

Stage de Master 2 en Biostatistique

Prédictions dynamiques de progression à partir de données répétées multivariées : application au pronostic dans l'Atrophie Multi-Systematisée

Direction : Cécile Proust-Lima (CR INSERM)
INSERM, Centre INSERM U1219, Equipe Biostatistiques
<http://cvscience.aviesan.fr/cv/2055/cecile-proust-lima>

Les prédictions dynamiques individuelles de progression de maladie ont pris un grand essor en santé. Elles fournissent une aide précieuse au clinicien dans le suivi de ses patients en quantifiant le risque d'avoir un événement (e.g., une rechute, un décès) de façon personnalisée à partir de l'histoire du patient jusqu'au moment de la prédiction et notamment à partir des mesures répétées de marqueurs de progression.

La modélisation conjointe du risque d'événement et des marqueurs de progression permet de fournir a posteriori de telles prédictions dynamiques. Cela étant, cette méthodologie s'est le plus souvent limitée pour le moment au cas d'un unique marqueur de progression (Ferrer et al., 2018 ; Proust-Lima et al., 2009). Pourtant, dans de nombreuses maladies, la progression est caractérisée par plusieurs marqueurs mesurés de façon répétée.

Récemment, plusieurs modèles conjoints pour un risque d'événement et de multiples marqueurs ont été proposés notamment dans l'équipe de recherche (e.g., Proust-Lima et al., 2018). Ils sont systématiquement basés sur la méthodologie des modèles mixtes pour modéliser les marqueurs répétés et la méthodologie des analyses de survie pour modéliser le risque d'événement. L'objectif de ce stage est de développer des prédictions dynamiques individuelles de progression de maladie à partir de ces modèles conjoints et de les comparer avec des approches statistiques de prédiction plus simples.

Le travail s'appuiera sur le cas de la progression d'Atrophie multi-systématisée (AMS) et les données de la cohorte du centre de référence national situé aux CHU de Bordeaux et Toulouse. L'AMS est une maladie neuro-dégénérative rare qui se caractérise par des atteintes rapides et progressives notamment en motricité et en dysautonomie et un pronostic très sombre avec une survie moyenne de 8-9 ans (Foubert-Samier, 2015). Aider le clinicien et le patient à appréhender au mieux la progression de la maladie en quantifiant le risque de décès à partir de la progression clinique est donc crucial.

Spécifiquement, l'étudiant aura pour missions de :

- s'approprier la méthodologie des modèles conjoints et des prédictions dynamiques à partir de la bibliographie et de l'expertise de l'équipe de recherche ;
- développer et implémenter sous R le calcul de prédictions dynamiques individuelles à partir d'un modèle conjoint pour données répétées multivariées précédemment implémenté par l'équipe de recherche (<https://github.com/VivianePhilipps/multLPM>)
- appliquer la méthodologie pour prédire le risque de décès lié à l'AMS sur les données du centre de référence national d'AMS ;
- comparer les performances prédictives du modèle conjoint avec celles de méthodes statistiques alternatives (notamment par l'approche landmark (Ferrer et al., 2018)).

Suivant le déroulement du stage et les souhaits du stagiaire, ce stage pourra déboucher sur une thèse en Biostatistique.



Inserm U1219

Bordeaux Population Health Research Center

Compétences requises :

Bonnes connaissances en biostatistique
Maîtrise du logiciel statistique R
Aptitudes à la programmation

Structure d'accueil :

Centre de Recherche Bordeaux Population Health
Equipe de Biostatistique
146, rue Léo-Saignat
33076 Bordeaux Cedex

Durée du stage : 4-6 mois

Période du stage : à partir de début 2019

Gratification de stage : selon les grilles prévues par l'Inserm

Contacts :

Merci d'envoyer une lettre de motivation et un CV détaillé à Cécile Proust-Lima, cecile.proust-lima@inserm.fr.

Références :

Ferrer L, Putter H, Proust-Lima C (2018). Individual dynamic predictions using landmarking and joint modelling: validation of estimators and robustness assessment. arXiv:170703706; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1707.03706>

Foubert-Samier, A., Tison, F., Meissner, W.G. (2015). *Atrophie multisystématisée*. EMC – Neurologie 12(1):1-13 [Article 17-062-D-10].

Proust-Lima C, Philipps V, Dartigues J-F (2018). A joint model for multiple dynamic processes and clinical endpoints: application to Alzheimer's disease. arXiv:180310043; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1803.10043>

Proust-Lima C, Taylor JMG (2009). Development and validation of a dynamic prognostic tool for prostate cancer recurrence using repeated measures of posttreatment PSA: a joint modeling approach. *Biostatistics*;10(3):535-49.