

Statistiques et Santé

Une relation tumultueuse

JC Thalabard ^a ^b ^c

^aUniversité Paris Descartes, ^bMAP5 UMR CNRS 8145, ^cHôtel-Dieu, APHP

26 novembre 2007

New England J. Medicine, 2000, **342**, 42 – 49

- Editorial : looking back on the millennium in medicine
 - Développement de l'anatomie humaine et de la physiologie
 - Découverte des cellules et de leurs sous- structures
 - Développement de la chimie du vivant
 - **Application des Statistiques à la Médecine**
 - Développement de l'Anesthésie
 - Découverte des liens microbes/ maladies
 - Elucidation de l'hérédité et de la génétique
 - Connaissance du système immunitaire
 - Développement de l'imagerie
 - Découverte des agents antimicrobiens
 - Développement de la pharmacothérapie moléculaire

M Foucault : Naissance de la clinique

■ Du symptôme au signe quantifiable

A l'époque de Laplace..., la médecine découvre que l'incertitude peut être traitée analytiquement... Ainsi ce concept confus et négatif, qui tenait son sens d'une opposition traditionnelle à la connaissance mathématique, va pouvoir se retourner en un concept positif, offert à la pénétration d'une technique propre au calcul

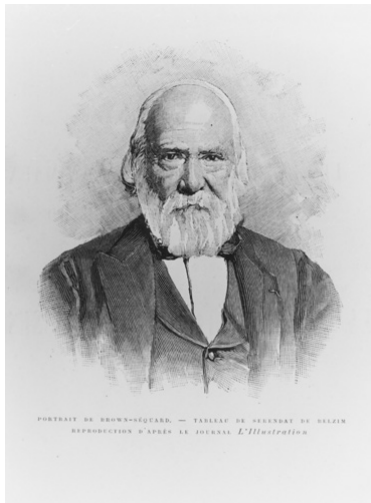
Dans l'ombre, et sous un vocabulaire approché, des notions circulent, où on peut reconnaître le calcul d'erreur, l'écart, les limites, la valeur de la moyenne. Toutes indiquent que la visibilité du champ médical prend une structure statistique et que la médecine se donne pour champ perceptif non plus un jardin d'espèces mais un domaine d'événements

■ Les tables de contingence

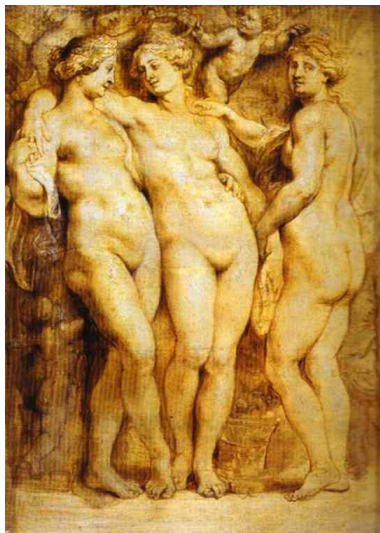
C Bernard : La médecine expérimentale

- Une critique sévère d'une approche purement statistiques des liens causaux
 - Un contexte scientifique : Quetelet et les *lois de la nature*
 - Quelques accents bayésiens
- L'approche raisonnée de la causalité
 - Une stratégie : le raisonnement hypothético- déductif
 - Le choix du terrain : le système isolé, contrôlé comme outil de connaissance
 - Des armes affûtées : l'expérimentation comparative, prélude aux plans expérimentaux, ECR
 - Nota : une gestion singulière des données répétées

Figures et Postures



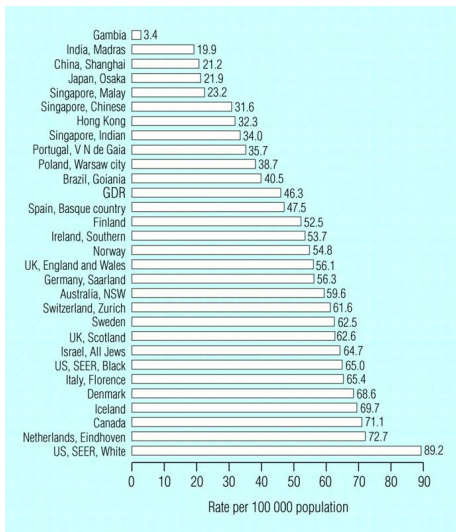
Le sein et ses pathologies



Le sein et ses pathologies

- Une pathologie très ancienne retrouvée vers 3000 BC
- Description par Hippocrate
- Ramazzani, B (1705) : fréquence élevée chez les nonnes
- Actuellement le cancer de la femme le plus fréquent dans pays industrialisés

Le sein et ses pathologies



La Ménopause, un état physiologique de déficit hormonal

- Gardanne (1821) introduction terme Ménopause
- Tilt (1857) *The Change in Life in Health and Disease*
 - Premières statistiques sur échantillon 500 femmes
 - Traitements proposés
 - Saignées, laudanum, opium, purgatifs, bains, sels
 - Musique et activités caritatives
- Reed (1904) Approche endocrinologique. Rôle des ovaires - Essor de l'organothérapie (Brown- Sequard) - Jus filtré d'ovaires de cochon d'Inde
- Starling (1905) Notion d'hormone comme messenger chimique
- 1920 : isolement Oestrogène & Progestérone en forme cristalline

La Ménopause, un état médicalisé

- A. Scull & D Favreau. Médecine de la folie ou folie des médecins. Controverse à propos de la chirurgie sexuelle au 19ième siècle
- JP Gaudillière (2004) Genesis and development of a biomedical object : styles of thought, styles of work and the history of the sex steroids. Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci., 35, 525- 543
- I Löwy & G Weisz (2004) French hormones : Medical Gynecology and the Use of Progestogens in France
- Histoire du DES : 1946-1981
- Histoire de la CO : 1963-

Traitements par Hormones de synthèse : une histoire agitée

- 1946 : supplémentation DES dans MAP
- 1953 : Essai randomisé négatif 840 DES versus 806 témoins
- 1970 : 7 adénocarcinomes vaginaux chez jeunes filles
- 1971 : Mise en évidence lien avec DES in utero
Mise en place d'un registre aux USA. Interdiction DES
- 1974 : France. Déclaration de cas Adénose , Adénocarcinome vaginaux
- 1976 : Modification du Vidal
- 1977 : Anomalies utérines
- 1981 : Infécondité I
80000 femmes/ 80000 hommes exposés

THM : l'impact mammaire minimisé

- Une forte demande orchestrée : Wilson & Wilson *Feminine for ever, the Estrogen Elixir* (ES Watkins)
- Un savoir convergent établi en parallèle
 - Hormono- dépendance clinique
 - Hormono- dépendance épidémiologique

Le paradigme du cancer hormono- dépendant

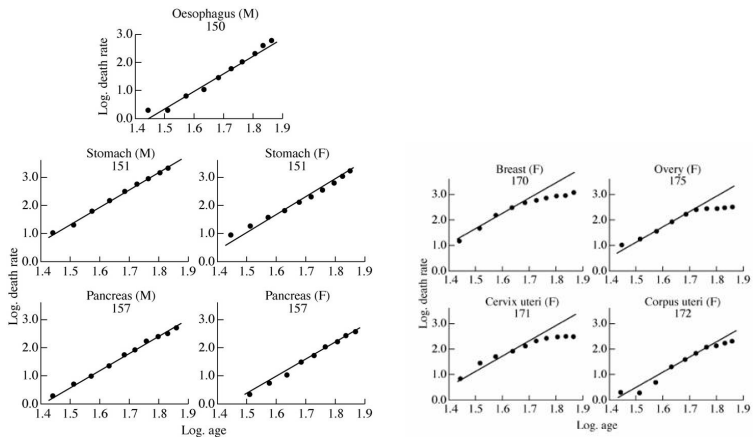
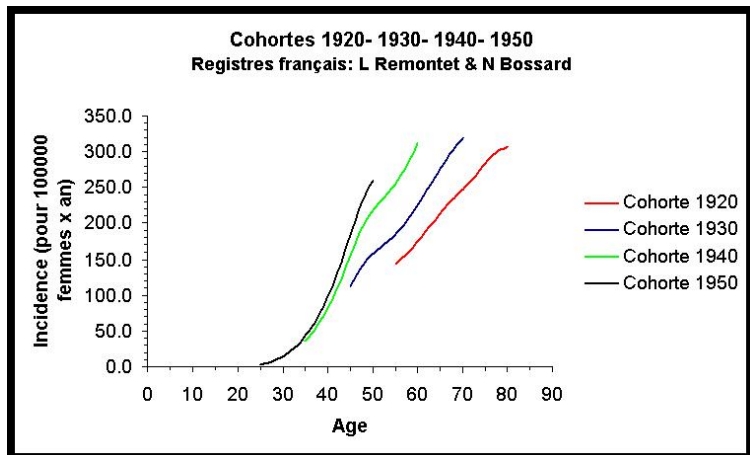
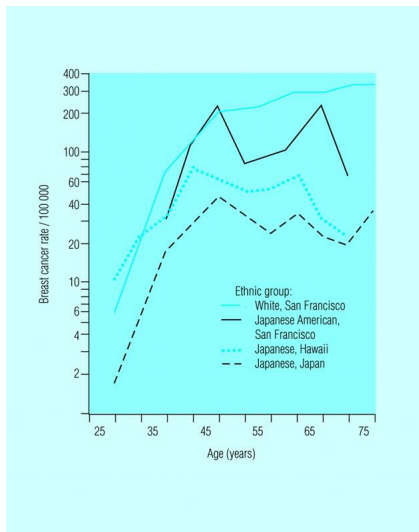


FIG.: Armitage & Doll, 1954 : Age x Mortalité (log-log)

Données Francim



Hypothèses environnementales : effets des migrations



Facteurs de risque du cancer du sein

- Des facteurs de risque bien établis
 - Facteurs liés à la vie reproductive (PR, Grossesses, Ménopause, Allaitement)
 - Antécédents familiaux
 - Antécédents personnels mammaires
 - Importance de marqueurs : biopsies antérieures, résultats anatomo- pathologiques (Dupont & Page), densité mammaire
- Des facteurs encore discutés
 - Exposition hormonales exogènes, médicamenteuses ou autres
 - Nutrition
 - Exposition *in utero*

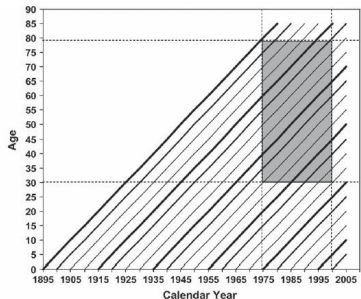
Effet du THM sur le risque de cancer du sein

- Un lien causal vraisemblable selon critères B Hill (Colditz, JNCI, 1998)
 - Cohérence des études
 - Méta-analyse Oxford CGHFBC (1997)
 - Effet Ménopause naturelle vs artificielle et âge
 - Effets durée utilisation & persistance effet
- Questions débattues
 - Nature des tumeurs sous THM ?
 - Effet types THM et régimes d'administration ?

Modélisation Cancérogénèse mammaire

- Modèles multi-étapes dérivés du modèle d'Armitage & Doll à 6 étapes
- Pike (Nature, 1983) Prise en compte de l'*âge du tissu mammaire* dans évaluation risque
- Moolgavkar(1988) : Modèles stochastiques à 2 étapes de croissance à support biologique
- Zhang, X. & Simon, R. (2005). Estimation du nombre de changements génomiques dans le cancer du sein

CISNET Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (<http://cisnet.cancer.gov>)



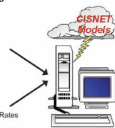
Box represents women aged 30-79 in 1975-2000. Diagonal lines represent birth cohorts.

➤ Population Inputs (Common to all models)

- Dissemination of Adjuvant Therapy
- Dissemination of Mammography
- Change in Background Risk
- Mortality from Other Causes
- Breast cancer incidence, prevalence, survival, stage distribution, and mortality in 1975

➤ Model Specific Inputs and Assumptions

- Efficacy of Treatment (Tumor Growth Rates and Metastatic Spread)
- Operating Characteristics of Screening (e.g., Sensitivity, Lead Time, Overdiagnosis)
- Post Diagnosis Survival by Tumor Characteristics

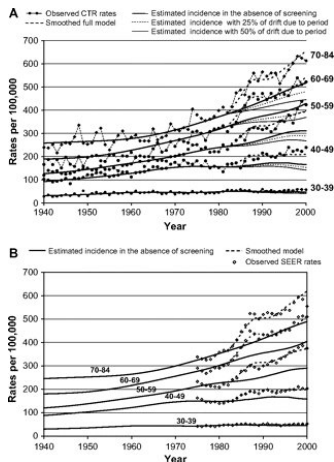


➤ Predicted Incidence

➤ Predicted Mortality

- For
- Background Risk
 - Treatment and Background
 - Screening and Background
 - Treatment, Screening and Background

Holford, JNCI 2006 : Modélisation impact dépistage



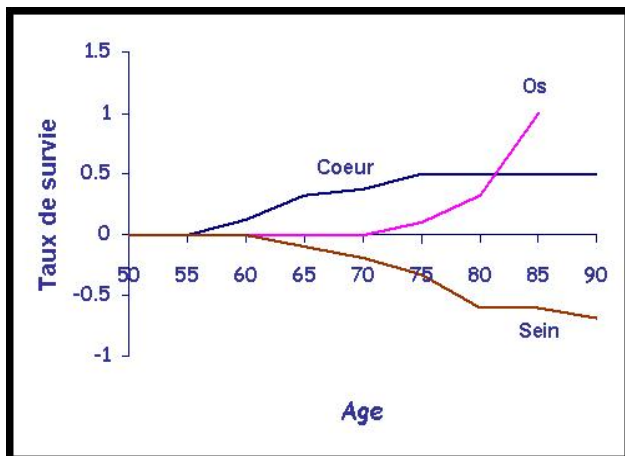
Modèles de prédiction du risque individuel

- Le difficile passage du collectif au singulier : Comment estimer le risque individuel de cancer du sein ?
- Irruption des tests de prédisposition génétique
- Les modèles reposant sur les facteurs de risque
 - Modèle de Gail [JNCI, 1989, 81, 1879-1886]
 - Modèle de Claus (CASH study)
 - Modèles de Ottman et al [Lancet, 1983, 556-558], Anderson et al [Cancer, 1985, 56, 383-387]
- Nécessité d'une double validation statistique/ clinique

Modélisation Risques- bénéfiques : approches markoviennes

- Effets favorables osseux
- Effets supposés favorables CV
- Effets supposés favorables neurologiques
- Effets délétères mammaires

Modélisation Risques- bénéfiques : approches markoviennes



Cancer du sein et ovariectomie

Clarke, MJ *BMJ*, 1998, **317**, 1246- 1248

- 1889 : 1^{ière} observation clinique connue rôle favorable ovariectomie (Schinzinger)
- 1896 : 1^{ière} publication (Beatson, Lancet)
- 1900-1940 : séries de cas/ irruption radiothérapie
- 1948 : 1^{ier} essai randomisé
- 1983 : Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group
- 1992 : 1^{ière} revue complète
- 1996 : 2^{nde} revue (Lancet)
- 1998 : **Cochrane Review**
- 2000 : Revue EBCTCG

D Fisher & NSABP

- D. Fischer : chirurgien habitué au travail de laboratoire
- Mise en place d'un puissant outil d'expérimentation sur le vivant **NSABP** : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
Collaboration de plus de 100 services ; Plusieurs douzaines ECR menés ; Randomisation de plus de 50000 patients
- Tests progressifs d'idées nouvelles dans progression processus cancéreux

D Fisher & NSABP

- Essais pivots successifs
 - (Tumorectomie + curage) vs Mammectomie totale
 - Place de la chimiothérapie adjuvante
 - Anti- Oestrogènes et prévention de la récidence
- Une controverse terrible : les risques méthodologiques des larges essais (J Peto)
- Une lourdeur administrative accrue
- Mais une conviction intacte

Properly conducted randomized trials, one of the most important innovations of the 20th century, have been most important in that regard

Dépister pour guérir

- 1985 Laszlo Tabar (Lancet) : enquête des 2 comtés suédois
 - " Le dépistage organisé permettrait de réduire de 25 à 30 % la mortalité par ce type de tumeur"
- 2003 Per- Henrik Zahl, statisticien : comparaison avec les données officielles
 - Omission de décès
 - Données jusqu'à fin 1984 connues uniquement 1986 (Données cancer du sein en 1987)
 - Inexactitudes sur 10% des données
- Méta- analyse Cochrane : uniquement 2 essais retenus. Faible impact sur mortalité.
- *Cancer du sein : les illusions du dépistage* (La recherche, 01/03/2006)

Dépister pour guérir à quel prix ?

- Evolution de l'incidence du cancer du sein en France
 - France 1980- 2000 : incidence x 1.6
 - Artefact lié à la diffusion des appareils et des examens ?
 - Effet dépistage propre ?
 - Hausse vraie ?
 - Données anatomo- pathologiques : formes plus précoces, ER+
 - Chez femmes 40-50 ans, données autopsiques : 30% formes *in situ* vs 1% vraies tumeurs
 - Analyse rétrospective US devenir femmes avec lésion *in situ* : 25% TI à 10 ans
- *Questions nouvelles : faut-il tout traiter ? Faut-il moins traiter ?*

Whither Scientific Deliberation in Health Policy Recommendations ?

Alice in the Wonderland of Breast-Cancer Screening

SW Fletcher

"Let the jury consider their verdict," the King said, for about the twentieth time that day

"No, no" said the Queen. "Sentence first, verdict afterwards."

"Stuff and nonsense!" said Alice loudly. "The idea of having the sentence first"

"Hold your tongue!" said the Queen, turning purple

"I won't" said Alice

"Off with her head" the Queen shouted at the top of her voice

(Lewis Carroll, Alice's Adventures in Wonderland)

NSABP-P1 : Anti-Oestrogènes et prévention I du cancer du sein

- Un essai portant prévu sur plus de 15000 femmes
- Critères Inclusion : RR individuel selon modèle de Gail ≥ 1.66
- Interruption 2 ans liée à enquête NCI
- Résultats : Après 5 ans, 50% réduction cancer du sein toutes formes dans bras traité
- Principe chimio-prévention démontré mais effets II (Veines, Yeux, Endomètre)
Autres essais projetés avec molécules moins toxiques

1998- 2004 : déconstruction du THM

- 1998 : HERS I & II (1380 vs 1383 femmes)
- WHI
 - 2002 : Résultats bras EST+ Pg versus Placebo (8506 vs 8102)
 - 2004 : Résultats bras EST versus Placebo (5310 vs 5429)
- One Million Study

1998- 2004 : déconstruction du THM

- Effets défavorables CV, notamment sur le risque AVC (Wassertheil-Smoller et al., 2003)
- Effets défavorables neurologiques
- Effets délétères mammaires confirmés (Rapp et al., 2003 ; Shumaker et al., 2003)
- Effet potentiellement protecteur colique

Conséquences

- Théoriques : les discordances ECR/ Epidémiologie analytique. Healthy Worker Effect ?
- Autorités de santé : limitations des prescriptions
- Baisse THM, variable selon l'âge et pays
- Discussion 'impact de cette tendance sur incidence annuelle
 - Effets selon types de tumeurs détectées ?
 - Effets différentiels selon les molécules ? (E3N, Esther)
 - Des nouvelles hypothèses : importance du timing ? (Siegfried, Science, 2007)

Impact de la diminution du THM ?

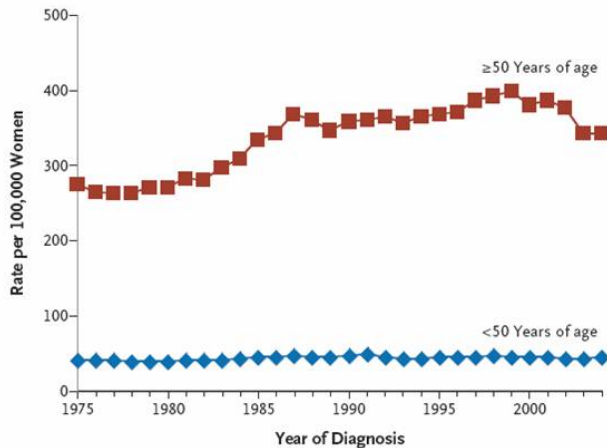


FIG.: Ravdin, NEJM, 2006

Éléments de conclusion et perspectives

- Help me ! I have theses terrible hot flashes !
 - 2000 BC Here, eat this root !
 - 1000 AC That root is heathen. Here, say this prayer !
 - 1850 AC That prayer is superstitious. Here, drink this potion !
 - 1920 AC That potion is snake oil. Here, swallow this tonic elixir !
 - 1965 AC That elixir is ineffective. Here, take this pill !
 - 2007 AC That pill is artificial. Here, eat this root !

Statistiques et pathologie mammaire

martine

peut-elle prendre des hormones?

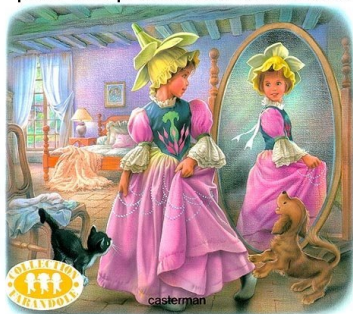


FIG.: Traiter ou non ?

Aalen, O.O. & Frigessi, A. (2007). What can statistics contribute to a causal understanding? *Scand. J. of Statistics*, **34**, 155- 168

- Any statistician working in medical research, which is probably the largest single area of application of statistics, will have noticed that the interest in statistics in this field is to a large extent due to the belief that statistics can help in proving causality
- Opposition causalité expérimentale vs causalité mécanistique
 - Approche classique (Pearson, Fisher) : Abandon au profit **Association**
 - Raisonnement médical basé sur des connaissances physio-pathologiques

Aalen, O.O. & Frigessi, A. (2007). What can statistics contribute to a causal understanding? *Scand. J. of Statistics*, **34**, 155- 168

- Approches intégrées (cf. biologie systémique)
 - Nécessité conceptuelle
 - Nécessité pratique : masses d'information (***omiques diverses**)
- Importance incorporation explicite du temps
 - Les différentes échelles de temps du vivant
 - Covariables dépendantes du temps : interprétation pas toujours aisée par méthodes classiques (Cox)
 - Point de vue de coprocessus et formulation (co-)variationnelle locale

Invitation <http://www.statfav.org>

- Proposition : Echanges informels sur développement statistiques & santé en Afrique francophone
- Date : Mardi 27/11/2007 08 :30
- Lieu : Amphitéâtre Florent Coste, CHU Cochin