

**Titre : Modélisation conjointe de données longitudinales et de survie – Individualisation des traitements médicamenteux**

**Résumé:** De manière à prédire, en amont, l'apparition d'un évènement clinique, il est possible d'utiliser des données intermédiaires, généralement longitudinales, dont l'évolution peut être prédictive de cet évènement. En pharmacométrie, ces données peuvent être décrites à l'aide de modèles non-linéaires à effets mixtes (MNLEM). Il est alors possible de dériver des métriques associées à l'apparition de l'évènement d'intérêt. Evaluer cette association peut se faire de deux manières soit en deux étapes, avec tout d'abord la modélisation des données longitudinales afin de réaliser des prédictions utilisées comme covariables dans la modélisation des données de survie, soit en une seule étape avec la modélisation simultanée des données longitudinales et de survie, on parle alors de modélisation conjointe. Cette thèse a eu pour but de travailler sur plusieurs applications de la modélisation de données longitudinales et de survenue d'évènements pour l'individualisation des traitements.

Dans un premier travail, nous avons développé un modèle pharmacocinétique (PK) de l'acide mycophénolique (MPA), médicament immunosuppresseur, dans le plasma et à son site d'action, les cellules mononucléées sanguines périphériques (PBMCs), au sein d'une population de greffés du rein. Les expositions individuelles prédites ont alors servi à explorer le lien avec la survenue du rejet de greffe.

Dans un second travail, nous avons développé un modèle conjoint, de la cinétique d'un anticorps anti-CD38, l'isatuximab, de la cinétique d'un biomarqueur, la protéine-M sérique, reflétant l'activité du médicament et de la survie sans progression dans le cadre du myélome multiple à partir de données cliniques de phase I et II.

Enfin, nous avons comparé, par simulations, les capacités de trois logiciels utilisés en MNLEM à réaliser des prédictions individuelles dynamiques dans le contexte du cancer de la prostate. Deux logiciels utilisent l'algorithme Metropolis Hastings alors que le troisième utilise l'algorithme Hamiltonian Monte-Carlo.

Ces travaux ont permis de montrer l'apport de la modélisation pour l'individualisation des traitements et l'évaluation thérapeutique aussi bien dans les soins courants que dans le développement de nouvelles thérapeutiques

**Mots clefs :** Modèle non-linéaire à effets mixtes, régression logistique, analyse de survie, modèle conjoint, prédictions individuelles dynamiques, rejet de greffe, Myélome Multiple