

**Titre : Évaluation de modèles non linéaires à effets mixtes pour données complexes**

**Résumé:** Les modèles non-linéaires à effets mixtes (NLEM) sont très utilisés dans le développement des médicaments. Ces modèles s'inscrivent dans le cadre général de la pharmacométrie, une discipline qui consiste à modéliser les données obtenues lors des essais cliniques de médicaments. Ces modèles, qui nécessitent la formulation d'hypothèses, sont très utiles pour mieux comprendre certains phénomènes tout en prenant en compte la variabilité inter/intra individuelle et les données manquantes. L'évaluation de modèles est une étape importante en pharmacométrie dès lors qu'elle consiste à vérifier ces hypothèses selon un objectif donné. Parmi les outils d'évaluation, les graphiques d'évaluation prédictive (VPC) et les discordances prédictives (prediction discrepancies, pd) sont des références pour les données continues. Les pd ne peuvent pas s'appliquer sur des données complexes. L'objectif principal de cette thèse est alors d'étendre le calcul des pd pour ce type de données.

Dans un premier temps, nous nous sommes basés sur un modèle conjoint décrivant l'évolution d'un biomarqueur au cours du temps, l'antigène spécifique de la prostate (PSA), et son association à la survie (données de survenu d'un évènement, TTE) des patients. D'une part, nous avons considéré seulement des données TTE et montré les bonnes performances statistiques (erreur de type I et puissance) des pd. D'autre part, nous avons considéré les données de PSA et TTE et adapté le calcul dans ce contexte. Un test d'adéquation global qui a montré de bonnes performances a été ainsi proposé. Par ailleurs, nous avons également élaboré des graphiques pour la partie TTE. Ceux-ci sont utiles pour réaliser un diagnostic du modèle notamment si celui-ci est mal spécifié.

Dans un deuxième temps, nous avons développé un modèle décrivant l'évolution de la dépression chez des patients sous antidépresseur (agomélatine) ou sous placebo, et ceci en prenant en compte la sortie d'étude. Le modèle utilise la théorie de réponse aux questions (IRT) qui permet un meilleur traitement de l'information, recueillie par le biais de l'échelle d'Hamilton (HAMD) et constituée de réponses catégorielles. Dans ce travail de modélisation, l'évaluation du modèle a joué un rôle crucial dans sa construction en permettant l'identification de variables importantes, jouant sur l'évolution de la dépression. Cela a également permis de structurer l'association entre les différentes questions de l'échelle HAMD et la maladie.

Ce travail a motivé la construction des pd pour des données catégorielles. Nous avons réalisé des graphes utiles pour le diagnostic du modèle et proposons un test statistique qui possède de bonnes performances en termes de puissance. Ce test est corrigé par simulation pour prendre en compte la corrélation des observations au sein d'un même individu. Ces travaux ont permis de compléter l'arsenal des outils pour l'évaluation de modèle avec des données complexes, et ainsi solidifier les analyses.

**Mots clefs :** Évaluation de modèle, Modèle non-linéaire à effets mixtes, données discrètes, données multiples, npde, Dépression, Cancer de la prostate, IRT, MNAR