

Titre : Modélisation de données longitudinales : protocoles robustes dans les essais cliniques, interactions bactériophages/bactéries

Résumé: En amont de la modélisation de données d'études longitudinales par modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM), il est nécessaire de planifier des protocoles informatifs. Une approche efficace se base sur l'utilisation de la matrice d'information de Fisher (FIM). L'évaluation et l'optimisation de protocoles nécessite des connaissances a priori sur le modèle. Si le modèle est finalement différent du modèle supposé a priori, cela peut conduire à un protocole sous-optimal. Le premier travail de thèse propose une approche de protocole robuste tenant compte de l'incertitude du modèle. Différents algorithmes sont utilisés pour l'optimisation de protocole basée sur la FIM. Les algorithmes multiplicatifs permettent l'optimisation de protocoles en s'appuyant sur une discrétisation de l'espace et donner un poids plus important aux protocoles les plus informatifs. Ce type d'algorithme a démontré son efficacité pour des modèles de régression individuelle. Dans le cadre de cette thèse, ils ont été appliqués aux MNLEM. L'utilisation de simulations d'essais cliniques (CTS) permet de comparer un nombre restreint de protocoles. Un projet d'application a été conduit en immuno-oncologie pour l'étude d'une combinaison de deux médicaments en phase précoce de développement clinique. Le critère de jugement utilisé était basé sur les tailles de tumeurs individuelles prédites à partir d'un modèle d'inhibition de la croissance tumorale. Dans ce cadre, des protocoles à un, deux ou quatre bras de traitement ont été comparés par CTS. Dans le contexte de la propagation des bactéries multi-résistantes, les bactériophages (des virus qui n'infectent que les bactéries) suscitent de plus en plus d'intérêt. Il est néanmoins nécessaire de déterminer les modalités optimales d'administration des phages avant que l'on puisse proposer un traitement chez l'homme. Une série d'expériences in vitro et in vivo ont été conduites et l'ensemble des données a permis de construire un modèle mathématique qui caractérise l'interaction phage-bactérie et qui a permis de quantifier l'efficacité de la phagothérapie en fonction de la dose et de la voie d'administration.

Mots clefs : modèles non linéaires à effets mixtes, études longitudinales, optimisation de protocoles, matrice d'Information de Fisher, algorithmes multiplicatifs, modèles d'inhibition de la croissance tumorale, bactériophages, modèles de cinétique bactérienne, modèles de dynamique virale

Title: Longitudinal data modeling: robust protocols in clinical trials, bacteriophages/bacteria interactions

Abstract: Prior to data modeling of longitudinal studies using nonlinear mixed effects models (NLMEM), informative protocols need to be planned. An effective approach is based on the use of the Fisher Information Matrix (FIM). The evaluation and optimization of protocols requires a priori knowledge of the model. If the model is ultimately different from the a priori assumed model, this may lead to a sub-optimal protocol. The first thesis work proposes a robust design approach taking into account the model uncertainty. Different algorithms are used for design optimization based on FIM. Multiplicative algorithms allow design optimization based on discretization of the design space and give more importance to the most informative protocols. This type of algorithm has demonstrated its effectiveness for individual regression models. In this thesis, they have been applied to NLMEM. The use of clinical trial simulations (CTS) allows the comparison of a small number of designs. An application project was conducted in immuno-oncology for the study of a combination of two drugs in early clinical development. The endpoint used was based on individual tumor sizes predicted from a tumor growth inhibition model. Designs with one, two or four treatment arms were compared by CTS. In the context of the spread of multi-resistant bacteria, bacteriophages (viruses that only infect bacteria) are of increasing interest. Nevertheless, it is necessary to determine the optimal phage administration scheme before treatment can be proposed in humans. A series of in vitro and in vivo experiments have been conducted and all the data has made it possible to build a mathematical model that characterizes the phage-bacteria interaction and that quantifies the effectiveness of phagotherapy depending on the dose and the route of administration.

Key words: nonlinear mixed effects models, longitudinal studies, optimal design, Fisher information matrix, multiplicative algorithms, tumor growth inhibition models, bacteriophages, bacterial kinetics models viral dynamics models