

SUJET DE STAGE DE DEA (2)
Laboratoire I3S, CNRS/UNSA,
Les Algorithmes / Bâtiment Euclide B
2000 route des Lucioles
BP 121, 06903 Sophia-Antipolis Cedex

Encadrement : Luc Pronzato (DR CNRS), Éric Thierry (MdC UNSA), Éric Wolsztynski (doctorant I3S)
e-mail: {pronzato,et,wolsztynski}@i3s.unice.fr
tel : 04 92 94 27 08
fax : 04 92 94 28 96

Optimisation d'essais cliniques

Description du sujet :

On s'intéresse à des essais cliniques dont le but est la détermination de la dose optimale d'un médicament, c'est à dire celle qui maximise la probabilité de guérison d'un individu. Le plus souvent, une dose trop faible n'est pas efficace, une dose trop forte est toxique, et il est raisonnable de supposer que la probabilité de guérison est une fonction unimodale de la dose. Pour trouver cette dose optimale, on distribue des doses à des individus, dont on suppose qu'ils sont choisis au hasard dans une population homogène, et on observe le résultat pour chacun... Il est bien évidemment souhaitable de trouver la dose optimale au plus vite : il est capital de minimiser le nombre d'essais avec des doses inefficaces ou toxiques.

Les approches traditionnelles sont non paramétriques (la probabilité de succès n'est pas définie comme une fonction paramétrique de la dose), voir par exemple [1, 2]. La convergence vers la dose optimale est alors très lente. Une approche paramétrique semble plus rapide, voir [3, 5], mais repose sur la connaissance de la forme paramétrique de la probabilité de succès, ce qui ne représente pas toujours une hypothèse raisonnable.

Ce stage fait suite à celui d'Éric Wolsztynski (2001–2002) [6], dont l'objectif était d'étudier la convergence d'une approche non paramétrique reposant sur la seule hypothèse d'unimodalité de la probabilité de succès. La difficulté réside dans l'aspect dual optimisation/estimation du problème : utiliser pour chaque individu la dose que l'on pense être optimale à ce moment là ne permet pas de garantir que l'on trouvera l'optimum ! Nous souhaitons à présent utiliser une forme paramétrique simple (modèle de type régression linéaire) pour décrire les observations (nombre de succès observés pour chaque dose), puis rechercher l'optimum suivant une stratégie de commande duale, en horizon fini, qui est asymptotiquement optimale quand le nombre d'essais pour chaque dose tend vers l'infini [4].

Financement possible. Possibilité de prolongation en thèse et d'obtention d'une bourse suivant le classement au DEA.

Références

- [1] S. Durham, N. Flournoy, and W. Li. A sequential design for maximizing the probability of a favorable response. *Can. J. Statist.*, 26:479–495, 1998.
- [2] E.E. Kpamegan and N. Flournoy. An optimizing up-and-down design. In *Optimum Design 2000*, chapter 19, pages 211–224. Kluwer, 2001.
- [3] L. Pronzato and E. Thierry. Sequential experimental design and response optimisation. Technical Report 00–12, Laboratoire I3S, CNRS–Université de Nice-Sophia Antipolis, 06903 Sophia Antipolis, France, 2000. <http://www.i3s.unice.fr/~pronzato/> .
- [4] L. Pronzato and E. Thierry. Sequential experimental design and extremum control. In *Proc. 10th Mediterranean Conf. on Control and Automation – MED2002, Lisbon (Portugal)*, July 9-12 2002.
- [5] L. Pronzato and E. Thierry. Sequential experimental design and response optimisation. *Statistical Methods and Applications*, 11(3):277–292, 2003.
- [6] E. Wolsztynski, E. Thierry, and L. Pronzato. Une approche non paramétrique pour l'optimisation d'essais cliniques. 35èmes Journées de Statistique, Lyon, Juin 2003.