# Quelques propriétés asymptotiques en planification séquentielle d'expériences

Luc Pronzato

Laboratoire I3S, Sophia Antipolis, France

# Plan

1) Introduction

2) Planification séquentielle $D$-optimale

3) Planification $D$-optimale avec contrainte

4) Planification séquentielle $D$-optimale pénalisée

5) Exemples

6) Conclusions

# 1) Introduction

## Pourquoi planifier séquentiellement ?

Modèle de régression $\eta(x,\theta)$, non linéaire en $\theta \Rightarrow$ l'expérience optimale pour estimer $\theta$ dépend de $\theta$ !
Matrice d'information $\mathbf{M}(\xi,\theta) = \int_{\mathcal{X}} \mathbf{f}_\theta(x)\mathbf{f}_\theta^\top(x)\,\xi(dx)$ avec

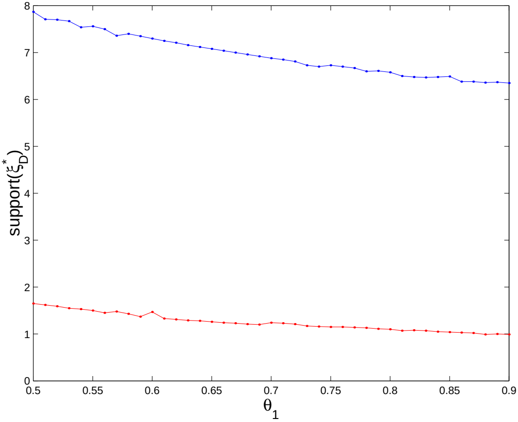
- $\xi$ une mesure de probabilité sur $\mathcal{X}$
- $\mathbf{f}_\theta(x) = \frac{1}{\sigma}\,\frac{\partial\eta(x,\theta)}{\partial\theta}$

$\xi_D^*(\theta)$ est $D$-optimal pour $\theta$ : $\xi_D^*(\theta)$ maximise $\log\det[\mathbf{M}(\xi,\theta)]$

## Exemples

- [Box & Lucas, 1959] :
  $\eta(x,\theta) = \frac{\theta_1}{\theta_1-\theta_2} [\exp(-\theta_2\, x) - \exp(-\theta_1\, x)]$
  $\rightarrow$ pour $\theta = (0.7\,,\, 0.2)^\top$, $\xi_D^* = \frac{1}{2}\delta_{x^{(1)}} + \frac{1}{2}\delta_{x^{(2)}}$ avec $x^{(1)} \simeq 1.25$ et $x^{(2)} \simeq 6.60$

$x^{(1)}$ et $x^{(2)}$ pour $\theta_1 \in [0.5,0.9]$ et $\theta_2 = 0.2$



- Michaelis-Menten : $\eta(x,\theta) = \frac{\theta_1 x}{\theta_2 + x}$, $x \in (0,\overline{x}]$, $\theta_1,\theta_2 > 0$
  $\rightarrow \xi_D^* = \frac{1}{2}\delta_{x^{(1)}} + \frac{1}{2}\delta_{x^{(2)}}$ avec $x^{(1)} = \frac{\theta_2 \overline{x}}{2\theta_2 + \overline{x}}$ et $x^{(2)} = \overline{x}$
- Décroissance exponentielle : $\eta(x,\theta) = \theta_1 \exp(-\theta_2 x)$, $x \geq \underline{x}$, $\theta_1,\theta_2 > 0$
  $\rightarrow \xi_D^* = \frac{1}{2}\delta_{x^{(1)}} + \frac{1}{2}\delta_{x^{(2)}}$ avec $x^{(1)} = \underline{x}$ et $x^{(2)} = \underline{x} + \frac{1}{\theta_2}$
- ...

Planification totalement séquentielle («full sequential design») : choisir $x_1,\ldots,x_{n_0}$, estimer $\hat{\theta}^{n_0}$, poser $k=n_0$ puis

- planifier $x_{k+1}$
- observer $Y_{k+1}$
- ré-estimer $\hat{\theta}^{k+1}$
- $k \leftarrow k+1$ ...

$D$-optimalité :

$x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \det\left[\sum_{i=1}^{k} \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}(x_i)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top(x_i) + \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}(x)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top(x)\right]$
ou encore

$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top(x)\mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat{\theta}^k)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}(x)}$ avec

$\xi_k = \sum_{i=1}^{k} \delta_{x_i}$ la mesure empirique définie par $x_1,\ldots,x_k$
$\rightarrow \mathbf{M}(\xi_k,\theta) = \frac{1}{k}\sum_{i=1}^{k} \mathbf{f}_\theta(x_i)\mathbf{f}_\theta^\top(x_i)$

On espère que $\hat{\theta}^n \overset{\text{p.s.}}{\rightarrow} \bar{\theta}$ et $\sqrt{n}(\hat{\theta}^n-\bar{\theta}) \overset{\text{d}}{\rightarrow} \mathcal{N}(\mathbf{0},\mathbf{M}^{-1}[\xi_D^*(\bar{\theta}),\bar{\theta}])$

## Estimateur des MC en régression non-linéaire

$Y_i = \eta(x_i,\bar{\theta}) + \varepsilon_i$, $x_i \in \mathcal{X} \subset \mathbb{R}^d$, $\bar{\theta} \in \Theta \subset \mathbb{R}^p$, $\{\varepsilon_i\}$ i.i.d., variance $\sigma^2$

Estimation par MC : $\hat{\theta}^n = \arg\min_{\theta\in\Theta} S_n(\theta)$ avec $S_n(\theta) = \sum_{i=1}^n [Y_i - \eta(x_i,\theta)]^2$

Les conditions pour la convergence forte de $\hat{\theta}^n$ vers $\bar{\theta}$ sont très différentes suivant que les $x_k$ sont des constantes ou dépendent des $\varepsilon_i$, $i < k$

## $\{x_i\}$ = suite déterministe

Définissons $D_n(\theta,\bar{\theta}) = \sum_{k=1}^n [\eta(x_k,\theta) - \eta(x_k,\bar{\theta})]^2$

[Jennrich 1969]: $\hat{\theta}^n \overset{\text{p.s.}}{\to} \bar{\theta}$ quand $D_n(\theta,\theta')/n \to J(\theta,\theta')$ (uniformément) avec $J(\theta,\theta')$ continue et $> 0$ pour tout $\theta \neq \theta'$

$\hookrightarrow$ pour un modèle linéaire, $\eta(x,\theta) = \mathbf{f}^\top(x)\theta$ : condition équivalente à $(1/n)[\mathbf{X}_n^\top \mathbf{X}_n] \to \mathbf{M}$ définie-positive avec $\mathbf{X}_n = [\mathbf{f}(x_1),\ldots,\mathbf{f}(x_n)]^\top$

➟ beaucoup plus fort que la CNS pour la CV forte de $\hat{\theta}^n$ : $\lambda_{\min}[\mathbf{X}_n^\top \mathbf{X}_n] \to \infty$

L'analogue de cette CNS en régression non-linéaire serait : $D_n(\theta,\theta') \to \infty \ \forall \theta \neq \theta'$ ([Wu 1981] : suffisant pour $\hat{\theta}^n \stackrel{\text{a.s.}}{\to} \bar{\theta}$ quand $\Theta$ est fini, nécessaire pour l'existence d'un estimateur faiblement convergent)

## $x_i$ dépend de $\varepsilon_{i-1},\varepsilon_{i-2}\ldots$

En particulier : planification séquentielle ($x_i$ dépend de $\hat{\theta}^{i-1}$)

➟ Régression linéaire

[Lai & Wei 1982] :

$\lambda_{\min}[\mathbf{X}_n^\top \mathbf{X}_n] \stackrel{\text{p.s.}}{\to} \infty$ et

$\{\log \lambda_{\max}[\mathbf{X}_n^\top \mathbf{X}_n]\}^\rho / \lambda_{\min}[\mathbf{X}_n^\top \mathbf{X}_n] \stackrel{\text{p.s.}}{\to} 0$ pour un $\rho > 1$

$\Rightarrow \hat{\theta}^n \stackrel{\text{p.s.}}{\to} \bar{\theta}$ ($\sim$ condition la plus faible possible)

➠ Régression non-linéaire

[Lai 1994] $\rightarrow$ CS qui donne pour un modèle linéaire la condition de [Christopeit & Helmes 1980] :
$\lambda_{\max}[\mathbf{X}_n^\top \mathbf{X}_n] = \mathcal{O}\{\lambda_{\min}^{\rho}[\mathbf{X}_n^\top \mathbf{X}_n]\}$ p.s. pour un $\rho \in (1,2)$

➠ Explique pourquoi en planification séquentielle, pour assurer la CV forte de $\hat{\theta}^n$ on impose un choix déterministe de $x_k$ quand $k \in \{k_1, k_2, \ldots\}$, avec $k_i = i^\alpha$, $\alpha \in (1,2)$ [Lai 1994]

## Revenons à notre problème…

Planification totalement séquentielle («full sequential design») : choisir $x_1,\dots,x_{n_0}$, estimer $\hat{\theta}^{n_0}$, poser $k=n_0$ puis

- planifier $x_{k+1}$
- observer $Y_{k+1}$
- ré-estimer $\hat{\theta}^{k+1}$
- $k \leftarrow k+1$ …

$D$-optimalité :

$x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \det\left[\sum_{i=1}^k \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}(x_i)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top(x_i) + \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}(x)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top(x)\right]$
ou encore

$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top(x)\mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat{\theta}^k)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}(x)}$ avec

$\xi_k = \sum_{i=1}^k \delta_{x_i}$ la mesure empirique définie par $x_1,\dots,x_k$
$\to \mathbf{M}(\xi_k,\theta) = \frac{1}{k}\sum_{i=1}^k \mathbf{f}_\theta(x_i)\mathbf{f}_\theta^\top(x_i)$

On espère que $\hat{\theta}^n \overset{\text{p.s.}}{\rightarrow} \bar{\theta}$ et $\sqrt{n}(\hat{\theta}^n - \bar{\theta}) \overset{\text{d}}{\rightarrow} \mathcal{N}(\mathbf{0},\mathbf{M}^{-1}[\xi_D^*(\bar{\theta}),\bar{\theta}])$

# 2) Planification séquentielle $D$-optimale





Pour $n_0 \leq k < n$,

$$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x \in \mathcal{X}} \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top(x) \mathbf{M}^{-1}(\xi_k, \hat{\theta}^k) \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}(x)}$$

Comment assurer que $\hat{\theta}^n \stackrel{\text{p.s.}}{\to} \bar{\theta}$ et $\sqrt{n}(\hat{\theta}^n - \bar{\theta}) \stackrel{\text{d}}{\to} \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{M}^{-1}[\xi_D^*(\bar{\theta}), \bar{\theta}])$ quand $n \to \infty$ ?

Pas facile au vu de ce qui précède...

❶ choix déterministe de $x_k$ quand $k \in \{k_1, k_2, \ldots\}$, avec $k_i = i^\alpha$, $\alpha \in (1,2)$ [Lai 1994]

❷ faire croître $n_0$ vers l'$\infty$ en même temps que $n$

❸ supposer que $\mathcal{X}$ est un ensemble fini
$\Rightarrow$ répétitions de mesures

$\boxed{\underline{\mathcal{X} \text{ est un ensemble fini}}\ \mathcal{X} = \{x^{(1)}, \ldots, x^{(K)}\}}$

Convergence de $\hat{\theta}^n$ vers $\bar{\theta}$ : tout va bien si $D_n(\theta,\bar{\theta}) = \sum_{k=1}^n [\eta(x_i,\theta) - \eta(x_i,\bar{\theta})]^2$ tend vers l'infini assez vite pour tout $\theta \neq \bar{\theta}$

**Théorème 1 : convergence [LP, S&P Letters, 2009]**

Si $D_n(\theta,\bar{\theta}) = \sum_{k=1}^n [\eta(x_i,\theta) - \eta(x_i,\bar{\theta})]^2$ vérifie

$$\text{pour tout} \quad \delta > 0\,, \ \left[ \inf_{\|\theta-\bar{\theta}\| \geq \delta/\tau_n} D_n(\theta,\bar{\theta}) \right] / (\log\log n) \stackrel{\text{p.s.}}{\rightarrow} \infty$$

avec $\mathcal{X}$ fini et $\{\tau_n\}$ une suite non-décroissante de constantes positives, alors $\hat{\theta}^n$ satisfait $\tau_n \|\hat{\theta}^n - \bar{\theta}\| \stackrel{\text{p.s.}}{\rightarrow} 0$

(Remplacer $\log\log n$ par $(\log n)^\rho$, $\rho > 1$, si les $\varepsilon_i$ forment une suite de différences de martingales)

## Théorème 2 : normalité asymptotique [LP, S&P Letters, 2009]

S'il existe une suite de matrices $\mathbf{C}_n$ symétriques déf. pos. telles que $\mathbf{C}_n^{-1}\mathbf{M}^{1/2}(\xi_n,\bar{\theta}) \xrightarrow{\mathrm{p}} \mathbf{I}$ avec $c_n = \lambda_{\min}(\mathbf{C}_n)$ et $D_n(\theta,\bar{\theta})$ satisfaisant $n^{1/4}c_n \to \infty$ et

$$\text{pour tout } \quad \delta > 0\,, \; \left[\inf_{\|\theta-\bar{\theta}\|\geq c_n^2\delta} D_n(\theta,\bar{\theta})\right] /(\log\log n) \xrightarrow{\mathrm{p.s.}} \infty$$

alors $\hat{\theta}^n$ satisfait $\sqrt{n}\,\mathbf{M}^{1/2}(\xi_n,\hat{\theta}^n)(\hat{\theta}^n - \bar{\theta}) \xrightarrow{\mathrm{d}} \mathcal{N}(\mathbf{0},\mathbf{I})$

☞ On applique ceci à

$$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top(x)\mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat{\theta}^k)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}(x)}$$

➠ $\hat{\theta}^n \xrightarrow{\mathrm{p.s.}} \bar{\theta}$

➠ $\mathbf{M}(\xi_n,\hat{\theta}^n) \xrightarrow{\mathrm{p.s.}} \mathbf{M}[\xi_D^*(\bar{\theta}),\bar{\theta}]$

➠ $[n\mathbf{M}(\xi_n,\hat{\theta}^n)]^{1/2}(\hat{\theta}^n - \bar{\theta}) \xrightarrow{\mathrm{d}} \mathcal{N}(\mathbf{0},\mathbf{I})$

**Tout ce qui précède reste vrai pour des expériences de type Bernoulli**,
avec $Y_i \in \{0,1\}$ (succès ou échec),
$\eta(x,\theta) = \mathrm{Prob}(Y_i = 1 | x_i = x,\theta)$
et $\hat{\theta}^n$ l'estimateur du maximum de vraisemblance :

$$\hat{\theta}^n = \arg\max_{\theta\in\Theta} \sum_{i=1}^{n} \{ Y_i \log[\eta(x_i,\theta)] + (1 - Y_i) \log[1 - \eta(x_i,\theta)]\}$$

La matrice d'information de Fisher est donnée par

$$\mathbf{M}(\xi,\theta) = \int_{\mathcal{X}} \mathbf{f}_\theta(x)\mathbf{f}_\theta^\top(x)\, \xi(dx)$$

avec

$$\mathbf{f}_\theta(x) = \{\eta(x,\theta)[1 - \eta(x,\theta)]\}^{-1/2} \frac{\partial\eta(x,\theta)}{\partial\theta}$$

# 3) Planification $D$-optimale avec contrainte



Maximiser $\log\det \mathbf{M}(\xi,\theta)$ sous la contrainte $\Phi(\xi,\theta) \leq C$
avec $\Phi(\xi,\theta) = \int_{\mathcal{X}} \phi(x,\theta)\,\xi(dx)$
($\phi(x,\theta)$ = coût d'une observation en $x$)
CNS pour l'optimalité de $\xi^*$ :
$\Phi(\xi^*,\theta) \leq C$ et il existe $\lambda^* = \lambda^*(C,\theta) \geq 0$ tel que

$$\begin{cases} \lambda^*[C - \Phi(\xi^*,\theta)] = 0 \\ \forall x \in \mathcal{X}\,,\ \mathbf{f}_\theta^\top(x)\mathbf{M}^{-1}(\xi^*,\theta)\mathbf{f}_\theta(x) \leq p + \lambda^*[\phi(x,\theta) - \Phi(\xi^*,\theta)] \end{cases}$$

☞ En pratique :
maximiser $\boxed{H_\theta(\xi,\lambda) = \log\det \mathbf{M}(\xi,\theta) - \lambda\,\Phi(\xi,\theta)}$ pour une suite $\{\lambda_i\}$ croissante de facteurs multiplicatifs de Lagrange, en partant de $\lambda_0 = 0$ et en s'arrêtant au 1er $\lambda_i$ pour lequel $\xi^*(\lambda_i)$ satisfait $\Phi[\xi^*(\lambda_i),\theta] \leq C$ [Mikulecká 1983]
➟ pas plus compliqué que la recherche d'un plan $D$-optimal !

Problème de dose-réponse en essai de médicament :

Définir $\phi(x,\theta)$ à partir de la probabilité de succès (efficacité, pas de toxicité)

[Dragalin & Fedorov 2006; Dragalin, Fedorov & Wu 2008]

☞ $\lambda$ dans $\boxed{H_\theta(\xi,\lambda) = \log\det \mathbf{M}(\xi,\theta) - \lambda\,\Phi(\xi,\theta)}$ établit un compromis entre

• le gain d'information (pb. d'éthique collective) et

• le rejet de doses inefficaces ou toxiques (pb. d'éthique pour les patients enrôlés)

Si la fonction $\phi(x,\theta)$ est suffisamment plate autour de son minimum, les points de support de $\xi^*(\lambda)$, optimal pour $H_\theta(\xi,\lambda)$, se concentrent autour de $x^* = \arg\min_{x\in\mathcal{X}} \phi(x,\theta)$ quand $\lambda \to \infty$

## Example 1 [Dragalin & Fedorov 2006]

Modèle de Cox pour des réponse bivariées : $Y \rightarrow$ efficacité, $Z \rightarrow$ toxicité

11 doses disponibles, équiréparties dans $[-3,3]$,

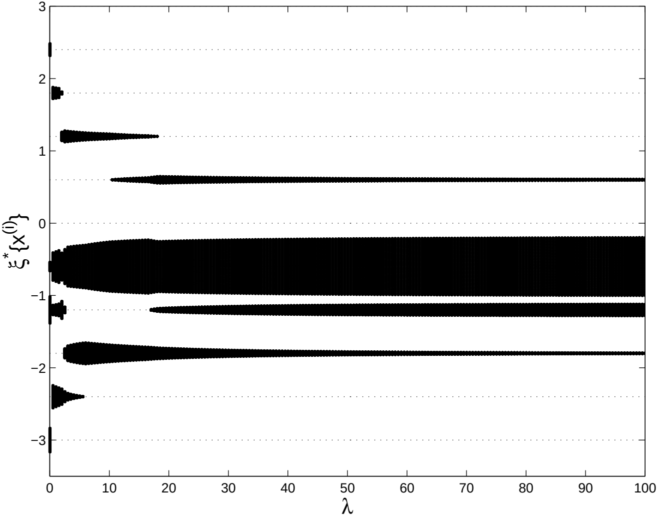
$\mathcal{X} = \{x^{(1)},\ldots,x^{(11)}\}$, $x^{(i)} < x^{(i+1)}$, $i = 1,\ldots,10$

$\mathrm{Prob}\{Y = y, Z = z | x,\theta\} = \pi_{yz}(x,\theta)$, $Y,y,Z,z \in \{0,1\}$

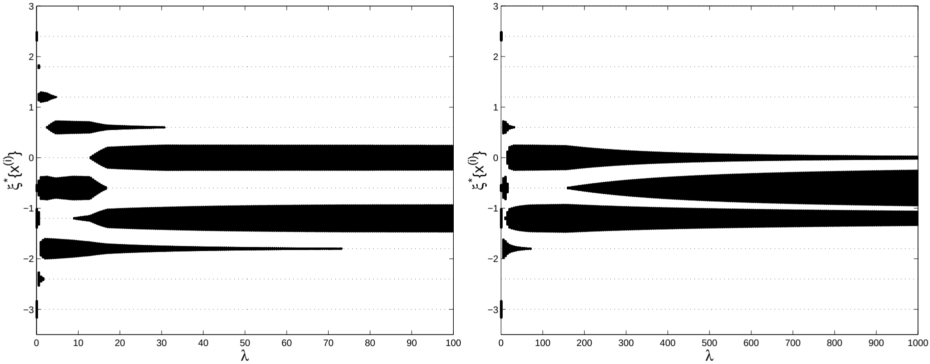
$\theta = (a_{11},b_{11},a_{10},b_{10},a_{01},b_{01})^\top = (3,3,4,2,0,2)^\top \in \mathbb{R}^6$

$$\begin{aligned}
\pi_{11}(x,\theta) &= \frac{e^{a_{11}+b_{11}\,x}}{1+e^{a_{01}+b_{01}\,x}+e^{a_{10}+b_{10}\,x}+e^{a_{11}+b_{11}\,x}} \\
\pi_{10}(x,\theta) &= \frac{e^{a_{10}+b_{10}\,x}}{1+e^{a_{01}+b_{01}\,x}+e^{a_{10}+b_{10}\,x}+e^{a_{11}+b_{11}\,x}} \\
\pi_{01}(x,\theta) &= \frac{e^{a_{01}+b_{01}\,x}}{1+e^{a_{01}+b_{01}\,x}+e^{a_{10}+b_{10}\,x}+e^{a_{11}+b_{11}\,x}} \\
\pi_{00}(x,\theta) &= \left(1+e^{a_{01}+b_{01}\,x}+e^{a_{10}+b_{10}\,x}+e^{a_{11}+b_{11}\,x}\right)^{-1}
\end{aligned}$$

$\phi_1(x,\theta) = \pi_{10}^{-1}(x,\theta)$ ($\pi_{10}$ = efficacité et pas de toxicité)
Dose optimale $x^*$ : minimise $\phi_1(x,\theta) \rightarrow x^* = x^{(5)} = -0.6$

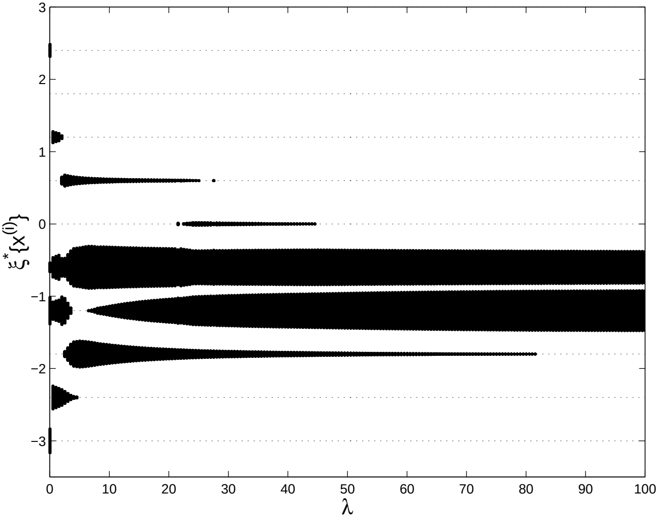


Autre fonction de coût :
$\phi_2(x,\theta) = \{\pi_{10}^{-1}(x,\theta) - [\max_x \pi_{10}(x,\theta)]^{-1}\}^2$
(plus plate que $\phi_1(x,\theta)$ autour de $x^*$)



## Autre fonction coût : (plus d'importance accordée à la toxicité)

$\phi_3(x,\theta) = \pi_{10}^{-1}(x,\theta)[1 - \pi_{.1}(x,\theta)]^{-1}$ avec $\pi_{.1}(x,\theta) = \pi_{01}(x,\theta) + \pi_{11}(x,\theta)$ = probabilité marginale de toxicité ($\phi_3(x,\theta)$ minimum en $x^{(4)} = -1.2$)



# 4) Planification séquentielle $D$-optimale pénalisée

$$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x \in \mathcal{X}} \left\{ \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top \mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat{\theta}^k)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k} - \lambda_k\, \phi(x,\hat{\theta}^k) \right\}}$$

De nouveau : construction séquentielle $\Rightarrow$ perte d'indépendance

☞ On utilise l'hypothèse que $\mathcal{X}$ est fini : $\mathcal{X} = \{x^{(1)}, \ldots, x^{(K)}\}$

- Si $\lambda_k$ = constante $\lambda$ (et $|\phi(x,\theta)|$ borné) :

  ➠ $\boxed{\hat{\theta}^n \overset{\text{p.s.}}{\to} \bar{\theta} \text{ et } \sqrt{n}\mathbf{M}^{1/2}(\xi_n,\hat{\theta}^n)(\hat{\theta}^n - \bar{\theta}) \overset{\text{d}}{\to} \mathcal{N}(\mathbf{0},\mathbf{I})}$
- Si de plus ... $\phi(x,\theta)$ continue en $\theta$ pour tout $x$ :

  ➠ $\boxed{\mathbf{M}(\xi_n,\bar{\theta}) \to \mathbf{M}^*(\bar{\theta})}$, optimale pour le critère $\log\det \mathbf{M}(\xi,\bar{\theta}) - \lambda\, \Phi(\xi,\bar{\theta})$
- Egalement vrai si

  $\lambda_k$ = fonction mesurable bornée de $x_1, Y_1, \ldots, x_k, Y_k$

  (ex. : $\lambda_k = \lambda^*(\hat{\theta}^k)$ = coefficient de Lagrange optimal pour la minimisation de $\log\det \mathbf{M}(\xi,\hat{\theta}^k)$ sous la contrainte $\Phi(\xi,\hat{\theta}^k) \leq C$)

- Si $\lambda_k \nearrow \infty$, $(\lambda_k \log\log k)/k \rightarrow 0$, alors $\boxed{\hat{\theta}^n \stackrel{\text{p.s.}}{\rightarrow} \bar{\theta}}$
  de plus, convergence vers un plan à coût minimum :
  $$\boxed{\Phi(\xi_n,\bar{\theta}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \phi(x_i,\bar{\theta}) \stackrel{\text{p.s.}}{\rightarrow} \phi^*_{\bar{\theta}} = \min_{x\in\mathcal{X}} \phi(x,\bar{\theta})}$$
  ... et $\boxed{\xi_N(x^{(i^*)}) \stackrel{\text{p.s.}}{\rightarrow} 1}$ si $\phi(x,\bar{\theta})$ a un seul minimum en $x^{(i^*)} \in \mathcal{X} = \{x^{(1)},\ldots,x^{(K)}\}$

$\Rightarrow$ On peut donc optimiser $\sum_{i=1}^{n} \phi(x_i,\bar{\theta})$ sans connaître $\bar{\theta}$ : **optimisation auto-ajustée**

$$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \left\{ \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top \mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat{\theta}^k)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k} - \lambda_k\, \phi(x,\hat{\theta}^k) \right\}}$$

Déjà proposé en régression linéaire ($\eta(x,\theta)$ linéaire en $\theta$) [Åström & Wittenmark, 1989], condition sur $\lambda_k$ dans [LP, AS 2000]

Ici MC en régression non-linéaire, ou max. de vraisemblance, mais avec $\mathcal{X}$ fini

Attention : $x_{k+1} = \arg\min_{x\in\mathcal{X}} \phi(x,\hat{\theta}^k)$ ne marche pas toujours !

## Example 2 (régulateur auto-ajusté)

Recherche de $x^*$ tel que $\psi(x,\bar{\theta}) = T \rightarrow$ minimiser $\phi(x,\bar{\theta}) = [\psi(x,\bar{\theta}) - T]^2$

- Modèle de Michaelis-Menten: $Y_i = \frac{\bar{\theta}_1 x}{\bar{\theta}_2 + x} + \varepsilon_i$, $\{\varepsilon_i\}$ i.i.d. $\mathcal{N}(0,1)$
- Fonction à minimiser : $T = 1/2 \Rightarrow \phi(x,\theta) = \left[\frac{\theta_1 x}{\theta_2 + x} - \frac{1}{2}\right]^2$,
- $x \in [0,10]$, (grille de 1001 points)
- Simulation avec $\bar{\theta} = (1,1)^\top$
  $\Rightarrow \eta(x,\bar{\theta}) = x/(1+x)$, $x^* = 1$ (et $\phi(x^*,\bar{\theta}) = 0$)
- $\lambda_k = (\log k)^8$

Ici, $\psi(x,\theta) = \eta(x,\theta) \rightarrow$ on observe directement $\psi(x_i,\bar{\theta}) + \varepsilon_i$

$\Psi(x,\bar{\theta})$ estimable si $\{x_n\}$ a un point d'accumulation en $x$
$\Rightarrow$ il n'est pas nécessaire d'estimer $\bar{\theta}$
(il suffit d'estimer correctement le signe de la dérivée de $\Psi(x,\bar{\theta})$ en $x^*$ tel que $\Psi(x^*,\bar{\theta}) = T$)

$x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \left\{ \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top \mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat{\theta}^k)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k} - \lambda_k\,\phi(x,\hat{\theta}^k) \right\}$
fonctionne dès que $\lambda_k \rightarrow \infty$

Dans ce cas particulier, on peut prendre aussi
$x_{k+1} = \arg\min_{x\in\mathcal{X}} \phi(x,\hat{\theta}^k)$ («best intention design», «continual reassessment method», «forced certainty equivalence»)

Méthode alternative [Lai & Robbins 1978] :

$$x_{k+1} = x_k - \frac{Y_k - T}{k\,\hat{\beta}^k}$$

avec

$$\hat{\beta}^k = \frac{\sum_{i=1}^{k}(x_i - \bar{x}_k)(Y_i - \bar{Y}_k)}{\sum_{i=1}^{k}(x_i - \bar{x}_k)^2} \quad \text{tronqué à } [\underline{\beta},\overline{\beta}]$$

$\hat{\beta}^k$ = = estimateur des MC pour $Y_i = T + \beta(x_i - x^*) + \varepsilon_i$
$\hat{\beta}^k$ = constante $\rightarrow$ approximation stochastique
[Robbins-Monro, 1951]

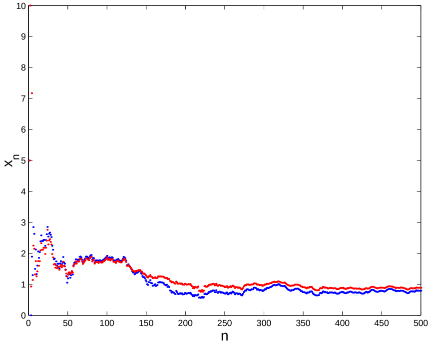
$$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x \in \mathcal{X}} \left\{ \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top \mathbf{M}^{-1}(\xi_k, \hat{\theta}^k) \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k} - \lambda_k \, \phi(x, \hat{\theta}^k) \right\}}$$

$\approx$ même chose pour $\boxed{x_{k+1} = \arg\min_{x \in \mathcal{X}} \phi(x, \hat{\theta}^k)}$

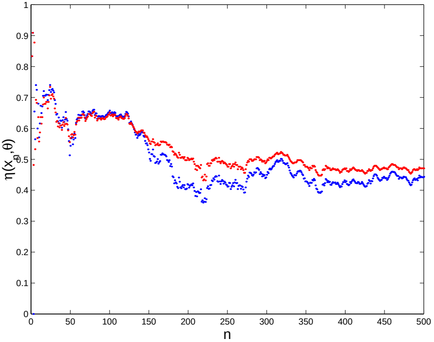
($\hat{\theta}^k$ tronqué à $\theta_1 > 1/3$, $\theta_2 > 10^{-2}$)

$\boxed{x_{k+1} = x_k - \frac{Y_k - T}{k \, \hat{\beta}_k}}$ ($\hat{\beta}_k$ tronqué à $[10^{-2}, 5]$)

$\longrightarrow$ suite $\{x_n\}$




$\longrightarrow$ suite $\{\eta(x_n, \bar{\theta})\}$



## Example 3 (régulateur auto-ajusté – suite)

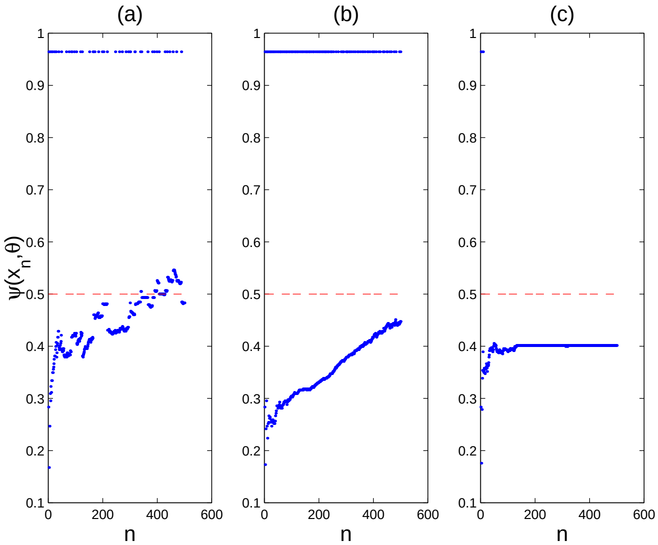
- $\approx$ Exemple 2, $Y_i = \frac{\bar{\theta}_1 x}{\bar{\theta}_2 + x} + \varepsilon_i$, $\{\varepsilon_i\}$ i.i.d. $\mathcal{N}(0{,}0.1)$
- mais à présent

$$\Psi(x,\theta) = \theta_1[1 - \exp(-\theta_2\, x/3)] \neq \eta(x,\bar{\theta})$$

  $(\bar{\theta} = (1{,}1)^\top \Rightarrow \Psi(x^*,\bar{\theta}) = 1/2$ pour $x^* = 3\log(2) \simeq 2.08)$
- Plus difficile que l'exemple 2 : on n'observe pas $\Psi(x,\bar{\theta})$ !
- $x_1 = 1$, $x_2 = 10$, puis
  $x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \left\{ \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top \mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat{\theta}^k)\mathbf{f}_{\hat{\theta}^k} - \lambda_k\, \phi(x,\hat{\theta}^k) \right\}$
  pour 3 suites $\{\lambda_k\}$
  - (a) $\lambda_k = \log^2 k$
  - (b) $\lambda_k = k/(1 + \log^2 k)$
  - (c) $\lambda_k = k^{1.1}$

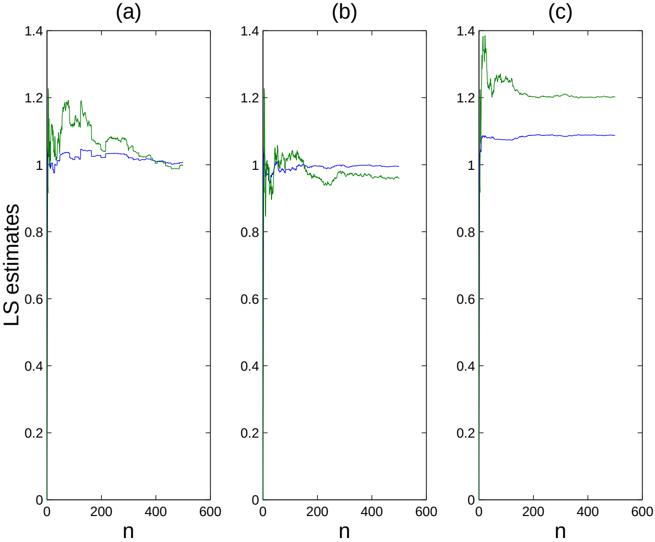
$\rightarrow \Psi(x_k, \bar{\theta}),\ k = 1, \ldots, 500$

(a) $\lambda_k = \log^2 k$ (b) $\lambda_k = k/(1 + \log^2 k)$ (c) $\lambda_k = k^{1.1}$



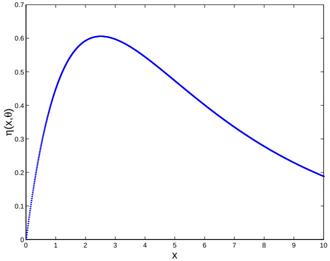
$\rightarrow \hat{\theta}^k,\ k = 1, \ldots, 500$

(a) $\lambda_k = \log^2 k$ (b) $\lambda_k = k/(1+\log^2 k)$ (c) $\lambda_k = k^{1.1}$



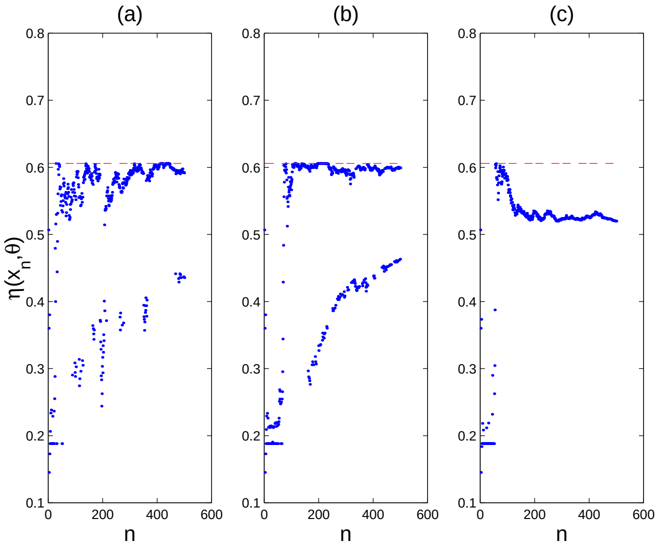
## Example 4 (optimiseur auto-ajusté)

- Modèle [Box & Lucas, 1959] :
  $Y_i = \eta(x_i,\bar{\theta}) + \varepsilon_i$, $\{\varepsilon_i\}$ i.i.d. $\mathcal{N}(0,\sigma^2)$
  $\eta(x,\theta) = \frac{\theta_1}{\theta_1-\theta_2}\left[\exp(-\theta_2\, x) - \exp(-\theta_1\, x)\right]$
- On veut maximiser $\eta(x,\bar{\theta})$, $x \in [0,10]$, grille de 1001 points
- $\bar{\theta} = (0.7\,,\,0.2)^\top$
  $\Rightarrow \xi_D^* = \frac{1}{2}\delta_{x^{(1)}} + \frac{1}{2}\delta_{x^{(2)}}$ avec $x^{(1)} \simeq 1.25$ et $x^{(2)} \simeq 6.60$
  $x^* = 2.51$, $\eta(x^*,\bar{\theta}) = \max_{x\in\mathcal{X}} \eta(x,\bar{\theta}) \simeq 0.606$



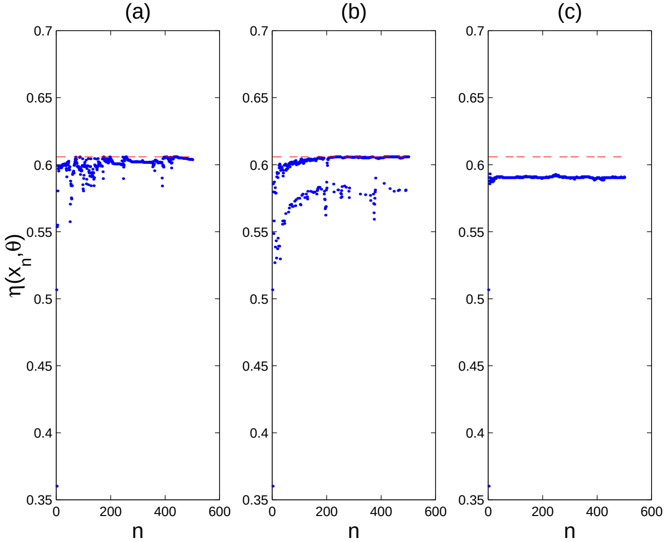
- $x_1 = 1.25$, $x_2 = 6.6$, puis
  $x_{k+1} = \arg\max_{x \in \mathcal{X}} \left\{ \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k}^\top \mathbf{M}^{-1}(\xi_k, \hat{\theta}^k) \mathbf{f}_{\hat{\theta}^k} - \lambda_k \, \phi(x, \hat{\theta}^k) \right\}$
  pour 3 suites $\{\lambda_k\}$
  - (a) $\lambda_k = \log^2 k$
  - (b) $\lambda_k = k/(1 + \log^2 k)$
  - (c) $\lambda_k = k^{1.1}$

$\rightarrow \eta(x_k, \bar{\theta})$, $k = 1, \ldots, 500$, $\sigma = 1$
(a) $\lambda_k = \log^2 k$ (b) $\lambda_k = k/(1 + \log^2 k)$ (c) $\lambda_k = k^{1.1}$



$\rightarrow \eta(x_k, \bar{\theta})$, $k = 1, \ldots, 500$, $\sigma = 0.1$

(a) $\lambda_k = 10 \log^2 k$ (b) $\lambda_k = 10\, k/(1 + \log^2 k)$ (c) $\lambda_k = 10\, k^{1.1}$



## Example 1 [Dragalin & Fedorov 2006] (suite)

Essais cliniques : 11 doses, $Y$ pour efficacité, $Z$ pour toxicité, 36 patients

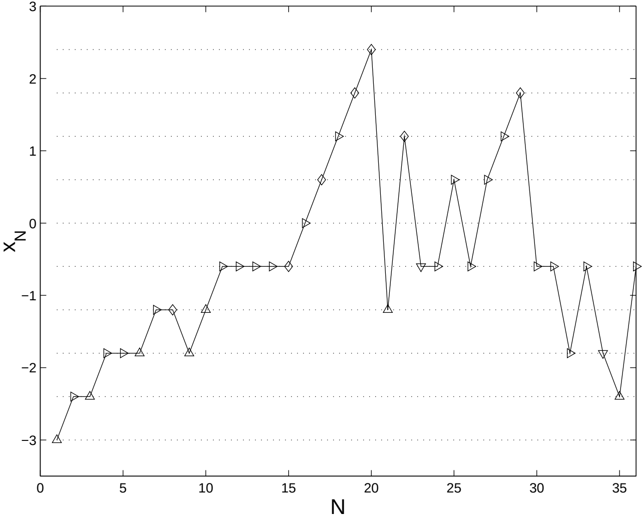
Méthode «up and down»[Ivanova 2003]

$$x_{N+1} = \begin{cases} \max\{x^{(i_N-1)}, x^{(1)}\} & \searrow \quad \text{si } Z_N = 1\,, \\ x^{(i_N)} & \longrightarrow \quad \text{si } Y_N = 1 \text{ et } Z_N = 0\,, \\ \min\{x^{(i_N+1)}, x^{(11)}\} & \nearrow \quad \text{si } Y_N = 0 \text{ et } Z_N = 0\,, \end{cases}$$

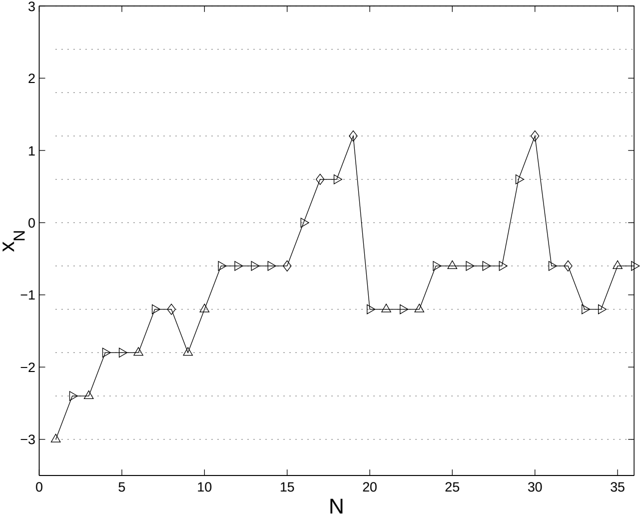
pour les 10 premiers patients, puis planification séquentielle $D$-optimale pénalisée à la première toxicité observée (avec accroissement d'au plus une dose à chaque pas [Dragalin & Fedorov 2006])

$\triangle$ pour $(Y = 0, Z = 0)$, $\triangleright$ pour $(Y = 1, Z = 0)$, $\diamond$ pour $(Y = 1, Z = 1)$ et $\triangledown$ pour $(Y = 0, Z = 1)$

Fonction de pénalisation $\phi_1(x,\theta) = \pi_{10}^{-1}(x,\theta)$



## Fonction de pénalisation $\phi_3(x,\theta) = \pi_{10}^{-1}(x,\theta)[1 - \pi_{.1}(x,\theta)]^{-1}$



(36 patients, 1000 répétitions)

| design | $\Phi_1(\xi,\theta)$ | $\psi(\xi,\theta)$ | $\widehat{x^*}_{\{t<4\}}$ | $\widehat{x^*}_{\{t=4\}}$ | $\widehat{x^*}_{\{t=5\}}$ | $\widehat{x^*}_{\{t=6\}}$ | $\widehat{x^*}_{\{t>6\}}$ | $\#x^{(11)}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| S1 | 1.87 | 28.02 | 2% | 38.6% | 36.9% | 8.6% | 13.9% | 0 |
| $\xi_{u\&d}(\bar{\theta})$ | 1.47 | 29.4 | | | | | | |
| S2 | 3.16 | 17.23 | 0 | 19.8% | 70.5% | 7.8% | 1.9% | 5% |
| $\xi^*_D(\bar{\theta})$ | 4.45 | 14.99 | | | | | | |
| S3 | 2.38 | 18.78 | 0 | 22.3% | 68.2% | 7% | 2.5% | 2.3% |
| $\xi^*_{\lambda=2}(\bar{\theta})$ | 1.97 | 17.00 | | | | | | |

$\phi_1(\xi,\theta) = \pi_{10}^{-1}(x,\theta)$, $\psi(\xi,\theta) = \det^{-1/6}[\mathbf{M}(\xi,\theta)]$, OSD = $x^{(5)}$

S1 = «up & down»

S2 = «up & down», puis $D$-optimal séquentiel

S3 = «up & down», puis $D$-optimal séquentiel pénalisé

(240 patients, 150 répétitions)

| | $\Phi_1(\xi,\theta)$ | $\psi(\xi,\theta)$ | $\widehat{x^*}_{\{t<4\}}$ | $\widehat{x^*}_{\{t=4\}}$ | $\widehat{x^*}_{\{t=5\}}$ | $\widehat{x^*}_{\{t=6\}}$ | $\widehat{x^*}_{\{t>6\}}$ | $\#x^{(11)}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| S1 | 1.54 | 29.04 | 0 | 14% | 77.3% | 7.3% | 1.3% | 0 |
| $\xi_{u\&d}(\bar{\theta})$ | 1.47 | 29.4 | | | | | | |
| S4 | 1.52 | 27.87 | 0 | 8.7% | 90% | 0.7% | 0.7% | 0.1% |

S4 = «up & down», puis $D$-optimal séquentiel pénalisé avec $\lambda_N \nearrow$ de façon logarithmique

• changement quand $\sigma$(dose optimale estimée) $< \Delta_x$

$\Delta_x$ = intervalle entre 2 doses consécutives

• accroissement prudent des doses quand $\sigma$(dose optimale estimée) $> \Delta_x/2$

S4 plus performante que S1 (= «up & down»)

# 6) Conclusions

- Convergence et normalité asymptotique des estimateurs en planification séquentielle $D$-optimale

$$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \mathbf{f}^\top_{\hat\theta^k}(x)\mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat\theta^k)\mathbf{f}_{\hat\theta^k}(x)}$$

et planification séquentielle $D$-optimale pénalisée

$$\boxed{x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \left\{\mathbf{f}^\top_{\hat\theta^k}\mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\hat\theta^k)\mathbf{f}_{\hat\theta^k} - \lambda_k\,\phi(x,\hat\theta^k)\right\}}$$

quand $\lambda_k$ borné

…sous l'hypothèse $\mathcal{X}$ fini (seulement une condition technique?)

- $\lambda_n \to \infty$ pas trop vite $\to$ optimisation/régulation auto-ajustée

- Normalité asymptotique quand $\lambda_n \to \infty$ suffisamment lentement ?
  $\lambda_{\min}[\mathbf{M}(\xi_n,\hat{\theta}^n)] \sim A/\lambda_n$ ?
  Trouver une suite de matrices $\mathbf{C}_n$ symétriques déf. pos. telles que $\mathbf{C}_n^{-1}\mathbf{M}^{1/2}(\xi_n,\bar{\theta}) \xrightarrow{\mathrm{p}} \mathbf{I}$: construire $\mathbf{C}_n$ à partir de $x_{k+1} = \arg\max_{x\in\mathcal{X}} \left\{\mathbf{f}_{\bar{\theta}}^\top \mathbf{M}^{-1}(\xi_k,\bar{\theta})\mathbf{f}_{\bar{\theta}} - \lambda_k\, \phi(x,\bar{\theta})\right\}$ ?
- Et pour la minimisation de $\mathbb{E}\{\sum_{i=1}^N \phi(x_i,\theta)\}$ $(\theta \sim \nu(d\theta))$ en horizon fini ?
  $\hookrightarrow$ Programmation dynamique stochastique... il faut trouver de bonnes approximations pour les lois *a posteriori* de $\theta$, c'est-à-dire $\nu(d\theta|Y_1^k)$, $k = 1,2\ldots$
- Système dynamique :
  $x_k = (u(t_k)\ u(t_{k-1})\ \ldots\ u(t_{k-d+1}))^\top \to \ldots$difficultés supplémentaires