

Titre :

Résumé: 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 (UC) métastatique, traités par un inhibiteur du point de contrôle immunitaire, 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.

Mots clefs :

Title: Multilevel joint modelling of target lesions dynamics and survival: Application to the prediction of the response to immunotherapy in bladder cancer

Abstract: Treatment evaluation in oncology relies on time-to-death and longitudinal measurements of the Sum of Longest Diameters (SLD) of target lesions. Both processes and their association can be analyzed together using a nonlinear joint model. However, using a composite marker such as SLD neglects the heterogeneity in lesion dynamics, which might be exacerbated under immunotherapy. The main objective of this PhD was to develop multilevel nonlinear joint models of tumor dynamics and their impact on survival, to better characterize all the source of variability in the response to treatment. We relied on data from a phase 2 (IMvigor210) and a phase 3 (IMvigor211) clinical trials of 300 and 900 advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) patients, treated with atezolizumab immune checkpoint inhibitor. In a first nonlinear joint model, we showed the impact of tumor location on its dynamics and association with survival. In particular, the liver lesions dynamics was strongly associated with the risk of death as compared to other location. Then, we showed the ability of HMC Bayesian algorithm implemented in Stan software to provide unbiased and precise estimation of the parameters of a nonlinear joint model of SLD and survival, with reasonable sensitivity to prior information. Finally, we developed a Bayesian hierarchical joint model of individual lesions and survival. An additional level of random effect was integrated, specific to the lesion, to quantify the inter-lesions variability under immunotherapy. Using individual dynamic prediction approaches, we showed the benefit of the individual lesions follow-up to identify most at risk patient as compared to SLD follow-up. This work paves the way for a better understanding of the inter and intra-patient variability in response to new immunotherapy treatments.

Key words: