

Master Santé Publique

<http://mastersantepublique.univ-lyon1.fr>

M2 B3S : Biostatistique, Biomathématique, Bioinformatique et Santé

Responsables Pr Pascal Roy et Dr Delphine Maucort-Boulch

Descriptif du stage

Service	Service de pharmacotoxicologie des Hospices Civils de Lyon
Adresse	162 avenue Lacassagne, Batiment A, 4 ^{ème} étage, Lyon 3 ^{ème}
Chef de service/Directeur	Pr Behrouz Kassaï Koupai
Tél	04.72.11.94.12
Fax	04.72.11.69.85
Courriel	secretariat.pharmacotoxicologie@chu-lyon.fr

Responsable encadrement de l'étudiant	Dr Guillaume Grenet
Adresse	162 avenue Lacassagne Lyon 3 ^{ème}
Tél	Pr Behrouz Kassaï Koupai
Fax	04.72.11.94.12
courriel	guillaume.grenet@chu-lyon.fr
Adresse du lieu du stage	Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie (UPCET) Faculté RTH Laennec Bât B – 8, rue Guillaume Paradin 69376 LYON CEDEX 08

CO-ENCADRANT	Pr François Gueyffier
Adresse	Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie (UPCET) Faculté RTH Laennec Bât B – 8, rue Guillaume Paradin 69376 LYON CEDEX 08
Tél	04 78 78 57 55
Fax	
courriel	françois.gueyffier@univ-lyon1.fr

OBLIGATOIRE : Responsable BioStatistique	Pr Pascal Roy
Adresse	Service de Biostatistique-Bioinformatique, Batiment A, 5 ^{ème} étage, 162 avenue Lacassagne
Tél	00 33 (0) 4 72 11 57 49
Fax	
courriel	pascal.roy@chu-lyon.fr
Adresse du lieu du stage	

Titre du stage	Comparaison des puissances statistiques des plans expérimentaux en cross-over et en bras parallèle pour l'identification de facteurs prédictifs de l'effet du traitement dans le domaine des données de grandes dimensions.
----------------	---

Sujet détaillé du stage	Les nouvelles technologies de séquençage du génome permettent d'étudier des centaines de milliers voire des millions de variables. Leur utilisation en recherche clinique permettrait d'identifier des variants génétiques associés à la réponse du traitement. Malheureusement, du fait du nombre élevé de variable, le risque de faux positif est très élevé [1]. Pour se protéger de l'augmentation du risque alpha, un nombre élevé de sujets est nécessaire, ce qui alourdit considérablement le coût et la logistique de la recherche clinique. Plusieurs
-------------------------	---

	<p>facteurs influencent le nombre de sujets nécessaires. Le design de l'essai croisé (ou cross-over) peut permettre de réduire le nombre de sujet nécessaires en conservant une puissance équivalente à celle d'un essai en bras parallèles, grâce à la diminution de la variabilité de la mesure des variables étudiées, chaque sujet étant son propre contrôle. Son intérêt et ses limites sont bien décrits pour l'estimation de l'effet du traitement [2]. Cependant, son intérêt reste peu décrit pour l'estimation d'une interaction entre deux variables d'intérêts (i.e. : entre un facteur prédictif potentiel et l'effet du traitement). Son intérêt dans le cadre spécifique des données génomiques reste notamment mal connu.</p> <p>L'objectif principal du stage est d'étudier l'influence de différents paramètres sur les performances respectives de deux plans expérimentaux pour l'identification de marqueurs de réponse au traitement, dans le domaine du séquençage génomique à haut débit. Le domaine d'application du travail est la recherche de variants génétiques associés à la réponse tensionnelle à un traitement anti-hypertenseur [3].</p> <p>Dans un premier temps, l'étudiant appréhendera le sujet par une revue de la littérature. Ensuite, l'étudiant simulera des essais cliniques sur un modèle simple : chaque sujet a une mesure de tension artérielle avant traitement et après traitement, deux traitements sont comparés, en bras parallèles d'une part et en cross-over d'autre part. Chaque sujet est également caractérisé par la présence ou l'absence d'une covariable, i.e. le variant génétique. Pour chaque variant génétique une interaction entre l'effet du traitement et la présence du variant est recherchée. Le nombre de variant génétique variera. L'influence de différents paramètres seront étudiés : taille de l'effet du traitement, taille de l'effet du facteur prédictif, taille de la corrélation intra-sujet de la réponse au traitement dans l'étude en cross-over.</p>
--	--

<p>Bibliographie de référence sur le sujet (Max 4 réf)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Truntzer, C., D. Maucort-Boulch, and P. Roy, Comparative optimism in models involving both classical clinical and gene expression information. <i>BMC Bioinformatics</i>, 2008. 9: p. 434. 2. Garcia, R., et al., Efficiency of the cross-over design: an empirical estimation. <i>Stat Med</i>, 2004. 23(24): p. 3773-80. 3. Cooper-DeHoff, R.M. and J.A. Johnson, Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. <i>Nat Rev Nephrol</i>, 2016. 12(2): p. 110-22.
--	---