

Modèles conjoints non-linéaires multi-niveaux de la dynamique des lésions cibles et de la survie: application à la prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans le cancer de la vessie

Marion Keriou

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New-York, USA

E-mail for correspondence: keriouim@mskcc.org

Abstract: L'évaluation des traitements en oncologie repose sur le temps de décès et des mesures longitudinales de la Somme des plus Longs Diamètres (SLD) des lésions cibles, comme marqueur de la taille tumorale. La modélisation conjointe non-linéaire permet l'analyse simultanée de ces deux processus et de leur association. Cependant, le SLD agrège l'information et néglige l'hétérogénéité des lésions, qui pourrait être exacerbée sous immunothérapie. L'objectif principal de cette thèse était le développement de modèles conjoints non-linéaires de dynamique tumorale et de survie, pour mieux caractériser la variabilité dans la réponse aux traitements. Nous nous sommes appuyés sur les données d'essais cliniques de phase 2 (IMvigor210) et de phase 3 (IMvigor211) incluant respectivement 300 et 900 patients atteints d'un Carcinome Urothélial métastatique, traités par un inhibiteur du point de contrôle immunitaire PD-L1, l'atezolizumab. Dans un premier modèle conjoint non-linéaire, nous avons montré l'impact de la localisation de la tumeur sur sa dynamique et son association avec la survie. En particulier, la dynamique des lésions hépatiques était fortement associée au risque de décès. Puis nous avons montré la capacité de l'algorithme bayésien HMC implémenté dans le logiciel Stan à fournir des estimations non biaisées et précises des paramètres d'un modèle conjoint non-linéaire de SLD et de survie, avec une sensibilité raisonnable à l'information a priori. Finalement, nous avons développé un modèle conjoint bayésien hiérarchique pour décrire l'évolution des lésions individuelles et leur lien avec la survie, sous immunothérapie. Un second niveau d'effet aléatoire, spécifique à la lésion, a été ajouté afin de quantifier la variabilité inter-lésion. Nous avons montré, par des approches de prédictions dynamiques individuelles, le bénéfice du suivi des lésions individuelles pour identifier les patients les plus à risque de décès, en comparaison avec le suivi du SLD. Ces travaux ouvrent la voie à une meilleure compréhension de la variabilité inter et intra-patient de la réponse aux nouveaux traitements par immunothérapie.