

Modèle conjoint pour l'analyse d'un biomarqueur longitudinal semi-continu et des temps de survie avec application au cancer colorectal métastatique

Denis Rustand

Dans les essais cliniques en oncologie, l'évolution des tailles tumorales des patients est mesurée à chaque visite de suivi. Ce biomarqueur permet de capturer l'effet d'un traitement, à l'instar des temps de survie. Bien que l'information sur l'évolution des tailles tumorales soit systématiquement mesurée, la conclusion sur l'effet du traitement repose généralement sur l'analyse des temps de survie uniquement. La modélisation conjointe permet d'analyser l'effet d'un traitement sur l'évolution des tailles tumorales et le risque de décès simultanément, ce qui offre une meilleure puissance statistique que l'analyse de l'effet du traitement sur le risque de décès seul. La distribution des tailles tumorales est caractérisée par un excès de zéros imputables aux patients ayant une réponse complète au traitement et par conséquent des mesures de tailles tumorales nulles. Cette distribution viole l'hypothèse d'une distribution Gaussienne du biomarqueur nécessaire pour appliquer les méthodes de régression classiques. C'est dans ce cadre que nous proposons un modèle « two-part » qui décompose la distribution du biomarqueur en deux parties pour évaluer d'une part la probabilité d'observer un zéro et d'autre part l'espérance des valeurs positives. Plusieurs structures d'association sont proposées entre le modèle two-part pour le biomarqueur et un modèle de Cox pour l'analyse des temps de survie afin de répondre à différentes questions d'intérêt. Nos études de simulation montrent que l'estimation des paramètres de régression peut être biaisée lorsque l'excès de zéros dans la distribution du biomarqueur n'est pas pris en compte correctement. Nous proposons une application du modèle conjoint two-part à des données issues d'un essai clinique de chimiothérapie pour traiter le cancer colorectal métastatique. Il est courant d'observer des données longitudinales avec un excès de zéros dans la recherche médicale (e.g. quantifier une exposition ou mesurer des symptômes), dans ce cadre le nouveau modèle proposé répond à un besoin au-delà de son application en oncologie.