

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **04 novembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame Elsa COZ**

Titre de la thèse : Modélisation flexible pénalisée d'évènements récurrents.
Développement d'un modèle d'intensité marginale avec application aux effets indésirables associés à l'immunothérapie anti-cancéreuse

Résumé



Les mécanismes associés aux effets indésirables sous immunothérapie et l'identification de profils à risque chez les patients font à ce jour l'objet de nombreuses études. Cependant, les données de toxicités associées à un traitement sont souvent d'une grande complexité et posent de nombreux défis aussi bien en termes de recueil que d'un point de vue méthodologique. L'objectif de cette thèse est d'explorer des approches statistiques permettant de comparer des profils de toxicité associés à un traitement. Du fait de la multi-dimensionnalité de ces données (e.g. temporalité, récurrence, sévérité), évaluer la toxicité d'un traitement peut se faire à travers de nombreux indicateurs donnant soit une mesure absolue du risque de toxicité étudié (e.g. probabilités, taux), soit une mesure relative (e.g. odds ratios, hazard ratios). Une première revue des indicateurs liés aux modèles de régression proposés dans la littérature a mis en lumière des aspects méthodologiques fréquemment négligés dans l'évaluation du risque, en particulier en ce qui concerne la représentation du risque absolu au cours du temps. En réponse à cette observation, deux modèles ont ensuite été explorés au cours de ces travaux. Le premier modèle est un modèle flexible pénalisé du taux de survenue d'un unique évènement de toxicité (e.g. première apparition, grade maximum). L'intérêt de ce modèle réside dans sa capacité à

décrire de manière flexible la dynamique du taux au cours du temps en utilisant des splines, tout en intégrant les effets non linéaires et non proportionnels des covariables. L'utilisation de splines s'accompagne toutefois de problématiques de sur-ajustement potentiel. Introduire une pénalisation de la vraisemblance, avec un objectif de lissage, permet de réduire ce phénomène. Le modèle de taux pénalisé a été exploré par simulation en tenant compte des spécificités du contexte des données de toxicité : échantillons de taille modeste, risques compétitifs, non-proportionnalité, dynamique différente de celle rencontrée pour la survenue du décès. L'application du modèle sur des données observationnelles de patients traités par immunothérapie dans le cadre du projet Européen Qualitop a également été réalisée. Le second modèle offre une description de la dynamique de survenue des événements basée sur des splines, tout en prenant en compte la possibilité d'une récurrence de ces événements. L'indicateur utilisé est l'intensité marginale (IM), qui présente l'avantage de décrire un processus récurrent au sein d'une population de manière synthétique. Deux approches ont été proposées dans cette thèse pour modéliser l'indicateur avec des splines. La première, dite directe, reprend le cadre du modèle d'IM semi-paramétrique basé sur des équations d'estimation, qui ne nécessite pas d'hypothèses strictes sur la corrélation des événements chez un même sujet. La seconde, dite indirecte, estime l'IM à partir d'un modèle d'intensité basé sur le processus de Poisson avec effet aléatoire. Les performances des deux approches sont comparées par une étude de simulation originale, basée sur des processus de type multi-états. Les deux approches ont ensuite été étendues au cadre pénalisé, avec objectif de lissage, afin de limiter le sur-ajustement.

Mots-clés :

Effets indésirables, Survie, Evènements récurrents, Splines pénalisées, Taux, Intensité marginale