

Master Santé Publique

<http://mastersantepublique.univ-lyon1.fr>

M2 B3S : Biostatistique, Biomathématique, Bioinformatique et Santé

Responsables Pr Pascal Roy et Dr Delphine Maucort-Boulch

Descriptif du stage

Service	LYSARC - Département Statistique
Adresse	Centre Hospitalier Lyon Sud, Bâtiment CENS/ELI (Bat. 2D), 165 Chemin du grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite
Chef de service/Directeur	Jérôme PAGET
Tél	04 72 66 38 70
Fax	
Courriel	jerome.paget@lysarc.org

Responsable encadrement de l'étudiant	Aurélien Belot
Adresse	Bâtiment CENS-ELI (2D) centre hospitalier Lyon-Sud
Tél	
Fax	
courriel	aurelien.belot@lysarc.org
Adresse du lieu du stage	Bâtiment CENS-ELI (2D) centre hospitalier Lyon-Sud

CO-ENCADRANT	Loïc Chartier
Adresse	Bâtiment CENS-ELI (2D) centre hospitalier Lyon-Sud
Tél	04 27 01 27 29
Fax	
courriel	loic.chartier@lysarc.org

OBLIGATOIRE : Responsable BioStatistique	
Adresse	Loïc Chartier
Tél	Bâtiment CENS-ELI (2D) centre hospitalier Lyon-Sud
Fax	04 27 01 27 29
courriel	
Adresse du lieu du stage	loic.chartier@lysarc.org

Titre du stage	Comparaison des performances prédictives de modèles de survie
-----------------------	--

Sujet détaillé du stage	En recherche clinique, le besoin de prédire un événement d'intérêt (décès, rechute) est un enjeu central du clinicien afin de définir une stratégie optimal de soin pour chaque patient [Alba]. Pour des patients suivis à long terme chez qui l'évènement d'intérêt apparait au cours du temps, les modèles de survie sont utilisés, notamment le modèle de Cox [Steyerberg 2009]. Néanmoins l'hypothèse de taux proportionnels inhérente au modèle de Cox est dans certains cas inadaptée aux données analysées : une extension du modèle de Cox relaxant cette hypothèse [van Houwelingen & Putter Chapter 6] ainsi que d'autres types de modèle de survie pourraient être utilisés, notamment des modèles basés
--------------------------------	---

	sur des splines pour l'effet temps-dépendent des facteurs pronostiques [Charvat,], ou des modèles basés sur une structure général pour la paramétrisation du taux [Rubio]. L'objectif de ce travail est de comparer les capacités prédictives des modèles de survie évoqués, en termes de discrimination, de calibration et d'erreur de prédiction [Steyerberg 2009, 2014 ; Pfeiffer Chapitre 6 et 7 ; van Houwelingen]. Une étape de cross-validation sera utilisée pour corriger l'optimisme lié à l'utilisation des données pour l'analyse et également l'évaluation des performances. L'intérêt de prendre en compte les effets complexes des facteurs pronostiques (effets temps-dépendent et/ou non linéaire pour des variables continus tel que biomarqueurs) sera illustré. Les différents jeux de données utilisées dans ce travail seront issus d'essais cliniques conduits sur des patients atteints de Lymphome au sein du LYSARC, ainsi que les jeux de données publiques disponibles au sein du package R dynpred [van Houwelingen & Putter]. En plus des comparaisons détaillées plus haut, ces différents jeux de données permettront d'illustrer l'impact de la taille d'échantillon et du nombre d'évènement observé sur les capacités prédictives des différents modèles. Les analyses seront conduites avec le logiciel R.
--	--

Bibliographie de référence sur le sujet (Max 4 réf)	Alba, Ana Carolina, et al. "Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature." <i>Jama</i> 318.14 (2017): 1377-1384. Steyerberg, Ewout W., and Yvonne Vergouwe. "Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation." <i>European heart journal</i> 35.29 (2014): 1925-1931. Charvat, Hadrien, et al. "A multilevel excess hazard model to estimate net survival on hierarchical data allowing for non-linear and non-proportional effects of covariates." <i>Statistics in medicine</i> 35.18 (2016): 3066-3084. Rubio, Francisco J., et al. "On a general structure for hazard-based regression models: an application to population-based cancer research." <i>Statistical methods in medical research</i> 28.8 (2019): 2404-2417. Steyerberg, Ewout W. <i>Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating</i>. New York: Springer, 2009. Pfeiffer, Ruth M., and Mitchell H. Gail. <i>Absolute risk: methods and applications in clinical management and public health</i>. Chapman and Hall/CRC Press, 2017. van Houwelingen, Hans, and Hein Putter. <i>Dynamic prediction in clinical survival analysis</i>. Chapman and Hall/CRC Press, 2011.
--	--

I. Description du lieu de stage

Le lieu de stage est le LYSARC, au bâtiment CENS/ELI (Bat. 2D) à l'entrée du centre hospitalier Lyon Sud.

Le LYSARC est un groupe académique de recherche clinique coordonnant des essais cliniques dans le domaine du lymphome de phases I, II et III, des études post AMM et des registres. Tous les métiers de la recherche clinique sont présents sur le site (chefs de projets cliniques, Attachés de Recherche Cliniques, affaires réglementaires, assurance qualité, chargés de pharmacovigilance, gestionnaires de base de données, programmeurs SAS, statisticiens, responsable de l'imagerie, biologistes, ...) permettant ainsi d'avoir une vue globale de ce qui se fait dans la recherche clinique. Cette structure emploie environ 160 personnes.

Le stagiaire sera accueilli au sein du département statistique. Les deux activités principales de ce département sont la réalisation d'analyses statistiques :

- dans le cadre d'essais cliniques
- dans le cadre d'études ancillaires/corrélatives

Le statisticien travaille en étroite collaboration avec le programmeur SAS dans le cadre des essais cliniques et intervient à différents moments, depuis l'écriture du protocole à la rédaction de l'article en passant par la rédaction du plan d'analyse statistiques, le contrôle des données (blind review), l'analyse statistique et la rédaction du rapport statistique. Il participe également à différents comités (Safety Review Committee et Independent Data Monitoring Committee).

Les études ancillaires/corrélatives sont réalisées quant à elle pour répondre à des questions de recherche scientifique (nouveau facteurs pronostics, nouveau algorithme de prise en charge, caractérisation des patients en rechute...). Dans ce cadre, le statisticien travaille en étroite collaboration avec l'investigateur et réalise, après avoir trouvé la méthodologie adaptée, les analyses statistiques pour répondre à la question scientifique (identifier un cutoff, un facteur pronostic, prédictif, etc...)

II. Description de l'encadrement assurant la continuité de la formation

L'interne sera accueilli dans une équipe constituée de statisticiens et de programmeurs ayant une grande expérience dans les statistiques appliquées au lymphome. L'encadrement d'un point de vue statistique serait assuré par l'un des statisticiens de l'équipe. L'équipe est constituée de 7 statisticiens et de 4 programmeurs SAS.

III. Description des moyens mis à disposition du stagiaire

Les moyens mis à disposition du stagiaire sont :

- un parcours d'intégration présentant les différents métiers de la recherche clinique, avec une formation sur le lymphome (médicale/biologie/imagerie),
- une réunion mensuelle du département statistique,
- des réunions « projets transverses » (CDISC, assurance qualité, formation méthodologique etc...) en fonction des avancées.

Participation également possible aux commissions du LYSA organisées par thématiques autour des types histologiques de lymphome.

Un seul stagiaire de Master 2 peut être accueilli par période de 1 an en bénéficiant d'un ordinateur individuel, d'une licence SAS et AdClin (pour effectuer les analyses et les rapports statistiques), et d'un bureau.