



UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI BOUMEDIENE
(Alger)

FACULTE DES SCIENCES MATHÉMATIQUES PURES ET APPLIQUES

THESE

Présentée par

Mr. ABANE MUSTAPHA

Pour l'obtention de grade de: Magister

En: MATHEMATIQUES

Option : PROBABILITES ET STATISTIQUES

THEME

**REGLES D'ALLOCATIONS EFFICACES POUR DES TESTS SEQUENTIELS
NON-PARAMETRIQUES DE DONNEES GROUPEES**

Soutenue publiquement le : 28-02-2002

Devant le jury composée de :

Président	MOHAMED	BENTARZI	Professeur	U.S.T.H.B
Directeur de thèse	TAOUFIK	ZOUBEIDI	Maître de conférences	U.des E.A.U
Examineur	AMAR	AISSANI	Professeur	U.S.T.H.B
Examineur	OUALI	ANES	Maître de conférences	I.N.P.S
Examineur	KAMEL	BOUKHETALA	Maître de conférences	U.S.T.H.B

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I : Théorie de distribution des statistiques linéaires de rang.	
1.1 Introduction	3
1.2 Cas univarié	3
1.3 Cas multivarié	5
1.4 Cas multivarié avec données manquantes	8
Chapitre II : Tests séquentiels groupés pour la comparaison de deux traitements.	
2.1 Introduction	10
2.2 Test de rapport des probabilités séquentielles (SPRT)	10
2.2.1 Optimalité du SPRT	11
2.2.2 Approximation de Wald	12
2.2.3 Tests tronqués	13
2.2.4 SPRT pour un mouvement Brownien	14
2.3 Quelques procédures de groupes	15
2.3.1 Procédure de Pocock	15
2.3.2 Procédure d'O'Brien et Fleming	17
2.3.3 Procédure de Lan et DeMets	18
2.3.4 Procédure de Lee et DeMets	19
Chapitre III : Tests séquentiels groupés non paramétriques munis de règle d'allocation.	
3.1 Introduction	25
3.2 Règles d'allocations séquentielles	25
3.3 Développement de la règle d'allocation	31
3.3.1 Invariance des niveaux de signification par rapport à la règle d'allocation	32
3.3.2 Coûts d'échantillonnage	34
3.3.3 Le problème d'allocation	35
3.3.4 Exemple	41
Chapitre IV : Etude de la performance de la règle d'allocation.	
4.1 Introduction	45
4.2 La loi sous H_0 est une loi normale $N(0,1)$	46
4.2.1 Commentaire	50

4.3 La loi sous H_0 est une loi uniforme sur $[-\sqrt{3}, \sqrt{3}]$	51
4.4 La loi sous H_0 est de Student	55
4.4.1 Commentaire	70
Conclusion	71
Conclusion générale	72
Bibliographie	73

INTRODUCTION

Le champ d'application des méthodes séquentielles sur données groupées dans le domaine des études cliniques est très vaste, car le recrutement des patients s'effectue en général de manière séquentielle. Il est alors important de pouvoir minimiser le nombre de patients qui se verront administrer un traitement d'efficacité moindre. Dans ce contexte, une procédure séquentielle testant deux hypothèses H_0 contre H_1 est définie par une règle d'allocation spécifiant le traitement du prochain patient ou groupe de patients par un temps d'arrêt de l'échantillonnage et par une décision finale en faveur de H_0 ou de H_1 .

Les méthodes séquentielles permettent l'arrêt de l'expérimentation dès qu'il y a évidence de la supériorité de l'un des traitements (temps d'arrêt), évitant ainsi l'éventuel dilemme éthique des méthodes non-séquentielles qui continuent à infliger un traitement apparemment mauvais à certains patients (Whitehead (1983), section 1.6, page 20). De plus, l'utilisation d'une règle d'allocation permet une réduction du nombre de patients affectés aux mauvais traitements.

Un test séquentiel appliqué sur données groupées consiste à répéter au plus K tests de signification intermédiaires de H_0 contre H_1 , un test après l'accumulation de chaque nouveau groupe de données. Au premier test significatif, l'échantillonnage est terminé, et H_0 est rejetée. Ces tests intermédiaires sont effectués avec un seuil α' de façon à garantir un seuil global α (α est la probabilité de rejeter H_0 incorrectement dans l'un des tests intermédiaires). Plusieurs techniques de tests séquentiels de données groupées ont été proposées, entre autres, par Pocock (1977), O'Brien et Fleming (1979), Lan et DeMets (1983) et Fallissard et Lellouch (1992). Le nombre de contributeurs sur les méthodes séquentielles de groupes est très large et nous ne pouvons les citer ici, mais une liste exhaustive de publications sur ce sujet peut être trouvée dans l'ouvrage de Ghosh et Sen (1991).

En 1992, Lee et DeMets (Journal of the American Statistical Association **87**, 136-142) proposèrent une procédure séquentielle sur données groupées avec mesures répétées pour comparer les courbes de croissance de deux traitements. On appelle mesures répétées, des observations faites sur un même individu à des temps ou endroits différents (Crowder et Hand (1990)).

Le but de ce travail est de développer et d'adapter une règle d'allocation à la procédure de Lee et DeMets (1992).

Comme cette procédure utilise un test séquentiel non-paramétrique basé sur les statistiques linéaires de rang, nous rappelons donc dans le chapitre I brièvement les résultats concernant ces statistiques ainsi que les théorèmes illustrant leur normalité asymptotique dont on se servira ultérieurement.

Dans le chapitre II, nous définissons le test du rapport des probabilités séquentielles (SPRT). Nous discutons de son optimalité, et les approximations de ses deux risques. Nous présentons aussi les procédures séquentielles les plus discutées dans la littérature statistique des tests séquentielles de groupes et la procédure de Lee et DeMets (1992).

Le chapitre III porte sur le développement de notre règle d'allocation. Dans une première étape, nous montrons que le seuil de la procédure est contrôlé et dans la seconde, nous déterminons la règle d'allocation ; pour cela nous proposons un risque soumis à des contraintes. Un exemple illustratif est donné à la fin de ce chapitre.

Nous avons finalement consacré le dernier chapitre à l'étude de la performance de notre règle d'allocation par des études de simulation. Nous envisageons les cas où la distribution des données est Normale, Uniforme et de Student. De là, nous ferons des commentaires sur les résultats de la simulation, et nous clôturerons notre étude par des études de simulation.

CHAPITRE I

THEORIE DE DISTRIBUTION DES STATISTIQUES LINEAIRES DE RANG

1-1 INTRODUCTION

En inférence statistique non paramétrique, les statistiques linéaires de rang jouent un rôle fondamental. Nous consacrons ce chapitre à les définir et à présenter les résultats essentiels dans les deux cas, univarié et multivarié, relatifs à la distribution asymptotique de ces statistiques. Le cas multivarié avec données manquantes est abordé à la fin du chapitre. Pour une étude plus détaillée on pourra consulter Lehmann (1975), Randles et Wolfe (1979) ou Puri et Sen (1985).

1-2 CAS UNIVARIE

Soient X_1, X_2, \dots, X_N des variables aléatoires indépendantes de fonctions de répartition $F_1(x), F_2(x), \dots, F_N(x)$ définies sur \mathbb{R} , et R_1, R_2, \dots, R_N leurs rangs respectifs.

Définition 1.2.1

Soient $c_i, 1 \leq i \leq N$, des constantes positives non toutes nulles. On appelle statistique linéaire de rang une statistique de rang L_N de la forme

$$L_N = \sum_{i=1}^N c_i a(R_i), \quad (1.2.1)$$

où, $a(i) = E \varphi(U_i)$ ou $\varphi\left(\frac{i}{N+1}\right)$, et U_1, U_2, \dots, U_N sont des variables aléatoires ordonnées de la distribution uniforme sur $[0, 1]$. La fonction a (ou φ) est appelée fonction score.

Exemple 1.2.1

Soient X_1, \dots, X_n et Y_1, \dots, Y_m N observations, $N = n + m$, et R_1, R_2, \dots, R_N , leurs rangs respectivement, lorsque celles-ci sont ordonnées toutes ensemble. Soient

$$a(i) = i-1/2, i = 1, \dots, N \quad \text{et} \quad c_i = \begin{cases} 1 & \text{si } 1 \leq i \leq n \\ 0 & \text{si } n+1 \leq i \leq n+m \end{cases}$$

La statistique L_N s'écrit alors :

$$L_N = \sum_{i=1}^N c_i a(R_i) = \sum_{i=1}^n R_i - n/2. \quad (1.2.2)$$

Il s'agit de la statistique de Wilcoxon à laquelle on s'intéressera au chapitre suivant.

Pour l'étude de la loi asymptotique de la statistique L_N définie en (1.2.1), considérons l'hypothèse nulle $H_0 : F_1 \equiv F_2 \equiv \dots \equiv F_N \equiv F$, où F est une fonction de répartition continue mais inconnue.

Nous énonçons d'abord une proposition qui nous permet de déterminer la moyenne et la variance de la statistique L_N , sous l'hypothèse H_0 .

Proposition 1.2.1

Sous l'hypothèse H_0 , nous avons :

$$E(L_N) = N \bar{c} \bar{a}, \quad (1.2.3)$$

où, $\bar{c} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N c_i$ et $\bar{a} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N a(i)$.

Puis $\sigma_N^2 = \text{var}(L_N) = \frac{1}{N-1} \left[\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2 \right] \left[\sum_{i=1}^N (a(i) - \bar{a})^2 \right].$ (1.2.4)

La preuve, voir Puri et Sen (1985).

Nous énonçons maintenant le théorème qui donne la distribution asymptotique de la statistique L_N

Théorème 1.2.1

Supposons que les c_i satisfont la condition de Noether

$$\frac{\max_{1 \leq i \leq N} \{ (c_i - \bar{c})^2 \}}{\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2} \rightarrow 0 \quad \text{quand } N \rightarrow +\infty, \quad (1.2.5)$$

et que ϕ est une fonction score de carré intégrable. Alors sous H_0 ,

$$\frac{L_N - N \bar{c} \bar{a}}{\sigma_N} \rightarrow N(0,1) \quad \text{quand } N \rightarrow +\infty. \quad (1.2.6)$$

Pour la preuve voir Puri et Sen (1985).

1-3 CAS MULTIVARIE

Les statistiques linéaires de rang de la forme (1.2.1) sont utilisées pour tester et estimer les paramètres des modèles linéaires généraux multivariés. Pour cette raison, nous élargissons les résultats concernant la distribution asymptotique de ces statistiques aux vecteurs aléatoires.

Soient $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_N$ des vecteurs aléatoires indépendants de fonctions de répartitions $F_1(x), F_2(x), \dots, F_N(x)$ où $F_i(\mathbf{x}) = F(\mathbf{x} - \boldsymbol{\alpha} - c_i \boldsymbol{\beta})$, $i = 1, \dots, N$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^p$, F est continue, c_i est une constante connue pour chaque i ; $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_1, \dots, \alpha_p)^t$ et $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)^t$ sont des paramètres inconnus.

Dans la procédure que nous allons étudier au chapitre II (voir 2-3-4), on considère que N patients rentrent dans l'expérience séquentiellement, et p mesures sont prises au cours du temps (jours, semaines, mois ou années) sur chaque patient. Nous représentons ceci par la matrice suivante :

$$\mathbf{X}_{N \times p} = \begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} & \cdot & \cdot & \cdot & X_{1p} \\ X_{21} & X_{22} & \cdot & \cdot & \cdot & X_{2p} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ X_{Np} & X_{N2} & \cdot & \cdot & \cdot & X_{Np} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}_1^t \\ \mathbf{X}_2^t \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ \mathbf{X}_N^t \end{bmatrix} \quad (1.3.1)$$

dont les lignes représentent les sujets, et les colonnes les temps auxquels les analyses sont conduites.

On note par $\mathbf{Z}_i = (Z_{i1}, \dots, Z_{ip})^t$, un vecteur de p statistiques calculées séquentiellement à partir du vecteur \mathbf{X}_i de données accumulées sur le sujet i , $i = 1, \dots, N$.

Soit $R_{Ni}^{(j)}$ le rang de Z_{ij} parmi $Z_{\ell j}$, $\ell = 1, \dots, N$, c'est à dire, le rang de Z_{ij} parmi les éléments de la $j^{\text{ème}}$ colonne de la matrice \mathbf{Z} .

Notons par $\mathbf{R}_N^{(j)} = (R_{N1}^{(j)}, R_{N2}^{(j)}, \dots, R_{NN}^{(j)})$ les rangs des éléments de la $j^{\text{ème}}$ colonne de \mathbf{Z} . La matrice correspondante

$$\mathbf{R}_{p \times N} = \begin{bmatrix} (\mathbf{R}_N^{(1)})^t \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ (\mathbf{R}_N^{(p)})^t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R_{N1}^{(1)} & \cdot & \cdot & \cdot & R_{NN}^{(1)} \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ R_{N1}^{(p)} & \cdot & \cdot & \cdot & R_{NN}^{(p)} \end{bmatrix} \quad (1.3.2)$$

est appelée matrice de collection des rangs de \mathbf{Z} . Les statistiques linéaires de rang considérées ici dépendent des vecteurs d'observations $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_N$ seulement par l'intermédiaire des rangs de la matrice \mathbf{R}

Définition 1.3.1

Une statistique linéaire de rang multivarié est le vecteur $p \times 1$

$$\mathbf{L}_N = (L_{N,j})_{j=1, \dots, p}, \quad (1.3.3)$$

où $L_{N,j} = \sum_{i=1}^N c_i a_{Nj}(R_{Ni}^{(j)})$, c_1, c_2, \dots, c_N sont des constantes non toutes nulles, et $a_{Nj}(i) = \varphi_j\left(\frac{i}{N+1}\right)$.

Puri et Sen (1985) ont discuté le test de rang des hypothèses $H_0: \boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$ vs $H_1: \boldsymbol{\beta} \neq \mathbf{0}$. Ce test est basé sur le vecteur de statistiques linéaires de rang \mathbf{L}_N de dimension $p \times 1$ donné par (1.3.3).

Proposition 1.3.1

Sous l'hypothèse nulle $H_0: \boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$,

$$1- \quad E(\mathbf{L}_N) = (N\bar{c} \bar{a})_{j=1, \dots, p}, \quad (1.3.4)$$

où, $\bar{c} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N c_i$ et $\bar{a}_{Nj} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N a_{Nj}(i)$.

$$2- \quad \text{Var}(\mathbf{L}_N) = \left[\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2 \right] \mathbf{V}_N, \quad (1.3.5)$$

où, $\mathbf{V}_N = (v_{jj'})_{j, j'=1, \dots, p}$ et $v_{jj'} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left[(a_{Nj}(R_{Ni}^{(j)}) - \bar{a}_{Nj})(a_{Nj'}(R_{Ni}^{(j')}) - \bar{a}_{Nj'}) \right]$.

L'élément v_{jj} , de la matrice \mathbf{V}_N de dimension p est stochastique vu qu'il dépend des rangs $R_{Ni}^{(j)}$, mais il est invariant par rapport à la σ -algèbre des permutations des rangs.

la preuve de cette proposition est donnée dans Puri et Sen (1985).

Le théorème suivant, nous donne la convergence en probabilité de la matrice \mathbf{V}_N vers une matrice constante \mathbf{v} . On en trouve une démonstration dans l'ouvrage de Puri et Sen (1985).

Théorème 1.3.1

Soit $\varphi_j(u) = \varphi_{j,1}(u) - \varphi_{j,2}(u)$, où $\varphi_{j,k}(u)$, $k = 1, 2$, est décroissante. Si $\varphi_j(u)$ est de carré intégrable et absolument continue sur $[0, 1]$ pour $j = 1, \dots, p$.

Alors sous H_0 la matrice

$$\mathbf{V}_N \xrightarrow{P} \mathbf{v}(F) = [v_{jj'}(F)]_{j, j'=1, \dots, p} \quad \text{quand } N \rightarrow +\infty, \quad (1.3.6)$$

où,

$$v_{jj'}(F) = \int_0^1 \varphi_j^2(u) du - \left(\int_0^1 \varphi_j(u) du \right)^2,$$

et

$$v_{jj'} = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \varphi_j(F_j(x)) \varphi_{j'}(F_{j'}(y)) dF_{jj'}(x, y) - \int_0^1 \varphi_j(u) du \int_0^1 \varphi_{j'}(u) du.$$

Nous arrivons maintenant au théorème qui étend le théorème 1.2.1 au cas multivarié. Il établit la normalité multivariée asymptotique du vecteur statistique \mathbf{L}_N . On en trouve une démonstration dans l'ouvrage de Puri et Sen (1985).

Théorème 1.3.2

supposons que :

$$1- \frac{\max_{1 \leq i \leq N} \{(c_i - \bar{c})^2\}}{\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2} \rightarrow 0 \quad \text{quand } N \rightarrow +\infty \quad (1.3.7)$$

2- $\varphi_j(u)$ satisfait les conditions du théorème (1.3.1) et que $\mathbf{v}(F)$ est définie positive.

Alors, sous $H_0: \boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$

$$\mathbf{L}_N \xrightarrow{\tilde{\lambda}} N_p \left[(N\bar{c} \bar{a})_{j=1, \dots, p}, \sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2 \mathbf{V}_N \right], \quad (1.3.8)$$

où \mathbf{V}_N est une matrice de rang p définie positive.

1-4 CAS MULTIVARIE AVEC DONNEES MANQUANTES

Le problème de données manquantes peut arriver lorsqu'on fait des mesures répétées sur des sujets, et que le nombre de ces mesures diffère d'un sujet à l'autre. Les mesures ne sont pas prises sur tous les sujets à la même date ou peuvent ne pas être prises du tout. Les raisons sont multiples : maladie, vacances, déménagement ...

Soient $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_N$ des vecteurs aléatoires $p \times 1$. Supposons que seulement $N(j)$ de $X_{1j}, X_{2j}, \dots, X_{Nj}$ ont été observés. Notons par O_j l'ensemble des sujets i pour lesquels X_{ij} a été observé. Pour $i \in O_j$, soit $R_{N(j)i}^{(j)}$ le rang de Z_{ij} parmi $Z_{\ell j}$, $\ell \in O_j$ c'est à dire, le rang de Z_{ij} calculée en fonction des X_{ij} observés.

Comme en Section 1.3, nous définissons aussi pour chaque j un ensemble de $N(j)$ scores de rang

$$a_{N(j)j}(i) = E \varphi_j \left(U_{N(j)}^{(i)} \right) \text{ ou } \varphi_j \left(\frac{i}{N(j)+1} \right), \quad (1.4.1)$$

où $\varphi_j(u)$, $0 < u < 1$, sont des fonctions scores, $U_{N(j)}^1 < \dots < U_{N(j)}^{N(j)}$ sont des variables aléatoires ordonnées de l'échantillon de taille $N(j)$ de la distribution uniforme sur $[0,1]$, et $R_{N(j)i}^{(j)}$ est le rang de Z_{ij} parmi les $N(j)$ sujets observés.

Pour chaque j , de même notons toujours par $L_{N(j)j}$ les statistiques linéaires de rang, c'est à dire :

$$L_{N(j)j} = \sum_{i \in O_j} c_i a_{N(j)j} \left(R_{N(j)i}^{(j)} \right). \quad (1.4.2)$$

Définition 1.4.1

Nous appelons

$$\mathbf{L}_N (obs) = \left(L_{N(j)j} \right)_{j=1, \dots, p} \quad (1.4.3)$$

la statistique linéaire de rang multivariée en présence de données manquantes.

Finalement, on établit par le théorème suivant la normalité asymptotique du vecteur $\mathbf{L}_N (obs)$.

Théorème 1.4.1

Supposons que les conditions du théorème 1.3.2 sont satisfaites.
Alors,

$$\mathbf{L}_N(obs) \xrightarrow{\tilde{\lambda}} \mathbf{N}_p \left[\left(N(j) \bar{c}_j \bar{a}_{N(j)j} \right)_{j=1, \dots, p}, \mathbf{\Gamma} \right], \quad (1.4.4)$$


où, $\bar{a}_{N(j)j} = \sum_{i \in \mathcal{O}_j} \frac{a_{N(j)j} \left(R_{N(j)i}^{(i)} \right)}{N(j)}$, et $\mathbf{\Gamma}$ est une matrice de covariance de rang p à éléments $\left(\gamma_{jj'} \right)_{1 \leq j, j' \leq p}$.

L'expression de $\gamma_{jj'}$, et la démonstration du théorème figurent dans Lee, Reboussin et DeMets (1990).

CHAPITRE II

TESTS SEQUENTIELS GROUPEES POUR LA COMPARAISON DE DEUX TRAITEMENTS

2-1 INTRODUCTION

Les méthodes séquentielles offrent l'avantage de permettre l'arrêt d'une expérience dès qu'une différence entre les effets des traitements est mise en évidence. Ces méthodes utilisent un test séquentiel qui consiste à répéter des tests, chacun d'entre eux s'effectuant après l'accumulation d'un certain nombre de nouvelles données. On arrête l'expérimentation au premier test intermédiaire significatif déclarant ainsi le rejet de l'hypothèse nulle de non différence entre les deux traitements. Cette façon de procéder peut éliminer les problèmes d'éthique qui accompagnent souvent les essais cliniques. Parmi les tests séquentiels, nous présentons dans ce chapitre le test du rapport des probabilités séquentielles, SPRT, (voir Siegmund (1985)), quelques procédures séquentielles de groupes, et plus en détails celle de Lee et DeMets (1992) où est centré notre travail. 

2-2 TEST DU RAPPORT DES PROBABILITES SEQUENTIELLES

Soit X une variable aléatoire (ou vecteur aléatoire) ayant une fonction de densité f . En analyse non séquentielle, pour tester $H_0 : f = f_0$ vs $H_1 : f = f_1$, le Lemme de Neyman - Pearson propose le test suivant . Soit $\ell(x) = f_1(x)/f_0(x)$ le rapport de vraisemblance. On choisit une constante $r > 0$, on rejette H_0 si $\ell(x) \geq r$, et on l'accepte si $\ell(x) < r$; la constante r est choisie tel que le seuil soit contrôlé à α , c'est à dire $P_{H_0}[\ell(x) > r] = \alpha$. Ce test est le plus puissant parmi tous les tests de même seuil. Pour le SPRT , on rejette l'hypothèse H_0 pour $\ell(x)$ grand et on l'a retient pour $\ell(x)$ petit ; pour les valeurs intermédiaires de ℓ , on prend de nouvelles observations.

Définition 2.2.1

Soient X_1, X_2, \dots une suite de variables aléatoires et f_n la densité conjointe de X_1, \dots, X_n . Pour tester $H_0 : f_n = f_{0n}$ pour tout n vs $H_1 : f_n = f_{1n}$ pour tout n , en utilisant le SPRT, on choisit deux constantes positives A et B ($A < 1 < B$), et on prend des observations jusqu'à

$$N = \inf \{ n \geq 1 \text{ t.q } \ell_n \notin (A, B) \}, \quad (2.2.1)$$

où $\ell_n = f_{1n}(X_1, X_2, \dots, X_n) / f_{0n}(X_1, X_2, \dots, X_n)$.

On rejette H_0 si $\ell_N \geq B$, et on l'accepte si $\ell_N \leq A$. N est appelé le temps (ou la règle) d'arrêt.

2-2-1 Optimalité du SPRT

Si les X_k sont i. i. d, le SPRT minimise à la fois $E_0(N)$ et $E_1(N)$ parmi tous les tests ayant la même puissance et le même niveau. E_0 et E_1 sont les espérances quand H_0 est vraie et H_1 est vraie respectivement. La propriété d'optimalité réclame que le SPRT nécessite moins d'observations que n'importe quel autre test de même risques de première et deuxième espèce. Cette propriété d'optimalité n'est plus valable pour des hypothèses composites.

Exemple 2.2.1

Soient X_1, X_2, \dots des variables aléatoires i. i. d de lois $N(\mu, 1)$. On veut tester $H_0: \mu = \mu_0$ vs $H_1: \mu = \mu_1$, ($\mu_0 < \mu_1$). Le rapport de vraisemblance est le suivant :

$$\ell_n = \prod_{i=1}^n \frac{\varphi(X_i - \mu_1)}{\varphi(X_i - \mu_0)} = \exp \left\{ (\mu_1 - \mu_0) S_n - \frac{n}{2} (\mu_1^2 - \mu_0^2) \right\} \quad (2.2.2)$$

où φ est la densité $N(0, 1)$ et $S_n = \sum_{i=1}^n X_i$.

Alors, $\ell_n \notin (A, B)$ si et seulement si $(\mu_0 - \mu_1) S_n - n(\mu_1^2 - \mu_0^2)/2 \notin (\text{Log} A, \text{Log} B)$

ou $S_n - n(\mu_1 + \mu_0)/2 \notin (\text{Log} A / (\mu_1 - \mu_0), \text{Log} B / (\mu_1 - \mu_0)) = (a, b)$. (2.2.3)

Donc la règle d'arrêt s'écrit :

$$N = \inf \left\{ n \geq 1 \text{ t.q. } S_n - \frac{n}{2} (\mu_1 + \mu_0) \notin (a, b) \right\}, \quad (2.2.4)$$

c'est - à - dire qu'on continue l'échantillonnage tant que la valeur de la statistique est dans la bande (a, b) , et on s'arrête dès que l'on en sort.

Définition 2.2.2

Nous appelons $\alpha = P_0(\ell_N \geq B)$ et $\beta = P_1(\ell_N \leq A)$ les risques de première et de deuxième espèce du SPRT.

2.2.2 Approximations de Wald

Wald proposa en 1947 une approximation des risques $\alpha = P_0(\ell_N \geq B)$ et $\beta = P_1(\ell_N \leq A)$, et des tailles $E_i(N)$, $i = 0, 1$.

Théorème 2.2.1

Pour le SPRT définit en (2.2.1), nous avons :

$$1- \alpha \leq (1 - \beta)/B \quad \text{et} \quad \beta \leq (1 - \alpha)A. \quad (2.2.5)$$

2- Si on néglige le saut de ℓ_N sur les bornes A et B . Alors

$$\alpha \cong \frac{1 - A}{B - A} \quad \text{et} \quad \beta \cong A \frac{B - 1}{B - A}. \quad (2.2.6)$$

(Pour la preuve, voir Siegmund (1985)).

Le théorème suivant nous donne une approximation de $E_i(N)$, $i = 0, 1$ qui représente la taille moyenne de l'échantillon du SPRT.

Théorème 2.2.2

Soient X_1, X_2, \dots des variables aléatoires i.i.d et soit $N = \inf \{n \geq 1 \text{ t.q } \ell_n \notin (A, B)\}$. Alors

$$E_1(N) \cong \frac{a_1 A(B-1) + b_1 B(1-A)}{\mu_1(B-A)}, \quad (2.2.7)$$

et

$$E_0(N) \cong \frac{a_1(B-1) + b_1(1-A)}{\mu_0(B-A)}, \quad (2.2.8)$$

où $a_i = \text{Log}A$, $b_i = \text{Log}B$ et $\mu_i = E_i[\text{Log}\ell(X_i)]$, $i = 0, 1$

(La preuve est donnée dans Siegmund (1985)).

Remarque 2.2.1.

Bien que le SPRT soit obtenu comme un test d'une hypothèse simple contre une alternative simple, il peut aussi être considéré pour des hypothèses composées. Par exemple, pour tester $H_0 : \theta \leq \theta_0$ vs $H_1 : \theta > \theta_0$ pour une famille de distribution exponentielle à un paramètre. On choisit $\theta_1 > \theta_0$, puis on construit le SPRT pour $H_0 : \theta = \theta_0$ vs $H_1 : \theta = \theta_1$.

La région critique du SPRT n'est pas bornée, et bien que $E_i(N) < +\infty$, l'échantillonnage peut continuer pendant une longue durée de temps, il est donc naturel de procéder à une troncation car la collection des données est coûteuse.

2-2-3 Tests tronqués

On suppose que X_1, X_2, \dots sont i.i.d de lois $N(\mu, 1)$, et que l'on veut tester les hypothèses $H_0: \mu \leq \mu_0$ contre $H_1: \mu > \mu_0$.

Soit $S_n = \sum_{i=1}^n X_i, i=1,2,\dots$. Le SPRT tronqué peut être utilisé quand on a intérêt à s'arrêter le plus tôt possible quand H_0 est incorrecte mais aucun intérêt à nous arrêter quand H_0 est vraie.

L'utilisation du mouvement Brownien pour approximer le problème du test des hypothèses H_0 et H_1 permet de simplifier considérablement l'analyse. Par exemple les sauts au dessus de la barrière n'existent pas pour le mouvement Brownien. Il est interprété comme une interpolation du chemin aléatoire de S_n du temps discret en temps continu tout en préservant la distribution normale.

Définition 2.2.3

Un mouvement Brownien de dérive μ est une famille de variables aléatoires $\{W(t), t \geq 0\}$ qui vérifie :

- $W(0) = 0$
- $W(t) - W(s)$ suit une loi $N((t-s)\mu, t-s)$ pour $t > s$, réels positifs.
- Pour $0 \leq s_1 < t_1 \leq s_2 < t_2 \leq s_3 < \dots \leq s_k < t_k$, $W(t_i) - W(s_i), i = 1, \dots, k$ sont mutuellement indépendantes.
- $W(t)$ est continue en t.

Proposition 2.2.1

Soit P_μ une probabilité tel que $W(t)$ est un mouvement Brownien avec dérive μ . Le rapport de vraisemblance de $\{W(s), 0 \leq s < t\}$ pour P_{μ_1} relative à P_{μ_2} est

$$\ell(t, W(t); \mu_1, \mu_2) = \exp \left\{ (\mu_1 - \mu_2)W(t) - \frac{1}{2}t(\mu_1^2 - \mu_2^2) \right\}. \quad (2.2.9)$$

Preuve

Puisque $W(t)$ est continu, l'observation de $\{W(s); 0 \leq s \leq t\}$ n'est pas très différente de l'observation de $W(it/n), i = 1, \dots, n; n$ étant grand.

Soit $Z_i = W(it/n) - W((i-1)t/n)$, $i = 1, \dots, n$. Z_1, \dots, Z_n sont i.i.d et suivent une loi $N(t\mu/n, t/n)$. Le rapport de vraisemblance de Z_1, \dots, Z_n s'écrit :

$$\ell_n = \prod_{i=1}^n \frac{\exp\left\{-\frac{n}{2t} \left(Z_i - \mu_1 \frac{t}{n}\right)^2\right\}}{\exp\left\{-\frac{n}{2t} \left(Z_i - \mu_2 \frac{t}{n}\right)^2\right\}}. \text{ Après simplification, et en remarquant que } \sum_{i=1}^n Z_i = W(t), \text{ il vient } \ell_n = \exp\left\{(\mu_1 - \mu_2)W(t) - \frac{1}{2}t(\mu_1^2 - \mu_2^2)\right\}.$$

2-2-4 SPRT pour un mouvement Brownien

Soit $\{W(t); t \geq 0\}$ un mouvement Brownien de dérive μ . On veut tester $H_0: \mu = \mu_0$ contre $H_1: \mu = \mu_1$ ($\mu_1 > \mu_0$). Soient A et B deux constantes telles que $0 < A < 1 < B$. La règle d'arrêt s'écrit :

$$\begin{aligned} \tau &= \inf\{t \geq 0: \ell(t, W(t), \mu_1, \mu_0) \notin (A, B)\} \\ &= \inf\left\{t \geq 0: \exp\left\{(\mu_1 - \mu_0)W(t) - \frac{1}{2}t(\mu_1^2 - \mu_0^2)\right\} \notin (A, B)\right\} \\ &= \inf\left\{t \geq 0: W(t) - \frac{1}{2}(\mu_1 + \mu_0)t \notin (a, b)\right\} \end{aligned} \tag{2.2.10}$$

où $a = \frac{\text{Log}A}{\mu_1 - \mu_0}$ et $b = \frac{\text{Log}B}{\mu_1 - \mu_0}$.

L'hypothèse H_0 est rejetée si $W(\tau) - \frac{\tau}{2}(\mu_1 + \mu_0) \geq b$, elle est retenue si $W(\tau) - \frac{\tau}{2}(\mu_1 + \mu_0) \leq a$.

Définition 2.2.4

Soit $\{W(t), 0 \leq t < +\infty\}$ un mouvement Brownien avec dérive μ , et considérons les hypothèses $H_0: \mu \leq \mu_0$ vs $H_1: \mu > \mu_1$ ($\mu_1 > \mu_0$). La règle d'arrêt s'écrit

$$\begin{aligned} \tau &= \inf\{t \geq 0: \ell(t, W(t), \mu_1, \mu_0) \geq B\} \\ &= \inf\{t \geq 0: W(t) \geq b + \eta t\}, \end{aligned} \tag{2.2.11}$$

où $b = \frac{\text{Log}B}{\mu_1 - \mu_0}$ et $\eta = \frac{1}{2}(\mu_1 - \mu_0)$.

Le SPRT tronqué est défini en prenant le minimum d'observations entre τ et m . m est une constante qui représente le nombre de groupes autorisés. Soit $c < b + \eta m$. On rejette H_0 si $\tau < m$ ou $\{ \tau > m \text{ et } W(m) > c \}$ sinon, on l'accepte.

Le lecteur pour lequel le principe général des tests séquentiels ne serait pas connu, trouve dans Siegmund (1985) les informations détaillées s'y rapportant.

2 - 3 QUELQUES PROCEDURES SEQUENTIELLES DE GROUPES

Les observations groupées sont une bonne alternative aux méthodes totalement séquentielles dans les essais cliniques. Le chercheur examine périodiquement les données durant le déroulement de l'essai. Ainsi, il est capable d'arrêter l'essai dans le cas d'une forte évidence contre l'hypothèse nulle.

Nous présentons ici les procédures séquentielles de groupes les plus connues. Elles concernent les tests bilatéraux ; même lorsque nous comparons l'effet d'un traitement au placebo, nous devons nous assurer de l'inexistence des effets nocifs.

Nous considérons les observations normales avec une variance connue. Cette hypothèse n'est pas restrictive dans le cas des tests séquentiels groupés avec une taille de groupe moyenne ou large car en utilisant la théorie asymptotique, les statistiques des tests sont souvent asymptotiquement normales.

2.3.1 Procédure de Pocock

Pocock (1977) a proposé une procédure séquentielle de groupes, où un test intermédiaire est effectué après l'accumulation de chaque groupe d'observations. Le test s'arrête, et l'hypothèse nulle est rejetée au premier test intermédiaire significatif.

Considérons le modèle suivant.

- Deux traitements A et B ;
- K groupes de $2n$ patients (n affectés à A et n affectés à B),
- les réponses sont normales $N(\mu, \sigma^2)$, avec $\mu = \mu_A$ ou $\mu = \mu_B$, et posons $\delta = \mu_A - \mu_B$,
- σ^2 est connu.

Après le $i^{\text{ème}}$ groupe de mesures, nous considérons la statistique

$$\bar{d}_i = \sum_{j=1}^i \frac{\bar{X}_{A,j} - \bar{X}_{B,j}}{i} \sim N(\mu_A - \mu_B, \frac{2\sigma^2}{in}), \quad (2.3.1)$$

où $\bar{X}_{A,j}$ et $\bar{X}_{B,j}$ sont les moyennes des mesures récoltées des traitements A et B dans le $j^{\text{ème}}$ groupe. Nous rejetons $H_0: \mu_A = \mu_B$ pour $H_1: \mu_A \neq \mu_B$ si

$$P_i = 2 \left[1 - \Phi\left(\sqrt{in} \frac{\bar{d}_i}{\sqrt{2\sigma^2}}\right) \right] > \alpha', \quad i = 1, \dots, K, \quad (2.3.2)$$

où Φ est la fonction de répartition d'une variable aléatoire normale centrée réduite, le seuil α' est choisi pour garantir le seuil global de l'expérience α . K est le nombre de groupes fixé à l'avance, et P_i est la p-valeur intermédiaire sous H_0 . Le niveau α' dépend de K , et α , nous écrivons alors

$$\alpha' = \Pr(2, K, \alpha). \quad (2.3.3)$$

Si nous appelons $b(2, K, \alpha)$ la valeur critique correspondante, nous rejetons l'hypothèse nulle si

$$Z_i^2 = \frac{in}{2\sigma^2} \bar{d}_i^2 \geq b^2(2, K, \alpha). \quad (2.3.4)$$

Pour $\alpha = 0.05$ ou $\alpha = 0.01$, K et n sont fixés. Pocock (1977) fournit une table indiquant la valeur à choisir pour α' . La puissance $1 - \beta$, est exprimée comme une fonction de

$$\frac{\sqrt{n} \delta}{\sqrt{2} \sigma}. \quad (2.3.5)$$

Aussi avec K fixé, α dans $\{0.01, 0.05\}$, $1 - \beta$ dans $\{0.5, 0.75, 0.90, 0.95, 0.99\}$, les tables donnent la valeur du nombre de patients par traitement dans (2.3.5). Sous l'hypothèse alternative; toujours pour K fixé, il y a réduction du nombre de patients affectés au traitement de moindre efficacité.

Si σ^2 est inconnu, Φ est remplacée dans (2.3.2) par la fonction de répartition de Student à $2(in - 1)$ degrés de liberté. Pocock (1982) observe que le niveau désiré est encore contrôlé, et qu'il y a une légère perte de puissance.

Par des approximations normales, la procédure peut être élargie à d'autres types de données telles que les données exponentielles et les données binaires.

2-3-2 Procédure de O'Brien et Fleming

La procédure introduite par O'Brien et Fleming (1979) est un peu plus souple dans la mesure où elle n'exige pas l'égalité du nombre de patients affectés aux deux traitements. Un test intermédiaire est réalisé après m_A et m_B nouvelles observations des traitements A et B respectivement.

Nous voulons tester les hypothèses $H_0: p_A = p_B$ contre $H_1: p_A \neq p_B$, où p_A est la proportion réelle de succès pour le traitement k , $k = A, B$. Soit x_{ki} le nombre de succès avec le traitement k apparaissant après le $(i-1)^{ème}$ test mais avant le $i^{ème}$ test. Considérons la statistique

$$Z_i = \frac{\hat{P}_{Ai} - \hat{P}_{Bi}}{\sqrt{VAR(\hat{P}_{Ai} - \hat{P}_{Bi})}}, \quad (2.3.6)$$

où
$$\hat{P}_{Ai} = \frac{\sum_{j=1}^i X_{Aj}}{i m_A}, \quad \hat{P}_{Bi} = \frac{\sum_{j=1}^i X_{Bj}}{i m_B},$$

et
$$\widehat{VAR}(\hat{P}_{Ai} - \hat{P}_{Bi}) = \frac{\sum_{j=1}^i X_{Aj} + \sum_{j=1}^i X_{Bj}}{i^2 m_A m_B} \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^i X_{Aj} + \sum_{j=1}^i X_{Bj}}{i(m_A + m_B)} \right).$$

O'Brien et Fleming arrêtent l'expérimentation en faveur de l'alternative au premier test i , $1 \leq i \leq K$ tel que

$$\frac{i}{K} Z_i^2 > b_{OBF}(2, K, \alpha), \quad (2.3.7)$$

où b_{OBF} est la valeur critique du test obtenue par simulation.

Pour $K \leq 5$, b_{OBF} est remplacée par $\chi_{1, 1-\alpha}^2$, le $(1-\alpha)$ -quantile de la loi de Khi-de liberté deux à un degré.

De plus à l'étape i , si nous prenons une proportion k_i de m_A et m_B , la règle d'arrêt (2.3.7) est remplacée par

$$\frac{\sum_{j=1}^i k_j}{\sum_{j=1}^K k_j} Z_i^2 \geq b_{OBF}^2(2, K, \alpha). \quad (2.3.8)$$

Les seuils intermédiaires sont approchés numériquement et croissent d'un test à l'autre. La procédure d'O'Brien et Fleming est aussi utilisable dans le cas d'observations continues si, la taille des échantillons est importante (Théorème central limite), ou si les données sont normales.

2-3-3 Procédure de Lan et DeMets

Lan et DeMets (1983) ont présenté une procédure offrant une grande flexibilité pour construire les frontières séquentielles discrètes. En effet, le nombre K de tests intermédiaires n'est pas spécifié à l'avance. Ainsi, il est possible de changer la fréquence des tests intermédiaires des données. Cela dépend de l'essai car un recrutement plus lent de patients que prévu peut conduire à un déroulement plus long que la durée estimée.

La procédure exige seulement la spécification à l'avance d'une fonction α^* définie sur $[0, 1]$ continue et strictement croissante telle que $\alpha(0) = 0$ et $\alpha^*(1) = \alpha$.

Définition 2-3-1

$\alpha^*(.)$ est appelée Error Spending Rate Function [ESRF], une fonction qui attribue la part du seuil global à utiliser au cours du $k^{\text{ème}}$ test, $k = 1, \dots, K$ et ce, de façon à garantir le seuil α défini au préalable.

Soit $\{W(t) : 0 \leq t \leq 1\}$ un mouvement Brownien standard. Si un test est exécuté au temps t , nous calculons le niveau significatif intermédiaire en utilisant Error Spending Rate Function [ESRF], $\alpha^*(.)$. Si la variable aléatoire τ représente le moment lorsque l'expérience est stoppée, nous avons

$$pr\{|B(t_i)| > b_1\} = pr\{\tau \in [0, t_1]\} = \alpha^*(t_1), \quad (2.3.9)$$

et pour $i = 2, \dots, K$, nous calculons les frontières b_i récursivement par

$$pr\left\{|W(t_i)| > b_i, |W(t_j)| < b_j, j = 1, \dots, i-1\right\} = pr(\tau \in (t_{i-1}, t_i]) = \alpha^*(t_i) - \alpha^*(t_{i-1}) \quad (2.3.10)$$

Pour éviter à l'expérimentateur d'introduire une part de subjectivité indésirable, le choix de $ESRF \alpha^*(.)$ doit être fait avant que l'essai commence. Nous donnons ci-dessous quelques exemples, où α est l'erreur de première espèce. Une première est

$$\alpha_{OBF}^*(t) = 2 - 2 \Phi\left(\frac{z_{\alpha/2}}{\sqrt{t}}\right). \quad (2.3.11)$$

Cette $ESRF$ donne des niveaux significatifs intermédiaires très proches de ceux de la méthode d'O'Brien et Fleming. La procédure qui utilise cette $ESRF$ est très conservatrice au début de l'expérience. Elle est conforme pour des études à long terme. Une autre $ESRF$ est

$$\alpha_{Pock}^*(t) = \alpha \text{Log} (1+(e-1)t). \quad (2.3.12)$$

Cette fonction est similaire à celle de Pocock (1977) lorsque le nombre d'observations entre les tests reste constant. $\alpha_{Pock}^*(.)$ permet des arrêts fréquents, mais aussi une perte de puissance.

Finalement, Lan et DeMets (1983) propose

$$\alpha_{LDM}^*(t) = \alpha t^c, \quad (2.3.13)$$

où c est une constante strictement positive déterminant la forme de la courbe ; elle est fixée par l'expérimentateur ainsi que le seuil α .

Si $c = 1$, la procédure est plus conservatrice que (2.3.12), mais moins conservatrice que (2.3.11).

Le temps d'information t représente le temps de déroulement de l'expérience, l'information de Fisher des statistiques utilisées, ou la proportion d'observations accumulées jusqu'à l'instant du test par rapport au nombre total d'observations permises. Pour une discussion plus détaillée sur cette notion, on pourra se référer à Lan et DeMets (1994).

2-3-4 Procédure de Lee et DeMets

Dans la plupart des essais cliniques un nombre prédéterminé de patients sont affectés à chaque traitement, et à des intervalles de temps des mesures sont prises sur chaque patient. Lee et DeMets (1992) proposent une procédure séquentielle de groupes non paramétrique basée sur les statistiques linéaires de rang pour tester l'égalité du taux de changement des deux traitements. La normalité asymptotique des statistiques linéaires de rangs est obtenue (voir Chapitre I), et la construction

des frontières séquentielles de groupes est basée sur cette distribution théorique. Dans cette procédure, les tests intermédiaires sont effectués à des niveaux calculés à partir de la fonction Error Spending Rate de Lan et DeMets (1983).

le modèle

Dans les essais cliniques, les patients arrivent séquentiellement et les mesures sont prises au cours du temps. D'autre part, les mesures ne sont souvent pas prises sur tous les patients à la même date ou peuvent être manquantes. Pour des séries de mesures, divers modèles paramétriques sont proposés dans la littérature statistique et sont classés totalement multivariés (voir par exemple Crowder et Hand (1990)). Quant à la procédure que nous présentons, les observations sont générées par le modèle suivant. Soit h le nombre de traitements ($h=1,2$). Donc pour le $i^{\text{ème}}$ patient assigné au traitement h , nous avons

$$Y_i^h = X_i^h \beta^h + e_i^h, \quad (2.3.14)$$

où Y_i^h est un vecteur $n_i^h \times 1$ de mesures prises sur le sujet i assigné au traitement h , X_i^h est une matrice $n_i^h \times 2$ connue dont la deuxième colonne représente les temps de mesure, β^h est un vecteur de constantes représentant les effets fixes du traitement h et e_i^h sont des erreurs indépendantes ayant une distribution F_i continue et de matrice de variance Σ_i , symétrique définie positive à éléments $\sigma_{kj}^2 = \text{cov}(Y_{ik}^h, Y_{ij}^h)$.

Lorsque nous supposons que l'on s'apprête à l'exécution du $k^{\text{ème}}$ test intermédiaire ($k=1, \dots, K$). Alors

$$Y_i^h(k) = X_i^h(k) \beta^h + e_i^h(k), \quad (2.3.15)$$

$$X_i^h(k) = \begin{pmatrix} 1 & x_{i,1}^h \\ 1 & x_{i,2}^h \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \\ 1 & x_{i,n_i^h(k)}^h \end{pmatrix}, \quad \beta^h = \begin{pmatrix} \beta_0^h \\ \beta_1^h \end{pmatrix},$$

où $n_i^h(k)$ est le nombre de mesures relevées sur le patient i assigné au traitement h , à la $k^{\text{ème}}$ analyse intermédiaire.

Estimation du paramètre β^h

L'estimation dans les modèles linéaires est basée soit sur la méthode des moindres carrés, ou sur la méthode du maximum de vraisemblance dans le cas paramétrique. Considérons le modèle (2.3.15) dans lequel on veut estimer le paramètre $\beta^h(i,k)$ pour le patient i à partir des observations accumulées sur ce même patient au $k^{\text{ème}}$ test. L'estimateur des moindres carrés $\hat{\beta}^h(i,k)$ de β^h en utilisant les données sur le patient i est donné par

$$\hat{\beta}^h(i,k) = \left[(X_i^h(k))^t \hat{\Sigma}_i^{-1} X_i^h(k) \right]^{-1} (X_i^h(k))^t \hat{\Sigma}_i^{-1} Y_i^h(k) \quad (2.3.16)$$

dans lequel on a remplacé Σ_i par $\hat{\Sigma}_i$.

Si nous supposons que $\left[(X_i^h(k))^t \hat{\Sigma}_i^{-1} X_i^h(k) \right]^{-1}$ existe, nous avons $E(\hat{\beta}^h) = \beta^h$, et $Var(\hat{\beta}^h) = ((X_i^h(k))^t \hat{\Sigma}_i^{-1} (X_i^h(k)))^{-1}$. Nous pouvons exprimer $\hat{\beta}_1^h(i,k)$ l'estimateur de la pente β_1^h définie dans le modèle (2.3.15) comme suit : $\hat{\beta}_1^h(i,k) = (0,1)\hat{\beta}^h(i,k)$.

Tests de rang séquentiels avec mesures répétées.

Nous allons maintenant discuter la comparaison séquentielle des deux traitements en appliquant les tests de rang pour les modèles linéaires multivariés.

Définition 2.3.2

On appelle test de rang, le test défini à partir d'une statistique linéaire de rang (voir chapitre I, définition 1.2.1).

Il existe naturellement beaucoup d'autres tests possibles suivant la fonction score a choisie. Dans notre cas, nous décrivons le principe du test de rang lorsque la fonction score est celle de Wilcoxon.

Nous rappelons d'abord les résultats établis au chapitre I dans le cas de notre procédure. Soit K le nombre maximum de tests intermédiaires qui est aussi le nombre maximum de groupes d'observations. Dans chaque groupe il y a $2n$ patients à affecter aux deux traitements. La première moitié des patients reçoivent le traitement 1, et les autres reçoivent le traitement 2.

Soit t_k , $k=1, \dots, K$, défini comme le temps auquel le $k^{\text{ème}}$ test est conduit, et $n_{i(k)}$ le nombre maximum d'observations prises sur le patient i entre t_{k-1} et t_k . Il n'est pas nécessaire que $n_{i(k)}$ soit le même pour tous les sujets, ce qui signifie que les données manquantes sont permises. Nous définissons pour chaque k un ensemble de $2n$ scores de rang, $a_k(i)$, et la statistique linéaire de rang L_k . Soit alors ;

$$a_k(i) = E\left(\phi_k\left(U_{2n}^{(i)}\right)\right) \text{ ou } \phi_k\left(\frac{i}{2n+1}\right), \quad i=1, \dots, 2n, \quad (2.3.17)$$

et

$$L_k = \sum_{i=1}^{2n} c_i a_k\left(R_{2n,i}^{(k)}\right), \quad k=1, \dots, K, \quad (2.3.18)$$

où $\phi_k(u)$, $0 < u < 1$ sont des fonctions scores, $U_{2n}^{(1)} < \dots < U_{2n}^{(2n)}$ sont variables aléatoires ordonnées de la distribution uniforme sur $[0, 1]$, $c_i = 1$ ou 0 selon que le sujet i reçoit le traitement 1 ou 2 et $R_{2n,i}^{(k)}$ est le rang de $\hat{\beta}_1^h(i, k)$ parmi $\hat{\beta}_1^h(1, k), \dots, \hat{\beta}_1^h(2n, k)$. $\hat{\beta}_1^h(i, k)$ est l'estimateur des moindres carrés à la $k^{\text{ème}}$ analyse intermédiaire de β_1^h calculé à partir des mesures prises sur le patient i . La théorie des statistiques linéaires de rang contient les deux résultats suivants :

1– Sous l'hypothèse $H_0 : \beta_1^1 = \beta_1^2$, La statistique L_k vérifie

$$E(L_k) = 2n \bar{c} \bar{a} \quad (2.3.19)$$

et

$$VAR(L_k) = \frac{1}{2n-1} \left[\sum_{i=1}^{2n} (c_i - \bar{c})^2 \right] \left[\sum_{j=1}^{2n} (a(j) - \bar{a})^2 \right], \quad (2.3.20)$$

où

$$\bar{c} = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2n} c_i \quad \text{et} \quad \bar{a} = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2n} a(i).$$

2– Si de plus les c_i vérifient:

$$\frac{\max_{1 \leq i \leq 2n} \left\{ (c_i - \bar{c})^2 \right\}}{\sum_{i=1}^{2n} (c_i - \bar{c})^2} \rightarrow 0 \text{ quand } n \rightarrow +\infty, \quad (2.3.21)$$

et que la fonction a est à carré intégrable. Alors

$$\frac{L_k - 2n \bar{c} \bar{a}}{\sqrt{VAR(L_k)}} \xrightarrow{\mathcal{L}} N(0, 1) \text{ en distribution quand } n \rightarrow +\infty. \quad (2.3.22)$$

Procédure du test des hypothèses.

Considérons la $k^{\text{ème}}$ ($k=1, \dots, K$) analyse intermédiaire. Pour $i=1, \dots, 2n$, soit $Y_i(k) = (Y_{i1}, \dots, Y_{in_i(k)})$ le vecteur d'observations sur le patient i à la $k^{\text{ème}}$ analyse intermédiaire. Nous voulons tester les hypothèses

$$H_0 : \beta_1^1 = \beta_1^2 \quad \text{v.s} \quad H_1 : \beta_1^1 \neq \beta_1^2 \quad (2.3.23)$$

Supposons que l'on se situe au moment de l'exécution du $k^{\text{ème}}$ test intermédiaire ($k=1, 2, \dots, K$), nous évaluons $\hat{\beta}_1^h(i, k)$ les estimateurs des pentes du modèle (2.3.15) ou les effets des traitements pour chaque patient. Sous l'hypothèse H_0 , $\hat{\beta}_1^h(i, k)$ ont une distribution identique. On considère la statistique de Wilcoxon qui a pour fonction score

$$a_k(i) = \frac{i}{2n+1} - \frac{1}{2}, \quad 1 \leq i \leq 2n. \quad (2.3.24)$$

La statistique au $k^{\text{ème}}$ test intermédiaire est

$$L_k = \sum_{i=1}^{2n} c_i \left(\frac{R_{2n,i}^{(k)}}{2n+1} - \frac{1}{2} \right), \quad k=1, \dots, K. \quad (2.3.25)$$

Il est facile de voir que $\bar{a} = \frac{1}{2n} \sum_{i=1}^{2n} a(i) = 0$; donc $E[L_k] = 0$

$$\text{et} \quad \text{VAR}(L_k) = \frac{1}{2n-1} \sum_{i=1}^{2n} (c_i - \bar{c})^2 \sum_{i=1}^{2n} \left[\frac{i}{2n+1} - \frac{1}{2} \right]^2.$$

Soit $Z_k = \frac{L_k}{\sqrt{\text{VAR}(L_k)}}$, en vertu du Théorème 1.1 du chapitre I,

$$Z_k \xrightarrow{\lambda} N(0,1), \quad \text{quand } n \rightarrow +\infty. \quad (2.3.26)$$

Au $k^{\text{ème}}$ test intermédiaire, la statistique du test est définie comme

$$\bar{d}_k = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{j=1}^k Z_j, \quad k = 1, \dots, K. \quad (2.3.27)$$

Proposition 2.3.1

Sous $H_0 : \beta_1^1 = \beta_1^2$ le vecteur de tests statistiques $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_k)$ converge en distribution vers une distribution normale multivariée, avec $E(\bar{d}_i) = 0$ et $Cov(\bar{d}_i, \bar{d}_j) = \sqrt{i/j}$ pour $i \leq j$, lorsque $n \rightarrow +\infty$.

Preuve

La normalité résulte du fait que chaque composante du vecteur est une transformation linéaire de variables asymptotiquement normales. De plus on a

$$E(\bar{d}_i) = 0 \text{ car } E(Z_i) = 0$$

$$\begin{aligned} \text{et} \quad \text{cov}(\bar{d}_i, \bar{d}_j) &= \text{cov}\left(1/\sqrt{i} \sum_{k=1}^i Z_k, 1/\sqrt{j} \sum_{\ell=1}^j Z_\ell\right) \\ &= \text{cov}\left(1/\sqrt{i} \sum_{k=1}^i Z_k, 1/\sqrt{j} \sum_{\ell=1}^i Z_\ell + 1/\sqrt{j} \sum_{\ell=i+1}^j Z_\ell\right) \\ &= 1/\sqrt{i} \ 1/\sqrt{j} \text{cov}\left(\sum_{k=1}^i Z_k, \sum_{\ell=1}^i Z_\ell\right) \\ &= 1/\sqrt{i} \ 1/\sqrt{j} \text{var}\left(\sum_{k=1}^i Z_k\right) = i/\sqrt{i}\sqrt{j} = \sqrt{i/j}. \end{aligned}$$

A l'étape k , on utilise la fonction Error Spending Rate de Lan et DeMets (1983) pour obtenir un seuil intermédiaire $\pi(k) = \alpha^*(t_k) - \alpha^*(t_{k-1})$, puis on calcule la valeur critique b_k à partir de la distribution conjointe asymptotique des statistiques de tests $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_k)$ calculées séquentiellement. On arrête l'expérience et on rejette H_0 au premier test significatif. Si les premiers K tests ont été non significatifs, on arrête l'expérience et on accepte H_0 .

Ainsi H_0 est rejetée au premier $1 \leq k \leq K$ telle que

$$|\bar{d}_k| > b_k, \tag{2.3.28}$$

sinon, on continue à échantillonner jusqu'au prochain test intermédiaire. Si tous les tests intermédiaires sont non significatifs, alors H_0 est retenue.

CHAPITRE III

TESTS SEQUENTIELS GROUPES NON PARAMETRIQUES MUNIS DE REGLE D'ALLOCATION

3-1 INTRODUCTION

En comparant deux traitements, l'utilisation d'une règle d'allocation dépendant des données permet une réduction du nombre de patients affectés au mauvais traitement. Ces considérations peuvent avoir lieu dans les essais cliniques où, pour des raisons d'éthique, il est important de minimiser le nombre de patients assignés au mauvais traitement. L'importance cruciale des règles d'allocations est bien illustrée par les vives discussions dans Ware (1989). Nous consacrons ce chapitre au développement d'une règle d'allocation pour la procédure de Lee et DeMets (1992), et on montrera qu'une telle règle d'allocation n'affecte pas les niveaux de signification observés sous l'hypothèse nulle. Plusieurs procédures séquentielles ajustées avec des règles d'allocations ont été proposées dans la littérature, voir Gosh et Sen (1991) et Berry et Friedstedt (1985). Nous commençons d'abord par la présentation de quelques règles d'allocations pour les méthodes totalement séquentielles où une analyse est faite après chaque observation, et les méthodes séquentielles de groupes qui leur sont plus pratiques.

3-2 REGLES D'ALLOCATION SEQUENTIELLES

Définition 3.2.1

On appelle règle d'allocation, le processus stochastique $A = \{ p_k \}_{k=1, \dots, K}$, où p_k est \mathfrak{F}_{k-1} mesurable, $0 \leq p_k \leq 1$ pour tout $k = 1, \dots, K$. p_k représente la proportion de patients affectés au traitement 1 parmi les $2n$ patients composant le $k^{\text{ème}}$ groupe et \mathfrak{F}_{k-1} étant la σ -algèbre générée par les données jusqu'à l'étape $k-1$.

Une règle d'allocation est utilisée lorsque nous avons à allouer de nouveaux patients dans l'essai. Mais, il y a souvent deux objectifs simultanés.

- Détecter le meilleur traitement le plutôt possible.
- Réduire le nombre de patients affectés au mauvais traitement.

Une règle simple fût proposée par Anscombe (1963):

Règle 3.2.1

Supposons que l'expérience concerne N patients et deux traitements.

1. Dans une première étape, n patients sont assignés à chaque traitement et nous identifions le meilleur traitement, ou soi-disant le meilleur,
2. ensuite les $N - 2n$ patients restants sont assignés au traitement qui est supposé le meilleur.

3.2.2 Procédure de Robbins et Siegmund

Robbins et Siegmund (1974) ont proposé une règle totalement séquentielle qui utilise le SPRT (test du rapport des probabilités séquentielles (voir chapitre II)). Soient X_1, X_2, \dots et Y_1, Y_2, \dots des variables aléatoires de lois normales et indépendantes avec $E(X_i) = \mu_1$, $E(Y_j) = \mu_2$, X_i représente la réponse du patient i au traitement 1, et Y_j la réponse du patient j au traitement 2. soient $\delta = \mu_1 - \mu_2$ et δ^* une constante positive connue. Pour tester les hypothèses $H_0: \delta = -\delta^*$ contre $H_1: \delta = \delta^*$, nous observons x_1, x_2, \dots, x_m et y_1, y_2, \dots, y_n . Le SPRT s'arrête pour

$$(M, N) = \inf \{ (m, n) : \ell_{mn} \notin (B, A) \}, \quad (3.2.1)$$

on rejette H_0 si $\ell_{mn} > A$, et on accepte H_0 si $\ell_{mn} < B$, où $0 < B < 1 < A$,

$$\ell_{mn} = e^{2\delta^* \frac{mn}{m+n} (\bar{y}_n - \bar{x}_m)}, \quad (3.2.2)$$

$$\bar{x}_m = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x_i \quad \text{et} \quad \bar{y}_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i.$$

Pour $\delta \neq 0$, nous avons

$$P_\delta(\text{rejeter incorrectement } H_0 \text{ ou } H_1) \leq \left(1 + e^{-\delta \frac{\text{Log}(B)}{\delta^*}} \right)^{-1}. \quad (3.2.2)$$

L'inégalité (3.2.3) devient une égalité si nous acceptons de négliger les sauts de ℓ_{mn} au - delà des frontières A ou B. Puisque (3.2.3) ne dépend pas de (m, n) , nous en déduisons que la probabilité de commettre une décision fautive ne dépend pas de la règle d'allocation.

De plus, si $b = -\frac{\text{Log}(B)}{2\delta^*}$,

$$E_\delta \left(\frac{MN}{M+N} \right) \cong \frac{b}{\delta} \left(\frac{e^{2b\delta} - 1}{e^{2b\delta} + 1} \right), \quad \text{si } \delta \neq 0, \quad (3.2.4)$$

et
$$E_\delta \left(\frac{MN}{M+N} \right) \cong b^2, \quad \text{si } \delta = 0. \quad (3.2.5)$$

On a aussi

$$E_{\delta}(M + N) \geq 4E_{\delta}\left(\frac{MN}{M + N}\right). \quad (3.2.6)$$

En d'autres termes, le nombre moyen de patients est minimisé, si nous utilisons l'allocation qui affecte la moitié des patients à chaque traitement que nous appellerons désormais allocation "pairwise". De plus, sous toute circonstance on ne peut réduire le nombre de patients affectés au traitement inférieur à plus de 50 % par rapport à ce que fait l'allocation pairwise.

Robbins et Siegmund (1974) ont proposé une règle d'allocation plutôt intuitive, parcequ'elle ne minimise aucune fonction de coût.

Règle 3.2.2 de Robbins et Siegmund (1974)

1. choisir $c \geq b$;
2. ayant observé x_1, x_2, \dots, x_m et y_1, y_2, \dots, y_n le nouveau patient est alloué au traitement 1 si,

$$\frac{1}{c} \frac{mn}{m+n} (\bar{y}_n - \bar{x}_m) < \frac{n-m}{m+n} \quad (3.2.7)$$

et au traitement 2 sinon.

Quelques fonctions de coût sont introduites plus tard par Siegmund (1985); le coût de l'allocation d'un patient au traitement 1 (respectivement traitement 2) de $g(\delta)$ (respectivement $g(-\delta)$),

où

$$g(\delta) = \begin{cases} 1 + \frac{d}{\sqrt{2}} \delta & \text{si } \delta \geq 0, \\ 1 & \text{si } \delta < 0. \end{cases} \quad (3.2.8)$$

Le coût espéré est donc

$$g(\delta)E_{\delta}[M] + g(-\delta)E_{\delta}[N]. \quad (3.2.9)$$

Nous avons déjà vu en (3.2.3), que l'erreur de première espèce reste contrôlée après l'introduction d'une règle d'allocation par rapport à (m, n) . Donc la minimisation du risque se réduit à la minimisation de (3.2.9).

Règle 3.2.3 de Siegmund (1985)

1. choisir d dans (3.2.8),
2. ayant observé x_1, \dots, x_m et y_1, \dots, y_n , le nouveau patient est alloué au traitement 1, si

$$\frac{m}{n} < \sqrt{\frac{g(\bar{x}_m - \bar{y}_n)}{g(\bar{y}_n - \bar{x}_m)}}, \quad (3.2.10)$$

et au traitement 2, sinon.

Pour de grands échantillons, Siegmund montre que

$$E_\delta(M) \cong \left(1 + \sqrt{\frac{g(-\delta)}{g(\delta)}}\right) E_\delta\left(\frac{MN}{M+N}\right), \text{ et } E_\delta(N) \cong \left(1 + \sqrt{\frac{g(\delta)}{g(-\delta)}}\right) E_\delta\left(\frac{MN}{M+N}\right).$$

Ainsi, le coût espéré (3.2.9) atteint sa borne inférieure égale à

$$\left(\sqrt{g(-\delta)} + \sqrt{g(\delta)}\right)^2 E_\delta\left(\frac{MN}{M+N}\right). \quad (3.2.11)$$

L'étude des performances de cette règle par simulation a montré qu'elles sont très sensibles au choix de d introduit en (3.2.8).

3.2.3 Procédure de Louis

Louis (1975) a traité le même problème que celui traité par Robbins et Siegmund en (3.2.1). Il introduit la fonction de coût g définie par

$$g(\delta) = \begin{cases} \gamma & \text{si } \delta \geq 0, \\ 1 & \text{si } \delta < 0, \end{cases} \quad (3.2.12)$$

où $\gamma > 1$. Pour tester $H_0: \delta = -\delta^*$ vs $H_1: \delta = \delta^*$; la procédure s'arrête pour (M, N) , la première paire (m, n) telle que

$$\ell_{mn} \notin \left(\frac{1}{A}, A\right), \text{ avec } A > 1 \text{ et } \ell_{mn} \text{ donné par (3.2.2).}$$

Comme dans Robbins et Siegmund (1974), les erreurs de probabilité du test utilisant le SPRT sont indépendantes de la règle d'allocation. Il obtient donc une allocation qui minimise le risque suivant

$$E_\delta(N+M) + (\gamma - 1)E_\delta\left(N\mathbf{I}_{\{\delta < 0\}} + M\mathbf{I}_{\{\delta > 0\}}\right). \quad (3.2.13)$$

Règle 3.2.4 de Louis

Chaque nouveau patient est affecté au traitement 1 si

$$m/(m+n) < q_\gamma(\ell_{mn}),$$

et au traitement 2 si $m/(m+n) > q_\gamma(\ell_{mn})$. Par contre si

$m/(m+n) = q_\gamma(\ell_{mn})$, alors il est affecté au traitement 1 avec probabilité $q_\gamma(\ell_{mn})$ et au traitement 2 sinon,

où

$$q_\gamma(\ell_{mn}) = \frac{\sqrt{\gamma \ell_{mn} + 1}}{\sqrt{\gamma \ell_{mn} + 1} + \sqrt{\ell_{mn} + \gamma}}.$$

Louis montre que cette règle est asymptotiquement optimale par rapport au risque (3.2.13).

3.2.3 Données groupées

Nous considérons le même contexte qu'en 2.3.1 (voir chapitre II), avec $\delta = \mu_1 - \mu_2$. Considérons la statistique

$$\bar{S}_j = \sqrt{n/2j} \sum_{k=1}^j (\bar{X}_k - \bar{Y}_k), \quad j = 1, \dots, K. \quad (3.2.14)$$

Lorsqu'on introduit une règle d'allocation, on modifie cette statistique pour devenir

$$\tilde{S}_j = \sqrt{1/j} \sum_{k=1}^j \sqrt{2np_k(1-p_k)} (\bar{X}_k - \bar{Y}_k), \quad j = 1, \dots, K, \quad (3.2.15)$$

où $2np_j$, $0 \leq p_j \leq 1$, dénote le nombre de patients affectés par la règle d'allocation au traitement 1 pendant le $j^{\text{ème}}$ groupe. p_j est une variable aléatoire mesurable par rapport à la sigma-algèbre générée par les données jusqu'au groupe $j-1$.

Zoubeidi (1996) montre que sous H_0 , les vecteurs $(\bar{S}_1, \dots, \bar{S}_j)$ et $(\tilde{S}_1, \dots, \tilde{S}_j)$ ont une même distribution normale multivariée. Ceci signifie que les seuils des procédures utilisant les statistiques de test \bar{S}_j , comme les procédures de Pocock (1977), O'Brien et Fleming (1979) et Fallissard et Lellouch (1992) sont invariants par rapport à la règle d'allocation utilisée.

Nous supposons, sans perte de généralité, qu'une moyenne de réponses plus élevée est désirable. Nous définissons une fonction de coût $c(\delta)$ décroissante en δ pour laquelle

$$c(\delta) \equiv \bar{c} \quad \text{pour tout } \delta: |\delta| \leq \varepsilon. \quad (3.2.16)$$

On suppose que l'affectation d'un nouveau patient au traitement 1 (respectivement au traitement 2) coûte $c(\delta)$ (respectivement $c(-\delta)$). Soit $\tau = \tau(A)$ le temps d'arrêt de l'expérience lorsque la règle A est utilisée. Le coût d'échantillonnage espéré utilisé est

$$\mathfrak{R}(A) = E \left[2n \sum_{i=1}^{\tau(A)} \left(c(\delta) p_i(A) + c(-\delta) (1 - p_i(A)) + g(i) c(-|\delta|) \right) \right], \quad (3.2.17)$$

où $2np_i(A)$ représente le nombre de patients assignés au traitement 1 dans le groupe i et g est une fonction réelle intégrable avec $g(x) \geq x - 1$, pour tout $x \geq 0$. Un tel coût a été choisi pour favoriser les arrêts rapides, puisque la fonction g pénalise la poursuite de l'expérience au delà de l'étape actuelle. De plus, le terme $c(\delta)p_i(A) + c(-\delta)[1 - p_i(A)]$ force la règle d'allocation à assigner peu de patients au traitement inférieur.

Règle 3.2.5 de Zoubeidi (1996)

La règle d'allocation qui minimise le coût espéré (3.2.17) affecte, au $j^{\text{ème}}$ groupe, $2np_j$ patients au traitement 1, et $2n(1 - p_j)$ au traitement 2, où

$$p_j = \begin{cases} \tilde{r}_j & \text{si } c(\hat{\delta}_{j-1}) > c(-\hat{\delta}_{j-1}) \\ 1 - \tilde{r}_j & \text{sinon,} \end{cases} \quad (3.2.18)$$

avec
$$\tilde{r}_j = \frac{1 - \sqrt{1 - \min(1, 4a)}}{2},$$

$$a = \frac{1}{2n} \left[\frac{\sqrt{j} z_{1-\alpha'/2} - \sum_{j=1}^{i-1} \sqrt{2np_j(1-p_j)} (\bar{X}_j - \bar{Y}_j)}{\hat{\delta}_{i-1}} \right]^2,$$

$\hat{\delta}_{i-1} = \frac{1}{i-1} \sum_{j=1}^{i-1} [p_j \bar{X}_j - (1-p_j) \bar{Y}_j]$, et $z_{1-\alpha'/2}$ est le quantile d'ordre $1 - \alpha'/2$ de la distribution normale standard pour la procédure de Pocock.

Remarque 3.2.1

Zoubeidi (1996) montre que cette règle est asymptotiquement efficace.

Remarque 3.2.2

En tenant compte des similarités entre les procédures de Pocock (1977), Falissard et Lellouch (1992) et O'Brien et Fleming (1979) la règle d'allocation (3.2.17) est aussi applicable aux deux dernières procédures et reste asymptotiquement efficace. Pour la procédure d'O'Brien et Fleming $z_{1-\alpha'/2}$ est remplacé par $\sqrt{(N/j) \chi_{1-\alpha}^2(1)}$, où $\chi_{1-\alpha}^2(1)$ est le $1-\alpha$ quantile de la loi du khi 2 à un degré de liberté.

Les simulations montrent que cette règle réalise une réduction en allocations au mauvais traitement, avec une légère augmentation du nombre total de patients par rapport à l'allocation pairwise. Il s'avère que la procédure de Pocock (1977) donne des résultats meilleurs que celle d'O'Brien et Fleming, et que son nombre total de patients est plus petit, mais avec une légère perte de puissance.

3-3 DEVELOPPEMENT DE LA REGLE D'ALLOCATION

Dans cette section, nous présentons la règle d'allocation développée et adaptée à la procédure séquentielle de groupes de Lee et DeMets (1992) décrite au Chapitre II. Nous désignons, sans perte de généralité, par $n(k)$ le nombre de patients dans le $k^{\text{ème}}$ groupe.

Cette procédure utilise le test non-paramétrique de Wilcoxon dont les fonctions scores sont

$$a_k(\ell) = \frac{\ell}{n(k)+1} - \frac{1}{2}, \quad \ell = 1, \dots, n(k),$$

et la statistique de Wilcoxon correspondante à la $k^{\text{ème}}$ analyse intermédiaire

$$L_k = \sum_{i=1}^{n(k)} c_i \left(\frac{R_i^{(k)}}{n(k)+1} - \frac{1}{2} \right), \quad k = 1, \dots, K, \text{ où } R_i^{(k)} \text{ est le rang } \hat{\beta}_{i,k}$$

parmi $\hat{\beta}_{1,k}, \dots, \hat{\beta}_{n(k),k}$ et c_i est une constante égale à 1 si le patient i est affecté au traitement 1, et 0 sinon. Nous avons $E(L_k) = 0$ et

$$Var(L_k) = \frac{1}{n(k)-1} \sum_{i=1}^{n(k)} (c_i - \bar{c})^2 \sum_{i=1}^{n(k)} \left(\frac{i}{n(k)+1} - \frac{1}{2} \right)^2 \quad (\text{voir Chapitre I, Proposition 1.2.1}).$$

3.3.1 INVARIANCE DES NIVEAUX DE SIGNIFICANCE PAR RAPPORT A LA REGLE D'ALLOCATION

Nous montrons ici que les niveaux de signification observés (i.e, les p -valeurs) ne sont pas affectés par l'introduction de la règle d'allocation. Soit \mathfrak{F}_i la sigma-algèbre générée par les données obtenues à partir des i premiers groupes d'observations. Soit $p_i, 0 \leq p_i \leq 1$ la proportion de patients affectés au traitement 1 par la règle d'allocation dans le $i^{\text{ème}}$ groupe. p_i est une variable aléatoire \mathfrak{F}_{i-1} mesurable. Soit,

$$\tilde{Z}_j = \frac{L_j}{\sqrt{\text{VAR}(L_j)}}, \quad j = 1, \dots, K \quad (3.3.1)$$

la statistique de Wilcoxon centrée et réduite sous H_0 , calculée à partir des données du groupe j , où $n(j)p_j$ patients sont affectés par la règle d'allocation au traitement 1 et $n(j)(1-p_j)$ au traitement 2. Pour tester $H_0: \beta_1^1 = \beta_1^2$ contre $H_1: \beta_1^1 \neq \beta_1^2$, on définit la statistique au $k^{\text{ème}}$ test intermédiaire par

$$\tilde{d}_k = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{j=1}^k \tilde{Z}_j, \quad k = 1, \dots, K. \quad (3.3.2)$$

Remarquons que les $\tilde{Z}_j, j=1, \dots, K$ ne sont pas indépendantes, puisque chaque p_j est une fonction des données passées. On définit par $\bar{d}_k = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{j=1}^k \bar{Z}_j$, la statistique \tilde{d}_k lorsque les p_j sont des constantes indépendantes des données. Le vecteur $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_k)$ a une distribution asymptotique normale multivariée, puisque $\bar{Z}_1, \dots, \bar{Z}_k$ sont asymptotiquement normales et indépendantes (voir Chapitre II, Proposition 2.3.1).

PROPOSITION 3.3.1

Sous l'hypothèse nulle $H_0: \beta_1^1 = \beta_1^2$, les vecteurs de tests statistiques $(\tilde{d}_1, \dots, \tilde{d}_k)$ et $(\bar{d}_1, \dots, \bar{d}_k)$ ont une distribution asymptotique normale multivariée identique.

COROLLAIRE 3.3.1

Si les statistiques \tilde{d}_k sont utilisées à la place des \bar{d}_k , les valeurs critiques de la procédure sont indépendantes de $p_i, i = 1, \dots, K$, et donc sont indépendantes de la règle d'allocation.

Le corollaire est une conséquence directe de la proposition.

Preuve de la proposition.

Posons $\bar{S}_i = \sqrt{i} \bar{d}_i$ et $\tilde{S}_i = \sqrt{i} \tilde{d}_i$. Alors $\tilde{S}_{k+1} = \sqrt{k+1} \tilde{d}_{k+1} = \sum_{j=1}^{k+1} \tilde{Z}_j$.

$$\tilde{S}_{k+1} | \mathfrak{S}_k = \sum_{j=1}^k \tilde{Z}_j + \tilde{Z}_{k+1} | \mathfrak{S}_k = \tilde{S}_k + \tilde{Z}_{k+1} | \mathfrak{S}_k.$$

Notons par $f_k(s_1, \dots, s_k)$ et $\tilde{f}_k(s_1, \dots, s_k)$ les densités conjointes de $(\bar{S}_1, \dots, \bar{S}_k)$ et $(\tilde{S}_1, \dots, \tilde{S}_k)$ respectivement, et par $h_k(s_k | s_1, \dots, s_{k-1})$ et $\tilde{h}_k(s_k | s_1, \dots, s_{k-1})$ les densités conditionnelles de \bar{S}_k sachant $(\bar{S}_1, \dots, \bar{S}_{k-1})$ et \tilde{S}_k sachant $(\tilde{S}_1, \dots, \tilde{S}_{k-1})$ respectivement. Soit $\phi(x)$ la fonction de densité normale standard. Posons $n = \min\{n(i), i = 1, \dots, K\}$. Nous procédons par récurrence pour prouver la proposition, c'est à dire, nous montrons que sous $H_0 : \beta_1^1 = \beta_1^2, f_k = \tilde{f}_k$ pour tout $k \geq 1$. Il est facile de voir que $f_1 = \tilde{f}_1 = \phi$ quand $n \rightarrow +\infty$. Supposons que

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} f_k = \lim_{n \rightarrow +\infty} \tilde{f}_k$$

(hypothèse de récurrence), et montrons que $\lim_{n \rightarrow +\infty} f_{k+1} = \lim_{n \rightarrow +\infty} \tilde{f}_{k+1}$.

Etant donné \mathfrak{S}_i pour laquelle $R_1^{(i)}, \dots, R_{n(i)}^{(i)}$ sont mesurables. D'après le Théorème 1.2.1, (voir Chapitre I)

$$Z_i | \mathfrak{S}_{i-1} \xrightarrow{\hat{\lambda}} N(0,1) \text{ quand } n \rightarrow +\infty.$$

Calculons la loi conditionnelle de \tilde{S}_{k+1} , étant donné $\tilde{S}_1, \tilde{S}_2, \dots, \tilde{S}_k$. On a

$$\begin{aligned} P(\tilde{S}_{k+1} \leq s_{k+1} | \mathfrak{S}_k) &= P(\tilde{S}_k + \tilde{Z}_{k+1} \leq s_{k+1} | \mathfrak{S}_k) \\ &= P(\tilde{Z}_{k+1} \leq s_{k+1} - s_k | \mathfrak{S}_k) \\ &= \Phi(s_{k+1} - s_k), \end{aligned}$$

où Φ est la fonction de répartition de la loi $N(0,1)$.

Donc $\tilde{h}_{k+1}(s_{k+1} | \mathfrak{S}_k) = \frac{d\Phi(P(\tilde{\mathcal{S}}_{k+1} \leq s_{k+1} | \mathfrak{S}_k))}{ds_{k+1}} \rightarrow \frac{d\Phi(s_{k+1} - s_k)}{ds_{k+1}} = \phi(s_{k+1} - s_k)$, quand $n \rightarrow +\infty$.

Avec un raisonnement analogue, on trouve

$$h_{k+1}(s_{k+1} | s_1, \dots, s_k) \rightarrow \phi(s_{k+1} - s_k), \text{ quand } n \rightarrow +\infty.$$

D'où $\lim_{n \rightarrow +\infty} \tilde{h}_{k+1}(s_{k+1} | s_1, \dots, s_k) = \lim_{n \rightarrow +\infty} h_{k+1}(s_{k+1} | s_1, \dots, s_k)$.

De la formule

$$\tilde{h}_{k+1}(s_{k+1} | s_1, \dots, s_k) = \frac{\tilde{f}_{k+1}(s_1, \dots, s_{k+1})}{\tilde{f}_k(s_1, \dots, s_k)},$$

on obtient

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow +\infty} \tilde{f}_{k+1}(s_1, \dots, s_{k+1}) &= \lim_{n \rightarrow +\infty} \tilde{h}(s_{k+1} | s_1, \dots, s_k) \tilde{f}_k(s_1, \dots, s_k) \\ &= \phi(s_{k+1} - s_k) \lim_{n \rightarrow +\infty} f_k(s_1, \dots, s_k) \\ &= \lim_{n \rightarrow +\infty} f_{k+1}(s_1, \dots, s_{k+1}), \end{aligned}$$

en vertu de l'hypothèse de récurrence.

Finalement

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \tilde{f}_{k+1}(s_1, \dots, s_{k+1}) = \lim_{n \rightarrow +\infty} f_{k+1}(s_1, \dots, s_{k+1}).$$

C'est le résultat auquel on veut arriver.

3.3.2 Coûts d'échantillonnage

Dans le contexte du problème étudié dans ce document, l'analyse inférentielle a pour objectif de comparer la différence $\delta = \beta_1^1 - \beta_1^2$. Nous supposons, sans perte de généralité, que le traitement de plus forte pente ($\beta_1^h, h=1,2$) est le meilleur. D'autre part, supposons que le coût d'allocation d'un patient assigné au

traitement 1 est $c(\delta) = I_{\{\delta < -\varepsilon\}}$, et le coût d'allocation d'un patient assigné au second traitement est $c(-\delta) = I_{\{\delta > \varepsilon\}}$. Cette fonction de coût est appelée une fonction de perte 0 - 1 avec zone d'indifférence. La valeur de ε représente la largeur d'indifférence.

Définition 3.3.1

Lorsque nous utilisons la règle d'allocation A , la variable aléatoire $\tau(A)$ représente le nombre d'étapes auxquelles l'expérience est arrêtée.

Soit $\tau \in \{1, \dots, K\}$ le temps d'arrêt de la dernière analyse intermédiaire. Pour toute règle d'allocation A , nous définissons les coûts d'échantillonnage moyens à l'arrêt, $\tau = \tau(A)$, comme

$$\mathfrak{R}(A) = E \left[\sum_{i=1}^{\tau} [s(i, A) + g(i)] \right], \quad (3.3.3)$$

où $s(i, A) = n_1(i) c(\delta) + (n(i) - n_1(i)) c(-\delta)$, et g est une fonction positive, intégrable telle que $g(x) \geq x - 1$, pour tout $x \geq 0$.

Dans $s(i, A)$, $n(i)$ représente le nombre total de patients en observation dans le groupe i . Ce nombre est divisé en $n_1(i) = n(i) p_i$ patients au traitement 1, et $n_2(i) = n(i)(1 - p_i)$ patients au traitement 2, c'est à dire, $n_1(i) + n_2(i) = n(i)$.

Cette formulation de coût est choisie dans le but de favoriser les procédures s'arrêtant tôt, tout en allouant moins de patients au mauvais traitement. En effet, les coûts ainsi définis sont la somme des coûts dus à l'allocation aux deux traitements, $s(i, A)$, et les coûts (ou les pénalités) $g(i)$ lorsqu'on continue l'expérience au delà du $(i-1)^{\text{ème}}$ groupe.

Remarque 3.3.1

Sous (3.3.3) les coûts de j groupes, utilisant l'allocation A_1 sont plus grands que les coûts d'échantillonnage de $(j-1)$ groupes, utilisant toute autre allocation A_2 , c'est à dire,

$$\sum_{i=1}^j [s(i, A_1) + g(i)] \geq \sum_{i=1}^{j-1} [s(i, A_2) + g(i)]. \quad (3.3.4)$$

La preuve, voir rapport technique Zoubeibi (1995).

3-3-3 Le problème d'allocation

Après avoir défini les coûts moyens d'échantillonnage, nous voulons obtenir une allocation qui appartient à la classe générale définie ci-dessous.

Définition 3.3.2

Nous désignons par C_a la classe des règles d'allocations. Cette classe vérifie les propriétés suivantes.

- 1- A chaque étape k , $k = 1, \dots, K$, la proportion de patients assignés à chaque traitement est au moins ξ , une valeur fixée, $0 < \xi \leq 1/2$, pré-établie. Le choix du nombre ξ permet d'éviter d'avoir une solution singulière.
- 2- Lorsque l'essai commence le même nombre de patients est affecté à chaque traitement.

Nous testons séquentiellement les hypothèses $H_0 : \beta_1^1 = \beta_1^2$ vs $H_1 : \beta_1^1 \neq \beta_1^2$, en utilisant une méthode non paramétrique avec règle d'allocation. A l'étape k , $k = 1, \dots, K$, $n(k)p_k$ patients sont assignés au traitement 1 et $n(k)(1-p_k)$ patients sont assignés au traitement 2. Nous prenons des mesures répétées sur chaque patient, puis nous calculons la statistique $\tilde{d}_k(A)$. Notons que les mesures sur les patients d'un groupe ne continuent pas au prochain groupe. L'hypothèse nulle est rejetée si,

$$|\tilde{d}_k| \geq b_k, \quad (3.3.5)$$

où b_k est la valeur critique au $k^{\text{ème}}$ test calculée à partir de la distribution conjointe des statistiques des tests calculées séquentiellement.

Nous voulons établir une règle d'allocation qui minimise les coûts d'échantillonnage définis en (3.3.3) à chaque étape; comme si c'était la dernière avant la fin de l'expérience. Ces coûts sont minimisés à l'arrêt dès que possible, car les coûts d'échantillonnage des j groupes utilisant la règle d'allocation A_1 sont plus grands que les coûts d'échantillonnage de $(j-1)$ groupes pour toute autre allocation (voir Remarque 3.3.1).

Donc si les deux traitements sont équivalents, c'est à dire, $|\delta| \leq \varepsilon$, nous devrions arrêter la procédure dès que possible, afin de minimiser les coûts espérés. Dans le cas où il y a une différence entre les traitements, c'est à dire $|\delta| > \varepsilon$, supposons que nous sommes à l'étape k , la règle d'allocation que nous proposons satisfait le système suivant :

$$T(k, A) = n(k) \underset{p_k}{\text{Min}} \left[c(\delta)p_k + c(-\delta)(1-p_k) \right], \quad (3.3.6)$$

sous les contraintes

$$\left| E(\tilde{d}_k(A)) \right| \geq b_k, \quad (3.3.7)$$

$$p_k(1-p_k) \leq 1/4, \quad (3.3.8)$$

où b_k est la valeur critique au $k^{\text{ème}}$ test.

De la définition de $c(\cdot)$, nous voyons que pour $|\delta| \leq \varepsilon$, $s(i, A) = 0$. Ce qui signifie que tout p_i satisfaisant les contraintes ci-dessus minimise les coûts d'échantillonnage.

Pour le cas restant, c'est à dire, $|\delta| > \varepsilon$, nous devons trouver la valeur optimale p_k à l'étape k telle que

$$p_k(1-p_k) \leq 1/4, \quad \text{et} \quad \left| E(\tilde{d}_k(A)) \right| \geq b_k.$$

Nous avons

$$\begin{aligned} \tilde{d}_k(A) &= \frac{1}{\sqrt{k}} \left[\sum_{j=1}^k \frac{L_j}{\sqrt{\text{Var}(L_j | \mathfrak{F}_{j-1})}} \right] = \frac{L_k}{\sqrt{k} \sqrt{\text{Var}(L_k | \mathfrak{F}_{k-1})}} \\ &\quad + \sum_{j=1}^{k-1} \frac{L_j}{\sqrt{k} \sqrt{\text{Var}(L_j | \mathfrak{F}_{j-1})}} \end{aligned} \quad (3.3.9)$$

La contrainte (3.3.7) peut être écrite comme

$$E \left(\frac{L_k}{\sqrt{\text{Var}(L_k | \mathfrak{F}_{k-1})}} \middle| \mathfrak{F}_{k-1} \right) \geq \sqrt{k} b_k - \sum_{j=1}^{k-1} \frac{L_j}{\sqrt{\text{Var}(L_j | \mathfrak{F}_{j-1})}}, \quad (3.3.10)$$

$$\text{ou} \quad E \left(\frac{L_k}{\sqrt{\text{Var}(L_k | \mathfrak{F}_{k-1})}} \middle| \mathfrak{F}_{k-1} \right) \leq -\sqrt{k} b_k - \sum_{j=1}^{k-1} \frac{L_j}{\sqrt{\text{Var}(L_j | \mathfrak{F}_{j-1})}}. \quad (3.3.11)$$

Nous commençons par résoudre (3.3.10) : Dans l'ouvrage de Lehmann (1975) pages 69-70, l'espérance de la statistique est donnée par :

$$E[L_k | \mathfrak{S}_{k-1}] = \frac{(n(k)-z)z\nu(k)}{n(k)+1} + \frac{z(z+1)}{2(n(k)+1)} - \frac{z}{2} \quad (3.3.12)$$

où, $z = n_1(k)$ et $\nu(k) = P[\hat{\beta}_1^2(k) \leq \hat{\beta}_1^1(k)]$, $\hat{\beta}_1^h(k)$ est l'estimateur de $\beta_1^h, h=1,2$ à la fin de l'étape k . $\nu(k)$ sera estimé à partir des données disponibles, et $Var(L_k | \mathfrak{S}_{k-1}) = \left(\frac{n(k)-z}{n(k)}\right)C(k)$, avec

$$C(k) = \frac{1}{n(k)-1} \sum_{j=1}^{n(k)} \left(\frac{j}{n(k)+1} - \frac{1}{2}\right)^2 \text{ qui est une constante indépendante de } z.$$

Après substitution dans (3.3.10) ; nous aurons

$$\frac{\frac{(n(k)-z)z\nu(k)}{n(k)+1} + \frac{z(z+1)}{2(n(k)+1)} - \frac{z}{2}}{\sqrt{Var(L_j | \mathfrak{S}_{j-1})}} \geq \sqrt{k} b_k - \sum_{j=1}^{k-1} \frac{L_j}{\sqrt{Var(L_j | \mathfrak{S}_{j-1})}}, \quad (3.3.13)$$

qui peut s'écrire encore

$$\frac{(n(k)-z)z\nu(k)}{n(k)+1} + \frac{z(z+1)}{2(n(k)+1)} - \frac{z}{2} \geq \left(\sqrt{k} b_k - \sum_{j=1}^{k-1} \frac{L_j}{\sqrt{Var(L_j | \mathfrak{S}_{j-1})}} \right) \left(\sqrt{z(n(k)-z)} \sqrt{\frac{C(k)}{n(k)}} \right) \quad (3.3.14)$$

Posons
$$A(k) = \left(\sqrt{k} b_k - \sum_{j=1}^{k-1} \frac{L_j}{\sqrt{Var(L_j | \mathfrak{S}_{j-1})}} \right) \sqrt{\frac{C(k)}{n(k)}}.$$

Soit alors

$$\frac{2(n(k)-z)z\nu(k)}{2(n(k)+1)} - \frac{z(n(k)-z)}{2(n(k)+1)} \geq \sqrt{z(n(k)-z)} A(k). \quad (3.3.15)$$

Après simplification, il vient

$$\sqrt{z(n(k)-z)} (2\nu(k)-1) \geq 2A(k)(n(k)+1). \quad (3.3.16)$$

En procédant de la même manière pour (3.3.11), nous arrivons à

$$\sqrt{z(n(k)-z)} (2\nu(k)-1) \leq 2B(k)(n(k)+1), \quad (3.3.17)$$

où

$$B(k) = \left[-\sqrt{k} b_k - \sum_{j=1}^{k-1} \frac{L_j}{\sqrt{\text{Var}(L_j | \mathfrak{F}_{j-1})}} \right] \sqrt{\frac{C(k)}{n(k)}}. \quad (3.3.18)$$

Finalement, le contrainte (3.3.7) est équivalente à

$$\sqrt{z(n(k)-z)} (2\nu(k)-1) \geq 2A(k)(n(k)+1), \quad (3.3.19)$$

ou

$$\sqrt{z(n(k)-z)} (2\nu(k)-1) \leq 2B(k)(n(k)+1). \quad (3.3.20)$$

Pour l'obtention de la règle d'allocation, nous étudions les cas suivants :

1. $2\nu(k)-1 > 0$;

si $A(k) > 0$ et $B(k) > 0$. En posant $p_k = z/n(k)$, la contrainte équivalente (3.3.19) devient

$$p_k(1-p_k) \geq \frac{4A^2(k)(n(k)+1)^2}{(2\nu(k)-1)^2 n^2(k)} = D(k). \quad (3.3.21)$$

Puisque $p_k(1-p_k) \leq 1/4$, nous avons la solution par rapport à la variable p_k ,

$$r_{1k} = \frac{1 - \sqrt{1 - \min(4D(k), 1)}}{2}. \quad (3.3.22)$$

Les solutions des cas $(A(k) > 0$ et $B(k) < 0)$, $(A(k) < 0$ et $B(k) > 0)$ et $(A(k) < 0$ et $B(k) < 0)$ sont données par le tableau 3.3.1.

2. Si $2\nu(k) - 1 = 0$; la solution est $p_k = 1/2$.

3. $2\nu(k) - 1 < 0$;

si $A(k) > 0$ et $B(k) > 0$. En posant $p_k = z/n(k)$, la contrainte équivalente (3.3.20) peut s'écrire comme

$$p_k(1 - p_k) \geq \frac{4B^2(k)(n(k) + 1)^2}{(2\nu(k) - 1)^2 n^2(k)} = E(k). \quad (3.3.23)$$

En la combinant avec la contrainte $p_k(1 - p_k) \leq 1/4$, nous obtenons la solution par rapport à la variable p_k

$$r_{2k} = \frac{1 - \sqrt{1 - \min(4E(k), 1)}}{2}. \quad (3.3.24)$$

En ce qui concerne les solutions des cas :

($A(k) > 0$ et $B(k) < 0$), ($A(k) < 0$ et $B(k) > 0$) et ($A(k) < 0$ et $B(k) < 0$), elles sont données par le tableau 3.3.2.

Le signe dans (3.3.22) et (3.3.24) dépend du traitement identifié comme étant le meilleur.

Proposition 3.3.2. La solution du problème de minimisation (3.3.6).

A l'étape k , la valeur optimale de p_k , telle que $n(k)p_k$ patients sont assignés au traitement 1, est donnée par le ;

- tableau 3.3.1 si $2\nu(k) - 1 > 0$, et le;

- tableau 3.3.2 si $2\nu(k) - 1 < 0$.

Tableau 3.3.1 : Valeur de p_k quand $2\nu(k) - 1 > 0$.

$A(k)$	$B(k)$	contrainte(3.3.19)	contrainte(3.3.20)	solution
$A(k) > 0$	$B(k) < 0$	$p_k = 1 - r_{1k}$	$p_k = 1/2$	$p_k = 1 - r_{1k}$
$A(k) > 0$	$B(k) > 0$	$p_k = 1 - r_{1k}$	$p_k = 1$	$p_k = 1 - r_{1k}$
$A(k) < 0$	$B(k) > 0$	$p_k = 1$	$p_k = 1$	$p_k = 1$
$A(k) < 0$	$B(k) < 0$	$p_k = 1$	$p_k = 1/2$	$p_k = 1/2$

Tableau 3.3.2 : valeur de p_k quand $2\nu(k)-1 < 0$.

$A(k)$	$B(k)$	contrainte (3.3.19)	contrainte (3.3.20)	solution
$A(k) > 0$	$B(k) < 0$	$p_k = 1/2$	$p_k = r_{2k}$	$p_k = r_{2k}$
$A(k) > 0$	$B(k) > 0$	$p_k = 1/2$	$p_k = 0$	$p_k = 1/2$
$A(k) < 0$	$B(k) > 0$	$p_k = 0$	$p_k = 0$	$p_k = 0$
$A(k) < 0$	$B(k) < 0$	$p_k = 0$	$p_k = r_{2k}$	$p_k = r_{2k}$

Remarque 3.3.2

$p_k = 0$ ou $p_k = 1$ est une solution singulière, car ne pas observer les réponses de l'un des deux traitements est incompatible avec la définition de la statistique de Wilcoxon.

Comme le choix de la classe C_a exige que $\xi_k \leq p_k \leq 1 - \xi_k$. Ainsi nous devons remplacer p_k , donnée par la Proposition 3.3.2, par

$$\max(\xi_k, \min(p_k, 1 - \xi_k)).$$

Ainsi, la proposition (3.3.2) conduit à la règle d'allocation proposée ci - dessous.

Règle 3.3.1

La procédure pour le coût d'échantillonnage moyen (3.3.3), est définie par les étapes suivantes :

- 1- choisir la fonction erreur spending rate $\alpha^*(.)$, et l'erreur du type I α .
- 2- arrêter l'essai et décider

- H_1 à l'étape $k = 1, \dots, K$, si $|\tilde{d}_k| > b_k$, ou
- H_0 si $|\tilde{d}_K| \leq b_K$, où K est le dernier test intermédiaire ;

3- sinon, assigner $n_1(k+1) = n(k+1) \max(\xi_{k+1}, \min(p_{k+1}, 1 - \xi_{k+1}))$ nouveaux patients au traitement 1 et $n(k+1) - n_1(k+1)$ patients au traitement 2, où p_{k+1} est donnée par la Proposition 3.3.2.

3.3.4 Exemple

Nous donnons un exemple illustrant l'utilisation de la procédure de Lee et DeMets (1992) ajustée à notre règle d'allocation. Les données viennent de Crowder et Hand (1990) pages 74-75. L'exemple (5.3) qui concerne la croissance des poulets suivant des régimes de protéines différents. Les poulets sont divisés aléatoirement en quatre groupes, le premier groupe est soumis à un régime normal, et les trois autres sont soumis à des régimes enrichis en protéines à 10%, 20% et 40%. Dans notre application, nous prenons le groupe 1, et les groupes 3 et 4 combinés pour avoir suffisamment d'observations. Les deux traitements correspondent respectivement au régime normal, et au régime enrichi en protéines. Nous considérons alors deux groupes, le premier de taille $2n=8$. La première moitié des sujets reçoivent le traitement 1, et les autres reçoivent le traitement 2. Le second groupe est de taille $2n=10$. Sur chaque sujet, on a relevé 3 mesures : au moment du recrutement, après 6 jours et au 21^{ème} jour. Nous supposons que les données sont collectées séquentiellement et qu'elles suivent le modèle linéaire général (2.3.14). Lorsque le nombre maximum d'analyses intermédiaires est $K=2$, le niveau global du test est $\alpha=0.05$ et la fonction error spending rate $\alpha(t) = \alpha \text{Log}(1+(e-1)t)$, les valeurs critiques sont $b_1 = 2.1921$, $b_2 = 2.1643$. Nous choisissons pour chaque traitement h ($h=1,2$) et chaque sujet i

$$X_i^h(k) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 6 \\ 1 & 21 \end{pmatrix}.$$

Pour comparer les deux groupes de traitement, nous appliquons les résultats de notre procédure.

A l'étape $k=1$ (premier test).

Pour les données du traitement 1, nous obtenons

$$\hat{\Sigma}_1 = \begin{pmatrix} 1.583 & -3.167 & -11.083 \\ -3.167 & 11.000 & 23.500 \\ -11.083 & 23.500 & 664.250 \end{pmatrix} \text{ et } \hat{\Sigma}_1^{-1} = \begin{pmatrix} 1.559 & 0.425 & 0.010 \\ 0.425 & 0.214 & -0.000 \\ 0.010 & -0.000 & 0.001 \end{pmatrix}.$$

Les estimations $\hat{\beta}_1^1$ sont : 4.2644 5.7712 4.5213 4.3578.

Pour les données du traitement 2, nous avons

$$\hat{\Sigma}_2 = \begin{pmatrix} 1.583 & -0.583 & 74.750 \\ -0.583 & 28.250 & 289.583 \\ 74.750 & 289.583 & 7116.917 \end{pmatrix}, \quad \hat{\Sigma}_2^{-1} = \begin{pmatrix} 3515.83 & 773.94 & -68.42 \\ 773.94 & 170.43 & -15.06 \\ -68.42 & -15.06 & 1.33 \end{pmatrix}$$

et $\hat{\beta}_1^2 : 4.8394 \ 6.4596 \ 6.4109 \ 6.8805$.

Les rangs de $\hat{\beta}_1^1$ et $\hat{\beta}_1^2$ sont par conséquent,

$$1 \ 5 \ 3 \ 2 \ 4 \ 7 \ 6 \ 8.$$

La statistique de Wilcoxon pour le premier groupe est donnée par

$$L_1 = \sum_{i=1}^8 c_i \left(\frac{R_i^{(1)}}{9} - \frac{1}{2} \right) = -0.777778,$$

où $c_1 = \dots = c_4 = 1$ et $c_5 = \dots = c_8 = 0$.

La statistique du test $\tilde{d}_1 = \tilde{Z}_1 = -2.02073$, et nous voyons que

$|\tilde{d}_1| = 2.02073 < 2.1913$. Alors on continue l'échantillonnage.

A l'étape $k = 2$ (deuxième test).

Calculons d'abord $\nu(2) = P(\hat{\beta}_1^2 < \hat{\beta}_1^1)$. une estimation de cette quantité est telle que

$$\hat{\nu}(2) = \frac{\#(\hat{\beta}_1^2 < \hat{\beta}_1^1)}{16} = 0.$$

Donc $2\hat{\nu}(2) - 1 = -1$. De plus, nous avons $C(2) = 0.0757576$, $A(2) = 0.442290$, $B(2) = -0.0905265$, $D(2) = 0.946802$ et $E(2) = 0.0396641$.

D'où $r_{22} = \frac{1 - \sqrt{1 - \min(4E(2), 1)}}{2} = 0.083$. Nous choisissons $\xi_2 = 0.2$ et ainsi

$p_2 = 2$; nous allouons les sujets comme suit : $(0.2)(10) = 2$ sujets au traitement 1 et $(0.8)(10) = 8$ sujets au traitement 2.

Pour les données du traitement 1, nous avons

$$\hat{\Sigma}_1 = \begin{pmatrix} 1.100 & -1.800 & -5.700 \\ -1.800 & 26.267 & -77.667 \\ -5.700 & -77.667 & 840.167 \end{pmatrix}, \quad \hat{\Sigma}_1^{-1} = \begin{pmatrix} 1.285923 & 0.156768 & 0.023216 \\ 0.156768 & 0.071503 & 0.007673 \\ 0.023216 & 0.007673 & 0.002057 \end{pmatrix}$$

et les estimations $\hat{\beta}_1^1(2)$: 5.1579, 5.5086.

Pour les données du traitement 2, nous obtenons

$$\hat{\Sigma}_2 = \begin{pmatrix} 1.091 & 1.273 & 25.364 \\ 1.273 & 33.273 & 218.545 \\ 25.364 & 218.545 & 4583.697 \end{pmatrix}, \quad \hat{\Sigma}_2^{-1} = \begin{pmatrix} 1.052205 & -0.002920 & -0.005683 \\ -0.002920 & 0.043767 & -0.002071 \\ -0.005683 & -0.002071 & 0.000348 \end{pmatrix}$$

et $\hat{\beta}_1^2$: 7.0155 5.9705 4.3382 4.9916 5.6039 5.7735 7.1229 6.6496. les rangs de $\hat{\beta}_1^1(2)$ et $\hat{\beta}_1^2(2)$ sont: 3 4 9 7 1 2 5 6 10 8.

La statistique de Wilcoxon pour le deuxième groupe est $L_2 = \sum_{i=1}^{10} c_i \left(\frac{R_i^{(2)}}{11} - \frac{1}{2} \right)$, où

$c_1 = c_2 = 1$, $c_3 = \dots = c_{10} = 0$ et $Var(L_2) = 0.121212$. Donc $\tilde{Z}_2 = -1.04447$. La statistique du test est donc ici $\tilde{d}_2 = 1/\sqrt{2} (\tilde{Z}_1 + \tilde{Z}_2) = -2.167742$ et $|\tilde{d}_2| = 2.167742 > 2.116431$. Ainsi l'échantillonnage est arrêté, et l'hypothèse $H_0 : \beta_1^1 = \beta_1^2$ est rejetée pour $H_1 : \beta_1^1 \neq \beta_1^2$.

CHAPITRE IV

ETUDE DE LA PERFORMANCE DE LA REGLE D'ALLOCATION.

4-1 INTRODUCTION

Nous présentons dans ce chapitre, les études de simulation pour comparer notre règle d'allocation (règle 3.3.1, voir chapitre III) et l'allocation qui affecte la moitié des observations à chaque traitement (allocation pairwise). Nous recherchons d'abord le contrôle du seuil, la puissance du test, le nombre moyen d'analyses intermédiaires (tests) jusqu'à l'arrêt de l'expérience et le nombre de patients affectés à chaque traitement par la règle 3.3.1. Nous étudions aussi la performance de la procédure et en particulier le contrôle du seuil sous les loi des observations Normale, Uniforme et de Student.

Nous rappelons les notations suivantes :

- K le nombre maximal de groupes autorisés (tests) ;
- $n(i)$ le nombre de patients par groupe,
- $E(\tau)$ le nombre moyen de groupes,
- N_h le nombre de patients affectés au traitement h , $h=1,2$, par la règle 3.3.1

jusqu'à la fin de l'expérience. $N_h = \sum_{i=1}^{\tau(A)} n_h(i)$.

- $\delta = \beta_1^1 - \beta_1^2$ la différence entre les deux traitements, et
- ddl représentent les degrés de liberté.

Nous testons l'hypothèse nulle $\delta = 0$ contre l'hypothèse alternative $\delta \neq 0$.

Dans toute notre étude de simulation, nous choisissons $\alpha = 0.05$ (le niveau du test global), $\beta_0^1 = \beta_0^2 = 0.5$. En ce qui concerne la matrice de covariance, nous

choisissons la structure suivante : $\Sigma = \sigma^2(I + XDX^t)$ où $\sigma^2 = 1$, $D = \begin{pmatrix} 1 & 0.5 \\ 0.5 & 1 \end{pmatrix}$ et

$$X = \begin{pmatrix} 1 & 1 & . & . & . & 1 \\ 0 & 1 & . & . & . & 19 \end{pmatrix}^t .$$

Nous considérons d'autre part des essais avec 3, 4 et 5 groupes d'observations. Nous supposons que le traitement 1 est meilleur que le traitement 2 et nous utilisons la fonction erreur spending rate de Pocock approximée, c'est à dire, $\alpha_p^*(t) = \alpha \text{Log}[1+(e-1)t]$, pour calculer les seuils intermédiaires et ainsi que les valeurs critiques correspondantes. Lorsque l'essai commence le même nombre de patients est alloué à chaque traitement, et la variation δ se fait par pas de 0.2. Tous les résultats sont basés sur 10000 répliques.

Dans les tableaux que nous présentons, dans chaque cellule la première et la seconde entrées correspondent respectivement à l'allocation 3.3.1 et l'allocation pairwise.

Pour vérifier le contrôle du seuil, nous considérons un intervalle de confiance de α à 99.98%. l'estimateur $\hat{\alpha}$ de α est tel que $\hat{\alpha} = \frac{\text{nombre de rejets}}{\text{nombre d'itérations}} \sim B(10000, \alpha)$ sous

H_0 et $\alpha = 0.05$. Cet intervalle de confiance est donné par $\alpha \in \hat{\alpha} \pm z_{0.0001} \sqrt{\frac{\alpha(1-\alpha)}{10000}}$
 $= 0.05 \pm 3.5(0.00218)$ de sorte que $0.0423 \leq \alpha \leq 0.0576$. 3.5 est le quantile d'ordre 99.98% de la loi normale.

4-2 La loi sous H_0 est une loi normale $N(0, 1)$.

Nous avons simulé des échantillons de la loi normale en utilisant l'algorithme DRNMVN de la librairie IMSL(R) Fortran 90MP library version 3.0. Pour étudier la performance de notre règle d'allocation, nous avons simulé des groupes de tailles différentes. Les résultats de cette première étude sont affichés dans les tableaux suivants :

Tableau (1.1): $K = 3, n(i) = 10, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0407	30.27	28.37	58.64	2.94	0.977
	0.0425	29.58	29.58	59.16	2.96	0.986
0.2	0.0681	30.14	28.04	58.19	2.92	0.969
	0.0678	29.37	29.37	58.74	2.95	0.979
0.4	0.1553	29.74	27.43	57.17	2.88	0.952
	0.1596	28.77	28.77	57.55	2.90	0.959
0.6	0.3122	28.90	26.38	55.29	2.81	0.921
	0.3115	27.79	27.79	55.59	2.82	0.926
0.8	0.5142	27.47	24.72	52.19	2.68	0.869
	0.5161	26.19	26.19	52.39	2.69	0.873
1.0	0.7145	25.58	22.58	48.16	2.52	0.802
	0.7171	24.04	24.04	48.09	2.52	0.801
1.2	0.8683	23.53	20.30	43.84	2.35	0.730
	0.8693	21.82	21.82	43.64	2.34	0.727
1.4	0.9488	21.50	17.94	39.44	2.17	0.657
	0.9504	19.66	19.66	39.32	2.17	0.655
1.6	0.9854	19.87	15.93	35.80	2.03	0.596
	0.9860	17.85	17.85	35.70	2.02	0.595
1.8	0.9970	18.50	14.36	32.87	1.91	0.547
	0.9971	16.43	16.43	32.87	1.91	0.547

Tableau (1.2) : $K = 3$, $n(i) = 20, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0452	68.40	68.32	136.73	2.92	0.976
	0.0466	68.75	68.75	137.50	2.95	0.982
0.2	0.1182	68.38	66.19	134.57	2.89	0.961
	0.1184	67.65	67.65	135.31	2.92	0.966
0.4	0.3387	66.57	61.13	127.70	2.78	0.912
	0.3521	63.73	63.73	127.47	2.79	0.910
0.6	0.6568	61.62	53.65	115.27	2.57	0.823
	0.6660	57.17	57.17	114.34	2.57	0.816
0.8	0.8900	54.75	43.92	98.68	2.30	0.704
	0.8967	48.49	48.49	96.98	2.28	0.692
1.0	0.9801	48.26	34.52	82.78	2.04	0.591
	0.9815	40.79	40.79	81.59	2.02	0.582
1.2	0.9981	43.08	27.68	70.76	1.84	0.505
	0.9987	35.06	35.06	70.12	1.83	0.500

Tableau (1.3) : $K = 3$, $n(i) = 20, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0484	107.82	107.67	215.49	2.93	0.979
	0.0463	108.23	108.23	216.46	2.96	0.983
0.2	0.1320	112.98	99.44	212.49	2.90	0.965
	0.1527	105.78	105.78	211.56	2.91	0.961
0.4	0.4375	113.87	85.78	199.65	2.77	0.907
	0.4938	96.59	96.59	193.18	2.73	0.878
0.6	0.8084	107.88	69.24	177.12	2.55	0.805
	0.8557	81.80	81.80	163.60	2.43	0.743
0.8	0.9615	99.88	50.29	150.17	2.29	0.682
	0.9796	66.98	66.98	133.96	2.14	0.608
1.0	0.9966	90.12	36.11	126.23	2.05	0.573
	0.9987	57.60	57.60	115.20	1.95	0.523

Tableau (1.4) : $K = 4, n(i) = 10, 25, 25, 25.$

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0454	42.56	39.72	82.28	3.89	0.968
	0.0458	41.67	41.67	83.34	3.93	0.980
0.2	0.0887	42.05	39.06	81.11	3.84	0.954
	0.0918	41.01	41.01	82.02	3.88	0.965
0.4	0.2096	40.83	37.73	78.56	3.74	0.924
	0.2161	39.60	39.60	79.20	3.76	0.931
0.6	0.4296	38.27	35.14	73.41	3.53	0.863
	0.4281	36.90	36.90	73.80	3.55	0.868
0.8	0.6704	34.25	31.14	65.39	3.21	0.769
	0.6712	32.77	32.77	65.54	3.22	0.771
1.0	0.8572	30.07	27.02	57.09	2.88	0.671
	0.8559	28.56	28.56	57.12	2.88	0.672
1.2	0.9592	25.81	22.70	48.51	2.54	0.570
	0.9588	24.17	24.17	48.34	2.53	0.568
1.4	0.9916	22.59	19.29	41.88	2.27	0.492
	0.9909	20.81	20.81	41.62	2.26	0.489

Tableau (1.5) : $K = 4, n(i) = 20, 60, 60, 60.$

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0483	97.31	97.58	194.89	3.89	0.974
	0.0468	98.12	98.12	196.24	3.93	0.981
0.2	0.1449	95.94	93.70	189.64	3.80	0.948
	0.1459	95.31	95.31	190.62	3.84	0.953
0.4	0.4489	88.34	83.59	171.93	3.51	0.859
	0.4569	85.84	85.84	171.68	3.52	0.858
0.6	0.8063	74.83	67.36	142.19	3.02	0.711
	0.8092	70.51	70.51	141.02	3.01	0.705
0.8	0.9695	60.77	49.98	110.75	2.50	0.553
	0.9709	54.29	54.29	108.58	2.47	0.542
1.0	0.9987	51.10	37.47	88.57	2.13	0.442
	0.9987	43.48	43.48	86.96	2.11	0.434

Tableau (1.6) : $K = 4$, $n(i) = 20, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0475	156.33	156.44	312.77	3.90	0.977
	0.0495	156.77	156.77	313.54	3.93	0.979
0.2	0.1883	157.97	144.06	302.03	3.79	0.943
	0.2034	150.01	150.01	300.02	3.80	0.937
0.4	0.6111	145.24	119.37	264.61	3.42	0.826
	0.6477	126.38	126.38	252.76	3.32	0.789
0.6	0.9367	122.50	83.52	206.02	2.84	0.643
	0.9511	93.07	93.07	186.14	2.66	0.581
0.8	0.9958	105.23	57.01	162.24	2.41	0.507
	0.9981	71.17	71.17	142.34	2.22	0.444

Tableau (1.7) : $K = 5$, $n(i) = 10, 25, 25, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0427	55.12	51.29	110.41	4.85	0.967
	0.0412	53.97	53.97	107.94	4.91	0.981
0.2	0.0880	54.42	50.46	104.88	4.79	0.953
	0.0868	53.15	53.15	106.30	4.85	0.966
0.4	0.2330	51.93	47.90	99.83	4.59	0.907
	0.2373	50.40	50.40	100.80	4.63	0.916
0.6	0.5035	46.82	42.91	89.73	4.19	0.815
	0.5085	45.02	45.02	90.04	4.20	0.818
0.8	0.7584	40.45	36.69	77.14	3.68	0.701
	0.7604	38.52	38.52	77.04	3.68	0.700
1.0	0.9231	33.63	29.96	63.59	3.14	0.578
	0.9220	31.69	31.69	63.38	3.13	0.576
1.2	0.9841	28.31	24.53	52.84	2.71	0.480
	0.9849	26.27	26.27	52.54	2.70	0.477
1.4	0.9981	24.57	20.46	45.03	2.40	0.409
	0.9980	22.35	22.35	44.710	2.38	0.406

Tableau (1.8) : $K = 5$, $n(i) = 20, 60, 60, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0459	126.58	126.52	253.10	4.86	0.973
	0.0468	127.32	127.32	254.64	4.91	0.979
0.2	0.1692	122.89	120.72	243.61	4.70	0.937
	0.1715	122.29	122.29	244.58	4.74	0.940
0.4	0.5521	107.28	102.66	209.94	4.14	0.807
	0.5592	104.57	104.57	209.14	4.15	0.804
0.6	0.9040	82.06	74.60	156.66	3.26	0.602
	0.9055	77.49	77.49	154.98	3.25	0.596
0.8	0.9940	63.42	53.05	116.47	2.60	0.447
	0.9944	57.33	57.33	114.66	2.57	0.441

Tableau (1.9) : $K = 5$, $n(i) = 20, 100, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0473	204.71	204.90	409.61	4.87	0.975
	0.0468	205.59	205.59	411.18	4.91	0.979
0.2	0.2334	200.96	187.40	388.36	4.66	0.924
	0.2494	192.26	192.26	384.52	4.64	0.915
0.4	0.7421	168.02	142.44	310.46	3.88	0.739
	0.7700	148.07	148.07	296.14	3.76	0.705
0.6	0.9799	128.75	91.03	219.78	2.98	0.523
	0.9851	99.23	99.23	198.46	2.78	0.472
0.8	0.9997	107.65	58.51	166.16	2.45	0.395
	0.9999	72.67	72.67	145.34	2.25	0.346

4-2-1 Commentaire

Pour les petits échantillons, nous remarquons que le seuil n'est pas toujours contrôlé et ce, au vu de l'intervalle de confiance de α (voir par exemple Tableau 1.1), et la règle d'allocation (règle 3.3.1) ne réduit pas bien le nombre de patients au traitement 2. La réduction est uniforme pour tout δ , et la taille totale de l'échantillon est égale à celle de la pairwise qui échantillonne le même nombre de patients pour chaque traitement. Donc pour les petits échantillons les deux règles sont presque similaires.

Dans les Tableaux (1.2), (1.5) et (1.8) la règle d'allocation commence à réduire le nombre de patients au mauvais traitement tout en utilisant une taille de l'échantillon analogue à la pairwise.

Dans les Tableaux (1.3), (1.6) et (1.9) nous avons considéré des échantillons de taille relativement large. Les résultats de la simulation montrent d'une part, que le seuil de la procédure est contrôlé et d'autre part, que la règle d'allocation réalise une réduction en allocations au traitement inférieur, et à mesure que δ augmente, la réduction devient plus accentuée avec une légère augmentation de la taille totale de l'échantillon par rapport à la pairwise. En général la réduction en allocations au mauvais traitement est atteinte au prix d'une augmentation de la taille totale de l'échantillon. Mais cette augmentation semble être modérée dans ce cas lorsque on l'a compare aux tailles de groupes de 100 observations. Il y a alors une réduction dans le nombre d'observations au traitement inférieur tout en préservant la taille de l'échantillon global proche à l'allocation pairwise.

4-3 La loi sous H_0 est uniforme sur $[-\sqrt{3}, \sqrt{3}]$

Dans notre deuxième étude de simulation, nous avons considéré des groupes d'observations de loi uniforme sur $[-\sqrt{3}, \sqrt{3}]$. Cette loi est de moyenne nulle et de variance égale à 1. De plus l'ensemble de ses valeurs est couvert par celui de la loi normale. Nous avons simulé les échantillons de cette loi par l'algorithme DRNUN de la librairie IMSL(R) Fortran 90 MP library version 3.0. Les résultats sont donnés par les Tableaux suivants.

Tableau (2.1) : $K = 3$, $n(i) = 10, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0476	30.22	28.29	58.51	2.94	0.975
	0.0480	29.49	29.49	58.98	2.96	0.983
0.2	0.0689	30.21	28.05	58.26	2.93	0.971
	0.0714	29.37	29.37	58.74	2.95	0.979
0.4	0.1558	29.76	27.45	57.21	2.88	0.953
	0.1578	28.75	28.75	57.50	2.90	0.958
0.6	0.3155	28.84	26.32	55.16	2.80	0.919
	0.3146	27.71	27.71	55.42	2.81	0.923
0.8	0.5053	27.62	24.81	52.43	2.69	0.873
	0.5125	26.16	26.16	52.32	2.69	0.872
1.0	0.7173	25.54	22.56	48.10	2.52	0.801
	0.7162	24.03	24.03	48.06	2.52	0.801
1.2	0.8617	23.52	20.30	43.82	2.35	0.730
	0.8632	21.86	21.86	43.72	2.34	0.728
1.4	0.9466	21.57	18.03	39.60	2.18	0.660
	0.9464	19.69	19.69	39.38	2.17	0.656
1.6	0.9852	19.92	16.03	35.95	2.03	0.599
	0.9856	17.92	17.92	35.84	2.03	0.597
1.8	0.9962	18.66	14.52	33.18	1.92	0.553
	0.9968	16.54	16.54	33.08	1.92	0.551

Tableau (2.2) : $K = 3$, $n(i) = 20, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0515	68.12	68.33	136.45	2.92	0.974
	0.0504	68.73	68.73	137.46	2.95	0.981
0.2	0.1126	68.61	66.20	134.81	2.89	0.962
	0.1146	67.78	67.78	135.56	2.92	0.968
0.4	0.3335	66.66	61.62	128.28	2.78	0.916
	0.3383	64.05	64.05	128.10	2.80	0.915
0.6	0.6523	61.46	53.80	115.26	2.57	0.823
	0.6626	57.24	57.24	114.48	2.57	0.817
0.8	0.8896	54.70	44.13	98.83	2.30	0.705
	0.8957	48.77	48.77	97.54	2.29	0.696
1.0	0.9770	48.36	34.85	83.21	2.04	0.594
	0.9784	40.89	40.89	81.96	2.03	0.585
1.2	0.9985	42.88	27.90	70.78	1.84	0.505
	0.9986	35.01	35.01	70.02	1.83	0.500

Tableau (2.3) : $K = 3$, $n(i) = 20, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0477	107.92	107.77	215.69	2.93	0.980
	0.0476	108.31	108.31	216.62	2.96	0.984
0.2	0.1327	112.95	99.08	212.03	2.89	0.963
	0.1584	105.42	105.42	210.84	2.90	0.958
0.4	0.4280	114.17	86.13	200.30	2.78	0.910
	0.4912	96.36	96.36	192.72	2.72	0.876
0.6	0.7852	108.37	69.16	177.53	2.56	0.806
	0.8400	81.53	81.53	163.06	2.43	0.741
0.8	0.9605	100.01	51.48	151.49	2.30	0.688
	0.9790	67.45	67.45	134.90	2.14	0.613
1.0	0.9968	90.64	36.59	127.23	2.06	0.578
	0.9992	57.76	57.76	115.52	1.95	0.525

Tableau (2.4) : $K = 4$, $n(i) = 10, 25, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0476	42.49	39.62	82.11	3.88	0.966
	0.0502	41.54	41.54	83.08	3.92	0.977
0.2	0.0848	42.08	39.11	81.19	3.84	0.955
	0.0852	41.14	41.14	82.28	3.89	0.968
0.4	0.2085	40.83	37.74	78.57	3.74	0.924
	0.2067	39.62	39.62	79.24	3.77	0.932
0.6	0.4207	38.20	35.07	73.27	3.53	0.862
	0.4210	36.93	36.93	73.86	3.55	0.868
0.8	0.6590	34.58	31.53	66.11	3.24	0.777
	0.6636	33.17	33.17	66.34	3.25	0.780
1.0	0.8579	30.08	27.03	57.11	2.88	0.671
	0.8608	28.57	28.57	57.14	2.88	0.672
1.2	0.9553	25.99	22.88	48.87	2.55	0.574
	0.9564	24.35	24.35	48.70	2.54	0.572
1.4	0.9909	22.70	19.47	42.17	2.28	0.496
	0.9912	20.97	20.97	41.94	2.27	0.493

Tableau (2.5) : $K = 4$, $n(i) = 20, 60, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0522	97.21	96.99	194.20	3.88	0.971
	0.0527	97.75	97.75	195.50	3.92	0.977
0.2	0.1336	96.05	94.06	190.11	3.81	0.950
	0.1374	95.44	95.44	190.88	3.84	0.954
0.4	0.4449	88.40	83.82	172.22	3.52	0.861
	0.4490	86.02	86.02	172.04	3.53	0.860
0.6	0.8011	74.79	67.11	141.90	3.02	0.709
	0.8060	69.99	69.99	139.98	3.00	0.699
0.8	0.9664	60.80	50.16	110.96	2.50	0.554
	0.9676	54.54	54.54	109.08	2.48	0.545
1.0	0.9983	51.05	37.48	88.53	2.13	0.442
	0.9986	43.54	43.54	87.08	2.11	0.435

Tableau (2.6) : $K = 4$, $n(i) = 20, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0459	156.35	156.58	312.93	3.90	0.977
	0.0454	157.01	157.01	314.02	3.94	0.981
0.2	0.1857	157.36	144.33	301.69	3.79	0.942
	0.2022	149.93	149.93	299.86	3.79	0.937
0.4	0.6095	145.62	119.06	264.68	3.42	0.827
	0.6499	126.39	126.39	252.78	3.32	0.789
0.6	0.9319	122.19	84.12	206.31	2.84	0.644
	0.9500	93.64	93.64	187.28	2.67	0.585
0.8	0.9960	104.70	56.65	161.35	2.40	0.504
	0.9982	71.10	71.10	142.20	2.22	0.444

Tableau (2.7) : $K = 5$, $n(i) = 10, 25, 25, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0406	55.14	51.35	106.49	4.86	0.968
	0.0422	54.03	54.03	108.06	4.92	0.982
0.2	0.0852	54.48	50.54	105.02	4.80	0.954
	0.0861	53.19	53.19	106.38	4.85	0.967
0.4	0.2371	52.08	48.07	100.15	4.60	0.910
	0.2347	50.58	50.58	101.16	4.64	0.919
0.6	0.4838	47.20	43.27	90.47	4.21	0.822
	0.4922	45.47	45.47	90.94	4.23	0.826
0.8	0.7618	40.41	36.67	77.08	3.68	0.700
	0.7647	38.62	38.62	77.24	3.69	0.702
1.0	0.9287	33.47	29.77	63.24	3.13	0.574
	0.9302	31.41	31.41	62.82	3.11	0.571
1.2	0.9841	28.29	24.48	52.77	2.71	0.479
	0.9841	26.33	26.33	52.66	2.70	0.478
1.4	0.9986	24.85	20.72	45.57	2.42	0.414
	0.9986	22.70	22.70	45.40	2.41	0.412

Tableau (2.8) : $K = 5$, $n(i) = 20, 60, 60, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0480	126.41	126.48	252.89	4.86	0.972
	0.0485	127.16	127.16	254.32	4.90	0.978
0.2	0.1695	122.90	120.84	243.74	4.71	0.937
	0.1720	122.52	122.52	245.04	4.75	0.942
0.4	0.5464	107,22	102.75	209.97	4.14	0.807
	0.5516	104.75	104.75	209.50	4.15	0.805
0.6	0.8998	83.47	76.16	159.63	3.31	0.613
	0.9019	78.92	78.92	157.84	3.29	0.607
0.8	0.9919	64.09	53.69	117.78	2.62	0.453
	0.9925	57.84	57.84	115.68	2.59	0.444

Tableau (2.9) : $K = 5$, $n(i) = 20, 100, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0441	205.68	204.81	410.49	4.88	0.977
	0.0432	205.95	205.95	411.90	4.91	0.980
0.2	0.2316	201.12	187.34	388.46	4.66	0.924
	0.2505	191.46	191.46	382.92	4.62	0.911
0.4	0.7410	168.43	142.98	311.41	3.89	0.741
	0.7663	147.89	147.89	295.78	3.75	0.704
0.6	0.9801	129.74	92.23	221.97	3.00	0.528
	0.9858	100.31	100.31	200.62	2.80	0.477
0.8	0.9998	106.73	58.54	165.27	2.44	0.393
	0.9998	72.80	72.80	145.60	2.25	0.346

Remarque 4.3.1

En ce qui concerne l'analyse des résultats obtenus, nous faisons les mêmes remarques qu'en 4.2.

4-4 La loi sous H_0 est de Student.

Dans notre troisième étude de simulation, nous avons considéré les mêmes groupes d'observations de la loi de student avec 3, 12 et 25 degrés de liberté. Les échantillons de cette loi sont simulés en utilisant l'algorithme DRNSTT de la librairie IMSL(R) Fortran 90 MP library version 3.0. Les résultats de cette étude sont comme suit :

Tableau (3.1) : $ddl = 2$, $K = 3$, $n(i) = 10, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0418	30.24	28.33	58.57	2.94	0.976
	0.0417	29.57	29.57	59.14	2.96	0.985
0.2	0.0516	30.21	28.23	58.44	2.93	0.974
	0.0515	29.47	29.47	58.94	2.95	0.982
0.4	0.0687	30.19	28.08	58.27	2.93	0.971
	0.0692	29.35	29.35	58.70	2.94	0.978
0.6	0.0988	30.02	27.83	57.85	2.91	0.964
	0.1001	29.16	29.16	58.32	2.93	0.972
0.8	0.1368	29.85	27.56	57.41	2.89	0.956
	0.1385	28.91	28.91	57.82	2.91	0.963
1.0	0.1981	29.55	27.15	56.70	2.86	0.945
	0.1959	28.54	28.54	57.08	2.88	0.951
1.2	0.2758	29.02	26.57	55.59	2.82	0.926
	0.2763	27.89	27.89	55.78	2.83	0.929
1.4	0.3584	28.54	25.91	54.45	2.77	0.907
	0.3605	27.32	27.32	54.64	2.78	0.910
1.6	0.4471	27.97	25.30	53.27	2.73	0.887
	0.4512	26.72	26.72	53.44	2.73	0.890
1.8	0.5461	27.04	24.17	51.21	2.64	0.853
	0.5537	25.59	25.59	51.18	2.64	0.853
2.0	0.6358	26.30	23.44	49.74	2.59	0.829
	0.6406	24.81	24.81	49.62	2.58	0.827
2.2	0.7218	25.35	22.36	47.71	2.50	0.795
	0.7245	23.82	23.82	47.64	2.50	0.794
2.4	0.7922	24.38	21.34	45.72	2.42	0.762
	0.7943	22.80	22.80	45.60	2.42	0.760
2.6	0.8436	23.63	20.45	44.08	2.36	0.734
	0.8445	22.05	22.05	44.10	2.36	0.735
2.8	0.8991	22.49	19.26	41.75	2.27	0.695
	0.8990	20.81	20.81	41.62	2.26	0.693
3.0	0.9308	21.90	18.49	40.39	2.21	0.673
	0.9324	20.10	20.10	41.80	2.20	0.696
3.2	0.9580	20.89	17.49	38.38	2.13	0.639
	0.9583	19.14	19.14	38.28	2.13	0.638
3.4	0.9725	20.28	16.74	37.02	2.08	0.617
	0.9734	18.42	18.42	36.84	2.07	0.614
3.6	0.9828	19.42	15.77	35.19	2.00	0.586
	0.9829	17.57	17.57	35.14	2.00	0.585

Tableau (3.2) : ddl = 12 , $K = 3$, $n(i) = 10, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0482	30.13	28.28	58.41	2.93	0.973
	0.0486	29.48	29.48	58.96	2.95	0.982
0.2	0.0667	30.13	28.03	58.16	2.92	0.969
	0.0657	29.37	29.37	58.74	2.95	0.979
0.4	0.1458	29.83	27.52	57.35	2.89	0.955
	0.1471	28.84	28.84	57.68	2.90	0.961
0.6	0.2609	29.19	26.72	55.91	2.83	0.931
	0.2607	28.09	28.09	56.18	2.84	0.936
0.8	0.4458	28.08	25.41	53.49	2.74	0.891
	0.4485	26.82	26.82	53.64	2.74	0.894
1.0	0.6385	26.33	23.47	49.80	2.59	0.830
	0.6414	24.88	24.88	49.76	2.59	0.829
1.2	0.8041	24.43	21.31	45.74	2.43	0.762
	0.8024	22.85	22.85	45.70	2.42	0.761
1.4	0.9130	22.59	19.27	41.86	2.27	0.697
	0.9098	20.82	20.82	41.64	2.26	0.694
1.6	0.9626	21.00	17.28	38.28	2.13	0.638
	0.9640	19.03	19.03	38.06	2.12	0.634
1.8	0.9906	19.50	15.55	35.05	2.00	0.584
	0.9904	17.46	17.46	34.92	1.99	0.582

Tableau (3.3) : ddl = 25 , $K = 3$, $n(i) = 10, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0435	30.20	28.33	58.53	2.94	0.975
	0.0418	29.54	29.54	59.08	2.96	0.984
0.2	0.0696	30.11	28.01	58.12	2.92	0.968
	0.0700	29.36	29.36	58.72	2.95	0.978
0.4	0.1467	29.78	27.48	57.26	2.89	0.954
	0.1500	28.81	28.81	57.62	2.90	0.960
0.6	0.2905	29.03	26.55	55.58	2.82	0.926
	0.2906	27.91	27.91	55.82	2.83	0.930
0.8	0.4746	27.81	25.09	52.90	2.71	0.881
	0.4806	26.42	26.42	52.84	2.71	0.880
1.0	0.6721	25.99	23.09	49.08	2.56	0.818
	0.6753	24.60	24.60	49.20	2.56	0.820
1.2	0.8432	24.02	20.84	44.86	2.39	0.747
	0.8450	22.37	22.37	44.74	2.39	0.745
1.4	0.9345	21.98	18.50	40.48	2.21	0.674
	0.9339	20.16	20.16	40.32	2.21	0.672
1.6	0.9785	20.33	16.60	36.93	2.07	0.615
	0.9771	18.39	18.39	36.78	2.07	0.613
1.8	0.9953	18.94	14.85	33.79	1.95	0.563
	0.9955	16.87	16.87	33.74	1.95	0.562

Tableau (3.4) : ddl = 2, $K = 3$, $n(i) = 20, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0476	68.25	68.44	136.70	2.92	0.976
	0.0453	68.89	68.89	137.78	2.96	0.984
0.2	0.0658	68.64	67.60	136.24	2.91	0.973
	0.0649	68.53	68.53	137.07	2.95	0.979
0.4	0.1043	68.62	66.35	134.97	2.89	0.964
	0.1099	67.78	67.78	135.57	2.92	0.968
0.6	0.1802	68.26	64.91	133.18	2.86	0.951
	0.1828	66.81	66.81	133.62	2.89	0.954
0.8	0.2948	66.88	62.24	129.12	2.80	0.922
	0.3000	64.64	64.64	129.29	2.82	0.923
1.0	0.4362	65.17	59.22	124.39	2.72	0.888
	0.4489	62.06	62.06	124.12	2.73	0.886
1.2	0.5821	62.75	55.63	118.39	2.62	0.845
	0.5932	58.67	58.67	117.35	2.62	0.838
1.4	0.7209	59.78	51.48	111.26	2.51	0.794
	0.7304	55.14	55.14	110.28	2.50	0.787
1.6	0.8334	57.10	47.05	104.16	2.39	0.744
	0.8415	51.15	51.15	102.30	2.37	0.730
1.8	0.9103	53.53	42.20	95.74	2.25	0.683
	0.9173	47.08	47.08	94.17	2.23	0.672
2.0	0.9577	50.46	38.16	88.63	2.13	0.633
	0.9612	43.48	43.48	86.97	2.11	0.621
2.2	0.9827	47.91	34.46	82.38	2.03	0.588
	0.9854	40.50	40.50	81.01	2.01	0.578
2.4	0.9921	44.98	30.72	75.71	1.92	0.540
	0.9927	37.33	37.33	74.67	1.91	0.533

Tableau (3.5) : ddl = 12, $K = 3$, $n(i) = 20, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0490	68.19	68.30	136.50	2.92	0.975
	0.0482	68.83	68.83	137.66	2.96	0.983
0.2	0.1087	68.44	66.24	134.69	2.89	0.962
	0.1093	67.76	67.76	135.52	2.92	0.968
0.4	0.2905	66.99	62.46	129.46	2.80	0.924
	0.2987	64.77	64.77	129.54	2.82	0.925
0.6	0.5746	63.11	55.84	118.95	2.63	0.849
	0.5852	59.15	59.15	118.30	2.63	0.845
0.8	0.8316	57.15	47.02	104.18	2.39	0.744
	0.8396	51.25	51.25	102.51	2.37	0.732
1.0	0.9569	50.58	38.11	88.69	2.13	0.633
	0.9592	43.50	43.50	87.00	2.11	0.621
1.2	0.9938	45.79	30.81	76.60	1.94	0.547
	0.9941	37.76	37.76	75.53	1.92	0.539

Tableau (3.6) : ddl = 25, $K = 3$, $n(i) = 20, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0503	68.32	68.27	136.59	2.92	0.975
	0.0499	68.72	68.72	137.45	2.95	0.981
0.2	0.1081	68.70	66.28	134.98	2.89	0.964
	0.1121	67.83	67.83	135.66	2.92	0.969
0.4	0.3129	66.60	61.92	128.52	2.79	0.918
	0.3209	64.29	64.29	128.58	2.81	0.818
0.6	0.6098	62.49	54.95	117.44	2.61	0.838
	0.6210	58.09	58.09	116.18	2.60	0.829
0.8	0.8715	55.93	45.38	101.31	2.34	0.723
	0.8783	49.93	49.93	99.86	2.33	0.713
1.0	0.9735	49.36	36.29	85.66	2.08	0.611
	0.9757	42.01	42.01	84.03	2.06	0.600
1.2	0.9970	44.09	29.20	73.30	1.88	0.523
	0.9971	36.20	36.20	72.41	1.87	0.517

Tableau (3.7) : ddl = 2, $K = 3$, $n(i) = 20, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0475	107.85	107.50	215.36	2.93	0.978
	0.0464	108.29	108.29	216.58	2.96	0.984
0.2	0.0635	110.58	104.06	214.65	2.92	0.975
	0.0702	107.61	107.61	215.22	2.95	0.978
0.4	0.1205	113.18	99.33	212.51	2.90	0.965
	0.1375	105.96	105.96	211.93	2.91	0.963
0.6	0.2242	114.06	94.92	208.99	2.86	0.949
	0.2664	102.91	102.91	205.82	2.85	0.935
0.8	0.3817	114.28	87.99	202.27	2.80	0.919
	0.4482	97.63	97.63	195.27	2.75	0.887
1.0	0.5540	112.48	81.57	194.06	2.72	0.882
	0.6212	92.30	92.30	184.60	2.64	0.839
1.2	0.7267	110.14	72.90	183.05	2.61	0.832
	0.7895	85.29	85.29	170.59	2.50	0.775
1.4	0.8508	105.42	64.45	169.88	2.48	0.772
	0.8938	77.93	77.93	155.86	2.35	0.708
1.6	0.9292	101.42	55.96	157.39	2.36	0.715
	0.9578	70.77	70.77	141.55	2.21	0.643
1.8	0.9713	97.87	48.76	146.63	2.25	0.666
	0.9875	65.51	65.51	131.02	2.11	0.595
2.0	0.9904	92.40	41.33	133.73	2.12	0.607
	0.9959	60.65	60.65	121.30	2.01	0.551

Tableau (3.8) : ddl = 12, $K = 3$, $n(i) = 20, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0487	107.82	107.52	215.35	2.93	0.978
	0.0445	108.25	108.25	216.50	2.96	0.984
0.2	0.1209	112.41	100.45	212.86	2.90	0.967
	0.1383	106.14	106.14	212.29	2.92	0.964
0.4	0.3752	114.16	88.59	202.75	2.80	0.921
	0.4287	98.70	98.70	197.40	2.77	0.897
0.6	0.7137	110.57	73.61	184.18	2.62	0.837
	0.7756	85.75	85.75	171.50	2.51	0.779
0.8	0.9283	102.48	56.79	159.28	2.38	0.724
	0.9583	71.36	71.36	142.73	2.22	0.648
1.0	0.9891	93.38	41.71	135.10	2.14	0.614
	0.9962	60.93	60.93	121.86	2.01	0.553

Tableau (3.9) : ddl = 25, $K = 3$, $n(i) = 20, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0499	107.43	107.95	215.39	2.93	0.979
	0.0527	108.02	108.02	216.04	2.96	0.982
0.2	0.1243	113.43	99.27	212.70	2.90	0.966
	0.1460	105.87	105.87	211.75	2.91	0.962
0.4	0.4019	113.61	87.82	201.44	2.79	0.915
	0.4555	97.69	97.69	195.39	2.75	0.888
0.6	0.7537	109.36	71.61	180.97	2.59	0.822
	0.8137	83.50	83.50	167.01	2.47	0.759
0.8	0.9471	100.23	53.30	153.54	2.32	0.697
	0.9731	60.51	60.51	121.03	2.17	0.550
1.0	0.9939	92.39	38.77	131.16	2.10	0.596
	0.9984	59.39	59.39	118.78	1.98	0.539

Tableau (3.10) : ddl = 2, $K = 4$, $n(i) = 10, 25, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0475	42.54	39.70	82.24	3.89	0.967
	0.0467	41.65	41.65	83.31	3.93	0.980
0.2	0.0571	42.42	39.52	81.95	3.87	0.964
	0.0567	41.53	41.53	83.07	3.92	0.977
0.4	0.0832	42.20	39.23	81.43	3.85	0.958
	0.0787	41.25	41.25	82.50	3.90	0.970
0.6	0.1190	41.87	38.85	80.73	3.82	0.949
	0.1211	40.76	40.76	81.52	3.86	0.959
0.8	0.1840	41.07	37.99	79.07	3.76	0.930
	0.1880	39.90	39.90	79.81	3.79	0.938
1.0	0.2678	40.23	37.11	77.34	3.69	0.909
	0.2634	39.06	39.06	78.13	3.72	0.919
1.2	0.3659	38.88	35.75	74.64	3.58	0.878
	0.3674	37.60	37.60	75.20	3.60	0.884
1.4	0.4853	37.38	34.25	71.63	3.46	0.842
	0.4899	35.93	35.93	71.86	3.47	0.845
1.6	0.5965	35.59	32.51	68.10	3.32	0.801
	0.6007	34.12	34.12	68.24	3.33	0.802
1.8	0.7031	33.84	30.76	64.61	3.18	0.760
	0.6971	32.38	32.38	64.76	3.19	0.761
2.0	0.7869	31.74	28.66	60.41	3.01	0.710
	0.7867	30.31	30.31	60.62	3.02	0.713
2.2	0.8653	29.88	26.86	56.75	2.87	0.667
	0.8622	28.36	28.36	56.72	2.86	0.667
2.4	0.9165	27.79	24.71	52.50	2.70	0.617
	0.9170	26.13	26.13	52.26	2.69	0.614
2.6	0.9495	26.13	23.05	49.18	2.56	0.578
	0.9497	24.49	24.49	48.98	2.55	0.576
2.8	0.9722	24.46	21.36	45.83	2.43	0.539
	0.9733	22.82	22.82	45.64	2.42	0.536
3.0	0.9855	23.08	19.91	43.00	2.32	0.505
	0.9856	21.43	21.43	42.86	2.31	0.504
3.2	0.9930	22.00	18.75	40.76	2.23	0.479
	0.9930	20.36	20.36	40.72	2.22	0.479

Tableau (3.11) : ddl = 12, $K = 4$, $n(i) = 10, 25, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0498	42.47	39.64	82.12	3.88	0.966
	0.0463	41.62	41.62	83.25	3.93	0.979
0.2	0.0780	42.25	39.23	81.49	3.86	0.958
	0.0764	41.28	41.28	82.57	3.90	0.971
0.4	0.1826	41.09	37.99	79.08	3.76	0.930
	0.1847	39.98	39.98	79.96	3.79	0.940
0.6	0.3621	39.02	35.88	74.91	3.59	0.881
	0.3683	37.81	37.81	75.62	3.62	0.889
0.8	0.5892	35.84	32.71	68.56	3.34	0.806
	0.5933	34.31	34.31	68.63	3.34	0.807
1.0	0.7896	32.02	28.97	61.00	3.04	0.717
	0.7879	30.43	30.43	60.86	3.03	0.716
1.2	0.9150	27.95	24.85	52.81	2.71	0.621
	0.9143	26.40	26.40	52.80	2.71	0.621
1.4	0.9781	24.40	21.25	45.65	2.42	0.537
	0.9774	22.80	22.80	45.60	2.42	0.536
1.6	0.9949	21.72	18.41	40.14	2.20	0.472
	0.9957	20.03	20.03	40.06	2.20	0.471

Tableau (3.12) : ddl = 25, $K = 4$, $n(i) = 10, 25, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0464	42.57	39.67	82.24	3.89	0.967
	0.0461	41.62	41.62	83.25	3.93	0.979
0.2	0.0825	42.20	39.23	81.43	3.85	0.958
	0.0802	41.22	41.22	82.45	3.89	0.970
0.4	0.1952	41.00	37.92	78.93	3.75	0.928
	0.2000	39.81	39.81	79.62	3.78	0.936
0.6	0.4017	38.49	35.37	73.87	3.55	0.869
	0.4037	37.21	37.21	74.43	3.57	0.875
0.8	0.6262	35.12	32.03	67.16	3.28	0.790
	0.6257	33.70	33.70	67.41	3.29	0.793
1.0	0.8287	30.86	27.80	58.67	2.94	0.690
	0.8297	29.34	29.34	58.68	2.94	0.690
1.2	0.9408	26.93	23.80	50.73	2.62	0.596
	0.9402	25.29	25.29	50.59	2.62	0.595
1.4	0.9871	23.50	20.26	43.76	2.35	0.514
	0.9885	21.68	21.68	43.37	2.33	0.510
1.6	0.9967	20.93	17.47	38.40	2.13	0.451
	0.9978	19.11	19.11	38.23	2.12	0.449

Tableau (3.13) : ddl = 2, $K = 4$, $n(i) = 20, 60, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0501	97.20	97.35	194.56	3.88	0.972
	0.0483	98.03	98.03	196.06	3.93	0.980
0.2	0.0633	97.45	96.49	193.94	3.88	0.969
	0.0668	97.36	97.36	194.73	3.91	0.973
0.4	0.1251	96.27	94.19	190.47	3.82	0.952
	0.1282	95.59	95.59	191.18	3.85	0.955
0.6	0.2286	93.71	90.83	184.54	3.72	0.922
	0.2324	92.56	92.56	185.12	3.75	0.925
0.8	0.3845	90.00	85.80	175.81	3.58	0.879
	0.3932	87.71	87.71	175.42	3.59	0.877
1.0	0.5753	84.35	78.68	163.04	3.37	0.815
	0.5790	81.15	81.15	162.30	3.37	0.811
1.2	0.7415	77.31	70.38	147.70	3.11	0.738
	0.7474	73.30	73.30	146.61	3.11	0.733
1.4	0.8628	71.33	63.03	134.37	2.89	0.671
	0.8668	66.17	66.17	132.35	2.87	0.661
1.6	0.9362	64.38	55.00	119.38	2.64	0.596
	0.9381	58.81	58.81	117.63	2.62	0.588
1.8	0.9765	58.76	48.02	106.79	2.44	0.533
	0.9769	52.42	52.42	104.84	2.41	0.524
2.0	0.9923	54.76	42.40	97.17	2.27	0.485
	0.9929	47.76	47.76	95.52	2.25	0.477

Tableau (3.14) : ddl = 12, $K = 4$, $n(i) = 20, 60, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0444	97.58	97.61	195.20	3.90	0.976
	0.0446	98.21	98.21	196.43	3.94	0.982
0.2	0.1248	96.38	94.34	190.72	3.82	0.953
	0.1257	95.88	95.88	191.77	3.86	0.958
0.4	0.3764	90.58	86.41	176.99	3.59	0.884
	0.3812	88.40	88.40	176.81	3.61	0.884
0.6	0.7225	78.57	71.53	150.11	3.15	0.750
	0.7307	74.26	74.26	148.53	3.14	0.742
0.8	0.9378	64.79	55.17	119.97	2.65	0.599
	0.9404	59.00	59.00	118.01	2.63	0.590
1.0	0.9931	54.46	41.78	96.25	2.26	0.481
	0.9935	47.16	47.16	94.32	2.23	0.471

Tableau (3.15) : ddl = 25, $K = 4$, $n(i) = 20, 60, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0463	97.51	97.33	194.84	3.89	0.974
	0.0450	98.14	98.14	196.29	3.93	0.981
0.2	0.1319	96.29	94.18	190.48	3.82	0.952
	0.1332	95.62	95.62	191.24	3.85	0.956
0.4	0.4125	89.34	84.90	174.25	3.55	0.871
	0.4168	87.00	87.00	174.00	3.56	0.870
0.6	0.7672	76.41	69.33	145.75	3.08	0.728
	0.7731	72.15	72.15	144.31	3.07	0.721
0.8	0.9562	62.35	52.19	114.55	2.56	0.572
	0.9578	56.34	56.34	112.68	2.54	0.563
1.0	0.9956	52.57	39.44	92.02	2.19	0.460
	0.9958	45.12	45.12	90.24	2.17	0.451

Tableau (3.16) : ddl = 2, $K = 4$, $n(i) = 20, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0501	156.47	156.10	312.58	3.90	0.976
	0.0462	157.09	157.09	314.19	3.94	0.981
0.2	0.0795	158.89	151.96	310.86	3.88	0.971
	0.0849	155.44	155.44	310.89	3.90	0.971
0.4	0.1717	158.13	145.02	303.15	3.80	0.947
	0.1886	150.85	150.85	301.70	3.81	0.942
0.6	0.3283	154.86	135.00	289.86	3.67	0.905
	0.3628	142.00	142.00	284.00	3.64	0.887
0.8	0.5314	148.57	123.48	272.05	3.50	0.850
	0.5767	130.48	130.48	260.97	3.41	0.815
1.0	0.7473	138.39	107.87	246.26	3.24	0.769
	0.7868	115.41	115.41	230.82	3.10	0.721
1.2	0.8870	128.31	92.38	220.69	2.99	0.689
	0.9136	101.00	101.00	202.00	2.82	0.631
1.4	0.9616	116.77	76.61	193.38	2.72	0.604
	0.9726	87.00	87.00	174.00	2.54	0.543
1.6	0.9902	109.40	63.70	173.11	2.52	0.540
	0.9943	76.46	76.46	152.93	2.32	0.477

Tableau (3.17) : ddl = 12, $K = 4$, $n(i) = 20, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0496	156.21	156.20	312.41	3.89	0.976
	0.0464	157.07	157.07	314.14	3.94	0.981
0.2	0.1618	158.83	145.61	304.44	3.82	0.951
	0.1821	151.22	151.22	302.45	3.82	0.945
0.4	0.5330	148.56	124.43	273.00	3.51	0.853
	0.5766	130.96	130.96	261.92	3.41	0.818
0.6	0.8830	128.83	93.37	222.20	3.00	0.694
	0.9069	101.60	101.60	203.21	2.83	0.635
0.8	0.9888	109.94	64.55	174.49	2.53	0.545
	0.9932	76.98	76.98	153.96	2.34	0.481

Tableau (3.18) : ddl = 25, $K = 4$, $n(i) = 20, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0505	156.20	156.07	312.27	3.89	0.975
	0.0496	156.87	156.87	313.75	3.93	0.980
0.2	0.1710	158.62	145.25	303.87	3.81	0.949
	0.1885	150.66	150.66	301.33	3.81	0.941
0.4	0.5804	146.44	120.82	267.27	3.45	0.835
	0.6192	127.83	127.83	255.67	3.35	0.798
0.6	0.9106	125.47	87.92	213.39	2.91	0.666
	0.9329	96.98	96.98	193.97	2.74	0.606
0.8	0.9928	107.43	60.13	167.57	2.46	0.523
	0.9962	74.18	74.18	148.36	2.28	0.463

Tableau (3.19) : $ddl = 2$, $K = 5$, $n(i) = 10, 25, 25, 25, 25$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0441	55.00	51.19	106.20	4.84	0.965
	0.0409	54.01	54.01	108.02	4.92	0.982
0.2	0.0479	55.11	51.21	106.32	4.85	0.966
	0.0502	53.87	53.87	107.74	4.91	0.979
0.4	0.0801	54.52	50.53	105.06	4.80	0.955
	0.0780	53.30	53.30	106.61	4.86	0.969
0.6	0.1360	53.65	49.64	103.30	4.73	0.939
	0.1317	52.33	52.33	104.66	4.78	0.951
0.8	0.2103	52.35	48.30	100.66	4.62	0.915
	0.2111	50.91	50.91	101.83	4.67	0.925
1.0	0.3175	50.55	46.55	97.11	4.48	0.882
	0.3192	48.93	48.93	97.87	4.51	0.889
1.2	0.4385	48.15	44.21	92.36	4.29	0.839
	0.4402	46.56	46.56	93.12	4.32	0.846
1.4	0.5643	45.29	41.42	86.71	4.06	0.788
	0.5644	43.66	43.66	87.33	4.09	0.793
1.6	0.6910	42.59	38.73	81.33	3.85	0.739
	0.6854	40.81	40.81	81.62	3.86	0.742
1.8	0.7959	39.17	35.39	74.56	3.58	0.677
	0.7919	37.41	37.41	74.83	3.59	0.680
2.0	0.8726	36.27	32.53	68.80	3.35	0.625
	0.8700	34.38	34.38	68.77	3.35	0.625
2.2	0.9300	33.41	29.65	63.07	3.12	0.573
	0.9294	31.43	31.43	62.87	3.11	0.571
2.4	0.9640	30.90	27.14	58.04	2.92	0.527
	0.9651	28.80	28.80	57.61	2.90	0.523
2.6	0.9831	28.69	24.82	53.51	2.74	0.486
	0.9820	26.57	26.57	53.15	2.72	0.483
2.8	0.9918	27.12	23.11	50.23	2.60	0.456
	0.9915	24.94	24.94	49.89	2.59	0.453

Tableau (3.20) : $ddl = 12, K = 5, n(i) = 10, 25, 25, 25, 25.$

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0389	55.13	51.35	106.49	4.86	0.968
	0.0405	53.98	53.98	107.97	4.91	0.981
0.2	0.0744	54.65	50.69	105.35	4.81	0.957
	0.0777	53.33	53.33	106.67	4.86	0.969
0.4	0.2005	52.47	48.46	100.93	4.63	0.917
	0.2078	50.93	50.93	101.87	4.67	0.926
0.6	0.4240	48.60	44.66	93.27	4.33	0.847
	0.4209	47.09	47.09	94.19	4.36	0.856
0.8	0.6783	42.68	38.89	81.58	3.86	0.741
	0.6795	40.78	40.78	81.57	3.86	0.741
1.0	0.8691	36.33	32.62	68.96	3.35	0.626
	0.8719	34.55	34.55	69.11	3.36	0.628
1.2	0.9669	30.43	26.74	57.18	2.88	0.519
	0.9666	28.61	28.61	57.22	2.88	0.520
1.4	0.9928	26.63	22.70	49.33	2.57	0.448
	0.9931	24.47	24.47	48.94	2.55	0.444

Tableau (3.21) : $ddl = 25, K = 5, n(i) = 10, 25, 25, 25, 25.$

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0446	55.03	51.25	106.28	4.85	0.966
	0.0418	54.01	54.01	108.03	4.92	0.982
0.2	0.0806	54.58	50.63	105.21	4.80	0.956
	0.0873	53.16	53.16	106.32	4.85	0.966
0.4	0.2238	52.12	48.13	100.25	4.61	0.911
	0.2245	50.72	50.72	101.44	4.65	0.922
0.6	0.4593	47.70	43.78	91.48	4.25	0.831
	0.4612	46.02	46.02	92.04	4.28	0.836
0.8	0.7216	41.40	37.65	79.06	3.76	0.718
	0.7214	39.75	39.75	79.51	3.78	0.722
1.0	0.9066	34.73	31.10	65.84	3.23	0.598
	0.9059	32.90	32.90	65.81	3.23	0.598
1.2	0.9808	29.14	25.47	54.61	2.78	0.496
	0.9799	27.35	27.35	54.70	2.78	0.497
1.4	0.9968	25.47	21.39	46.87	2.47	0.426
	0.9967	23.36	23.36	46.73	2.46	0.424

Tableau (3.22) : ddl = 2, $K = 5$, $n(i) = 20, 60, 60, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0448	126.80	126.73	253.54	4.87	0.975
	0.0453	127.46	127.46	254.93	4.91	0.980
0.2	0.0729	125.84	125.00	250.85	4.82	0.964
	0.0734	126.19	126.19	252.39	4.87	0.970
0.4	0.1607	123.32	121.23	244.56	4.72	0.940
	0.1607	122.75	122.75	245.51	4.75	0.944
0.6	0.2972	118.16	115.35	233.52	4.54	0.898
	0.3021	117.25	117.25	234.51	4.57	0.901
0.8	0.4969	110.00	105.67	215.67	4.24	0.829
	0.5036	107.49	107.49	214.98	4.25	0.826
1.0	0.6941	99.28	93.80	193.08	3.86	0.742
	0.6974	96.20	96.20	192.40	3.87	0.740
1.2	0.8510	88.23	81.45	169.68	3.48	0.652
	0.8533	84.09	84.09	168.18	3.47	0.646
1.4	0.9404	77.10	68.93	146.04	3.08	0.561
	0.9412	72.12	72.12	144.25	3.07	0.554
1.6	0.9818	68.02	58.69	126.71	2.77	0.487
	0.9825	62.32	62.32	124.65	2.74	0.479

Tableau (3.23) : ddl = 12, $K = 5$, $n(i) = 20, 60, 60, 60, 60$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0489	126.38	126.41	252.80	4.86	0.972
	0.0509	127.08	127.08	254.16	4.90	0.977
0.2	0.1557	123.15	121.11	244.27	4.71	0.939
	0.1568	122.70	122.70	245.41	4.75	0.943
0.4	0.4887	110.23	106.13	216.37	4.25	0.832
	0.4929	107.95	107.95	215.90	4.26	0.830
0.6	0.8333	89.54	83.06	172.60	3.53	0.663
	0.8377	85.34	85.34	170.68	3.51	0.656
0.8	0.9827	68.64	59.38	128.03	2.79	0.492
	0.9839	62.98	62.98	125.96	2.76	0.484

Tableau (3.24) : $ddl = 25, K = 5, n(i) = 20, 60, 60, 60, 60.$

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E'(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0476	126.55	126.45	253.00	4.86	0.973
	0.0481	127.25	127.25	254.51	4.90	0.978
0.2	0.1606	122.96	120.92	243.89	4.71	0.938
	0.1639	122.38	122.38	244.77	4.74	0.941
0.4	0.5279	108.35	103.88	212.24	4.18	0.816
	0.5353	105.82	105.82	211.64	4.19	0.814
0.6	0.8753	85.77	78.68	164.45	3.39	0.632
	0.8774	81.40	81.40	162.80	3.38	0.626
0.8	0.9876	66.09	56.06	122.16	2.69	0.469
	0.9878	60.13	60.13	120.26	2.67	0.462

Tableau (3.25) : $ddl = 2, K = 5, n(i) = 20, 100, 100, 100, 100.$

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0517	204.25	204.58	408.83	4.86	0.973
	0.0503	205.40	205.40	410.80	4.90	0.978
0.2	0.0840	205.90	199.56	405.46	4.83	0.965
	0.0882	202.86	202.86	405.72	4.85	0.966
0.4	0.2066	202.04	189.64	391.68	4.69	0.932
	0.2259	194.07	194.07	388.14	4.68	0.924
0.6	0.4230	192.02	173.15	365.17	4.43	0.869
	0.4546	178.01	178.01	356.02	4.36	0.847
0.8	0.6813	173.21	148.29	321.50	3.99	0.765
	0.7096	154.34	154.34	308.68	3.88	0.734
1.0	0.8690	153.35	123.06	276.41	3.54	0.658
	0.8875	129.31	129.31	258.62	3.38	0.615
1.2	0.9569	136.69	100.62	237.31	3.15	0.565
	0.9665	108.02	108.02	216.04	2.96	0.514
1.4	0.9923	122.38	81.49	203.87	2.82	0.485
	0.9938	90.88	90.88	181.76	2.61	0.432

Tableau (3.26) : ddl = 12, $K = 5$, $n(i) = 20, 100, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0476	204.99	205.00	409.99	4.87	0.976
	0.0473	205.51	205.51	411.02	4.91	0.978
0.2	0.2029	202.16	190.12	392.28	4.70	0.934
	0.2216	194.27	194.27	388.54	4.68	0.925
0.4	0.6680	175.65	151.44	327.09	4.05	0.778
	0.6970	156.48	156.48	312.96	3.93	0.745
0.6	0.9565	137.35	101.85	239.20	3.17	0.569
	0.9668	109.30	109.30	218.60	2.98	0.520
0.8	0.9982	113.02	67.36	180.38	2.59	0.429
	0.9992	79.13	79.13	158.26	2.38	0.376

Tableau (3.27) : ddl = 25, $K = 5$, $n(i) = 20, 100, 100, 100, 100$.

δ	puissance	N_1	N_2	# total d'observ.	$E(\tau)$	% d'observ.
0.0	0.0461	204.70	205.30	410.00	4.87	0.976
	0.0462	205.58	205.58	411.16	4.91	0.978
0.2	0.2176	201.51	188.84	390.35	4.67	0.929
	0.2357	193.69	193.69	387.38	4.67	0.922
0.4	0.7141	171.85	146.36	318.21	3.96	0.757
	0.7392	151.95	151.95	303.90	3.83	0.723
0.6	0.9733	133.56	96.55	230.11	3.08	0.547
	0.9794	103.60	103.60	207.20	2.87	0.493
0.8	0.9994	109.85	62.51	172.36	2.51	0.410
	0.9998	75.18	75.18	150.36	2.30	0.358

4-4-1 Commentaire

Pour les petits échantillons, même si les degrés de liberté sont de 25, la règle d'allocation ne réduit pas bien le nombre de patients au mauvais traitement, et le seuil n'est pas contrôlé. La petite réduction est aussi uniforme pour tout δ , et la taille de l'échantillon utilisée par la règle d'allocation est similaire par rapport à la pairwise. Ceci explique qu'elles sont presque similaires.

Pour les grands échantillons, la règle d'allocation permet une réduction au traitement 2, surtout lorsque les degrés de liberté sont de 25. Le seuil de la procédure reste contrôlé et les tailles des échantillons sont similaires entre la loi Normale et la loi Uniforme, mais elle est plus large sous la loi de student.

Conclusion

L'analyse des Tableaux précédents sous les trois lois révèle d'une part, que pour les grands échantillons, le seuil est contrôlé et notre règle d'allocation donne une large réduction en allocations au traitement inférieur par rapport à la pairwise, elle donc plus efficace. D'autre part, pour les petits échantillons, le seuil n'est pas toujours contrôlé et la réduction n'est pas importante ; les deux règles sont presque équivalentes.

Conclusion générale

L'objectif principal des méthodes séquentielles de groupes est de conduire des analyses lorsque les groupes de sujets ont complété l'essai clinique. Ces analyses peuvent apporter l'évidence de la supériorité d'un traitement, et ainsi mettre un terme à l'étude en cours. Le problème de base de l'allocation dans les procédures séquentielles est d'allouer les patients à l'un des deux (ou plus) traitements différents avec pour but d'identifier le meilleur traitement et minimiser le nombre total de patients recevant le traitement inférieur. Pour des raisons d'éthique, une telle réduction est d'une considération importante dans les essais cliniques.

Dans le chapitre III, nous avons considéré la procédure séquentielle non paramétrique développée par Lee et DeMets (1992) qui consiste à comparer les courbes de croissance respectives de deux traitements, et pour laquelle nous avons développé et adapté une règle d'allocation. Pour cela, nous avons proposé des coûts d'échantillonnage définis comme fonctions croissantes de la durée d'expérience et du nombre de patients affectés au mauvais traitement. Ce formalisme de coût est utilisé dans le but de favoriser des procédures s'arrêtant tôt. Nous avons, en premier, montré que le seuil de la procédure est invariant par rapport à la règle d'allocation sous l'hypothèse nulle. En minimisant les coûts d'échantillonnage sous la contrainte de rejet de l'hypothèse que les deux traitements ont le même effet (H_0), ceci nous a permis d'obtenir notre règle d'allocation.

Dans le chapitre IV, nous avons étudié la performance de notre règle d'allocation par simulation ; en supposant que la loi des observations est Normale, Uniforme et de Student avec quelques degrés liberté. Les résultats de nos études de simulation montrent que pour les grands échantillons, notre règle d'allocation affecte le plus grand nombre de patients au traitement supposé le meilleur dans les trois situations, et que le seuil est contrôlé. Ceci est tout à fait normal car la procédure est de nature asymptotique.

En guise de conclusion générale, nous pouvons dire que la procédure de Lee et DeMets (1992) ajustée à notre règle d'allocation permet une réduction du nombre de patients au mauvais traitement et vient enrichir la classe des procédures ajustées avec d'autres règles d'allocations.

BIBLIOGRAPHIE

Anscombe, F. J. (1963). Sequential medical trials. *Journal of the American Statistical Association*, **58**, 365 – 383.

Berry, D. A. and Fristedt, B. (1985). *Bandit problems : sequential allocation of experiments*, Chapman and Hall.

Crowder, M. J., et Hand, D. J. (1990). *Analysis of repeated measures*, Chapman and Hall, London, monographs on statistics and applied probability, **41**.

Falissard, B., et Lellouch, J. (1992). A new procedure for group sequential analysis in clinical trials, *Biometrics*, **48**, 373 – 388.

Ghosh, B. K., et Sen, P. K. (1991). *Handbook of sequential analysis*, Marcel Dekker Inc.

Lan, K. K. G., et DeMets, D. L. (1983). Discrete sequential boundaries for clinical trials, *Biometrika*, **70**, 659 – 663.

Lan, K.K.G., Reboussin, D. M., et DeMets, D. L. (1994). Information and information fractions for design and sequential monitoring of clinical trials. *Communications in statistics : Theory and Methods*, **23**, 403 – 420.

Lee, K. K. G., Reboussin, D. M., et DeMets, D. L. (1990). Sequential rank tests with repeated measurements in clinical trials, technical report No **58**, University of Wisconsin-Madison, Biostatistics center.

Lee, J. W., et DeMets, D. L. (1992). Sequential comparison of changes with repeated measurements data. *Journal of the American Statistical Association*, **87**, Theory and Methods, 136 – 142.

Lehmann, E. (1975). *Nonparametrics : statistical methods based on ranks*. Holdey. Day.

Louis, T. A. (1975). Optimal allocation in sequential tests comparing the means of two Gaussian populations, *Biometrika*, **62**, 359 – 369.

O'Brien, P. C., et Fleming, T. R. (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* **35**, 549-556.

Pocock, S. J. (1977). Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrics*, **64**, 191-199.

Pocock, S. J. (1982). Interim analysis for randomized clinical trials : the group sequential approach. *Biometrics* **38**, 549-556.

- Puri, M. L., et Sen, P. K. (1985). Nonparametric methods in general linear models, John Wiley et Sons, New York.
- Randles, R. H., et Wolfe, D. A. (1979). Introduction to the theory of nonparametric statistics, John Wiley et Sons, New York.
- Robbins, H., et Siegmund, D. O. (1974). Sequential tests involving two populations, Journal of American Statistical Association, **69**, 132 – 139.
- Siegmund, D. (1985). Sequential analysis, Springer, New York.
- Wald, A. (1947). Sequential analysis, Wiley, New York.
- Ware, J. H. (1989). Investigating therapies of potentially great benefit : E C M O (with discussion). Statistical Science , **4**, 298 – 340.
- Whitehead, J. (1983). The design and analysis of sequential clinical trials. Ellis Horwood , Chichester.
- Zoubeidi, T. (1995). On the admissibility of some group sequential procedures. Technical report, Department of Statistics, U. A. E. University.
- Zoubeidi, T. (1996). Efficient allocations in groups sequential tests. Communications in statistics., Theory Method, **25**, 1769 – 1781.