (i in MAT+1:NS){
  for (k in 2:na[i]) {
    D[i,k-1] ~ dnorm(delta[i,k-1],P[i,k-1])
    delta[i,k-1] ~ dnorm(vraie[t[i,k],t[i,1]], tau)
  }
}

#équations de cohérence, avec vraie(i,j)= - vraie(j,i)
vraie[2,1] <- logHRbasic[2]
vraie[2,3] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[3]
vraie[3,2] <- logHRbasic[3] - logHRbasic[2]
vraie[2,5] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[5]
vraie[5,2] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[2]
vraie[2,4] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[4]
vraie[4,2] <- logHRbasic[4] - logHRbasic[2]
vraie[3,1] <- logHRbasic[3]
vraie[4,1] <- logHRbasic[4]
vraie[5,1] <- logHRbasic[5]
vraie[6,1] <- logHRbasic[6]
vraie[6,5] <- logHRbasic[6] - logHRbasic[5]
vraie[5,6] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[6]

logHRbasic[1]<-0
for (k in 2:NT){
  logHRbasic[k] ~ dnorm(0,.0001)      # a priori pour les paramètres basiques
}

tau~dgamma(.0001,.0001)              # a priori sur la précision des études
var <- 1/tau

# classement des différents traitements et calcul des HR 2 à 2 : idem modèles
précédents

}

```

## Modèle n°4 : Modèle à effets aléatoires avec termes d'incohérence

```
model{

for(i in 1:NS) {
D[i] ~ dnorm(delta[i],P[i])

delta[i]~dnorm(vraie[t[i],b[i]], tau)

Drep[i] ~ dnorm(delta[i],P[i])
do[i]<- (D[i]-delta[i])*(D[i]-delta[i])*P[i]
da[i]<- (Drep[i]-delta[i])*(Drep[i]-delta[i])*P[i]
}

sdo<-sum(do[1:NS])
sda<-sum(da[1:NS])
pval<-step(sdo-sda)

#équations de cohérence, avec vraie(i,j)= - vraie(j,i) et termes d'incohérence
vraie[2,1] <- logHRbasic[2]
vraie[2,3] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[3] + ICF[1]
vraie[3,2] <- logHRbasic[3] - logHRbasic[2] - ICF[1]
vraie[2,5] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[5] + ICF[2]
vraie[5,2] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[2] - ICF[2]
vraie[2,4] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[4] + ICF[3]
vraie[4,2] <- logHRbasic[4] - logHRbasic[2] - ICF[3]
vraie[3,1] <- logHRbasic[3]
vraie[4,1] <- logHRbasic[4]
vraie[5,1] <- logHRbasic[5]
vraie[6,1] <- logHRbasic[6]
vraie[6,5] <- logHRbasic[6] - logHRbasic[5] + ICF[4]
vraie[5,6] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[6] - ICF[4]

for (i in 1:ICDF){
  ICF[i] ~ dnorm(0,tau.icf)      # a priori pour les termes d'incohérence
}

logHRbasic[1] <- 0
for(k in 2:NT){
logHRbasic[k] ~ dnorm(0,.001)    # a priori pour les paramètres basiques
}

tau ~ dgamma(.001,.001)         # a priori sur la précision des études
tau.icf ~dgamma(0.001,0.001)    # a priori sur la précision de l'incohérence

var <-1/tau
var.icf <- 1/tau.icf

rvicf <- var.icf/(var+var.icf)
proba.inco <-step(var.icf - var)

# classement des différents traitements et calcul des HR 2 à 2 : idem modèles
précédents

}
```

## Modèle n°5 : Modèle à effets aléatoires avec méta-régression sur la période et l'utilisation de sel de Platine

```

model{

for(i in 1:NS) {
D[i] ~ dnorm(delta[i],P[i])

delta[i]~dnorm(vraie.mr[i],tau)    # effets aléatoires

vraie.mr[i]<- vraie[t[i],b[i]] + beta1*Period[i] + beta2*Pt[i]
      # equation de méta-régression

Drep[i] ~ dnorm(delta[i],P[i])
do[i]<- (D[i]-delta[i])*(D[i]-delta[i])*P[i]
da[i]<- (Drep[i]-delta[i])*(Drep[i]-delta[i])*P[i]
}

sdo<-sum(do[1:NS])
sda<-sum(da[1:NS])
pval<-step(sdo-sda)

#équations de cohérence, avec vraie(i,j)= - vraie(j,i)
vraie[2,1] <- logHRbasic[2]
vraie[2,3] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[3]
vraie[3,2] <- logHRbasic[3] - logHRbasic[2]
vraie[2,5] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[5]
vraie[5,2] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[2]
vraie[2,4] <- logHRbasic[2] - logHRbasic[4]
vraie[4,2] <- logHRbasic[4] - logHRbasic[2]
vraie[3,1] <- logHRbasic[3]
vraie[4,1] <- logHRbasic[4]
vraie[5,1] <- logHRbasic[5]
vraie[6,1] <- logHRbasic[6]
vraie[6,5] <- logHRbasic[6] - logHRbasic[5]
vraie[5,6] <- logHRbasic[5] - logHRbasic[6]

logHRbasic[1] <- 0
for(k in 2:NT){
logHRbasic[k] ~ dnorm(0,.001)

}
# a priori pour les paramètres basiques

tau ~ dgamma(.001,.001)    # a priori sur la précision des études

beta1 ~ dnorm(0,0.0001)    # a priori sur les coefficients de méta-régression
beta2 ~ dnorm(0,0.0001)

var <-1/tau

# classement des différents traitements et calcul des HR 2 à 2 : idem modèles
précédents

}

```