

Une analyse biostatistique de l'effet du médicament 6-mercaptopurine sur le temps de survie d'un échantillon aléatoire de patients atteint de leucémie aigue

[A Biostatistical analysis of the effect of 6-mercaptopurine drug on the survival time of a random sample of patients suffering from acute leukemia]

Moulay El Mehdi FALLOUL

Doctorant en économie et finance appliquée,
Université Hassan II Mohammedia,
Mohammedia, Maroc

Copyright © 2015 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Our goal is to determine whether and how the drug affects the survival time, comparing the survival curves of two groups of 21 patients, the first being treated, and the second component the control group. In the 6-MP group, only 9 patients showed a relapse, while 12 others were "censored" (cure or lost sight of by the leaders of the study). In the control group all relapsed. This is achieved by using the survival model and the Kaplan Meier.

KEYWORDS: Biostatistical analysis, 6-mercaptopurine, survival time, acute leukemia.

RESUME: Notre but est de déterminer si et comment le médicament influence le temps de survie, en comparant les courbes de survie de deux groupes de 21 patients, le premier étant traité, et le second constituant le groupe de contrôle. Dans le groupe 6-MP, seuls 9 des patients ont montré une rechute, tandis que les 12 autres ont été "censurés" (guérison ou perdus de vue par les responsables de l'étude). Dans le groupe de contrôle tous ont rechuté. Cette est réalisé en utilisant le modèle de survie et l'estimateur de Kaplan Meier.

MOTS-CLEFS: analyse biostatistique, 6-mercaptopurine, temps de survie, leucémie aigue.

1 INTRODUCTION

Notre but est de déterminer si et comment le médicament influence le temps de survie, en comparant les courbes de survie de deux groupes de 21 patients, le premier étant traité, et le second constituant le groupe de contrôle. Dans le groupe 6-MP, seuls 9 des patients ont montré une rechute, tandis que les 12 autres ont été "censurés" (guérison ou perdus de vue par les responsables de l'étude). Dans le groupe de contrôle tous ont rechuté. Cette est réalisé en utilisant le modèle de survie et l'estimateur de Kaplan Meier [1].

2 FONCTION DE SURVIE ET LA FONCTION DE HASARD

Cette section traite de la modélisation biostatistique et l'analyse des données qui ont comme principal point le temps jusqu'à ce qu'un événement se produit. Ces événements sont génériquement appelés échecs si l'événement, par exemple, est peut-être l'exécution d'une tâche dans une expérience d'apprentissage en psychologie ou un changement de résidence et

aussi bien dans une étude démographique. Les principaux domaines d'application sont les études médicales sur les maladies chroniques et les essais de la vie industrielle.

Nous supposons que les observations sont disponibles sur le temps de pannes indépendantes de n individus. On suppose T être la variable aléatoire non négative, qui représente l'heure de la défaillance d'un individu arbitraire. Nous supposons que la distribution de probabilité de T est décrite par une fonction de densité $f(t)$ [2]. Nous allons présenter la fonction de survie $S(t)$ et la fonction de hasard $\lambda(t)$ qui caractérisent la distribution des T . La fonction de survie $S(t)$ est défini par

$$S(t) = P(T \geq t) \quad (1)$$

Et elle est égal à $1 - F(t)$, où $F(t)$ est la fonction de distribution cumulative de T . ($P(X = t) = 0$ pour chaque numéro t dans le cas d'une fonction de densité). Puisque la fonction de distribution cumulative $F(t)$ spécifie la répartition des T , la distribution de T ainsi spécifiée par la fonction de survie.

La fonction de hasard $\lambda(t)$ spécifie le taux instantané de défaillance $T = t$ conditionnelle à la survie à temps t et est défini par la limite pour $\delta \downarrow 0$ le rapport suivant :

$$\frac{P(t \leq T < t + \delta | T \geq t)}{\delta} = \frac{P(t \leq T < t + \delta)}{P(T \geq t) \times \delta} = \frac{S(t) - S(t + \delta)}{\delta} \times \frac{1}{S(t)} \quad (2)$$

Prenant cette limite, nous obtenons

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (3)$$

La dérivée de la fonction de survie $S(t)$ est égal à $-f(t)$. La distribution des T est spécifiée par sa fonction de risque aussi bien parce que la fonction de survie est déterminée par la fonction de risque :

$$\frac{d}{dt} \ln(S(t)) = -\frac{f(t)}{S(t)} = -\lambda(t) \quad (4)$$

$$\ln(S(t)) = -\int_0^t \lambda(u) du \quad (S(0) = 1) \quad (5)$$

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda(u) du\right) \quad (6)$$

- Les Distributions pour les taux d'échec

Dans cette section, nous présentons un certain nombre de modèles pour la distribution de T .

Le paramètre **distribution exponentielle** est obtenue pour T en considérant la fonction de hasard comme constante :

$$\lambda(t) = \lambda \text{ (with } \lambda > 0), \text{ (avec } \lambda > 0), \text{ d'où}$$

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t \lambda du\right) = \exp(-\lambda t) \quad (7)$$

$$F(t) = 1 - \exp(-\lambda t) \text{ et } f(t) = \lambda \exp(-\lambda t)$$

Donc, pour la distribution exponentielle, le taux de défaillance instantanée est indépendant de t pour que la chance conditionnelle d'échec ne dépend pas de combien de temps la personne a dû passer en jugement. C'est dénommé la propriété exponentielles de la distribution exponentielle. Une vérification empirique de la distribution exponentielle pour un ensemble de données de survie est fournie en traçant le logarithme de l'estimation de fonction de survie par rapport à t .

Une importante généralisation de la distribution exponentielle permet une dépendance de la puissance de la fonction de hasard. Cela donne le paramètre deux distribution de Weibull avec fonction de hasard [3].

$$\lambda(t) = \lambda p (\lambda t)^{p-1} = p \lambda^p \times t^{p-1}. \quad (8)$$

Cette fonction de hasard est monotone décroissante pour $p < 1$, est monotone croissante pour $p > 1$ et réduit à une constante si $p = 1$. Pour la distribution de Weibull, nous obtenons

$$S(t) = \exp\left(-\int_0^t p \lambda^p u^{p-1} du\right) = \exp(-(\lambda t)^p) \quad (9)$$

$$\ln(-\ln(S(t))) = p(\ln(t) + \ln(\lambda)) \quad (10)$$

Une vérification empirique pour la distribution de Weibull est fournie par l'estimation de $\ln(-\ln(S(t)))$ par rapport à $\ln(t)$. Elle devrait donner environ une ligne droite.

En général, la distribution d'un temps de panne ou de survie est oblique. Les distributions peuvent être modélées au moyen d'une distribution log-normale ou une distribution gamma aussi bien [4]. Si T a une distribution log-normale, alors cela signifie que $Y = \ln(T)$ a une distribution normale, décrite par une espérance μ et une variance σ^2 . La distribution gamma peut être considérée comme une autre généralisation de la distribution exponentielle, sa fonction de densité est

$$f(t) = \frac{\lambda(\lambda t)^{\alpha-1} e^{-\lambda t}}{\Gamma(\alpha)}, \quad (11)$$

Où $\Gamma(k)$ est la fonction gamma bien connus :

$$\Gamma(\alpha) = \int_0^{\infty} x^{\alpha-1} \exp(-x) dx \quad (0 < \alpha < \infty). \quad (12)$$

Pour $\alpha = 1$ la densité (11) se réduit à la densité de la distribution exponentielle, on déduit, $\Gamma(1) = 1$.

3 ESTIMATEUR DE KAPLAN MEIER

3.1 ESTIMATION DE LA FONCTION DE SURVIE

-Approche paramétrique

Supposons que t_1, t_2, \dots, t_n sont les cas temps correspondant aux indicateurs de censure w_1, w_2, \dots, w_n ($w_i = 1$, mort ; $w_i = 0$, censure). Alors la fonction de vraisemblance est

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n [f(t_i)]^{w_i} [S(t_i)]^{-w_i} = \prod_{i=1}^n \left[\frac{f(t_i)}{S(t_i)} \right]^{w_i} S(t_i)$$

$$= \prod_{i=1}^n [\lambda(t_i)]^{w_i} S(t_i)$$

Comme

$$w_i = 1 \Rightarrow [f(t_i)]^{w_i} [S(t_i)]^{-w_i} = f(t_i)$$

$$w_i = 0 \Rightarrow [f(t_i)]^{w_i} [S(t_i)]^{-w_i} = S(t_i) = P(T \geq t_i)$$

Où $\lambda(t)$, $S(t)$ dépend de certains paramètres θ . Ensuite, l'estimation du paramètre $\hat{\theta}$ peuvent être obtenues en résolvant $\frac{\partial L(\hat{\theta})}{\partial \theta} = 0$. Puis, $\hat{\lambda}(t)$ et $\hat{S}(t)$ peut être obtenue en évaluant θ à $\hat{\theta}$.

-Approche non paramétrique

On suppose $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(m)}$ avoir des *temps de mort*. Le nombre de personnes vivant juste avant le temps $t_{(j)}$, y compris ceux qui sont sur le point de mourir en ce moment, sera noté n_j , pour $j = 1, 2, \dots, m$, et d_j noterons le nombre de personnes qui meurent en ce moment. Ainsi, on obtient le tableau suivant [5] :

$t_{(1)}$	$t_{(2)}$...	$t_{(m)}$
n_1	n_2	...	n_m
d_1	d_2	...	d_m

Puis, pour $t_{(k)} \leq t < t_{(k+1)}$,

$$\hat{S}(t) = \prod_{j=1}^k \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right)$$

$$= \left(\frac{n_1 - d_1}{n_1} \right) \left(\frac{n_2 - d_2}{n_2} \right) \dots \left(\frac{n_k - d_k}{n_k} \right)$$

$$= \left(1 - \frac{d_1}{n_1} \right) \left(1 - \frac{d_2}{n_2} \right) \dots \left(1 - \frac{d_k}{n_k} \right)$$

$$\approx [1 - \hat{\lambda}(t_1)] [1 - \hat{\lambda}(t_2)] \dots [1 - \hat{\lambda}(t_k)]$$

$\hat{S}(t)$ est appelé l'estimateur de Kaplan-Meier

Intuitivement, si T est une variable aléatoire discrète prenant les valeurs $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots$ avec la fonction de probabilité associée

$$P(T = t_{(i)}), i = 1, 2, \dots,$$

puis

$$\lambda(t_{(i)}) = P(T = t_{(i)} | T \geq t_{(i)}) = \frac{f(t_{(i)})}{S(t_{(i)})}.$$

Puis, pour $t_{(k)} < t < t_{(k+1)}$,



$$\begin{aligned} S(t) &= P(T \geq t) = P(T \geq t_{(k+1)}) \\ &= \frac{P(T \geq t_{(2)})}{P(T \geq t_{(1)})} \cdot \frac{P(T \geq t_{(3)})}{P(T \geq t_{(2)})} \cdots \frac{P(T \geq t_{(k+1)})}{P(T \geq t_{(k)})} \\ &= \left[\frac{P(T \geq t_{(1)}) - P(T = t_{(1)})}{P(T \geq t_{(1)})} \right] \cdots \left[\frac{P(T \geq t_{(k)}) - P(T = t_{(k)})}{P(T \geq t_{(k)})} \right] \\ &= \left[1 - \frac{P(T = t_{(1)})}{P(T \geq t_{(1)})} \right] \left[1 - \frac{P(T = t_{(2)})}{P(T \geq t_{(2)})} \right] \cdots \left[1 - \frac{P(T = t_{(k)})}{P(T \geq t_{(k)})} \right] \\ &= [1 - \lambda(t_{(1)})][1 - \lambda(t_{(2)})] \cdots [1 - \lambda(t_{(k)})] \end{aligned}$$

Puisque $P(T \geq t_{(1)}) = 1$

4 DÉFINITIONS MÉDICALES

L'Azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (6-MP) (Purinéthol®) sont des médicaments qui freinent l'immunité, qui est à certains égards "emballée" dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ils appartiennent donc à la classe des immunosuppresseurs (ou immunodépresseurs). Ils sont actifs dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et sont habituellement réservés aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, association au Rémicade®...). Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose de corticodépendance initiale) est obtenue dans 50 à 70 % des cas. La réponse à ces médicaments est souvent lente : elle prend en moyenne 3 mois, parfois davantage ; ce ne sont donc pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente [6].

La leucémie aiguë est un stade de la maladie de la leucémie, cancer du sang. Les leucémies aiguës constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Elles nécessitent d'effectuer, en parallèle et très rapidement, la recherche et la prise en charge de complications ainsi que l'identification de la maladie en vue d'adapter le traitement au patient et au type de leucémie. Ce sont des maladies qui engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées.

Dans la majorité des cas, les leucémies aiguës n'ont pas de cause connue et surviennent chez des sujets jusque-là en bonne santé. Certains facteurs de risque sont néanmoins identifiés : l'exposition à des rayonnements ionisants ou à certains produits chimiques (en particulier benzènes et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques), les antécédents de

chimiothérapie (notamment par les alkylants, les inhibiteurs de topo-isomérase II, les antimétabolites), certaines anomalies génétiques (dont la trisomie 21) et des maladies hématologiques préexistantes (telles que notamment les syndromes myélodysplasiques et les néoplasies myéloprolifératives) [7].

5 DONNÉES ET RÉSULTATS

Les données proviennent de [Gehan E.A. (1965). A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*, 52, pp 203223] et correspondent à un test clinique randomisé pour l'étude de l'effet de la 6-mercaptopurine sur le temps de rémission (en semaines) de patients atteints de leucémie aiguë.

Notre but est de déterminer si et comment le médicament influence le temps de survie, en comparant les courbes de survie de deux groupes de 21 patients, le premier étant traité, et le second constituant le groupe de contrôle. Dans le groupe 6-MP, seuls 9 des patients ont montré une rechute, tandis que les 12 autres ont été "censurés" (guérison ou perdus de vue par les responsables de l'étude). Dans le groupe de contrôle tous ont rechuté.

Tableau 1. Case processing Summary

Traitement	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N :	Pourcentage :
Control	21	21	0	,0%
Drug 6-M	21	9	12	57,1%
Global	42	30	12	28,6%

Tableau 2. Tableau de survie

Table de survie

Traitement	Heure	du répondant	Proportion de survivants cumulée à la période		Nombre d'événements cumulés	Nombre d'observations restantes	
			Estimation	Erreur std.			
Control	1	1,000	1	.	1	20	
	2	1,000	1	,905	,084	2	19
	3	2,000	1	.	.	3	18
	4	2,000	1	,810	,086	4	17
	5	3,000	1	,762	,093	5	16
	6	4,000	1	.	.	6	15
	7	4,000	1	,667	,103	7	14
	8	5,000	1	.	.	8	13
	9	5,000	1	,571	,108	9	12
	10	8,000	1	.	.	10	11
	11	8,000	1	.	.	11	10
	12	8,000	1	.	.	12	9
	13	8,000	1	,381	,106	13	8
	14	11,000	1	.	.	14	7
	15	11,000	1	,288	,099	15	6
	16	12,000	1	.	.	16	5
	17	12,000	1	,190	,086	17	4
	18	15,000	1	,143	,076	18	3
	19	17,000	1	,095	,064	19	2
	20	22,000	1	,048	,046	20	1
	21	23,000	1	,000	,000	21	0

Tableau de survie (suite)

Drug 6-M	1	6,000	1	.	.	1	20
	2	6,000	1	.	.	2	19
	3	6,000	1	,857	,076	3	18
	4	6,000	0	.	.	3	17
	5	7,000	1	,807	,087	4	16
	6	9,000	0	.	.	4	15
	7	10,000	1	,753	,098	5	14
	8	10,000	0	.	.	5	13
	9	11,000	0	.	.	5	12
	10	13,000	1	,690	,107	6	11
	11	16,000	1	,627	,114	7	10
	12	17,000	0	.	.	7	9
	13	19,000	0	.	.	7	8
	14	20,000	0	.	.	7	7
	15	22,000	1	,538	,128	8	6
	16	23,000	1	,448	,135	9	5
	17	25,000	0	.	.	9	4
	18	32,000	0	.	.	9	3
	19	32,000	0	.	.	9	2
	20	34,000	0	.	.	9	1
	21	35,000	0	.	.	9	0

Le tableau suivant montre que le temps de survie moyen est beaucoup plus faible que pour le groupe 6-MP (8.667 contre 23.287). Même constat pour le temps médian, en effet le temps de survie médian est beaucoup plus faible pour le groupe 6-MP (8000 contre 23000).

Tableau 3. La moyenne et la médiane (pour le temps de survie)

Traiteme nt	Moyenne ^a				Médiane			
	Estimation	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %		Estimation	Erreur std.	Intervalle de confiance à 95 %	
			Limite inférieure	Limite supérieure			Limite inférieure	Limite supérieure
Control	8,667	1,411	5,900	11,433	8,000	1,669	4,729	11,271
Drug 6-M	23,287	2,827	17,746	28,829	23,000	5,255	12,699	33,301
Global	15,339	1,860	11,693	18,985	12,000	1,717	8,636	15,364

a. L'estimation est limitée au délai de survie le plus long en cas de censure.

Le tableau suivant montre Les résultats de la comparaison des deux groupes basée sur les tests (log-rank, Wilcoxon, Tarone-Ware) permettent de conclure que la différence entre les deux groupes est significative.

Tableau 4. Tests de Log Rank, Breslow et Tarone-Ware

	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,793	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	13,458	1	,000
Tarone-Ware	15,124	1	,000

Test d'égalité des distributions de survie pour les différents niveaux

La figure suivante représente la comparaison entre les deux courbes de survie qui permet de conclure que le médicament a un impact positif significatif sur le temps de survie des patients.

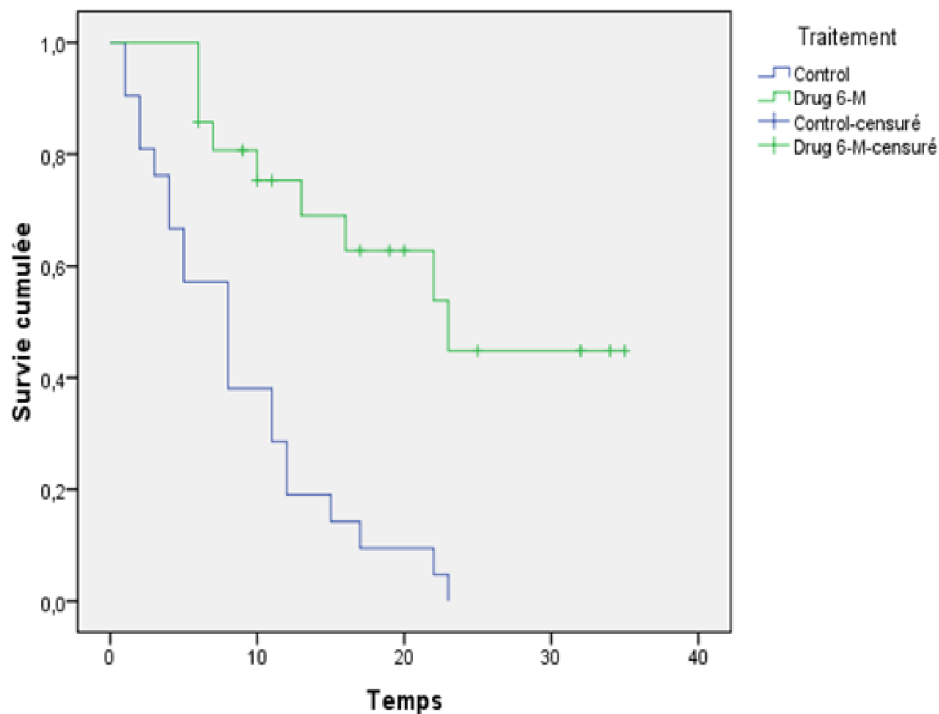


Fig. 1. Les fonctions de survie

6 CONCLUSION

Le médicament 6-mercaptopurine a un impact positif significatif sur le temps de survie des patients.

REFERENCES

- [1] El Kaplan, P Meier, "Nonparametric estimation from incomplete observations", Journal of the American Statistical Association. 1958; 53:457–81.
- [2] DG Altman, "Practical statistics for medical research", New York: Chapman & Hall/CRC; 1991. pp. 365–396.
- [3] AR Feinstein, "The architecture of clinical research". Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1985. Clinical Epidemiology; pp. 226–227.pp. 335pp. 343–346.

- [4] CI Henschke, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. "Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening", NEJM. 2006;355: 1763–71.
- [5] RE Carter, P Huang, "Cautionary note regarding the use of CIs obtained from Kaplan-Meier survival curves", J Clin Oncol. 2009;27:174–75.
- [6] Association François Aupetit, "L'azathoprine et la 6-mercaptopurine", 1999. [Online] Available: <http://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/01/c2cf1e67a3717f977b529cdafc9a277883916424.pdf>
- [7] Haute autorité de santé, "Leucémies aiguës de l'adulte", 2011,[Online] Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201102/ald_30_gm_endometre_inca_has_web.pdf