

MASTER SANTE PUBLIQUE

INSERM U 738

**METHODOLOGIE ET STATISTIQUES
EN RECHERCHE BIOMEDICALE**

**MODELES ET METHODES D'EVALUATION THERAPEUTIQUES
DES MALADIES CHRONIQUES**

UNIVERSITE PARIS 11

UFR DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE PARIS 7, SITE BICHAT

MEMOIRE DE STAGE : ANALYSE DES DONNEES DES ETUDES IFRA ET CTXSCC

STAGE REALISE D'AVRIL A SEPTEMBRE 2009,

SOUS L'ENCADREMENT DE FRANCE MENTRE, PROFESSEUR EN BIOSTATISTIQUES.

JULIEN GELLY

Remerciements

Au Professeur France Mentré, pour avoir su m'accueillir lors de ce stage en prenant en compte les particularités de mon emploi du temps,

A l'ensemble des membres de l'UF de Biostatistique et de l'unité INSERM 738, pour leur accueil chaleureux et leurs conseils précieux,

Table des matières

Résumé.....	6
Summary	6
Introduction.....	7
1. Présentation du lieu de stage.....	7
2. Présentation du stage.....	7
Etude IFRA :	8
1. Introduction.....	8
2. Matériel et Méthodes	8
2.1. Présentation de l'étude.....	8
<i>Plan expérimental</i> :.....	8
<i>Critères d'inclusion</i> :	9
<i>Critères d'exclusion</i> :.....	9
<i>Objectifs primaires</i> :.....	10
<i>Objectifs secondaires</i> :.....	10
2.2. Analyses statistiques et méthodologie	10
2.2.1. Analyse descriptive et comparaison des groupes	10
2.2.2. Analyse du délai de survie post-LBA.....	11
<i>Construction du modèle de Cox multivarié</i>	11
<i>Recherche et choix d'un seuil pour la variable Fibrocytes</i>	12
<i>Modèle final avec la variable Fibrocytes discrétisée</i>	12
2.2.3. Analyse du délai de ventilation post-LBA.....	12
3. Résultats	13
3.1. Analyse descriptive et comparaison des groupes	13
<i>Comparaison du taux de fibrocytes chez les ALI/ARDS et chez les Témoins</i>	15
3.2. Analyse du délai de survie post-LBA.....	16
<i>Construction du modèle de Cox multivarié</i>	17
<i>Recherche et choix d'un seuil pour la variable Fibrocytes</i>	19
<i>Modèle final avec la variable Fibrocytes discrétisée</i>	21
3.3. Analyse du délai post-LBA avant extubation.....	24
4. Discussion	25

Etude CTXSCC :	27
1. Introduction.....	27
2. Matériel et Méthodes	27
2.1. Présentation de l'étude.....	27
<i>Plan expérimental</i> :	27
<i>Critères d'inclusion</i> :	30
<i>Critères d'exclusion</i> :.....	30
<i>Objectif primaire</i> :.....	31
<i>Objectifs secondaires</i> :.....	31
<i>Nombre de personnes à inclure</i> :.....	31
2.2. Analyses statistiques et méthodologie	31
2.2.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion	32
2.2.2. Evaluation de l'activité du cetuximab	32
<i>Taux de contrôle de la maladie à 6 semaines (RC, RP ou S)</i>	32
<i>Survie globale</i>	32
<i>Estimation du délai de progression</i>	33
3. Résultats	33
3.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion	34
3.2. Evaluation de l'activité du cetuximab	35
<i>Taux de contrôle de la maladie à 6 semaines (RC, RP ou S)</i>	36
<i>Survie globale</i>	37
<i>Estimation du délai de progression</i>	38
4. Discussion	38
Conclusion	39
Bibliographie.....	40
Annexes	41
1. Etude IFRA	41
<i>Annexe 1 : Tableau descriptif des variables quantitatives (population globale)</i>	41
<i>Annexe 2 : Tableau descriptif des variables qualitatives (population globale)</i>	42
<i>Annexe 3 : Tableau descriptif des variables quantitatives dans chacun des 3 groupes [médiane (minimum-maximum)] et test de Wilcoxon entre les groupes « ALI/ARDS » et « Témoins »</i>	45
<i>Annexe 4 : Tableau descriptif des variables qualitatives dans chacun des 3 groupes [effectif (pourcentage)] et test de Fisher entre les groupes « ALI/ARDS » et « Témoins »</i>	47
<i>Annexe 5 : Modèles de Cox univariés pour chaque variable clinique expliquant la survie post-LBA</i> 50	

<i>Annexe 6 : Modèles de Cox univariés pour chaque variable biologique expliquant la survie post-LBA</i>	52
<i>Annexe 7 : Modèles de Cox ajustés sur Age, SOFA, PO2 et Antécédent de cancer pour chaque variable biologique expliquant la survie post-LBA</i>	52
<i>Annexe 8 : Détails des sensibilités, spécificités et indice de Youden pour les seuils de Fibrocytes de 4% à 8% (vs. décès à J28)</i>	53
<i>Annexe 9 : Hazard Ratio, IC95% et p pour chaque seuil de 3 à 10% (modèle de Cox « Survie post-LBA = Fibrocytes »)</i>	54
<i>Annexe 10 : Hazard Ratio, IC95% et p pour chaque seuil de 3 à 10% (modèle de Cox « Survie post-LBA = Age + SOFA + Antécédent de cancer + Fibrocytes »)</i>	54
<i>Annexe 11 : Modèles de Cox univariés pour chaque variable clinique expliquant le délai de ventilation post-LBA</i>	55
<i>Annexe 12 : Modèles de Cox univariés pour chaque variable biologique expliquant le délai de ventilation post-LBA</i>	57
<i>Annexe 13 : Modèle de Cox clinique « Ventilation post-LBA ~ SOFA »</i>	57
<i>Annexe 14 : Modèle de Cox biologique « Ventilation post-LBA ~ Fibrocytes »</i>	58
<i>Annexe 15 : Modèles de Cox ajustés sur SOFA pour chaque variable biologique expliquant le délai de ventilation post-LBA</i>	58
<i>Annexe 16 : Détails des sensibilités, spécificités et indice de Youden pour les seuils de Fibrocytes de 4% à 8% (vs. extubation à J28)</i>	58
<i>Annexe 17 : Hazard Ratio, IC95% et p pour chaque seuil de 3 à 10% (modèle de Cox « Ventilation post-LBA = Fibrocytes »)</i>	60
<i>Annexe 18 : Hazard Ratio, IC95% et p pour chaque seuil de 3 à 10% (modèle de Cox « Ventilation post-LBA = SOFA + Fibrocytes »)</i>	60
<i>Annexe 19 : Script de l'analyse sous R, version 2.8.1</i>	61
2. Etude CTXSCC	105
<i>Annexe 20 : Calendrier de l'essai</i>	105
<i>Annexe 21 : Script de l'analyse sous SAS, version 9.1</i>	105

Résumé

Au cours de mon stage de 6 mois dans l'unité INSERM 738, j'ai travaillé sur deux études.

L'étude IFRA était une étude transversale prospective dont l'objectif était d'évaluer l'implication des fibrocytes dans la réparation alvéolaire chez les patients de réanimation présentant une agression alvéolaire. Au cours de l'analyse statistique, il a été démontré que les patients présentant une agression alvéolaire avaient un taux de fibrocytes intra-alvéolaires plus élevé. La modélisation a permis de retenir 4 variables associées à une diminution du délai de survie après lavage broncho-alvéolaire : l'âge, la gravité du score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), un antécédent de cancer, et un taux élevé de fibrocytes intra-alvéolaires. Un seuil optimal de 6% pour discrétiser cette dernière variable a été proposé.

L'étude CTXSCC était étude de phase II visant à évaluer l'administration du cetuximab en monothérapie et en première ligne de traitement chez des patients présentant un carcinome épidermoïde cutané localement évolué ou métastatique exprimant EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Le critère principal était le contrôle de la maladie à 6 semaines en ITT selon les critères RECIST : 69% [IC95% : 52%–84%], significativement supérieur au taux attendu avec les autres traitements (15%). La poursuite des analyses, notamment quant à l'évaluation de la toxicité, sera nécessaire pour déterminer si le cetuximab doit être davantage investigué dans cette pathologie (au cours d'une étude de phase III).

A la suite de ce stage, je compte mettre en place des projets de recherche de médecine générale de Paris 7 en partenariat avec l'unité INSERM 738.

Summary

During this 6-months placement in the INSERM 738 unit, I have been working on two studies.

The IFRA study was a cross-sectional study to assess the role of fibrocytes in alveolar reparation on mechanically ventilated patients in Intensive Care Units. The statistical analysis yielded a higher rate of fibrocytes in bronchoalveolar lavage (BAL) among patients with acute lung injury. Multivariate procedure performed using Cox proportional-hazards model determined 4 variables associated with lower survival time: age, high Sequential Organ Failure Assessment score, cancer and high level of fibrocytes in BAL. The optimal cut-off point of fibrocytes was 6% in BAL.

The phase II CTXSCC study aimed to evaluate cetuximab in first line treatment of patients with advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the skin with EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) expression. The primary endpoint of disease control at 6th week in the ITT population (RECIST criteria) was 69% [95%CI: 52%–84%], significantly higher than the rate of 15% in others studies. The toxicity data must further analyzed to decide whether to perform a phase III study.

After this placement I would like to develop research projects in general practice in partnership with the INSERM 738 unit.

Introduction

1. Présentation du lieu de stage

Mon stage s'est déroulé d'avril à septembre 2009 au sein de l'unité 738 « Modèles et méthodes d'évaluation thérapeutiques des maladies chroniques » de l'Institut de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), située sur le site Bichat de l'UFR de Médecine de l'Université Paris 7. Cette unité est dirigée par le Professeur France MENTRE.

L'objectif de cette unité est d'améliorer les connaissances sur les traitements des maladies chroniques graves et leurs modalités d'utilisation suivant deux axes : la modélisation et l'évaluation thérapeutique.

L'équipe intervient essentiellement dans quatre domaines thérapeutiques : les traitements antirétroviraux du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), le traitement des maladies rhumatologiques chroniques (arthrose, polyarthrite rhumatoïde), les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, ou encore les traitements anticancéreux.

2. Présentation du stage

Le Pr France MENTRE a permis que mon stage s'intègre parfaitement dans l'emploi du temps de mon clinicat de médecine générale à l'université Paris 7 – Denis Diderot.

Durant ce stage, j'ai participé à l'analyse des données de deux études :

- l'étude IFRA : étude transversale prospective dont l'objectif était d'évaluer l'implication des Fibrocytes dans la Réparation Alvéolaire chez les patients de réanimation présentant une agression alvéolaire ;
- l'étude CTXSCC : étude de phase II dont l'objectif était d'évaluer l'administration du cetuximab en monothérapie et en première ligne de traitement chez des patients présentant un carcinome épidermoïde cutané localement évolué ou métastatique exprimant EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*).

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 2.8.1 pour l'étude IFRA, et avec le logiciel SAS version 9.1 pour l'étude CTXSCC.

Etude IFRA :

Implication des Fibrocytes dans la Réparation Alvéolaire.

1. Introduction

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) représente la forme la plus sévère des agressions alvéolaires (ALI, pour *Acute Lung Injury*) et est associé à une mortalité élevée à 1 mois (supérieure à 50 %). Une altération de la réparation épithéliale avec prolifération inadaptée de fibroblastes est suspectée dans les formes létales de SDRA caractérisées par des lésions de fibrose. La réparation alvéolaire au cours des agressions alvéolaires aiguës sévères chez l'Homme représente une étape clé vers la guérison, mais ses mécanismes restent à préciser.

Les fibrocytes sont des cellules d'origine médullaire, possédant à la fois des marqueurs de cellules hématopoïétiques (CD34+, CD45+) et des marqueurs de fibroblastes (collagène 1). De récents travaux dans divers modèles murins d'ALI/SDRA ont permis d'isoler ces fibrocytes dans l'alvéole pulmonaire.^{1,2} Ces études suggèrent que les fibrocytes pourraient constituer la source des myofibroblastes, acteurs essentiels du processus de fibrose. Deux chimiokines ont été impliquées dans le recrutement alvéolaire des fibrocytes : CCL2 et CXCL12. Dans certains de ces modèles animaux, une diminution des lésions alvéolaires était observée en modulant la migration des fibrocytes dans l'alvéole.

La participation et le rôle des fibrocytes dans les ALI et SDRA chez l'Homme n'ont jamais été étudiés.

2. Matériel et Méthodes

L'étude IFRA est financée par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique. Le promoteur est l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP – HP). Le coordinateur et investigateur principal est le Pr Bruno CRESTANI (Unité INSERM 700, hôpital Bichat – Claude Bernard).

2.1. Présentation de l'étude

Plan expérimental :

Il s'agissait d'une étude monocentrique prospective transversale, réalisée dans les services de réanimation de l'hôpital Bichat – Claude Bernard (Paris), chez des patients intubés/ventilés, pour lesquels un lavage broncho-alvéolaire (LBA) était indiqué.

Aucun prélèvement spécifique n'a été effectué : la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA) et d'une numération formule sanguine (NFS) font partie de la procédure diagnostique de routine dans le cadre des infections pulmonaires acquises sous ventilation en réanimation. Une partie de ces prélèvements (fonds de tube de LBA et de plasma) ont été récupérés et analysés.

Tous les patients ont été suivis au moins 28 jours après la réalisation du premier LBA.

Les patients inclus ont été classés en 3 groupes selon les critères de la conférence de consensus américano-européenne de 1994 (AECC, pour *American-European Consensus Comitee*) :

- Groupe «ALI» ;
- Groupe «SDRA» ;
- Groupe « Témoins » : patients ventilés sans critères d'ALI ou de SDRA.

Tableau 1 : Critères de définition ALI/SDRA de l'AECC (1994)

1. Début aigu de la pathologie pulmonaire
2. Infiltrat alvéolaire bilatéral sur la radiographie thoracique
3. Pression capillaire pulmonaire ≤ 18 mmHg et absence d'hyperpression auriculaire gauche
4. Rapport pression partielle d'oxygène artérielle / fraction d'oxygène inspiré :
 - ALI si $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg
 - SDRA si $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg

Critères d'inclusion :

- Patients intubés/ventilés, hospitalisés dans les services de réanimation de l'hôpital Bichat (réanimations médicale, chirurgicale et de chirurgie cardiaque) ;
- Indication de LBA dans le cadre de leur prise en charge habituelle ;
- Âge ≥ 18 ans.

Critères d'exclusion :

- Corticothérapie (équivalent Solumédrol $\geq 1\text{mg/kg/24h}$) ;
- Infection par le VIH connue ;
- Néoplasie pulmonaire en cours de traitement ;
- Participation à un autre protocole.

Objectifs primaires :

- Démontrer la présence de fibrocytes (CD45+/Collagène 1+) dans le LBA des patients au cours des ALI/SDRA, et la quantifier par cytométrie en flux ;
- Démontrer après culture cellulaire la différenciation ex vivo des fibrocytes en myofibroblastes par analyse immuno-histochimique.

Objectifs secondaires :

- Mettre en évidence la présence d'un gradient sang/alvéole des chimiokines impliquées dans le recrutement des fibrocytes (CXCL12, CCL2) ;
- Etudier l'effet chimiotactique du liquide alvéolaire sur des cellules circulantes CD34+ humaines in vitro afin de préciser le rôle respectif de CXCL12 et de CCL2 ;
- Etudier les corrélations entre l'intensité du recrutement en fibrocytes, les concentrations de CXCL12, CCL2 et un marqueur de fibro-prolifération (concentration alvéolaire de collagène 1), la gravité (score LIS, pour *Lung Injury Score*), le pronostic (mortalité intra-hospitalière, durée de ventilation).

2.2. Analyses statistiques et méthodologie

Les inclusions se sont déroulées entre juin 2006 et mars 2008.

La saisie a été réalisée par une société extérieure.

Après exclusion de 10 patients pour non respect du protocole (ventilation spontanée, ventilation non-invasive ou séropositivité pour le VIH) et 19 observations relatives à la réalisation de LBA séquentiels, le fichier de données comprenait 122 observations relatives aux premiers LBA réalisés et 212 variables ; les groupes se répartissant de la manière suivante : 30 Témoins, 30 ALI et 62 ARDS.

2.2.1. Analyse descriptive et comparaison des groupes

Les données manquantes ont toutes été imputées selon les indications de l'investigateur principal après vérification dans les dossiers médicaux.

Les variables qualitatives ont été décrites par leurs paramètres de position et de dispersion (moyenne, médiane, minimum, maximum, écart-type), et ont été représentées graphiquement par des histogrammes. Les variables quantitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages, et ont été représentées par des diagrammes en bâton.

Certaines variables ne satisfaisant pas aux conditions de validité requises (normalité de la distribution, effectifs suffisamment grands), toutes les comparaisons entre les groupes « ALI/ARDS » et « Témoins » ont été réalisées à l'aide de tests non-paramétriques : test de Wilcoxon pour les variables quantitatives, et test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Le critère principal de l'étude était la comparaison du taux de fibrocytes entre ces deux groupes.

2.2.2. Analyse du délai de survie post-LBA

Les 92 patients du groupe « ALI/ARDS » ont été retenus pour cette analyse (30 ALI et 62 ARDS).

Le délai moyen de survie post-LBA a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier, selon le codage suivant :

- Les patients décédés avant J28 présentaient l'évènement à la date de leur décès ;
- Les patients non décédés à J28 étaient censurés à J28.

Il n'y a eu aucun perdu de vue avant J28.

Construction du modèle de Cox multivarié

Dans un premier temps, les modèles de Cox univariés pour chacune des variables cliniques et biologiques d'intérêt (notamment âge, sexe, scores de gravité, comorbidités, traitements associés, motifs d'admission, motifs d'intubation, paramètres ventilatoires, dosage plasmatiques des chimiokines, et numération cellulaire dans le LBA) ont permis d'individualiser les variables les plus significatives en analyse univariée ($p < 0.20$).

Plusieurs modèles de Cox multivariés ont ensuite été construits par méthode pas-à-pas descendante avec une sélection sur p (test de Wald) :

- Un premier modèle de Cox « clinique » à partir des variables cliniques les plus significatives en analyse univariée ;
- Un deuxième modèle de Cox « biologique » à partir des variables biologiques les plus significatives en analyse univariée ;
- Un troisième modèle de Cox « biologique ajusté sur les variables cliniques retenues ».

Les interactions deux à deux des variables conservées dans ce modèle ont été testées.

Recherche et choix d'un seuil pour la variable Fibrocytes

Deux méthodes ont été utilisées pour rechercher un seuil pour discrétiser la variable Fibrocytes :

1. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) des décès à J28, ainsi que le calcul de l'indice de Youden (défini par la formule : $Y = \text{Sensibilité} + \text{Spécificité} - 1$) pour différents seuils ;
2. La réalisation itérative des modèles de Cox expliquant le délai de survie post-LBA avec différents seuils pour la variable Fibrocytes, puis la sélection du meilleur modèle en fonction de la valeur de p (test de Wald).

Modèle final avec la variable Fibrocytes discrétisée

Après décision en accord avec les investigateurs pour le choix définitif du seuil pour discrétiser la variable Fibrocytes, nous avons comparé le pourcentage de fibrocytes en-dessous et au-dessus de ce seuil dans les groupes « ALI/ARDS » et « Témoins », puis réalisé une analyse de survie (moyenne de survie et modèle de Cox univarié).

Différents modèles de Cox ont ensuite été comparés à l'aide des indices de parcimonie AIC et BIC :

- L'AIC (Akaïke Information Criterion) a été calculé à partir de la formule : $AIC = -2 \times \log L + 2p$, avec L la vraisemblance, et p le nombre de paramètres dans le modèle ;
- Le BIC (Bozdogan Information Criterion) est généralement considéré comme plus conservateur, et a été calculé à partir de la formule : $BIC = -2 \times \log L + p \times \log(n)$, avec L la vraisemblance, p le nombre de paramètres dans le modèle, et n le nombre d'observations.

Le modèle de Cox final retenu a été celui alliant les meilleurs indices de parcimonie et la plus grande pertinence clinique. Les interactions deux à deux des variables conservées dans ce modèle ont été testées, et l'hypothèse des risques proportionnels a été évaluée graphiquement sur l'évolution au cours du temps des résidus de Shoenfeld.

2.2.3. Analyse du délai de ventilation post-LBA

Le délai moyen de ventilation post-LBA a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier, selon le codage suivant :

- Les patients extubés avant J28 et avant d'être décédés présentaient l'évènement à la date de leur extubation ;
- Les patients décédés avant J28 et avant d'être extubés étaient censurés à la date de leur décès ;
- Les patients non extubés avant J28 étaient censurés à J28.

La même procédure que pour le délai de survie post-LBA a été utilisée :

- Modèles de Cox univariés pour chacune des variables cliniques et biologiques d'intérêt pour individualiser les variables les plus significatives ($p < 0.20$) ;
- Modèles de Cox multivariés construits par méthode pas-à-pas descendante, avec sélection sur p (test de Wald) : un modèle de Cox « clinique », un modèle de Cox « biologique », et un modèle de Cox « biologique ajusté sur les variables cliniques retenues ;
- Recherche et choix d'un seuil pour discrétiser la variable Fibrocytes : d'abord par la courbe ROC de l'extubation à J28 ainsi que le calcul de l'indice de Youden pour chaque seuil, puis par la réalisation itérative de modèles de Cox avec sélection du meilleur modèle en fonction de la valeur de p (test de Wald) ;
- Comparaison des modèles de Cox selon leurs indices de parcimonie (AIC et BIC) et leur pertinence clinique, vérification de l'absence d'interaction deux à deux entre les variables conservées et de l'hypothèse des risques proportionnels.

3. Résultats

3.1. Analyse descriptive et comparaison des groupes

On reproduit dans les tableaux 2 et 3 les résultats de l'analyse descriptive des principales variables quantitatives et qualitatives. Les résultats complets sont disponibles en annexe 1 et 2.

Tableau 2 : Tableau descriptif des variables quantitatives principales chez les 122 patients inclus

	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	Ecart-type
Age (années)	62.5	67.1	14.5	88.3	16.5
SAPS2	49.4	46.5	7.00	107.0	19.9
SOFA	7.6	7.0	1.0	16.0	3.2
LIS	1.75	1.67	0.33	3.33	0.64

Tableau 3 : Tableau descriptif des variables qualitatives principales chez les 122 patients inclus

		Effectif (Pourcentage)
Groupes	ALI	30 (24.6%)
	ARDS	62 (50.8%)
	Témoins	30 (24.6%)
Sexe	Homme	79 (64.8%)
	Femme	43 (35.2%)
Motif d'admission	Aucun	2 (1.6%)
	Défaillance hémodynamique	27 (22.1%)
	Défaillance ventilatoire	25 (20.5%)
	Défaillance infectieuse	26 (21.3%)
	Détresse neurologique	13 (10.7%)
	Traumatisme	1 (0.8%)
	Autre	28 (23.0%)
	Antécédent de tabagisme	
	Oui	48 (39.3%)
	Non	74 (60.7%)
Sepsis	Oui	77 (63.1%)
	Non	45 (36.9%)
Pneumopathie	Oui	56 (45.9%)
	Non	66 (54.1%)

Comparaison du taux de fibrocytes chez les ALI/ARDS et chez les Témoins

La moyenne du taux de fibrocytes était significativement plus élevée chez les ALI/ARDS que chez les Témoins (figure 1 et tableau 4) : respectivement 6.3% et 2.3% ($p < 1 e^{-07}$).

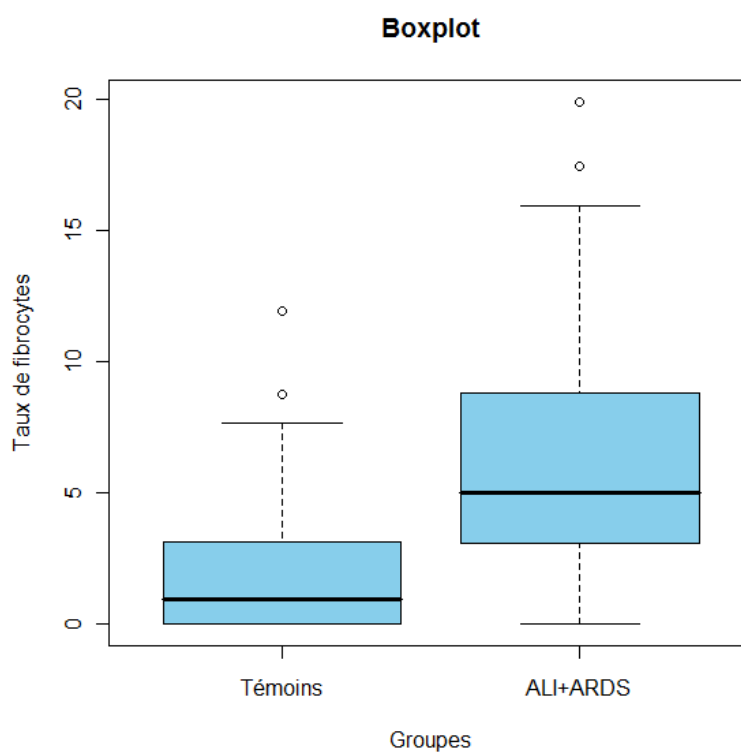


Figure 1 : Boxplot du taux de fibrocytes : Témoins vs. ALI/ARDS

Tableau 4 : Mesures de dispersion du taux de fibrocytes dans les groupes «ALI/ARDS » et « Témoins »

	Minimum	Premier quartile	Médiane	Moyenne	Troisième quartile	Maximum
ALI/ARDS	0.0%	3.1%	5.0%	6.3%	8.7%	19.9%
Témoins	0.0%	0.0%	0.9%	2.3%	3.1%	11.9%

Les patients du groupe « ALI/ARDS » étaient plus graves (scores SAPS2 pour *Simplified Acute Physiology Score*, SOFA pour *Sequential Organ Failure Assessment*, et LIS pour *Lung Injury Score*) et leurs paramètres ventilatoires étaient plus altérés. Les résultats complets de la comparaison des groupes « ALI/ARDS » et « Témoins », et le résultat des tests statistiques appropriés sont disponibles dans les annexes 3 et 4.

3.2. Analyse du délai de survie post-LBA

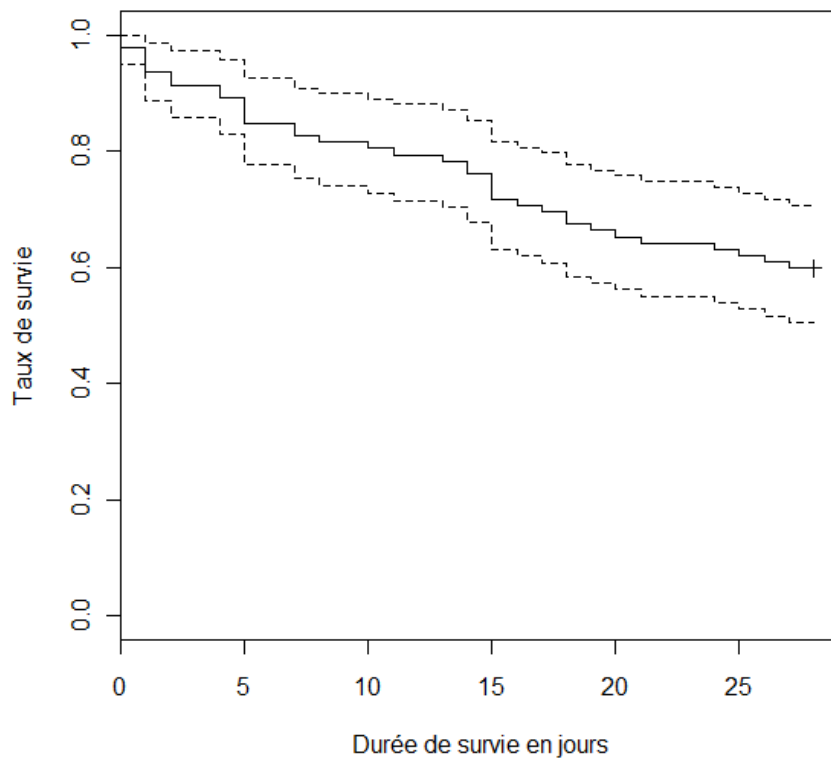


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier du délai de survie post-LBA

La figure 2 représente le délai de survie post-LBA selon la méthode de Kaplan-Meier. Le taux de décès à J28 parmi les patients ALI/ARDS étant inférieur à 50% (40.2%), on ne pouvait donc pas estimer la médiane de survie. La moyenne de survie post-LBA était de 21.2 jours (IC95% = [19.2 ; 23.2]).

Construction du modèle de Cox multivarié

Les Hazard Ratios des modèles de Cox univariés sont reproduits dans les tableaux 5 et 6 uniquement pour les variables les plus significatives ($p < 0.20$). Les résultats complets sont disponibles dans les annexes 5 et 6.

Tableau 5 : Hazard Ratio (HR) des modèles de Cox univariés expliquant le délai de survie post-LBA pour les variables cliniques les plus significatives ($p < 0.20$)

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)
Age (pour 10 ans)	1.04	1.11	1.77	5 e-03
SAPS2	1.02	1.00	1.04	0.01
SOFA	1.23	1.12	1.35	2 e-05
FiO ₂ (%)	1.02	1.00	1.03	0.01
PO ₂ (mmHg)	1.01	1.00	1.02	0.01
Délai intub.-LBA (jours)	0.97	0.93	1.01	0.19
Délai LBA-extub. (jours)	0.97	0.94	1.00	0.07
Antécédent d'emphysème	7.36	0.96	56.5	0.06
Antécédent de cancer	2.63	1.33	5.18	5 e-03
Traitement par vasopresseur	3.23	1.59	6.54	1 e-03
Traitement par transfusion	2.66	1.33	5.32	6 e-03
Traitement par remplissage massif (> 50 ml/kg)	2.33	0.83	6.60	0.11
Traitement par hémofiltration ou dialyse	2.86	1.38	5.93	5 e-03
Pneumopathie	0.49	0.25	0.96	0.04

Tableau 6 : Hazard Ratio (HR) des modèles de Cox univariés expliquant le délai de survie post-LBA pour les variables biologiques les plus significatives ($p < 0.20$)

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)
PNN (%)	0.98	0.97	0.99	3 e-03
Fibrocytes (%)	1.18	1.11	1.26	7 e-08
TGFβ (pg/ml)	0.99	0.98	1.00	0.19

A partir des variables du tableau 5, le modèle multivarié « clinique » expliquant le délai de survie post-LBA comprenait les variables : Age, SOFA, PO₂ et Antécédent de cancer. Les résultats de ce modèle sont donnés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Hazard Ratio (HR) du modèle multivarié « clinique » expliquant le délai de survie post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p
Age (pour 10 ans)	1.41	1.10	1.82	7 e-03
SOFA	1.31	1.10	1.82	7 e-06
PO ₂	1.01	1.00	1.02	5 e-02
Antécédent de cancer	5.13	2.29	11.50	7 e-05

A partir des variables du tableau 6, le modèle « biologique » expliquant le délai de survie post-LBA ne comprenait que la variable Fibrocytes. Les résultats de ce modèle ont déjà été donnés dans le tableau 6.

Les variables biologiques d'intérêt les plus significatives dans un modèle de Cox ajusté sur les variables retenues dans le modèle clinique (résultats disponibles dans l'annexe 7) permettaient de construire un modèle multivarié « clinique et biologique » expliquant le délai de survie post-LBA à partir des variables : Age, SOFA, Antécédent de cancer, et Fibrocytes. Les résultats complets de ce modèle sont donnés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Hazard Ratio (HR) du modèle multivarié « clinique et biologique » expliquant le délai de survie post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p
Age (pour 10 ans)	1.58	1.21	2.06	7 e-04
SOFA	1.30	1.15	1.47	2 e-05
Antécédent de cancer	5.14	2.26	11.68	9 e-05
Fibrocytes	1.20	1.12	1.29	3 e-07

D'après ce modèle, le risque instantané de décès post-LBA était plus élevé à mesure que l'âge, le SOFA ou le taux de fibrocytes augmentaient, ou en cas d'antécédent de cancer associé. Les interactions deux à deux de ces variables étaient non significatives.

Recherche et choix d'un seuil pour la variable Fibrocytes

Dans un premier temps, ce seuil a été recherché à partir de la courbe ROC des décès à J28 pour différents seuils (figure 3). Le seuil pour lequel l'indice de Youden était le plus élevé a été celui de 6% : indice de Youden = 0.62, sensibilité = 78.4% et spécificité = 83.6% (Annexe 8).

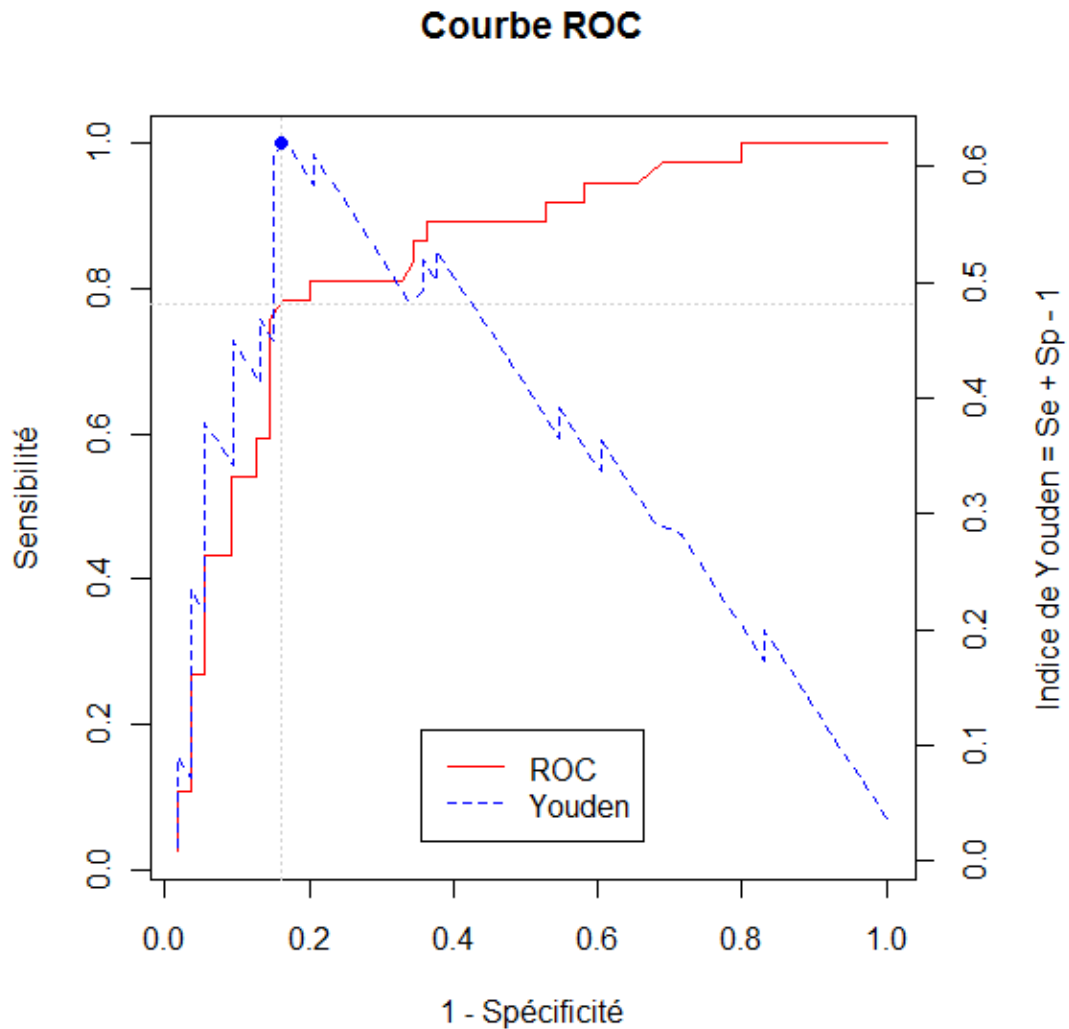


Figure 3 : Courbe ROC pour déterminer le seuil de Fibrocytes vs. Décès à J28

Dans un deuxième temps, la réalisation itérative pour chaque seuil du modèle de Cox « biologique » expliquant le délai de survie post-LBA a permis de sélectionner le modèle optimal en fonction de la valeur de p (test de Wald). Les résultats de ces différents modèles sont reproduits dans l'Annexe 9 et la figure 4.

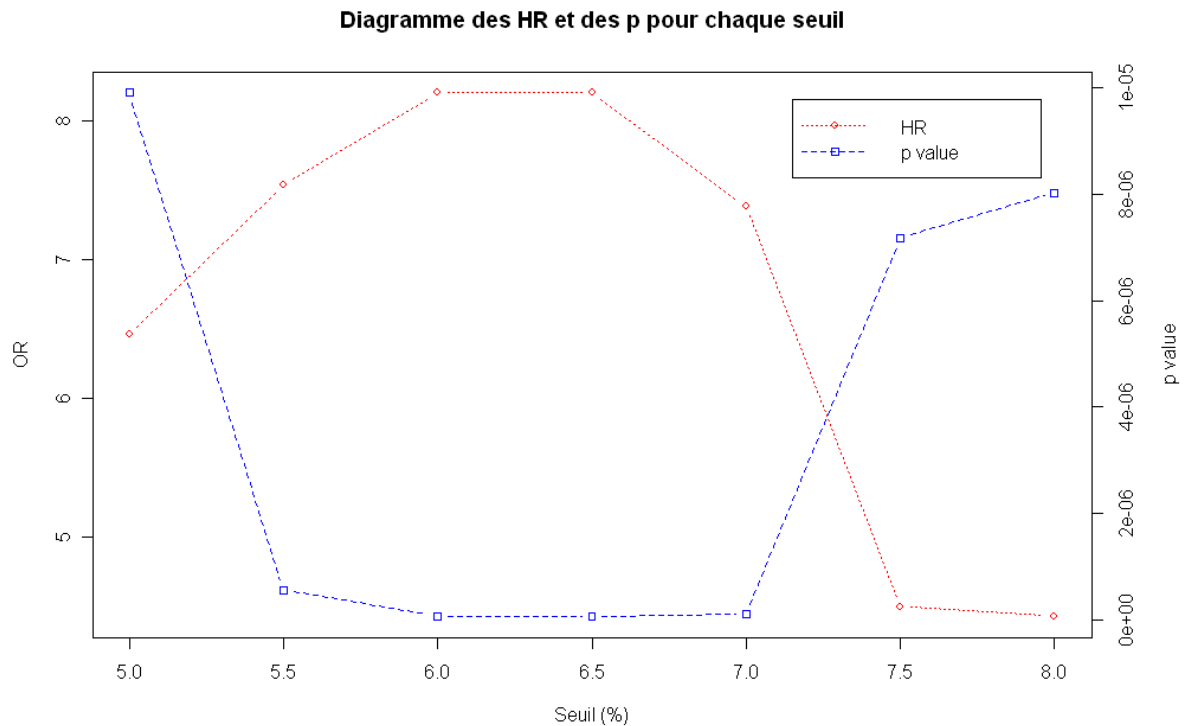


Figure 4 : Diagramme des HR et p pour chaque seuil de 5 à 8%

Cette méthode est plus rigoureuse car elle tient compte de l'information relative aux données de survie tout au long des 28 jours d'observation.³ Les seuils les plus significatifs étaient alors 6.0% et 6.5% ($p=6 \times 10^{-8}$).

Les résultats ont été strictement identiques à partir du modèle multivarié « clinique et biologique » (Annexe 10).

Modèle final avec la variable Fibrocytes discrétisée

Après discrétisation de la variable Fibrocytes au seuil de 6%, on retrouve une proportion de patients présentant un taux de fibrocytes > 6% significativement plus faible dans le groupe « Témoins » : $p = 3 \times 10^{-3}$ (tableau 9).

Tableau 9 : Distribution des taux de fibrocytes dans chaque groupe avec un seuil à 6%

	Témoins	ALI/ARDS
Taux de fibrocytes > 6%	3 (10.0%)	36 (39.1%)
Taux de fibrocytes < 6%	27 (90.0%)	56 (60.9%)

La figure 5 représente le délai de survie post-LBA dans chaque groupe. Le modèle de Cox univarié retrouve un Hazard Ratio de 8.20 (IC95%=[3.83 ;17.60] ; $p=6 \times 10^{-8}$) pour la variable Fibrocytes discrétisée à 6%. La moyenne de survie est plus élevée dans le groupe « Taux de fibrocytes < 6% » : 25.4 jours (IC95%=[23.5 ; 27.3]) contre 14.6 jours (IC95%=[11.2 ; 18.0]).

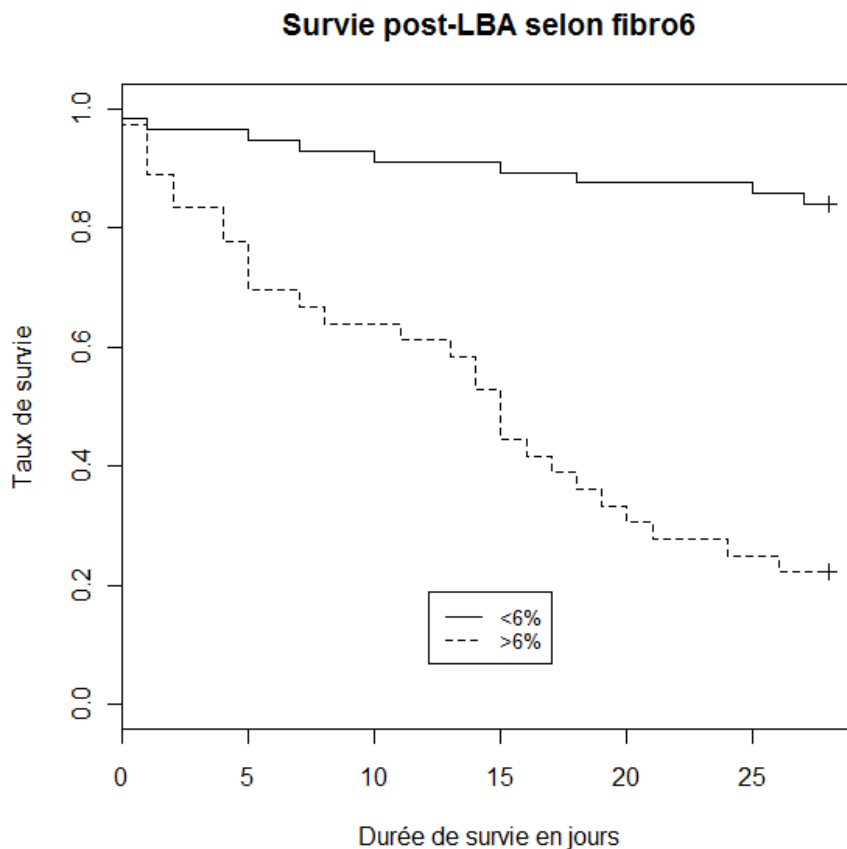


Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier du délai de survie post-LBA avec un seuil de Fibrocytes à 6%

Aux vues des résultats et notamment du choix du seuil de 6% pour discrétiser la variable Fibrocytes, plusieurs modèles de Cox ont été comparés selon leur AIC et leur BIC, dont certains construits à la demande des investigateurs (tableau 10).

Tableau 10 : AIC et BIC pour différents modèles de Cox expliquant le délai de survie post-LBA

Variables du modèle de Cox	AIC	BIC
~ Fibrocytes	294.45	296.97
~ Fibrocytes à 6%	283.98	286.51
~ Age + SOFA + PO ₂ + Antécédent de cancer	281.60	291.68
~ Age + SOFA + Antécédent de cancer + Fibrocytes à 6%	261.23	271.13
~ Age + SOFA + Antécédent de cancer + Fibrocytes	260.90	270.99

Le modèle pour lequel l'AIC et le BIC sont les plus bas, c'est-à-dire ceux qui « prédisent » le mieux le délai de survie post-LBA avec le plus petit nombre de paramètres, est là encore le modèle avec les variables : Age, SOFA, Antécédent de cancer, et Fibrocytes.

En raison de sa pertinence clinique, on retient finalement ce modèle, mais avec la variable Fibrocytes discrétisée au seuil de 6%. Les résultats de ce modèle sont donnés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Hazard Ratio (HR) du modèle multivarié « clinique et biologique » expliquant le délai de survie post-LBA avec variable Fibrocytes discrétisée à 6%

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p
Age (pour 10 ans)	1.37	1.08	1.75	0.01
SOFA	1.27	1.13	1.44	9 e-05
Antécédent de cancer	4.14	1.81	9.47	8 e-04
Fibrocytes à 6%	6.15	2.78	13.64	8 e-06

Les interactions deux à deux de ces variables étaient non significatives, mais l'évolution au cours du temps des résidus de Shoenfeld ne permettait pas de vérifier graphiquement l'hypothèse des risques proportionnels pour la variable Age dans ce modèle.

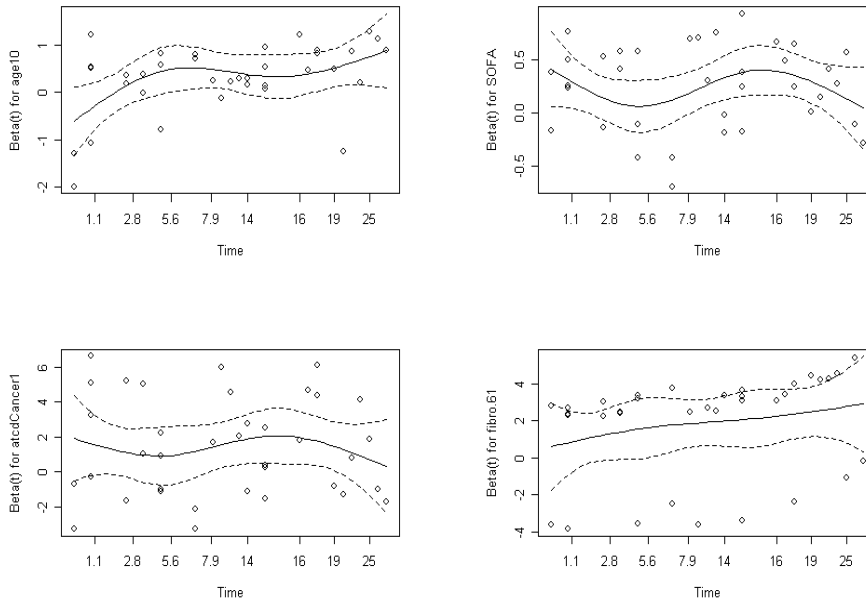


Figure 6 : Evolution au cours du temps des résidus de Shoenfeld pour les variables du modèle final expliquant le délai de survie post-LBA à partir des variables : Age, SOFA, Antécédent de cancer, et Fibrocytes à 6% (de gauche à droite, et de haut en bas)

Le test statistique correspondant donnait les résultats suivants pour la variable Age : $\rho = 0.40$, $\chi^2 = 0.63$ et $p = 0.02$. Les tests pour les autres variables du modèle ainsi que le test global étaient non significatifs.

3.3. Analyse du délai post-LBA avant extubation

La médiane du délai post-LBA avant extubation est de 14.0 jours (IC95% = [10.0 ; 22.0]). La figure 7 représente le délai post-LBA avant extubation selon la méthode de Kaplan-Meier.

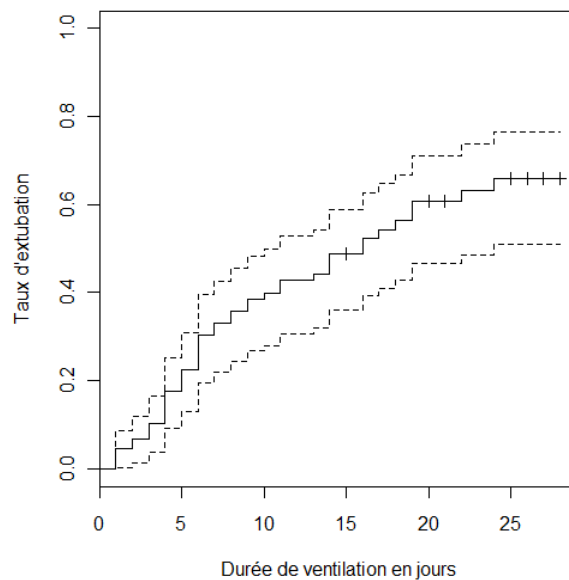


Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier du délai post-LBA avant extubation

Les résultats des différents modèles de Cox uni- et multivariés sont disponibles dans les annexes 11 à 15. On aboutit ici au modèle multivarié avec les variables SOFA et Fibrocytes (tableau 12).

Tableau 12 : Hazard Ratio (HR) du modèle multivarié « clinique et biologique » expliquant le délai de ventilation post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p
SOFA	0.88	0.78	0.98	0.02
Fibrocytes	0.88	0.79	0.96	6 e-03

D'après ce modèle, le risque instantané d'extubation post-LBA était plus élevé à mesure que le SOFA ou le taux de fibrocytes diminuaient (HR < 1). Les interactions de ces deux variables étaient non significatives.

Une procédure similaire à celle utilisée pour la survie post-LBA retrouvait là aussi le seuil de 6%. Les résultats complets sont disponibles dans les annexes 16 à 18.

Les résultats pour le modèle final expliquant le délai de ventilation post-LBA à partir des variables SOFA et Fibrocytes (discrétisée à 6%) sont donnés dans le tableau 13. Les interactions deux à deux des variables conservées dans ce modèle étaient non significatives.

Tableau 13 : Hazard Ratio (HR) du modèle multivarié « clinique et biologique » expliquant le délai de ventilation post-LBA avec variable Fibrocytes discrétisée à 6%

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p
SOFA	0.88	0.79	0.99	0.03
Fibrocytes à 6%	0.34	0.15	0.78	0.01

Cette fois, on vérifie graphiquement l'hypothèse des risques proportionnels dans le modèle de Cox expliquant le délai de ventilation post-LBA à partir des variables SOFA et Fibrocytes discrétisée à 6% ; les tests correspondants sont non significatifs.

4. Discussion

Cette étude a permis pour la première fois de mettre en évidence et de quantifier le taux de fibrocytes intra-alvéolaires. Celui-ci est significativement plus élevé chez les ALI/ARDS que chez les témoins. Chez les ALI/ARDS, un taux élevé de fibrocytes intra-alvéolaires est associé à des délais de survie plus courts, et des délais avant extubation plus longs.

De part sa nature, cette étude transversale ne permet pas de conclure à la causalité de ce taux élevé de fibrocytes dans l'évolution défavorable des syndromes respiratoires aigus en réanimation (hypothèse privilégiée par les auteurs). Cette association statistique pourrait d'ailleurs tout aussi bien témoigner d'une augmentation des fibrocytes intra-alvéolaires consécutives à l'aggravation des lésions pulmonaires.

Par ailleurs, la construction du modèle de Cox multivarié expliquant le mieux le délai de survie post-LBA présente une certaine limite : l'évolution au cours du temps des résidus de Shoenfeld ne permet pas de vérifier graphiquement l'hypothèse des risques proportionnels dans ce modèle.

Cependant, les variables explicatives de ce modèle sont habituellement retrouvées dans la littérature. De plus, la convergence des méthodes pour construire ce modèle (modèles clinique, biologique, et ajusté sur les variables cliniques retenues) ainsi que la valeur des indices de parcimonie témoignent d'une certaine robustesse du modèle final.

Quant à lui, le modèle de Cox multivarié expliquant le mieux le délai post-LBA avant extubation vérifie l'hypothèse des risques proportionnels. Même si les variables Age et Antécédent de cancer n'expliquent pas le délai avant extubation, on retrouve ici aussi les variables SOFA et Fibrocytes. Toutefois, cette analyse, il aurait en fait fallu faire une analyse multi-états (vivant extubé, vivant ventilé, ou décédé à J28). Il aurait été nécessaire de recourir dans ce cas à un modèle à risques compétitifs. Cette approche n'a pas été techniquement possible au cours de ce stage.

Le score SOFA permet d'évaluer quotidiennement le risque de mortalité pour les patients d'Unité de Soins Intensifs et de Réanimation à partir des paramètres de défaillance poly-viscérale suivants : le rapport PO_2/FiO_2 , le taux de bilirubine, la conscience (score de Glasgow), la créatininémie, le taux de plaquettes, et le traitement par catécholamines. Il est intéressant de noter que ce score très utilisé en réanimation pourrait permettre, avec le taux de fibrocytes intra-alvéolaires, de prédire la survie post-LBA et le délai avant extubation.

D'autres études seront nécessaires pour tenter de construire un score pronostique incluant le taux de fibrocytes intra-alvéolaires pour prédire la morbi-mortalité des agressions alvéolaires en réanimation.

Cette étude et ses résultats feront l'objet d'une publication, en cours de rédaction.

Le script complet de l'analyse des données sous R (version 2.8.1) est disponible dans l'annexe 19.

Etude CTXSCC :

Etude de phase II de l'administration du cetuximab en monothérapie et en première ligne de traitement chez des patients présentant un carcinome épidermoïde cutané localement évolué ou métastatique exprimant EGFR.

1. Introduction

Les patients présentant des carcinomes épidermoïdes (SCC, pour *Squamous Cell Carcinoma*) évolués localement ou métastatiques sont souvent de mauvais répondeurs à la chimiothérapie conventionnelle cytotoxique comportant du cisplatine.⁴

L'investigation de l'expression d'EGFR pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles moléculaires pour de nouvelles approches thérapeutiques chez les patients présentant un carcinome épidermoïde cutané avancé localement ou métastatique.

Le cetuximab (CTX) est un anticorps monoclonal dirigé contre EGFR administré de façon hebdomadaire par voie intraveineuse qui peut être administré dans le cadre d'un hôpital de jour à des patients ayant un carcinome épidermoïde cutané évolué localement ou métastatique exprimant EGFR. Il possède déjà une autorisation de mise sur le marché pour d'autres cancers évolués.^{4,5}

Plusieurs publications dans la littérature^{6,7} ont montré qu'il existait une expression d'EGFR dans au moins 80 à 90% des carcinomes épidermoïdes cutanés, soutenant l'investigation du CTX chez les patients présentant un carcinome épidermoïde évolué localement ou métastatique exprimant EGFR.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Présentation de l'étude

Plan expérimental :

Il s'agissait d'une étude ouverte multicentrique non randomisée non contrôlée de phase II avec bénéfice individuel direct. Le promoteur était le centre hospitalier de Chartres. Le coordinateur et investigateur principal était le Dr Eve MAUBEC (Service de Dermatologie du Pr. Béatrice CRICKX, hôpital Bichat – Claude Bernard, Paris).

Le cetuximab a été administré par perfusion intraveineuse avec une dose de charge initiale de 400 mg/m² puis avec une dose d'entretien hebdomadaire de 250 mg/m².

Toutes les lésions choisies ont été mesurées par la même méthode (scanner ou IRM) et évalués selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) :

a. Evaluation des lésions cibles

- Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions cibles ;
- Réponse partielle (RP) : régression d’au moins 30% de la somme des plus longs diamètres (LD) des lésions cibles, en prenant comme référence la somme initiale des LD ;
- Maladie en progression (P) : majoration d’au moins 20% de la somme des LD des lésions cibles en prenant comme référence la plus petite des sommes des LD enregistrée depuis le début du traitement ou l’apparition d’une ou plusieurs nouvelles lésions ;
- Maladie stable (S) : régression insuffisante pour retenir une RP ou progression insuffisante pour parler de P, en prenant comme référence la plus petite somme des LD depuis l’initiation du traitement ;

b. Evaluation des lésions non cibles

- Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions non cibles ;
- Réponse incomplète / maladie stable (S) : persistance d’une ou plusieurs lésion(s) non cible ;
- Maladie en progression (P) : apparition d’une ou plusieurs nouvelles lésions et/ou progression d’une des lésions non cible ;

c. Evaluation de la meilleure réponse globale :

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Réponse incomplète/S	Non	RP
RP	Pas de P	Non	RP
S	Pas de P	Non	S
P	Aucune	Oui ou Non	P
Aucune	P	Oui ou Non	P
Aucune	Aucune	Oui	P

La lecture centralisée de chaque imagerie d’évaluation a été réalisée en aveugle par trois relecteurs indépendants. En cas de discordance dans l’évaluation, l’imagerie était revue par le comité de lecture

L'évaluation de la maladie a été effectuée toutes les 6 semaines pendant 48 semaines après l'initiation du traitement (le calendrier de l'essai est disponible en annexe 20) :

- En cas de progression, le traitement par CTX était arrêté et une chimiothérapie était proposée ;
- En cas de réponse objective, l'administration de CTX était poursuivie tant que la réponse persistait ;
- En cas de stabilisation le traitement par CTX était poursuivi pendant 18 semaines, la poursuite ultérieure étant laissée au choix de l'investigateur.

Si aucun cas de contrôle de la maladie à 6 semaines n'était observé parmi les 14 premiers patients évaluables, le protocole devait s'arrêter.

Des modifications de dose et/ou du schéma d'administration étaient prévues en cas de toxicité cutanée ou de réaction allergique.

En cas d'administration d'un autre traitement spécifique du carcinome épidermoïde après arrêt du CTX quelle qu'en soit la cause, un suivi simplifié était proposé toutes les 12 semaines.

Tous les événements indésirables (cliniques ou biologiques) ont été évalués d'après les critères de gravité NCI/CTC (National Cancer Institute/Common Toxicity Criteria). L'imputabilité du CTX était précisée et enregistrée dans le cahier d'observation.

Sous traitement, l'évaluation de la tolérance clinique était faite toutes les 2 semaines pendant 18 semaines puis toutes les 6 semaines ensuite, et l'évaluation de la tolérance biologique était réalisée toutes les 2 semaines pendant 6 semaines puis toutes les 6 semaines ensuite.

En cas d'administration d'un autre traitement spécifique du carcinome épidermoïde après arrêt du CTX, seuls les effets indésirables graves pouvant être liés au traitement à l'essai étaient alors déclarés.

Le conseil scientifique était tenu au courant de la survenue de tous les effets secondaires graves et, s'il le jugeait nécessaire, il pouvait faire appel à un comité indépendant pour juger de l'opportunité de continuer la recherche.

Critères d'inclusion :

- Carcinome épidermoïde cutané documenté histologiquement exprimant EGFR fortement ou de façon modérée (+++ ou ++ sur une échelle semi-quantitative allant de 0 à +++);
- Carcinome épidermoïde cutané localement évolué inopérable ou métastatique dont la progression était documentée ;
- Présence d'au moins une cible mesurable selon les critères RECIST (lésion prenant le contraste dont le plus grand diamètre ≥ 2 cm, à partir d'un scanner ou d'une IRM, ou ≥ 10 mm avec un scanner spiralé réalisé(e) pendant le mois précédant le début du traitement ;
- Au moins une lésion accessible aux biopsies ;
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance status < 2 ;
- Espérance de vie ≥ 3 mois ;
- Age ≥ 18 ans ;
- Fonctions hématologique (Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9$ cellules/l, plaquettes $\geq 100 \times 10^9$ cellules/l), hépatique (bilirubine < 1.5 fois la limite supérieure de la normale, phosphatase alcaline et transaminases ≥ 5 fois la valeur supérieure de la normale en cas de métastases hépatiques ou ≥ 2.5 la valeur supérieure de la normale en l'absence de métastases hépatiques) et rénale (créatininémie ≥ 150 $\mu\text{mol/L}$) normales ;
- Consentement éclairé signé ;
- En cas d'autre tumeur ancienne ou actuelle, à l'exception des carcinomes du col utérin et des carcinomes basocellulaires ou spinocellulaires traités de façon adéquate, la possibilité d'inclure le patient devra être discutée avec l'investigateur principal.

Critères d'exclusion :

- Chimiothérapie antérieure ;
- Traitement par radiothérapie datant de moins de un mois ;
- Traitement antérieur avec un agent ciblant EGFR ;
- Maladies systémiques mal contrôlées ou infections actives non contrôlées ;
- Patient (homme et femme) n'utilisant pas de contraception orale efficace en cas de reproduction possible ;
- Femmes enceintes ou allaitantes. Les femmes susceptibles d'être enceintes doivent avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif avant le début du traitement.

Objectif primaire :

L'objectif principal était d'évaluer le taux de contrôle de la maladie à 6 semaines sous traitement par cetuximab chez des patients ayant un carcinome épidermoïde cutané avancé localement ou métastatique exprimant EGFR.

Le critère principal d'évaluation était le taux de contrôle de la maladie à 6 semaines défini par la proportion de patients présentant soit une réponse (complète ou partielle) soit une stabilisation à 6 semaines d'après les critères RECIST.

Objectifs secondaires :

- Estimer la survie globale à un an ;
- Estimer le délai de progression ;
- Etudier la tolérance du traitement (analyse non réalisée au cours de ce stage).

Nombre de personnes à inclure :

Le taux de contrôle de la maladie à 6 semaines attendu avec les autres traitements a été estimé à 15% d'après les données de la littérature. Vingt huit patients évaluable devaient être inclus dans cette étude pour assurer une puissance de 97%, 82% et 41%, respectivement, de détecter une différence significative avec un test bilatéral à 5%, suivant que le taux de succès sous cetuximab était de 50%, 40% ou 30% à S6.

Les inclusions ont été poursuivies jusqu'à ce que 28 patients aient reçu le cetuximab pendant au moins 6 semaines.

2.2. Analyses statistiques et méthodologie

Les inclusions ont été réalisées entre octobre 2005 et mai 2008.

La saisie des données a été réalisée par une société extérieure.

Cette étude a demandé un long travail préliminaire de *data management* : contrôles de cohérences interne et externe, discussion avec les investigateurs, recherche dans les CRF (*Clinical Research Form*) et corrections des données erronées ou manquantes en collaboration avec l'Attachée de Recherche Clinique.

Toutes les imputations ont été réalisées à l'aide de la version 9.1 du logiciel SAS pour en assurer la traçabilité ultérieure.

2.2.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les données manquantes ont toutes été imputées selon les indications de l'investigateur principal après vérification dans les dossiers médicaux.

Les variables qualitatives ont été décrites par leurs paramètres de position et de dispersion (médiane, minimum, maximum), et ont été représentées graphiquement par des histogrammes. Les variables quantitatives ont été décrites par leurs effectifs et pourcentages, et ont été représentées par des diagrammes en bâton.

2.2.2. Evaluation de l'activité du cetuximab

Taux de contrôle de la maladie à 6 semaines (RC, RP ou S)

L'analyse du critère principal a été réalisée en intention de traiter : tous les patients ayant arrêté leur traitement avant S6, quelle que soit la raison, ou ayant une progression documentée à S6, ont été considérés en échec. Une analyse per protocole a aussi été réalisée chez l'ensemble des patients ayant eu 6 semaines de traitement et dont les lésions étaient évaluables à S6 selon les critères RECIST..

Le pourcentage de contrôle à S6 a été estimé, ainsi que son intervalle de confiance à 95%, de manière non paramétrique. Un test binomial exact a été utilisé pour tester si le pourcentage de succès était significativement différent de 15 % (taux de réponse à S6 auquel on peut s'attendre pour les autres traitements). De plus, la meilleure réponse au traitement tout au long du suivi a été considérée pour chaque patient.

Pour les différents objectifs secondaires, comme il s'agissait d'un essai non randomisé pilote avec un effectif faible, ont été principalement réalisées des statistiques descriptives et les délais de survie et de progression ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier.

Survie globale

Le délai de survie a été analysé jusqu'à la date de l'arrêt de suivi prévue au protocole, soit 48 semaines après J0, en censurant à un S48 les patients toujours vivants, et en censurant à la date de sorti d'essai les patients ayant changé de traitement pour effets indésirables ou par décision personnelle. Dans l'analyse *per protocol* seuls les patients ayant bénéficié du traitement pendant au moins 6 semaines et dont les lésions étaient évaluables par imagerie sur les critères RECIST à S6 ont été considérés.

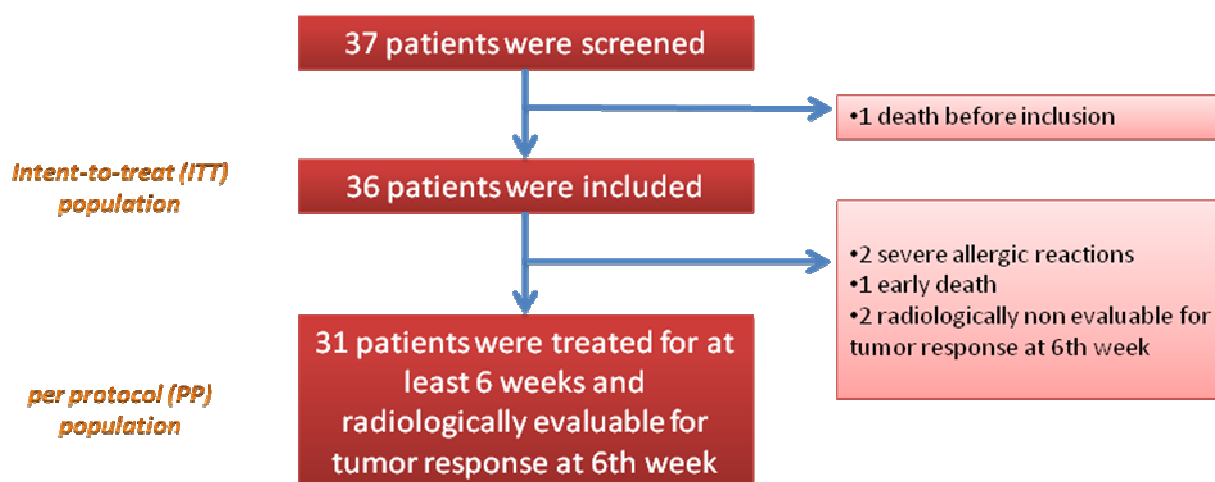
Estimation du délai de progression

Le délai de progression a été évalué chez tous les patients comme le délai entre J0 et la progression clinique documentée, en censurant à un an les patients encore contrôlés, et en censurant à la date de sorti d'essai les patients ayant changé de traitement pour effets indésirables ou par décision personnelle. Une analyse en intention de traiter a tout d'abord été réalisée en considérant comme des échecs les patients sortis d'essai ou non évaluables à S6. Une analyse *per protocol* a ensuite été effectuée en ne considérant que les patients ayant bénéficié du traitement pendant au moins 6 semaines et dont les lésions étaient évaluables par imagerie sur les critères RECIST à S6.

3. Résultats

Les tableaux et les figures sont ici reproduits en anglais.

Figure 8 : Flowchart



Trente six patients ont été inclus dans l'étude et, à la 6^{ème} semaine de traitement, 31 patients (86.1%) étaient évaluables pour la réponse au traitement (population *per protocol*) après l'exclusion de 5 patients pour (figure 5) :

- 2 évènements indésirables graves : réactions d'hypersensibilité d'évolution favorable ;
- 1 décès précoce ;
- 2 évaluations incomplètes de la maladie par l'imagerie.

3.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient majoritairement des hommes âgés, avec un état général relativement conservé, malgré la lourdeur pronostic de leur pathologie (tableau 14).

Tableau 14 : Patient Characteristics at Entry Onto the Study

Characteristics	ITT population (n = 36)		PP population (n = 31)	
	No.	%	No.	%
Sex				
Male	21	58	19	61
Female	15	42	12	39
Age				
Median	79		79	
Range	32-95		32-95	
ECOG Perfomans Status (0 to 5)				
0	11	31	10	32
1	17	47	15	48
2	8	22	6	19
Disease duration, months (J0)				
Median	6.8		6.7	
Range	0.7-123.0		0.7-77.7	
EGFR Expression				
++	10	28	8	26
+++	26	72	23	74
TNM staging				
M0	20	56	16	52
M1	16	44	15	48

Characteristics	ITT population (n = 36)		PP population (n = 31)	
	No.	%	No.	%
AJCC staging				
2	7	19	7	23
3	26	72	22	71
4	3	8	2	6

Abbreviations : ITT, intent-to-treat; PP, per protocol (ie patients treated for at least 6 weeks radiologically evaluable for tumor response) ; ECOG Performans status, Eastern Cooperative Oncology Group Performans Status; EGFR, epidermal growth factor receptor; SCC squamous cell carcinoma; BP, blood pressure; WBP, White blood cells.

3.2. Evaluation de l'activité du cetuximab

Trente-six patients ont reçus entre 1 et 47 perfusions (médiane : 15), réparties entre la 1^{ère} et la 49^{ème} semaine de traitement après J0 (médiane : S15). Parmi eux :

- 3 patients (8.3%) ont reçu moins de 6 perfusions ;
- 21 patients (58.3%) ont reçu 6 à 18 perfusions ;
- 12 patients (33.3%) ont reçu plus de 18 perfusions ;

Au total, 26 patients ont reçu le traitement par Cetuximab sans interruption (62.2%).

Taux de contrôle de la maladie à 6 semaines (RC, RP ou S)

Le taux de contrôle de la maladie à S6 est significativement différent du taux auquel on peut s'attendre avec les autres traitements, fixé d'après la littérature à 15% (test binomial exact: $p = 5 \times 10^{-13}$ en ITT et $p = 9 \times 10^{-15}$ en PP). Les résultats détaillés sont dans le tableau 15.

Tableau 15: Disease Control Rate at 6th week

Response at 6th week	ITT population (n = 36)		PP population (n = 31)	
	No.	%	No.	%
Complete response	1	3	1	3
Partial Response	3	8	3	10
Stable disease	21	58	21	68
Progressive Disease	6	17	6	19
Not assessable	5	14	0	0
Disease control rate, % (CI95%)	25	69 (52 to 84)	25	81(63 to 93)

Abbreviations : ITT, intent-to-treat; PP, per protocol ((ie patients treated for at least 6 weeks radiologically evaluable for tumor response) ; CI: confidence interval.

Les résultats du meilleur taux de réponse sont disponibles dans le tableau 16.

Tableau 16 : Best Response Rate overall study

Response overall study	ITT population (n = 36)		PP population (n = 31)	
	No.	%	No.	%
Complete response	1	3	1	3
Partial Response	9	25	9	29
Stable disease	15	42	15	48
Progressive Disease	6	17	6	19
Not assessable	5	14	0	0
Best response rate, % (CI95%)	10	28 (14 to 45)	10	32 (17 to 51)

Abbreviations : ITT, intent-to-treat; PP, per protocol ((ie patients treated for at least 6 weeks radiologically evaluable for tumor response) ; CI: confidence interval.

Survie globale

La figure 9 représente le délai de survie selon la méthode de Kaplan-Meier dans les deux populations (ITT et PP). La survie moyenne était respectivement de 246.5 jours (écart-type : 19.1) en ITT, et de 256.2 jours (écart-type : 18.4) en PP.

Le taux de survie à un an (S48) était de 20 patients, soit respectivement 56% en ITT (IC95%=[38%;72%]) et 65% en PP (IC95%=[45%;81%]).

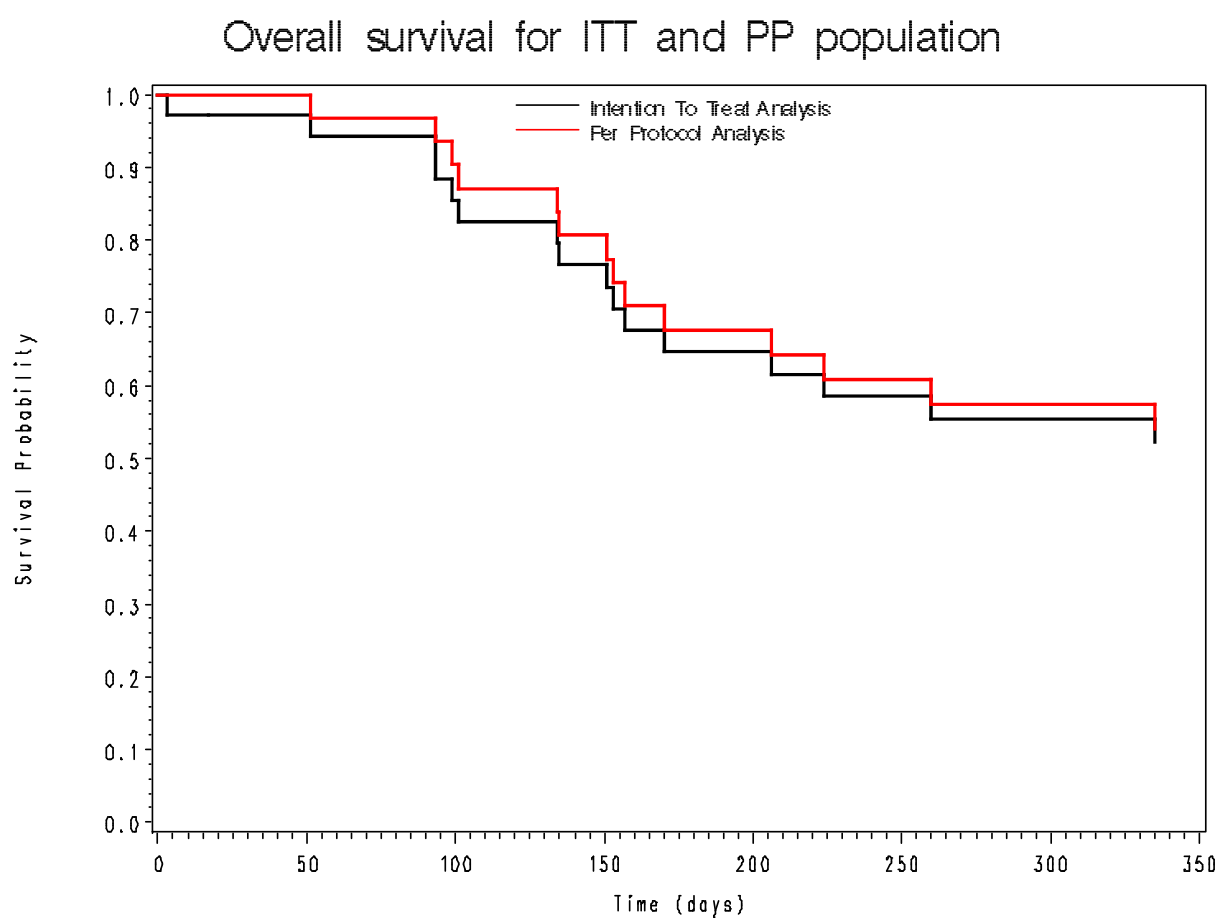


Figure 9 : Overall Survival Time

Estimation du délai de progression

La figure 10 représente le délai sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier dans les deux populations (ITT et PP). Le délai moyen sans progression était respectivement de 156.0 jours (écart-type : 17.3) en ITT, et de 177.8 jours (écart-type : 17.0) en PP.

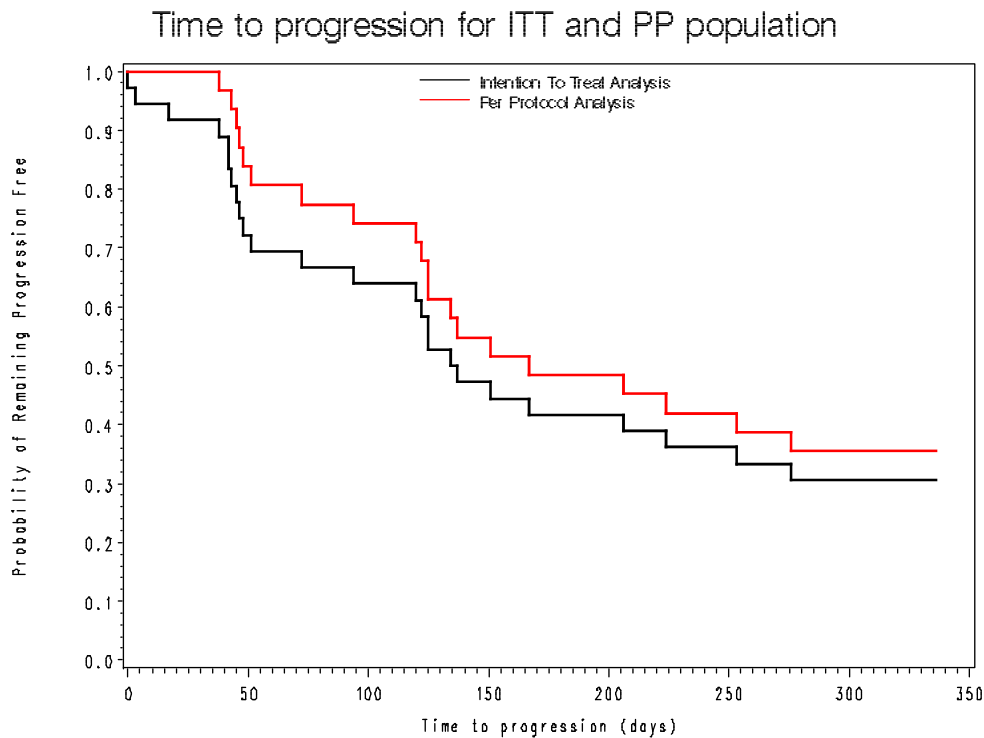


Figure 10 : Progression-free survival time

4. Discussion

L'objectif global de cet essai était de déterminer si le cetuximab devait être davantage investigué dans les carcinomes épidermoïdes cutanés localement évolués ou métastatiques.

La première partie des résultats de l'étude est encourageante en terme d'efficacité (taux de contrôle de la maladie à S6 très largement supérieur aux 15% attendus), mais c'est uniquement aux vues des résultats de la deuxième partie de cette étude (relative à la toxicité) qu'il sera possible d'envisager un essai contrôlé randomisé dans le cadre d'une étude de phase III pour évaluer réellement l'efficacité du cetuximab dans les carcinomes épidermoïdes cutanés localement évolués ou métastatiques.

Cette dernière partie de l'analyse sera réalisée à la suite de ce stage.

Le script complet de l'analyse des données sous SAS (version 9.1) est disponible dans l'annexe 20.

Conclusion

Ces six mois de stages ont été très enrichissants, tant du point de vue de l'environnement dans lequel j'ai travaillé, que du point de vue statistique.

Faire partie de l'unité INSERM 738 m'a permis de découvrir le fonctionnement d'une unité de recherche. Cependant, l'aménagement de ce stage dans mon clinicat de médecine générale ne m'a pas permis de participer autant que je l'aurais souhaité aux séminaires et présentations des travaux de chacun dans l'unité. Ce partage de connaissance supplémentaire aurait probablement eu un effet dynamique supplémentaire sur ma progression en statistique.

Les deux études sur lesquelles j'ai travaillé m'ont permis d'appréhender la collaboration entre médecins et biostatisticiens sous un angle original étant donné ma formation médicale initiale : celui du biostatisticien. Cette collaboration permet de mettre en perspective la significativité statistique et la signification clinique.

Ce stage a été l'occasion de me familiariser un peu plus avec les logiciels R et SAS, que ce soit pour la gestion de base de données (dont j'ai découvert la lourdeur) ou pour les analyses statistiques. De ce point de vue, ce stage m'a permis d'explorer des sujets que je connaissais peu (les tests non-paramétriques) ou que je métrissais mal (l'analyse des données censurées).

A l'avenir, je compte mettre en pratique ce que j'ai appris au cours de ce M2 et de ce stage pour participer et mettre en place des projets de recherche dans le cadre des deux années restantes de mon clinicat de médecine générale. J'aimerais notamment développer un partenariat actif entre le département de médecine générale de Paris 7 et l'unité INSERM 738 pour assurer une rigueur méthodologique aux futurs projets de recherche montés par et pour les médecins généralistes.

Bibliographie

- 1- Epperly MW, Guo H, Gretton JE, Greenberger JS. Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003 Aug;29(2):213-24.
- 2- Hashimoto N, Jin H, Liu T, Chensue SW, Phan SH. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2004 Jan;113(2):180-2.
- 3- Duval X, Peytavin G, Albert I et al. Determination of indinavir and nelfinavir trough plasma concentration efficacy thresholds according to virological response in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2004 Jul;5(4):307-13.
- 4- Zhu A, Stuart K, Blaszkowsky L et al. Phase 2 Study of Cetuximab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancer.* 2007 Oct;110(3):581-9.
- 5- Bonner J, Harari P, Giralt J et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- 6- Sadek H, Azli N, Wendling JL et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer.* 1990 Oct 15;66(8):1692-6.
- 7- Maubec E, Duvillard P, Velasco V, Crickx B, Avril MF. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res.* 2005 Mar-Apr;25(2B):1205-10.

Annexes

1. Etude IFRA

Annexe 1 : Tableau descriptif des variables quantitatives (population globale)

	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	Ecart-type	Effectif (total=122)
Age (années)	62.5	67.1	14.5	88.3	16.5	122
SAPS2	49.4	46.5	7.00	107.0	19.9	122
SOFA	7.6	7.0	1.0	16.0	3.2	122
LIS	1.75	1.67	0.33	3.33	0.64	122
VTC (ml)	489.4	500.0	260.0	750.0	88.19	121
FR (/min)	20.4	20.0	10.0	48.0	5.75	121
FiO2 (%)	55.5	50.0	30.0	100.0	19.8	122
PEEP (cmH ₂ O)	5.68	5.00	0.00	12.00	1.97	122
PO ₂ (mmHg)	98.2	86.0	50.0	300.0	37.5	122
PCO ₂ (mmHg)	42.9	40.5	26.0	127.0	13.1	122
PO ₂ /FiO ₂	192.3	185.8	62.0	500.0	78.3	122
Délai intub.-LBA (jours)	8.7	6.0	0.0	59.0	9.9	122
Délai LBA-extub. (jours)	13.0	8.0	0.0	108.0	16.1	122
Cellularité LBA (cellules / mm ³)	1234	273	4	10000	2155	122
PNN (%)	70.0	84.5	1.0	97.0	29.5	122
MM (%)	30.0	15.5	3.0	99.0	29.5	122
CD45+ (%)	86.5	90.3	39.9	98.7	12.2	122
COLLI+ (%)	6.6	5.4	0.0	25.8	5.4	122
Fibrocytes (%)	5.3	4.1	0.0	19.9	4.4	122
CD45+ COLLI+ CXCR4+ (%)	1.3	0.0	0.0	10.2	2.2	122
CD45- (%)	13.3	9.3	1.3	60.1	12.1	122
CD45- COLLI+ (%)	1.3	0.4	0.0	14.0	2.0	122
CD45- COLLI+ CXCR4+	0.2	0.0	0.0	3.9	0.5	122

	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	Ecart-type	Effectif (total=122)
(%)						
HGF (pg/ml)	828	372	15	8595	1389	122
Collagène (ng/ml)	8	0	0	145	21	122
SDF1 (pg/ml)	26	5	5	225	43	122
MCP1 (pg/ml)	273	120	5	1684	342	122
CCL18 (pg/ml)	7087	2335	8	93790	13110	122
CCL19 (pg/ml)	38	7	5	414	76	122
CCL21 (pg/ml)	162	10	10	1438	268	122
IL8 (pg/ml)	4420	2262	4	35988	6600	122
TGFB (pg/ml)	33	15	5	235	46	122
Protéines LBA (g/l)	0.39	0.32	0.03	2.18	0.36	122
Protidémie (g/l)	0.56	0.57	0.22	0.78	0.10	122
Rapport protéines P/S	0.72	0.56	0.05	4.45	0.70	122

Annexe 2 : Tableau descriptif des variables qualitatives (population globale)

	Effectif (Pourcentage)
Groupes	
ALI	30 (24.6%)
ARDS	62 (50.8%)
Témoins	30 (24.6%)
Sexe	
Homme	79 (64.8%)
Femme	43 (35.2%)
Motif d'admission	
Aucun	2 (1.6%)
Défaillance hémodynamique	27 (22.1%)
Défaillance ventilatoire	25 (20.5%)

Effectif (Pourcentage)

	Défaillance infectieuse	26 (21.3%)
	Détresse neurologique	13 (10.7%)
	Traumatisme	1 (0.8%)
	Autre	28 (23.0%)
Antécédent de tabagisme	Oui	48 (39.3%)
	Non	74 (60.7%)
Antécédent de BPCO	Oui	20 (16.4%)
	Non	102 (83.6%)
Antécédent d'insuffisance respiratoire	Oui	11 (9.0%)
	Non	111 (91.0%)
Antécédent d'asthme	Oui	2 (1.6%)
	Non	120 (98.4%)
Antécédent d'emphysème	Oui	1 (0.8%)
	Non	121 (99.2%)
Antécédent respiratoire (BPCO, insuffisance respiratoire, asthme et/ou emphysème)	Oui	26 (21.3%)
	Non	96 (78.7%)
Antécédent d'insuffisance cardiaque	Oui	20 (16.4%)
	Non	102 (83.6%)
Antécédent de diabète	Oui	32 (26.2%)
	Non	90 (73.8%)
Antécédent de cancer	Oui	25 (20.5%)
	Non	97 (79.5%)

Effectif (Pourcentage)

Antécédent de maladie auto-immune	Oui	6 (4.9%)
	Non	116 (95.1%)
Autres antécédents	Oui	52 (42.6%)
	Non	70 (57.4%)
Traitement par vasopresseur	Oui	61 (50.0%)
	Non	61 (50.0%)
Traitement par sédation	Oui	116 (95.1%)
	Non	6 (4.9%)
Traitement par antibiothérapie	Oui	74 (60.7%)
	Non	48 (39.3%)
Traitement par insuline	Oui	119 (97.5%)
	Non	3 (2.5%)
Traitement par héparine (HBPM, HNF)	Oui	111 (91.0%)
	Non	11 (9.0%)
Traitement par corticothérapie substitutive	Oui	12 (9.8%)
	Non	110 (90.2%)
Traitement par transfusion	Oui	22 (18.0%)
	Non	100 (82.0%)
Traitement par remplissage massif (> 50 ml/kg)	Oui	10 (8.2%)
	Non	112 (91.8%)
Traitement par hémofiltration ou dialyse		

		Effectif (Pourcentage)
Sepsis	Oui	17 (14.0%)
	Non	105 (86.1%)
Pneumopathie	Oui	77 (63.1%)
	Non	45 (36.9%)
Motif d'intubation	Oui	56 (45.9%)
	Non	66 (54.1%)
Motif d'intubation (à 2 classes)	Détresse respiratoire	52 (42.6%)
	Etat de choc	23 (18.9%)
	Défaillance neurologique	15 (12.3%)
	Anesthésie	32 (26.2%)
Culture du LBA exploitable	Défaillance d'organe	90 (73.8%)
	Anesthésie	32 (26.2%)
Fibroblastes en culture à J28	Oui	65 (53.3%)
	Non	57 (46.7%)
	Oui	14 (11.5%)
	Non	108 (88.5%)

Annexe 3 : Tableau descriptif des variables quantitatives dans chacun des 3 groupes [médiane (minimum-maximum)] et test de Wilcoxon entre les groupes « ALI/ARDS » et « Témoins »

	ALI (n=30)	ARDS (n=62)	Témoins (n=30)	p (test de Wilcoxon)
Age (années)	70.0 (22.5-85.8)	67.1 (14.5-88.3)	63.6 (29.3-87.4)	0.69
SAPS2	49.5 (7.0-102.0)	47.5 (21.0-107.0)	40.5 (13.0-79.0)	0.03
SOFA	6.0 (3.0-15.0)	8.0 (3.0-15.0)	7.0 (1.0-16.0)	0.43

	ALI (n=30)	ARDS (n=62)	Témoïn (n=30)	p (test de Wilcoxon)
LIS	1.33 (0.67-2.33)	2.00 (1.33-3.33)	1.00 (0.33-2.33)	8.9 e-08
VTC (ml)	500.0 (316.0-720.0)	500.0 (260.0-650.0)	500.0 (285.0-750.0)	0.47
FR (/min)	20.0 (11.0-38.0)	20.0 (12.0-40.0)	19.0 (10.0-48.0)	0.29
FiO ₂ (%)	40.0 (30.0-60.0)	60.0 (30.0-100.0)	47.5 (30.0-100.0)	0.02
PEEP (cmH ₂ O)	5.00 (0.00-10.00)	6.00 (2.00-12.00)	5.0 (0.0-8.0)	4.1 e-03
PO ₂ (mmHg)	102.0 (78.0-156.0)	78.0 (50.0-200.0)	99.0 (58.0-300.0)	0.01
PCO ₂ (mmHg)	40.5 (26.0-67.0)	41.5 (26.0-127.0)	38.0 (28.0-56.0)	0.02
PO ₂ /FiO ₂	239.2 (200.0-291.1)	140.0 (62.0-500.0)	246.7 (72.5-405.0)	9.0 e-06
Délai intub.-LBA (jours)	6.5 (1.0-45.0)	7.0 (0.0-59.0)	3.5 (0.0-39.0)	0.10
Délai LBA-extub. (jours)	8.0 (1.0-35.0)	7.5 (0.0-108.0)	8.0 (0.0-57.0)	0.52
Cellularité LBA (cellules / mm ³)	461 (9-2245)	327 (6-10000)	172 (4-2670)	0.03
PNN (%)	78.5 (10.0-97.0)	86.5 (2.0-97.0)	52.5 (1.0-95.0)	4.4 e-03
MM (%)	21.5 (3.0-90.0)	13.5 (3.0-98.0)	47.5 (5.0-99.0)	4.4 e-03
CD45+ (%)	91.0 (47.6-98.5)	92.1 (47.6-98.7)	86.4 (40.0-96.9)	0.03
COLLI+ (%)	6.5 (0.0-25.8)	6.0 (1.0-24.0)	1.6 (0.0-13.0)	1.9 e-05
Fibrocytes (%)	5.0 (0.0-15.8)	5.0 (1.0-19.9)	0.9 (0.0-11.9)	2.6 e-07
CD45+ COLLI+ CXCR4+ (%)	0.0 (0.0-8.0)	0.8 (0.0-10.2)	0.0 (0.0-8.5)	1.5 e-03
CD45- (%)	9.0 (1.6-52.4)	8.0 (1.3-52.4)	13.6 (3.2-60.1)	0.03
CD45- COLLI+ (%)	0.6 (0.0-14.0)	0.5 (0.0-6.7)	0.0 (0.0-6.2)	0.13
CD45- COLLI+ CXCR4+ (%)	0.0 (0.0-1.8)	0.0 (0.0-3.9)	0.0 (0.0-0.6)	0.02
HGF (pg/ml)	685 (40-4464)	396 (25-8595)	150 (15-8209)	1.3 e-03
Collagène (ng/ml)	0 (0-78)	0 (0-80)	0 (0-145)	0.34
SDF1 (pg/ml)	17 (5-225)	5 (5-150)	5 (5-208)	0.55
MCP1 (pg/ml)	266 (5-1684)	147 (5-1113)	61 (5-1144)	0.03
CCL18 (pg/ml)	2316 (107-89520)	2845 (8-28465)	1922 (24-93790)	0.33
CCL19 (pg/ml)	12 (5-262)	6 (5-414)	5 (5-409)	0.12
CCL21 (pg/ml)	10 (10-1438)	10 (10-1232)	10 (10-867)	0.41
IL8 (pg/ml)	2433 (4-35988)	2460 (145-32152)	814 (55-33688)	0.03
TGFB (pg/ml)	21 (5-213)	15 (5-235)	10 (5-225)	0.08

	ALI (n=30)	ARDS (n=62)	Témoin (n=30)	p (test de Wilcoxon)
Protéines LBA (g/l)	0.30 (0.05-1.37)	0.36 (0.05-2.18)	0.14 (0.03-1.49)	0.02
Protidémie (g/l)	0.53 (0.41-0.71)	0.58 (0.35-0.78)	0.53 (0.22-0.76)	0.44
Rapport protéines P/S	0.57 (0.10-2.32)	0.60 (0.07-4.45)	0.26 (0.05-2.82)	0.05

Annexe 4 : Tableau descriptif des variables qualitatives dans chacun des 3 groupes [effectif (pourcentage)] et test de Fisher entre les groupes « ALI/ARDS » et « Témoins »

	ALI (n=30)	ARDS (n=62)	Témoin (n=30)	p (test de Fisher)
Sexe				0.66
Homme	18 (60.0%)	43 (69.4%)	18 (60.0%)	
Femme	12 (40.0%)	19 (30.6%)	12 (40.0%)	
Motif d'admission				9.2 e-05
Aucun	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	
Défaillance hémodynamique	5 (16.7%)	10 (16.1%)	12 (40.0%)	
Défaillance ventilatoire	4 (13.3%)	20 (32.3%)	1 (3.3%)	
Défaillance infectieuse	8 (26.7%)	14 (22.6%)	4 (13.3%)	
Détresse neurologique	6 (20.0%)	7 (11.3%)	0 (0.0%)	
Traumatisme	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Autre	6 (20.0%)	9 (14.5%)	13 (43.3%)	
Antécédent de tabagisme				0.39
Oui	7 (23.3%)	27 (43.5%)	14 (46.7%)	
Non	23 (76.7%)	35 (56.5%)	16 (53.3%)	
Antécédent de BPCO				0.57
Oui	5 (16.7%)	9 (14.5%)	6 (20.0%)	
Non	25 (83.3%)	53 (85.5%)	24 (80.0%)	
Antécédent d'insuffisance respiratoire				1.00
Oui	3 (10.0%)	6 (9.7%)	2 (6.7%)	
Non	27 (90.0%)	56 (90.3%)	28 (93.3%)	
Antécédent d'asthme				1.00
Oui	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	

	ALI (n=30)	ARDS (n=62)	Témoin (n=30)	p (test de Fisher)	
Antécédent d'emphysème	Non	30 (100.0%)	60 (96.8%)	30 (100.0%)	1.00
	Oui	1 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Antécédent respiratoire (BPCO, insuffisance respiratoire, asthme et/ou emphysème)	Non	29 (96.7%)	62 (100.0%)	30 (100.0%)	1.00
	Oui	7 (30.4%)	13 (26.5%)	6 (20.0%)	
Antécédent d'insuffisance cardiaque	Non	23 (69.6%)	49 (73.5%)	24 (80.0%)	1.3 e-03
	Oui	4 (13.3%)	5 (8.1%)	11 (36.7%)	
Antécédent de diabète	Non	26 (86.7%)	57 (91.9%)	19 (63.3%)	0.64
	Oui	9 (30.0%)	14 (22.6%)	9 (30.0%)	
Antécédent de cancer	Non	21 (70.0%)	48 (77.4%)	21 (70.0%)	0.61
	Oui	8 (26.7%)	12 (19.4%)	5 (16.7%)	
Antécédent de maladie auto-immune	Non	28 (93.3%)	59 (95.2%)	29 (96.7%)	1.00
	Oui	2 (6.7%)	3 (4.8%)	1 (3.3%)	
Autres antécédents	Non	19 (63.3%)	40 (64.5%)	11 (36.7%)	0.01
	Oui	11 (36.7%)	22 (35.5%)	19 (63.3%)	
Traitement par vasopresseur	Non	18 (60.0%)	28 (45.2%)	15 (50.0%)	1.00
	Oui	12 (40.0%)	34 (54.8%)	15 (50.0%)	
Traitement par sédation	Non	3 (10.0%)	2 (3.2%)	1 (3.3%)	1.00
	Oui	27 (90.0%)	60 (96.8%)	29 (96.7%)	
Traitement par antibiothérapie	Non	13 (43.3%)	23 (37.1%)	12 (40.0%)	1.00
	Oui	17 (56.7%)	39 (62.9%)	18 (60.0%)	

	ALI (n=30)	ARDS (n=62)	Témoin (n=30)	p (test de Fisher)
Traitement par insuline				1.00
Oui	29 (96.7%)	61 (98.4%)	29 (96.7%)	
Non	1 (3.3%)	1 (1.6%)	1 (3.3%)	
Traitement par héparine (HBPM, HNF)				0.29
Oui	27 (90.0%)	55 (88.7%)	29 (96.7%)	
Non	3 (10.0%)	7 (11.3%)	1 (3.3%)	
Traitement par corticothérapie substitutive				0.73
Oui	0 (0.0%)	10 (16.1%)	2 (6.7%)	
Non	30 (100.0%)	52 (83.9%)	28 (93.3%)	
Traitement par transfusion				1.00
Oui	4 (13.3%)	13 (21.0%)	5 (16.7%)	
Non	26 (86.7%)	49 (79.0%)	25 (83.3%)	
Traitement par remplissage massif (> 50 ml/kg)				0.26
Oui	1 (3.3%)	5 (8.1%)	4 (13.3%)	
Non	29 (96.7%)	57 (91.9%)	4 (86.7%)	
Traitement par hémofiltration ou dialyse				0.56
Oui	4 (13.3%)	10 (16.1%)	3 (10.0%)	
Non	26 (86.7%)	52 (83.9%)	27 (90.0%)	
Sepsis				0.05
Oui	23 (76.7%)	40 (64.5%)	14 (46.7%)	
Non	7 (23.3%)	22 (35.5%)	16 (53.3%)	
Pneumopathie				0.14
Oui	15 (50.0%)	31 (50.0%)	10 (33.3%)	
Non	15 (50.0%)	31 (50.0%)	20 (66.7%)	
Motif d'intubation				0.09
Détrousse respiratoire	9 (30.0%)	33 (53.2%)	10 (33.3%)	
Etat de choc	6 (20.0%)	9 (14.5%)	8 (26.7%)	
Défaillance neurologique	6 (20.0%)	8 (12.9%)	1 (3.3%)	
Anesthésie	9 (30.0%)	12 (19.4%)	11 (36.7%)	
Motif d'intubation (à 2 classes)				0.16
Défaillance d'organe	21 (70.0%)	50 (80.6%)	19 (63.3%)	

	ALI (n=30)	ARDS (n=62)	Témoin (n=30)	p (test de Fisher)
Anesthésie	9 (30.0%)	12 (19.4%)	11 (36.7%)	
Culture du LBA exploitable				3.3 e-03
Oui	16 (53.3%)	26 (41.9%)	23 (76.7%)	
Non	14 (46.7%)	36 (58.1%)	7 (23.3%)	
Fibroblastes en culture à J28				0.18
Oui	6 (20.0%)	7 (11.3%)	1 (0.03%)	
Non	24 (80.0%)	55 (88.7%)	29 (96.7%)	

Annexe 5 : Modèles de Cox univariés pour chaque variable clinique expliquant la survie post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
Age (années)	1.03	1.01	1.06	5.3 e-03	92
Age (10 ans)	1.04	1.11	1.77	5.3 e-03	92
SAPS2	1.02	1.00	1.04	9.6 e-03	92
SOFA	1.23	1.12	1.35	1.6 e-05	92
LIS	1.39	0.78	2.48	0.27	92
FiO ₂ (%)	1.02	1.00	1.03	0.01	92
PEEP (mmHg)	1.08	0.93	1.25	0.34	92
PO ₂ (mmHg)	1.01	1.00	1.02	0.01	92
PCO ₂ (mmHg)	1.01	0.99	1.03	0.49	92
PO ₂ /FiO ₂	1.00	1.00	1.01	0.98	92
Délai intub.-LBA (jours)	0.97	0.93	1.01	0.19	92
Délai LBA-extub. (jours)	0.97	0.94	1.00	0.07	92
Groupe (ARDS)	1.29	0.64	2.61	0.48	92
Sexe (Homme)	1.07	0.55	2.10	0.84	92
Motif d'admission					
Aucun	1.00	-	-	-	92
Défaillance hémodynamique	0.47	0.06	4.05	0.49	92
Défaillance ventilatoire	0.50	0.06	3.98	0.52	92
Défaillance infectieuse	0.86	0.11	6.64	0.89	92

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
Détresse neurologique	0.30	0.03	2.88	0.30	92
Traumatisme	5.8 e-08	0.00	∞	1.00	92
Autre	0.60	0.07	4.88	0.63	92
Antécédent de tabagisme	1.14	0.59	2.19	0.70	92
Antécédent de BPCO	1.25	0.55	2.84	0.60	92
Antécédent d'insuffisance respiratoire	1.31	0.51	3.36	0.58	92
Antécédent d'asthme	1.54	0.21	11.2	0.67	92
Antécédent d'emphysème	7.36	0.96	56.5	0.06	92
Antécédent respiratoire (BPCO, insuffisance respiratoire, asthme et/ou emphysème)	1.55	0.77	3.13	0.22	92
Antécédent d'insuffisance cardiaque	1.68	0.66	4.33	0.28	92
Antécédent de diabète	1.30	0.65	2.64	0.46	92
Antécédent de cancer	2.63	1.33	5.18	5.2 e-03	92
Antécédent de maladie auto-immune	1.37	0.42	4.48	0.60	92
Autres antécédents	0.98	0.50	1.91	0.94	92
Traitement par vasopresseur	3.23	1.59	6.54	1.2 e-03	92
Traitement par sédation	2.57	0.35	18.8	0.35	92
Traitement par antibiothérapie	1.43	0.72	2.85	0.31	92
Traitement par insuline	0.55	0.08	4.04	0.56	92
Traitement par héparine (HBPM, HNF)	0.63	0.24	1.61	0.33	92
Traitement par corticothérapie substitutive	1.40	0.55	3.61	0.48	92
Traitement par transfusion	2.66	1.33	5.32	5.6 e-03	92
Traitement par remplissage massif (> 50 ml/kg)	2.33	0.83	6.60	0.11	92
Traitement par hémofiltration ou dialyse	2.86	1.38	5.93	4.7 e-03	92
Sepsis	0.90	0.45	1.79	0.76	92
Pneumopathie	0.49	0.25	0.96	0.04	92
Motif d'intubation (Défaillance d'organe vs. Anesthésie)	1.28	0.56	2.92	0.55	92

Annexe 6 : Modèles de Cox univariés pour chaque variable biologique expliquant la survie post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
PNN (%)	0.98	0.97	0.99	2.8 e-03	92
Fibrocytes (%)	1.18	1.11	1.26	6.8 e-08	92
HGF (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.61	92
Collagène (ng/ml)	1.01	0.99	1.02	0.49	92
SDF1 (pg/ml)	1.00	0.99	1.01	0.95	92
MCP1 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.98	92
CCL18 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.71	92
CCL19 (pg/ml)	1.00	0.99	1.00	0.45	92
CCL21 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.90	92
IL8 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.22	92
TGFβ (pg/ml)	0.99	0.98	1.00	0.19	92
Rapport P/S	0.83	0.49	1.43	0.51	92

Annexe 7 : Modèles de Cox ajustés sur Age, SOFA, PO2 et Antécédent de cancer pour chaque variable biologique expliquant la survie post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p
PNN (%)	0.99	0.98	1.00	0.04
Fibrocytes (%)	1.20	1.12	1.29	1.1 e-06
HGF (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.63
Collagène (ng/ml)	1.01	0.99	1.03	0.35
SDF1 (pg/ml)	1.00	0.99	1.01	0.63
MCP1 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.74
CCL18 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.99
CCL19 (pg/ml)	1.00	0.99	1.00	0.69
CCL21 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.57
IL8 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.55
TGFβ (pg/ml)	1.00	0.99	1.01	0.47
Rapport P/S	0.71	0.36	1.39	0.32

Annexe 8 : Détails des sensibilités, spécificités et indice de Youden pour les seuils de Fibrocytes de 4% à 8% (vs. décès à J28)

Seuil	Sensibilité	Spécificité	Indice de Youden
4.04%	89.2%	54.5%	0.44
4.05%	89.2%	56.4%	0.46
4.14%	89.2%	58.2%	0.47
4.16%	89.2%	61.8%	0.51
4.18%	89.2%	63.6%	0.53
4.36%	86.5%	63.6%	0.50
4.44%	86.5%	65.5%	0.52
4.52%	83.8%	65.5%	0.49
4.87%	81.1%	67.3%	0.48
4.96%	81.1%	69.1%	0.50
5.06%	81.1%	70.9%	0.52
5.11%	81.1%	72.7%	0.54
5.20%	81.1%	74.5%	0.56
5.34%	81.1%	76.4%	0.57
5.37%	81.1%	78.2%	0.59
5.48%	81.1%	80.0%	0.61
5.52%	78.4%	80.0%	0.58
5.82%	78.4%	81.8%	0.60
6.00%	78.4%	83.6%	0.62
6.92%	75.7%	85.5%	0.61
7.12%	73,0%	85,5%	0.58
7.14%	70,3%	85,5%	0.56
7.22%	67,6%	85,5%	0.53
7.26%	64,9%	85,5%	0.50
7.35%	62,2%	85,5%	0.48
7.47%	59,5%	85,5%	0.45
7.50%	59,5%	87,3%	0.47
7.82%	56,8%	87,3%	0.44
7.96%	54,1%	87,3%	0.41

Annexe 9 : Hazard Ratio, IC95% et p pour chaque seuil de 3 à 10% (modèle de Cox « Survie post-LBA = Fibrocytes »)

Seuil	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
3.0%	7.08	1.70	29.50	7.1 e-03	92
3.5%	6.06	2.14	17.30	7.0 e-04	92
4.0%	6.81	2.41	19.30	3.0 e-04	92
4.5%	6.42	2.67	15.40	3.4 e-06	92
5.0%	6.46	2.82	14.80	9.9 e-06	92
5.5%	7.54	3.42	16.60	5.6 e-07	92
6.0%	8.20	3.83	17.60	6.3 e-08	92
6.5%	8.20	3.83	17.60	6.3 e-08	92
7.0%	7.39	3.54	15.40	1.0 e-07	92
7.5%	4.50	2.33	8.68	7.2 e-06	92
8.0%	4.43	2.31	8.53	8.0 e-06	92
8.5%	4.64	2.41	8.90	4.1 e-06	92
9.0%	4.12	2.14	7.92	2.1e-05	92
9.5%	3.99	2.07	7.69	3.6e-05	92
10.0%	5.05	2.61	9.79	1.6e-06	92

Annexe 10 : Hazard Ratio, IC95% et p pour chaque seuil de 3 à 10% (modèle de Cox « Survie post-LBA = Age + SOFA + Antécédent de cancer + Fibrocytes »)

Seuil	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
3.0%	5.41	1.28	22.94	3.5 e-07	92
3.5%	5.68	1.97	16.38	8.5 e-08	92
4.0%	5.72	1.99	16.48	1.2 e-07	92
4.5%	6.38	2.54	16.06	1.1 e-08	92
5.0%	6.22	2.62	14.81	3.2 e-09	92
5.5%	6.19	2.72	14.03	1.5 e-09	92

Seuil	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
6.0%	6.98	3.83	17.60	8.7 e-10	92
6.5%	6.98	3.83	17.60	8.7 e-10	92
7.0%	6.73	3.12	14.51	1.4 e-09	92
7.5%	4.49	2.25	8.98	1.3 e-08	92
8.0%	4.10	2.07	8.12	2.6 e-08	92
8.5%	4.85	2.45	9.60	5.0 e-09	92
9.0%	4.79	2.38	9.64	6.9 e-09	92
9.5%	4.47	2.22	9.01	1.0 e-08	92
10.0%	5.16	2.51	10.59	3.0 e-09	92

Annexe 11: Modèles de Cox univariés pour chaque variable clinique expliquant le délai de ventilation post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
Age (années)	0.99	0.97	1.01	0.22	92
Age (10 ans)	0.90	0.76	1.06	0.22	92
SAPS2	0.99	0.97	1.00	0.10	92
SOFA	0.86	0.76	0.96	7.0e-03	92
LIS	0.68	0.41	1.15	0.15	92
FiO ₂ (%)	0.98	0.97	1.00	0.06	92
PEEP (mmHg)	0.90	0.79	1.03	0.14	92
PO ₂ (mmHg)	0.99	0.98	1.00	0.22	92
PCO ₂ (mmHg)	0.99	0.97	1.01	0.29	92
PO ₂ / FiO ₂	1.00	1.00	1.01	0.46	92
Délai intub.-LBA (jours)	1.01	0.98	1.03	0.59	92
Groupe (ARDS)	0.80	0.44	1.45	0.45	92
Sexe (Homme)	1.29	0.70	2.35	0.41	92
Motif d'admission					
Aucun	1.00	-	-	-	92
Défaillance hémodynamique	0.90	0.11	7.37	0.92	92

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
Défaillance ventilatoire	0.91	0.12	7.03	0.93	92
Défaillance infectieuse	0.79	0.10	6.35	0.82	92
Détresse neurologique	2.50	0.31	20.01	0.39	92
Traumatisme	1.67	0.10	27.12	0.72	92
Autre	1.06	0.13	8.58	0.96	92
Antécédent de tabagisme	0.81	0.44	1.49	0.50	92
Antécédent de BPCO	0.67	0.28	1.59	0.37	92
Antécédent d'insuffisance respiratoire	0.57	0.20	1.59	0.28	92
Antécédent d'asthme	1.03	0.14	7.52	0.98	92
Antécédent d'emphysème	3.0 e-07	0	∞	1.00	92
Antécédent respiratoire (BPCO, insuffisance respiratoire, asthme et/ou emphysème)	0.63	0.30	1.36	0.24	92
Antécédent d'insuffisance cardiaque	0.62	0.19	2.02	0.43	92
Antécédent de diabète	1.00	0.51	198	0.99	92
Antécédent de cancer	0.68	0.29	1.61	0.38	92
Antécédent de maladie auto-immune	0.63	0.15	2.62	0.53	92
Autres antécédents	0.87	0.48	1.60	0.66	92
Traitement par vasopresseur	0.56	0.30	1.02	0.06	92
Traitement par sédation	0.35	0.12	0.98	0.05	92
Traitement par antibiothérapie	0.84	0.47	1.50	0.55	92
Traitement par insuline	2.5 e+07	0	∞	1.00	92
Traitement par héparine (HBPM, HNF)	3.02	0.73	12.50	0.13	92
Traitement par corticothérapie substitutive	0.55	0.17	1.76	0.31	92
Traitement par transfusion	0.23	0.07	0.74	0.01	92
Traitement par remplissage massif (> 50 ml/kg)	0.75	0.18	3.09	0.69	92
Traitement par hémofiltration ou dialyse	0.61	0.22	1.71	0.35	92
Sepsis	1.12	0.60	2.10	0.73	92

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
Pneumopathie	1.23	0.81	2.21	0.48	92
Motif d'intubation (Défaillance d'organe vs. Anesthésie)	0.77	0.40	1.49	0.44	92

Annexe 12 : Modèles de Cox univariés pour chaque variable biologique expliquant le délai de ventilation post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
PNN (%)	1.01	0.99	1.02	0.40	92
Fibrocytes (%)	0.86	0.78	0.95	2.4 e-03	92
Fibrocytes > 6%	0.30	0.13	0.67	3.3 e-03	92
HGF (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.90	92
Collagène (ng/ml)	0.99	0.97	1.01	0.35	92
SDF1 (pg/ml)	1.00	1.00	1.01	0.92	92
MCP1 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.32	92
CCL18 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.36	92
CCL19 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.43	92
CCL21 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.25	92
IL8 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.46	92
TGFβ (pg/ml)	1.00	0.99	1.01	0.78	92
Rapport P/S	1.03	0.71	1.50	0.87	92

Annexe 13 : Modèle de Cox clinique « Ventilation post-LBA ~ SOFA »

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p
Ventilation post-LBA ~ SOFA				
SOFA	0.86	0.76	0.96	7.0 e-03

Annexe 14 : Modèle de Cox biologique « Ventilation post-LBA ~ Fibrocytes »

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p
Ventilation post-LBA ~ Fibrocytes				
Fibrocytes	0.86	0.78	0.95	2.4 e-03

Annexe 15 : Modèles de Cox ajustés sur SOFA pour chaque variable biologique expliquant le délai de ventilation post-LBA

	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p value
PNN (%)	1.01	0.99	1.02	0.37
Fibrocytes (%)	0.87	0.79	0.96	6.0 e-03
Fibrocytes > 6%	0.34	0.15	0.78	0.01
HGF (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.98
Collagène (ng/ml)	1.00	0.98	1.01	0.59
SDF1 (pg/ml)	1.00	0.99	1.01	0.99
MCP1 (pg/ml)	1.0	1.00	1.00	0.61
CCL18 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.10
CCL19 (pg/ml)	1.00	1.00	1.01	0.23
CCL21 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.41
IL8 (pg/ml)	1.00	1.00	1.00	0.61
TGFβ (pg/ml)	1.00	0.99	1.01	0.68
Rapport P/S	1.13	0.79	1.61	0.50

Annexe 16 : Détails des sensibilités, spécificités et indice de Youden pour les seuils de Fibrocytes de 4% à 8% (vs. extubation à J28)

Seuil	Sensibilité	Spécificité	Indice de Youden
4,04%	80,4%	54,3%	0,35
4,05%	80,4%	56,5%	0,37
4,14%	80,4%	58,7%	0,39

Seuil	Sensibilité	Spécificité	Indice de Youden
4,16%	80,4%	63,0%	0,43
4,18%	80,4%	65,2%	0,46
4,36%	78,3%	65,2%	0,43
4,44%	78,3%	67,4%	0,46
4,52%	76,1%	67,4%	0,43
4,87%	71,7%	67,4%	0,39
4,96%	71,7%	69,6%	0,41
5,06%	71,7%	71,7%	0,43
5,11%	71,7%	73,9%	0,46
5,20%	71,7%	76,1%	0,48
5,34%	71,7%	78,3%	0,50
5,37%	69,6%	78,3%	0,48
5,48%	69,6%	80,4%	0,50
5,52%	67,4%	80,4%	0,48
5,82%	67,4%	82,6%	0,50
6,00%	67,4%	84,8%	0,52
6,92%	63,0%	84,8%	0,48
7,12%	60,9%	84,8%	0,46
7,14%	58,7%	84,8%	0,43
7,22%	56,5%	84,8%	0,41
7,26%	54,3%	84,8%	0,39
7,35%	52,2%	84,8%	0,37
7,47%	50,0%	84,8%	0,35
7,50%	50,0%	87,0%	0,37
7,82%	47,8%	87,0%	0,35
7,96%	45,7%	87,0%	0,33

Annexe 17 : Hazard Ratio, IC95% et p pour chaque seuil de 3 à 10% (modèle de Cox « Ventilation post-LBA = Fibrocytes »)

Seuil	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
3.0%	0.51	0.28	0.92	0.03	92
3.5%	0.48	0.27	0.85	0.01	92
4.0%	0.50	0.28	0.89	0.02	92
4.5%	0.42	0.23	0.77	5.5 e-03	92
5.0%	0.42	0.22	0.79	7.6 e-03	92
5.5%	0.33	0.16	0.68	2.9 e-03	92
6.0%	0.30	0.13	0.67	3.3 e-03	92
6.5%	0.30	0.13	0.67	3.3 e-03	92
7.0%	0.32	0.14	0.72	5.7 e-03	92
7.5%	0.39	0.17	0.92	0.03	92
8.0%	0.33	0.13	0.84	0.02	92
8.5%	0.33	0.13	0.84	0.02	92
9.0%	0.33	0.12	0.93	0.04	92
9.5%	0.37	0.13	1.05	0.06	92
10.0%	0.20	0.05	0.80	0.02	92

Annexe 18 : Hazard Ratio, IC95% et p pour chaque seuil de 3 à 10% (modèle de Cox « Ventilation post-LBA = SOFA + Fibrocytes »)

Seuil	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
3.0%	0.58	0.32	1.05	4.8 e-03	92
3.5%	0.54	0.30	0.98	2.8 e-03	92
4.0%	0.57	0.32	1.04	4.5 e-03	92
4.5%	0.46	0.25	0.86	1.4 e-03	92
5.0%	0.45	0.24	0.87	1.5 e-03	92
5.5%	0.37	0.18	0.76	1.2 e-03	92
6.0%	0.34	0.15	0.78	1.2 e-03	92

Seuil	HR	IC95% inf.	IC95% sup.	p (test de Wald)	Effectif (Total = 92)
6.5%	0.34	0.15	0.78	1.2 e-03	92
7.0%	0.36	0.16	0.80	1.3 e-03	92
7.5%	0.43	0.18	1.01	3.9 e-03	92
8.0%	0.36	0.14	0.93	2.9 e-03	92
8.5%	0.33	0.12	0.91	3.1 e-03	92
9.0%	0.37	0.13	1.04	4.6 e-03	92
9.5%	0.42	0.15	1.17	6.7 e-03	92
10.0%	0.22	0.05	0.91	3.8 e-03	92

Annexe 19 : Script de l'analyse sous R, version 2.8.1

```
##### IMPORTATION DES DONNEES #####
```

```
# Importation depuis la clé USB
```

```
IFRAcli <- read.csv2 ("E:/Mon porte-documents/IFRA/Data/IFRAclinique.csv")
```

```
IFRABio <- read.csv2 ("E:/Mon porte-documents/IFRA/Data/IFRABiologique.csv")
```

```
# Importation des 2 fichiers de données clinique et biologiques
```

```
IFRAcli <- read.csv2 ("D:/Documents/Mon travail/Recherche/Stage  
M2/IFRA/Data/IFRAclinique.csv")
```

```
IFRABio <- read.csv2 ("D:/Documents/Mon travail/Recherche/Stage  
M2/IFRA/Data/IFRABiologique.csv")
```

```
IFRAcli[1:10,]
```

```
IFRABio[1:10,]
```

```
IFRABio <- IFRABio [,1:30] # sans les variables "X"
```

```
str(IFRAcli)
```

```
str(IFRABio)
```

```
# Fusion des 2 fichiers par le numéro de patient
```

```
names(IFRABio)[1] <- "patient"
```

```
IFRA <- merge(IFRABio,IFRAcli,by="patient")
```

```
IFRA[1:10,]
```

```
str(IFRA)
```

```
##### VERIFICATION DES DONNEES #####
```

```
# Recherche des données manquantes
```

```
str(IFRA)
```

```
names(IFRA)
```

```
for(i in 1:212){
```

```
    print(names(IFRA[i]))
```

```
    print(IFRA$patient[is.na(IFRA[i])])
```

```
}
```

```
# Pour les variables "emboîtées"
```

```
IFRA$patient[IFRA$v72==1 & is.na(IFRA$v73)]
```

```
IFRA$v113[IFRA$patient==175]
```

```
# coder 0 pour v114-120 ?
```

```
for(i in 166:169){
```

```
    print(names(IFRA[i]))
```

```
    print(IFRA$patient[IFRA$v135==1 & is.na(IFRA[i])])
```

```
}
```

```
IFRA$v135[IFRA$patient==115]
```

```
# alors que v135=1
```

```
IFRA$patient[IFRA$v146==1 & is.na(IFRA$v147)]
```

```
# ?
```

```
IFRA$patient[IFRA$v147>=1 & is.na(IFRA$v148)]
```

```
# ?
```

```
IFRA$patient[IFRA$v156==0 & is.na(IFRA$v157)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v156==0 & is.na(IFRA$v158)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v156==0 & is.na(IFRA$v159)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v156==0 & is.na(IFRA$v160a)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v156==0 & is.na(IFRA$v160b)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v156==0 & is.na(IFRA$v160c)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v156==0 & is.na(IFRA$v161)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v163a)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v163b)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v163c)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v163d)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v164)]
```

```
IFRA$patient[IFRA$v176==2 & is.na(IFRA$v173)]
```

```

IFRA$patient[IFRA$v176==2 & is.na(IFRA$v174)]
IFRA$patient[IFRA$v176==2 & is.na(IFRA$v175)]

# Vérification des groupes : tous ne sont pas confirmés, mais pas grave
str(IFRA$Groupe)

table (IFRA$Groupe=="T")
table (IFRA$Groupe=="ALI")
table (IFRA$Groupe=="ALI",IFRA$v140==1 & IFRA$v156==1) # ???
table (IFRA$Groupe=="ARDS")
table (IFRA$Groupe=="ARDS",IFRA$v141==1 & IFRA$v156==1) # ???

# 10 patients exclus car VS ou VNI ou VIH
table (IFRA$EXCLUSION!=0)

# 19 observations exclues en première analyse car mesures répétées
table (IFRA$LBA.séquentiel!=0)

# Imputation des données manquantes après relecture des CRF par clinicien
IFRA$v12[IFRA$patient==151] <- 1970
IFRA$v55[IFRA$patient==56] <- 0
IFRA$v57[IFRA$patient==28] <- 0
IFRA$v74[IFRA$patient==151] <- 0
IFRA$v78[IFRA$patient==151] <- 0
IFRA$v88[IFRA$patient==104] <- 0
IFRA$v90[IFRA$patient==104] <- 0
IFRA$v90[IFRA$patient==106] <- 0
IFRA$v92[IFRA$patient==10] <- 400
IFRA$v93[IFRA$patient==10] <- 28
IFRA$v96[IFRA$patient==68] <- 0
IFRA$v97[IFRA$patient==147] <- 0
IFRA$v114[IFRA$patient==36] <- 0
IFRA$v115[IFRA$patient==36] <- 0
IFRA$v116[IFRA$patient==36] <- 0
IFRA$v117[IFRA$patient==36] <- 0
IFRA$v118[IFRA$patient==36] <- 0

```

```
IFRA$vl19[IFRA$patient==36] <- 0
IFRA$vl20[IFRA$patient==36] <- 0
IFRA$vl14[IFRA$patient==175] <- 0
IFRA$vl15[IFRA$patient==175] <- 0
IFRA$vl16[IFRA$patient==175] <- 0
IFRA$vl17[IFRA$patient==175] <- 0
IFRA$vl18[IFRA$patient==175] <- 0
IFRA$vl19[IFRA$patient==175] <- 0
IFRA$vl20[IFRA$patient==175] <- 0
IFRA$vl21[IFRA$patient==66] <- 1
IFRA$vl22[IFRA$patient==66] <- 1
IFRA$vl23[IFRA$patient==66] <- 1
IFRA$vl24[IFRA$patient==66] <- 0
IFRA$vl26[IFRA$patient==104] <- 0
IFRA$vl26[IFRA$patient==112] <- 0
IFRA$vl27[IFRA$patient==112] <- 0
IFRA$vl30[IFRA$patient==24] <- 0
IFRA$vl30[IFRA$patient==30] <- 0
IFRA$vl30[IFRA$patient==32] <- 0
IFRA$vl30[IFRA$patient==78] <- 0
IFRA$vl30[IFRA$patient==100] <- 0
IFRA$vl30[IFRA$patient==118] <- 0
IFRA$vl30[IFRA$patient==179] <- 0
IFRA$vl32[IFRA$patient==34] <- 0
IFRA$vl32[IFRA$patient==44] <- 0
IFRA$vl33[IFRA$patient==140] <- 0
IFRA$vl40[IFRA$patient==142] <- 1
IFRA$vl40[IFRA$patient==153] <- 0
IFRA$vl41[IFRA$patient==153]
IFRA$vl40[IFRA$patient==180] <- 0
IFRA$vl41[IFRA$patient==180]
IFRA$vl43[IFRA$patient==151] <- 1
IFRA$vl43[IFRA$patient==155] <- 1
IFRA$vl43[IFRA$patient==168] <- 1
```



```

IFRA$v150[IFRA$patient==90] <- 1
IFRA$v155b[IFRA$patient==90] <- 0          # correction faite par clinicien
IFRA$v156[IFRA$patient==178] <- 1
IFRA$v157[IFRA$v156==1] <- 0
IFRA$v158[IFRA$v156==1] <- 0
IFRA$v159[IFRA$v156==1] <- 0
IFRA$v160[IFRA$v156==1] <- 0
IFRA$v160a[IFRA$v159==0] <- 0
IFRA$v160b[IFRA$v159==0] <- 0
IFRA$v160c[IFRA$v159==0] <- 0
IFRA$v163a[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v163a)] <- 0
IFRA$v163b[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v163b)] <- 0
IFRA$v163c[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v163c)] <- 0
IFRA$v163d[IFRA$v162==1 & is.na(IFRA$v163d)] <- 0
IFRA$v173[IFRA$patient==167] <- 21
IFRA$v174[IFRA$patient==167] <- 02
IFRA$v175[IFRA$patient==167] <- 2008

# Création d'un fichier IFRA1 : 122 patients intubés, sans mesures répétées
IFRA1 <- IFRA[IFRA$EXCLUSION==0 & IFRA$LBA.séquentiel==0,]

str(IFRA1)

table (IFRA1$Groupe)

table(IFRA1$LBA.séquentiel)

##### DATA MANAGEMENT #####

# Création des variables dates
IFRA1$Dadm <- as.Date(paste(IFRA1$v23,IFRA1$v24,IFRA1$v25,sep = "/" ),"%d/%m/%Y")
IFRA1$Dintub <- as.Date(paste(IFRA1$v26,IFRA1$v27,IFRA1$v28,sep = "/" ),"%d/%m/%Y")
IFRA1$Ddegrad <- as.Date(paste(IFRA1$v29,IFRA1$v30,IFRA1$v31,sep = "/" ),"%d/%m/%Y")
IFRA1$DLBA <- as.Date(paste(IFRA1$v32,IFRA1$v33,IFRA1$v34,sep = "/" ),"%d/%m/%Y")
IFRA1$DSrea <- as.Date(paste(IFRA1$v166,IFRA1$v167,IFRA1$v168,sep = "/" ),"%d/%m/%Y")
IFRA1$DSbichat <- as.Date(paste(IFRA1$v169,IFRA1$v170,IFRA1$v171,sep = "/" ),"%d/%m/%Y")

```

```

IFRA1$Ddeces <- as.Date(paste(IFRA1$v173,IFRA1$v174,IFRA1$v175,sep = "/"),"%d/%m/%Y")

str(IFRA1)

# Comparaison des 3 dernières dates entre elles : pas de pb chronologique

table (IFRA1$DSrea>IFRA1$DSbichat)

table (IFRA1$Ddeces<IFRA1$DSrea)

table (IFRA1$Ddeces<IFRA1$DSbichat)

# Création de la variable "SpostLBA" : survie post LBA

IFRA1$DCDpLBA <- as.integer(IFRA1$Ddeces - IFRA1$DLBA)

IFRA1$Hrea <- as.integer(IFRA1$DSrea - IFRA1$DLBA)

IFRA1$Hbichat <- as.integer(IFRA1$DSbichat - IFRA1$DLBA)

IFRA1$Hospi <- pmax(IFRA1$Hrea,IFRA1$Hbichat,na.rm=TRUE)

IFRA1$SpostLBA <- pmax(IFRA1$Hospi,IFRA1$DCDpLBA,na.rm=TRUE)

summary(IFRA1$SpostLBA)

# Recherche des données aberrantes de dates

# Patient 89 : sorti de réa avant LBA ... pourquoi pas

data.frame(IFRA1$patient,IFRA1$Hrea,IFRA1$Hbichat,IFRA1$DCDpLBA,IFRA1$SpostLBA)

# En fait : sortie de réa le 22/02/2007 pour patient 89

IFRA1$DSrea[IFRA1$patient==89] <- "2007-02-22"

IFRA1$Hrea <- as.integer(IFRA1$DSrea - IFRA1$DLBA)

IFRA1$Hbichat <- as.integer(IFRA1$DSbichat - IFRA1$DLBA)

IFRA1$Hospi <- pmax(IFRA1$Hrea,IFRA1$Hbichat,na.rm=TRUE)

IFRA1$SpostLBA <- pmax(IFRA1$Hospi,IFRA1$DCDpLBA,na.rm=TRUE)

summary(IFRA1$SpostLBA)

# Création de la variable "intubLBA" entre intubation et LBA (jours)

IFRA1$intubLBA <- as.integer(IFRA1$DLBA - IFRA1$Dintub)

str(IFRA1$intubLBA)

# Création de la variable "LBAextub" entre LBA et fin ventilation (jours)

IFRA1$LBAextub <- IFRA1$v172 - IFRA1$intubLBA

str(IFRA1$LBAextub)

```

```

summary(IFRA1$LBAextub)

# Création de la variable age à l'inclusion (en années)
# (mm/yyyy devient par défaut 01mm/yyyy)
IFRA1$Dnaiss <- as.Date(paste(1,IFRA1$v11,IFRA1$v12,sep = "/"),"%d/%m/%Y")
IFRA1$Dinclu <- as.Date(paste(IFRA1$v14,IFRA1$v15,IFRA1$v16,sep = "/"),"%d/%m/%Y")
IFRA1$age <- as.integer(IFRA1$Dinclu - IFRA1$Dnaiss)
IFRA1$age <- IFRA1$age/365

# Transformation v42-42-44-45 en une variable "motifintub" à 4 classes
IFRA1$motifintub <- IFRA1$v42 + IFRA1$v43*2 + IFRA1$v44*3 + IFRA1$v45*4
# Création d'une variable à 2 classes
IFRA1$motifintub2C <- ifelse(IFRA1$motifintub<4,1,0)
IFRA1$motifintub <- as.factor(IFRA1$motifintub)
levels (IFRA1$motifintub) <- c("DetResp","Choc","DefNeuro","Anesth")
table (IFRA1$motifintub)
IFRA1$motifintub2C <- as.factor(IFRA1$motifintub2C)
str(IFRA1$motifintub2C)
table (IFRA1$motifintub2C)

# Création d'une variable "Bone" : 1 si v121 ou 122 ou 123 ou 124 = 1
IFRA1$Bone <- IFRA1$v121 + IFRA1$v122 + IFRA1$v123 + IFRA1$v124
IFRA1$Bone <- ifelse (IFRA1$Bone>=1,1,0)
IFRA1$Bone <- as.factor (IFRA1$Bone)
str(IFRA1$Bone)
table(IFRA1$Bone)

# Création d'un variable "motifadm" à 7 classes
IFRA1$admHD <- IFRA1$v46 + IFRA1$v47 + IFRA1$v48 + IFRA1$v49 + IFRA1$v65
table(IFRA1$admHD)
IFRA1$admVent <- IFRA1$v50 + IFRA1$v51 + IFRA1$v52 + IFRA1$v53 + IFRA1$v54 + IFRA1$v55
table(IFRA1$admVent)
IFRA1$admInf <- IFRA1$v56 + IFRA1$v68
table(IFRA1$admInf)

```

```

IFRA1$admNeuro <- IFRA1$v59 + IFRA1$v60 + IFRA1$v61 + IFRA1$v62 + IFRA1$v63

table(IFRA1$admNeuro)

IFRA1$admTraum <- IFRA1$v64

table(IFRA1$admTraum)

IFRA1$admDiv <- IFRA1$v57 + IFRA1$v58 + IFRA1$v66 + IFRA1$v67 + IFRA1$v69 + IFRA1$v70 +
IFRA1$v71

table(IFRA1$admDiv)

IFRA1$motifadm <- IFRA1$admHD + IFRA1$admVent*2 + IFRA1$admInf*3 + IFRA1$admNeuro*4 +
IFRA1$admTraum*5 + IFRA1$admDiv*6

IFRA1$motifadm <- as.factor(IFRA1$motifadm)

levels (IFRA1$motifadm) <- c("Aucun", "DefHHD", "DefVent", "DefInf", "DefNeuro", "Trauma", "Autres")

table(IFRA1$motifadm)

# Renaming des variables "antécédents"

names (IFRA1)[102] <- "atcdTabac"

IFRA1$atcdTabac <- as.factor (IFRA1$atcdTabac)

str(IFRA1$atcdTabac)

names (IFRA1)[104] <- "atcdBPCO"

IFRA1$atcdBPCO <- as.factor (IFRA1$atcdBPCO)

str(IFRA1$atcdBPCO)

names (IFRA1)[106] <- "atcdIResp"

IFRA1$atcdIResp <- as.factor (IFRA1$atcdIResp)

str(IFRA1$atcdIResp)

names (IFRA1)[108] <- "atcdAsthme"

IFRA1$atcdAsthme <- as.factor (IFRA1$atcdAsthme)

str(IFRA1$atcdAsthme)

names (IFRA1)[110] <- "atcdEmphys"

IFRA1$atcdEmphys <- as.factor (IFRA1$atcdEmphys)

str(IFRA1$atcdEmphys)

names (IFRA1)[112] <- "atcdICard"

IFRA1$atcdICard <- as.factor (IFRA1$atcdICard)

str(IFRA1$atcdICard)

names (IFRA1)[114] <- "atcdDiab"

IFRA1$atcdDiab <- as.factor (IFRA1$atcdDiab)

str(IFRA1$atcdDiab)

```

```

names (IFRA1)[116] <- "atcdCancer"

IFRA1$atcdCancer <- as.factor (IFRA1$atcdCancer)

str(IFRA1$atcdCancer)

names (IFRA1)[118] <- "atcdMAI"

IFRA1$atcdMAI <- as.factor (IFRA1$atcdMAI)

str(IFRA1$atcdMAI)

names (IFRA1)[120] <- "atcdDiv"

IFRA1$atcdDiv <- as.factor (IFRA1$atcdDiv)

str(IFRA1$atcdDiv)

# Renaming des variables "traitements"

names (IFRA1)[155] <- "tttVasop"

IFRA1$tttVasop <- as.factor (IFRA1$tttVasop)

str(IFRA1$tttVasop)

names (IFRA1)[156] <- "tttSedat"

IFRA1$tttSedat <- as.factor (IFRA1$tttSedat)

str(IFRA1$tttSedat)

names (IFRA1)[157] <- "tttAntibio"

IFRA1$tttAntibio <- as.factor (IFRA1$tttAntibio)

str(IFRA1$tttAntibio)

names (IFRA1)[158] <- "tttInsuline"

IFRA1$tttInsuline <- as.factor (IFRA1$tttInsuline)

str(IFRA1$tttInsuline)

names (IFRA1)[159] <- "tttHeparine"

IFRA1$tttHeparine <- as.factor (IFRA1$tttHeparine)

str(IFRA1$tttHeparine)

names (IFRA1)[160] <- "tttCortico"

IFRA1$tttCortico <- as.factor (IFRA1$tttCortico)

str(IFRA1$tttCortico)

names (IFRA1)[161] <- "tttPCa"

IFRA1$tttPCa <- as.factor (IFRA1$tttPCa)

str(IFRA1$tttPCa)

names (IFRA1)[162] <- "tttTransfusion"

IFRA1$tttTransfusion <- as.factor (IFRA1$tttTransfusion)

```

```

str(IFRA1$tttTransfusion)
names (IFRA1)[163] <- "tttRempli"
IFRA1$tttRempli <- as.factor (IFRA1$tttRempli)
str(IFRA1$tttRampli)
names (IFRA1)[164] <- "tttDialyse"
IFRA1$tttDialyse <- as.factor (IFRA1$tttDialyse)
str(IFRA1$tttDialyse)

# Renaming des variables cliniques d'intérêt
names (IFRA1)[69] <- "SAPS2"
str(IFRA1$SAPS2)
names (IFRA1)[70] <- "SOFA"
str(IFRA1$SOFA)
names (IFRA1)[71] <- "LIS"
str(IFRA1$LIS)
str(IFRA1$SpotLBA)
str(IFRA1$age)
names(IFRA1)[43] <- "sexe" # 1 pour homme et 2 pour femme
IFRA1$sexe <- as.factor(IFRA1$sexe)
str(IFRA1$sexe)
str(IFRA1$motifintub)
names(IFRA1)[129] <- "PO2"
str(IFRA1$PO2)
names(IFRA1)[124] <- "FIO2"
str(IFRA1$FIO2)
IFRA1$RPFO2 <- IFRA1$PO2/IFRA1$FIO2*100
str(IFRA1$RPFO2)
names(IFRA1)[130] <- "PCO2"
str(IFRA1$PCO2)
names(IFRA1)[125] <- "PEEP"
str(IFRA1$PEEP)
names(IFRA1)[122] <- "VTC"
str(IFRA1$VTC)
names(IFRA1)[123] <- "FR"

```

```

str(IFRA1$FR)

names(IFRA1)[195] <- "pneumop"

IFRA1$pneumop <- as.factor (IFRA1$pneumop)

str(IFRA1$pneumop)

str(IFRA1$Bone)

# Variables biologiques d'intérêt

IFRA1$Culture.du.LBA.exploitable <- as.factor(IFRA1$Culture.du.LBA.exploitable)

IFRA1$Fibroblastes.en.culture.à.J28 <- as.factor(IFRA1$Fibroblastes.en.culture.à.J28)

names(IFRA1)[10] <- "PNN"

str(IFRA1$PNN)

names(IFRA1)[11] <- "MM"

str(IFRA1$MM)

names(IFRA1)[13] <- "coll"

IFRA1$coll[IFRA1$coll==0] <- 0.2           # LOQ = 0.2

str(IFRA1$coll)

names(IFRA1)[21] <- "protLBA"

names(IFRA1)[134] <- "protS"

IFRA1$protS <- IFRA1$protS/100           # en g/l

IFRA1$RPS <- IFRA1$protLBA/IFRA1$protS

str(IFRA1$RPS)

names (IFRA1)[24] <- "fibrocytes"

str(IFRA1$fibrocytes)

names(IFRA1)[12] <- "HGF"

IFRA1$HGF[IFRA1$HGF==0] <- 40           # LOQ = 40

str(IFRA1$HGF)

names(IFRA1)[14] <- "SDF1"

IFRA1$SDF1[IFRA1$SDF1==0] <- 5           # LOQ = 5

str(IFRA1$SDF1)

names(IFRA1)[15] <- "MCP1"

IFRA1$MCP1[IFRA1$MCP1==0] <- 5           # LOQ = 5

str(IFRA1$MCP1)

names(IFRA1)[16] <- "CCL18"

IFRA1$CCL18[IFRA1$CCL18==0] <- 8           # LOQ = 8

```

```

str(IFRA1$CCL18)
names(IFRA1)[17] <- "CCL19"
IFRA1$CCL19[IFRA1$CCL19==0] <- 5          # LOQ = 5
str(IFRA1$CCL19)
names(IFRA1)[18] <- "CCL21"
IFRA1$CCL21[IFRA1$CCL21==0] <- 10       # LOQ = 10
str(IFRA1$CCL21)
names(IFRA1)[19] <- "IL8"
IFRA1$IL8[IFRA1$IL8==0] <- 3.5        # LOQ = 3.5
str(IFRA1$IL8)
names(IFRA1)[20] <- "TGFB"
IFRA1$TGFB[IFRA1$TGFB==0] <- 5        # LOQ = 5
str(IFRA1$TGFB)

##### DESCRIPTION DES DONNEES #####

str(IFRA1)
names(IFRA1)

# Description des variables quantitatives
library (prettyR)
describe (IFRA1[,c(230,69:71,122:125,129,130,241,226,227,9:11,22:28,12:21,134,242)])
summary (IFRA1[,c(230,69:71,122:125,129,130,241,226,227,9:11,22:28,12:21,134,242)])

# Vérifications des groupes ALI / ARDS en fonction RPF02
table (IFRA1$RPF02<200,IFRA1$Groupe)    # 1 ARDS mal classé (ass.circulatoire)
IFRA1$patient[IFRA1$RPF02>300 & IFRA1$Groupe=="ARDS"]    # patient n°100
table (IFRA1$RPF02>=200 & IFRA1$RPF02<=300,IFRA1$Groupe)
table (IFRA1$RPF02>300,IFRA1$Groupe)

# Représentations graphiques des variables quantitatives
par(mfrow = c(2,3))
for(i in c(230,69:71,226,227)){
    hist(IFRA1[,i],

```



```

    main=paste("Histogramme de", sep=" ", names(IFRA1[i])),
    ylab="Effectif",
    xlab=" ",
    col="skyblue")
box()
}

par(mfrow = c(3,3))
for(i in c(122:125,129,130,241)){
    hist(IFRA1[i],
    main=paste("Histogramme de", sep=" ", names(IFRA1[i])),
    ylab="Effectif",
    xlab=" ",
    col="skyblue")
box()
}

par(mfrow = c(3,4))
for(i in c(9:11,22:28)){
    hist(IFRA1[i],
    main=paste("Histogramme de", sep=" ", names(IFRA1[i])),
    ylab="Effectif",
    xlab=" ",
    col="skyblue")
box()
}

par(mfrow = c(3,4))
for(i in c(12:21,134,242)){
    hist(IFRA1[i],
    main=paste("Histogramme de", sep=" ", names(IFRA1[i])),
    ylab="Effectif",
    xlab=" ",
    col="skyblue")

```

```

box()

}

# Description des variables qualitatives

IFRA1$fibro6 <- ifelse(IFRA1$fibrocytes>6,1,0)

IFRA1$fibro6 <- as.factor(IFRA1$fibro6)

str(IFRA1[,c(8,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155:164,233,195,231,232,243,29,30)])

for (i in
c(8,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155:164,233,195,231,232,243,29,30)){

    print(names(IFRA1[i]))

    print(table(IFRA1[,i]))

    print(prop.table(table(IFRA1[,i])))

}

# Représentations graphiques des variables qualitatives

par(mfrow=c(1,1))

barplot(prop.table(table(IFRA1$Groupe)),

        col="skyblue",

        xlab="Groupes",

        ylab="Fréquence",

        main = "Diagramme des Groupes"

)

box()

par(mfrow=c(1,1))

barplot(prop.table(table(IFRA1$sexe)),

        col="skyblue",

        names.arg = c("Hommes", "Femmes"),

        xlab="Sexe",

        ylab="Fréquence",

        main = "Diagramme du sexe"

)

box()

```

```

par(mfrow=c(1,1))

barplot(prop.table(table(IFRA1$motifadm)),

        col="skyblue",

        xlab="Motif d'admission",

        ylab="Fréquence",

        main = "Diagramme du motif d'admission"

)

box()

par(mfrow=c(3,4))

for(i in c(102,104,106,108,110,112,114,116,118,120)){

    barplot(prop.table(table(IFRA1[,i])),

            col="skyblue",

            names.arg = c("Non","Oui"),

            xlab=names(IFRA1[i]),

            ylab="Fréquence",

            main=paste("Diagramme de", sep=" ",names(IFRA1[i]))

    )

    box()

}

str(IFRA1[155:164])

for(i in c(155:160,162:164)){

    levels(IFRA1[,i]) <- c("Non","Oui")

}

levels(IFRA1[,161]) <- "Non"

par(mfrow=c(3,4))

for(i in c(155:164)){

    barplot(prop.table(table(IFRA1[,i])),

            col="skyblue",

            xlab=names(IFRA1[i]),

            ylab="Fréquence",

            main=paste("Diagramme de", sep=" ",names(IFRA1[i]))

```

```

)
box()
}

for(i in c(233,195,29,30)){
  levels(IFRA1[,i]) <- c("Non","Oui")
}
levels(IFRA1[,243]) <- c("<6%",">6%")

par(mfrow=c(2,3)) # oui / non ??????
for(i in c(233,195,231,243,29,30)){
  barplot(prop.table(table(IFRA1[,i])),
  col="skyblue",
  # names.arg = c("Non","Oui"),
  xlab=names(IFRA1[i]),
  ylab="Fréquence",
  main=paste("Diagramme de", sep=" ",names(IFRA1[i]))
)
box()
}

##### COMPARAISON DES GROUPES #####

# Description des variables quantitatives par groupe

summary
(IFRA1[IFRA1$Groupe=="ALI",c(230,69:71,122:125,129,130,241,226,227,9:11,22:28,12:21,134,242)])

summary
(IFRA1[IFRA1$Groupe=="ARDS",c(230,69:71,122:125,129,130,241,226,227,9:11,22:28,12:21,134,242)])
)

summary
(IFRA1[IFRA1$Groupe=="T",c(230,69:71,122:125,129,130,241,226,227,9:11,22:28,12:21,134,242)])

# Description des variables qualitatives par groupe

```

```

for (i in
c(8,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155:164,233,195,231,232,243,29,30)){

  print(names(IFRA1[i]))

  print(table(IFRA1[IFRA1$Groupe=="ALI",i]))

  print(prop.table(table(IFRA1[IFRA1$Groupe=="ALI",i])))

}

```

```

for (i in
c(8,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155:164,233,195,231,232,243,29,30)){

  print(names(IFRA1[i]))

  print(table(IFRA1[IFRA1$Groupe=="ARDS",i]))

  print(prop.table(table(IFRA1[IFRA1$Groupe=="ARDS",i])))

}

```

```

for (i in
c(8,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155:164,233,195,231,232,243,29,30)){

  print(names(IFRA1[i]))

  print(table(IFRA1[IFRA1$Groupe=="T",i]))

  print(prop.table(table(IFRA1[IFRA1$Groupe=="T",i])))

}

```

```

# Création d'une variable "ALIARDS" oui/non

str(IFRA1$Groupe)

IFRA1$ALIARDS <- ifelse(IFRA1$Groupe=="ALI" | IFRA1$Groupe=="ARDS",1,0)

table (IFRA1$Groupe,IFRA1$ALIARDS)

IFRA1$ALIARDS <- as.factor (IFRA1$ALIARDS)

```

```

# Test de Wilcoxon pour les variables quantitatives par groupe ALI+ARDS vs. Témoin

for (i in c(230,69:71,122:125,129,130,241,226,227,9:11,22:28,12:21,134,242)){

  print(names(IFRA1[i]))

  print(wilcox.test(IFRA1[,i]~IFRA1$ALIARDS))

}

```

```

# Test de Fisher pour les variables qualitatives par groupe ALI+ARDS vs. Témoin

```

```

for (i in
c(8,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155:160,162:164,233,195,231,232,243,29,30))
{
    print(names(IFRA1[i]))
    print(fisher.test(IFRA1$ALIARDS,IFRA1[,i]))
}

# Boxplot du taux de fibrocytes dans les 2 groupes
par(mfrow=c(1,1))
boxplot(fibrocytes~ALIARDS,data=IFRA1, main="Boxplot",
        xlab="Groupes", ylab="Taux de fibrocytes",
        names = c("Témoins", "ALI+ARDS"),col="skyblue")

# Test de Wilcoxon : p = 2.620e-07
str(IFRA1$fibrocytes)
wilcox.test(IFRA1$fibrocytes~IFRA1$ALIARDS)
summary(IFRA1$fibrocytes[IFRA1$ALIARDS=="1"])
summary(IFRA1$fibrocytes[IFRA1$ALIARDS=="0"])

# Test du chi-2 avec cut-off fibrocytes à 6%
table(IFRA1$fibro6,IFRA1$ALIARDS)
prop.table(table(IFRA1$fibro6,IFRA1$ALIARDS))
chisq.test(IFRA1$fibro6,IFRA1$ALIARDS, correct=F)

# Idem avec test exact de Fisher          # inutile car conditions chi2 OK
fisher.test(IFRA1$fibro6,IFRA1$ALIARDS)

# Boxplot du taux de fibrocytes dans les 3 groupes
#levels(IFRA1$Groupe) <- c("Témoins","ALI","ARDS")
#IFRA1$Groupe <- factor(IFRA1$Groupe, levels=c("Témoins","ALI","ARDS"))
boxplot(fibrocytes~Groupe,data=IFRA1, main="Boxplot",
        xlab="Groupes", ylab="Taux de fibrocytes",col="skyblue")

```

ANALYSE DE SURVIE : MORTALITE

```

# Création d'un fichier IFRA2 avec seulement les ALI et les ARDS
IFRA2 <- IFRA1[IFRA1$ALIARDS==1,]
str(IFRA2)
table(IFRA2$Groupe)

# 9 patients ont une date de décès alors qu'il ne le sont pas à J28
# () si témoins non intubés
# 9, (14), 24, 29, 32, 35, (39), 88, 94, (98), 111, 112, (116)
IFRA1$Ddeces[IFRA1$v176==1]
str(IFRA1$SpostLBA[IFRA1$v176==1])
summary(IFRA1$SpostLBA[IFRA1$v176==1])
hist(IFRA1$SpostLBA[IFRA1$v176==1], col="skyblue")

# Si on garde que les ALI et les ARDS : 6 dates de décès sans décès à J28
# patients n°16, 48, 64, 69, 128, 146
IFRA2$Ddeces[IFRA2$v176==1]
str(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$v176==1])
summary(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$v176==1])
hist(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$v176==1], col="skyblue")

# Renaming dans IFRA2 de la variable v271 en "decesJ28"
names (IFRA2)[212] <- "decesJ28"
IFRA2$decesJ28 <- ifelse(IFRA2$decesJ28==2,1,0)
str(IFRA2$decesJ28)
prop.table(table((IFRA2$decesJ28)))

# Censure à "28 jours" des non décédés à J28
IFRA2$SpostLBA[IFRA2$decesJ28==0] <- 28

# Description de la variable LBA-décès chez les décès avant J28
summary(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$decesJ28==1])
hist(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$decesJ28==1], col="skyblue", xlab="Délai en jours", main ="Histogramme
du délai LBA-décès")

```

```

# Courbe de survie de Kaplan-Meier post-LBA

library(survival)

plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28),conf.type="none"),

      xlab="Durée de survie en jours",ylab="Taux de survie")

# Avec les écarts-type

plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)),

      xlab="Durée de survie en jours",ylab="Taux de survie")

survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28))

# Idem avec découpage en quartiles : plus lisible (1:4 = noir-rouge-vert-bleu)

IFRA2$fibrocytes.quart <- cut(IFRA2$fibrocytes,quantile(IFRA2$fibrocytes,(c(0:4)/4)))

plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibrocytes.quart),

      xlab="Durée de survie en jours",ylab="Taux de survie",col=1:4)

survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibrocytes.quart)

survdif(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibrocytes.quart)

# Idem avec découpage en déciles : plus lisible (1:4 = noir-rouge-vert-bleu)

IFRA2$fibrocytes.dec <- cut(IFRA2$fibrocytes,quantile(IFRA2$fibrocytes,(c(0:10)/10)))

plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibrocytes.dec),

      xlab="Durée de survie en jours",ylab="Taux de survie",col=1:10)

survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibrocytes.dec)

survdif(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibrocytes.dec)

# Calcul médiane impossible car décès < 50%

# Estimation de la moyenne de survie post LBA

library(pastecs)

stat.desc(IFRA2$SpostLBA)[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA)[9] - stat.desc(IFRA2$SpostLBA)[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA)[9] + stat.desc(IFRA2$SpostLBA)[11]

# Création d'une variable ARDS oui/non

IFRA2$ARDS <- ifelse(IFRA2$Groupe=="ARDS",1,0)

IFRA2$ARDS <- as.factor(IFRA2$ARDS)

str(IFRA2$ARDS)

```



```

table(IFRA2$ARDS)

# Discrétisation à la médiane des variables continues
IFRA2$age.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$age>median(IFRA2$age),1,0))
str(IFRA2$age.D)
IFRA2$SAPS2.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$SAPS2>median(IFRA2$SAPS2),1,0))
str(IFRA2$SAPS2.D)
IFRA2$SOFA.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$SOFA>median(IFRA2$SOFA),1,0))
str(IFRA2$SOFA.D)
IFRA2$MM.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$MM>median(IFRA2$MM),1,0))
str(IFRA2$MM.D)
IFRA2$fibrocytes.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$fibrocytes>median(IFRA2$fibrocytes),1,0))
str(IFRA2$fibrocytes.D)
summary(IFRA2$VTC)
IFRA2$VTC.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$VTC>500,1,0))
str(IFRA2$VTC.D)
summary(IFRA2$FR)
IFRA2$FR.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$FR>20,1,0))
str(IFRA2$FR.D)
IFRA2$FIO2.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$FIO2>median(IFRA2$FIO2),1,0))
str(IFRA2$FIO2.D)
IFRA2$PO2.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$PO2>median(IFRA2$PO2),1,0))
str(IFRA2$PO2.D)
IFRA2$PNN.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$PNN>median(IFRA2$PNN),1,0))
str(IFRA2$PNN.D)

# Création de la variable atcd respi = BPCO ou IR ou asthme ou emphysème dans IFRA1
IFRA1$atcdrespi <- ifelse (IFRA1$atcdBPCO==1 | IFRA1$atcdIResp==1 | IFRA1$atcdAsthme==1 |
IFRA1$atcdEmphys==1,1,0)
IFRA1$atcdrespi <- as.factor(IFRA1$atcdrespi)
str(IFRA1$atcdrespi)
table(IFRA1$atcdrespi)
table(IFRA1$atcdrespi,IFRA1$atcdBPCO)
prop.table(table(IFRA1$atcdrespi))

```

```

# Création de la même variable dans IFRA2

IFRA2$atcdrespi <- ifelse (IFRA2$atcdBPCO==1 | IFRA2$atcdIResp==1 | IFRA2$atcdAsthme==1 |
IFRA2$atcdEmpphys==1,1,0)

IFRA2$atcdrespi <- as.factor(IFRA2$atcdrespi)

str(IFRA2$atcdrespi)

table(IFRA2$atcdrespi)

table(IFRA2$atcdrespi,IFRA2$atcdBPCO)

prop.table(table(IFRA2$atcdrespi))

# Retour sur l'analyse en intégrant motifs adm, ATCCD et TTT

# Comparaison des 3 groupes

table(IFRA1$Groupe,IFRA1$atcdrespi)

prop.table(table(IFRA1$Groupe,IFRA1$atcdrespi))

# Test de Fisher par groupe ALI+ARDS vs. Témoin

fisher.test(IFRA1$ALIARDS,IFRA1$atcdrespi)

# Variables cliniques d'intérêt : sans VTC et FR (avis clinicien)

# Quantitatives

str(IFRA2[,c(230,69:71,124:125,129:130,241,226,227)])

# Qualitatives

str(IFRA2[,c(247,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155:160,162:164,233,195,231,232)])

# Modèles de Cox univariés : variables cliniques d'intérêt

for (i in
c(230,69:71,124:125,129:130,241,226,227,247,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155
:160,162:164,233,195,231,232)){

  print(names(IFRA2[i]))

  print(summary(coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i])))

}

# Kaplan-Meier des variables cliniques discrétisées (sauf VTC et FR)

par(mfrow=c(2,3))

for (i in c(248:250,255:256)){

  plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i]),

```

```

    main=paste("Survie post-LBA selon", sep=" ", names(IFRA2[i])),
    xlab="Durée de survie en jours",
    ylab="Taux de survie",lty=c(1,2))
legend("bottom",inset=0.1,cex=0.8,c("<médiane",">médiane"),lty=c(1,2))
box()
}

# Cox univarié des variables cliniques discrétisées
for (i in c(248:250,253:256)){
    print(names(IFRA2[i]))
    print(summary(coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i])))
}

# Kaplan-Meier des variables cliniques qualitatives significatives
par(mfrow=c(2,3))
for (i in c(116,155,162,164,195)){
    plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i]),
    main=paste("Survie post-LBA selon", sep=" ", names(IFRA2[i])),
    xlab="Durée de survie en jours",
    ylab="Taux de survie",lty=c(1,2))
legend("bottom",inset=0.1,cex=0.8,c("Non","Oui"),lty=c(1,2))
box()
}

# Calcul médiane impossible car décès < 50%
# Estimation de la moyenne de survie post LBA
# Pour les variables cliniques qualitatives
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="1"])[9]
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="1"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="1"])[11]
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="1"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="1"])[11]
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="0"])[9]
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="0"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="0"])[11]

```

```

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="0"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$atcdCancer=="0"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Oui"])[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Oui"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Oui"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Oui"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Oui"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Non"])[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Non"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Non"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Non"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttVasop=="Non"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Oui"])[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Oui"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Oui"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Oui"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Oui"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Non"])[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Non"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Non"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Non"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttTransfusion=="Non"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Oui"])[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Oui"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Oui"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Oui"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Oui"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Non"])[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Non"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Non"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Non"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$tttDialyse=="Non"])[11]

# Variables biologiques d'intérêt (sauf MM = 1 - PNN)

str(IFRA2[,c(10,24,12:20,242)]) # quantitatives

str(IFRA2[,243]) # qualitatives

# Modèles de Cox univariés : variables biologiques d'intérêt

for (i in c(10,24,12:20,242)){
  print(names(IFRA2[i]))
}

```

```

        print(summary(coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i])))
    }

# Kaplan-Meier des variables biologiques discrétisées
par(mfrow=c(1,2))
for (i in c(257,252)){
    plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i]),
         main=paste("Survie post-LBA selon", sep=" ", names(IFRA2[i])),
         xlab="Durée de survie en jours",
         ylab="Taux de survie",lty=c(1,2))
    legend("bottom",inset=0.1,cex=0.8,c("<médiane",">médiane"),lty=c(1,2))
    box()
}

# Cox univarié des variables biologiques discrétisées
for (i in c(257,251,252)){
    print(names(IFRA2[i]))
    print(summary(coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i])))
}

# Kaplan-Meier des variables biologiques qualitatives : juste fibro cut-off 6%
par(mfrow=c(1,1))
for (i in 243){
    plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i]),
         main=paste("Survie post-LBA selon", sep=" ", names(IFRA2[i])),
         xlab="Durée de survie en jours",
         ylab="Taux de survie",lty=c(1,2))
    legend("bottom",inset=0.1,cex=0.8,c("<6%",">6%"),lty=c(1,2))
    box()
}

# Calcul médiane impossible car décès < 50%
# Estimation de la moyenne de survie post LBA
# Pour les variables cliniques qualitatives

```

```

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6=="<6%"])[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6=="<6%"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6=="<6%"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6=="<6%"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6=="<6%"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6==">6%"])[9]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6==">6%"])[9] -
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6==">6%"])[11]

stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6==">6%"])[9] +
stat.desc(IFRA2$SpostLBA[IFRA2$fibro6==">6%"])[11]

# Création des variables de seuil de 0.5 en 0.5 à partir de 3%

for (i in 1:15){

  z <- seq(3,10,0.5)

  IFRA2[i+258] <- as.factor(ifelse (IFRA2$fibrocytes>z[i],1,0))

  names(IFRA2)[i+258] <- paste("fibro",z[i],sep=".")

}

# Modèle de Cox univariés : pour 10 ans d'age

IFRA2$age10 <- IFRA2$age/10

summary(coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$age10))

# Construction du modèle de Cox multivarié "clinique"

# Pas-à-pas avec tri sur p value à partir des variables cliniques avec p<0.2

# Sauf atcd Emphysème car 1 seul cas (ALI)

#library(Design)

fit1 <-
cph(Surv(SpostLBA,decesJ28)~age10+SAPS2+SOFA+FIO2+PO2+intubLBA+LBAextub+atcdCancer+tttVasop+tt
tTransfusion+tttRempli+tttDialyse+pneumop,data=IFRA2)

fastbw(fit1,rule="p",type="individual")

# Pas-à-pas descendants avec tri sur AIC puis choix de p "à la main"

library(MASS)

aic1 <-
coxph(Surv(SpostLBA,decesJ28)~age10+SAPS2+SOFA+FIO2+PO2+intubLBA+LBAextub+atcdCancer+tttVasop+
tttTransfusion+tttRempli+tttDialyse+pneumop,data=IFRA2)

aic1.step <- stepAIC(aic1,direction="backward")

aic1.step$anova

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+PO2+LBAextub+atcdCancer ,data=IFRA2))

```

```

# LBAextub sort mais PO2 reste

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer
+age10:SOFA+age10:PO2+age10:atcdCancer+SOFA:PO2+SOFA:atcdCancer+PO2:atcdCancer
,data=IFRA2))

# Modèles de Cox ajustés sur Age, SOFA, PO2 et Antécédent de cancer pour chaque variable
biologique

for (i in c(10,24,12:20,242)){

  print(names(IFRA2[i]))

  print(summary(coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA, IFRA2$decesJ28)~IFRA2$age10+IFRA2$SOFA+IFRA2$PO
2+IFRA2$atcdCancer+IFRA2[,i])))

}

# Construction du modèle de Cox multivarié "biologique ajusté sur Age, SOFA, PO2 et Antécédent
de cancer"

# p < 0.2 dans Cox ajusté sur Age et SOFA : PNN, fibrocytes

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN,data=IFRA2))

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+fibrocytes,data=IFRA2))

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN+fibrocytes,data=IFRA2))

fit3 <- cph(Surv(SpostLBA,decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN+fibrocytes,data=IFRA2)

fastbw(fit3,rule="p",type="individual")

aic3 <- coxph(Surv(SpostLBA,decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN+fibrocytes,data=IFRA2)

aic3.step <- stepAIC(aic3,direction="backward",scope=list(upper =
~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN+fibrocytes, lower = ~age10+SOFA+PO2+atcdCancer))

aic3.step$anova

# PO2 sort sur p non significatif

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+fibrocytes,data=IFRA2))

# On arrive donc au même modèle avec les 2 méthodes

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes,data=IFRA2))

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes
+age10:SOFA+age10:atcdCancer+age10:fibrocytes+age10
+SOFA:atcdCancer+SOFA:fibrocytes
+atcdCancer:fibrocytes,data=IFRA2))

# Mêmes résultats si inclusion TGFB (p<0.2 en univarié) dans pas-à-pas

fit4 <- cph(Surv(SpostLBA,decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN+fibrocytes+TGFB,data=IFRA2)

```

```

fastbw(fit4,rule="p",type="individual")

aic4 <-
coxph(Surv(SpostLBA,decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN+fibrocytes+TGFB,data=IFRA2)

aic4.step <- stepAIC(aic4,direction="backward",scope=list(upper =
~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN+fibrocytes+TGFB, lower = ~age10+SOFA+PO2+atcdCancer))

aic4.step$anova

# En "additionnant" les deux modèles initiaux : cliniques + biologiques

summary(coxph(Surv(SpostLBA,
decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+PNN+fibrocytes+TGFB,data=IFRA2))

# Reste age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes

# On garde donc : age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes,data=IFRA2))

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes
+age10:SOFA+age10:atcdCancer+age10:fibrocytes+age10
+SOFA:atcdCancer+SOFA:fibrocytes
+atcdCancer:fibrocytes,data=IFRA2))

# Aucune interaction

# Recherche d'un cut-off pour fibrocytes : courbe ROC %fibro vs décès à J28

par(mfrow=c(1,1))

ROC.curv <- fonction(ref,test)

{
testsort <- sort(test)

p <- length(testsort)

x <- vector(length=p)

y <- vector(length=p)

z <- vector(length=p)

youden <- vector(length=p)

y[1] <- 1

x[1] <- 1

z[1] <- testsort[1]

youden[1] <- 1

j <- 1

```



```

for(i in 2:(p-1))
{
if(testsort[i]!=testsort[i-1])
{
j <- j+1
testbin <- test>=testsort[i]
t <- table(testbin,ref)
sens <- t[2,2]/(t[2,2]+t[1,2])
spe <- t[1,1]/(t[1,1]+t[2,1])
y[j] <- sens
x[j] <- 1-spe
z[j] <- testsort[i]
youden [j] <- sens + spe - 1
}
}
resu <- cbind(z[1:j],y[1:j],x[1:j],youden[1:j])
colnames(resu) <- c("test","sens","1-spec","youden")
par(mar=c(5,5,5,5))
plot(x[1:j],y[1:j],type="l",main="Courbe ROC",xlab="1 - Spécificité",ylab="Sensibilité")
abline (a=1,b=-1,col=2)
abline (h=0.8,v=0.2,col = "lightgray", lty=3)
# Courbe de l'indice de Youden
par(new=TRUE)
plot(x[2:j],youden[2:j],axes=F,type="l",lty=3,col="blue", yaxt="n",xlab="",ylab="")
axis(4)
mtext("Indice de Youden = Se + Sp - 1", side=4, line=3, cex.lab=1)
resu
}
ROC.curv(IFRA2$decesJ28,IFRA2$fibrocytes)

# Calcul VPP, VPN, LRP et LRN à partir du tableau de contingence
table(IFRA2$decesJ28,IFRA2$fibrocytes>=6)

# Recherche d'un cut-off pour fibrocytes : à partir du modèle de Cox

```

```

# Création de la table HR/seuil/p
tab <- matrix(nrow=15,ncol=3)
for (i in 1:15){
  z <- seq(3,10,0.5)
  mod <- coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i+258])
  tab[i,1]<- exp(mod$coefficients)
  tab[i,2] <- z[i]
  tab[i,3] <- -pchisq(mod$wald.test,1,log=T)
}
tab

# Création de la sous-table HR/seuil/p entre 5 et 8%
soutab<-tab[tab[,2]>4.5 & tab[,2]<8.5,]
soutab

# Graphiques correspondants
par(mar=c(5,5,5,5))
plot(tab[,2],tab[,1],main="Diagramme des HR et des p pour chaque seuil",type="b", pch=21,
col="red",lty=3, xlab="Seuil (%)",ylab="OR")
par(new=TRUE)
plot(tab[,2],tab[,3],axes=T,type="b", pch=22, col="blue", lty=2,yaxt="n",xlab="",ylab="")
axis(4)
mtext("p value", side=4, line=3, cex.lab=1)
legend("topright", inset=.05,c("HR","p value"),pch=c(21,22),lty=c(3,2),col=c("red","blue"))

# Zoom entre 5 et 8%
par(mar=c(5,5,5,5))
plot(soutab[,2],soutab[,1],main="Diagramme des HR et des p pour chaque seuil",type="b",
pch=21, col="red",lty=3, xlab="Seuil (%)",ylab="OR")
par(new=TRUE)
plot(soutab[,2],soutab[,3],axes=T,type="b", pch=22, col="blue",
lty=2,yaxt="n",xlab="",ylab="")
axis(4)
mtext("p value", side=4, line=3, cex.lab=1)
legend("topright", inset=.05,c("HR","p value"),pch=c(21,22),lty=c(3,2),col=c("red","blue"))

```

```

# Récupération des IC pour le tableau
for (i in 259:273){
    print(names(IFRA2[i]))
    print(summary(coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2[,i])))
}

# Recherche d'un cut-off pour fibrocytes à partir de age + SOFA + atcdCancer + fibrocytes
# Création de la table HR/seuil/p
tab2 <- matrix(nrow=15,ncol=3)
for (i in 1:15){
    z <- seq(3,10,0.5)
    mod <-
coxph(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$age10+IFRA2$SOFA+IFRA2$atcdCancer+IFRA2[,i+258
])
    tab2[i,1]<- exp(mod$coefficients)[3]
    tab2[i,2] <- z[i]
    tab2[i,3] <- -pchisq(mod$wald.test,1,log=T)
}
tab2
# Création de la sous-table HR/seuil/p entre 5 et 8%
soutab2<-tab2[tab2[,2]>4.5 & tab2[,2]<8.5,]
soutab2
# Graphiques correspondants
par(mfrow=c(1,1),mar=c(5,5,5,5))
plot(tab2[,2],tab2[,1],main="Diagramme des HR et des p pour chaque seuil",type="b", pch=21,
col="red",lty=3, xlab="Seuil (%)",ylab="OR")
par(new=TRUE)
plot(tab2[,2],tab2[,3],axes=T,type="b", pch=22, col="blue", lty=2,yaxt="n",xlab="",ylab="")
axis(4)
mtext("p value", side=4, line=3, cex.lab=1)
legend("topright", inset=.05,c("HR","p value"),pch=c(21,22),lty=c(3,2),col=c("red","blue"))
# Zoom entre 5 et 8%
par(mar=c(5,5,5,5))
plot(soutab2[,2],soutab2[,1],main="Diagramme des HR et des p pour chaque seuil",type="b",
pch=21, col="red",lty=3, xlab="Seuil (%)",ylab="OR")
par(new=TRUE)

```

```

plot(soutab2[,2],soutab2[,3],axes=T,type="b", pch=22, col="blue",
lty=2,yaxt="n",xlab="",ylab="")

axis(4)

mtext("p value", side=4, line=3, cex.lab=1)

legend("topright", inset=.05,c("HR","p value"),pch=c(21,22),lty=c(3,2),col=c("red","blue"))

# Récupération des IC pour le tableau

for (i in 259:273){

    print(names(IFRA2[i]))

    print(summary(coxph(Surv(IFRA2$SpstLBA, IFRA2$decesJ28)~IFRA2$age+IFRA2$SOFA+IFRA2$atcd
Cancer+IFRA2[,i])))

}

# Modèle de Cox avec seulement fibrocytes à 6%

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~fibro.6,data=IFRA2))

# Comparaison de plusieurs modèles de Cox pertinents sur AIC et BIC

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~SOFA,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~SOFA,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~SAPS2,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~SAPS2,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~fibrocytes,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~fibrocytes,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~fibro.6,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~fibro.6,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA,
decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+SAPS2,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA,
decesJ28)~age10+SOFA+PO2+atcdCancer+SAPS2,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA,
decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

```

```

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibro.6,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA,
decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibro.6,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes+SAPS2,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA,
decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibrocytes+SAPS2,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibro.6+SAPS2,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA,
decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibro.6+SAPS2,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

# Modèle de Cox final

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibro.6,data=IFRA2))

summary(coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibro.6
+age10:SOFA+age10:atcdCancer+age10:fibro.6
+SOFA:atcdCancer+SOFA:fibro.6+atcdCancer:fibro.6,data=IFRA2))

# Diagnostic du modèle final

modF <- coxph(Surv(SpostLBA, decesJ28)~age10+SOFA+atcdCancer+fibro.6,data=IFRA2)

diag <- cox.zph(modF)

diag

par(mfrow=c(2,2))

plot(diag)

# Retour sur délai entré réalisation SAPS2 et LBA

# Date SAPS2 = date d'entrée en réa + 1j

IFRA2$admLBA <- as.integer(IFRA2$DLBA-IFRA2$Dadm+1)

summary(IFRA2$admLBA)

# Choix du seuil de 6%

# Kaplan-Meier de survie post-LBA avec un cutt-off de fibrocytes à 6%

plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibro6),

lty=c(1,2),xlab="Durée de survie en jours",ylab="Taux de survie")

legend("bottom",inset=0.1,cex=0.8,c("<6%",">6%"),lty=c(1,2))

```

```

survfit(Surv(IFRA2$SpotLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibro6)
survdif(Surv(IFRA2$SpotLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibro6)

##### ANALYSE DE SURVIE : MORBIDITE #####

# Création de la variable T.vent pour vérifier cohérence dates

IFRA2$T.vent <- as.numeric(pmin(IFRA2$v172-(IFRA2$DLBA-IFRA2$Dintub),IFRA2$Ddeces -
IFRA2$DLBA,na.rm=TRUE))

hist(IFRA2$T.vent)

table (IFRA2$T.vent<IFRA2$LBAextub)

cbind (IFRA2$T.vent,IFRA2$LBAextub)

# Décès un jour avant pour 3 patients ???

IFRA2[c(8,40,43),]

# Création des variables temps et évènements

IFRA2$LBAextub[IFRA2$decesJ28==1] <- IFRA2$SpotLBA[IFRA2$decesJ28==1]

str(IFRA2$LBAextub)

IFRA2$extubJ28[IFRA2$decesJ28==1] <- 0

IFRA2$extubJ28[IFRA2$LBAextub>28] <- 0

IFRA2$extubJ28[IFRA2$decesJ28!=1 & IFRA2$LBAextub<=28] <- 1

str(IFRA2$extubJ28)

# Censure à "28 jours" des non extubés à J28

summary(IFRA2$LBAextub)

IFRA2$LBAextub[IFRA2$LBAextub>28] <- 28

# Vérification du codage

cbind (IFRA2$patient,IFRA2$SpotLBA,IFRA2$decesJ28,IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)

# Refaire tourner sans package Design

# Courbe de Kaplan-Meier

par(mfrow=c(1,1))

plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)),

```

```

    fun="event",ylim=0:1,

    xlab="Durée de ventilation en jours",ylab="Taux d'extubation")
survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28))

# Representation des 2 courbes en parallèle : population globale
plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)),

     col="black",lty=1:2,xlab="Temps après le LBA en jours",ylab="",

     mark.time=F,conf.int=T, main="Survie et délai avant extubation post-LBA")
legend(10, 0.15,

     c("Survie post-LBA","Délai avant extubation post-LBA"),

     col = c("black","grey"),

     cex=0.5,lty = c(1,1))
par(new=TRUE)
plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)),

     col="grey",fun="event",ylim=0:1,lty=1:2,xlab="", yaxt="n",ylab="",

     mark.time=F,conf.int=T)

# Representation des 2 courbes en parallèle : fibrocytes > ou < 6%
plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibro.6),

     col="black",lty=1:2,xlab="Temps après le LBA en jours",ylab="",

     mark.time=F,conf.int=F, main="Survie et délai avant extubation post-LBA")
legend(10, 0.15,

     c("Survie post-LBA : fibrocytes < 6%","Survie post-LBA : fibrocytes > 6%","Délai avant
extubation post-LBA: fibrocytes < 6%","Délai avant extubation post-LBA: fibrocytes > 6%"),

     col = c("black","black","grey","grey"),

     cex=0.5,lty = c(1,2,1,2))
par(new=TRUE)
plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2$fibro.6),

     col="grey",fun="event",ylim=0:1,lty=1:2,xlab="", yaxt="n",ylab="",

     mark.time=F,conf.int=F)

# Representation des 2 courbes en parallèle : fibrocytes > ou < 6%
plot(survfit(Surv(IFRA2$SpostLBA,IFRA2$decesJ28)~IFRA2$fibro.6),

     col="black",lty=1:2,xlab="Temps après le LBA en jours",ylab="",

```

```

mark.time=F,conf.int=T, main="Survie et délai avant extubation post-LBA")

legend(10, 0.15,

      c("Survie post-LBA : fibrocytes < 6%","Survie post-LBA : fibrocytes > 6%","Délai avant
extubation post-LBA: fibrocytes < 6%","Délai avant extubation post-LBA: fibrocytes > 6%"),

      col = c("black","black","grey","grey"),

      cex=0.5,lty = c(1,2,1,2))

par(new=TRUE)

plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2$fibro.6),

      col="grey",fun="event",ylim=0:1,lty=1:2,xlab="",yaxt="n",ylab="",

      mark.time=F,conf.int=T)

# Variables cliniques d'intérêt : sans VTC et FR (avis clinicien)

# Quantitatives

str(IFRA2[,c(230,69:71,124:125,129:130,241,226,227)])

# Qualitatives

str(IFRA2[,c(247,43,240,102,104,106,108,110,112,114,116,118,120,155:160,162:164,233,195,231,23
2)])

# Modèles de Cox univariés : variables cliniques d'intérêt

for (i in
c(230,274,69:71,124:125,129:130,241,226,227,247,43,240,102,104,106,108,110,258,112,114,116,118
,120,155:160,162:164,233,195,231,232)){

  print(names(IFRA2[i]))

  print(summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i])))

}

# Discrétisation de LIS et PEEP

IFRA2$LIS.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$LIS>median(IFRA2$LIS),1,0))

str(IFRA2$LIS.D)

IFRA2$PEEP.D <- as.factor(ifelse(IFRA2$PEEP>median(IFRA2$PEEP),1,0))

str(IFRA2$PEEP.D)

# Kaplan-Meier des variables cliniques discrétisées (sauf VTC et FR)

par(mfrow=c(2,3))

for (i in c(249:250,278,255,279)){

  plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i]),

```



```

    main=paste("Ventilation post-LBA selon", sep=" ", names(IFRA2[i])),
    xlab="Durée de survie en jours",fun="event",mark.time=F,
    ylab="Taux d'extubation",lty=c(1,2))
legend(10,0.15,cex=0.5,c("<médiane", ">médiane"),lty=c(1,2))
box()
}

# Cox univarié des variables cliniques discrétisées
for (i in c(249:250,278,255,279,256)){
    print(names(IFRA2[i]))
    print(summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i])))
}

# Kaplan-Meier des variables cliniques qualitatives significatives
par(mfrow=c(2,2))
for (i in c(155,156,159,162)){
    plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i]),
    main=paste("Ventilation post-LBA selon", sep=" ", names(IFRA2[i])),
    xlab="Durée de survie en jours",fun="event",mark.time=F,
    ylab="Taux d'extubation",lty=c(1,2))
legend(10,0.15,cex=0.5,c("<médiane", ">médiane"),lty=c(1,2))
box()
}

# Médianes de survie des variables cliniques qualitatives significatives
for (i in c(155,156,159,162)){
    print(names(IFRA2[i]))
    print(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i]))
    print(survdiff(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i]))
}

# Variables biologiques d'intérêt (sauf MM = 1 - PNN)
str(IFRA2[,c(10,24,12:20,242)]) # quantitatives
str(IFRA2[,243]) # qualitatives

```

```

# Modèles de Cox univariés : variables biologiques d'intérêt
for (i in c(10,24,243,12:20,242)){
  print(names(IFRA2[i]))
  print(summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i])))
}

# Kaplan-Meier des variables biologiques discrétisées
par(mfrow=c(1,1))
for (i in c(252)){
  plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i]),
  main=paste("Ventilation post-LBA selon", sep=" ", names(IFRA2[i])),
  xlab="Durée de survie en jours",fun="event",mark.time=F,
  ylab="Taux d'extubation",lty=c(1,2))
  legend(10,0.15,cex=0.5,c("<médiane",">médiane"),lty=c(1,2))
  box()
}

# Cox univarié des variables biologiques discrétisées
for (i in c(252)){
  print(names(IFRA2[i]))
  print(summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i])))
}

# Kaplan-Meier des variables biologiques qualitatives : juste fibro cut-off 6%
par(mfrow=c(1,1))
for (i in 243){
  plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i]),
  main=paste("Ventilation post-LBA selon", sep=" ", names(IFRA2[i])),
  xlab="Durée de survie en jours",fun="event",mark.time=F,
  ylab="Taux d'extubation",lty=c(1,2))
  legend(10,0.15,cex=0.5,c("<médiane",">médiane"),lty=c(1,2))
  box()
}

```

```

# Médianes de survie des variables cliniques significatives
for (i in c(243)){
  print(names(IFRA2[i]))
  print(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i]))
  print(survdiff(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i]))
}

# Construction du modèle de Cox multivarié "clinique"
# Pas-à-pas avec tri sur p value à partir des variables cliniques avec p<0.2
# library(Design)

fit5 <-
cph(Surv(LBAextub,extubJ28)~SAPS2+SOFA+LIS+FIO2+PEEP+tttVasop+tttSedat+tttHeparine+tttTransfusion,data=IFRA2)

fastbw(fit5,rule="p",type="individual")

# Pas-à-pas descendants avec tri sur AIC puis choix de p "à la main"
library(MASS)

aic5 <-
coxph(Surv(LBAextub,extubJ28)~SAPS2+SOFA+LIS+FIO2+PEEP+PO2+tttVasop+tttSedat+tttHeparine+tttTransfusion,data=IFRA2)

aic5.step <- stepAIC(aic5,direction="backward")

aic5.step$anova

summary(coxph(Surv(LBAextub,extubJ28)~SOFA+tttSedat+tttHeparine+tttTransfusion,data=IFRA2))

# Seul SOFA reste
summary(coxph(Surv(LBAextub,extubJ28)~SOFA,data=IFRA2))

# Construction du modèle de Cox multivarié "biologique"
summary(coxph(Surv(LBAextub,extubJ28)~fibrocytes,data=IFRA2))

# Modèles de Cox ajustés sur SOFA pour chaque variable biologique
for (i in c(10,24,243,12:20,242)){
  print(names(IFRA2[i]))
  print(summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2$SOFA+IFRA2[,i])))
}

# Construction du modèle de Cox multivarié "biologique"

```

```

# Pas-à-pas avec tri sur p value à partir des variables biologiques avec p<0.2
fit6 <- cph(Surv(LBAextub,extubJ28)~fibrocytes+CCL18,data=IFRA2)
fastbw(fit6,rule="p",type="individual")

# Pas-à-pas descendants avec tri sur AIC puis choix de p "à la main"
aic6 <- coxph(Surv(LBAextub,extubJ28)~fibrocytes+CCL18,data=IFRA2)
aic6.step <- stepAIC(aic6,direction="backward")
aic6.step$anova

summary(coxph(Surv(LBAextub,extubJ28)~fibrocytes,data=IFRA2))

# Modèle final avant choix du seuil
summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibrocytes,data=IFRA2))
summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibrocytes+SOFA:fibrocytes,data=IFRA2))

# Aucune interaction

# Recherche d'un cut-off pour fibrocytes : courbe ROC %fibro vs extub à J28
par(mfrow=c(1,1))
ROC.curv(1-IFRA2$extubJ28,IFRA2$fibrocytes)

# Calcul VPP, VPn, LRP et LRN à partir du tableau de contingence
table(IFRA2$fibrocytes<6,IFRA2$extubJ28)
table(IFRA2$extubJ28!=1)
table(IFRA2$fibrocytes6)

# Recherche d'un cut-off pour fibrocytes : à partir du modèle de Cox
# Création de la table HR/seuil/p
tab3 <- matrix(nrow=15,ncol=3)

for (i in 1:15){
  z <- seq(3,10,0.5)
  mod <- coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i+258])
  tab3[i,1]<- exp(mod$coefficients)
  tab3[i,2] <- z[i]
  tab3[i,3] <- -pchisq(mod$wald.test,1,log=T)
}

tab3

```

```

# Création de la sous-table HR/seuil/p entre 5 et 8%

soutab3<-tab3[tab3[,2]>4.5 & tab3[,2]<8.5,]

soutab3

# Graphiques correspondants

par(mar=c(5,5,5,5))

plot(tab3[,2],tab3[,1],main="Diagramme des HR et des p pour chaque seuil",type="b", pch=21,
col="red",lty=3, xlab="Seuil (%)",ylab="HR")

par(new=TRUE)

plot(tab3[,2],tab3[,3],axes=T,type="b", pch=22, col="blue", lty=2,yaxt="n",xlab="",ylab="")

axis(4)

mtext("p value", side=4, line=3, cex.lab=1)

legend("topright", inset=.05,c("HR","p value"),pch=c(21,22),lty=c(3,2),col=c("red","blue"))

# Zoom entre 5 et 8%

par(mar=c(5,5,5,5))

plot(soutab3[,2],soutab3[,1],main="Diagramme des HR et des p pour chaque seuil",type="b",
pch=21, col="red",lty=3, xlab="Seuil (%)",ylab="HR")

par(new=TRUE)

plot(soutab3[,2],soutab3[,3],axes=T,type="b", pch=22, col="blue",
lty=2,yaxt="n",xlab="",ylab="")

axis(4)

mtext("p value", side=4, line=3, cex.lab=1)

legend("topright", inset=.05,c("HR","p value"),pch=c(21,22),lty=c(3,2),col=c("red","blue"))

# Récupération des IC pour le tableau

for (i in 259:273){

  print(names(IFRA2[i]))

  print(summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2[,i])))

}

# Recherche d'un cut-off pour fibrocytes à partir de SOFA + fibrocytes

# Création de la table HR/seuil/p

tab4 <- matrix(nrow=15,ncol=3)

for (i in 1:15){

  z <- seq(3,10,0.5)

  mod <- coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2$SOFA+IFRA2[,i+258])

  tab4[i,1]<- exp(mod$coefficients)[1]

```

```

    tab4[i,2] <- z[i]

    tab4[i,3] <- -pchisq(mod$wald.test,1,log=T)

}

tab4

# Création de la sous-table HR/seuil/p entre 5 et 8%

soutab4<-tab4[tab4[,2]>4.5 & tab4[,2]<8.5,]

soutab4

# Graphiques correspondants

par(mfrow=c(1,1),mar=c(5,5,5,5))

plot(tab4[,2],tab4[,1],main="Diagramme des HR et des p pour chaque seuil",type="b", pch=21,
col="red",lty=3, xlab="Seuil (%)",ylab="HR")

par(new=TRUE)

plot(tab4[,2],tab4[,3],axes=T,type="b", pch=22, col="blue", lty=2,yaxt="n",xlab="",ylab="")

axis(4)

mtext("p value", side=4, line=3, cex.lab=1)

legend("topright", inset=.05,c("HR","p value"),pch=c(21,22),lty=c(3,2),col=c("red","blue"))

# Zoom entre 5 et 8%

par(mar=c(5,5,5,5))

plot(soutab4[,2],soutab4[,1],main="Diagramme des HR et des p pour chaque seuil",type="b",
pch=21, col="red",lty=3, xlab="Seuil (%)",ylab="HR")

par(new=TRUE)

plot(soutab4[,2],soutab4[,3],axes=T,type="b", pch=22, col="blue",
lty=2,yaxt="n",xlab="",ylab="")

axis(4)

mtext("p value", side=4, line=3, cex.lab=1)

legend("topright", inset=.05,c("HR","p value"),pch=c(21,22),lty=c(3,2),col=c("red","blue"))

# Récupération des IC pour le tableau

for (i in 259:273){

    print(names(IFRA2[i]))

    print(summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2$SOFA+IFRA2[,i])))

}

# Comparaison de plusieurs modèles de Cox pertinents sur AIC et BIC

extractAIC(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibrocytes,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibrocytes,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

```

```

extractAIC(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibro.6,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibro.6,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2
)))

extractAIC(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA,data=IFRA2))

extractAIC(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA,data=IFRA2),k=log(nrow(IFRA2)))

# Modèle de Cox final

summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibro.6,data=IFRA2))

summary(coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibro.6+SOFA:fibro.6,data=IFRA2))

# Aucune interaction

# Diagnostic du modèle final

modF2 <- coxph(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~SOFA+fibro.6,data=IFRA2)

diag2 <- cox.zph(modF2)

diag2

par(mfrow=c(1,2))

plot(diag2)

# Retour sur délai entré réalisation SAPS2 et LBA

# Date SAPS2 = date d'entrée en réa + 1j

IFRA2$admLBA <- as.integer(IFRA2$DLBA-IFRA2$Dadm+1)

summary(IFRA2$admLBA)

# Choix du seuil de 6%

# Kaplan-Meier de survie post-LBA avec un cutt-off de fibrocytes à 6%

plot(survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2$fibro6),

      lty=c(1,2),xlab="Durée de survie en jours",ylab="Taux de survie")

legend("bottom",inset=0.1,cex=0.8,c("<6%",">6%"),lty=c(1,2))

survfit(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2$fibro6)

survdif(Surv(IFRA2$LBAextub,IFRA2$extubJ28)~IFRA2$fibro6)

##### ANALYSE BIVARIEE #####

```

```

# Variables biologiques d'interet
str(IFRA2[,c(9:11,22:23,25:28,12:21,134,242)])

# Test de Wilcoxon
for (i in c(9:11,22:23,25:28,12:21,134,242)){
  print(names(IFRA2)[i])
  print(wilcox.test(IFRA2[,i]~IFRA2$fibro.6))
}

# Non paramétrique ? : ...,method="spearman"...
cor.test(IFRA2$fibrocytes,IFRA2$RPS,method="spearman")

# Test de nullité du coefficient de corrélation
for (i in c(9:11,22:23,25:28,12:21,134,242)){
  print(names(IFRA2)[i])
  print(cor.test(IFRA2$fibrocytes,IFRA2[,i],method="spearman"))
}

# Représentations graphiques
par(mfrow=c(3,3))
for (i in c(9:11,22:23,25:28)){
  plot(IFRA2$fibrocytes,IFRA2[,i],
       main=paste("Corrélation avec", sep=" ", names(IFRA2[i])),
       xlab="Taux de fibrocytes",
       ylab="")
}
par(mfrow=c(3,4))
for (i in c(12:21,134,242)){
  plot(IFRA2$fibrocytes,IFRA2[,i],
       main=paste("Corrélation avec", sep=" ", names(IFRA2[i])),
       xlab="Taux de fibrocytes",
       ylab="")
}

```


2. Etude CTXSCC

Annexe 20 : Calendrier de l'essai

	Bilan pré-inclusion	J0	S2	S4	S6	Suivi entre S6 et S48		
						Absence de progression et poursuite du traitement	Progression	Absence de progression et arrêt du traitement
Signature consentement	X							
Critères inclusion / non-inclusion	X							
Biopsie tumeur (expression EGFR)	X							
Examen clinique, Poids, TA, performance status	X	X	X	X	X	Toutes les 2 semaines, puis toutes les 6 semaines après S18	Toutes les 12 semaines	Toutes les 6 semaines
Test de grossesse plasmatique ou urinaire	X							
Bilan sanguin	X	X	X	X	X	Toutes les 6 semaines		
Antigène plasmatique SCC		X			X			
Scanners +/- IRM	X				X	Toutes les 6 semaines		Toutes les 6 semaines
Iconographie	X				X	Toutes les 6 semaines		Toutes les 6 semaines

Annexe 21 : Script de l'analyse sous SAS, version 9.1

```

/* Spécification du chemin sur ordinateur INSERM */
%let chemin=C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC;

/* Création de la bibliothèque CTXSCC */
libname ctxscc "&chemin\Analyse\Librairies";

options pagesize=300 linesize=72 nodate nonumber;

```

```

/*****
/***** IMPORTATION DES FICHIERS + DATA MANAGEMENT *****/
/*****

/* Macro pour la vérification de l'importation des données */

%macro Mcontents(titre);

    proc contents data = ctxscc.&titre;

        run;

%mend;

/* Importation des fichiers PATIENT */

/* Création du fichier preinclu = preinclu + evaclini */

proc import out= ctxscc.preinclu

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\preinclu_2"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=EJ;

run;

%Mcontents(preinclu);

/* Pour permettre leur importation des dates incomplètes type ' /MM/AAAA' et ' / /AAAA'
on attribue sous Excel respectivement les valeurs '15/MM/AAAA' et '30/06/AAAA' : preinclu_2 */

proc import out= ctxscc.evaclini

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\evaclini"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=AZ;

run;

%Mcontents(evaclini);

```

```

/* Merging des tables preinclu et evaclini sur Centre Nom Prenom */
proc sort data=ctxscc.preinclu;

    by centre nompatient prenompatient;

run;

proc sort data=ctxscc.evaclini;

    by centre nompatient prenompatient;

run;

data ctxscc.preinclu;

    merge ctxscc.preinclu ctxscc.evaclini ;

    by centre nompatient prenompatient;

run;quit;

%Mcontents(preinclu)

proc delete data=ctxscc.evaclini;

run;

/* Recodage de la variable Numpatient=n°centre+patient en Numero=n° patient*/
data ctxscc.preinclu;

    set ctxscc.preinclu;

    if NumPatient >= 1300 then Numero=NumPatient-1300;

    if NumPatient >= 1200 & NumPatient < 1300 then Numero=NumPatient-1200;

    if NumPatient >= 1100 & NumPatient < 1200 then Numero=NumPatient-1100;

    if NumPatient >= 1000 & NumPatient < 1100 then Numero=NumPatient-1000;

    if NumPatient >= 900 & NumPatient < 1000 then Numero=NumPatient-900;

    if NumPatient >= 800 & NumPatient < 900 then Numero=NumPatient-800;

    if NumPatient >= 700 & NumPatient < 800 then Numero=NumPatient-700;

    if NumPatient >= 600 & NumPatient < 700 then Numero=NumPatient-600;

    if NumPatient >= 500 & NumPatient < 600 then Numero=NumPatient-500;

    if NumPatient >= 400 & NumPatient < 500 then Numero=NumPatient-400;

    if NumPatient >= 300 & NumPatient < 400 then Numero=NumPatient-300;

    if NumPatient >= 200 & NumPatient < 300 then Numero=NumPatient-200;

    if NumPatient >= 100 & NumPatient < 200 then Numero=NumPatient-100;

run;quit;

%Mcontents(preinclu)

```

```

proc import out= ctxscc.visitej0

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visitej0"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=AQ;

run;

%Mcontents(visitej0);

proc import out= ctxscc.visiteS2

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visiteS2"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=AR;

run;

%Mcontents(visiteS2);

proc import out= ctxscc.visiteS4

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visiteS4"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=AR;

run;

%Mcontents(visiteS4);

proc import out= ctxscc.visiteS6

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visiteS6"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=CA;

run;

```

```

%Mcontents(visiteS6);

proc import out= ctxscc.visiteS8
    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visiteS8"
    dbms=xls
    replace;
getnames=yes;
endcol=Z;
run;
%Mcontents(visiteS8);

proc import out= ctxscc.visitS10
    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visitS10"
    dbms=xls
    replace;
getnames=yes;
endcol=Z;
run;
%Mcontents(visitS10);

proc import out= ctxscc.visitS12
    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visitS12"
    dbms=xls
    replace;
getnames=yes;
endcol=BU;
run;
%Mcontents(visitS12);

proc import out= ctxscc.visitS14
    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visitS14"
    dbms=xls
    replace;
getnames=yes;

```

```

endcol=Z;

run;

%Mcontents(visitS14);

proc import out= ctxscc.visitS16

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visitS16"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=Z;

run;

%Mcontents(visitS16);

proc import out= ctxscc.visitS18

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visitS18"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=BU;

run;

%Mcontents(visitS18);

proc import out= ctxscc.visitS24

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visitS24"

    dbms=xls

    replace;

getnames=yes;

endcol=BU;

run;

%Mcontents(visitS24);

proc import out= ctxscc.visitS30

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visitS30"

    dbms=xls

```

```

        replace;

getnames=yes;

endcol=BU;

run;

%Mcontents(visits30);

proc import out= ctxscc.visitS36

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visits36"

        dbms=xls

        replace;

getnames=yes;

endcol=BU;

run;

%Mcontents(visits36);

proc import out= ctxscc.visitS42

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visits42"

        dbms=xls

        replace;

getnames=yes;

endcol=BU;

run;

%Mcontents(visits42);

proc import out= ctxscc.visitS48

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\visits48"

        dbms=xls

        replace;

getnames=yes;

endcol=BU;

run;

%Mcontents(visits48);

proc import out= ctxscc.bilanfin

```

```

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\bilanfin"

        dbms=xls

        replace;

getnames=yes;

endcol=Y;

run;

%Mcontents(bilanfin);

proc import out= ctxscc.trconcom

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\trconcom_2"

        dbms=xls

        replace;

getnames=yes;

endcol=M;

run;

%Mcontents(trconcom);

/* Pour permettre leur importation des dates incomplètes type ' /MM/AAAA' et ' / /AAAA'
on attribue sous Excel respectivement les valeurs '15/MM/AAAA' et '30/06/AAAA' : trconcom_2 */

proc import out= ctxscc.evindesi

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\evindesi_2"

        dbms=xls

        replace;

getnames=yes;

endcol=N;

run;

%Mcontents(evindesi);

/* Pour permettre leur importation des dates incomplètes type ' /MM/AAAA' et ' / /AAAA'
on attribue sous Excel respectivement les valeurs '15/MM/AAAA' et '30/06/AAAA' : evindesi_2 */

proc import out= ctxscc.evigrave

```



```

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\evigrave_2"

        dbms=xls

        replace;

getnames=yes;

endcol=DH;

run;

%Mcontents(evigrave);

/* Pour permettre leur importation des dates incomplètes type ' /MM/AAAA' et ' / /AAAA'
on attribue sous Excel respectivement les valeurs '15/MM/AAAA' et '30/06/AAAA' : evigrave_2 */

proc import out= ctxscc.recapbev

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\patient\recapbev"

        dbms=xls

        replace;

getnames=yes;

endcol=S;

run;

%Mcontents(recapbev);

/* Importation des fichiers FINAL */

proc import out= ctxscc.finalLC

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\final\finalcib"

        dbms=xls

                replace;

        getnames=yes;

        endcol=Q;

run;

%Mcontents(finalLC)

proc import out= ctxscc.finalLNC

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\final\finalnocib_2"

```

```

        dbms=xls

                replace;

        getnames=yes;

        endcol=S;

run;

%Mcontents(finallNC)

/* Pour permettre leur importation des dates incomplètes type ' /MM/AAAA' et ' / /AAAA'
on attribue sous Excel respectivement les valeurs '15/MM/AAAA' et '30/06/AAAA' : finalnocib_2
*/

/* Importation des fichiers PETROW */

proc import out= ctxscc.petrowLC

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\petrow\lescible"

        dbms=xls

                replace;

        getnames=yes;

        endcol=Q;

run;

%Mcontents(petrowLC)

proc import out= ctxscc.petrowLNC

        datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\petrow\lesnonci_2"

        dbms=xls

                replace;

        getnames=yes;

        endcol=S;

run;

%Mcontents(petrowLNC)

/* Pour permettre leur importation des dates incomplètes type ' /MM/AAAA' et ' / /AAAA'
on attribue sous Excel respectivement les valeurs '15/MM/AAAA' et '30/06/AAAA' : lesnonci_2 */

```

```

/* Importation des fichiers RELECTEUR1 */

proc import out= ctxscc.relunLC

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\relecteur1\lescible"

        dbms=xls

            replace;

        getnames=yes;

        endcol=Q;

run;

%Mcontents(relunLC)

proc import out= ctxscc.relunLNC

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\relecteur1\lesnonci"

        dbms=xls

            replace;

        getnames=yes;

        endcol=S;

run;

%Mcontents(relunLNC)

/* Importation des fichiers RELECTEUR2 */

proc import out= ctxscc.reldeuxLC

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\relecteur2\lescible"

        dbms=xls

            replace;

        getnames=yes;

        endcol=Q;

run;

%Mcontents(reldeuxLC)

proc import out= ctxscc.reldeuxLNC

    datafile= "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Data\relecteur2\lesnonci"

        dbms=xls

```

```

                replace;

        getnames=yes;

        endcol=S;

run;

%Mcontents(reldeuxLNC)

/*****
/***** VERIFICATIONS INTERNES ET IMPUTATIONS DES DONNEES MANQUANTES OU ERRONNEES *****/
/*****

/* Attribution du numéro de patient aux deux valeurs manquantes : après vérif avec IS */
data ctxscc.preinclu;

        set ctxscc.preinclu;

        if centre=12 & numero=. then numero=14;

        if centre=6 & numero=. then numero=3;

run;quit;

/* Recodage du numéros de visite si erronés : après vérif avec IS */
data ctxscc.finallc;

        set ctxscc.finallc;

        if EMNumeroVisite="PI" then EMNumeroVisite=-1;

        if EMNumeroVisite=17 then EMNumeroVisite=18;

        if EMNumeroVisite=22 then EMNumeroVisite=24;

        if EMNumeroVisite=39 then EMNumeroVisite=42;

run;quit;

%Mcontents(finallc)

data ctxscc.finallc;

        set ctxscc.finallc;

        Visite = EMNumeroVisite + 0;

        NumeroLC = EMNumeroLC + 0;

        drop EMNumeroVisite;

        drop EMNumeroLC;

run;quit;

```

```

data ctxscc.finallnc;

    set ctxscc.finallnc;

    if EMNumeroVisite="PI" then EMNumeroVisite=-1;

    if EMNumeroVisite=17 then EMNumeroVisite=18;

    if EMNumeroVisite=22 then EMNumeroVisite=24;

    if EMNumeroVisite=39 then EMNumeroVisite=42;

run;quit;

%Mcontents(finallnc)

data ctxscc.finallnc;

    set ctxscc.finallnc;

    Visite = EMNumeroVisite + 0;

    NumeroLNC = EMNumeroLNC + 0;

    drop EMNumeroVisite;

    drop EMNumeroLNC;

run;quit;

/* Renaming des variables Num en Numero */

%macro Mnumero (titre);

    data ctxscc.&titre;

        set ctxscc.&titre;

        rename Num = Numero;

        label Num ="Numero";

    run;quit;

%mend;

%Mnumero(visitej0);

%Mnumero(visites2);

%Mnumero(visites4);

%Mnumero(visites6);

%Mnumero(visites8);

%Mnumero(visits10);

%Mnumero(visits12);

%Mnumero(visits14);

%Mnumero(visits16);

```

```

%Mnumero(visits18);

%Mnumero(visits24);

%Mnumero(visits30);

%Mnumero(visits36);

%Mnumero(visits42);

%Mnumero(visits48);

%Mnumero(bilanfin);

/* Tri sur Numero et Centre sans merger */

%macro Msort (titre);

    proc sort data=ctxscc.&titre;

        by Numero Centre;

        run;

%mend;

%Msort(preinclu);

%Msort(visitej0);

%Msort(visites2);

%Msort(visites4);

%Msort(visites6);

%Msort(visites8);

%Msort(visits10);

%Msort(visits12);

%Msort(visits14);

%Msort(visits16);

%Msort(visits18);

%Msort(visits24);

%Msort(visits30);

%Msort(visits36);

%Msort(visits42);

%Msort(visits48);

%Msort(bilanfin);

%Msort(trconcom);

%Msort(evindesi);

%Msort(evigrave);

```

```

%Msort(recapbev);

%Msort(finalLC);

%Msort(finalLNC);

%Msort(petrowLC);

%Msort(petrowLNC);

%Msort(relunLC);

%Msort(relunLNC);

%Msort(reldeuxLC);

%Msort(reldeuxLNC);

/* Correction des erreurs de saisie sur indications IS */

data ctxscc.preinclu;

set ctxscc.preinclu;

    if Numero = 3 then CEXCChimio = 0;

    if Numero = 3 then CEXCTrtRadio = 0;

    if Numero = 3 then CEXCTrtEGFR = 0;

    if Numero = 3 then CEXTMalSysContro = 0;

    if Numero = 3 then CEXTContracepOrale = 0;

    if Numero = 3 then CEXTEnceintesAllai = 0;

    if Numero = 3 then ParticipET1 = 1;

    if Numero = 3 then ParticipET2 = 1;

    if Numero = 3 then ParticipET3 = 1;

    /*if Numero = 3 then DateDebutTrtCtx = .;*/

    if Numero = 3 then DateEnregistrement = input('01/06/2006',mddyy10.);

    if Numero = 3 then Patientinclus = 1;

    if Numero = 3 then Numpatient = 603;

    if Numero = 4 then PrenomPatient = 'E';

    if Numero = 5 then ParticipET1 = 1;

    if Numero = 5 then PoidsPInc = 45;

    if Numero = 7 then SiegeMetaDIPinc = 'GGL SUS CLAVIC.DT+LOGE BARETY';

    if Numero = 7 then SiegeMetaPinc = 'GGL SUS CLAVIC.DT+LOGE BARETY';

    if Numero = 17 then CINcdateEGFR = input('04/13/2007',mddyy10.);

    if Numero = 20 then ErupAcne_Spe = 'SPINA BIFIDA';

    if Numero = 20 then Autre2_Spe = 'ANEMIE MACROCYTAIRE';

```

```

if Numero = 32 then SCCPinc = 2;

if Numero = 28 then SiegePInc_1 = 'VISAGE: INFILTRATION SOUS-CUTANEE JOUES + NEZ';

if Numero = 28 then SiegePInc_2 = 'NODULE ULC.SILLON NASOGENIEN D';

if Numero = 36 then DateDebTrtCtx = input('04/30/2008',mmdyy10.);

if Numero = 14 then CINCbiopEGFR = 1;

if Numero = 29 then CINCECOGINF2 = 1;

if Numero = 15 then CEXTContracepOrale = 0;

if Numero = 30 then CEXTEnceintesAllai = 0;

if Numero = 14 then patientinclus = 1;

if Numero = 27 then MetastasePInc = 1; /* IS : noté doute et N1 = métastatique dans CRF
*/

if Numero = 1 then SCCPinc = 1;

if tensartpinc = 17 then tensartpinc = 170;

if GBlancsPInc = 9200 then GBlancsPInc = 9.2;

if NaPInc = 38 then NaPInc = 138;

run;quit;

data ctxscc.visiteJ0;

set ctxscc.visiteJ0;

    if tensartj0 = 15 then tensartpinc = 150;

run;quit;

data ctxscc.visiteS2;

set ctxscc.visiteS2;

    if tensartS2 = 013 then tensartpinc = 130;

    if tensartS2 = 10 then tensartpinc = 100;

    if tensArts2b = 600 then tensArts2b = 60;

    if tensArts2b = 7 then tensArts2b = 70;

run;quit;

data ctxscc.trconcom;

set ctxscc.trconcom;

if Numero = 1 & NomCommercialTC = 'STERDOX' then NomCommercialTC = 'STERDEX';

if Numero = 1 & NomCommercialTC = 'DACRYASERUM' then NomCommercialTC = 'DACRYOSERUM';

```



```

if Numero = 1 & NomCommercialTC = 'BISEPHINE' then NomCommercialTC = 'BISEPTINE';

if Numero = 4 & NomCommercialTC = 'DOLIPRONE VITAMINE C' then NomCommercialTC = 'DOLIPRANE
VITAMINE C';

if Numero = 4 & NomCommercialTC = 'S FLUOROMACILE' then NomCommercialTC = '5 FLUORO
URACILE';

if Numero = 5 & NomCommercialTC = 'CALAPRESSAN' then NomCommercialTC = 'CATAPRESSAN';

if Numero = 7 & NomCommercialTC = 'FLOMMAZINE CREME' then NomCommercialTC = 'FLAMMAZINE
CREME';

if Numero = 7 & NomCommercialTC = 'FLOMMAZINE' then NomCommercialTC = 'FLAMMAZINE';

if Numero = 7 & NomCommercialTC = 'METROMIDOZOLE' then NomCommercialTC = 'METRONIDAZOLE';

if Numero = 9 & NomCommercialTC = 'TRAVASTATINE' then NomCommercialTC = 'PRAVASTATINE';

if Numero = 9 & NomCommercialTC = 'TOLEXIME' then NomCommercialTC = 'TOLEXINE';

if Numero = 11 & NomCommercialTC = 'SONDE NOSOGASTRIQUE' then NomCommercialTC = 'SONDE
NASOGASTRIQUE';

if Numero = 12 & NomCommercialTC = 'CETORNON' then NomCommercialTC = 'CETORNAN';

if Numero = 12 & NomCommercialTC = 'SERESTA' then NomCommercialTC = 'TEMESTA';

if Numero = 19 & NomCommercialTC = 'DIPROXNE' then NomCommercialTC = 'DIPROSONE';

if Numero = 20 & NomCommercialTC = 'ZOPHIEN' then NomCommercialTC = 'Zophren';

if Numero = 20 & NomCommercialTC = 'FEMOFIBRATE' then NomCommercialTC = 'FENOFBRATE';

if Numero = 20 & NomCommercialTC = 'PALAPARINE' then NomCommercialTC = 'CALCIPARINE';

if Numero = 20 & NomCommercialTC = 'FONSYTANE' then NomCommercialTC = 'FONZYLANE';

if Numero = 22 & NomCommercialTC = 'ERYTANOGEL' then NomCommercialTC = 'ERYTHROGEL';

if Numero = 22 & NomCommercialTC = 'RADIOTHEPIE' then NomCommercialTC = 'RADIOTHERAPIE';

if Numero = 25 & NomCommercialTC = 'RAREMYAN' then NomCommercialTC = 'ROVAMYCINE';

if Numero = 25 & NomCommercialTC = 'DIPROXNE' then NomCommercialTC = 'DIPROSONE';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'PERITABIVEN' then NomCommercialTC = 'PERIKABIVEN';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'TAZOCIELINE' then NomCommercialTC = 'TAZOCILLINE';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'DIFFERNUE' then NomCommercialTC = 'DIFFERINE';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'NEUPAGEN' then NomCommercialTC = 'NEUPOGEN';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'TAXOCILLINE' then NomCommercialTC = 'TAZOCILLINE';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'HEUPOGEN' then NomCommercialTC = 'NEUPOGEN';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'ILNOROURA.' then NomCommercialTC = 'FLUOROURACILE';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'ZELIFIEX' then NomCommercialTC = 'ZELITREX';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'KALIVEN' then NomCommercialTC = 'KABIVEN';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'METRO.' then NomCommercialTC = 'METRONIDAZOLE';

if Numero = 26 & NomCommercialTC = 'KALCIVEN' then NomCommercialTC = 'KABIVEN';

```

```

if Numero = 28 & NomCommercialTC = 'ROBOZINC' then NomCommercialTC = 'RUBOZINC';
if Numero = 31 & NomCommercialTC = 'LACRYVISE' then NomCommercialTC = 'LACRYVISC';
if Numero = 31 & NomCommercialTC = 'COLCHI.' then NomCommercialTC = 'COLCHICINE';
if Numero = 31 & NomCommercialTC = 'CORDAZONE' then NomCommercialTC = 'CORDARONE';
if Numero = 31 & NomCommercialTC = 'POLORAREMIE' then NomCommercialTC = 'POLARAMINE';
if Numero = 33 & NomCommercialTC = 'ECLOAN 5' then NomCommercialTC = 'ECLARAN 5';
if Numero = 33 & NomCommercialTC = 'TOXOL' then NomCommercialTC = 'TAXOL';
if Numero = 34 & NomCommercialTC = 'DIPROSOME' then NomCommercialTC = 'DIPROSONE';
if Numero = 34 & NomCommercialTC = 'DEOCERYL' then NomCommercialTC = 'DEXERYL';
if Numero = 34 & NomCommercialTC = 'S RADIOTHERAPIE' then NomCommercialTC = 'RADIOTHERAPIE';
if Numero = 34 & NomCommercialTC = 'CITROCHALINE' then NomCommercialTC = 'CITROCHOLINE';
if Numero = 36 & NomCommercialTC = 'SPLUNEDOL' then NomCommercialTC = 'SOLUMEDROL';
if Numero = 36 & NomCommercialTC = 'SICERON' then NomCommercialTC = 'SKENAN';
if Numero = 12 & DoseTC = '39845' then DoseTC = 3;
if Numero = 13 & DoseTC = '0,500/0,05' then DoseTC = 2 & UniteDoseTC = 'BOUFFEES';
if Numero = 13 & DoseTC = '0,1' then DoseTC = 6 & UniteDoseTC = 'BOUFFEES';
if Numero = 17 & DoseTC = '37289' then DoseTC = 6;
if Numero = 17 & DoseTC = '30 1-0-1' then DoseTC = 2;
if Numero = 17 & DoseTC = '36892' then DoseTC = 3;
if Numero = 17 & DoseTC = '36892' then DoseTC = 3;
if Numero = 31 & DoseTC = '40026' then DoseTC = 0.125;
if Numero = 36 & DoseTC = '39845' then DoseTC = 0.5;
if Numero = 3 & IndicTC = 'CHOCANAPHYLECTIQUE' then IndicTC = 'CHOCANAPHYLACTIQUE';
if Numero = 7 & IndicTC = 'BOLRIOMYCOMESURLESIONDUDOIGT' then IndicTC
= 'BOTRIOMYCOMESURLESIONDUDOIGT';
if Numero = 9 & IndicTC = 'KERALEXACTINIQUE' then IndicTC = 'KERATOSEACTINIQUE';
if Numero = 9 & IndicTC = 'CARCINOMESPINOD' then IndicTC = 'CARCINOMESPINOCELLULAIRE';
if Numero = 17 & IndicTC = 'NAVREA' then IndicTC = 'NAUSEA';
if Numero = 19 & IndicTC = 'BLEPHANTE' then IndicTC = 'BLEPHARITE';
if Numero = 26 & IndicTC = 'SEPTY' then IndicTC = 'SEPTIS';
if Numero = 31 & IndicTC = 'COLCHI.' then IndicTC = 'COLCHICINE';
if Numero = 37 & IndicTC = 'PREMEDICATIONCEFUXIMAB' then IndicTC = 'PREMEDICATIONCETUXIMAB';
if Numero = 37 & IndicTC = 'CONJONCTIVITEPREODOEMAL' then IndicTC
= 'CONJONCTIVITEREACTIONNEL';

run;quit;

```

```

data ctxscc.evindesi;

set ctxscc.evindesi;

if Numero = 1 & DescriEI = 'GNYCHOLYSEPERIONYXISONYCHOSCHISIE' then DescriEI
='ONYCHOLYSEPERIONYXISONYCHOSCHISIE';

if Numero = 9 & DescriEI = 'XECOX' then DescriEI ='XEROSE';

if Numero = 12 & DescriEI = 'TOXICITECULENE' then DescriEI ='TOXICITECUTANEE';

if Numero = 19 & DescriEI = 'E...' then DescriEI ='ERUPTIONACNEIFORME';

if Numero = 19 & DescriEI = 'BLEPHANTE' then DescriEI ='BLEPHARITE';

if Numero = 21 & DescriEI = 'INFECTIONSURCICATRICESCOPULONEG' then DescriEI
='INFECTIONSURCICATRICESCAPULAIREG';

if Numero = 22 & DescriEI = 'DOULEURERBIT.' then DescriEI ='DOULEURORBITAIREG';

if Numero = 28 & DescriEI = 'FOLLUCULITE(DOS)' then DescriEI ='FOLLICULITE(DOS)';

if Numero = 28 & DescriEI = 'FOLLUCULITEDOSETCUIRCHEVELU' then DescriEI
='FOLLICULITEDOSETCUIRCHEVELU';

if Numero = 31 & DescriEI = 'THROMBOSEILIOFEMORO' then DescriEI
='THROMBOSEILIOFEMOROPOPLITEE';

if Numero = 31 & DescriEI = 'POPLITEEHYPOTENTION' then DescriEI ='HYPOTENTION';

if Numero = 37 & DescriEI = 'HYPERKALCEMIEA3/3MMOL/J' then DescriEI
='HYPOCALCEMIEA3/3MMOL/J';

run;quit;

data ctxscc.bilanfin;

set ctxscc.bilanfin;

if Numero = 6 & RaisonAutreFE = 'AMPUTATION EN AVRIL OU MAI 2007' then RaisonAutreFE =.;

run;quit;

data ctxscc.visites6;

set ctxscc.visites6;

if Numero = 25 then LesionS6_4 = 4;

if Numero = 25 then LesionS6_5 = 4;

if Numero = 25 then SiegeS6_3 = 'ULCERAT.EN AR OREILL (LESION 4 A FUSIONNE AVEC 3 ET 5)';

if Numero = 25 then SiegeS6_4 = 'ULCERAT.EN AR OREILL (LESION 4 A FUSIONNE AVEC 3 ET 5)';

if Numero = 25 then SiegeS6_5 = 'ULCERAT.EN AR OREILL (LESION 4 A FUSIONNE AVEC 3 ET 5)';

if Numero = 25 then DateEvalClinS6_4 = input('08/14/2007',mmdyy10.);

if Numero = 25 then DateEvalClinS6_5 = input('08/14/2007',mmdyy10.);

```

```

if Numero = 25 then MesureS6Lesion_3 = .;
if Numero = 25 then MesureS6Lesion_3b = .;
if Numero = 25 then MesureS6Lesion_4 = 18;
if Numero = 25 then MesureS6Lesion_4b = 18;

run; quit;

```

```

data ctxscc.preinclu;

```

```

set ctxscc.preinclu;

```

```

if Numero = 27 then LesionPInc_2 = .;
if Numero = 27 then LesionPInc_5 = 5;
if Numero = 27 then SiegePInc_2 = .;
if Numero = 27 then SiegePInc_5 = 'FACE INTERNE CUISSE G';
if Numero = 27 then DateEvalClinPInc_2 = .;
if Numero = 27 then DateEvalClinPInc_5 = input('07/09/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then MesurePIncLesion_2 = .;
if Numero = 27 then MesurePIncLesion_2b = .;
if Numero = 27 then MesurePIncLesion_5 = 20;
if Numero = 27 then MesurePIncLesion_5b = 20;

run; quit;

```

```

data ctxscc.visits12;

```

```

set ctxscc.visits12;

```

```

if Numero = 27 then LesionS12_1 = 1;
if Numero = 27 then LesionS12_2 = 1;
if Numero = 27 then LesionS12_3 = 1;
if Numero = 27 then LesionS12_4 = 1;
if Numero = 27 then LesionS12_5 = 1;
if Numero = 27 then LesionS12_6 = 6;
if Numero = 27 then LesionS12_7 = 7;
if Numero = 27 then LesionS12_8 = 8;

if Numero = 27 then SiegeS12_1 = 'FACE ANTERO INTERNE CUISSE G (FUSION LESIONS 1+2+3+4+5)';
if Numero = 27 then SiegeS12_2 = 'FACE ANTERO INTERNE CUISSE G (FUSION LESIONS 1+2+3+4+5)';
if Numero = 27 then SiegeS12_3 = 'FACE ANTERO INTERNE CUISSE G (FUSION LESIONS 1+2+3+4+5)';
if Numero = 27 then SiegeS12_4 = 'FACE ANTERO INTERNE CUISSE G (FUSION LESIONS 1+2+3+4+5)';

```

```

if Numero = 27 then SiegeS12_5 = 'FACE ANTERO INTERNE CUISSE G (FUSION LESIONS 1+2+3+4+5)';
if Numero = 27 then SiegeS12_6 = 'INFERO EXTERNE';
if Numero = 27 then SiegeS12_7 = 'SUPERO EXTERNE';
if Numero = 27 then SiegeS12_8 = 'INFERO INTERNE';
if Numero = 27 then DateEvalClinS12_1 = input('10/18/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then DateEvalClinS12_2 = input('10/18/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then DateEvalClinS12_3 = input('10/18/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then DateEvalClinS12_4 = input('10/18/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then DateEvalClinS12_5 = input('10/18/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then DateEvalClinS12_6 = input('10/18/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then DateEvalClinS12_7 = input('10/18/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then DateEvalClinS12_8 = input('10/18/2007',mmdyy10.);
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_1 = 120;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_1b = 70;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_2 = .;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_2b = .;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_3 = .;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_3b = .;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_4 = .;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_4b = .;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_5 = .;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_5b = .;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_6 = 25;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_6b = 20;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_7 = 20;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_7b = 15;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_8 = 20;
if Numero = 27 then MeasureS12Lesion_8b = 15;

run; quit;

data ctxscc.visits12;

set ctxscc.visits12;

if Numero = 31 then LesionS12_2 = .;

if Numero = 31 then LesionS12_4 = 4;

```

```

if Numero = 31 then SiegeS12_2 = .;
if Numero = 31 then SiegeS12_4 = 'FACE INTERNE PIED D';
if Numero = 31 then DateEvalClinS12_2 = .;
if Numero = 31 then DateEvalClinS12_4 = input('03/11/2008',mddy10.);
if Numero = 31 then MesureS12Lesion_2 = .;
if Numero = 31 then MesureS12Lesion_2b = .;
if Numero = 31 then MesureS12Lesion_4 = 15;
if Numero = 31 then MesureS12Lesion_4b = 15;
run; quit;

```

```

data ctxscc.visits18;
set ctxscc.visits18;
if Numero = 31 then LesionS18_2 = .;
if Numero = 31 then LesionS18_4 = 4;
if Numero = 31 then SiegeS18_2 = .;
if Numero = 31 then SiegeS18_4 = 'FACE INTERNE PIED G';
if Numero = 31 then DateEvalClinS18_2 = .;
if Numero = 31 then DateEvalClinS18_4 = input('04/29/2008',mddy10.);
if Numero = 31 then MesureS18Lesion_2 = .;
if Numero = 31 then MesureS18Lesion_2b = .;
if Numero = 31 then MesureS18Lesion_4 = 24;
if Numero = 31 then MesureS18Lesion_4b = 20;
run; quit;

```

```

data ctxscc.relunlc;
set ctxscc.relunlc;
if Numero = 19 & EMMesuresLC = 8 then EMMesuresLC = 71;
if Numero = 19 & EMMesuresLCb = 71 then EMMesuresLCb = .;
run; quit;

```

```

data ctxscc.preinclu;
set ctxscc.preinclu;
if Numero = 8 then LesionPInc_1 = 1;
if Numero = 8 then LesionPInc_2 = .;

```

```

if Numero = 8 then LesionPInc_3 = .;
if Numero = 8 then SiegePInc_1 = 'JOUE G';
if Numero = 8 then SiegePInc_2 = .;
if Numero = 8 then SiegePInc_3 = .;
if Numero = 8 then DateEvalClinPInc_1 = input('06/29/2006',mmdyy10.);
if Numero = 8 then DateEvalClinPInc_2 = .;
if Numero = 8 then DateEvalClinPInc_3 = .;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_1 = 80;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_1b = 80;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_2 = .;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_2b = .;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_3 = .;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_3b = .;

run; quit;

```

```

data ctxscc.preinclu;

```

```

set ctxscc.preinclu;

```

```

if Numero = 8 then LesionPInc_1 = 1;
if Numero = 8 then LesionPInc_2 = .;
if Numero = 8 then LesionPInc_3 = .;
if Numero = 8 then SiegePInc_1 = 'JOUE G';
if Numero = 8 then SiegePInc_2 = .;
if Numero = 8 then SiegePInc_3 = .;
if Numero = 8 then DateEvalClinPInc_1 = input('06/29/2006',mmdyy10.);
if Numero = 8 then DateEvalClinPInc_2 = .;
if Numero = 8 then DateEvalClinPInc_3 = .;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_1 = 80;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_1b = 80;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_2 = .;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_2b = .;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_3 = .;
if Numero = 8 then MesurePIncLesion_3b = .;

run; quit;

```

```
/* Vérifié avec IS : Evaluation S6 de 10-31 = 4 fev 2008 au lieu de 4 fev 2007 */
```

```
data ctxscc.finallc;
```

```
set ctxscc.finallc;
```

```
if Centre = 10 & Numero = 31 & Visite = 6 then EMDateEvalLC  
=input('02/04/2008',mmdyy10.);
```

```
run; quit;
```

```
/* Saisie AJCC staging selon indications IS */
```

```
data ctxscc.preinclu;
```

```
set ctxscc.preinclu;
```

```
if Numero = 1 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 2 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 3 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 4 then AJCC = 2;
```

```
if Numero = 5 then AJCC = 4;
```

```
if Numero = 6 then AJCC = 2;
```

```
if Numero = 7 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 8 then AJCC = 2;
```

```
if Numero = 9 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 10 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 11 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 12 then AJCC = 2;
```

```
if Numero = 13 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 14 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 15 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 16 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 17 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 18 then AJCC = 2;
```

```
if Numero = 19 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 20 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 21 then AJCC = 3;
```

```
if Numero = 22 then AJCC = 2;
```

```
if Numero = 24 then AJCC = 4;
```

```
if Numero = 25 then AJCC = 3;
```



```
if Numero = 26 then AJCC = 3;
if Numero = 27 then AJCC = 3;
if Numero = 28 then AJCC = 3;
if Numero = 29 then AJCC = 3;
if Numero = 30 then AJCC = 3;
if Numero = 31 then AJCC = 3;
if Numero = 32 then AJCC = 3;
if Numero = 33 then AJCC = 3;
if Numero = 34 then AJCC = 2;
if Numero = 35 then AJCC = 3;
if Numero = 36 then AJCC = 3;
if Numero = 37 then AJCC = 4;
run;quit;
```

```
/* Vérifications des critères d'inclusion */
```

```
proc freq data=ctxscc.preinclu;
    tables CINcage--CINccreatinemie patientinclus;
run;
```

```
/* Vérifications des critères d'exclusion */
```

```
proc freq data=ctxscc.preinclu;
    tables cexcchimio--cextenceintesallai;
run;
```

```
/* Participation aux études translationnelles */
```

```
proc freq data=ctxscc.preinclu;
    tables participet1--participet3;
run;
```

```
/****** /
/****** TABLEAUX SYNOPTIQUES ***** /
/****** /
```

```

/* Création du tableau de visites avec date par rapport à J0 */
data ctxscc.visites;

    set ctxscc.preinclu; keep Numero Centre DatevisitePinc;

run;quit;

data ctxscc.visites;

    merge ctxscc.visites ctxscc.visitej0 (keep=Numero Centre DatevisiteJ0)

        ctxscc.visites2 (keep=Numero Centre DatevisiteS2)

        ctxscc.visites4 (keep=Numero Centre DatevisiteS4)

        ctxscc.visites6 (keep=Numero Centre DatevisiteS6)

        ctxscc.visites8 (keep=Numero Centre DatevisiteS8)

        ctxscc.visits10 (keep=Numero Centre DatevisiteS10)

        ctxscc.visits12 (keep=Numero Centre DatevisiteS12)

        ctxscc.visits14 (keep=Numero Centre DatevisiteS14)

        ctxscc.visits16 (keep=Numero Centre DatevisiteS16)

        ctxscc.visits18 (keep=Numero Centre DatevisiteS18)

        ctxscc.visits24 (keep=Numero Centre DatevisiteS24)

        ctxscc.visits30 (keep=Numero Centre DatevisiteS30)

        ctxscc.visits36 (keep=Numero Centre DatevisiteS36)

        ctxscc.visits42 (keep=Numero Centre DatevisiteS42)

        ctxscc.visits48 (keep=Numero Centre DatevisiteS48)

        ctxscc.bilanfin (keep=Numero Centre DateArr_tTrtFE DateArr_tSuiviFE DateFE
RaisonDecesFE RaisonDateDecesFE);

    by Numero Centre;

run;quit;

data ctxscc.visites;

    set ctxscc.visites;

    PI=DatevisitePinc-DatevisiteJ0; drop DatevisitePinc;

    S2=DatevisiteS2-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS2;

    S4=DatevisiteS4-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS4;

    S6=DatevisiteS6-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS6;

    S8=DatevisiteS8-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS8;

    S10=DatevisiteS10-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS10;

    S12=DatevisiteS12-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS12;

    S14=DatevisiteS14-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS14;

```

```

S16=DatevisiteS16-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS16;

S18=DatevisiteS18-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS18;

S24=DatevisiteS24-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS24;

S30=DatevisiteS30-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS30;

S36=DatevisiteS36-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS36;

S42=DatevisiteS42-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS42;

S48=DatevisiteS48-DatevisiteJ0; drop DatevisiteS48;

DateArretTrtFE=DateArr_tTrtFE-DatevisiteJ0; drop DateArr_tTrtFE;

DateArretSuiviFE=DateArr_tSuiviFE-DatevisiteJ0; drop DateArr_tSuiviFE;

DateFin=DateFE-DatevisiteJ0; drop DateFE;

Deces=RaisonDecesFE; drop RaisonDecesFE;

DateDeces=RaisonDateDecesFE-DatevisiteJ0; drop RaisonDateDecesFE;

run;quit;

/* Création du tableau des perfusions avec date de visite par rapport à J0 */

data ctxscc.perfusions;

    set ctxscc.recappev;

    keep Centre Numero FRinjection FRDatePerf FRDose;

run;quit;

data ctxscc.perfusions;

    merge ctxscc.perfusions ctxscc.visitej0 (keep=Numero Centre DatevisiteJ0);

    by Numero Centre;

run;quit;

data ctxscc.perfusions;

    set ctxscc.perfusions;

    if FRDose > 0 then PERF=FRDatePerf-DatevisiteJ0; drop FRDatePerf;

run;quit;

data ctxscc.perfusions;

    set ctxscc.perfusions;

    by Numero;

    if last.Numero & PERF=. then delete;

    if FRDose = 0 then delete;

    if FRDose = . then delete;

run;quit;

```

```

data ctxscc.perfusions;

    set ctxscc.perfusions;

    retain nb;

    by Numero;

    if first.Numero then do;

        nb= 1;

        end;

    else do;

        if (PERF) then do;

            nb=nb+1;

            end;

        end;

run;quit;

proc sort data=ctxscc.perfusions;

by Numero descending FRInjection;

run;

data ctxscc.perfusions;

    set ctxscc.perfusions;

    by Numero;

    retain MaxPerf NbPerf;

    if first.Numero then do;

        MaxPerf=FRInjection;

        NbPerf=nb;

    end;

    drop nb;

run;quit;

proc sort data=ctxscc.perfusions;

by Numero Centre FRInjection;

run;

data ctxscc.perf;

    set ctxscc.perfusions;

    keep Numero Centre DateVisiteJ0 MaxPerf NbPerf;

run;quit;

data ctxscc.perf;

```

```

        set ctxscc.perf;

        by Numero;

        if not first.Numero then delete;

run;quit;

proc transpose data=ctxscc.perfusions out=ctxscc.perfusions prefix=PERF;

var PERF;

by Numero Centre;

id FRinjection;

run;

data ctxscc.perfusions;

    merge ctxscc.perf ctxscc.perfusions;

    by Numero Centre;

    drop _NAME_;

run;quit;

proc delete data=ctxscc.perf;

run;

/* Création du tableau des évaluations FINAL-LC avec date de visite par rapport à J0 */

proc sort data=ctxscc.finallc;

by Numero Centre;

run;

proc sort data=ctxscc.visitej0;

by Numero Centre;

run;

data ctxscc.evallc;

    merge ctxscc.finallc ctxscc.visitej0 (keep=Numero Centre DatevisiteJ0);

    by Numero Centre;

run;quit;

data ctxscc.evallc;

    set ctxscc.evallc;

    EVAL=EMDateEvalLC-DatevisiteJ0; drop EMDateEvalLC;

run;quit;

proc sort data=ctxscc.evallc;

by Numero Centre NumeroLC;

```

```

run;

proc transpose data=ctxscc.evallc out=ctxscc.evallc prefix=EVALS;
var EVAL;
by Numero Centre NumeroLC;
id Visite;
run;

data ctxscc.evallc;

    set ctxscc.evallc;

    rename EVALS_1 = EVALPI;

    label EVALS_1 ="EVALPI";

    drop _NAME_;

run;quit;

data ctxscc.evallc;

set ctxscc.evallc;

keep numero centre numerolc evalpi evalS6 evalS12 evalS18

    evalS24 evalS30 evalS36 evalS42 evalS48 evalS60;

run;quit;

data ctxscc.evallc;

retain numero centre numerolc evalpi evalS6 evalS12 evalS18

    evalS24 evalS30 evalS36 evalS42 evalS48 evalS60;

set ctxscc.evallc;

run;quit;

proc sort data=ctxscc.evallc;

by Numero Centre;

run;

proc sort data=ctxscc.visitej0;

by Numero Centre;

run;

data ctxscc.evallc;

    merge ctxscc.visitej0 (keep=Numero Centre DatevisiteJ0) ctxscc.evallc;

    by Numero Centre;

run;quit;

data ctxscc.evallc;

    set ctxscc.evallc;

```

```

        by Numero;

        if not first.Numero then delete;

run;quit;

/*
Patient 4-28, l'évaluation faite à S60 ne correspond à aucune visite. Il
s'agit d'une évaluation maladie supplémentaire car tous les scanner/IRM
réalisés précédemment ne permettaient pas d'évaluer la maladie (l'IRM ne
descendait pas assez bas pour évaluer l'adénopathie cervicale droite à S6,
S12). Mais ce dernier examen n'apporte rien de plus, le patient reste non
évaluable à toutes les visites. [IS]
*/

/* Création du tableau des évaluations FINAL-LNC avec date de visite par rapport à J0 */
proc sort data=ctxscc.finallnc;
by Numero Centre;
run;

proc sort data=ctxscc.visitej0;
by Numero Centre;
run;

data ctxscc.evallnc;

    merge ctxscc.finallnc ctxscc.visitej0 (keep=Numero Centre DatevisiteJ0);

    by Numero Centre;

run;quit;

data ctxscc.evallnc;

    set ctxscc.evallnc;

    EVAL=EMDateEvalLNC-DatevisiteJ0; drop EMDateEvalLNC;

run;quit;

proc sort data=ctxscc.evallnc;
by Numero Centre NumeroLNC;
run;

proc transpose data=ctxscc.evallnc out=ctxscc.evallnc prefix=EVALS;
var EVAL;

by Numero Centre NumeroLNC;

```

```

id Visite;

run;

data ctxscc.evallnc;

    set ctxscc.evallnc;

    rename EVALS_1 = EVALPI;

    label EVALS_1 ="EVALPI";

    drop _NAME_;

run;quit;

data ctxscc.evallnc;

set ctxscc.evallnc;

keep numero centre numerolnc evalpi evalS6 evalS12 evalS18

    evalS24 evalS30 evalS36 evalS48 evalS60;

run;quit;

data ctxscc.evallnc;

retain numero centre numerolnc evalpi evalS6 evalS12 evalS18

    evalS24 evalS30 evalS36 evalS48 evalS60;

set ctxscc.evallnc;

run;quit;

proc sort data=ctxscc.evallnc;

by Numero Centre;

run;

proc sort data=ctxscc.visitej0;

by Numero Centre;

run;

data ctxscc.evallnc;

    merge ctxscc.visitej0 (keep=Numero Centre DatevisiteJ0) ctxscc.evallnc;

    by Numero Centre;

run;quit;

data ctxscc.evallnc;

    set ctxscc.evallnc;

    by Numero;

    if not first.Numero then delete;

run;quit;

```



```

/* Débroussaillage traitements */

%Mcontents(trconcom);

proc freq data=ctxscc.trconcom;

tables numero;

run;

proc freq data=ctxscc.trconcom;

tables NomCommercialTC;

run;

/* Débroussaillage EI */

%Mcontents(evindesi);

proc freq data=ctxscc.evindesi;

tables numero;

run;

proc freq data=ctxscc.evindesi;

tables DescriEI;

run;

/* Patient 11-12: "TOXICITE CULENE" = "TOXICITE CUTANEE" : non lié à l'acné
Il s'agit d'un patient atteint d'épidermolyse bulleuse dont les manifestations cutanées
se sont aggravées sous CTX */

/* Patient 05-30: "TOXICITE CUTANEE" à classer avec acné */

/* Débroussaillage EI grade 3 ou 4 */

data ctxscc.EI34;

set ctxscc.evindesi;

if GradeNCI_CTCEI<3 then delete;

run;quit;

proc freq data=ctxscc.EI34;

tables numero;

run;

proc freq data=ctxscc.EI34;

tables DescriEI;

```

```

run;

/* Débroussaillage EI grade 4 = EIG ? */
data ctxscc.EI4;
set ctxscc.evindesi;
if GradeNCI_CTCEI<4 then delete;
run;quit;

proc freq data=ctxscc.EI4;
tables numero;
run;

proc freq data=ctxscc.EI4;
tables DescriEI;
run;

/* Débroussaillage EIG */
%Mcontents(evigrave);
data ctxscc.evigrave;
set ctxscc.evigrave;
num = numero +0;
drop numero;
run;quit;

data ctxscc.evigrave;
set ctxscc.evigrave;
numero = num;
drop num;
run;quit;

proc sort data=ctxscc.evigrave;
by Numero Centre;
run;

proc freq data=ctxscc.evigrave;
tables numero;
run;

proc freq data=ctxscc.evigrave;
tables EIGDescrip;

```

```

run;

data ctxscc.eig;

    merge ctxscc.visitej0 (keep=Numero Centre DatevisiteJ0) ctxscc.evigrave (keep=Centre
Numero EIGDateDeb EIGDateDeces EIGDateGueri EIGDeces EIGInval EIGVital EIGAnomal EIGHospi
EIGAutre EIGAutrexx EIGDiagnostic EIGDescrip);

    by Numero Centre;

run;quit;

/* IS Centre 8 Patient HA-C = pas de date, ttt non débuté : corrigé dans le fichier
evigrave_2*/

/* Que faire des patients HA-C et TA-S ? (cf journal) */

/*****
/***** ANALYSE DESCRIPTIVE *****/
/*****/

/* ITT = 36 patients

PP = sans les 5 non évaluables à S6 : 3-14 (EIG) 5(décès précoce) 16-28 (imagerie incomplète)
*/

/* Tableaux descriptifs visite PI */

data ctxscc.preinclu;

set ctxscc.preinclu;

Age = (DateVisitePinc-DateNaiss) / 365.25;

run;quit;

data ctxscc.preinclu;

    merge ctxscc.visitej0 (keep=Numero Centre DatevisiteJ0) ctxscc.preinclu;

    by Numero Centre;

run;quit;

data ctxscc.preinclu;

    set ctxscc.preinclu;

    delaidiaginitJ0 = (datediaginitpinc - datevisitej0)/30; /* en mois*/

run;quit;

data ctxscc.preinclu;

set ctxscc.preinclu;

```

```

temp = tempinc +0;

run;quit;

/* Description variables quantitatives : population = ITT */
proc means data=ctxscc.preinclu N MEAN MEDIAN MIN MAX STD;

    var Age delaidiaginitJ0 taillepinc poidsinc surfacecorpinc tensartpinc tensartpinc_2

        freqcardpinc temp hemopinc--protipinc;

run;

/* Description variables quantitatives : population = PP */
proc means data=ctxscc.preinclu N MEAN MEDIAN MIN MAX STD;

    var Age delaidiaginitJ0 taillepinc poidsinc surfacecorpinc tensartpinc tensartpinc_2

        freqcardpinc temp hemopinc--protipinc;

    where Numero not in (3 5 14 16 28);

run;

/* Description variables qualitatives : population = ITT */
proc freq data=ctxscc.preinclu;

    tables Sexe ECOGPinc ExpresEGFR MetastasePinc AJCC TrtAnteRadioPinc TrtAnteChirurPinc
    TrtAntePinc;

run;

/* Is : Centre 1 Patient CO-P :

"KSEIN D 87 RADIO+CHIMIO MASTEC" faut-il donc l coder TrtAnteChirurPinc=1 &
TrtAnteRadioPinc=1 ?

Non, autre cancer */

proc freq data=ctxscc.preinclu;

    tables Numero;

    where TrtAnteRadioPinc = 0 & TrtAnteChirurPinc = 0;

run;

/* Description variables qualitatives : population = PP */
proc freq data=ctxscc.preinclu;

```

```

tables Sexe ECOGPinc ExpresEGFR MetastasePinc AJCC TrtAnteRadioPinc TrtAnteChirurPinc
TrtAntePinc;

where Numero not in (3 5 14 16 28);

run;

proc freq data=ctxscc.preinclu;

tables Numero;

where TrtAnteRadioPinc = 0 & TrtAnteChirurPinc = 0 & Numero not in (3 5 14);

run;

/* Descriptions des traitements reçus */

proc means data=ctxscc.perfusions N MEAN MEDIAN MIN MAX STD;

var MaxPerf NbPerf;

run;

proc means data=ctxscc.perfusions N MEAN MEDIAN MIN MAX STD;

var MaxPerf NbPerf;

where NbPerf < 6;

run;

proc means data=ctxscc.perfusions N MEAN MEDIAN MIN MAX STD;

var MaxPerf NbPerf;

where NbPerf >= 6 & NbPerf <= 18;

run;

proc means data=ctxscc.perfusions N MEAN MEDIAN MIN MAX STD;

var MaxPerf NbPerf;

where NbPerf > 18;

run;

/***** /

/***** CRITERES RECIST *****/

/***** /

```

```

/* RECIIST : 1 = RC ; 2=RP ; 3 = P ; 4 = S */

data ctxscc.recist;

set ctxscc.finalnc (keep = Centre Numero Visite EMTABRepGlob);

run;quit;

data ctxscc.recist;

    set ctxscc.recist;

    if EMTABRepGlob then VISITE_S=Visite; drop Visite;

run;quit;

data ctxscc.recist;

    set ctxscc.recist;

    by Numero;

    if VISITE_S=. then delete;

run;quit;

proc sort data=ctxscc.recist;

by Numero Centre Visite_S;

run;

proc transpose data=ctxscc.recist out=ctxscc.recist prefix=VISITE_S;

var EMTABRepGlob;

by Numero Centre;

id Visite_S;

run;

data ctxscc.recist1;

    set ctxscc.recist;

    keep Centre Numero Visite_S6 Visite_S12 Visite_S18;

run;quit;

data ctxscc.recist2;

    set ctxscc.recist;

    keep Centre Numero Visite_S24 Visite_S30 Visite_S36 Visite_S42;

run;quit;

data ctxscc.recist3;

    set ctxscc.recist;

    keep Centre Numero Visite_S48;

run;quit;

data ctxscc.recist;

```

```

merge ctxscc.recist1 ctxscc.recist2 ctxscc.recist3 ctxscc.preinclu (keep=Centre Numero);

by Numero Centre;

run;quit;

proc delete data=ctxscc.recist1;

run;

proc delete data=ctxscc.recist2;

run;

proc delete data=ctxscc.recist3;

run;

/* Avec les dates de DDN et décès */

proc sort data=ctxscc.preinclu;

by Numero;

run;

proc sort data=ctxscc.visites;

by Numero;

run;

proc sort data=ctxscc.evallc;

by Numero;

run;

proc sort data=ctxscc.recist;

by Numero;

run;

data ctxscc.recist;

merge ctxscc.preinclu (keep = Numero DateVisiteJ0)

      ctxscc.visites (keep = Numero DateArretSuiviFE Deces DateDeces)

      ctxscc.evallc (keep = Numero evalS6--evalS48)

      ctxscc.recist (keep = Numero visite_S6--visite_S48);

by Numero;

run;quit;

data ctxscc.recist;

set ctxscc.recist;

if DateArretSuiviFE > 336 then DateArretSuiviFE = 336;

if Numero = 1 then DateArretSuiviFE = 336;

```

```

if Deces = . then Deces = 0;

if Visite_S6 = . then Visite_S6 = 3; /* les 5 non évaluable à S6 sont codés "progression" */

run;quit;

/*****
/***** TAUX DE CONTROLE ET DE MEILLEURE REPONSE *****/
/*****

/* Taux de contrôle de la maladie à S6 : ITT puis PP*/

data ctxscc.controle;

set ctxscc.recist;

if Visite_S6 = 1 | Visite_S6 = 2 | Visite_S6 = 4 then Controle_S6 = 1;

if Visite_S6 = 3 | Visite_S6 = . then Controle_S6 = 0;

if Visite_S12 = 1 | Visite_S12 = 2 | Visite_S12 = 4 then Controle_S12 = 1;

if Visite_S12 = 3 | Visite_S12 = . then Controle_S12 = 0;

if Visite_S18 = 1 | Visite_S18 = 2 | Visite_S18 = 4 then Controle_S18 = 1;

if Visite_S18 = 3 | Visite_S18 = . then Controle_S18 = 0;

if Visite_S24 = 1 | Visite_S24 = 2 | Visite_S24 = 4 then Controle_S24 = 1;

if Visite_S24 = 3 | Visite_S24 = . then Controle_S24 = 0;

if Visite_S30 = 1 | Visite_S30 = 2 | Visite_S30 = 4 then Controle_S30 = 1;

if Visite_S30 = 3 | Visite_S30 = . then Controle_S30 = 0;

if Visite_S36 = 1 | Visite_S36 = 2 | Visite_S36 = 4 then Controle_S36 = 1;

if Visite_S36 = 3 | Visite_S36 = . then Controle_S36 = 0;

if Visite_S42 = 1 | Visite_S42 = 2 | Visite_S42 = 4 then Controle_S42 = 1;

if Visite_S42 = 3 | Visite_S42 = . then Controle_S42 = 0;

if Visite_S48 = 1 | Visite_S48 = 2 | Visite_S48 = 4 then Controle_S48 = 1;

if Visite_S48 = 3 | Visite_S48 = . then Controle_S48 = 0;

drop DateVisiteJ0--Visite_S48;

run;quit;

proc freq data=ctxscc.recist;

    tables Visite_S6;

run;

proc freq data=ctxscc.controle;

```



```

        tables Controle_S6 / binomial (level = '1');
run;

proc freq data=ctxscc.controle;

        tables Controle_S6 / binomial (level = '1');

        where Numero not in (3 5 14 16 28);

run;

/* Test binomial à S6 : significativement différent de 15% */

proc freq data=ctxscc.controle;

        exact binomial;

        tables Controle_S6 / binomial (p=.15 level='1');

        run;

proc freq data=ctxscc.controle;

        exact binomial;

        tables Controle_S6 / binomial (p=.15 level='1');

        where Numero not in (3 5 14 16 28);

        run;

/* Taux de meilleur réponse de la maladie : ITT puis PP*/

data ctxscc.reponse;

set ctxscc.recist;

if Visite_S6 = 3 then Visite_S6 = 5;

if Visite_S12 = 3 then Visite_S12 = 5;

if Visite_S18 = 3 then Visite_S18 = 5;

if Visite_S24 = 3 then Visite_S24 = 5;

if Visite_S30 = 3 then Visite_S30 = 5;

if Visite_S36 = 3 then Visite_S36 = 5;

if Visite_S42 = 3 then Visite_S42 = 5;

if Visite_S48 = 3 then Visite_S48 = 5;

if Visite_S6 = 0 then Visite_S6 = 9;

if Visite_S12 = 0 then Visite_S12 = 9;

if Visite_S18 = 0 then Visite_S18 = 9;

if Visite_S24 = 0 then Visite_S24 = 9;

if Visite_S30 = 0 then Visite_S30 = 9;

```

```

if Visite_S36 = 0 then Visite_S36 = 9;
if Visite_S42 = 0 then Visite_S42 = 9;
if Visite_S48 = 0 then Visite_S48 = 9;

run;quit;

data ctxscc.reponse;

set ctxscc.reponse;

Reponse =
min(Visite_S6,Visite_S12,Visite_S18,Visite_S24,Visite_S30,Visite_S36,Visite_S42,Visite_S48);

run;quit;

data ctxscc.reponse;

set ctxscc.reponse;

if reponse <= 2 then meilleure = 1;
if reponse > 3 then meilleure = 0;

drop Visite_S6--Visite_S48;

run;quit;

proc freq data=ctxscc.reponse;

    tables reponse;

run;

proc freq data=ctxscc.reponse;

    tables reponse;

    where Numero not in (3 5 14 16 28);

run;

proc freq data=ctxscc.reponse;

    tables meilleure / binomial (level = '1');

run;

proc freq data=ctxscc.reponse;

    tables meilleure / binomial (level = '1');

    where Numero not in (3 5 14 16 28);

run;

/*****
/***** SURVIE GLOBALE *****/
/*****/

```

```

/* Taux de survie à un an */
proc freq data=ctxscc.visites;
tables deces;
run;

/* Création de la table pour la survie globale */
data ctxscc.survie;
set ctxscc.recist;
survie_T = min(DateArretSuiviFE,DateDeces);
survie_E = Deces;
drop DateVisiteJ0--Visite_S48;
run;quit;

/* Discussion avec FM du codage des 5 patients non évaluables à S6 :
Numero 3 = sorti d'étude à J17 pour EIG : censure à J17
Numero 5 = décédé à J3 : décès à J3
Numero 14 = sorti d'étude à J0 pour EIG : censure à J0
Numero 16 = imagerie incomplète à S6 et décédé à J93 : décès à J93
Numero 28 = imagerie incomplète à S6 et toujours vivant à J336 : censure à J336
*/

/* Courbe de Kaplan-Meier : en ITT */
proc lifetest data=ctxscc.survie plots = (s) outsurv=ctxscc.outsurvITT;
time survie_T*survie_E(0);
title 'Overall survival for ITT population';
run;

/* Courbe de Kaplan-Meier : en PP */
proc lifetest data=ctxscc.survie plots = (s) outsurv=ctxscc.outsurvPP;
where Numero not in (3 5 14 16 28);
time survie_T*survie_E(0);
title 'Overall survival for PP population';
run;

```

```

/* Superposition des deux courbes de Kaplan-Meier */
data ctxscc.outsurvPP (keep = survie_TPP survivalPP);
set ctxscc.outsurvPP;
survie_TPP=survie_T;
survivalPP=survival;
run;
data ctxscc.outsurv; merge ctxscc.outsurvITT ctxscc.outsurvPP;
run;
goptions reset=all;
filename savep "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Analyse\Figures\overallsurvival.gif";
goptions reset=all gsfname= savep gsfmode=replace device=gif;
symbol1 i = steplj line=1 repeat=1 w=2;
symbol2 i = steplj line=20 repeat=1 w=2;
legend1 label=none down=2 value=(height=1 font=swiss 'Intention To Treat Analysis' 'Per
Protocol Analysis')
        position=(top inside) mode=share ;
axis1 label=( angle= 90 ) order=(0 to 1 by 0.1);
axis2 order =(0 to 350 by 50) ;
proc gplot data = ctxscc.outsurv ;
        title 'Overall survival for ITT and PP population';
        label survival='Survival Probability';
        label survie_T='Time (days)';
format survival 8.1;
plot survival*survie_T survivalPP*survie_TPP /overlay vaxis=axis1 haxis=axis2 legend=legend1;
run; quit;

/*****
/***** DELAI SANS PROGRESSION *****/
/*****/

/* Création de la table pour le délai sans progression */
data ctxscc.progression;

```

```

set ctxscc.recist;

if visite_S6 = 3 then progression_T = evalS6 ;
if visite_S12 = 3 then progression_T = evalS12 ;
if visite_S18 = 3 then progression_T = evalS18 ;
if visite_S24 = 3 then progression_T = evalS24 ;
if visite_S30 = 3 then progression_T = evalS30 ;
if visite_S36 = 3 then progression_T = evalS36 ;
if visite_S42 = 3 then progression_T = evalS42 ;
if visite_S48 = 3 then progression_T = evalS48 ;
drop evalS6--visite_S48;

run;quit;

data ctxscc.progression;

set ctxscc.progression;

progression_T = min(progression_T,DateDeces);

if progression_T > 0 then progression_E = 1;
if progression_T = . then progression_E = 0;

if progression_E = 0 then progression_T = DateArretSuiviFE;

drop DateVisiteJ0--DateDeces;

run;quit;

/* Discussion avec FM du codage des 5 patients non évaluable à S6 :
Numero 3 = sorti d'étude à J17 pour EIG : progression à J17
Numero 5 = décédé à J3 : progression à J3
Numero 14 = sorti d'étude à J0 pour EIG : progression à J0
Numero 16 = imagerie incomplète à S6 et décédé à J93 : progression à J42
Numero 28 = imagerie incomplète à S6 et toujours vivant à J336 : progression à J42
*/

data ctxscc.progression;

set ctxscc.progression;

if Numero in (3 5 14 16 28) then progression_E = 1;

if Numero = 3 then progression_T = 17 ;
if Numero = 5 then progression_T = 3 ;
if Numero = 14 then progression_T = 0 ;

```

```

if Numero = 16 then progression_T = 42 ;
if Numero = 28 then progression_T = 42 ;
run;quit;

/* Courbe de Kaplan-Meier : en ITT */
goptions reset=all;
proc lifetest data=ctxscc.progression plots = (s) outsurv=ctxscc.outprogrITT;
time progression_T*progression_E(0);
title 'Time to progression for ITT population';
run;

/* Courbe de Kaplan-Meier : en PP */
proc lifetest data=ctxscc.progression plots = (s) outsurv=ctxscc.outprogrPP;
where Numero not in (3 5 14 16 28);
time progression_T*progression_E(0);
title 'Time to progression for PP population';
run;

/* Superposition des deux courbes de Kaplan-Meier */
data ctxscc.outprogrPP (keep = progression_TPP survivalPP);
set ctxscc.outprogrPP;
progression_TPP=progression_T;
survivalPP=survival;
run;

data ctxscc.outprogr; merge ctxscc.outprogrITT ctxscc.outprogrPP;
if progression_T = 336 then survival = 0.3055555556 ;
if progression_TPP = 336 then survivalPP = 0.3548387097 ;
run;

goptions reset=all;

filename savep "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Analyse\Figures\timetoprogression.gif";

goptions reset=all gsfname= savep gsfmode=replace device=gif;

symbol1 i = steplj line=1 repeat=1 w=2;
symbol2 i = steplj line=20 repeat=1 w=2;

```

```
legend1 label=none down=2 value=(height=1 font=swiss 'Intention To Treat Analysis' 'Per
Protocol Analysis')
```

```
position=(top inside) mode=share ;
```

```
axis1 label=( angle= 90 ) order=(0 to 1 by 0.1);
```

```
axis2 order =(0 to 350 by 50) ;
```

```
proc gplot data = ctxscc.outprogr ;
```

```
title 'Time to progression for ITT and PP population';
```

```
label survival='Probability of Remaining Progression Free';
```

```
label progression_T='Time to progression (days)';
```

```
format survival 8.1;
```

```
plot survival*progression_T survivalPP*progression_TPP /overlay vaxis=axis1 haxis=axis2
legend=legend1;
```

```
run; quit;
```

```
/******
```

```
/****** DUREE DE REPONSE *****
```

```
/******
```

```
/* Création de la table pour la durée de "controle" = RC RP ou S, donc que sur 25 */
```

```
/* En fait : délai de progression mais que sur 25 sans progression à S6 */
```

```
proc sort data=ctxscc.progression;
```

```
by Numero;
```

```
run;
```

```
proc sort data=ctxscc.recist;
```

```
by Numero;
```

```
run;
```

```
data ctxscc.duree;
```

```
merge ctxscc.progression ctxscc.recist;
```

```
by Numero;
```

```
if Visite_S6 = 3 then delete;
```

```
run;quit;
```

```
data ctxscc.duree;
```

```

set ctxscc.duree;

keep Numero--Progression_E;

run;quit;

/* Courbe de Kaplan-Meier */

proc lifetest data=ctxscc.duree plots = (s) outsurv=ctxscc.outrepPP;
time progression_T*progression_E(0);
title 'Duration of response';
run;

data ctxscc.outrepPP; set ctxscc.outrepPP;

if progression_T = 336 then survival = 0.44 ;

run;

goptions reset=all;

filename savep "C:\Documents and Settings\Julien
Gelly\Bureau\CTXSCC\Analyse\Figures\durationofresponse.gif";

goptions reset=all gsfname= savep gsfmode=replace device=gif;

symbol1 i = steplj line=1 repeat=1 w=2 c='red';

symbol2 i = steplj line=20 repeat=1 w=2 c='blue';

legend1 label=none down=2 value=(height=1 font=swiss 'Intention To Treat Analysis' 'Per
Protocol Analysis')

position=(top inside) mode=share ;

axis1 label=( angle= 90 ) order=(0 to 1 by 0.1);

axis2 order =(0 to 350 by 50) ;

proc gplot data = ctxscc.outrepPP ;

title 'Duration of reponse';

label survival='Probability';

label progression_T='Duration of Response (days)';

format survival 8.1;

plot survival*progression_T /overlay vaxis=axis1 haxis=axis2 /*legend=legend1*/;

run; quit;

```