

**Universitaire Mentouri Constantine**

**Faculté Des Sciences Exactes**

**Département De Mathématiques**

N° d'ordre :.....

N° série :.....

**Mémoire Pour Obtenir Le Diplôme De Magister En**  
**Mathématiques**

**Option : PROBABILITES-STATISTIQUES**

**Thème**

***Approche Bayésienne aux essais***  
***cliniques séquentiels***

**Présenté par :**

***ZERARI AMEL***

**Devant le jury :**

**Président : F.RAHMANI Prof. Université Mentouri Constantine**

**Rapporteur : H.MERABET MC .Université Mentouri Constantine**

**Examineur : Z.MOHDEB Prof .Université Mentouri Constantine**

**Examineur : L.LANANI MC. Université Mentouri Constantine**

**Soutenu le : 10/01/2013**

## ***Remerciements***

Je voudrais tout d'abord remercier chaleureusement, Madame «MERABET HAYET» Maître de Conférences l'université de Constantine, d'avoir encadré ce travail de thèse, avec beaucoup de compétence, d'enthousiasme et de disponibilité. La confiance que vous m'avez accordée ainsi que nos nombreuses discussions m'ont permis de progresser et d'acquérir un esprit de synthèse. Je lui exprime ma profonde gratitude pour sa gentillesse, son soutien et sa patience.

Mes sincères remerciements ont aussi adressé aux « Bruno Lecoutre » pour la documentation qu'il nous a fourni les conseils en Informatique pour l'application numérique.

J'adresse également mes remerciements à monsieur F.RAHMANI, Professeur à l'université de Constantine, de l'honneur qu'il m'a fait de présider le jury de mon magister.

Mes sincères remerciements ont aussi adressé aux Messieurs Z.MOHDEB, Professeur à l'université de Constantine et L.LANANI, maître de conférence à l'université de Constantine, d'avoir accepté la lourde tâche d'être examinateurs de ce travail. Leurs conseils, critiques et remarques vont significativement améliorer la qualité de ce mémoire. Je souhaite qu'ils trouvent ici l'assurance de ma gratitude

Je tiens à remercier une autre fois mon encadreur, Madame «MERABET HAYET», de l'aide apportée à la finalisation de cette recherche en vue de présenter un travail incontestable en sa forme et son fond.

J'adresse également mes remerciements à Mlle G.Soumia, Ingénieur en informatique et en électronique, pour leurs conseils critique et remarque vert significativement améliores la qualité de ce mémoire.

Pour finir, je souhaite exprimer mes remerciements à :

Ma famille pour leur intérêt envers mon travail et pour leur aide ;

Toute mes amies, pour votre soutien moral et sa présence dans les bons et les mauvais moments

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué d'une manière directe ou indirecte à ce travail.

# Table des matières

<b>1 Les analyses séquentielles</b>	<b>4</b>
<b>Introduction</b>	<b>4</b>
1.1 Les analyses intermédiaires . . . . .	5
1.1.1 Motivation . . . . .	5
1.1.2 Définition des analyses intermédiaires . . . . .	5
1.1.3 Exemple d'analyses intermédiaires . . . . .	6
1.1.4 Situations conduisant à un arrêt prématuré . . . . .	6
1.1.5 Nombre de sujets nécessaires . . . . .	12
1.1.6 Autres objectifs des analyses intermédiaires . . . . .	13
1.1.7 Les analyses intermédiaires en pratique . . . . .	14
1.1.8 Lecture critique et interprétation . . . . .	15
1.2 Les analyses séquentielles de groupe . . . . .	16
1.2.1 Définition des analyses séquentielles de groupe . . . . .	16
1.2.2 Principe des méthodes séquentielles . . . . .	16
1.2.3 Réalisation des analyses séquentielles de groupe . . . . .	17
1.2.4 Calcul des statistiques $Z$ et $V$ . . . . .	18
1.3 Test Triangulaire . . . . .	18
1.3.1 Définition du Test Triangulaire . . . . .	18

1.3.2	Détermination des valeurs attribuées aux paramètres . . . . .	19
1.3.3	Détermination des frontières de la région de continuation . . . . .	20
1.3.4	Taille de l'échantillon . . . . .	22
1.3.5	Exemples de calcul des équations des frontières de la zone de continuation	23
1.3.6	Conclusion . . . . .	27
<b>2</b>	<b>Le modèle "Tout ou Rien" : La règle "Play-The-Winner" et ses variantes</b>	<b>29</b>
2.1	Introduction . . . . .	29
2.1.1	Deux exemples d'application d'extensions de la règle Play-The-Winner	32
2.1.2	Modélisation . . . . .	34
2.1.3	La formulation du modèle d'urne . . . . .	35
2.1.4	Axiome de répartition . . . . .	35
2.1.5	Les propriétés de la composition de l'urne . . . . .	36
2.1.6	La formulation du modèle à états . . . . .	37
2.2	La modèle «Tout ou Rien»: La règle «Play –The – Winner» et ses variantes pour les essais avec deux traitements . . . . .	39
2.2.1	Introduction . . . . .	39
2.2.2	La règle "Play-The-Winner" modifiée . . . . .	40
2.2.3	La règle "Play The Winner" randomisée ( <i>PTWR</i> ) . . . . .	43
2.2.4	Quelques reusltats de base . . . . .	44
2.2.5	La règle "Drop-the-Loser" ( <i>DTL</i> ) . . . . .	49
2.3	Modèles pour les essais avec plusieurs traitements . . . . .	51
2.3.1	Modèle généralisé d'urne de Pólya <i>GPU</i> . . . . .	51
2.3.2	Modèle de Wei . . . . .	54
2.3.3	Modèle de Andersen, Faries et Tamura . . . . .	58
2.3.4	Modèle de Bai, Hu et Shen . . . . .	59
2.3.5	Modèle "Drop-the-Loser" généralisé ( <i>DTLG</i> ) . . . . .	62

---

<b>3</b>	<b>Analyse inférentielle : Méthodes d'inférence bayésiennes</b>	<b>65</b>
3.1	Introduction . . . . .	65
3.1.1	Rappelle des modèles linéaires à coefficient directeur constant . . . . .	65
3.2	Le choix de la loi <i>a priori</i> . . . . .	66
3.3	Procédures bayésiennes pour une loi <i>a priori</i> conjuguée . . . . .	67
3.3.1	Dérivation de la loi <i>a posteriori</i> . . . . .	67
3.3.2	Intervalles de crédibilité bayésienne . . . . .	69
3.4	Probabilités prédictives et nombre de sujets nécessaire . . . . .	73
3.4.1	Lois prédictives . . . . .	74
3.4.2	Densités marginales prédictives . . . . .	75
3.4.3	Nombre de sujets supplémentaires nécessaire . . . . .	77
3.5	Modèle "Tout ou Rien", le cas de K-traitements . . . . .	77
<b>4</b>	<b>Application numériques pour deux traitements</b>	<b>80</b>
4.1	Introduction . . . . .	80
4.2	Exemple : . . . . .	81
	<b>BIBLIOGRAPHE</b>	<b>84</b>

## ***L'introduction générale***

Dans ce travail est porte sur l'étude de plans d'expérience séquentiels appliqués aux essais cliniques. Dans le développement d'un nouveau médicament, c'est au cours de la phase 2 que la relation dose-réponse est évaluée et que les doses les plus prometteuses sont sélectionnées pour la phase 3. A coté du dispositif en groupes parallèles de doses, il existe des dispositifs adaptatifs visant à réduire le nombre de patients soumis aux doses les moins efficaces. En particulier lorsque la réponse est binaire (succès/échec) plusieurs dispositifs adaptatifs ont pu être proposés, qui de plus permettent que les réponses soient différées, notamment les modèles d'urne de Freedman généralisés, d'allocation linéaire, ou encore les dispositifs dits "Drop-the-Loser".

Le mémoire est comporte quatre parties.

Le premier chapitre a été consacré à la présentation des analyses séquentielles quant à leur motivation, au principe de leurs méthodes notamment l'étude du Test Triangulaire. Des applications numériques ont été étudiées pour illustrer les méthodes utilisées.

Après avoir fait une actualisation bibliographique sur le sujet, une synthèse des travaux sur les plans adaptatifs séquentiels a été réalisée au deuxième chapitre. Différentes procédures adaptatives ont été étudiées, Règle "Play-The-Winner", Modèles d'urne de Freedman, "Drop-the-Loser", dans le cas de deux ou plusieurs traitements.

Le troisième chapitre, nous développons des méthodes d'inférence bayésiennes pour analyser les données des différents plans séquentiels considérés pour une classe de lois *a priori* convenablement choisie, sont dérivées explicitement les distributions *a posteriori* et les intervalles de crédibilité des paramètres d'intérêt, ainsi que les distributions prédictives.. Les méthodes bayésiennes sont généralisées pour traiter des plans plus complexes (plusieurs traitements).

Le quatrième chapitre a été consacré aux applications numériques originales, sous les conseils de Monsieur Le Professeur Bruno Lecoutre, pour calculer les intervalles de crédibilité dans le cas d'une loi a priori beta(1,1) en utilisant le logiciel LEPAC.

# Chapitre 1

## Les analyses séquentielles

### INTRODUCTION

Les essais cliniques tendent à avoir une longue durée, parce que la plupart du temps des patients sont inscrits et, leurs réponses au traitement, observées séquentiellement. Pour les organisateurs, la présente partie de l'épreuve est une phase passionnante de fait que le labeur impliqué la planification en mettant à l'épreuve les données finalement concrètes deviendront disponibles. Immédiatement, il y a la possibilité de voir les données afin de vérifier que le protocole d'essai est convenablement suivi par les investigateurs et se rendre compte de toutes les difficultés, par exemple, celles en conformité avec le patient et/ou docteur, et s'il y a quelque besoin de protocole d'altérations. De tels buts devraient, cependant, être soigneusement poursuivis. Les méthodes séquentielles permettent de limiter la durée d'un essai randomisé et donc de recommander plus rapidement la meilleure attitude thérapeutique. D'une manière générale, elles aboutissent à réduire le nombre de patients d'au moins 30% par rapport à un essai randomisé. Elles ont en outre l'avantage d'éviter la répétition sans précaution d'analyses statistiques. Ces méthodes sont adaptées à la décision d'arrêt d'un essai thérapeutique, notamment avec la publication par Jones et Whitehead des procédures séquentielles du Test Triangulaire et du Test Séquentielle.

## 1.1 Les analyses intermédiaires

### 1.1.1 Motivation

Le but de ces analyses intermédiaires est :

- Pouvoir détecter au plus tôt le bénéfice du traitement afin d'éviter de traiter des patients par un placebo alors que les données amassées sont suffisantes pour conclure à l'efficacité du traitement étudié (*arrêt pour efficacité*). De plus, la confirmation au plus tôt du bénéfice apporté par un traitement permet de faire bénéficier du traitement tous les patients hors essai le plus rapidement possible.
- Donner les moyens de détecter au plus tôt un éventuel effet délétère du traitement afin de limiter le nombre de patients exposés au risque (*arrêt pour toxicité*). Dans ces deux circonstances, le but des analyses intermédiaires est d'éviter de continuer à inclure des patients alors que l'on dispose d'une réponse suffisamment fiable à la question posée.
- Arrêter une étude dont on peut prédire avec une certitude raisonnable qu'elle ne pourra pas aboutir (*arrêt pour futilité*). L'arrêt précoce permettra de diriger les ressources vers le test de nouvelles hypothèses.

La réalisation de ces analyses pose cependant un certain nombre de problèmes méthodologiques et nécessitent une méthodologie adaptée. Mais avant d'aborder l'exposé de ces problèmes et de leur solution, voyons les circonstances qui peuvent conduire à un arrêt prématuré d'un essai lors d'une analyse intermédiaire.

### 1.1.2 Définition des analyses intermédiaires

Les analyses intermédiaires sont des analyses de données réalisées en cours d'essai (L'information s'accumule progressivement au fur et à mesure des inclusions et du suivi des patients) .Des analyses intermédiaires à la recherche de l'effet du traitement en cours d'essai sont envisage-

ables pour diverses raisons avant que tous les patients prévus aient été recrutés et avant la fin de la période de suivi initialement prévue.

### 1.1.3 Exemple d'analyses intermédiaires

Dans un essai devant recruter 300 patients avec un suivi d'un mois, deux analyses intermédiaires sont réalisées : la première après l'inclusion des 100 premiers patients, la seconde avec 200 patients. L'analyse finale porte, comme prévu, sur 300 patients. Dans un essai de 1000 patients avec un suivi de 5 ans, une analyse intermédiaire est réalisée après recrutement de l'ensemble des patients, mais à mi-parcours, c'est-à-dire avec un recul de 2,5 ans.

### 1.1.4 Situations conduisant à un arrêt prématuré

Nous avons vu que l'effectif d'un essai est le nombre de sujets minimal nécessaire pour garantir une probabilité élevée de mettre en évidence l'effet du traitement.

En fait, si l'effet réel du traitement est bien supérieur à l'effet initialement suspecté ou que le risque de base des patients inclus est bien supérieur à celui attendu, il sera possible de mettre en évidence l'effet du traitement avec moins de sujets que l'effectif prévu. Dans les deux cas, il y a eu sous-estimation de l'un ou de ces deux paramètres dans le calcul du nombre de sujets nécessaires et l'effectif initialement calculé est surdimensionné par rapport à la réalité.

Cette situation est imaginable car, bien souvent, les données fiables manquent pour effectuer les hypothèses de calcul du nombre de sujets. Il est alors envisageable que les valeurs retenues soient éloignées de la réalité. Les mêmes raisons expliquent aussi l'échec de certains essais qui avaient surestimé la taille de l'effet et donc sous-estimé l'effectif nécessaire pour le mettre en évidence.

## Inflation du risque alpha

**Exposé de la problématique** La comparaison répétée de l'efficacité de deux traitements par des tests statistiques successifs accroît le risque de conclure à tort à la supériorité de l'un par rapport à l'autre.

La réalisation de plusieurs analyses statistiques dans la même expérience, pour tester la même hypothèse, conduit à des comparaisons statistiques multiples. À chaque analyse intermédiaire un test statistique est réalisé pour rechercher un effet du traitement. La répétition à chaque test du risque d'obtenir un résultat significatif par le hasard augmente le risque global de conclure de tort à l'efficacité du traitement lors de cet essai. enfin le risque alpha n'est plus de 5% (même si c'est le seuil retenu pour chaque test) mais il est bien supérieur.

L'utilisation de techniques statistiques adaptées est nécessaire pour empêcher cette augmentation du risque alpha, appelée en jargon statistique « inflation du risque alpha ». Le but de ces méthodes est de garantir un risque global, sur l'ensemble des comparaisons effectuées, de conclure de tort à l'efficacité du traitement de 5%. Sur l'ensemble des comparaisons effectuées le risque d'obtenir au moins un résultat significatif par le fait du hasard est contrôlé et garde sa valeur prédéfinie de 5%.

**Principe de la solution** Plusieurs solutions sont possibles qui sont à la base de différentes méthodes. L'une d'entre elles consiste à diminuer le seuil de signification statistique de chacune des comparaisons intermédiaires, par exemple en divisant le risque alpha global  $\alpha$  par le nombre de comparaisons effectuées  $n$ . C'est la méthode de Bonferroni. Ainsi malgré l'inflation du risque alpha, le risque final de conclure à tort à l'efficacité restera compris dans les valeurs habituelles.

Avec 3 analyses intermédiaires prévues, le nombre total de comparaisons qui seront effectuées est de 4 : les 3 intermédiaires plus la comparaison finale. Le seuil à utiliser pour chacune de ces analyses est de  $5\%/4 = 1,25\%$ . Si un  $p$  inférieur à 1,25% est obtenu à l'une

des analyses intermédiaires, il est alors possible de conclure et d'arrêter l'essai sans attendre la fin du recrutement prévu.

**Études de cas** *Cas 1.* L'essai peut être arrêté à la 2ème analyse intermédiaire. Le  $p$  obtenu lors de cette analyse est inférieur au seuil de signification corrigé et l'essai peut donc être arrêté prématurément. Cette situation met en avant tout l'intérêt des analyses intermédiaires.

Analyses intermédiaires			Analyse finale
1	2	3	
$p = 0,10$	$p = 0,11$		

*Cas 2.* Dans ce deuxième exemple, le  $p < 5\%$  de la troisième analyse intermédiaire ne permet pas de conclure à une différence significative car la valeur obtenue reste supérieure au seuil corrigé pour 4 tests (1,25%). L'essai va donc à son terme et lors de l'analyse finale le  $p$  devient inférieur au seuil corrigé ce qui donne donc finalement un résultat statistiquement significatif.

Analyses intermédiaires			Analyse finale
1	2	3	
$p = 0.25$	$p = 0.08$	$p = 0.04$	$P = 0.012$

*Cas 3.* Le cas suivant peut paraître déroutant. Aucune analyse intermédiaire ne conduit à interrompre prématurément l'essai. Lors de l'analyse finale un  $p$  de 4% est inférieure à 5% n'autorise pas à conclure à un résultat statistiquement significatif car elle reste supérieure au seuil corrigé.

Analyses intermédiaires			Analyse finale
1	2	3	
$p = 0,42$	$p = 0,28$	$p = 0,12$	$p = 0,04$

*Cas 4.* Dans le dernier cas de figure, aucune analyse n'atteint le seuil corrigé de signification statistique. L'essai n'obtient donc pas de résultat statistiquement significatif.

Analyses intermédiaires			Analyse finale
1	2	3	
$P = 0,89$	$p = 0,48$	$p = 0,25$	$p = 0,10$

**Le côté paradoxal du cas n°3** Le *cas n°3* est un peu perturbant. A la dernière analyse, le  $p$  de 4% de la dernière analyse ne permet pas de conclure alors que s'il avait été obtenu sans aucune analyse intermédiaire l'essai serait concluant !

En fait, 4% à l'issue d'un seul test à la fin d'un essai ce n'est pas la même chose qu'un 4% à la 4<sup>ème</sup> analyse car dans ce dernier cas il y a eu les 3 autres tests.

Pour mieux comprendre cela, nous allons faire du dénombrement.

Une seule analyse en fin d'étude, sur 100 essais réalisés avec un traitement sans effet, le nombre d'essais permettant de conclure à tort à l'efficacité est 5 (pour un seuil de signification de 5%) par définition du risque alpha. Le risque effectif de conclure à tort est donc bien celui que l'on attend (5/100).

Toujours avec un traitement sans effet, mais en faisant 3 analyses intermédiaires et une analyse finale (soit 4 analyses au total), les possibilités d'obtenir un résultat concluant (c'est à dire d'obtenir un résultat significatif au 1<sup>er</sup> test ou au 2<sup>ème</sup> ou au 3<sup>ème</sup> ou au 4<sup>ème</sup> et dernier test.).

C'est 5 au premier test (5% des 100 essais) puis c'est, au deuxième test, 5% des 95 essais qui n'ont pas été significatifs au premier (soit 4.75), puis 5% des  $100 - 5 - 4.75 = 90.25$  essais

qui n'ont pas été significatifs à la première et à la seconde analyse intermédiaire soit 4.51, etc. (cf. tableau ci dessous)

Au total, en procédant de cette façon, sur 100 essais il y a en aura 18.55 qui donneront une possibilité de conclure à l'efficacité du traitement (soit lors de la 1<sup>er</sup> analyse intermédiaire, soit lors de la seconde, soit etc.). Le risque global d'erreur de 1<sup>er</sup> espèce est donc de 18.5/100 soit 18.5%, bien supérieur au 5% que l'on est prêt à consentir.

Analyse intermédiaire (AI) n°	Nombre d'essais arrivant à l'AI	Nb de résultats significatifs à l'AI (tests avec un seuil de 5%)	Cumul des conclusions à l'efficacité
1	100	5	5
2	95	4.75	9.75
3	90.25	4.51	14.26
4 (Analyse finale)	85.74	4.29	18.55

Une méthode de Bonferroni permet de solutionner ce problème. En prenant comme seuil pour les tests  $5\%/4 = 1.25\%$  on obtient le décompte suivant :

Analyse intermédiaire (AI) n°	Nombre d'essais arrivant à l'AI	Nb de résultats significatifs à l'AI (tests avec un seuil de 1.25%)	Cumul des conclusions à l'efficacité
1	100	1.25	1.25
2	98.75	1.23	2.48
3	97.52	1.22	3.70
4 (Analyse finale)	96.30	1.20	4.91

Ainsi, en exigeant pour conclure à l'efficacité d'avoir un  $p$  inférieur à 1.25% à une de ces 4 analyses, on obtiendra sur 100 essais que 4,91 d'essais concluants. Ce qui donne un risque d'erreur global de 1<sup>er</sup> espèce de  $4,9/100 = 4,9\%$  proche des 5% recherchés. En fait, la méthode de Bonferroni est conservatrice car elle autorise légèrement moins de conclusions à tort que ce que l'on est prêt à accepter.

**$p$  global**

Dans les *cas 1* et *2*, les valeurs numériques de  $p$  obtenues lors des tests ne peuvent pas être retranscrites comme telle. Par exemple, dans le *cas 1* il n'est pas possible de dire qu'un résultat significatif avec  $p = 0,011$  ait été obtenu. La procédure utilisée ne garantit que le risque alpha de la conclusion globale et non pas celle de chaque comparaison. La conclusion correcte est de dire que dans le *cas 1* un résultat statistiquement significatif a été obtenu avec  $p < 5\%$ . Des techniques statistiques spécialisées peuvent être utilisées pour estimer le  $p$  global qui dans l'exemple 1 sera proche de 5%.

Ce point complique aussi le calcul d'un intervalle de confiance. L'intervalle de confiance à 95% calculé directement est trop étroit. De la même façon que l'on utilise un seuil de risque alpha plus petit que 5% à chaque comparaison, il est nécessaire de prendre un niveau de confiance plus élevé qui pourrait être en première approximation de  $(100\% - 1,25\% = 98,75\%)$ . En effet, d'après le lien existant entre test statistique et intervalle de confiance, l'intervalle de confiance de 98,75% correspond à un test réalisé avec un seuil de signification de 1,25%.

**Les différentes méthodes** La première méthode proposée (Pocock) utilisait un seuil constant à chaque analyse et était une application de la méthode de Bonferroni aux analyses intermédiaires. Cette stratégie n'est plus conseillée actuellement car elle conduit à interrompre trop facilement un essai peu de temps après son démarrage. Elle expose aussi à la situation du *cas n°3*. Les autres méthodes utilisent des seuils de signification croissants au cours des analyses intermédiaires. Par exemple, dans la méthode d'O'Brien et Fleming, les seuils sont très faibles au moment des premières analyses.

Le précédent *cas n°3* peut apparaître paradoxal. Lors de l'analyse finale le  $p$  de 4% ne permet pas de conclure à un résultat statistiquement significatif. Pourtant, si aucune analyse intermédiaire n'avait été réalisée, même si la conclusion adaptée s'explique par l'inflation du

risque alpha, la publication d'un résultat final d'essai où l'on conclut à un résultat non significatif avec un p de 4% risque d'être mal comprise et interprétée. Pour éviter cette situation, Peto et Haybittle ont proposés une méthode où les comparaisons intermédiaires s'effectuent avec un seuil très bas (d'ordre de 0,001), ce qui consomme peu du risque alpha et permet de prendre un seuil très proche de 5% pour l'analyse finale. Avec cette méthode, un essai ne peut être interrompu prématurément que si l'on obtient un résultat très hautement significatif lors d'une analyse intermédiaire.

D'autres méthodes, en particulier celles proposées par Lan et Demets, sont intermédiaires entre celles de Peto- Haybittle et de Pocock (*tableau 1*). La méthode de Peto- Haybittle est actuellement très prisée. D'autres approches statistiques ont été proposées. L'approche du stochastique curtailment a pour principe d'extrapoler, à partir des résultats observés lors d'une analyse intermédiaire, ce que pourrait être le résultat final de l'essai et de calculer les probabilités d'obtenir une différence significative sous différentes hypothèses d'effet du traitement. Des méthodes bayésiennes ont également été proposées 19. Armitage P.

Analyses intermédiaires	1	2	3	4	Analyse finale
Pocock	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
O'Brien et Fleming	0.00005	0.004	0.012	0.025	0.04
Lan et Demets 1	0.015	0.016	0.017	0.018	0.019
Lan et Demets 2	0.00001	0.002	0.011	0.025	0.041
Peto - Haybittle	0.001	0.001	0.001	0.001	0.05

*Tableau1*-Comparaison des différentes méthodes

### 1.1.5 Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires n'est plus un nombre fixe et déterminé puisque l'essai peut être arrêté après des tailles d'échantillon variables. Deux notions sont couramment utilisées:

– le nombre maximal de sujets nécessaires est le nombre de sujets qui sera inclus si toutes les analyses intermédiaires sont négatives et si l'essai n'est pas arrêté précocement ;

– le nombre moyen (ou attendu) de sujets est le nombre de sujets qui sera inclus en moyenne avant de stopper l'essai. Ce nombre peut se calculer sous l'hypothèse nulle d'absence d'effet traitement, sous l'hypothèse alternative de supériorité d'un des traitements ou par une pondération de ces deux hypothèses. On pourra également rendre le nombre de sujets nécessaire sous forme de courbes en fonction de l'effet traitement.

Comparé à un essai à analyse unique, le nombre maximal de sujets sera plus élevé, mais le nombre moyen plus faible. En d'autres termes, un centre qui n'effectuerait que des essais séquentiels conclurait en moyenne plus rapidement qu'un centre qui effectuerait les mêmes essais sans analyse intermédiaire. Mais dans certains cas, notamment lorsqu'il n'existe pas de différence entre les deux bras, l'essai ne sera pas arrêté précocement et le nombre de sujets inclus sera plus grand.

Il faut retenir ici le fait que le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fait pour un risque d'erreur  $\alpha$  constant et fixé à l'avance. Si on fait une analyse intermédiaire, ce sera forcément avec moins de sujets, donc avec moins de puissance que prévu initialement. Il semble donc logique d'utiliser une valeur de  $\alpha$  plus petite à chaque analyse intermédiaire pour conserver le niveau  $\alpha$  final de 5%.

### 1.1.6 Autres objectifs des analyses intermédiaires

Les analyses intermédiaires s'intègrent dans un processus global de surveillance des essais. À côté de la recherche anticipée d'un effet du traitement et de la protection des personnes incluses dans l'essai, cette surveillance a pour objectif de vérifier le bon déroulement de l'essai. Il s'agit d'éviter des dérives dans la réalisation de l'essai, qui, si elles n'étaient détectées qu'à la fin, rendraient l'essai inutilisable en raison de défauts de qualité rédhibitoires.

Les éléments à surveiller sont les suivants:

- le taux d'écart au protocole : l'essai est-il de qualité ?
- le taux d'inclusion : est-ce que l'essai pourra être réalisé dans un délai acceptable ?
- les caractéristiques des patients inclus : le risque de base des patients effectivement inclus correspond t-il à celui initialement prévu et utilisé dans le calcul du nombre de sujets nécessaire ? Les patients recrutés correspondent-ils à la population cible de l'essai ?

Cette surveillance permet de prendre au plus tôt des mesures correctrices. Les centres investigateurs ayant des difficultés à suivre le protocole pourront rectifier le tir. En cas de taux de recrutement insuffisant, d'autres centres investigateurs pourront être recrutés afin d'éviter qu'un essai dure trop longtemps. En effet, une durée excessive limite l'intérêt d'un essai.

Cette surveillance par analyse des données amassées se superpose à la surveillance « de terrain » de l'essai (appelé parfois « monitoring ») qui est focalisée sur le contrôle de qualité des données (visite de centres, contrôles des données, audit).

### 1.1.7 Les analyses intermédiaires en pratique

La réalisation d'une analyse statistique implique la levée de l'insu. Une organisation particulière est donc nécessaire pour éviter que la réalisation d'analyses intermédiaire perturbe la réalisation de l'essai en double insu et conduise à l'introduction de biais. En particulier le résultat de ces analyses doit rester inconnu de toutes les personnes impliquées dans la réalisation de l'essai : investigateur, personnels de coordinations, promoteurs. En effet, la divulgation des résultats des analyses intermédiaires pourrait avoir de nombreuses conséquences délétères pour l'essai : arrêt des inclusions en cas de tendance favorable et utilisation en pratique d'un traitement sans que la démonstration de l'efficacité n'ait pu être obtenue.

En pratique, les analyses intermédiaires sont réalisées par une structure indépendante

de la coordination de l'essai. Les résultats de l'analyse sont communiqués à un comité de surveillance composé de personnes indépendantes. Ce comité émettra au vu des résultats des analyses statistiques une recommandation destinée au comité directeur de l'essai. Cette recommandation peut être de poursuivre le recrutement, d'interrompre l'essai à ce stade, de modifier le protocole.

### 1.1.8 Lecture critique et interprétation

Les questions à se poser lors de la lecture critique sont les suivantes en ce qui concerne les analyses intermédiaires:

- Si plusieurs analyses successives du même essai ont été réalisées, est-ce que ces analyses étaient de véritables analyses intermédiaires prévues a priori et utilisant une méthode de protection contre les risques des comparaisons multiples ? Pour le lecteur non statisticien il est difficile de juger de la méthode utilisée. D'une manière générale, toutes les méthodes couramment utilisées sont satisfaisantes. Il suffit donc de vérifier de le chapitre analyses statistiques précise bien l'utilisation d'une méthode sans qu'il soit utile de rentrer dans les détails.
- Le  $p$  rapporté est-il correct ? Est-ce le  $p$  trouvé directement au niveau d'une des la comparaison ou le seuil de signification statistique ajusté pour tenir compte de l'ensemble des comparaisons ?
- Si des intervalles de confiance sont rapportés, sont-ils corrigés pour prendre en compte l'inflation du risque alpha ?

## 1.2 Les analyses séquentielles de groupe

### 1.2.1 Définition des analyses séquentielles de groupe

Les analyses séquentielles de groupe, permettent de répéter plusieurs fois en cours des essais, et d'arrêter l'essai dès qu'il est possible de rejeter l'hypothèse nulle. L'analyse séquentielle de groupe est équivalente à la réalisation de nombreuses analyses intermédiaires.

À chaque nouvelle paire de patients (un patient traité avec le traitement étudié et un avec le traitement contrôle) on calcule une nouvelle valeur du test que l'on compare à une valeur maximum et une valeur minimale. Si la valeur maximale est dépassée, on rejette l'hypothèse nulle. Si la valeur est inférieure à la valeur minimum, on rejette l'hypothèse alternative ce qui permet de conclure à l'équivalence à un delta après. Dans ces deux cas, l'essai s'arrête. Tant que la valeur du test reste entre ces deux limites, on continue à recueillir des observations.

Dans les statistiques, l'analyse séquentielle de groupe ou l'essai séquentiel d'hypothèse est analyse statistique où la taille de l'échantillon n'est pas fixée à l'avance. Au lieu de cela des données sont évaluées pendant qu'elles sont rassemblées, et davantage de prélèvement est arrêté selon une règle d'arrêt prédéfinie dès qu'on observera des résultats significatifs.

### 1.2.2 Principe des méthodes séquentielles

Basé sur les réalisations des analyses répétées au cours de l'essai en incluant des malades par petits groupes de nombre pair. L'analyse séquentielle peut porter sur des critères de jugement, binaires, quantitatifs ou censurés. Chaque analyse détermine un point situé dans un plan séquentiel délimité par des frontières. Le plan séquentiel se situe dans un ensemble défini par 2 axes orthogonaux d'après Sébille et Bellissant (2003).  $Z$  en ordonnée (l'axe des ordonnées  $Z$ : mesure la différence entre les 2 groupe) et  $V$  en abscisse (l'axe des abscisses  $V$ : la quantité d'information), et 2 droites constituant les frontières d'une région dite continuation par rapport à une région dite de rejet de  $H_0$  et une autre région dite de non rejet de  $H_0$ .

Pour le test séquentiel les frontières sont constituées de 2 droites parallèles délimitant une

région de continuation ouverte, d'où le risque d'essai de longue durée, le nombre d'analyses n'étant pas limité.

Cette procédure est optimale en ces sens qu'elles minimisent l'espérance du nombre final des patients inclus dans l'essai à la fois sous  $H_0$  et sous  $H_1$ .

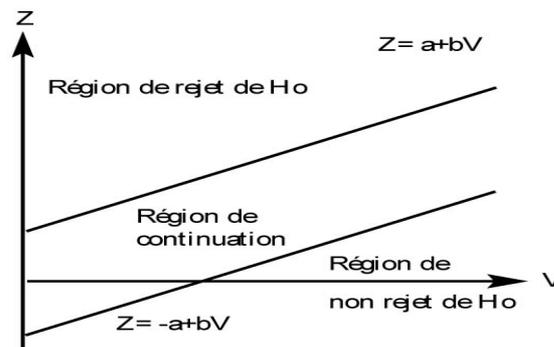


Figure 1.1 : Frontières du Test Séquentiel en formulation unilatérale

### 1.2.3 Réalisation des analyses séquentielles de groupe

Dans la procédure séquentielle de groupe, un analyse doit être réalisée tous les  $2n$  sujets pour binaires ou quantitatifs et tous les  $2d$  événements pour censures.

Lors de chaque analyse, les statistiques  $Z$  et  $V$  (coordonnées du nouveau point) sont calculées et le point obtenu est porté dans le plan séquentiel.

Si le trajet séquentiel ainsi prolongé ne franchit aucune frontière, l'inclusion dans l'essai de  $2n$  nouveaux patients ou observation de  $2d$  nouveaux événements poursuit.

Si, au contraire, le trajet séquentiel franchit une frontière, l'inclusion de nouveau patiente ou l'observation de nouveaux événements est stoppée et une conclusion en est tirée.

Si c'est la frontière supérieure qui est franchie, en situation unilatérale, l'hypothèse nulle n'est rejetée et la supériorité du nouveau traitement est démontrée.

En, revanche, si c'est la frontière inférieure qui franchie. L'hypothèse nulle n'est pas

rejetée et la supériorité du nouveau traitement ne peut pas être mise-en évidence.

#### 1.2.4 Calcul des statistiques $Z$ et $V$

Critère de jugement	$Z$	$V$	Légende
Binaire	$Z = \frac{n_1 S_2 + n_2 S_1}{n}$	$V = \frac{n_1 n_2 S E}{n^3}$	$n_1, n_2$ : effectif de chacun des 2 groupes $n = n_1 + n_2$ $S_1, S_2$ : nombres des succès $S = S_1 + S_2$ $E_1, E_2$ : nombre d'échec $E = E_1 + E_2$
Quantitatif	$Z = \frac{n_1 T_2 - n_2 T_1}{n \sigma^2}$	$V = \frac{n_1 n_2}{n \sigma^2}$	$\sigma^2$ : variance sur l'ensemble des sujets évalués $n$ $T_1, T_2$ : sommes des valeurs
Censuré	$Z = d_{i_1} - \sum_{i=1}^k \frac{d_i n_{i_1}}{n_i}$	$V = \sum_{i=1}^k \frac{d_i (n_i - d_i)}{n_i - 1} \times \frac{n_{i_1} n_{i_2}}{n_i n_i}$	$d_{i_1}, d_{i_2}$ : nombres des événements observés $n_{i_1}, n_{i_2}$ : nombres des sujets à risque

Malgré tous ces avantages , les analyses séquentielles a plusieurs inconvénients, parmi ces inconvénients on a :

- Le plus grand risque d'erreur de première espèce perte des facteurs de validité.
- Elle est rarement sensible pour exécuter plus que 5 analyses séquentielles et 1 analyse séquentielle habituelle avant que l'évaluation finale suffise.
- Il est crucial de spécifier à l'avance dans le protocole d'étude, combien d'analyses doivent être exécutées et sur combien de patients, et quelles décisions doivent être faites sur la base des résultats séquentielles.

Pour remédier ce problème, « Whitehead » (1982) a un Procédure plus connu sous le nom Test Triangulaire

### 1.3 Test Triangulaire

#### 1.3.1 Définition du Test Triangulaire

Le Test Triangulaire, permet d'interrompre l'essai plus tôt que prévu, et aussi de faire bénéficier plus rapidement tous les malades de ce nouveau traitement, et d'éviter l'utilisation

prolongée d'un traitement d'efficacité moindre.

Le Test Triangulaire, qui appartient à la catégorie des analyses séquentielles, permet de réaliser des analyses répétées au cours du temps, et de décider l'arrêt de l'essai, dès que les données recueillies sont suffisantes pour conclure.

Le Test Triangulaire en formulation unilatérale, les frontières sont constituées de 2 droites sécantes délimitant une région de continuation triangulaire fermée, d'où un nombre d'analyses maximal prédéterminé. C'est le Test Triangulaire que nous étudierons plus précisément dans ce fascicule.

Procédure plus connue sous le nom Test Triangulaire, puisque les frontières forment un triangle avec le vertical égale à zéro.

### 1.3.2 Détermination des valeurs attribuées aux paramètres

- Choix des risques  $\alpha$  et  $\beta$

Il s'agit de déterminer respectivement les probabilités de déclarer efficace une molécule dont le taux de réponse est égal à  $P_S$  et de ne pas détecter l'efficacité d'une molécule dont le taux de réponse est égal à  $P_N$ . Le meilleur choix serait de prendre  $\alpha = 0,05$  et  $\beta = 0,05$  mais il entraînerait l'inclusion d'un nombre élevé de patients. Si l'on choisit 2 valeurs différentes pour  $\alpha$  et  $\beta$ , on privilégie ainsi un bon compromis entre le nombre de sujets nécessaires pour conclure et une valeur admissible du risque  $\alpha$  (exemple :  $\alpha = 0,05$  et  $\beta = 0,10$ ).

- Choix de  $P_S$

Il s'agit de déterminer le taux de réponse maximum pour lequel on considère qu'il n'est pas nécessaire de poursuivre l'évaluation du produit en phase *III*.

- Choix de  $P_N$

Il s'agit de déterminer le bénéfice minimum cliniquement intéressant par rapport à  $P_N$ ,

c'est-à-dire le taux de réponse pour lequel les investigateurs considèrent qu'il est absolument indispensable de poursuivre les études de phase *III*.

### 1.3.3 Détermination des frontières de la région de continuation

La région de continuation du test triangulaire est déterminée par l'axe des ordonnées et 2 droites sécantes qui constituent les frontières supérieure avec la région de rejet de  $H_0$  et inférieure avec la région de non rejet de  $H_0$ . L'axe des ordonnées, statistique  $Z$ , mesure la différence entre les 2 groupes. L'axe des abscisses, statistique  $V$ , représente la quantité d'information.

L'équation de la frontière supérieure s'écrit :  $Z = a + \mu V$

L'équation de la frontière inférieure s'écrit :  $Z = -a + \lambda V$

$a, -a$  ; ordonnée à l'origine,  $\mu$  et  $\lambda$  : les pentes.

L'essai triangulaire est l'une de beaucoup de conceptions d'essai séquentielles possibles ; mais l'essai triangulaire à certaines caractéristiques très attrayantes. Si la différence de traitement est grande, elle mènera à un chemin en pente rapide croissant témoin, et par conséquent à une petite épreuve parce que la frontière à  $Z = a + \mu V$  est atteinte rapidement. S'il n'y a aucune différence n'entre le traitement, le chemin témoin se déplacera horizontalement et croquera  $Z = -a + \lambda V$  la frontière rapidement qui mène également à une petite épreuve. Si la différence de traitement est négative,  $Z = -a + \lambda V$  la frontière sera croisée encore plus vite.

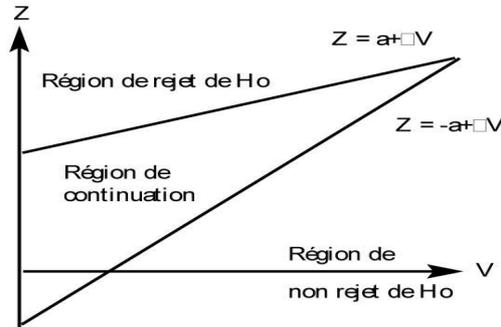


Figure 1.2 : Frontières du Test Triangulaire, en formulation unilatérale

Les valeurs de ces 3 paramètres dépendent des valeurs des risques  $\alpha$  et  $\beta$ , de la différence  $\theta_a$  mettre en évidence et de la fréquence des analyses.

Si  $\alpha = \beta$ : alors  $a = a' - 0.583\sqrt{I}$  ;  $a' = \frac{2}{\theta_a} \ln \frac{1}{2\alpha}$  et  $\lambda = \frac{3\theta_a}{4}$  et  $\mu = \frac{\theta_a}{4}$

Le terme  $0,583\sqrt{I}$  est une correction afin de tenir compte du caractère groupé de l'analyse des données.  $I$  représente l'accroissement de la quantité d'information entre 2 analyses et détermine ainsi la fréquence des analyses réalisées tous les  $n$  patients. Le calcul de  $I$  varie en fonction de la typologie du critère de jugement.

Critère	$I$	Légende
Binaire	$\frac{2n}{4} \bar{P}(1 - \bar{P})$	$\bar{P}$ : taux de succès moyennes ( $\frac{P_N + P_S}{2}$ ) $2n$ : fréquence des analyses
Quantitatif	$\frac{2n}{4\sigma^2}$	$\sigma^2$ : variance du critère de jugement commune aux 2 groupes.
Censuré	$\frac{d}{4}$	Analyse tous événement

La valeur de  $\theta_a$  se calcule également de façon différente selon la typologie du critère de jugement.

Critère	$\theta_a$	Légende
Binaire	$\ln \frac{P_N(1-P_S)}{P_S(1-P_N)}$	$P$ : proportion de succès.
Quantitatif	$\mu_N - \mu_S$	$\mu$ : moyenne.
Censuré	$\ln \frac{\lambda_N(t)}{\lambda_S(t)}$	$\lambda(t)$ : risque instantané.

L'indice  $N$  se réfère au nouveau traitement.

L'indice  $S$  se réfère au placebo.

Si les risques de 1<sup>ère</sup> espèce  $\alpha$  et de 2<sup>ème</sup> espèce  $\beta$  ont des valeurs différentes, on utilise une valeur corrigée de  $\theta_a$  :  $\theta'_a$

Si  $\alpha \neq \beta$  : alors

$$\theta'_a = \theta_a \frac{2\phi^{-1}(1 - \alpha)}{\phi^{-1}(1 - \alpha) + \phi^{-1}(1 - \beta)}$$

(  $\phi$  lit la table de la loi normale réduite)

Pour  $\alpha = 0.05$  et  $\beta = 0.10$

alors  $\phi^{-1}(1 - \alpha) = 1.6449$  et  $\phi^{-1}(1 - \beta) = 1.2816$  .

D'où :

$$\theta'_a = \theta_a \frac{2 \times 1.6449}{(1.6449 + 1.2816)} = \theta_a \times 1.1241$$

En situation bilatérale, la valeur  $\frac{\alpha}{2}$  doit être utilisée dans les calculs, (Si  $\alpha \neq \beta$  alors  $\theta'_a$  remplace  $\theta_a$  ).

### 1.3.4 Taille de l'échantillon

Dans les essais séquentiels par groupes, on ne peut établir à l'avance la taille exacte de l'échantillon parce que celle-ci dépend à la fois de l'effet du hasard, des règles d'interruption du traitement en vigueur et de la vraie différence de traitements. L'élaboration des règles d'interruption du traitement doit tenir compte de la répartition de l'échantillon, qui est exprimée habituellement dans la taille prévue et la taille maximum.

Lorsque le taux d'effets est moins élevé que prévu ou que la variabilité est plus grande que prévu, on peut utiliser méthodes pour recalculer la taille de l'échantillon sans dévoiler de données ni faire des comparaisons de traitements.

La quantité d'information nécessaire afin d'être certain de conclure est donnée par les formules suivantes :

En formulation unilatérale:

$$V = \frac{(C_\alpha + C_\beta)^2}{\theta_a^2} \quad \text{ou} \quad V = \frac{(C_\alpha + C_\beta)^2}{\theta'_a{}^2}$$

En formulation bilatérale:

$$V = \frac{(C_{\frac{\alpha}{2}} + C_\beta)^2}{\theta_a^2} \quad \text{ou} \quad V = \frac{(C_{\frac{\alpha}{2}} + C_\beta)^2}{\theta'_a{}^2}$$

telle que:

En situation bilatérale, la valeur  $\frac{\alpha}{2}$  doit être utilisée dans les calculs, (Si  $\alpha \neq \beta$  alors  $\theta'_a$  remplace  $\theta_a$  ).

Taille d'échantillon	$t$	Légende
t.e pour des comparaisons de proportion. (Binaire)	$t = \frac{4V}{\bar{P}(1-\bar{P})}$ sujets	$\bar{P}$ :taux de succès moyennes( $\frac{P_N+P_S}{2}$ )
t.e pour des comparaisons de moyenne. (Quantitatif)	$t = 4V$ sujets	
t.e pour des comparaisons d'événement. (Censuré)	$t = 4V$ événements	

### 1.3.5 Exemples de calcul des équations des frontières de la zone de continuation

En appliquant les formules précédentes :

#### Critère de jugement binaire

On cherche à mettre en évidence une amélioration du pourcentage de succès  $P$  de 60% à 80% ( $P_S = 0.60$  et  $P_N = 0.80$ ).

1<sup>ère</sup> hypothèse  $\alpha = 0,05$  (situation unilatérale),  $\beta = 0,05$ ,  $n = 10$  (analyse tous les 20 sujets)

En appliquant les formules précédentes :

$$\begin{aligned}\theta_a &= \ln \frac{P_N(1 - P_S)}{P_S(1 - P_N)} = \ln \frac{0.80(1 - 0.60)}{0.60(1 - 0.80)} = 0.981 \\ a' &= \frac{2}{\theta_a} \ln \frac{1}{2\alpha} = \frac{2}{0.981} \ln \frac{1}{0.10} = 4.694 \\ a &= a' - 0.583\sqrt{I} \\ I &= \frac{2n}{4} \bar{P}(1 - \bar{P}) = \frac{20}{4}(0.70 \times 0.30) = 1.05 \\ a &= 4.694 - 0.583\sqrt{I} = 4.097 \\ \lambda &= \frac{3\theta_a}{4} = 0.736 \\ \mu &= \frac{\theta_a}{4} = 0.245\end{aligned}$$

D'où les équations :

$$Z = 4.097 + 0.245V$$

$$Z = -4.097 + 0.736V$$

**2<sup>ème</sup> hypothèse**  $\alpha = 0,05$  (situation unilatérale),  $\beta = 0,10$ ,  $n = 10$  (analyse tous les 20 sujets)

Dans la mesure où  $\alpha$  et  $\beta$  ont des valeurs différentes, on remplace  $\theta_a$  par  $\theta'_a$  dans le calcul des paramètres.

$$\begin{aligned}\theta'_a &= \theta_a \frac{2\phi^{-1}(1 - \alpha)}{\phi^{-1}(1 - \alpha) + \phi^{-1}(1 - \beta)} \\ &= \theta_a \frac{2 \times 1.645}{1.645 + 1.282} \\ &= \theta_a \times 1.124 = 0.981 \times 1.124 = 1.103\end{aligned}$$

Ce qui implique :

$$a' = 4.177 \quad a = 3.580$$

$$\lambda = 0.827 \quad \mu = 0.276$$

D'où les frontières suivantes :

$$Z = 3.580 + 0.276V$$

$$Z = -3.580 + 0.827V$$

### Critère de jugement quantitatif

On cherche à mettre en évidence une augmentation de 1 unité de la moyenne ( $\mu_N - \mu_S = 1$ )

1<sup>ère</sup> hypothèse  $\alpha = 0,05$  (situation unilatérale),  $\beta = 0,05$ ,  $n = 10$  (analyse tous les 20 sujets)  $\sigma^2 = 2$ .

En appliquant les formules précédentes :

$$\theta_a = \mu_N - \mu_S = 1$$

$$I = \frac{2n}{4\sigma^2} = \frac{20}{8} = 2.5$$

$$a' = \frac{2}{\theta_a} \ln \frac{1}{2\alpha} = 2 \ln \frac{1}{0.10} = 4.605$$

$$a = a' - 0.583\sqrt{I} = 4.605 - 0.583\sqrt{2.5} = 3.683$$

$$\lambda = \frac{3\theta_a}{4} = 0.750$$

$$\mu = \frac{\theta_a}{4} = 0.250$$

D'où :

$$Z = 3.683 + 0.250V$$

$$Z = -3.683 + 0.750V$$

2<sup>ème</sup> hypothèse  $\alpha = 0,05$  (situation unilatérale),  $\beta = 0,10$ ,

On remplace dans les formules  $\theta_a$  par  $\theta'_a$  :

$$\begin{aligned} \theta'_a &= \theta_a \frac{2\phi^{-1}(1-\alpha)}{\phi^{-1}(1-\alpha) + \phi^{-1}(1-\beta)} \\ &= \theta_a \frac{2 \times 1.645}{(1.645 + 1.282)} \\ &= \theta_a \times 1.124 = 1 \times 1.124 = 1.124 \end{aligned}$$

Ce qui implique:

$$a' = 4.097 \quad a = 3.175$$

$$\lambda = 0.843 \quad \mu = 0.281$$

D'où les frontières suivantes :

$$Z = 3.175 + 0.281V$$

$$Z = -3.175 + 0.843V$$

### Critère de jugement censuré

On cherche à mettre en évidence une diminution par 1.5 du risque de survenue de l'événement.

1<sup>ère</sup> hypothèse  $\alpha = 0,05$  (situation unilatérale),  $\beta = 0,05$ ,  $n = 10$  (analyse tous les 20 événements ( $d = 20$ ))

En appliquant les formules précédentes :

$$\theta_a = \ln \frac{\lambda_N(t)}{\lambda_S(t)} = \ln 1.5 = 0.405$$

$$I = \frac{d}{4} = \frac{20}{4} = 5$$

$$a' = \frac{2}{\theta_a} \ln \frac{1}{2\alpha} = \frac{2}{0.405} \times 2.303 = 11.373$$

$$a = a' - 0.583\sqrt{I} = 11.373 - 1.304 = 10.069$$

$$\lambda = \frac{3\theta_a}{4} = \frac{3 \times 0.405}{4} = 0.304$$

$$\mu = \frac{\theta_a}{4} = \frac{0.405}{4} = 0.101$$

D'où les équations :

$$Z = 10.069 + 0.101V$$

$$Z = -10.069 + 0.304V$$

2<sup>ème</sup> hypothèse  $\alpha = 0,05$  (situation unilatérale),  $\beta = 0,10$ , (analyse tous les 20 événements)

Dans la mesure où  $\alpha$  et  $\beta$  ont des valeurs différentes, on remplace  $\theta_a$  par  $\theta'_a$  dans le calcul des paramètres.

$$\begin{aligned}\theta'_a &= \theta_a \frac{2\phi^{-1}(1-\alpha)}{\phi^{-1}(1-\alpha) + \phi^{-1}(1-\beta)} \\ &= \theta_a \frac{2 \times 1.645}{1.645 + 1.282} \\ &= \theta_a \times 1.124 = 0.405 \times 1.124 = 0.456\end{aligned}$$

Ce qui implique :

$$\begin{aligned}a' &= 10.105 & a &= 8.801 \\ \lambda &= 0.342 & \mu &= 0.114\end{aligned}$$

D'où les frontières suivantes :

$$\begin{aligned}Z &= 8.801 + 0.114V \\ Z &= -8.801 + 0.342V\end{aligned}$$

### 1.3.6 Conclusion

Le Test Triangulaire, qui appartient à la catégorie des méthodes séquentielles groupées, permet de réaliser des analyses répétées au cours du temps et de décider l'arrêt de l'essai dès que les données recueillies sont suffisantes pour conclure.

Grâce à sa région de continuation fermée, le nombre d'analyses à effectuer avec le Test Triangulaire est limité, ce qui lui donne l'avantage sur le Test Séquentiel du Rapport des Probabilités.

En outre, le Test Triangulaire est facile à mettre en œuvre, les équations des frontières aisément calculables ainsi que les valeurs de  $Z$  et  $V$  déterminées à chaque analyse. Il peut aussi bien s'appliquer aux critères binaires ou quantitatifs qu'aux données censurées. De plus,

il permet une réduction de l'ordre de 30 à 50% du nombre de sujets à inclure par rapport aux essais cliniques se déroulant en une seule étape. Enfin et surtout, le Test Triangulaire permet d'apporter une solution aux problèmes éthiques soulevés par les essais de trop longue durée.

## Chapitre 2

# Le modèle “Tout ou Rien” : La règle “Play-The-Winner” et ses variantes

### 2.1 Introduction

Nous nous placerons dans le cadre général d’une expérimentation destinée à comparer des traitements dans lesquels les sujets arrivent séquentiellement et sont traités dès leur inclusion. Nous considérerons la situation où l’efficacité des traitements est appréciée par un critère dichotomique, la réponse étant typiquement le succès ou l’échec du traitement.

La règle expérimentale communément utilisée est d’attribuer les traitements de manière aléatoire, équiprobable, aux sujets.

L’objectif est de réduire le plus possible les biais expérimentaux, tout en attribuant à chacun des traitements le même nombre de fois pour maximiser la précision de l’inférence.

La règle, adaptative, visent à attribuer à plus de sujets le traitement le plus efficace. Le principe général des plans adaptatifs est d’attribuer les traitements aux patients de façon

séquentielle, en fonction des observations précédentes.

En modifiant les probabilités d'attribution des traitements, l'objectif est de réduire le nombre de patients recevant le traitement le moins efficace et d'augmenter au contraire le nombre de patients recevant le traitement le plus efficace.

Différentes procédures adaptatives ont été proposées, le plus souvent dans le cadre de la détermination de la dose, c'est-à-dire de la détermination de la quantité optimale de médicament à donner à un patient. Ici nous nous placerons dans le cadre plus général de la comparaison de différents traitements, sans supposer une structure particulière de ceux-ci, mais en nous limitant à la situation où chaque patient ne reçoit qu'un seul traitement.

- La procédure la plus simple consiste à procéder en deux phases.

1<sup>ère</sup> Phase : les traitements sont attribués selon la procédure classique d'équirépartition aléatoire.

2<sup>ème</sup> Phase : les traitements sont attribués selon de proportions dépendant des résultats de la première phase, un traitement pouvant éventuellement être éliminé. L'inconvénient de cette procédure est qu'il faut inclure suffisamment de patients dans la première phase pour pouvoir estimer les probabilités de succès des différents traitements, ce qui retarde le processus d'adaptation, lequel est de toute façon minimal.

Il est bien entendu possible d'augmenter le nombre de phases, et donc de réduire le nombre de patients dans chaque phase. Il est nécessaire d'effectuer une analyse statistique à l'issue de chaque phase et de définir une règle d'attribution des traitements.

- La méthode "up-and-down" consiste à l'origine à attribuer au nouveau patient la dose immédiatement supérieure à celle administrée au patient précédent en cas de succès et la dose immédiatement inférieure en cas d'échec.

Différentes généralisations ont été proposées, comme par exemple d'introduire la possibilité de répéter la même dose ou encore de faire dépendre l'attribution des deux dernières doses utilisées.

– La méthode "de réévaluation continue" pour la détermination de dose a été initialement proposée par O' Quigley, Pepe et Fisher (1990).

Elle peut être considérée comme un cas limite de la première procédure, où il n'y a qu'un seul patient par phase. Elle peut également apparaître comme une amélioration de la méthode up-and-down pour permettre une utilisation plus efficace de l'information recueillie.

Elle suppose que la relation entre la dose et les probabilités de réponse suit une courbe spécifiée, par exemple logistique ou puissance. Dès que la réponse d'un patient est connue, on réévalue cette courbe en mettant à jour l'estimation des paramètres par une procédure statistique, à l'origine bayésienne ou basée sur la vraisemblance (O' Quigley et Shen, 1996). Il faut également une règle d'attribution pour choisir la dose affectée au sujet suivant. Différentes variantes et extensions ont été proposées. Quelques autres références pertinentes sont : O'Quigley et Chevret (1991) ; Faries (1994) ; Goodman et al (1995) ; Korn et al (1995) ; Shen et O'Quigley (1996) ; Gasparini et Eisele (2000) ; O'Quigley (2002).

– La règle "Play-The-Winner" a été introduite par Zelen (1969) et ensuite étendue par Wei et Durham (1978). Conçue à l'origine pour la comparaison de deux traitements, cette méthode repose sur un processus d'adaptation "en tout ou rien" : si le sujet  $n - 1$  a reçu le traitement  $t$ , et si la réponse est un succès on attribue au sujet  $n$  le même traitement  $t$  ; si au contraire l'issue est un échec, on attribue au sujet  $n$  l'autre traitement. Par la suite différents plans ont été proposés pour répondre à des objectifs plus généraux. Il s'agit notamment de pouvoir prendre en compte le cas de réponses différées et/ou d'étendre la méthode à plus de deux traitements.

Ces plans sont généralement présentés comme une règle "play-the-winner randomisée", ou comme un extension de cette dernière. Nous verrons que cette appellation est néanmoins trompeuse, car toutes ces règles modifient en fait fondamentalement le principe d'origine en remplaçant le processus d'adaptation "en tout ou rien" par un processus d'adaptation "linéaire". On pourrait penser qu'une règle "moins d'eterministe" est supérieure en pratique,

mais nous verrons qu’il n’en est en fait rien. Bai, Hu et Shen, L (2002) proposent une classe générale de plans séquentiels, dont ils étudient les propriétés asymptotiques (voir aussi Bai, Hu et Rosenberger (2002)). Cependant un examen approfondi des illustrations numériques qu’ils donnent pour “démontrer la performance de leur nouveau plan” conduit à s’interroger sur la valeur réelle de leurs résultats asymptotiques pour des échantillons de taille limitée, même avec des réponses immédiates. Ainsi, par exemple, si l’on considère trois traitements avec les probabilités de succès respectives 0.50, 0.80 et 0.90, pour “le meilleur plan” des auteurs les proportions d’attribution correspondantes, avec un échantillon de 100 sujets sont en moyenne 0.164, 0.354 et 0.482 et sont très éloignées des valeurs asymptotiques 0.089, 0.295 et 0.616.

Même avec 10000 patients on obtient 0.099, 0.325 et 0.576, ce qui reste en deçà de que l’on pourrait légitimement espérer.

Cela nous a amené à envisager d’autres plans. Un autre type de modélisation conduit, d’une part à une paramétrisation différente qui permet d’améliorer en partie les modèles proposés par Bai, et d’autre part à envisager une nouvelle classe de plans qui généralisent directement la règle play-the-winner et apparaissent préférables.

### 2.1.1 Deux exemples d’application d’extensions de la règle Play-The-Winner

Il existe peu d’exemples dans la littérature d’application de la règle Play-The-Winner ou de ses variantes. On peut citer les deux exemples suivants (d’après Rosenberger, 1999).

#### **Exemple 1 : L’essai “ECMO” (The extracorporeal membrane oxygenation)**

Le premier exemple est un essai clinique sur l’utilisation de l’oxygénation de la membrane extra-corporelle (*ECMO*) (*L’ECMO* : est un cœur-poumon artificiel qui recycle le sang par le biais d’une membrane exposée à une forte concentration d’oxygène) pour traiter les

nouveau-nés souffrant d’hypertension pulmonaire persistante. Des essais précédents ont démontré que le taux de succès de l’*ECMO* était de l’ordre de 56%. Dans le cadre de l’essai, elle a été comparée à une ventilation mécanique conventionnelle, dont le taux de succès était de l’ordre de 20%.

La réponse d’un bébé (guérison du poumon ou mort du nourrisson), disponible peu de jours après l’inclusion, était connue avant l’arrivée du nouveau-né suivant. C’est pourquoi une extension de la règle Play-The-Winner, dite randomisée a été utilisée.

Le premier bébé a été assigné au traitement *ECMO* et a recouvré l’utilisation de son poumon. Le deuxième a reçu le traitement conventionnel et n’a pas survécu. Les 10 sujets suivants ont reçu le traitement *ECMO* avec succès. Il a alors été décidé, à l’aide de procédures basées sur la théorie des rangs, d’arrêter l’essai, en concluant à l’efficacité de l’*ECMO*. Cependant, cet essai semble peu concluant du fait du faible nombre de sujets inclus ( $n = 12$ ) et de l’inclusion d’un seul sujet dans le groupe contrôle.

### **Exemple 2 : l’essai fluoxétine (Eli Lilly, 1994)**

Il s’agit ici d’un essai testant l’efficacité de la fluoxétine (Nom générique du *PROZAC*, la fluoxétine est utilisée pour traiter la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs, certains troubles alimentaires...) contre le placebo dans le traitement de la dépression.

Le sommeil *REM* (Rapid Eye Movement) est une phase de sommeil durant laquelle les yeux d’une personne bougent rapidement sous les paupières. La latence *REM* (*REM* latency ou *REML*), temps qu’il faut pour observer le début du sommeil *REM*, peut être affectée par des troubles du sommeil.

Les anti-dépresseurs sont connus pour améliorer la qualité et la durée du sommeil, c’est pourquoi une stratification sur la latence est effectuée : on distingue 2 groupes selon que les sujets aient une *REML* normale ou réduite.

Les traitements (fluoxétine ou placebo) ont été attribués aux six premiers sujets à l’intérieur

de chaque strate au moyen d’une procédure de randomisation équilibrée par blocs. Pour les sujets suivants, l’attribution a été effectuée avec la règle Play-The-Winner randomisée (en considérant des urnes séparées dans chacune des 2 strates *REML*, contenant chacune au départ une boule “fluoxétine” et une boule “placebo”).

Le total des 17 premiers items de l’échelle de dépression d’Hamilton (*HAMD*) (L’échelle *HAMD* peut prendre des valeurs entières de 0 à 52, des valeurs importantes indiquant une dépression sévère) était considéré comme le critère principal pour évaluer la dépression. Une réponse était positive si on observait une réduction au moins de moitié du score obtenu au cours de 2 visites consécutives, après 3 semaines de thérapie minimum.

L’essai n’a pas permis de démontrer une différence significative entre les deux traitements dans chaque strate. De plus, les résultats obtenus avec la règle Play-The-Winner randomisée étaient très proches de ceux obtenus par une randomisation équilibrée.

Nous présentons maintenant le cadre général que nous utiliserons pour la modélisation.

### 2.1.2 Modélisation

Les différentes méthodes proposées sont traditionnellement modélisées comme des modèles d’urne de Freedman (1965). Le principe est le suivant. On considère une urne avec  $K$  types de boules représentant les  $K$  traitements. Au départ l’urne contient respectivement  $(Y_0^1, \dots, Y_0^K)$  boules de chacun des types, où  $Y_0^1, \dots, Y_0^K \in \mathbb{R}_+$ .

Quand un nouveau sujet  $n$  est inclus, on tire une boule, qui contient alors  $(Y_{n-1}^1, \dots, Y_{n-1}^K)$  boules, et on attribue à ce sujet le traitement correspondant. Quand la réponse du traitement est connue, on ajoute des boules en fonction de la réponse observée. Par exemple, pour deux traitements, si le traitement  $t$  a été attribué on ajoute  $u + v$  boules de la manière suivante: en cas de succès on ajoute  $u$  boules du type  $t$  et  $v$  boules de l’autre type, et en cas d’échec  $v$  boules du type  $t$  et  $u$  boules de l’autre type (on prend le plus souvent  $u = 1$  et  $v = 0$ ). La nouvelle composition de l’urne sera alors  $(Y_n^1, \dots, Y_n^K)$ , avec  $\sum_{k=1}^K Y_k = n(u + v)$  (le nombre de

boules dans l'urne à l'étape  $n$  est le même, quels que soient les événements passés). Différentes généralisations peuvent être envisagées; en particulier les "nombres de boules" peuvent ne pas être des entiers.

On peut donner une autre modélisation, comme un modèle d'adaptation à états. Pour chaque sujet  $n$ , on a deux événements observables, le traitement  $t_n$  qui lui est attribué et l'issue correspondante  $r_n$ . L'état de l'expérimentateur est représenté par un vecteur  $z_n = (z_n^1, \dots, z_n^K)$  avec  $0 \leq z_n^k \leq 1$  et  $\sum_{k=1}^K z_n^k = 1$ . Pour simplifier l'exposé, on se limitera d'abord à la situation la plus simple, avec  $K = 2$  traitements, et des réponses immédiates (l'issue  $r_{n-1}$  est connue au moment de l'attribution du traitement  $t_n$ ).

### 2.1.3 La formulation du modèle d'urne

Étant donné  $T = \{t^1, t^2, \dots, t^K\}$  un ensemble de  $K$ -traitements on considère une urne statistique où on place des boules de type " $t^1$ ", " $t^2$ ",  $\dots$ , " $t^K$ " associées aux  $K$ -traitements  $t^1, t^2, \dots, t^K$ .

### 2.1.4 Axiome de répartition

Pour le  $n^e$  sujet, on choisit au hasard une boule dans l'urne. Ce sujet reçoit le traitement  $t$  associé à la boule.

Après l'observation de la réponse, on modifie l'état de l'urne selon la réponse observée en fonction de la règle utilisée. Pour la règle Play-The-Winner, si le traitement  $t$  a conduit à un succès, on ajoute une boule de type " $t$ " dans l'urne ; sinon, on ajoute une boule de type " $t'$ " associée à l'autre traitement.

Dans le cas où l'urne devient vide, l'attribution du traitement se fait avec la probabilité  $\frac{1}{K}$  Ou avec une probabilité donnée.

### 2.1.5 Les propriétés de la composition de l'urne

les ensembles

$T = \{t^1, t^2, \dots, t^K\}$ : l'ensemble des  $K$ -traitements.

$Y = \mathbb{N} \times \mathbb{N} \times \dots \times \mathbb{N}$ : l'ensemble des états de l'urne.

$R = \{0, 1\}$ : l'ensemble des réponses.

les éléments

$Y_{n-1} = (Y_{n-1}^1, Y_{n-1}^2, \dots, Y_{n-1}^K)$ : la composition de l'urne (nombre de boules de types respectifs " $t_1$ ", ..., " $t_K$ ") avant l'inclusion du  $n^e$  sujet, ( $Y_n \in Y$ ).

$t_n$ : le traitement attribué au  $n^e$  sujet,  $t_n \in T$ .

$r_n$ : la réponse du traitement au  $n^e$  essai,  $r_n \in R$ . et

$$r_n = \begin{cases} 1 & \text{si } t_n \text{ a conduit à un succès.} \\ 0 & \text{si } t_n \text{ a conduit à un échec.} \end{cases}$$

les axiomes

La probabilité de choisir un traitement  $t_n$  ne dépend que de l'état  $Y_n$  de l'urne, c'est-à-dire que la probabilité de passage de  $Y$  dans  $T$  est telle que :

$$P(t_n = t | Y_{n-1}) = \frac{Y_{n-1}^t}{\sum_{k=1}^K Y_{n-1}^k}$$

La probabilité de la réponse  $r_n$  ne dépend que du traitement donné  $t_n$ . Notons  $\varphi_t$  la probabilité de succès du traitement  $t$ , on a alors :

$$P(r_n = 1 | t_n = t) = \varphi_t$$

L'état  $Y_n$  de l'urne à l'essai  $n$  dépend de l'état  $Y_{n-1}$  à l'essai  $n - 1$ , du traitement donné  $t_n$  et de la réponse observée  $r_n$ .

### 2.1.6 La formulation du modèle à états

Nous introduirons maintenant une modélisation un peu différente, le modèle à états.

Tout en fournissant des modèles équivalents, celle-ci permettra une comparaison plus facile des différents modèles, tout en en suggérant des extensions nouvelles.

Étant donné  $T = \{t^1, t^2, \dots, t^K\}$ : un ensemble des traitements

#### Les éléments

$s_n$ : la “situation” c'est-à-dire l'entrée du  $n^e$  sujet dans l'essai.

$Z_{n-1} = (z_{n-1}^1, z_{n-1}^2, \dots, z_{n-1}^K)$ , où la composante  $z_{n-1}^K$  est associée au traitement  $t$  l'état de l'expérimentateur avant l'inclusion du  $n^e$  sujet.

On supposera dans la suite  $(z_{n-1}^t), \forall t \in T, z_{n-1}^t \in [0, 1]$  et  $\sum z_{n-1}^t = 1$  alors :

$$z_n^t = \frac{Y_{n-1}^t}{\sum_{k=1}^K Y_{n-1}^k}$$

$t_n$ : le traitement attribué au  $n^e$  sujet,  $t_n \in T$ .

$r_n$ : l'issue du traitement c'est-à-dire la réponse du traitement au  $n^e$  essai,  $r_n \in \{0, 1\}$

et

$$r_n = \begin{cases} 1 & \text{si le traitement } t_n \text{ à conduit à un succès.} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Étant donné un état initial  $Z_0 = (z_0^1, z_0^2, \dots, z_0^K)$ .

$P_{n-1}$ : Le passé à l'issue de l'étape  $n - 1$  définit par:

$$P_{n-1} = Z_0, Z_1, \dots, Z_{n-1}, t_1, \dots, t_{n-1}, r_1, \dots, r_{n-1}, s_{n-1}, \dots, s_{n-1}$$

**Les axiomes**

**Axiome de “situation”** L’entrée d’un nouveau sujet dans l’essai ne dépend pas du passé, c’est-à-dire

$$P(s_n = s | P_{n-1}) = P(s_n = s)$$

**Axiome du “choix” du traitement** La probabilité de choisir un traitement  $t_n$  ne dépend que de l’état  $Z_{n-1}$ . Plus précisément la probabilité de passage de  $Z$  dans  $T$  est telle que :

$$P(t_n = t | s_n, t_n, r_n, Z_{n-1}, P_{n-1}) = P(t_n = t | Z_{n-1} = z_{n-1}^t) = z_{n-1}^t$$

**Axiome d’ “issue”** La probabilité de la réponse  $r_n$  ne dépend que du traitement donné  $t_n$ . Notons  $\varphi_t$  la probabilité de succès du traitement  $t$ , on a alors :

$$P(r_n = r | s_n, t_n, P_{n-1}) = P(r_n = 1 | t_n = t) = \varphi_t$$

**Axiome d’adaptation** L’état  $Z_n$  à l’essai  $n$  ne dépend du passé que par l’intermédiaire de l’état  $Z_{n-1}$  à l’essai  $(n - 1)$ , du traitement donné  $t_n$  et de la réponse observée  $r_n$ .

$$P(Z_n = Z^t | s_n, t_n, r_n, P_{n-1}) = P(Z_n = Z^t | Z_{n-1}, t_n = t, r_n)$$

Cette nouvelle modélisation conduit à une paramétrisation différente qui permettra d’améliorer le processus d’adaptation en envisageant une nouvelle classe de plans qui généralisera directement la règle Play-The-Winner.

## 2.2 La modèle «Tout ou Rien»: La règle «Play –The – Winner» et ses variantes pour les essais avec deux traitements

### 2.2.1 Introduction

Zelen a introduit en 1969 la règle “Play the Winner” (*PTW*), pour les essais thérapeutiques comparant l’efficacité de deux traitements  $t^1$  et  $t^2$ . Cette méthode consiste à attribuer au nouveau sujet le traitement qui a conduit à un succès pour le sujet précédent et l’autre traitement en cas d’échec.

En adoptant le modèle d’urne, la règle *PTW*, qui repose sur le principe d’un processus d’adaptation “en tout ou rien”, peut être décrite comme suit.

On dispose d’une urne initialement vide mais dans laquelle on ajoute des boules au fur et à mesure de l’avancement de l’essai. Après chaque réponse observée, on ajoute une boule de type correspondant au traitement  $t$  si c’est un succès, et sinon une boule de type correspondant à l’autre traitement.

Si l’urne est vide, lorsqu’un sujet entre dans l’essai, alors l’attribution se fait à l’aide d’une randomisation sujet par sujet dite “non *PTW*” : on choisit le traitement  $t$  avec une probabilité donnée généralement égale à  $\frac{1}{2}$ . Sinon on effectue un tirage aléatoire sans remise d’une boule dans l’urne et le sujet reçoit le traitement correspondant au type de la boule tirée.

En pratique, le temps nécessaire pour observer une réponse peut être plus important que le délai séparant les inclusions des sujets.

Ainsi, l’urne peut rester vide pendant un certain temps ce qui implique que la plupart des attributions se font alors d’une façon “non *PTW*”.

La règle génère dans ce cas 2 groupes de traitements de taille sensiblement identiques : elle perd alors de son intérêt puisqu’elle a pour objectif d’attribuer au plus grand nombre de sujets le traitement le plus bénéfique.

Dans le cas où les réponses sont immédiates, la règle *PTW* spécifie que tant qu’un traitement conduit à un succès, on continue à l’attribuer aux sujets. Zelen a appelé ce cas particulier de la règle *PTW* la règle “Play-the-Winner” modifiée (*PTWM*).

### 2.2.2 La règle “Play-The-Winner” modifiée

#### Description de la règle

La règle *PTWM* peut être modélisée comme suit : Le premier sujet reçoit un des deux traitements  $t$  avec une probabilité  $\frac{1}{2}$  (attribution “non *PTW*” définie précédemment). On observe sa réponse au traitement  $t$ . Le deuxième sujet est ensuite inclus dans l’essai et son traitement lui est alloué selon la réponse du premier sujet :

- Si on a observé un succès pour avec le traitement  $t^1$  (respectivement  $t^2$ ), le deuxième sujet reçoit le traitement  $t^1$ (respectivement  $t^2$ ).
- Si on a observé un échec pour avec le traitement  $t^1$  (respectivement  $t^2$ ), le deuxième sujet reçoit le traitement  $t^2$  (respectivement  $t^1$ ).

Le processus est répété pour les sujets suivants.

Alors, on peut schématiser l’attribution des traitements comme suit (1 pour succès, 0 pour échec) :

Numéro de sujet	1	2	3	4	5	6	...
Traitement $t^1$	0				0		
Traitement $t^2$		1	1	0		0	

#### Modélisation comme modèle à états

La probabilité d’attribuer le traitement  $t$  est :

$$P(t_n = t | z_{n-1} = z_{n-1}^t) = z_{n-1}^t$$

Le modèle d’urne décrit précédemment correspond aux probabilités de transition de l’état

$z_{n-1}$  à un autre état  $z_n$  suivantes :

$t_n$	$r_n$	$z_n^t$
$t^1$	1	$z_n^1 = 1$
$t^1$	0	$z_n^1 = 0$
$t^2$	1	$z_n^2 = 0$
$t^2$	0	$z_n^2 = 1$

La suite de variables  $(t_n)$  est une chaîne de Markov homogène : le fait d'attribuer un traitement à un nouveau sujet  $n$  ne dépend que du présent  $n - 1$ . L'ensemble des états de la chaîne  $(t_n)$  a deux éléments :  $T = \{t^1, t^2\}$

Est appelée matrice dynamique déterminé quand la nombre de transition est assez grand.

La matrice  $M$  des probabilités de transition de l'état  $t_{n-1}$  à l'état  $t_n$  est :

$$M = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} \varphi_1 & 1 - \varphi_1 \\ 1 - \varphi_2 & \varphi_2 \end{pmatrix}$$

$$\text{et } \varphi_1 = P(t|t_1 = 1)$$

On montre que le processus d'adaptation par la règle "PTWM" converge.

La matrice  $M$  peut s'écrire sous la forme :  $M = PM'P^{-1}$

Où :

$$P = \begin{pmatrix} 1 & \varphi_1 - 1 \\ 1 & 1 - \varphi_1 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad M' = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \varphi_1 + \varphi_2 - 1 \end{pmatrix}$$

On alors :  $M^n = PM'^n P^{-1}$

D'où

$$M^n = \frac{1}{\varphi_1 + \varphi_2 - 1} \begin{pmatrix} (1 - \varphi_2) + (1 - \varphi_1)(\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n & (1 - \varphi_1)[1 - (\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n] \\ (1 - \varphi_2)[1 - (\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n] & (1 - \varphi_1) + (1 - \varphi_2)(\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n \end{pmatrix}$$

D'après le théorème ergodique de Markov, il existe une matrice de transition dont les lignes sont identiques et représentent la loi invariante  $\mu$  par  $M$ , et telle que :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} M^n = M^* = \frac{1}{\varphi_1 + \varphi_2 - 1} \begin{pmatrix} 1 - \varphi_2 & 1 - \varphi_1 \\ 1 - \varphi_2 & 1 - \varphi_1 \end{pmatrix}$$

Ainsi, on obtient comme loi invariante le vecteur :

$$\mu = \left( \frac{1 - \varphi_2}{\varphi_1 + \varphi_2 - 1} \quad \frac{1 - \varphi_1}{\varphi_1 + \varphi_2 - 1} \right)$$

Donc le processus d'attribution par la règle *PTWM* converge vers la limite :

$$\bar{Z}_n^1 = E[z_n^1] \rightarrow \frac{1 - \varphi_2}{\varphi_1 + \varphi_2 - 1}$$

### Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement

Considérons l'espérance du nombre de sujets ayant reçu le traitement  $t^1$ .

Le nombre de sujets traités par le traitement  $t^1$  après  $n$  attributions est

$$T_n^1 = \sum_{k=1}^n 1_{t_k=t^1}$$

$$1_{t_k=t^1} = \begin{cases} 1 & \text{si } t_k = t^1 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

$$\text{et } E(1_{t_k=t^1}) = P(t_k = t^1) = E[Z_k^1]$$

D'après la loi forte des grands nombres, l'espérance du nombre de sujets traités par  $t^1$  vaut approximativement :

$$E(T_n^1) = E\left(\sum_{k=1}^n 1_{t_k=t^1}\right) = \sum_{k=1}^n E(1_{t_k=t^1}) = nE(Z_k^1)$$

D'où l'espérance de nombre de succès :

$$\varphi_1 E(T_n^1) + \varphi_2 E(T_n^2) \simeq n \frac{\varphi_1(1 - \varphi_2) + \varphi_2(1 - \varphi_1)}{\varphi_1 + \varphi_2 - 1}$$

### 2.2.3 La règle "Play The Winner" randomisée (PTWR)

#### Description de la règle

La règle "Play The Winner" randomisée (PTWR) a été introduite par Wei et Durham en 1978, comme une extension de la règle "Play The Winner" de Zelen. Ils ont modifié le modèle pour prendre explicitement en compte les réponses différées. Toujours pour deux traitements  $t^1$  et  $t^2$ , on considère une urne statistique qui contient initialement  $Y_0^1$  boules de type " $t^1$ " correspondant au traitement  $t^1$  et  $Y_0^2$  boules de type " $t^2$ " correspondant au traitement  $t^2$ . Quand un sujet entre dans l'essai, on procède à un tirage aléatoire avec remise d'une boule, et ce sujet reçoit le traitement correspondant à la boule tirée. Dès que la réponse d'un sujet est observée, on ajoute  $u + v$  boules dans l'urne ( $u \geq v \geq 0$ ) de façon à accorder plus de poids au traitement qui génère un succès :

- on ajoute  $u$  boules de type " $t^1$ " et  $v$  boules de type " $t^2$ " quand on observe un succès au traitement  $t^1$  ou un échec au traitement  $t^2$ .

- on ajoute  $u$  boules de type " $t^2$ " et  $v$  boules de type " $t^1$ " quand on observe un succès au traitement  $t^2$  ou un échec au traitement  $t^1$ .

Cette règle permet de traiter le cas des réponses différées : l'urne est mise à jour dès qu'une réponse est observée.

#### Modélisation comme modèle à état

Nous noterons cette règle par  $PTWR(n_0, u, v)$  avec  $n_0 = Y_0^1 + Y_0^2$ . Reprenons les notations précédentes pour le modèle à état. Le modèle d'urne décrit précédemment correspond aux probabilités de transition de l'état  $z_{n-1}$  à l'état  $z_n$  suivantes :

$t_n$	$r_n$	$z_n^t$
$t^1$	1	$z_n^1 = \frac{n_0 + (n-1)(v+u)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^1 + \frac{u}{n_0 + n(u+v)}$
<b>Modèle I</b> $t^1$	0	$z_n^1 = \frac{n_0 + (n-1)(v+u)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^1 + \frac{v}{n_0 + n(u+v)}$
$t^2$	1	$z_n^1 = \frac{n_0 + (n-1)(v+u)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^1 + \frac{v}{n_0 + n(u+v)}$
$t^2$	0	$z_n^1 = \frac{n_0 + (n-1)(v+u)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^1 + \frac{u}{n_0 + n(u+v)}$

On remarquera qu’à la composition initiale de l’urne  $(Y_0^1, Y_0^2)$ , correspondent ici deux paramètres aux statuts distincts, d’une part l’état initial  $z_0^1$  et d’autre part un paramètre  $n_0$  qui intervient dans la modification de l’état et qui est égal à  $Y_0^1 + Y_0^2$ . Par conséquent, avec cette nouvelle formulation, on peut parfaitement prendre  $n_0 = 0$ , de sorte que l’état initial n’influence que l’attribution du traitement du premier sujet, mais n’intervienne pas dans l’axiome d’adaptation. Par la suite, on se limitera, comme cela est usuel au cas particulier  $u = 1$  et  $v = 0$ .

La formalisation précédente conduit à envisager un nouveau type de modèles, dans laquelle les  $z_n^1$  sont encore une fonction linéaire des  $z_{n-1}^1$ , mais à coefficients constants

$t_n$	$r_n$	$z_n^t$
$t^1$	1	$z_n^1 = az_{n-1}^1 + (1-a)b$
<b>Modèle II</b> $t^1$	0	$z_n^1 = az_{n-1}^1 + (1-a)(1-b)$
$t^2$	1	$z_n^1 = az_{n-1}^1 + (1-a)(1-b)$
$t^2$	0	$z_n^1 = az_{n-1}^1 + (1-a)b$

On notera, que contrairement au modèle  $I$ , ce modèle inclut la règle play-the-winner d’origine pour  $a = 0$  et  $b = 1$ . Dans ce cas  $z_n$  ne prend que les valeurs 0 et 1 (modèle en “tout ou rien”). Par la suite on se limitera au cas particulier  $b = 1$ .

## 2.2.4 Quelques résultats de base

Les deux modèles sont caractérisés par une relation de récurrence de la forme

Posons :

$$\bar{Z}_n^1 = E [z_n^1]$$

$$\bar{Z}_n^1 = A_n \bar{Z}_{n-1}^1 + B_n$$

où les coefficients  $A_n$  et  $B_n$  sont des constantes qui sont fonction des paramètres du modèle, et de  $n$  pour le modèle  $I$ . On en déduit

$$\bar{Z}_n^1 = z_0^1 \prod_{k=1}^n A_k + \sum_{i=1}^n B_i \prod_{k=i+1}^n A_k$$

Si les coefficients  $A_n$  et  $B_n$  ne dépendent pas de  $n$  et sont égaux respectivement à  $A$  et  $B$ , on en déduit encore

$$Z_n^1 = z_0^1 A^n + B \frac{1 - A^n}{1 - A}$$

### Modèle I

dans le cas  $v \neq 0$  et  $u \neq 1$

$$\psi_1 = \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{(2 - \varphi_1 - \varphi_2)u + (\varphi_1 + \varphi_2)v}$$

$$A_n = 1 - \frac{(2 - \varphi_1 - \varphi_2)u + (\varphi_1 + \varphi_2)v}{n_0 + n(u + v)} = 1 - \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{(n_0 + n(u + v))\psi_1}$$

$$B_n = \frac{(1 - \varphi_1)u + \varphi_2 v}{n_0 + n(u + v)}$$

$$\psi_1 = \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{(2 - \varphi_1 - \varphi_2)u + (\varphi_1 + \varphi_2)v}$$

On obtient

$$\bar{Z}_n^1 = \psi_1 + [\bar{Z}_0^1 - \psi_1] \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{(2 - \varphi_1 - \varphi_2)u + (\varphi_1 + \varphi_2)v}{n_0 + i(u + v)}\right)$$

D'où

$$\bar{Z}_n^1 \rightarrow \psi_1, n \rightarrow +\infty$$

Soit  $T_n^1$  le nombre de sujets ayant reçu le traitement  $t^1$  après  $n$  attributions. Alors l'espérance du nombre de sujets traités par le traitement  $t^1$  est :

$$E [T_n^1] = \sum_{k=1}^n E [Z_k^1]$$

On en déduit par la loi forte des grands nombres que :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{1}{n} E [T_n^1] = \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{(2 - \varphi_1 - \varphi_2)u + (\varphi_1 + \varphi_2)v}$$

Lorsque  $v = 0$ , la règle  $PTWR(n_0, u, 0)$  donne la même limite  $\frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2}$  pour l'espérance du nombre de sujets recevant le traitement  $t^1$  que celle obtenue avec la règle "PTW" modifiée.

Ainsi, pour un nombre suffisamment grand de sujets inclus dans l'essai, la règle  $PTWR(n_0, u, 0)$  reste aussi performante que la règle "PTWM" modifiée.

On note aussi que  $\frac{1}{n} E [T_n^1]$  est croissant en  $\frac{u}{v}$ .

Si  $u$  est très grand par rapport à  $v$ , alors la plupart de sujets recevrons le traitement le plus efficace. On note aussi que le rapport du nombre de sujets recevant le traitement  $t^1$  au nombre de sujets recevant le traitement  $t^2$ , converge vers le risque relatif  $\frac{1 - \varphi_1}{1 - \varphi_2}$ .

dans le cas  $u = 1$  et  $v = 0$

$$A_k = 1 - \frac{2 - \varphi_1 - \varphi_2}{n_0 + k} = 1 - \frac{1 - \varphi_2}{(n_0 + k)\psi_1}$$

$$B_i = \frac{1 - \varphi_1}{n_0 + i}$$

d'où le résultat

$$\bar{Z}_n^1 = \psi_1 + [\bar{Z}_0^1 - \varphi_1] \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{1 - \varphi_2}{(n_0 + i)\psi_1}\right)^n$$

où  $\psi_1 = \frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2}$  est la limite de  $E[z_n^1]$  quand  $n \rightarrow +\infty$

**Modèle II**

$$A = a + (1 - a)(\varphi_1 + \varphi_2 - 1) \quad \text{et} \quad B = (1 - a)(1 - \varphi_2)$$

soit

$$Z_n^1 = \psi_1 + (z_0^1 - \varphi_1) \left(a + (1 - a) \left(1 - \frac{1 - \varphi_2}{\psi_1}\right)\right)^n$$

On vérifie facilement que  $|Z_n^1 - \psi_1|$  est d'autant plus petit que  $a$  est petit, avec pour  $a = 0$  le minimum

$$Z_n^1 - \psi_1 = (z_0^1 - \varphi_1) \left(1 - \frac{1 - \varphi_2}{\psi_1}\right)^n = (z_0^1 - \varphi_1)(\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n$$

ce qui peut être facilement comparé à l'expression trouvée précédemment pour le modèle I.

On notera que  $|Z_n^1 - \psi_1|$  est d'autant plus petit que  $\varphi_1 + \varphi_2$  est proche de 1. Pour  $\varphi_1 + \varphi_2 = 1$ , on a même  $E(z_n^1) = \psi_1$  pour tout  $n$ , quel que soit  $z_0^1$ .

On déduit notamment, si  $T_n^1$  désigne le nombre de fois où le traitement  $t^1$  a été attribué pour les sujets 1 à  $n$

$$E(T_n^1) = \sum_{k=1}^n E(z_k^1) = n\psi_1 + (z_0^1 - \varphi_1) \frac{1 - h^n}{1 - h}$$

$$\text{avec } h = a + (1 - a) \left(1 - \frac{1 - \varphi_2}{\psi_1}\right)$$

**Exemple numérique**

L'exemple suivant illustre la supériorité du modèle en tout ou rien ( $z_0^1 = 0.50$ ).

Probabilité de succès	$\varphi_1 = 0.60$	$\varphi_2 = 0.80$	
Limite	$\psi_1 = 0.333$		
Modèle	$I(n_0 = 1)$	$I(n_0 = 0)$	$II(a = 0)$
Fréquence d'attribution de $t_1$ Moyenne	0.382	0.351	0.339
Fréquence d'attribution de $t_1$ Ecart-type	0.150	0.187	0.101
Fréquence globale de succès Moyenne	0.724	0.730	0.732

La modification du modèle  $I$  permise par  $n_0 = 0$  apporte une amélioration sensible des moyennes de taux d'attribution, mais conduit à une augmentation de leurs écarts-types.

**Generalisations**

La formalisation précédente peut être généralisée dans différentes directions, notamment en ce qui concerne le cas d'un nombre quelconque de traitements et la prise en compte de réponses différées. On peut ainsi retrouver les différents modèles proposés par Bai et al (2002). (et des modèles apparentés précédemment proposés). On peut aussi associer à chacun de ces modèles une généralisation du modèle  $II$  qui a les mêmes limites asymptotiques; en particulier les modèles ainsi obtenus pour  $a = 0$  respectent le principe fondamental de la règle play-the-winner qui est de réattribuer toujours un traitement qui a donné lieu à un succès. On résumera ces modèles et donnera quelques résultats théoriques généraux.

Comme dans le cas de deux traitements, cela conduit à des améliorations sensibles.

En conclusion, on reviendra sur les problèmes méthodologiques liés à l'utilisation de ces plans séquentiels et sur la nécessité de développer des méthodes d'analyse appropriées.

### 2.2.5 La règle “Drop-the-Loser” (*DTL*)

#### Description de la règle

La règle “Drop-the-Loser” (*DTL*) a été introduite par Ivanova en 2003, comme une nouvelle règle de type “Play The Winner” de Zelen. Elle a proposé un nouveau modèle pour prendre explicitement en compte les réponses différées et minimiser la variabilité de la proportion d'allocation.

Toujours pour deux traitements  $t^1$  et  $t^2$ , on considère une urne statistique qui contient initialement  $Y_0^1$  boules de type “ $t^1$ ” correspondant au traitement  $t^1$  et  $Y_0^2$  boules de type “ $t^2$ ” correspondant au traitement  $t^2$  et  $I$  boules de type 0, dite boule d'immigration.

Quand un sujet entre dans l'essai, on procède à un tirage aléatoire d'une boule, si la boule tirée est de type 0, aucun sujet n'est traité, et la boule est remise à l'urne avec deux boules de type  $t^1$  et  $t^2$ , correspondant à chacun des traitements  $t^1$  et  $t^2$  respectivement.

Si la boule tirée est de type “ $t$ ”, le sujet reçoit le traitement correspondant à la boule tirée. Dès que la réponse de sujet est observée, on remet l'état de l'urne de la façon suivante

- Après un succès au traitement  $t$  on remet la boule de type “ $t$ ” dans l'urne, et la composition de l'urne reste inchangé.
- Après un échec au traitement  $t$ , la boule de type “ $t$ ” n'est pas remise dans l'urne.

Cette règle permet de traiter le cas des réponses différées : l'urne est mise à jour dès qu'une réponse est observée.

#### Modélisation comme modèle à états

Posons  $n_0 = I + Y_0^1 + Y_0^2$ . Soit  $\theta_0$  la proportion initiale de boules d'immigration, on a  $n_0 = \frac{I}{\theta_0}$ .

Reprenons les notations précédentes pour le modèle à état. Soit  $\theta_n$  la probabilité de ne pas attribuer de traitements à l'étape  $n$ ,  $t_n = \emptyset$ , on a  $0 < \theta_n < 1$ .

A l'essai  $n$ , le traitement  $t_n = t$  est attribué avec la probabilité  $z_{n-1}^1$ , et  $t_n = \emptyset$  avec une

probabilité  $z_{n-1}^t \theta_n$ . Le modèle d'urne décrit précédemment correspond aux probabilités de transition de l'état  $z_{n-1}$  à l'état  $z_n$  suivantes :

$t_n$	$r_n$	$\theta_n$	$z_n^t$
$t^1$	1	$\theta_n = \theta_{n-1}$	$z_n^1 = z_{n-1}^1$
$t^1$	0	$\theta_n = \frac{I\theta_{n-1}}{I-\theta_{n-1}}$	$z_n^1 = \frac{1}{I-W_{n-1}} z_{n-1}^1 - \frac{1}{I-W_{n-1}}$
$t^2$	1	$\theta_n = \theta_{n-1}$	$z_n^1 = z_{n-1}^1$
$t^2$	0	$\theta_n = \frac{I\theta_{n-1}}{I-\theta_{n-1}}$	$z_n^2 = \frac{1}{I-W_{n-1}} z_{n-1}^1$
$t_n$	$\emptyset$	$\theta_n = \frac{I\theta_{n-1}}{I-2\theta_{n-1}}$	$z_n^t = \frac{1}{I+2W_{n-1}} z_{n-1}^t - \frac{1}{I+2W_{n-1}}$

Posons :

$$W_n = \frac{\theta_n}{1 - \theta_n}$$

Ivanova a montré que le processus d'attribution par la règle DTL converge vers la même limite que la règle *PTWM*:

$$\bar{Z}_n^1 = E [z_n^1] \longrightarrow \frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \quad n \longrightarrow +\infty$$

Soit  $T_n^1$  le nombre de sujets ayant reçu le traitement  $t^1$  après  $n$  attributions. Alors l'espérance du nombre de sujets traités par le traitement  $t^1$  est:

$$[T_n^1] = \sum_{k=1}^n E [z_k^1]$$

On en déduit par la loi forte des grands nombres que :

$$E [T_n^1] \simeq n \lim_{n \rightarrow +\infty} E [z_n^1] \simeq n \frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2}$$

## 2.3 Modèles pour les essais avec plusieurs traitements

On s’intéressera au problème d’attribution de plusieurs traitements, afin de comparer leur efficacité. L’objectif est que le plus grand nombre de sujets reçoivent le traitement le plus efficace, comme dans le cas de deux traitements.

L’objectif est que le plus grand nombre de sujets reçoivent le traitement le plus efficace, comme dans le cas de deux traitements.

Wei (1979) a proposé une généralisation de la règle “Play the Winner” randomisée *PTWR*, en s’appuyant sur un modèle généralisé d’urne de Pólya noté *GPU* (“Generalized Pólya Urn”), ce modèle est aussi connu sous le nom de “Generalized Freedman’s Urn”.

Andersen, Faries et Tamura (1994) se sont également intéressés à ce modèle. ils ont modifié la règle en postulant que les attributions se font suivant les proportions de boules dans l’urne de chaque traitement. Ensuite, Bai et al (2002) ont proposé une nouvelle modélisation en postulant que les attributions se font proportionnellement aux taux de succès.

“Drop-the-Loser” généralisé (*DTLG*) se sont également intéressés à ce modèle a proposé Sun, Cheung et Zhang (2007) et Zhang, Chan, Cheung et Hu (2007) ont développé une classe de modèles très générale appelée "Generalized Drop-the-Loser rule".

### 2.3.1 Modèle généralisé d’urne de Pólya *GPU*

#### Description de la règle

On considère une urne statistique contenant  $K$  boules numérotées de 1 à  $K$ . La composition initiale de l’urne est  $Y_0 = (Y_0^1, \dots, Y_0^K)$ , où  $Y_0^k$  désigne le nombre de boules de type  $k$ ,  $k = 1, \dots, K, Y_0^k \in \mathbb{R}$ .

On suppose qu’on procède à  $n$  tirages aléatoires avec remise. Si on tire une boule de type  $k$ , on ajoute dans l’urne  $D_j^k$  boule de type  $j$  ( $j = 1, \dots, K$ ) où  $D_j^k$  est une fonction d’un certain processus aléatoire. L’idée est de ne jamais être à court de boules dans l’urne : pour cela, on suppose que  $P(D_j^k = 0, j = 1, \dots, K) = 0$  (une fraction de boule doit nécessairement être

ajoutée après chaque tirage). Le seul cas où l'urne peut être vide est si  $Y_0^k = 0$  pour tout  $k = 1, \dots, K$ .

**Modélisation comme modèle à états**

On suppose que la composition initiale de l'urne est  $Y_0^1 = Y_0^2 = \dots = Y_0^n = \alpha$  et que les traitements sont rangés par ordre de probabilité croissante  $\varphi_1 < \varphi_2 < \dots < \varphi_K$ .

Quand un sujet entre dans l'essai, on procède à un tirage aléatoire avec remise d'une boule. Après avoir observé la réponse au traitement  $t$ , on considère la règle suivante :

– si c'est un succès, on ajoute  $u$  boules de type "t" et  $v.q_k^j$  boules des types "t<sup>j</sup>",  $\forall j \ t^j \neq t$ , où  $q_k^j$  est une fonction qui dépend de la règle appliquée, telle que  $\sum_{j=1}^K q_k^j = 1$ . Par conséquent on ajoute  $u + v$  à chaque étape.

– si c'est un échec au traitement  $t$ , on ajoute  $v$  boules de type "t" et  $u.q_k^j$  boules de type "t<sup>j</sup>",  $\forall j \ t^j \neq t$ .

Nous noterons cette règle par  $GPU(n_0, u, v)$  avec  $n_0 = K\alpha$ . Reprenons les notations précédentes pour le modèle à état. La règle précédente correspond aux probabilités de transition de l'état  $z_{n-1}$  à un autre état  $z_n$  suivantes :

$t_n$	$r_n$	$z_n^t$
$t$	1	$z_n^t = \frac{n_0 + (n-1)(v+u)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^t + \frac{u}{n_0 + n(u+v)}$
$t$	0	$z_n^t = \frac{n_0 + (n-1)(v+u)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^t + \frac{v}{n_0 + n(u+v)}$
$t^*$	1	$z_n^t = \frac{n_0 + (n-1)(v+u)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^t + \frac{v}{n_0 + n(u+v)}$
$t^*$	0	$z_n^t = \frac{n_0 + (n-1)(v+u)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^t + \frac{u.q_t^{t^*}}{n_0 + n(u+v)}$

Dans ce cas on a la relation de récurrence

$$E[z_n^t] = \left[1 - \frac{(1 - \varphi_t)u + \varphi_t v}{n_0 + n(u + v)}\right] E[z_{n-1}^t] + \sum_{t \neq t^*} \frac{(1 - \varphi_{t^*})u q_t^{t^*} + \varphi_{t^*} v}{n_0 + n(u + v)} E[z_{n-1}^{t^*}]$$

Posons

$$\bar{Z}_n = E(z_n^1, z_n^2, \dots, z_n^{K-1}) \quad \text{et} \quad Z_n = A_n Z_{n-1} + B_n$$

où

$$\bar{Z}_n = \bar{Z}_0 \prod_{i=1}^n A_i + \sum_{j=1}^n B_j \prod_{i=j+1}^n A_i$$

Dans le cas de ce modèle  $A_i$  est une matrice carrée d'ordre  $(K-1) \times (K-1)$  et  $B_i$  est un vecteur colonne d'ordre  $K-1$ .

On a d'après la relation de récurrence précédente:

$$\begin{aligned} E[z_n^t] &= \left[ 1 - \frac{[1 - \varphi_t + (1 - \varphi_K)q_t^K]u + (\varphi_t + \varphi_K)v}{n_0 + n(u+v)} \right] E[z_{n-1}^t] \\ &+ \sum_{t \neq t^*} \frac{[(1 - \varphi_{t^*})uq_t^{t^*} - (1 - \varphi_K)q_t^K]u + (\varphi_{t^*} - \varphi_K)v}{n_0 + n(u+v)} E[z_{n-1}^{t^*}] + \frac{(1 - \varphi_K)uq_t^K + \varphi_K v}{n_0 + n(u+v)} \end{aligned}$$

Par conséquent  $A_n$  est de la forme  $A_n = I - \frac{1}{n_0 + n(u+v)} H$ , où  $I$  est la matrice identité et  $H$  est la matrice carrée d'éléments suivants :

$$H(i, i) = [1 - \varphi_i + (1 - \varphi_K)q_i^K]u + (\varphi_i + \varphi_K)v$$

$$\text{et} \quad H(i, j) = [(1 - \varphi_j)q_i^j - (1 - \varphi_K)q_i^K]u + (\varphi_j + \varphi_K)v \quad \forall i, j$$

De même pour le vecteur  $B_n$  :

$$B_n = \frac{1}{n_0 + n(u+v)} B \quad \text{avec} \quad B = \begin{pmatrix} (1 - \varphi_K)q_1^K u + \varphi_K v \\ (1 - \varphi_K)q_2^K u + \varphi_K v \\ \vdots \\ (1 - \varphi_K)q_{K-1}^K u + \varphi_K v \end{pmatrix}$$

Donc de façon générale :

$$\bar{Z}_n = \bar{Z}_0 \prod_{i=1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i(u+v)} H \right) + \sum_{j=1}^n \frac{1}{n_0 + j(u+v)} B \prod_{i=j+1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i(u+v)} H \right)$$

Ce qui peut s'écrire, puisque  $H$  est inversible :

$$\bar{Z}_n = BH^{-1} + (\bar{Z}_0 - BH^{-1}) \prod_{i=j+1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i(u+v)} H \right)$$

Par conséquent le processus d'attribution par cette règle converge vers une limite :

$$\bar{Z}_n \longrightarrow BH^{-1} = \psi \quad n \rightarrow +\infty$$

Et la proportion de sujets ayant reçu le traitement  $t$  après  $n$  inclusion vérifie:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} E [T_n^t] / n = \lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n E [Z_k^t] = BH^{-1} \quad p.s$$

Nous présenterons maintenant différents cas particuliers de ce modèle  $GPU(n_0, u, v)$ .

Ces modèles diffèrent seulement par la fonction  $q_t^{t*}$ .

### 2.3.2 Modèle de Wei

#### Règle $GPUD$

Wei (1979) a été le premier à remarquer que la règle  $PTWR$  randomisée  $PTWR(n_0, u, v)$  pouvait être formulée comme un modèle  $GPU$ . En effet, dans un essai comparant deux traitements

Pour ce modèle on a  $u = 1$  et  $v = 0$ , d'où la simplicité de la matrice de transition.

L'espérance de l'état  $z_n^1$  de cette règle converge alors vers une limite :

$$E [z_n^1] \longrightarrow \frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \quad n \rightarrow +\infty$$

Wei a par la suite proposé une extension de la règle précédente à plusieurs traitements ( $K \geq 2$ ), lui donnant le nom de “Generalized Pólya Urn Design” ( $GPUD$ ).

Dans la formulation de modèle d’urne, on ajoute une boule en cas de succès et  $\frac{1}{K-1}$  boules de chacun des autres types en cas d’échec. Remarquons que le nombre de boule ajouté à chaque étape est toujours égal à 1.

Cette règle est un modèle  $GPU(K\alpha, 1, 0)$ , avec  $u = 1$ ,  $v = 0$  et  $q_t^{t^*} = \frac{1}{K-1}$ .

Par conséquent, nous noterons cette règle par  $GPUD(\alpha, K - 1, 1)$ .

On a comme précédemment

$$E[z_n^t] = \left(1 - \frac{1 - \varphi_t}{n_0 + n}\right) E[z_{n-1}^t] + \frac{1}{n_0 + n} \sum_{t \neq t^*} (1 - \varphi_{t^*}) E[z_{n-1}^{t^*}]$$

et

$$\bar{Z}_n = A_n \bar{Z}_{n-1} + B_n = \bar{Z}_0 \prod_{i=1}^n A_i + \sum_{j=1}^n B_j \prod_{i=j+1}^n A_i$$

où  $A_i$  est une matrice carrée d’ordre  $(K - 1) \times (K - 1)$  et  $B_i$  est un vecteur colonne d’ordre  $K - 1$ .

On peut écrire  $A_n$  sous la forme

$$A_n = I - \frac{1}{n_0 + n} H$$

où  $I$  est la matrice identité et  $H$  est la matrice suivante :

$$H = \begin{pmatrix} 1 - \varphi_1 + \frac{1 - \varphi_K}{(K - 1)} & \dots & \dots & \frac{\varphi_K - \varphi_{K-1}}{(K - 1)} \\ \frac{\varphi_K - \varphi_1}{(K - 1)} & 1 - \varphi_2 + \frac{1 - \varphi_K}{(K - 1)} & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\varphi_K - \varphi_1}{(K - 1)} & \dots & \dots & 1 - \varphi_{K-1} + \frac{1 - \varphi_K}{(K - 1)} \end{pmatrix}$$

De même pour le vecteur  $B_n$  :

$$B_n = \frac{1}{n_0 + n} B \quad \text{avec} \quad B = \begin{pmatrix} \frac{1 - \varphi_K}{(K - 1)} \\ \frac{1 - \varphi_K}{(K - 1)} \\ \cdot \\ \frac{1 - \varphi_K}{(K - 1)} \end{pmatrix}$$

Donc de façon générale :

$$\bar{Z}_n = \bar{Z}_0 \prod_{i=1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i} H \right) + \sum_{j=1}^n \frac{1}{n_0 + j} B \prod_{i=j+1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i} H \right)$$

Cela peut s'écrire, puisque  $H$  est inversible :

$$\bar{Z}_n = BH^{-1} + (\bar{Z}_0 - BH^{-1}) \prod_{i=1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i} H \right)$$

Par conséquent le processus d'attribution par cette règle converge vers une limite :

$$\bar{Z}_n \longrightarrow BH^{-1} = \psi \quad n \rightarrow +\infty$$

avec

$$\psi = \begin{pmatrix} \frac{1/(1 - \varphi_1)}{\sum_{k=1}^K (1/(1 - \varphi_k))} \\ \frac{1/(1 - \varphi_2)}{\sum_{k=1}^K (1/(1 - \varphi_k))} \\ \cdot \\ \frac{1/(1 - \varphi_{K-1})}{\sum_{k=1}^K (1/(1 - \varphi_k))} \end{pmatrix}$$

Par conséquent, la proportion de sujets ayant reçu le traitement  $t$  après  $n$  attributions vérifie :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} E [T_n^t] / n = \lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n E [z_k^t] = \frac{1/(1 - \varphi_t)}{\sum_{k=1}^K (1/(1 - \varphi_k))}$$

**Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement**

Considérons le vecteur espérance du nombre de sujets ayant reçu le traitement  $t$ ,  $t \in \{t^1, t^2, \dots, t^K\}$

telle que :

$$E[z_n^t] = \left(1 - \frac{1 - \varphi_t}{n_0 + n}\right) E[z_{n-1}^t] + \frac{1}{(n_0 + n)(K - 1)} \sum_{t \neq t^*} (1 - \varphi_{t^*}) E[z_{n-1}^{t^*}]$$

Si on pose

$$Z'_n = E(z_n^1, z_n^2, \dots, z_n^{K-1}) \quad \text{avec} \quad Z'_n = M_n Z'_{n-1}$$

où  $M_n$  est la matrice suivante :

$$M_n = \begin{pmatrix} 1 - \frac{1 - \varphi_1}{n_0 + n} & \frac{1 - \varphi_2}{(n_0 + n)(K - 1)} & \dots & \frac{1 - \varphi_K}{(n_0 + n)(K - 1)} \\ \frac{1 - \varphi_1}{(n_0 + n)(K - 1)} & 1 - \frac{1 - \varphi_2}{n_0 + n} & \dots & \frac{1 - \varphi_K}{(n_0 + n)(K - 1)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{1 - \varphi_1}{(n_0 + n)(K - 1)} & \dots & \dots & 1 - \frac{1 - \varphi_K}{n_0 + n} \end{pmatrix}$$

On peut écrire  $M_n$  sous la forme  $M_n = I - \frac{1}{n_0 + n} M$

où

$$M = \begin{pmatrix} 1 - \varphi_1 & \frac{1 - \varphi_2}{K - 1} & \dots & \frac{1 - \varphi_K}{K - 1} \\ \frac{1 - \varphi_1}{K - 1} & 1 - \varphi_2 & \dots & \frac{1 - \varphi_K}{K - 1} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{1 - \varphi_1}{K - 1} & \dots & \dots & 1 - \varphi_K \end{pmatrix}$$

Donc la relation de récurrence  $Z'_n = M_n Z'_{n-1}$  peut s'écrire sous forme matricielle :

$$Z'_n = \prod_{i=1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i} M \right) Z'_0$$

Soit  $T_n^t$  le nombre de sujets traités par le traitement  $t$  après  $n$  attributions. Si on pose :

$$T_n = E(T_n^1, T_n^2, \dots, T_n^{K-1})$$

en utilisant le fait que  $E[T_n^t] = \sum_{k=1}^n E[z_k^t]$ , cette relation peut s'écrire sous forme matricielle :

$$T_n = \sum_{k=1}^n Z'_k$$

Donc l'espérance du nombre de sujets traités par chaque traitement est :

$$T_n = \sum_{k=1}^n \prod_{i=1}^k \left( I - \frac{1}{n_0 + i} M \right) Z'_0$$

L'espérance de la proportion totale de succès  $S_n$  après  $n$  attributions est :

$$E[S_n] = \varphi \cdot T_n = \varphi \cdot \sum_{k=1}^n \prod_{i=1}^k \left( I - \frac{1}{n_0 + i} M \right) Z'_0$$

### 2.3.3 Modèle de Andersen, Faries et Tamura

Le principe de Andersen, Faries et Tamura (1994) est de générer, en cas d'échec des boules de types différents de celui dont la réponse a été observée, proportionnellement au nombre de boules à l'étape précédente.

La règle de génération peut être formulée de la façon suivante. Après avoir observé la réponse au traitement  $t$  :

- si c'est un succès on ajoute une boule de type "t" ;
- si c'est un échec on ajoute  $q_t^{t^*} = \frac{z_{n-1}^{t^*}}{\sum_{t^*=t^1}^{t^K} z_{n-1}^{t^*} - z_{n-1}^t}$  boules de types "t\*",  $t^* \neq t$ .

C'est encore un modèle  $GPU(K\alpha, 1, 0)$ , où la fonction  $q_t^{t^*}$  est définie comme précédemment.

Ce modèle a les mêmes limites asymptotiques que les modèles proposés précédemment.

Nous verrons dans ce qui suit que, dans la pratique, ce modèle est meilleur que le modèle proposé par Wei (1979).

### 2.3.4 Modèle de Bai, Hu et Shen

Bai, Hu et Shen ont proposé en (2002) un nouveau modèle adaptatif basé sur un plan théorique pour les essais cliniques multi-bras. L'idée est de considérer que les attributions se font proportionnellement aux taux de succès théoriques.

#### Modèle théorique avec probabilités de succès

Supposons que les probabilités de succès des traitements sont connues. On considère la règle de génération des boules suivante, après avoir observé la réponse au traitement :

- si c'est un succès, on ajoute une boule de type "t".
- si c'est un échec, on ajoute des boules de chacun des types "t\*",  $t^* \neq t$ ;  $t^* = t^1, \dots, t^K$ , proportionnellement à leur taux de succès, c'est à dire qu'on ajoute  $\frac{\varphi_{t^*}}{\sum_{k=1}^K \varphi_k - \varphi_t}$  boules de type "t\*".

Posons  $M = \sum_{k=1}^K \varphi_k$ . Avec les notations précédentes, ce modèle est un cas particulier du modèle  $GPU(K\alpha, 1, 0)$ , où la fonction  $q_t^{t^*}$  est définie comme suit  $q_t^{t^*} = \frac{\varphi_{t^*}}{M - \varphi_t}$ .

Dans ce cas, on a pour tout  $t \in \{t^1, t^2, \dots, t^K\}$  :

$$E[z_n^t] = \left(1 - \frac{1 - \varphi_t}{n_0 + n}\right) E[z_{n-1}^t] + \frac{1}{n_0 + n} \sum_{t^* \neq t} \frac{\varphi_{t^*}}{M - \varphi_{t^*}} (1 - \varphi_{t^*}) E[z_{n-1}^{t^*}]$$

On a comme précédemment

$$Z_n = A_n Z_{n-1} + B_n = \bar{Z}_0 \prod_{i=1}^n A_i + \sum_{j=1}^n B_j \prod_{i=j+1}^n A_i$$

où  $A_i$  est une matrice carrée d'ordre  $(K - 1) \times (K - 1)$  et  $B_i$  est un vecteur colonne d'ordre  $K - 1$ .

On en déduit :

$$E[z_n^t] = \left(1 - \frac{1 - \varphi_t}{n_0 + n} - \frac{\varphi_t(1 - \varphi_K)}{(n_0 + n)(M - \varphi_K)}\right)E[z_{n-1}^t] \\ + \frac{\varphi_t}{n_0 + n} \sum_{t \neq t^*} \left(\frac{1 - \varphi_{t^*}}{M - \varphi_{t^*}} - \frac{1 - \varphi_K}{M - \varphi_K}\right)E[z_{n-1}^{t^*}] + \frac{\varphi_t(1 - \varphi_K)}{(n_0 + n)(M - \varphi_K)}$$

d'où

$$A_n = \begin{pmatrix} 1 - \frac{1 - \varphi_1}{n_0 + n} - \frac{\varphi_1(1 - \varphi_K)}{(n_0 + n)(M - \varphi_K)} & \cdots & \frac{\varphi_1}{n_0 + n} \left(\frac{1 - \varphi_{K-1}}{M - \varphi_{K-1}} - \frac{1 - \varphi_K}{M - \varphi_K}\right) \\ \frac{\varphi_1}{n_0 + n} \left(\frac{1 - \varphi_2}{M - \varphi_2} - \frac{1 - \varphi_K}{M - \varphi_K}\right) & \cdots & \cdots \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\varphi_1}{n_0 + n} \left(\frac{1 - \varphi_2}{M - \varphi_2} - \frac{1 - \varphi_K}{M - \varphi_K}\right) & \cdots & 1 - \frac{1 - \varphi_{K-1}}{n_0 + n} - \frac{\varphi_{K-1}(1 - \varphi_K)}{(n_0 + n)(M - \varphi_K)} \end{pmatrix}$$

et

$$B_n = \begin{pmatrix} \frac{\varphi_1(1 - \varphi_K)}{(n_0 + n)(M - \varphi_K)} \\ \frac{\varphi_2(1 - \varphi_K)}{(n_0 + n)(M - \varphi_K)} \\ \cdots \\ \frac{\varphi_{K-1}(1 - \varphi_K)}{(n_0 + n)(M - \varphi_K)} \end{pmatrix}$$

On peut écrire  $A_n$  sous la forme

$$A_n = I - \frac{1}{n_0 + n} H$$

où  $I$  est la matrice identité et  $H$  est la matrice suivante :

$$H = \begin{pmatrix} 1 - \varphi_1 + \frac{\varphi_1(1 - \varphi_K)}{M - \varphi_K} & \cdots & \cdots & \varphi_1 \left(\frac{1 - \varphi_{K-1}}{M - \varphi_{K-1}} - \frac{1 - \varphi_K}{M - \varphi_K}\right) \\ \varphi_1 \left(\frac{1 - \varphi_2}{M - \varphi_2} - \frac{1 - \varphi_K}{M - \varphi_K}\right) & 1 - \varphi_2 + \frac{\varphi_2(1 - \varphi_K)}{M - \varphi_K} & \cdots & \cdots \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \varphi_1 \left(\frac{1 - \varphi_2}{M - \varphi_2} - \frac{1 - \varphi_K}{M - \varphi_K}\right) & \cdots & \cdots & 1 - \varphi_{K-1} + \frac{\varphi_{K-1}(1 - \varphi_K)}{M - \varphi_K} \end{pmatrix}$$

De même pour le vecteur  $B_n$  :

$$B_n = \frac{1}{n_0 + n} B \quad \text{avec} \quad B = \begin{pmatrix} \frac{\varphi_1(1 - \varphi_K)}{M - \varphi_K} \\ \frac{\varphi_2(1 - \varphi_K)}{M - \varphi_K} \\ \cdot \\ \frac{\varphi_{K-1}(1 - \varphi_K)}{M - \varphi_K} \end{pmatrix}$$

Donc, de façon générale :

$$\bar{Z}_n = \bar{Z}_0 \prod_{i=1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i} H \right) + \sum_{j=1}^n \frac{1}{n_0 + j} B \prod_{i=j+1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i} H \right)$$

Cela peut s'écrire, puisque  $H$  est inversible :

$$\bar{Z}_n = BH^{-1} + (\bar{Z}_0 - BH^{-1}) \prod_{i=1}^n \left( I - \frac{1}{n_0 + i} H \right)$$

Par conséquent le processus d'attribution par cette règle converge vers une limite :

$$\bar{Z}_n \longrightarrow BH^{-1} = \psi \quad n \rightarrow +\infty$$

avec

$$\psi = \begin{pmatrix} \frac{\varphi_1(1 - \varphi_1)^{-1}(M - \varphi_1)}{\sum_{k=1}^K (\varphi_k(1 - \varphi_k)^{-1}(M - \varphi_k))} \\ \frac{\varphi_2(1 - \varphi_2)^{-1}(M - \varphi_2)}{\sum_{k=1}^K (\varphi_k(1 - \varphi_k)^{-1}(M - \varphi_k))} \\ \cdot \\ \frac{\varphi_{K-1}(1 - \varphi_{K-1})^{-1}(M - \varphi_{K-1})}{\sum_{k=1}^K (\varphi_k(1 - \varphi_k)^{-1}(M - \varphi_k))} \end{pmatrix}$$

Par conséquent l'espérance du nombre de sujets ayant reçu le traitement  $t$  est :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} E [T_n^t] / n = \frac{\varphi_t(1 - \varphi_t)^{-1}(M - \varphi_t)}{\sum_{k=1}^K (\varphi_k(1 - \varphi_k)^{-1}(M - \varphi_k))}$$

Cette règle corrige l'inconvénient de la règle *GPUD* (celui de générer, en cas d'échec, la même proportion des boules de types différents de celui dont la réponse a été observée) ; cependant, il n'est pas réaliste puisque les probabilités de succès  $\varphi_t$  sont inconnues.

### 2.3.5 Modèle "Drop-the-Loser" généralisé (*DTLG*)

#### Description de la règle

Sun, Cheung et Zhang (2007) et Zhang, Chan, Cheung et Hu (2007) ont développé une classe de modèles très générale appelée "Generalized Drop-the-Loser rule". L'objectif de cette règle est de pouvoir obtenir (au moins asymptotiquement) n'importe quelles proportions d'attribution spécifiées à l'avance. En pratique, ces auteurs ont recommandé la règle particulière suivante. Avant l'inclusion du sujet  $n$ , si une boule d'immigration est tirée, aucun sujet n'est traité et la boule est remise dans l'urne, avec  $a_n^k (\geq 0)$  boules supplémentaires pour chaque traitement de type  $t^k$ ,  $k = 1, \dots, K$  (au lieu de une dans la règle de base). Le nombre total de boules ajoutées est une constante fixée  $C$ . Si une boule traitement est tirée, alors la boule n'est jamais remise, quel que soit le résultat, succès ou échec.

Les nombres de boules ajoutées  $a_n^k$  sont choisis pour obtenir les proportions d'attribution souhaitées. Celles-ci étant une fonction des probabilités inconnues de succès, les auteurs suggèrent de remplacer ces probabilités par leurs estimateurs bayésiens pour une distribution a priori uniforme.

**"Doubly adaptive biased coin design"** Ce plan, proposé par Eisele (1994), a été notamment considéré par Rosenberger et Hu (2004) dans le cas de deux traitements et par Zhang et al. (2007) (pour une étude détaillée, voir Hu & Zhang, 2004). Il permet également d'obtenir n'importe quelles proportions d'attribution souhaitées.

En pratique les  $\varphi_k$  étant inconnus, les auteurs proposent de les remplacer à chaque étape par leurs estimateurs  $\hat{\varphi}_n^k$  :

$$\widehat{\varphi}_n^k = \frac{\text{nombre de succès observés au traitement } t^k + 1}{\text{nombre total d'attributions au traitement } t^k + 2}$$

qui est l'estimateur bayésien pour une distribution a priori uniforme.

### Modélisation comme modèle à états

Posons  $n_0 = I + K\alpha$ . Soit  $\theta_0$  la proportion initiale de boules d'immigration, on a  $n_0 = \frac{I}{\theta_0}$ .

Reprenons les notations précédentes pour le modèle à état. Soit  $\theta_n$  la probabilité de ne pas attribuer de traitements à l'étape  $n$ ,  $t_n = \emptyset$ , on a  $0 < \theta_n < 1$ .

À l'essai  $n$ , le traitement  $t_n = t$  est attribué avec la probabilité  $z_{n-1}^t(1 - \theta_n)$ , et  $t_n = \emptyset$  avec une probabilité  $z_{n-1}^t\theta_n$ . Le modèle d'urne décrit précédemment correspond aux probabilités de transition de l'état  $z_{n-1}$  à l'état  $z_n$  suivantes :

$t_n$	$r_n$	$\theta_n$	$z_n^t$
$t$	1	$\theta_n = \frac{I\theta_{n-1}}{I - \theta_{n-1}}$	$z_n^t = \frac{1}{I - w_{n-1}} z_{n-1}^t - \frac{1}{I - w_{n-1}}$
$t$	0	$\theta_n = \frac{I\theta_{n-1}}{I - \theta_{n-1}}$	$z_n^t = \frac{1}{I - w_{n-1}} z_{n-1}^t - \frac{1}{I - w_{n-1}}$
$t^*$	1	$\theta_n = \frac{I\theta_{n-1}}{I - \theta_{n-1}}$	$z_n^t = \frac{1}{I - w_{n-1}} z_{n-1}^t$
$t^*$	0	$\theta_n = \frac{I\theta_{n-1}}{I - \theta_{n-1}}$	$z_n^t = \frac{1}{I - w_{n-1}} z_{n-1}^t$
$t_n$	$\emptyset$	$\theta_n = \frac{I\theta_{n-1}}{I + A_n\theta_{n-1}}$	$z_n^1 = \frac{I}{I + A_n w_{n-1}} z_{n-1}^1 + \frac{a^k}{I + A_n w_{n-1}}$

$$\text{où } w_n = \frac{\theta_n}{1 - \theta_n}.$$

Zhang et al (2007) ont montré que, sous certaines conditions, le processus par la règle

*DTLG* converge vers la limite

$$\bar{Z}_n = E [z_n^1, z_n^2, \dots, z_n^K] \longrightarrow \psi = \begin{pmatrix} \frac{a^1/(1 - \varphi_1)}{\sum_{k=1}^K (a^k/(1 - \varphi_k))} \\ \frac{a^2/(1 - \varphi_2)}{\sum_{k=1}^K (a^k/(1 - \varphi_k))} \\ \cdot \\ \frac{a^K/(1 - \varphi_{K-1})}{\sum_{k=1}^K (a^k/(1 - \varphi_k))} \end{pmatrix} \quad n \longrightarrow +\infty$$

Par conséquent, la proportion de sujets ayant reçu le traitement  $t$  après  $n$  attributions vérifie :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} E [T_n^t] / n = \lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n E [z_k^t] = \frac{a^t / (1 - \varphi_t)}{\sum_{k=1}^K (a^k / (1 - \varphi_k))}$$

## Chapitre 3

# Analyse inférentielle : Méthodes d'inférence bayésiennes

### 3.1 Introduction

Des méthodes d'inférence bayésiennes appropriées pour le plan linéaire constant avec ( $a = 0$ ). Dans le cas de deux traitements, pour une classe de loi *a priori* conjuguée nous donnons les distributions *a posteriori*, les intervalles de crédibilité *a posteriori* des paramètres d'intérêt nécessaires pour montrer la supériorité d'un traitement ou l'équivalence des traitements. Nous explicitons aussi les distributions prédictives qui permettent de choisir les effectifs ou de prendre une décision d'arrêter l'expérience dans le cas des analyses intermédiaires. Nous introduisons enfin une généralisation pour le cas de plusieurs traitements.

#### 3.1.1 Rappelle des modèles linéaires à coefficient directeur constant

Notons  $z_n^t$  la probabilité d'attribuer le traitement  $t$  au sujet  $n$ . Dans les modèles précédents,  $z_n^t$  est une fonction linéaire de  $z_{n-1}^t$ , dont les coefficients varient en fonction de  $n$  :  $z_n^t = a(n)z_{n-1}^t + b(n)$  (où les coefficients sont déterminés par la composition de l'urne).

La vitesse de convergence peut être augmentée en considérant une nouvelle classe de

modèles où le coefficient directeur  $a(n)$  est remplacé par une constante  $a$ , la vitesse étant optimale pour  $a = 0$ .

Ce dernier cas est une généralisation de la règle Play-the-Winner pour deux traitements, introduite par Zelen (1969).

### 3.2 Le choix de la loi *a priori*

Soit  $n_1^t$  et  $n_0^t$  les nombres respectifs de succès et d'échecs pour chacun des  $T$  traitements.

Les paramètres  $\varphi_t$ ,  $t = 1, 2$  et la loi a priori  $P(\varphi_t)$

L'utilisation de la famille des lois conjuguées conduit à des formules relativement explicites et en pratique à des calculs d'une complexité raisonnable.

Le choix d'une loi conjuguée apparaît souvent raisonnable en pratique. Lorsque les lois utilisées appartiennent à la famille exponentielle, alors il existe une loi conjuguée naturelle pour  $P(\varphi_t)$  (voir Berger, 1985 et Robert, 1992).

La loi *a priori* de Jeffreys consiste à assigner à un modèle d'échantillonnage caractérisé par sa vraisemblance  $l(\varphi_1, \varphi_2 | \text{Données})$  la loi de densité  $P(\varphi_t) = [\det I(\varphi_t)]^{\frac{1}{2}}$ , où  $I(\varphi_t)$  est la matrice d'information de Fisher :

$$I(\varphi_t) = -E \left[ \frac{\partial^2}{\partial \varphi_1 \partial \varphi_2} \ln l(\varphi_1, \varphi_2 | \text{données}) \right]$$

La vraisemblance du modèle est :

$$l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) = \frac{1}{2} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}}$$

La matrice de Fisher est :

$$I_n(\varphi_1, \varphi_2) = -E \left( \begin{array}{cc} \frac{\partial^2 \log l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})}{\partial \varphi_1 \partial \varphi_2} & \frac{\partial^2 \log l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})}{\partial \varphi_1 \partial \varphi_2} \\ \frac{\partial^2 \log l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})}{\partial \varphi_2 \partial \varphi_1} & \frac{\partial^2 \log l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})}{\partial \varphi_2 \partial \varphi_1} \end{array} \right)$$

$$I_n(\varphi_1, \varphi_2) = \begin{pmatrix} \frac{E(T_n^1)}{\varphi_1(1-\varphi_1)} & 0 \\ 0 & \frac{E(T_n^2)}{\varphi_2(1-\varphi_2)} \end{pmatrix}$$

Avec  $E(T_n^1) = (n\psi_1 + (z_0 - \psi_1)\frac{1-h^n}{1-h})$

$E(T_n^2) = (n\psi_2 + (z_0 - \psi_2)\frac{1-h^n}{1-h})$

Où, rappelons-le,  $\psi_1 = \frac{1-\varphi_2}{2-\varphi_1-\varphi_2}$  et  $h = \varphi_1 + \varphi_2 - 1$

La loi *a priori* de Jeffreys est de densité

$$P(\varphi_1, \varphi_2) = [\det I_n(\varphi_1, \varphi_2)]^{\frac{1}{2}} = (E(T_n^1)E(T_n^2))^{\frac{1}{2}} \varphi_1^{-\frac{1}{2}} (1-\varphi_1)^{-\frac{1}{2}} \varphi_2^{-\frac{1}{2}} (1-\varphi_2)^{-\frac{1}{2}}$$

On remarque que cette densité est beaucoup plus complexe que dans le cas du modèle d'échantillonnage avec deux distributions binomiales indépendantes.

La densité de la loi *a priori* de Jeffreys est simplement le terme

$$\varphi_1^{-\frac{1}{2}} (1-\varphi_1)^{-\frac{1}{2}} \varphi_2^{-\frac{1}{2}} (1-\varphi_2)^{-\frac{1}{2}}$$

Ceci correspond à des lois *a priori* indépendantes pour  $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  et  $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ .

### 3.3 Procédures bayésiennes pour une loi *a priori* conjuguée

#### 3.3.1 Dérivation de la loi *a posteriori*

Une fois les données observées  $D = (n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})$ , l'inférence est alors faite à partir de leur loi *a posteriori*  $P(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})$ , qui est proportionnelle au produit de la loi *a priori* et de la fonction de vraisemblance  $l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})$ :

$$P(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) \propto l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) P(\varphi_1, \varphi_2)$$

Les procédures fréquentistes sont basées sur la distribution d'échantillonnage d'une statistique appropriée. Au contraire les méthodes bayésiennes ne font intervenir que la fonction de vraisemblance et sont immédiatement disponibles.

En outre ici la fonction de vraisemblance est identique à la fonction de probabilité liée à la comparaison de deux proportions binomiales indépendantes. Par conséquent nous pouvons appliquer les mêmes procédures bayésiennes. Une solution simple consiste à considérer deux lois Bêta conjuguées *a priori*  $B\hat{e}ta(\nu_{11}, \nu_{10})$  et  $B\hat{e}ta(\nu_{21}, \nu_{20})$

Les lois *a posteriori* sont aussi deux Bêta indépendantes  $B\hat{e}ta(\nu_{11} + n_{11}, \nu_{10} + n_{10})$  et  $B\hat{e}ta(\nu_{21} + n_{21}, \nu_{20} + n_{20})$

Avec  $\varphi_1 \in ]0, 1[$  et  $\nu_{t1} \geq 0$  et  $\nu_{t0} \leq 1, t = 1, 2$

On a les moments *a priori* suivants :

$$E[\varphi_t] = \frac{\nu_{t1}}{\nu_{t1} + \nu_{t0}}$$

$$Var(\varphi_t) = \frac{\nu_{t1}\nu_{t0}}{(\nu_{t1} + \nu_{t0})^2(\nu_{t1} + \nu_{t0} + 1)}$$

par exemple si  $\varphi_1 \sim B\hat{e}ta(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  et  $\varphi_2 \sim B\hat{e}ta(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  alors

$$E[\varphi_t] = \frac{1}{2} \text{ et } Var(\varphi_t) = \frac{1}{8} \quad \forall t = 1, 2$$

Les distributions prédictives qui sont un outil essentiel pour la planification et la conduite de l'essai sont dérivées à partir de la distribution d'échantillonnage et seront donc différentes de celles du cas de deux proportions binomiales indépendantes.

Dans le cas de la distribution *a priori* conjuguée précédente, la densité de la loi *a posteriori* est :

$$P(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) \propto l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) P(\varphi_1, \varphi_2)$$

$$\propto P(\varphi_1 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) P(\varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})$$

Par définition de la famille conjuguée, la loi *a posteriori* est de la même famille que la loi *a priori*. Ceci facilite la comparaison des lois *a priori* et *a posteriori*.

La loi marginale de  $\varphi_1$  :

$$\varphi_1 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20} \sim \text{Bêta}(\nu_{11} + n_{11}, \nu_{10} + n_{10})$$

La loi marginale de  $\varphi_2$  :

$$\varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20} \sim \text{Bêta}(\nu_{21} + n_{21}, \nu_{20} + n_{20})$$

Par définition de la famille conjuguée, la loi *a posteriori* est de la même famille que la loi *a priori*. Ceci facilite la comparaison des lois *a priori* et *a posteriori*. Par exemple, intéressons nous à l'espérance *a posteriori* de  $\varphi_1$  pour montrer le poids respectif de l'information *a priori* et de l'information venant de l'échantillon :

$$\begin{aligned} E[\varphi_1 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}] &= \frac{\nu_{11} + n_{11}}{\nu_{11} + \nu_{10} + n_{11} + n_{10}} \\ &= \frac{(\nu_{11} + \nu_{10})(\nu_{11}/(\nu_{11} + \nu_{10})) + (n_{11} + n_{10})(n_{11}/(n_{11} + n_{10}))}{\nu_{11} + \nu_{10} + n_{11} + n_{10}} \\ &= \frac{(\nu_{11} + \nu_{10})E[\varphi_1] + (n_{11} + n_{10})\widehat{\varphi}_1}{\nu_{11} + \nu_{10} + n_{11} + n_{10}} \end{aligned}$$

Ceci permet de mieux interpréter le choix de  $(\nu_{11}, \nu_{10})$ . On remarque aussi que si la taille d'échantillon  $N$  tend vers  $\infty$  et donc  $n_{11} + n_{10}$  tend vers  $\infty$ , on retrouve comme limite l'estimateur du maximum de vraisemblance  $\widehat{\varphi}_1$  comme espérance *a posteriori* de  $\varphi_1$ . Cet estimateur est aussi obtenu pour  $\nu_{11} = \nu_{10} = \nu_{21} = \nu_{20} = 0$ .

### 3.3.2 Intervalles de crédibilité bayésienne

À partir de la loi conjointe du couple  $(\varphi_1, \varphi_2)$ , on peut déterminer la loi *a posteriori* de n'importe quel paramètre dérivé auquel on s'intéresse, en particulier la différence  $\varphi_1 - \varphi_2$  le rapport  $\varphi_1/\varphi_2$  et l'odds ratio  $\frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$

**Loi *a posteriori* de la différence de deux lois Bêta de paramètres entiers :**

Pham-Gia et Turkkan (1993) ont donné la loi *a posteriori* de  $\varphi = \varphi_1 - \varphi_2$  conditionnelle aux données observées  $D = (\nu_{11}, \nu_{10}, \nu_{21}, \nu_{20})$  dans le cas où  $\nu_{ii}, \nu_{ii-1}$ ,  $i = 1, 2$ , sont des entiers positifs.

$$P(\varphi|D) = \begin{cases} \frac{B(p_2, q_1)}{A} \varphi^{q_1+q_2-1} (1-\varphi)^{p_2+q_1-1} F_1(q_1, p_1+p_2+q_1+q_2-2, 1-p_1; p_2 \\ \quad + q_1; 1-\varphi, 1-\varphi^2) & \text{pour } 0 \leq \varphi \leq 1 \\ \frac{B(p_1, q_2)}{A} (-\varphi)^{q_1+q_2-1} (1+\varphi)^{p_1+q_2-1} F_1(q_2, p_1+p_2+q_1+q_2, 1 \\ \quad -p_2; p_1+q_2; 1+\varphi, 1+\varphi^2) & \text{pour } -1 \leq \varphi \leq 0 \end{cases}$$

Où

$$\begin{cases} p_1 = \nu_{11} + n_{11}, q_1 = \nu_{10} + n_{10} \\ p_2 = \nu_{21} + n_{21}, q_2 = \nu_{20} + n_{20} \\ A = B(p_1, q_1)B(p_2, q_2), B(p, q) = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p+q)} \end{cases}$$

et

$$F_1(a, b_1, b_2; c; x_1, x_2) = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\infty} \frac{a^{[i+j]} b_1^{[i]} b_2^{[j]} x_1^i x_2^j}{c^{[i+j]} i! j!}$$

Est la première fonction hypergéométrique à deux variables,  $a^{[b]} = a(a+1) \dots (a+b-1)$ .

La fonction  $F_1$  est convergente pour  $|x_1| < 1$  et  $|x_2| < 1$ .

Un intervalle de crédibilité  $100(1-\gamma)\%$  pour  $[A_1^{(\varphi)}, A_2^{(\varphi)}]$  peut être obtenu en déterminant  $A_1^{(\varphi)}$  et  $A_2^{(\varphi)}$  telles que :

$$\int_0^{A_1^{(\varphi)}} P(\varphi|D) d\varphi = \int_{A_2^{(\varphi)}}^1 P(\varphi|D) d\varphi = \frac{\gamma}{2}$$

Nous pouvons aussi trouver le plus court intervalle de crédibilité  $[c_1^{(\varphi)}, c_2^{(\varphi)}]$  où  $c_1^{(\varphi)}$  et  $c_2^{(\varphi)}$  satisfont :

$$P(c_1^{(\varphi)}|D) = P(c_2^{(\varphi)}|D)$$

Ainsi que :

$$\int_{c_2^{(\varphi)}}^{c_1^{(\varphi)}} P(\varphi|D)d\varphi = 1 - \gamma$$

Les intégrales précédentes peuvent être résolues par simulation ou par des méthodes classiques d'intégration numérique.

### Loi *a posteriori* du rapport de deux lois Bêta de paramètres entiers

En utilisant la transformation de Mellin, Steece (1976) a donné la densité du rapport  $\frac{\varphi_1}{\varphi_2}$ .

La densité jointe de  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$  conditionnelle aux données observées  $D$  est :

$$P(\varphi_1, \varphi_2|D) = \frac{\Gamma(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma(\nu_{11} + n_{11})\Gamma(\nu_{10} + n_{10})} \frac{\Gamma(\nu_{21} + \nu_{20} + n_2)}{\Gamma(\nu_{21} + n_{21})\Gamma(\nu_{20} + n_{20})} \times \\ \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1 - \varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}-1} (1 - \varphi_2)^{\nu_{20}+n_{20}-1}$$

Si  $\nu_{10} + n_{10}$  et  $\nu_{20} + n_{20}$  sont des entiers,  $P(\varphi_1, \varphi_2|D)$  peut s'écrire comme:

$$P(\varphi_1, \varphi_2|D) = \frac{\Gamma(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma(\nu_{11} + n_{11})\Gamma(\nu_{10} + n_{10})} \frac{\Gamma(\nu_{21} + \nu_{20} + n_2)}{\Gamma(\nu_{21} + n_{21})\Gamma(\nu_{20} + n_{20})} \times \\ \sum_{i=0}^{\nu_{10}+n_{10}-1} \sum_{j=0}^{\nu_{20}+n_{20}-1} (-1)^{i+j} \binom{\nu_{10} + n_{10} - 1}{i} \\ \binom{\nu_{20} + n_{20} - 1}{j} \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}+i-1} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}+j-1}$$

Pour évaluer la densité  $W = \frac{\varphi_1}{\varphi_2}$ , nous avons besoin d'intégrer une fonction de forme  $\varphi_1^{c_1} \varphi_2^{c_2}$  définie dans la région  $\frac{\varphi_1}{\varphi_2} \leq w$ . Nous avons:

$$J_w(c_1, c_2) = \iint_{\frac{\varphi_1}{\varphi_2} \leq w} \varphi_1^{c_1} \varphi_2^{c_2} d\varphi_1 d\varphi_2 = \begin{cases} \frac{w^{c_2+1}}{(c_2+1)(c_1+c_2+1)} & w < 1 \\ \frac{1}{(c_1+1)(c_2+1)} \frac{w^{-c_1-1}}{(c_1+1)(c_1+c_2+1)} & w > 1 \end{cases}$$

Alors

$$F_W(w|D) = \frac{\Gamma(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma(\nu_{11} + n_{11})\Gamma(\nu_{10} + n_{10})} \frac{\Gamma(\nu_{21} + \nu_{20} + n_2)}{\Gamma(\nu_{21} + n_{21})\Gamma(\nu_{20} + n_{20})} \times \\ \sum_{i=0}^{\nu_{10}+n_{10}-1} \sum_{j=0}^{\nu_{20}+n_{20}-1} (-1)^{i+j} \binom{\nu_{10} + n_{10} - 1}{i} \binom{\nu_{20} + n_{20} - 1}{j} \times \\ J_w(\nu_{11} + n_{11} + i - 1, \nu_{21} + n_{21} + j - 1)$$

Un intervalle de crédibilité  $100(1 - \gamma)\%$  pour  $W[A_1^{(w)}, A_2^{(w)}]$  peut être obtenu en déterminant  $A_1^{(w)}$  et  $A_2^{(w)}$  telles que:

$$\int_0^{A_1^{(w)}} F_W(w|D) d\nu = \int_{A_2^{(w)}}^1 F_W(w|D) d\nu = \frac{\gamma}{2}$$

Nous pouvons aussi trouver le plus court intervalle de crédibilité  $[C_1^{(w)}, C_2^{(w)}]$  où  $C_1^{(w)}$  et  $C_2^{(w)}$  satisfont :

$$F(C_1^{(w)}|D) = F(C_2^{(w)}|D)$$

Ainsi que

$$\int_{c_2^{(w)}}^{c_1^{(w)}} F(w|D) dw = 1 - \gamma$$

### Loi *a posteriori* de l'odds ratio de deux lois Bêta de paramètres entiers

Si la loi *a posteriori* de  $\varphi_i, i = 1, 2$ , est telle que

$$\varphi_i|D \sim \text{Bêta}(\nu_{ii} + n_{ii}, \nu_{ii-1} + n_{ii-1})$$

Alors, la loi *a posteriori* de  $1 - \varphi_i$  est de la forme

$$1 - \varphi_i|D \sim \text{Bêta}(\nu_{ii-1} + n_{ii-1}, \nu_{ii} + n_{ii})$$

Posons  $X = \frac{\varphi_1}{1-\varphi_1}$  et  $Y = \frac{\varphi_2}{1-\varphi_2}$

En appliquant ce qui précède, on obtient les densités *a posteriori* de  $X$  et  $Y$  :

$$P_X(x|D) = \frac{\Gamma^2(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma^2(\nu_{11} + n_{11})\Gamma^2(\nu_{10} + n_{10})} \times \sum_{i=0}^{\nu_{10}+n_{10}-1} \sum_{j=0}^{\nu_{11}+n_{11}-1} (-1)^{i+j} \times \\ \binom{\nu_{10} + n_{10} - 1}{i} \binom{\nu_{11} + n_{11} - 1}{j} \times J_X(\nu_{11} + n_{11} + \\ i - 1, \nu_{10} + n_{10} + j - 1)$$

et

$$P_Y(y|D) = \frac{\Gamma^2(\nu_{21} + \nu_{20} + n_2)}{\Gamma^2(\nu_{21} + n_{21})\Gamma^2(\nu_{20} + n_{20})} \times \sum_{i=0}^{\nu_{20}+n_{20}-1} \sum_{j=0}^{\nu_{21}+n_{21}-1} (-1)^{i+j} \times \\ \binom{\nu_{20} + n_{20} - 1}{i} \binom{\nu_{21} + n_{21} - 1}{j} \times J_Y(\nu_{21} + n_{21} + \\ i - 1, \nu_{20} + n_{20} + j - 1)$$

Un intervalle de crédibilité  $100(1 - \gamma)\%$  et un intervalle de crédibilité le plus court pour  $X|Y$  peuvent être obtenus comme pour le rapport et la différence.

### 3.4 Probabilités prédictives et nombre de sujets nécessaire

Les probabilités prédictives peuvent également être utilisées pour des analyses intermédiaires. Si par exemple on veut montrer la supériorité d'un traitement, il est essentiel de pouvoir interrompre l'essai le plus rapidement possible, soit parce que l'on dispose déjà d'une évidence suffisante pour la conclusion voulue, soit surtout parce que l'on constate au contraire que le traitement est inefficace. On procède pour cela à des analyses intermédiaires, pour lesquelles une approche bayésienne prédictive a été proposée. Le principe est de simuler les données futures de l'essai. La probabilité prédictive d'obtenir la conclusion souhaitée est un élément important à prendre en compte dans la décision. Une probabilité très élevée ou très faible

est un argument en faveur de l'interruption de l'essai. En outre si on décide de poursuivre l'essai elle fournit un outil pour réévaluer le nombre de sujets supplémentaires nécessaire.

Dans une analyse intermédiaire, l'inférence prédictive porte sur l'ensemble des données, celles disponibles ainsi que les données futures. Pour cela, nous déterminons la loi *a posteriori* du paramètre d'intérêt, par exemple  $\delta = \varphi_1 - \varphi_2$ , ensuite nous cherchons l'intervalle de crédibilité  $100(1 - \gamma)\%$  pour  $\delta$ . Le nombre de sujets nécessaire sera déterminé en utilisant la simulation de l'intervalle de crédibilité.

Nous nous limiterons ici au cas de la différence  $\varphi_1 - \varphi_2$  mais la méthode présentée s'applique de la même manière à tout autre paramètre d'intérêt.

### 3.4.1 Lois prédictives

Considérons un échantillon  $E = (n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})$  de loi de probabilité donnée par la distribution suivante

$$P(E|N, \varphi_1, \varphi_2) = \frac{1}{2} C(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) \binom{n_{11} + n_{10}}{n_{11}} \binom{n_{21} + n_{20}}{n_{21}} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}}$$

Avec

$$C(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) = \begin{cases} 1 & \text{si } n_{20} = n_{10} = n_{11} = 0 \text{ ou si } n_{20} = n_{10} = n_{21} = 0 \\ C_1 + C_2 & \text{sinon} \end{cases}$$

Où pour  $t = 1, 2$

$$C_t = \begin{cases} 0 & \text{si } n_{t1} + n_{t0} = 0 \\ \frac{n_{t0}}{n_{t1} + n_{t0}} & \text{si } n_{t1} - n_{t0} = 1, 0 \text{ et } n_{t1} + n_{t0} \neq 0 \end{cases}$$

et

$$N = n_{11} + n_{10} + n_{21} + n_{20}.$$

La densité *a posteriori* prédictive relative à un échantillon futur  $E' = (n'_{11}, n'_{10}, n'_{21}, n'_{20})$  étant donné le premier échantillon  $E$  est donnée par la formule suivante

$$P(E'|E) = \int_0^1 \int_0^1 p(E'|\varphi_1, \varphi_2, E) p(\varphi_1, \varphi_2|E) d\varphi_1 d\varphi_2$$

Où  $p(E'|\varphi_1, \varphi_2, E)$  est la densité d'échantillonnage et  $p(\varphi_1, \varphi_2|E)$  est la densité *a posteriori* associée aux observations  $E$ . Conditionnellement à  $n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}$  on a

$$p(\varphi_1, \varphi_2|E) \propto \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1-\varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}-1} (1-\varphi_2)^{\nu_{20}+n_{20}-1}$$

Donc, la densité prédictive est obtenue par

$$P(E'|E) \propto \int_0^1 \int_0^1 p(E'|\varphi_1, \varphi_2, E) \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1-\varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}-1} (1-\varphi_2)^{\nu_{20}+n_{20}-1} d\varphi_1 d\varphi_2$$

D'où, en utilisant l'intégrale de la loi Bêta :

$$P(E'|E) \propto K(n'_{11}, n'_{10}, n'_{21}, n'_{20}) \frac{\Gamma(\gamma_{11} + n_{11} + n'_{11}) \Gamma(\gamma_{10} + n_{10} + n'_{10}) \Gamma(\gamma_{21} + n_{21} + n'_{21}) \Gamma(\gamma_{20} + n_{20} + n'_{20})}{\Gamma(\gamma_{11} + \gamma_{10} + n_{11} + n_{10} + n'_{11} + n'_{10}) \Gamma(\gamma_{21} + \gamma_{20} + n_{21} + n_{20} + n'_{21} + n'_{20})}$$

où

$$K(n'_{11}, n'_{10}, n'_{21}, n'_{20}) = \frac{1}{2} \binom{n'_{11} + n'_{10}}{n'_{11}} \binom{n'_{21} + n'_{20}}{n'_{21}} C(n'_{11}, n'_{10}, n'_{21}, n'_{20})$$

### 3.4.2 Densités marginales prédictives

Dans cette partie nous déterminons les densités marginales prédictives du nombre de succès  $n_{t1}$  et du nombre d'échecs  $n_{t0}$  du traitement  $t$ ,  $t = t^1, t^2$ , parmi les  $N = n_{11} + n_{10} + n_{21} + n_{20}$  essais avec les probabilités  $\varphi_t$  et  $1 - \varphi_t$ .

Connaissant les lois de  $n_{t1}|E, \varphi_t, \varphi_{t'}$  et  $\varphi_t, \varphi_{t'}|E$  (en notant  $t'$  l'autre traitement) nous pouvons écrire

$$\begin{aligned}
P(n_{t1}|E) &= \int_0^1 \int_0^1 p(n_{t1}|\varphi_t, \varphi_{t'}, E) p(\varphi_t, \varphi_{t'}|E) d\varphi_t d\varphi_{t'} \\
&= \frac{1}{2} \sum_{n_{t1} \in J_t} \sum_{k=\max(0, n_{t0}-1)}^{\min(N-n_{t1}-n_{t0}, n_{t0}+1)} K(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - k, k) \\
&\quad C(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - k, k) \binom{n_{t1} + n_{t0}}{n_{t1}} \binom{N - n_{t1} - n_{t0}}{N - n_{t1} - n_{t0} - k} \\
&\quad \frac{\Gamma(\gamma_{t1} + 2n_{t1})\Gamma(\gamma_{t0} + 2n_{t0})}{\Gamma(\gamma_{t1} + \gamma_{t0} + 2n_{t1} + 2n_{t0})} \frac{\Gamma(\gamma_{t'1} + 2N - 2n_{t1} - 2n_{t0} - 2k)\Gamma(\gamma_{t'0} + 2k)}{\Gamma(\gamma_{t'1} + \gamma_{t'0} + 2N - 2n_{t1} - 2n_{t0})}
\end{aligned}$$

Où

$$K(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - k, k) = \frac{\Gamma(\gamma_{t1} + \gamma_{t0} + n_{t1} + n_{t0})}{\Gamma(\gamma_{t1} + 2n_{t1})\Gamma(\gamma_{t0} + 2n_{t0})} \frac{\Gamma(\gamma_{t'1} + \gamma_{t'0} + N - n_{t1} - n_{t0})}{\Gamma(\gamma_{t'1} + N - n_{t1} - n_{t0} - k)\Gamma(\gamma_{t'0} + k)}$$

et

$$J_t = \left[ 1_{[0, N-1]}(n_{t1}), ES\left(\frac{N - n_{t1}}{2}\right) \right]$$

où  $ES(N)$  est les plus petits entiers supérieurs ou égaux à  $N$ .

La densité marginale prédictive de  $n_{t0}|E$  est donnée par :

$$\begin{aligned}
P(n_{t0}|E) &= \int_0^1 \int_0^1 p(n_{t0}|\varphi_t, \varphi_{t'}, E) p(\varphi_t, \varphi_{t'}|E) d\varphi_t d\varphi_{t'} \\
&= \frac{1}{2} \sum_{n_{t0}=0}^N \sum_{k=\max(0, n_{t0}-1)}^{\min(N-n_{t1}-n_{t0}, n_{t0}+1)} K(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - k, k) \\
&\quad C(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - k, k) \binom{n_{t1} + n_{t0}}{n_{t1}} \binom{N - n_{t1} - n_{t0}}{N - n_{t1} - n_{t0} - k} \\
&\quad \frac{\Gamma(\gamma_{t1} + 2n_{t1})\Gamma(\gamma_{t0} + 2n_{t0})}{\Gamma(\gamma_{t1} + \gamma_{t0} + 2n_{t1} + 2n_{t0})} \frac{\Gamma(\gamma_{t'1} + 2N - 2n_{t1} - 2n_{t0} - 2k)\Gamma(\gamma_{t'0} + 2k)}{\Gamma(\gamma_{t'1} + \gamma_{t'0} + 2N - 2n_{t1} - 2n_{t0})}
\end{aligned}$$

### 3.4.3 Nombre de sujets supplémentaires nécessaire

Nous présentons ici l'approche utilisée pour déterminer le nombre de sujets nécessaire  $N$  pour l'ensemble de l'essai. Nous utilisons la loi prédictive précédente de  $\delta = \varphi_1 - \varphi_2$  conditionnelle aux observations  $E$ .

Conditionnellement à  $E$ , nous avons

$$\varphi_1|E \sim \text{Bêta}(\nu_{11} + n_{11}, \nu_{10} + n_{10})$$

$$\varphi_2|E \sim \text{Bêta}(\nu_{22} + n_{21}, \nu_{20} + n_{20})$$

Nous déterminons la loi *a posteriori* du paramètre  $\delta$  conditionnellement à  $E$  pour l'ensemble de l'essai. Nous en déduisons un intervalle de crédibilité 100 $\gamma$ % pour  $\delta$ . Cet intervalle de crédibilité sera utilisé ultérieurement pour trouver l'effectif de  $N$  correspondant à une crédibilité  $\gamma$  et une probabilité prédictive relative à une conclusion souhaitée.

Par les données de la première partie de l'essai, et conditionnellement à  $E$ , la loi *a posteriori* de  $\delta$  a été donnée précédemment. Cette loi sera utilisée ultérieurement pour la détermination du nombre de sujets supplémentaire nécessaire  $N$ .

## 3.5 Modèle "Tout ou Rien", le cas de $K$ -traitements

Nous généralisons les procédures développées dans le cas de deux traitements. On peut obtenir par simulation une inférence sur n'importe quel paramètre dérivé.

On suppose que les traitements  $(t^1, t^2, \dots, t^K)$  sont rangés par ordre de probabilité croissante  $\varphi_1 \leq \varphi_2 \leq \dots \leq \varphi_K$ , et que les sujets entrent dans l'essai un par un et reçoivent leur traitement dès leur entrée suivant cette règle:

Le premier sujet reçoit l'un des traitements avec probabilités égales. Ensuite, si le sujet  $k-1$  a reçu le traitement  $t$  et si c'est un "succès", le sujet suivant  $k$  reçoit le même traitement

; si au contraire le résultat est un "échec", le sujet  $k$  reçoit le traitement  $t^j$  avec la probabilité  $(1 - \varphi_t)q_t^j$ ,

Où  $q_t^j$  est une fonction qui dépend de la règle appliquée, telle que  $\sum_{j=1}^K q_t^j = 1$

La règle présuppose que le résultat du sujet  $k - 1$  est connu quand le sujet  $k$  est inclus, mais elle peut être étendue sans difficulté pour tenir compte du cas où la réponse est différée.

Pour un nombre de sujets  $n$  supposé fixé à l'avance, la séquence des traitements attribués  $(t_1, t_2, \dots, t_K, t_{K+1}, \dots, t_{n+1})$  contient toute l'information des données. En effet  $t_{K+1} = t_K$  implique qu'on a observé un succès à  $t_K$ , tandis que  $t_{K+1} \neq t_K$  implique qu'on a observé un échec à  $t_K$ . La fonction de vraisemblance est donc

$$L(\varphi_1, \dots, \varphi_K | t_1, t_2, \dots, t_{n+1}) = \frac{1}{K} \prod_{i=1}^K \varphi_i^{n_{i1}} (1 - \varphi_i)^{n_{i0}} \prod_{i=1, i \neq j}^K (q_i^j)^{n_{ij}}$$

Où  $n_{ij}$  est le nombre de paires  $(t_K, t_{K+1})$  égales à  $(t^i, t^j)$ , et les  $(n_{i1})_i$  sont les nombres respectifs de succès aux traitements  $(t^i)_i$  et les  $(n_{i0})_i$  sont les nombres d'échecs ( $\frac{1}{K}$  est la probabilité d'attribuer le premier traitement).

### Le choix de la loi *a priori*

Comme dans le cas des deux traitements, les paramètres  $\varphi_t, t = t^1, \dots, t^K$ , seront de lois *Bêta*( $\nu_{i1}, \nu_{i0}$ ) indépendantes ( $i = 1, \dots, K$ ).

Lorsqu'aucune information n'est disponible sur les paramètres, on peut utiliser la solution non informative de Jeffreys pour le modèle binomial :

$$\varphi_t \sim \text{Bêta}\left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$$

### Lois *a posteriori*

Une fois les données observées  $D = (n_{i1}, n_{i0}, i = 1, \dots, K)$ , l'inférence est alors faite à partir de leur loi *a posteriori*  $p(\varphi_1, \dots, \varphi_K | D)$ , qui est proportionnelle au produit de la loi *a priori*

et de la fonction de vraisemblance  $l(\varphi_1, \dots, \varphi_K | D)$ , on obtient :

$$p(\varphi_1, \dots, \varphi_K | D) \propto l(\varphi_1, \dots, \varphi_K | D) p(\varphi_1, \dots, \varphi_K)$$

La fonction  $q_j^i$ , qui peut prendre les mêmes valeurs que celles proposées par Andersen, Faries et Tamura (1994), ou celle proposée par Wei (1979), est indépendante chaque fois de  $\varphi_i$ .

Comme les paramètres  $(\varphi_i)_i$ ,  $i = 1, \dots, K$ , sont indépendants, en intégrant la loi a posteriori conjointe par rapport à  $\varphi_i$ ,  $i = 2, \dots, K$ , on a la loi *a posteriori* marginale de  $\varphi_1$ :

$$p(\varphi_1 | D) \propto \varphi_1^{\nu_{11} + n_{11} - 1} (1 - \varphi_1)^{\nu_{10} + n_{10} - 1}$$

On reconnaît le noyau de la densité Bêta :

$$\varphi_1 | D \sim \text{Bêta}(\nu_{11} + n_{11}, \nu_{10} + n_{10})$$

De la même façon nous trouverons la loi marginale  $\varphi_i$ , en intégrant par rapport aux autres  $\varphi_j$  :

$$\varphi_i | D \sim \text{Bêta}(\nu_{i1} + n_{i1}, \nu_{i0} + n_{i0})$$

Les procédures prédictives fournissent des solutions pour choisir les effectifs ou prendre une décision d'arrêter l'expérience avant son terme. Dans le cas de deux traitements on a explicité les distributions prédictives, cependant pour plus de 2 traitements, il est impossible de fournir une forme explicite puisque les distributions d'échantillonnage sont considérablement plus complexes.

## Chapitre 4

# Application numériques pour deux traitements

### 4.1 Introduction

Nous illustrons par Simulations les propriétés fréquentistes des méthodes bayésiennes pour la situation simple d'attribution séquentielle avec deux traitements en utilisant le modèle linéaire constant avec  $a = 0$  (règle "Play-The-Winner") en supposant également que les réponses sont toujours disponibles. Ces méthodes peuvent être généralisées aisément au cas des réponses différées.

Même si nous prenons pour simplifier ( $\nu_{11} = \nu_{21} = \nu_{10} = \nu_{20} = 1$ ) et ( $\nu_{11} = \nu_{21} = \nu_{10} = \nu_{20} = 1/2$ ), les intervalles de crédibilité obtenus ont de très bonnes propriétés de couverture fréquentiste. Pour illustrer ceci, nous avons Appliqué  $10^5$  échantillons de taille  $N = 150$ , pour différentes valeurs des paramètres. Nous avons considéré les intervalles de crédibilité pour la différence  $\varphi_1 - \varphi_2$ , le rapport  $\varphi_1/\varphi_2$  et l'odds ratio  $\frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$ . Les proportions d'échantillons pour limite à 99%.

## 4.2 Exemple :

Pour illustrer notre approche, nous considérons les résultats suivants pour une expérience avec  $N = 150$  sujets. Les nombres d'échecs sont  $n_{10} = 20$  et  $n_{20} = 21$ .

	<i>succès</i>	<i>échecs</i>	
<i>traitement</i> $t^1$	$n_{11} = 74$	$n_{10} = 20$	94
<i>traitement</i> $t^2$	$n_{21} = 35$	$n_{20} = 21$	56
	109	41	150

On choisit ici une distribution *a priori* non informative. Nous avons retenu ici pour simplifier les calculs les lois de Jeffreys pour deux groupes indépendants soit des lois  $Bêta(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  indépendantes pour  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$ . Si cela conduit à utiliser les méthodes développées précédemment pour des lois *a priori* conjuguées, les lois *a posteriori* sont des Bêta indépendantes.

Nous avons vérifié en utilisant des méthodes de simulation que l'utilisation de la loi *a priori* de Jeffreys donne des résultats tout à fait comparables.

Nous obtenons la probabilité conjointe :

$$\varphi_1 \sim Bêta(74.5, 20.5) \text{ et } \varphi_2 \sim Bêta(35.5, 21.5)$$

Trouvons les intervalles de crédibilité à 99%

$$[-0.032, 0.359] \text{ pour } \varphi_1 - \varphi_2$$

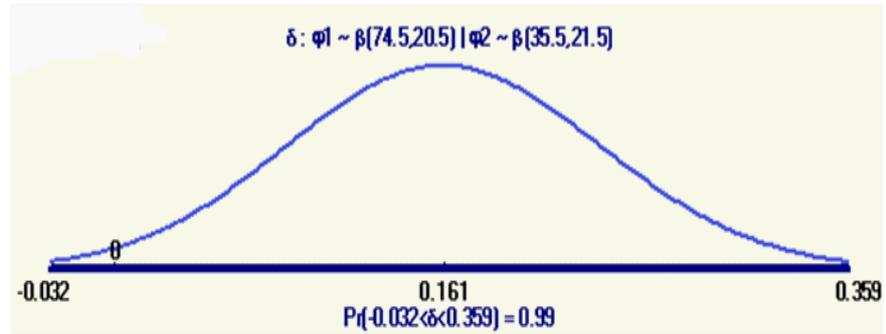


Figure 4.3 : Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien :

Pourcentages d'erreurs pour le limite à 99%

( $N = 150$ , simulation de 100000 échantillons) pour  $\varphi_1 - \varphi_2$

$$[0.957, 1.768] \text{ pour } \frac{\varphi_1}{\varphi_2}$$

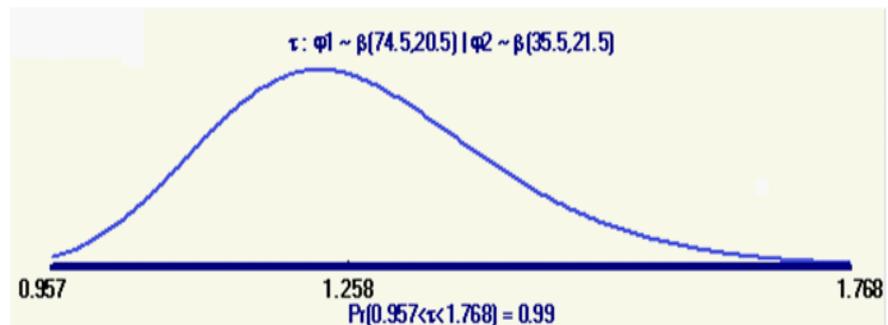


Figure 4.4 : Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien :

Pourcentages d'erreurs pour le limite à 99%

( $N = 150$ , simulation de 100000 échantillons) pour  $\frac{\varphi_1}{\varphi_2}$

$$[0.849, 5.869] \text{ pour } \frac{\varphi_1(1 - \varphi_2)}{\varphi_2(1 - \varphi_1)}$$

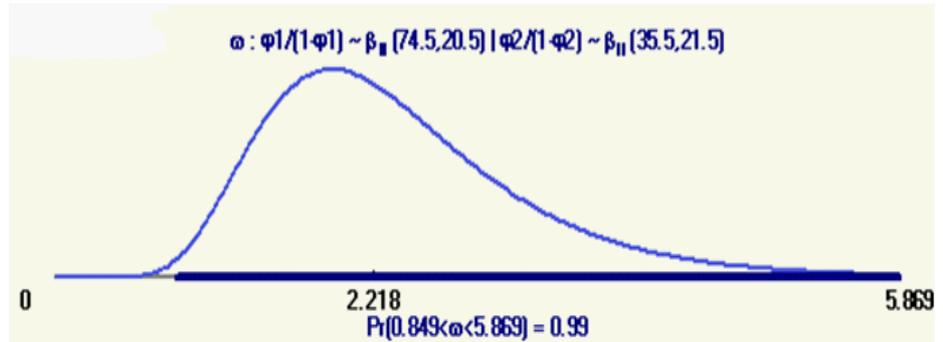


Figure4.5 : Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien :

Pourcentages d'erreurs pour le limite à 99%

$$(N = 150, \text{simulation de } 100000 \text{ échantillons}) \text{ pour } \frac{\varphi_1(1 - \varphi_2)}{\varphi_2(1 - \varphi_1)}$$

Et si  $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(1, 1)$  et  $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(1, 1)$  indépendantes est alors la lois *a posteriori* est  $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(75, 21)$  et  $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(36, 22)$

Trouvons les intervalles de crédibilité à 99%

$$[-0.032, 0.357] \text{ pour } \varphi_1 - \varphi_2$$

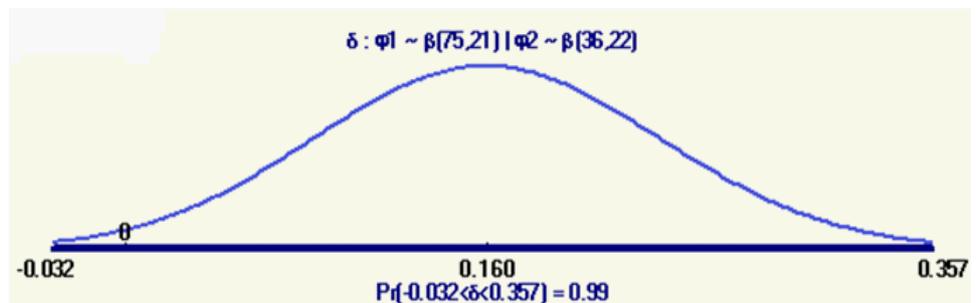


Figure4.6 : Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien :

Pourcentages d'erreurs pour le limite à 99%

$$(N = 150, \text{simulation de } 100000 \text{ échantillons}) \text{ pour } \varphi_1 - \varphi_2$$

$$[0.957, 1.764] \text{ pour } \frac{\varphi_1}{\varphi_2}$$

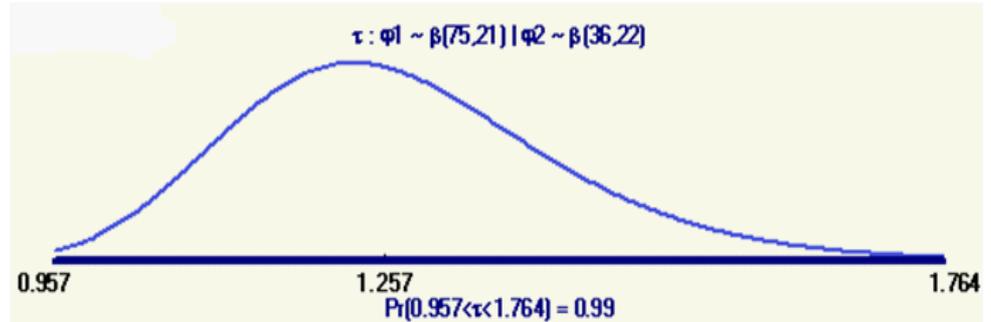


Figure 4.7 : Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien :

Pourcentages d'erreurs pour le limite à 99%

( $N = 150$ , simulation de 100000 échantillons) pour  $\frac{\varphi_1}{\varphi_2}$

$$[0.850, 5.761] \text{ pour } \frac{\varphi_1(1 - \varphi_2)}{\varphi_2(1 - \varphi_1)}$$

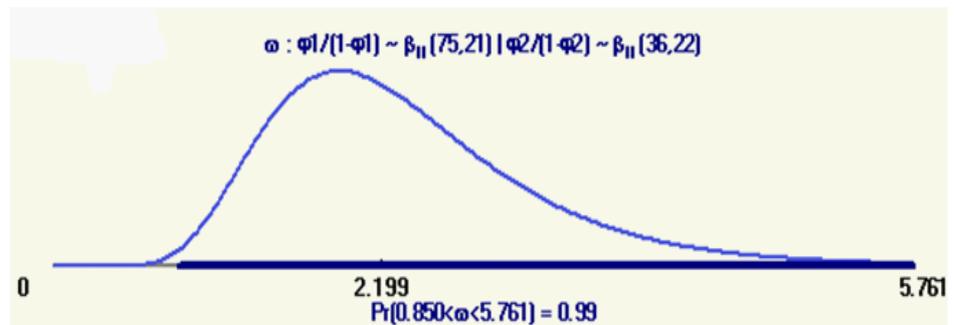


Figure 4.8 : Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien :

Pourcentages d'erreurs pour le limite à 99%

( $N = 150$ , simulation de 100000 échantillons) pour  $\frac{\varphi_1(1 - \varphi_2)}{\varphi_2(1 - \varphi_1)}$

## ***Conclusion***

Dans ce travail on a traité le problème de l'allocation des traitements. Nous avons étudié l'utilisation d'un plan adaptatif séquentiel dans les essais cliniques. Ces plans sont explicitement intéressants par ce qu'ils permettent, pour des raisons éthiques, d'exposer le moins de sujets possible aux traitements les moins efficaces. De tels plans d'expériences séquentiels ont été étudiés il y a une trentaine d'années pour des essais cliniques avec deux traitements, et plusieurs traitements avec des réponses immédiates ou différées. Des plans très généraux ont été proposés. Ce sont surtout les propriétés asymptotiques de ces plans qui ont été étudiées. Mais la rapidité de convergence du processus n'a pas fait l'objet d'études formelles.

Les méthodes bayésiennes seront également généralisées pour traiter des plans plus complexes.

Nous étudions la modélisation de ces plans après nous développons une généralisation de la règle « *Play-The-Winner* », « *Play-The-Winner randomisée* », et la règle « *Drop-The-Loser* ».

Nous développons des méthodes d'inférence Bayésiennes pour analyser les données des différents plans séquentiels considérés pour une classe de lois *a priori*, sont dérivées explicitement les distributions *a posteriori*, et les intervalles de crédibilité des paramètres d'intérêt, ainsi que les distributions prédictives.

Des applications numériques originales, pour calculer les intervalles de crédibilité dans le cas d'une loi bêta, nous avons employé le Logiciel Le PAC pour calculer les intervalles de crédibilité à partir de la loi conjointe du couple  $(\varphi_1, \varphi_2)$ , on peut déterminer la loi *a posteriori* de n'importe quel paramètre dérivé auquel on s'intéresse, en particulier la différence  $\varphi_1 - \varphi_2$  de deux lois Bêta de paramètres entiers et le rapport  $\varphi_1 / \varphi_2$  de deux lois Bêta de paramètres entiers et l'odds ratio  $\varphi_1(1 - \varphi_2) / \varphi_2(1 - \varphi_1)$  de deux lois Bêta des paramètres entiers, pour  $(\nu_{11} = \nu_{21} = \nu_{10} = \nu_{20} = 1)$  et  $(\nu_{11} = \nu_{21} = \nu_{10} = \nu_{20} = 1/2)$ . Pour illustrer ceci, nous avons Appliquée  $10^5$  échantillons de taille  $N = 150$ , et La différence entre l'intervalle crédibilité de Bêta  $(1, 1)$  et Bêta  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  toujours pour Pourcentages d'erreurs pour le limite à 99%.

# Bibliography

- [1] Andersen, J., Faries, D., Tamura, R. (1994) A Randomized play-the-winner design for multiarm clinicals trials, *Communications in statistics, Part A-Theory and Methods*, 20, 309-323.
- [2] Armitage P. *Sequential Medical Trials* Blackwell Oxford 1975
- [3] Bai, Z.D, Hu, F. (1999) Asymptotic theorems for urn models with nonhomogeneous generating matrix, *Stochastic Processes and their Applications*, 80, 87-101.
- [4] Bai, Z.D, Hu, F. (2005) Asymptotics in randomized urn models, *The Annals of Applied Probability*, 15, 914-940.
- [5] Bai, Z.D, Hu, F., Rosenberger, W.F. (2002) Asymptotic properties of adaptive designs for clinical trials with delayed response, *The Annals of Statistics*, 30, 122-139.
- [6] Bai, Z.D, Hu, F., Shen, L. (2002) An adaptive design for multi-arm clinical trials, *Journal of Multivariate Analysis*, 81, 1-18.
- [7] Berry, D. A., (2006) A Bayesian decision-theoretic dose-finding trial, *Statistical Science*, 3,197-207.
- [8] Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995; 310:170.

- 
- [9] Eisele, J. (1994) The doubly adaptive biased coin design for sequential clinical trials. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 38, 249-262.
- [10] ELQasyr, K. (2008) , Modélisation et analyse statistique des plans d'expérience séquentiels.
- [11] Faries, D. (1994) Practical modifications of the continual reassessment method for phase I cancer clinical trials, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 4, 147-164.
- [12] Freedman, D. (1965) Bernard Friedman's urn, *Annals of Mathematical Statistics*, 36, 956-970.
- [13] Gasparini, M., Eisele, J. (2000) A curve-free method for phase I clinical trials, *Biometrics*, 56, 609-615.
- [14] Goodman, S.N., Zahurak, M.L., Piantadosi, S. (1995) Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies, *Statistics in Medicine*, 14, 1149-1161.
- [15] Hu, F., Rosenberger, W.F. (2004) Optimality, variability, power : Evaluating response adaptive randomization procedures for treatment comparisons. *Journal of the American Statistical Association*, 98, 671-678.
- [16] Hu, F., Rosenberger, W.F. (2006) *The Theory of Response-Adaptative Randomization in Clinical Trials*. New York : Wiley.
- [17] Ivanova, A. (2003) A play-the-winner-type urn design with reduced variability, *Metrika*, 58,1-13.
- [18] Lan KKG, Demets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70:659-63.

- 
- [19] Lecoutre, B., Derzko, G., Grouin, J.M. (1995) Bayesian predictive approach for inference about proportions, *Statistics in Medecine*, 14, 1057-1063.
- [20] Lecoutre, B., ELQasyr, K. (2008) Adaptative designs for multi-arm clinical trials : The playthe- winner rule revisited. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 37,590-601.
- [21] Lecoutre B ; Derzko G & ElQasyr K, (2009) Frequentist performance of Bayesian inference with response-adaptive designs.
- [22] Mueller PS, Montori VM, Bassler D, Koenig BA, Guyatt GH. Ethical issues in stopping randomized trials early because of apparent benefit. *Ann Intern Med* 2007; 146(12):878-81.
- [23] O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35:549-56.
- [24] O'Quigley, J.(2002) Continual reassessment designs with early termination, *Biostatistics*, 3,87-99.
- [25] O'Quigley, J., Shen, L.Z. (1996) Continual reassessment method : A likelihood approach,*Biometrics*, 52, 163-174.
- [26] O'Quigley, J., Chevret, S. (1991) Methods for dose finding studies in cancer clinical trials :A review and results of a Monte Carlo study, *Statistics in Medicine*, 10, 1647-1664.
- [27] O'Quigley, J., Pepe, M., Fisher, L. (1990) Continual reassessment method : A practical design for phase I, *Biometrics*, 46, 33-48.
- [28] Peto R, Pike MC, Artmitage P. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patients. *Br J cancer* 1976; 34:585-612.
- [29] Pocock SJ. When to stop a clinical trial. *BMJ* 1992; 305(6847):235-40.

- 
- [30] Pocock SJ. Group sequential methods for clinical trials. *Biometrics* 1977; 35:549-56.
- [31] Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials *Biometrika* 1977; 64: 191-199
- [32] Pocock SJ. Interim analysis for randomized clinical trials: the group sequential approach *Biometrics* 1982; 62: 38-153
- [33] Pham-Gia, T., Turkkan, N., Eng, P. (1993) Bayesian analysis of the difference of two proportions, *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 2 (6), 1755 - 1771.
- [34] Shen L.Z., O'Quigley J. (1996) Consistency of continual reassessment method in dose finding studies, *Biometrika*, 83, 395-406.
- [35] Steece, B. M. (1976) An exact distribution for the product of two independent beta distributed random variable. *Metron*, 34.
- [36] Sun, R., Cheung, S. H., Zhang, L.-X. (2007). A generalized drop-the-loser rule for multitreatment clinical trials, *Journal of Statistical Planning and inference*, 137, 2011-2023.
- [37] Tamura, R.N., Faries, D.E., Andersen, J.S., Heiligenstein, J.H. (1994) A case study of an adaptive clinical trial in the treatment of out-patients with depressive disorders, *Journal Of The American Statistical Association*, 89, 768-776
- [38] Todd S., Whitehead A., Stallard N. & Whitehead J. Interim analysis and sequential designs in phase III studies *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 394-399
- [39] Wei, L.J. (1979) The generalized Pólya's urn design for sequential medical trials, *Annals of Statistics*, 7, 291-296.
- [40] Wei, L.J., Durham, S. (1978) The randomized play-the-winner rule in medical trials, *Journal of the American Statistical Association*, 73, 840-843

- 
- [41] Wei, L.J, Smythe R.T, Lin D.Y., Park T.S (1990) Statistical inference with data-dependent treatment allocation rules, *Journal of the American Statistical Association*, 85, 156-162.
- [42] Whitehead J. *The design and analysis of sequential clinical trials* Ellis Horwood 1983
- [43] Whitehead J., Jones D.R. The analysis of sequential trials *Biometrika* 1979; 66: 443-452
- [44] Whitehead J., Jones D.R., Ellis S.H. The analysis of a sequential clinical trial for the comparison of two lung cancer treatments *Statistics in Medicine* 1983;Vol.2: 183-190
- [45] Whitehead J., Stratton I. Group sequential clinical trial with triangular continuation regions *Biometrics* 1983; 39: 227-236
- [46] Zelen, M. (1969) Play the winner rule and the controlled clinical trial, *Journal of the American Statistical Association*, 64, 131-146.
- [47] Zhang, L.X., Chan, W.S., Cheug, S.H., Hu, F., (2007) Generalized drop-the-loser urn clinical trials with delayed response. *Statistica Sinica*, 17, 387-409.

## **Résumé :**

Dans ce travail on étudie les plans adaptatifs séquentiels dans les essais cliniques. Nous étudions la modélisation de ces plans. Nous développons une généralisation de la règle « *Play-The-Winner* », et la règle « *Play-The-Winner randomisée* » ou d'une version modifiée de cette règle, et généralisation de la règle « *Drop-The-Loser* ».

Nous développons des méthodes d'inférence bayésiennes pour analyser les données des différents plans séquentiels considérés pour une classe de lois *a priori*, sont dérivées explicitement les distributions *a posteriori* et les intervalles de crédibilité des paramètres d'intérêt, ainsi que les distributions prédictives. Des applications numériques originales, pour calculer les intervalles de crédibilité dans le cas d'une loi bêta.

**Mots clés :** Analyses séquentiels, Analyses intermédiaires, Test Triangulaire, Plans séquentiels, Règle «*Play-The-Winner*», Méthodes Bayésiennes, Essais cliniques.

## **Abstract :**

Of to the this work one studies the sequential adaptive plans in the clinical tests. We study the modelling of these plans. We develop a generalization of the rule "Play-The-Winner", and the rule " Play The-Winner randomize " or of a version modified of this rule, and generalization of the rule "Drop-The-Loser"

We develop methods of inference bayésiennes to analyze data of the different sequential plans considered a priori for a class of laws, are drifted explicitly a posteriori the distributions and the intervals of credibility of the interest parameters, as well as the distributions predictives. Of the original numeric applications, to calculate the intervals of credibility in the case of a bita law.

**Key words:** Sequential analysis, interim Analysis, Test Triangular, sequential Plans, Rule "Play-The-Winner", Bayesian methods, Clinical trials.

## **الملخص**

هذا العمل يدرس الطرق الملائمة المتسلسلة في التجارب السريرية؛ نحن ندرس الطرق في هذه المخططات. و نعرض عموميات قانون "Play-The-Winner" وقانون "Play The-Winner randomise" (العشوائي) وكذلك عموميات قانون "Drop-The-Loser".

و كذلك نعرض طريقة الاستدلال البايزي من أجل تحليل معطيات اختلاف الطرق المتسلسلة المعتمدة؛ من أجل صنف القانون السابق؛ تكون مشتقة بوضوح من التوزيع اللاحق و مجالات المصدقية ثابتة المصلحة؛ و كذلك التوزيع التوقعي. التطبيق العددي جديد من أجل حساب مجالات المصدقية في حالة قانون بيتا.

**كلمات المفتاح:** التحليل المتسلسل؛ التحليل المتوسطي؛ التجارب المتأثية؛ المخطط التسلسلي؛ التجارب السريرية؛ طريقة بايز؛ قانون Play-The-Winner