

Modélisation à risques compétitifs : Test d'adéquation au modèle de Fine & Gray et estimation sans biais des effets lorsque le modèle de régression est mal spécifié (Application à la cancérologie)

Responsable : Thomas Filleron

Tél : +33 (0) 531 155 865

Mél : filleron.thomas@iuct-oncopole.fr

Lieu : IUCT-O. Institut Claudius Regaud. 1 avenue Irène Joliot-Curie. 31059 TOULOUSE Cedex 9

Contexte Scientifique

En cancérologie, chaque individu est à risque de multiples types d'événements différents (métastases à distance, récurrences locales,...). Les risques encourus sont souvent concurrents car l'échec d'une cause donnée prévient la survenue d'un échec d'autres causes. Plusieurs méthodes ont été proposées pour résumer les données de survie en présence de risques compétitifs. L'estimation de la fonction d'incidence cumulée (CIF) d'un événement par l'estimateur de Prentice (Kalbfleisch, 2002), la comparaison de courbes d'incidence cumulative par un test de Gray (Gray, 1988) et le modèle de régression de Fine et Gray (Fine, 1988) sont des méthodes de référence pour l'analyse des risques compétitifs notamment en cancérologie.

Le modèle semi-paramétrique de Fine & Gray a une formulation similaire au modèle de Cox mais pour la fonction de risque associée à la fonction d'incidence cumulée («subdistribution Hazard»). Cette méthode, qui est devenue la référence pour l'analyse multivariée des risques compétitifs, réalise l'hypothèse de proportionnalité des fonctions de sous-distribution. Un écart aux hypothèses d'un modèle conduit le plus souvent à des estimations biaisées voire des conclusions erronées. Les limites du modèle de régression de Fine et Gray étaient jusqu'à présent l'absence de tests d'adéquation permettant de tester un écart aux hypothèses du modèle. Récemment, un test basé sur les résidus modifiés de schoenfeld a été proposé (Zhou, 2013).

L'objectif principal de ce stage va être d'étudier les tests d'adéquation au modèle de fine & gray et les méthodes d'estimation de l'effet de covariables sur la fonction d'incidence cumulée dans le cas de la non proportionnalité. Plusieurs exemples d'études pronostiques seront utilisés pour évaluer les caractéristiques opérationnelles de ces méthodes.

Encadrement / Information Pratique : Le stagiaire bénéficiera d'un encadrement sur le plan méthodologique et sur le plan clinique.

Profil recherché :

Formation : Master 2 en Biostatistique / Dernière année d'école d'ingénieurs

Prérequis : Bonnes connaissances en biostatistique (Modélisation), analyse de survie, risques compétitifs et bonne connaissance de la programmation sous R et/ou Stata. Un caractère dynamique, entreprenant et motivé, ainsi qu'un esprit multidisciplinaire seront des atouts.

Références :

- Gray RJ: A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Annals of Statistics 16:1141-1154, 1988
- Fine JP, Gray RJ: A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. Journal of the American Statistical Association 94:496-509, 1999
- Kalbfleisch JD, Prentice RL: The statistical analysis of failure time data, J. Wiley, 2002
- Zhou B, Fine J, Laird G. Goodness-of-fit test for proportional subdistribution hazards model. Stat Med. 2013;32(22):3804-1