

N° d'ORDRE : 02/2013-D /MT

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
« HOUARI BOUMEDIENNE »
FACULTE DE MATHEMATIQUES



THESE

Présentée pour l'obtention du grade de Docteur

En : Mathématiques

Spécialité : Probabilités statistiques

Par : ABANE MUSTAPHA

Sujet

Procédures non paramétriques séquentielles groupées pour
comparer les taux de croissance de traitements

Soutenue publiquement le : 02 – 02 – 2013 , devant le jury composé de :

Mr- A.BERRACHEDI	Professeur	à l'USTHB / FMT	Président
Mr- T.ZOUBEIDI	Professeur	à l'U.Emirat Unis	Directeur de thèse
Mr- M.BENTARZI	Professeur	à l'USTHB / FMT	Co- Directeur de thèse
Mle- N.EL SAADI	Maitre de conférences /A	à l' INPS	examinatrice
Mle- H.GUERBIENNE	Maitre de conférences /A	à l' USTHB / FMT	examinatrice
Mr- A.TARI	Maitre de conférences /A	à l' Univ / Béjaia	examinateur

Remerciements

Je tiens à remercier vivement mon directeur de thèse Monsieur Taoufik Zoubeibi, Professeur à l'Université des Emirats Arabes Unis à EL Ain, qui est à l'origine de ce travail. C'est un grand honneur pour moi de travailler avec lui. Je lui suis infiniment reconnaissant, non seulement parce qu'il a accepté de me prendre en thèse, mais parce qu'il a partagé ses idées avec moi. Il a dirigé mon travail avec beaucoup de compétence.

Je remercie aussi Monsieur Mohamed Bentarzi, Professeur à l'USTHB, co-directeur de cette thèse, dont les connaissances scientifiques m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je remercie très sincèrement Monsieur Abdelhafid Berrachedi, Professeur à l'USTHB, d'avoir accepté de présider le Jury de soutenance.

Je remercie Madame Nadja El Saadi, Maitre de conférences à l'ENSSEA (ex. INPS), Madame Hafida Guerbyenne, Maitre de conférences à l'USTHB et Monsieur Abdelkamel Tari, Maitre de conférences à l'université de Béjaia, pour avoir accepté de faire partie du Jury.

Je remercie aussi Monsieur Kilani Ghoudi, Professeur à l'université d'El Ain, pour sa relécture du chapitre un et pour ses conseils précieux.

Mes remerciements vont aussi aux Enseignants du département de statistique de l'université des Emirats à El Ain et en particulier au Professeur Yahia El Bassioni qui a mis à ma disposition tous les moyens pour faire de la recherche lors de mes stages.

Je remercie également mon ancien collègue et ami Mokhtar Zoubeidi, enseignant à UCLA (USA).

Résumé

Considérons un essai clinique longitudinal où les patients recrutés sont alloués à l'un des deux traitements et sont sujets à des mesures répétées sur le temps. Supposons que la réponse du i – i ème patient au traitement h , $h = 1, 2$ est un vecteur aléatoire \mathbf{y}_{hi} distribué selon le modèle $\mathbf{y}_{hi} = \gamma_h + \beta_h \mathbf{x} + \mathbf{e}_{hi}$, où (γ_h, β_h) sont des paramètres inconnus représentant les effets des traitements, \mathbf{x} sont les temps de mesures, et \mathbf{e}_{hi} sont des vecteurs d'erreurs indépendants distribués identiquement, dont la distribution est inconnue. Pour tester les hypothèses $H_0: \beta_1 = \beta_2$ contre $H_1: \beta_1 \neq \beta_2$, Lee et DeMets (1992) ont proposé une procédure séquentielle groupée non paramétrique utilisant le test de Wilcoxon somme des rangs, où les rangs sont basés sur les estimateurs des moindres carrés ordinaires, $\hat{\beta}_{hi}$, de β_h calculés pour chaque \mathbf{y}_{hi} . Mais, leur procédure assigne des nombres pré-spécifiés de patients à chaque traitement, ce qui ne réduit pas l'allocation de patients au traitement inférieur. Nous proposons deux procédures asymptotiquement efficaces qui mettent fin à l'essai et rejettent H_0 au premier test intermédiaire significatif, où les patients sont assignés aux traitements selon des règles d'allocations dépendant des données, qui réduisent les allocations au traitement inférieur. Les études de simulations montrèrent que les règles d'allocations proposées sont susceptibles de réaliser une réduction considérable dans le nombre de sujets assignés au traitement inférieur aux dépens de l'augmentation relativement petite en le nombre total de sujets échantillonnés et de la diminution en puissance lorsqu'elles sont comparées à l'allocation qui assigne le même nombre de patients à chaque traitement sous les distributions normale, logistique et exponentielle.

Table des matières

Introduction	1
 Chapitre I: Théorie de distribution des statistiques linéaires de rang	
1.1.Statistiques linéaires de rang simples.....	3
1.2.Statistiques linéaires de rang multiples.....	6
1.3.Statistiques linéaires de rang multiples avec données manquantes.....	8
 Chapitre II: Méthodes séquentielles pour les essais cliniques	
2.1.Les essais cliniques.....	11
2.1.1. Aspects réglementaires.....	11
2.1.2. Description d'une étude clinique.....	12
2.1.3. Les différentes phases des essais cliniques.....	13
2.1.4. Les erreurs statistiques.....	14
2.2.Champs d'application des méthodes séquentielles	15
2.3.Procédures séquentielles	
2.3.1. Procédures purement séquentielles.....	16
2.3.1.1. Description du SPRT.....	16
2.3.2. Procédures séquentielles groupées.....	19
2.3.2.1. Quelques méthodes séquentielles groupées.....	19
2.4.Méthodes séquentielles groupées pour les essais cliniques longitudinaux	
2.4.1. Données longitudinales.....	22
2.4.2. Procédure de Lee et DeMets (1991).....	23
2.4.3. Procédure de Lee et DeMets (1992).....	24
2.5.Logiciels et applications	28
 Chapitre III: Procédures non paramétriques séquentielles groupées pour comparer les taux de croissance de traitements	
3.1. Règles d'allocations séquentielles.....	30
3.1.1. Procédure d'Anscombe.....	30
3.1.2. Procédure de Robbins et Siegmund	31
3.1.3. Procédure de Louis.....	32
3.1.4. Commentaire.....	33

3.1.5. Données groupées	33
3.2. Procédure séquentielle groupée No1.....	34
3.2.1. Le problème d'allocation.....	37
3.2.2. Dérivation de la règle d'allocation.....	40
3.2.3. Efficacité asymptotique de la procédure.....	44
3.3. Procédure séquentielle groupée No2.....	49
3.3.1 Dérivation de la règle d'allocation.....	52
3.4. Exemple	57
Chapitre IV: Etude de la performance de procédures séquentielles de comparaison de traitements	61
Conclusion et perspectives	71
Références.....	72

INTRODUCTION

Depuis qu'elle a été suggérée pour la première fois par Bross (1952) et Armitage (1954), l'application des plans d'expériences séquentiels dans les essais cliniques n'a cessé d'augmenter car le recrutement des patients est intrinsèquement séquentiel et il est éthiquement important de réduire le nombre de patients exposés à des traitements inférieurs. Les méthodes séquentielles fournissent des plans flexibles qui permettent un arrêt précoce soit pour rejeter soit pour accepter l'hypothèse nulle, H_0 , de l'égalité de deux traitements. Une acceptation rapide de H_0 permet à l'expérimentateur d'arrêter l'essai pour 'futilité' lorsque les données suggèrent que l'étude a peu de chance d'aboutir à une conclusion positive. D'autre part, un rejet rapide de H_0 évite d'exposer d'autres patients au traitement inférieur, voir e.g. Jenisson et Turnbull (1999).

Un plan purement séquentiel, autrement dit un plan où un test intermédiaire après chaque mesure est effectué, ne serait, pour des raisons d'organisation, que difficilement réalisable. Dans ce cas il paraît naturel d'utiliser un test séquentiel de données groupées qui 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_k de façon à garantir un seuil global α , α_k étant la probabilité de rejeter à défaut H_0 lors du k – ème test intermédiaire. Plusieurs techniques de tests séquentiels de données groupées ont été proposées, entre autres, par Pocock (1977), O'Brien et Fleming (1979), Fallissard et Lellouch (1992) et Lan et DeMets (1983). Quelques autres références pertinentes des principaux développements théoriques sur l'analyse séquentielle sont: Wald (1947), Ghosh (1970), Siegmund (1985), Ghosh et Sen (1991) et Mukhopadhyay et de Silva (2008).

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 . L'objectif d'une telle règle d'allocation est de réduire le nombre de patients recevant le (ou les) traitement le moins efficace et d'augmenter au contraire le nombre de patients recevant le (ou les) traitement le plus efficace. On notera que ce cadre peut être relié à celui du 'bandit à deux bras' (two armed-bandit'); voir e.g. Lambertson, Pagès, et Tarès (2004). Dans notre travail nous nous restreignons aux méthodes de tests séquentiels qui mettent fin à l'essai et rejettent H_0 au premier test intermédiaire significatif et assignent les patients aux traitements selon des règles d'allocations qui réduisent les allocations aux traitements inférieurs. Ces méthodes furent proposées dans le cadre paramétrique transversal notamment par, Robbins et Siegmund (1974), Louis (1975) et (1977), Sarkar (1991), et Zoubeidi (1996). Cerutti et Zoubeidi (2003) ont développé une méthode pour un modèle linéaire à effets mixtes avec des erreurs distribuées normalement. Dans le contexte non paramétrique, Rosenberger (1995) et Bandyopadhyay et Biswas (1999, 2000) ont proposé des procédures basées sur les modèles d'urne.

Les règles d'allocations se présentent fréquemment dans plusieurs domaines des statistiques, le contrôle adaptatif, le marketing et en économie. Le premier exemple fut introduit par Robbins (1952), et depuis, plusieurs variantes ont été ensuite étudiées de manière étendue (voir Berry et Fristedt (1985), Wang, Kulkarni et Poor (2005a, 2005b)).

En 1992, Lee et DeMets (*Journal of the American Association* **87**, 136-142) ont proposé une procédure séquentielle de groupes pour tester l'égalité des taux de croissance de deux traitements lorsque la distribution des réponses est inconnue. Mais, leur procédure assigne des nombres pré-spécifiés de patients à chaque traitement, ce qui ne réduit pas l'allocation des patients au traitement inférieur.

L'objectif de notre travail est d'introduire une procédure séquentielle de groupes encore plus flexible basée sur la statistique de Wilcoxon somme des rangs ajustée avec des règles d'allocations dépendant des données. Nous développons deux procédures asymptotiquement efficaces qui mettent fin à l'essai et rejettent H_0 au premier test intermédiaire significatif, et assignent les patients aux traitements selon des règles d'allocations, qui réduisent les allocations au traitement inférieur.

Cette thèse est structurée en quatre chapitres permettant de décrire les différents aspects de notre travail.

Comme la procédure où notre travail est centré utilise un test séquentiel non paramétrique basé sur les statistiques linéaires de rang, nous rappelons dans le chapitre I les résultats essentiels concernant ces statistiques. Puis, nous en donnons les théorèmes illustrant leur normalité asymptotique.

Le chapitre II introduit le cadre général de la thèse. Il est constitué de deux parties

- La première partie introduit les essais cliniques conçus pour évaluer si un nouveau traitement est supérieur au traitement standard.
- La deuxième partie donne un aperçu sur les méthodes séquentielles et présente quelques procédures élaborées à cette fin.

Dans le chapitre III, nous modifions la procédure de Lee et DeMets (1992) en l'ajustant avec des règles d'allocations dépendant des données. Ces règles sont dérivées à partir de la contrainte de rejet de l'hypothèse nulle et leur efficacité est montrée en associant un risque à chaque procédure. En plus des aspects éthiques importants de réduction des allocations au traitement inférieur, ces procédures fournissent plus d'observations du traitement supérieur pour d'autres analyses après la fin de l'échantillonnage. En fin de ce chapitre, nous illustrons les deux procédures que nous avons réalisées dans le cadre de ce travail par un exemple réel.

Le chapitre IV traite les études de simulation pour étudier la performance de ces règles d'allocations et comparer chacune d'elles à l'allocation qui affecte la moitié des patients à chaque traitement sous les distributions: normale, logistique et exponentielle. De là, nous ferons les commentaires des résultats obtenus, et nous clôturons notre travail par une conclusio

Chapitre I

Théorie de distribution des statistiques linéaires de rang

Ce chapitre présente les statistiques linéaires de rang qui sont essentielles dans la théorie statistique non paramétrique. Daniels en (1944) a donné, le premier, la forme générale d'une statistique linéaire de rang, en introduisant le concept de score associé à une paire d'observations. Nous commençons d'abord par les définir dans les cas univarié, multivarié et celui avec données manquantes. Puis, nous nous intéressons à leur distribution asymptotique. Pour cela, nous énonçons pour chaque cas un théorème qui établit ceci. Un traitement mathématique avancé complet des statistiques linéaires de rang a été donné dans Hajek et Sidak (1967). Une version intermédiaire du sujet est disponible dans Randles et Wolfe (1979) que nous recommandons vivement aux lecteurs intéressés. On pourra aussi consulter Puri et Sen (1985).

1.1 Statistiques linéaires de rang univariées

Soient X_1, X_2, \dots, X_N des variables aléatoires indépendantes de fonctions de répartition F_1, F_2, \dots, F_N définies et continues sur \mathbb{R} , et R_1, R_2, \dots, R_N leurs rangs respectifs tels que $R_k = R(X_k) = \sum_{i=1}^N 1_{\{X_i \leq X_k\}}$, $k = 1, \dots, N$.

Définition 1.1.1

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

$$L_N = \sum_{i=1}^N c_i a(R_i). \quad (1.1.1)$$

La statistique ainsi définie est caractérisée par des fonctions scores $a(i)$ générées par une fonction $\varphi(t)$, $0 < t < 1$, comme suit:

$$a(i) = \varphi\left(\frac{i}{N+1}\right), 1 \leq i \leq N \quad (1.1.2)$$

ou

$$a(i) = E\varphi(U_i), 1 \leq i \leq N, \quad (1.1.3)$$

où, U_i est la i -ème statistique d'ordre dans un échantillon aléatoire de taille N de la distribution uniforme sur $[0,1]$. Les scores donnés par (1.1.2) sont les plus utilisés en raison de leur simplicité.

Exemple 1.1.1

On considère $N = n + m$ observations X_1, \dots, X_n indépendantes de distribution F et Y_1, \dots, Y_m , indépendantes de distribution G , et R_1, R_2, \dots, R_N leurs rangs respectifs, lorsque celles-ci sont ordonnées toutes ensembles. Soient

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

La statistique L_N s'écrit alors

$$L_N = \sum_{i=1}^N c_i \left(\frac{R_i}{N+1} - \frac{1}{2} \right) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{R_i}{N+1} - \frac{1}{2} \right). \quad (1.1.4)$$

Il s'agit de la statistique de Wilcoxon somme des rangs.

Dans les essais cliniques, les échantillons (X_1, \dots, X_n) représentent les réponses des sujets ayant reçu le traitement contrôle, et (Y_1, \dots, Y_m) représentent les réponses des autres sujets ayant reçu le nouveau traitement. Pour tester l'hypothèse de l'absence de différence d'effet entre les traitements, la région critique du test de Wilcoxon classique est construite à partir de la statistique donnée par (1.1.4), sous l'hypothèse de l'absence d'effet traitement, c.à.d, l'hypothèse nulle.

1.1.2 Distribution asymptotique de L_N

Le problème central concernant les statistiques linéaires de rang est d'établir des conditions sous lesquelles elles sont asymptotiquement normales avec leurs paramètres naturels $E(L_N)$ et $\text{Var}(L_N)$.

Les variables aléatoires X_1, \dots, X_N sont telles que $F_i(x) = F(x - \beta_0 - \beta c_i)$, $i = 1, \dots, N$, $x \in \mathbb{R}$, où β_0 et β sont des paramètres de locations inconnus; β représente la différence entre les deux populations. Notre hypothèse d'intérêt et qu'il n'y pas de différence entre les populations, ceci revient à tester l'hypothèse

$$H_0: \beta = 0 \quad \text{contre} \quad H_1: \beta \neq 0. \quad (1.1.5)$$

Pour l'étude de la loi asymptotique de la statistique L_N donnée par (1.1.1), considérons l'hypothèse nulle $H_0: F_1(x) = F_2(x) = \dots = F_N(x) = F(x - \beta_0) = F_0(x)$, où F_0 est une fonction de répartition continue mais inconnue. Sous cette hypothèse, la distribution des rangs R_i , $i = 1, \dots, N$, est indépendante de la distribution F_0 , ce qui donne une importance particulière aux statistiques qui ne dépendent des observations que par l'intermédiaire des variables aléatoires R_i , $i = 1, \dots, N$. A cet effet, nous allons d'abord donner la forme générale de l'espérance et de la variance de la statistique L_N sous H_0 , puis nous énonçons un théorème pour établir sa distribution asymptotique. Pour la démonstration on consultera Puri et Sen (1985).

Proposition 1.1.1. Soit $L_N = \sum_{i=1}^N c_i a(R_i)$ une statistique linéaire de rang.

Sous l'hypothèse H_0 , nous avons

$$E(L_N) = N\bar{c}\bar{a} \quad (1.1.6)$$

et
$$\sigma_N^2 = \text{var}(L_N) = \frac{1}{N-1} [\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2] [\sum_{i=1}^N (a(i) - \bar{a})^2] \quad (1.1.7)$$

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

Théorème 1.1.1

Supposons que les constantes c_i , $1 \leq i \leq N$, vérifient la condition de Noether (1949)

$$\frac{\max_{1 \leq i \leq N} \{(c_i - \bar{c})^2\}}{\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2} \rightarrow 0 \text{ quand } N \rightarrow +\infty, \quad (1.1.8)$$

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

$$\frac{L_N - E(L_N)}{\sqrt{\text{Var}(L_N)}} \rightarrow \mathcal{N}(0,1) \text{ quand } N \rightarrow +\infty, \quad (1.1.9)$$

où $\mathcal{N}(0,1)$ est la distribution normale centrée et réduite.

Dans le cas où F_1, \dots, F_N varient, Puri et Sen (1985) ont établi et démontré un résultat général de la normalité asymptotique de L_N .

Exemple 1.1.2

Considérons une expérience clinique sur un nouveau traitement. Soient X_1, \dots, X_N et Y_1, \dots, Y_m les performances du traitement contrôle et du nouveau traitement sur n et m patients respectivement, où $n + m = N$. Si le nouveau traitement a pour effet potentiel d'induire une translation des performances alors on pourra modéliser les observations X_1, \dots, X_N et Y_1, \dots, Y_m comme étant indépendantes de distributions $F_i(x) = F(x - \beta_1 - c_i(\beta_2 - \beta_1))$, où $c_i = 1$ pour $i = 1, \dots, n$, $c_i = 0$ autrement et β_h , $h = 1, 2$ représente les effets inconnus des deux traitements. Il s'agit de tester l'hypothèse $H_0: \beta_1 = \beta_2$ contre l'alternative $H_1: \beta_1 < \beta_2$. L'hypothèse nulle exprime le fait que le nouveau traitement a la même performance que le traitement contrôle. L'alternative décreète au contraire que le nouveau traitement est supérieur au contrôle. Pour faire le test, on utilise la statistique centrée réduite $Z = \frac{L_N - N\bar{c}\bar{a}}{\sigma_N}$. Si le niveau du test est fixé à α , la région critique est alors de la forme $C = \{Z < q_\alpha\}$, où q_α est le quantile d'ordre $(1 - \alpha)$ de la loi normale centrée réduite.

1.2 Statistiques linéaires de rang multivariées

Soient $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_N$ des vecteurs aléatoires indépendants de distributions $F_1(\mathbf{x}), \dots, F_N(\mathbf{x})$, continues et définies sur \mathbb{R}^p , avec $p \geq 1$. Nous notons par $X_m = (X_{m1}, \dots, X_{mp})^t$, pour $m = 1, \dots, N$, et la j -ème distribution marginale par $F_{m[j]}(x) = P(X_{mj} \leq x)$, pour $1 \leq j \leq p$, $1 \leq m \leq N$. Puisque toutes les $F_{m[j]}(x)$ sont supposées continues, pour chaque j , les observations X_{1j}, \dots, X_{Nj} sont distinctes avec une probabilité égale à 1. Nous définissons les rangs par $R_{Ni}^{(j)} = \sum_{m=1}^N 1_{\{X_{mj} \leq X_{ij}\}}$, pour $1 \leq i \leq N$, tels que $\mathbf{R}_N^{(j)} = (R_{N1}^{(j)}, \dots, R_{NN}^{(j)})^t$ est une permutation des entiers $\{1, \dots, N\}$. $\mathbf{R}_N^{(j)}$ est le vecteur des rangs de la j -ème colonne de la matrice \mathbf{X} donnée par

$$\mathbf{X}_{N \times p} = \begin{pmatrix} X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1p} \\ X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{N1} & X_{N2} & \dots & X_{Np} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{X}_1^t \\ \mathbf{X}_2^t \\ \vdots \\ \mathbf{X}_N^t \end{pmatrix}, \quad (1.2.1)$$

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

La matrice correspondante

$$\mathbf{R}_{p \times N} = \begin{pmatrix} (\mathbf{R}_N^{(1)})^t \\ \vdots \\ (\mathbf{R}_N^{(p)})^t \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_{N1}^{(1)} & \dots & R_{NN}^{(1)} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ R_{N1}^{(p)} & \dots & R_{NN}^{(p)} \end{pmatrix} \quad (1.2.2)$$

est appelée matrice de collection des rangs de \mathbf{X} . Cette matrice génère une matrice de collection des scores

$$\mathbf{A}_N = \begin{pmatrix} a_{N1}(R_{N1}^{(1)}) & \dots & a_{N1}(R_{NN}^{(1)}) \\ \vdots & \dots & \vdots \\ a_{Np}(R_{N1}^{(p)}) & \dots & a_{Np}(R_{NN}^{(p)}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{a}_N^{(1)} \\ \vdots \\ \mathbf{a}_N^{(p)} \end{pmatrix}. \quad (1.2.3)$$

Les statistiques linéaires de rang considérées ici dépendent de $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_N$ seulement à travers $\mathbf{R}_N^{(j)}$. Pour les définir, nous considérons pour chaque j un ensemble de N scores de rang

$$a_{Nj}(i) = E \left[\varphi_j \left(U_N^{(i)} \right) \right] \text{ ou } \varphi_j \left(\frac{i}{N+1} \right), \quad 1 \leq i \leq N, \quad (1.2.4)$$

où $\varphi_j(u)$, pour $0 < u < 1$, sont des fonctions scores, et $U_N^{(1)} < \dots < U_N^{(N)}$ sont N variables aléatoires de la distribution uniforme sur $[0,1]$, telles que $E \left(U_N^{(i)} \right) = \frac{i}{N+1}$.

Nous introduisons comme dans le cas univarié les constantes connues c_i , $i = 1, \dots, N$, qui dans les essais cliniques indiquent l'affectation des traitements aux patients (voir exemple 1.1.1).

Définition 1.2.1: Le vecteur des statistiques linéaires de rang des composantes de $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_N$ est défini par $\mathbf{L}_N = (L_{N,j})_{j=1,\dots,p}$, où

$$L_{Nj} = \sum_{i=1}^N c_i a_{Nj} \left(R_{Ni}^{(j)} \right), \quad 1 \leq j \leq p. \quad (1.2.5)$$

1.2.1 Distribution asymptotique de \mathbf{L}_N

Les statistiques linéaires de rang de la forme (1.2.5) jouent un rôle fondamental en inférence statistique non paramétrique (voir le problème à deux échantillons considéré dans l'exemple 1.1.1). Elles sont très utilisées pour tester et estimer les paramètres des modèles linéaires généraux multivariés. Pour cela, nous étendrons les résultats concernant la distribution asymptotique de ces statistiques aux vecteurs aléatoires.

Les vecteurs aléatoires $\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_N$ sont tels que $\mathbf{F}_i(\mathbf{x}) = \mathbf{F}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\alpha} - c_i \boldsymbol{\beta})$, $i = 1, \dots, N$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^p$, \mathbf{F} est une fonction de répartition multivariée continue mais inconnue, c_i est une constante connue pour chaque i ; $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_1, \dots, \alpha_p)'$ et $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)'$ sont des paramètres inconnus.

Puri et Sen (1985) ont discuté le test de rang des hypothèses $H_0: \boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$ contre $H_1: \boldsymbol{\beta} \neq \mathbf{0}$. Ce test est basé sur le vecteur de statistiques linéaires de rang \mathbf{L}_N de dimension $p \times 1$ donné par (1.2.5).

Sous l'hypothèse nulle, la distribution des rangs est indépendante des F_i , ainsi la distribution asymptotique est plus facile à obtenir. Nous énonçons alors comme pour le cas univarié un résultat pour calculer l'espérance et la variance du vecteur \mathbf{L}_N .

Proposition 1.2.1

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

$$1- E(\mathbf{L}_N) = (N \bar{c} \bar{a}_{Nj})_{j=1,\dots,p} \quad (1.2.6)$$

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

$$2- \text{Var}(\mathbf{L}_N) = (\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2) \mathbf{V}_N, \quad (1.2.7)$$

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

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 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 1.2.1

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

$$\mathbf{V}_N \xrightarrow{P} \mathbf{v}(F) = \left(v_{jj'}(F) \right)_{jj'=1, \dots, p} \quad \text{quand } N \rightarrow +\infty \quad (1.2.8)$$

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

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

où $F_{jj'}$ est la distribution conjointe de X_{ij} et $X_{ij'}$.

Nous arrivons maintenant au théorème qui étend le théorème 1.1.1 au cas multivarié. Il nous donne la normalité asymptotique multivariée du vecteur statistique \mathbf{L}_N . On en trouve une démonstration dans l'ouvrage de Puri et Sen (1985).

Théorème 1.2.2

Supposons que:

- 1- $\frac{\max_{1 \leq i \leq N} \{(c_i - \bar{c})^2\}}{\sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2} \rightarrow 0$ quand $N \rightarrow +\infty$ (1.2.9)
- 2- $\varphi_j(u)$ satisfait les conditions du théorème (1.2.1) et que $\mathbf{v}(F)$ est définie positive.

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

$$\mathbf{L}_N \xrightarrow{\mathcal{L}} \mathcal{N}_p \left((N \bar{c} \bar{\alpha})_{j=1, \dots, p}, \sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2 \mathbf{V}_N \right) \quad (1.2.10)$$

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

Exemple 1.2.1

Considérons un essai clinique avec deux traitements où n patients sont affectés au traitement contrôle et m patients sont affectés au nouveau traitement ($N = n + m$), supposons que p mesures sont relevées sur chaque patient aux temps $\mathbf{T} = (t_1, t_2, \dots, t_p)'$. Soit $\mathbf{X}_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})'$ les observations sur le patient $i = 1, \dots, N$ telles que

$$\mathbf{X}_i = \beta_{0h} \mathbf{1} + \beta_{1h} \mathbf{T} + \boldsymbol{\varepsilon}_i,$$

où β_{0h} et β_{1h} sont des paramètres inconnus représentant respectivement l'intercept et le taux de changement par rapport aux temps du traitement $h = 1, 2$ et $\boldsymbol{\varepsilon}_i = (\varepsilon_{i1}, \dots, \varepsilon_{ip})'$ sont des erreurs de mesures aléatoires de distribution continue inconnue et de matrice de covariance définie positive. Ce modèle de régression linéaire simple est utilisé entre autre pour l'étude des courbes de croissance et les effets des traitements à travers le temps. Dans ce contexte on s'intéresse à la comparaison des effets des traitements β_{11} et β_{12} , c-a-d, on teste les hypothèses

$$H_0: \beta_{11} = \beta_{12} \quad \text{et} \quad H_1: \beta_{11} \neq \beta_{12}$$

Soit $S = \{t_{S_1}, t_{S_2}, \dots, t_{S_K}\}$ un sous ensemble de $\{t_1, t_2, \dots, t_p\}$ avec $t_{S_1} > t_1$ et $t_{S_K} = t_p$, représentant des temps d'analyse des données pour chaque patient et soit $\hat{\boldsymbol{\beta}}_i = (\hat{\beta}_{i1}, \hat{\beta}_{i2}, \dots, \hat{\beta}_{iK})'$, où $\hat{\beta}_{ij}$ est l'estimateur des moindres carrés ordinaires de β_{1h} basé sur

les données du patient i jusqu'au temps t_{s_j} , c.à.d. $(x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{it_{s_j}})$. Les $\hat{\beta}_{ij}, i = 1, \dots, N$ sont non biaisés, $E(\hat{\beta}_{ij}) = \beta_{1h}$, où $h = 1$ ou 2 selon que le traitement auquel le patient i a été alloué ont une variance commune. La fonction de répartition de $\hat{\beta}_i$ pourra s'écrire comme $F_i(\mathbf{z}) = F(\mathbf{z} - \beta_{12}\mathbf{1} - c_i(\beta_{12} - \beta_{11})\mathbf{1})$, où $\mathbf{z} \in \mathbb{R}^K$, $\mathbf{1} = (1, 1, \dots, 1)' \in \mathbb{R}^K$, $c_i = 1$ pour $i = 1, \dots, n$ et $c_i = 0$ autrement. On note par $\mathbf{R}_N^{(j)} = (R_{N1}^{(j)}, R_{N2}^{(j)}, \dots, R_{NN}^{(j)})'$ les rangs de $\hat{\beta}_{1j}, \hat{\beta}_{2j}, \dots, \hat{\beta}_{Nj}, (j = 1, \dots, K)$ et par

$$R_{K \times N} = \begin{pmatrix} R_{N1}^{(1)} & \dots & R_{NN}^{(1)} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ R_{N1}^{(K)} & \dots & R_{NN}^{(K)} \end{pmatrix} \text{ la matrice des rangs de } \hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_N. \text{ on utilise les statistiques}$$

définies dans (1.2.5) de distribution nulle spécifiée dans le théorème 1.2.2 pour tester les hypothèses $H_0: \beta_{11} = \beta_{12}$ et $H_1: \beta_{11} \neq \beta_{12}$.

1.3 Statistiques linéaires de rang multivariées avec données manquantes

Les données manquantes sont induites par l'absence de réponse de certains sujets à certains suivis, et sont une source possible d'erreur systématique dans les essais thérapeutiques. C'est pourquoi on doit faire les efforts nécessaires pour se conformer à certaines dispositions à la collecte et à la gestion des données. Dans la réalité toutefois, on devra presque toujours composer avec l'absence de données. Néanmoins, on pourra considérer comme valides des essais où des données seront manquantes, à la condition que les méthodes de traitement des données manquantes soient rationnelles. Little et Rubin (1987) ont proposé une classification des données manquantes en trois catégories: données dites manquantes complètement aléatoires, données manquantes aléatoires ou données manquantes informatives.

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 observée. Pour $i \in O_j$, notons par $R_{N(j)i}^{(j)}$ le rang de X_{ij} parmi $X_{\ell j}, \ell \in O_j$ c'est-à-dire, le rang de X_{ij} observée.

Comme en section 1.2, nous définissons pour chaque j un ensemble de $N(j)$ scores de rang $a_{N(j)j}(i) = E\varphi_j\left(\frac{U_{N(j)}^{(i)}}{N(j)+1}\right)$ ou $\varphi_j\left(\frac{i}{N(j)+1}\right)$ 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 d'un échantillon de taille $N(j)$ de la distribution uniforme sur $[0,1]$, et $R_{N(j)i}^{(j)}$ est le rang de X_{ij} parmi les $N(j)$ sujets observés. Pour chaque j , de même notons toujours par $L_{N(j)j} = \sum_{i \in O_j} c_i a_{N(j)j}\left(\frac{R_{N(j)i}^{(j)}}{N(j)+1}\right)$.

Définition 1.3.1

Nous appelons $L_N(obs) = (L_{N(j)j})_{j=1, \dots, p}$ la statistique linéaire de rang multivariée avec des données manquantes.

Finalement, on établit la normalité asymptotique du vecteur $L_N(obs)$ par le théorème suivant.

Théorème 1.3.1

Supposons que les conditions du théorème 1.2.2 sont satisfaites. Alors

$$L_N(obs) \xrightarrow{\mathcal{L}} \mathcal{N}_p \left((N(j)\bar{c}_j\bar{a}_{N(j)j})_{j=1,\dots,p}, \Gamma \right) \quad (1.3.1)$$

où, $\bar{a}_{N(j)j} = \sum_{i \in O_j} \frac{a_{N(j)j}(R_{N(j)i}^{(i)})}{N(j)}$, et Γ est une matrice de variance-covariance de rang p à éléments $(\gamma_{jj'})_{1 \leq j, j' \leq p}$.

$$\begin{aligned} \gamma_{jj'} &= \sum_{i \in E_1} c_i^2 \left\{ \frac{1}{l_1} \sum_{i \in E_1} (a_j(R_i^{(j)}) - \bar{a}_j) (a_{j'}(R_i^{(j')}) - \bar{a}_{j'}) \right\} \\ &\quad + \sum_{i \neq i'} \sum_{i \in E_1} c_i c_{i'} \frac{1}{l_1(l_1-1)} \left\{ \sum_{h \in E_1} (a_j(R_h^{(j)}) - \bar{a}_j) \sum_{h' \in E_1} (a_{j'}(R_{h'}^{(j')}) - \bar{a}_{j'}) \right. \\ &\quad \left. - \sum_{h \in E_1} (a_j(R_h^{(j)}) - \bar{a}_j) (a_{j'}(R_h^{(j')}) - \bar{a}_{j'}) \right\} \\ &\quad + \sum_{(r,s) \in D} \sum_{i \in E_r} \sum_{i' \in E_s} c_i c_{i'} \left\{ \frac{1}{l_r} \sum_{h \in E_r} (a_j(R_h^{(j)}) - \bar{a}_j) \right\} \left\{ \frac{1}{l_s} \sum_{h' \in E_s} (a_{j'}(R_{h'}^{(j')}) - \bar{a}_{j'}) \right\}. \\ &= \frac{1}{l_1-1} \sum_{i \in E_1} (c_i - \bar{c}_{(1)})^2 \sum_{i \in E_1} (a_j(R_i^{(j)}) - \bar{a}_j) (a_{j'}(R_i^{(j')}) - \bar{a}_{j'}) \\ &\quad + \frac{1}{l_1(l_1-1)} \left\{ \sum_{h \in E_1} (a_j(R_h^{(j)}) - \bar{a}_j) \sum_{h' \in E_1} (a_{j'}(R_{h'}^{(j')}) - \bar{a}_{j'}) \right\} \\ &\quad + \sum_{(r,s) \in D} \sum_{i \in E_r} \sum_{i' \in E_s} c_i c_{i'} \left\{ \frac{1}{l_r} \sum_{h \in E_r} (a_j(R_h^{(j)}) - \bar{a}_j) \right\} \left\{ \frac{1}{l_s} \sum_{h' \in E_s} (a_{j'}(R_{h'}^{(j')}) - \bar{a}_{j'}) \right\}. \end{aligned}$$

Pour la démonstration on consultera Lee, Reboussin et DeMets (1990).

Chapitre II

Méthodes séquentielles pour les essais cliniques

Ce chapitre est consacré aux méthodes séquentielles qui trouvent une application dans les essais cliniques de comparaison de traitements. Ces derniers prennent une place de plus en plus importante dans la médecine actuelle, notamment en pharmacologie. Les essais cliniques sont les moyens permettant aux médecins d'évaluer les nouveaux médicaments, ils sont décrits en section 2.1. En section, 2.2, sont présentées les méthodes séquentielles qui permettent d'arrêter une étude clinique dès qu'une différence entre les traitements est mise en évidence. Les méthodes séquentielles groupées pour les essais cliniques avec mesures répétées sont présentées en section 2.4, mais avant un modèle approprié pour modéliser ces données est décrit. Finalement quelques logiciels d'applications sont présentés en section 2.5.

2.1 Les essais cliniques

Les essais cliniques ou études cliniques sont une méthodologie ancienne en médecine. Le premier à avoir formalisé cette discipline est le médecin persan Avicenne en 1025 après Jésus-Christ dans son ouvrage encyclopédique de médecine médiévale. Le terme essai clinique signifie une expérience clinique dans laquelle des sujets humains ou des animaux sont impliqués. Lorsque l'expérience concerne des personnes, des contraintes éthiques très fortes surgissent, qui placent d'emblée ce type d'étude dans une catégorie tout à fait particulière. Les essais cliniques constituent une partie essentielle de la recherche médicale, car ils aident les chercheurs à comprendre dans quelle mesure les procédures et traitements nouveaux fonctionnent bien. Il existe plusieurs types d'essais cliniques, chacun visant à répondre à un type spécifique de question. Les types les plus courants d'essais cliniques sont les suivants:

- Les essais thérapeutiques, qui vérifient la sécurité d'emploi et l'efficacité des nouveaux traitements médicaux.
- Les essais de prévention, qui explorent les façons de prévenir certaines maladies.
- Les essais diagnostiques, qui étudient de nouvelles méthodes diagnostiques de maladies ou de troubles spécifiques.
- Les essais sur la qualité de vie, qui explorent les façons d'améliorer le confort des personnes souffrant d'une maladie ou d'un état pathologique particulier.

2.1.1 Aspects réglementaires

Dans un essai clinique, deux choses sont importantes: la sécurité du patient et le but de la recherche. Chaque essai est conçu comme un plan d'action qui explique clairement comment les choses vont se dérouler. L'investigateur de l'essai (un médecin) prépare ce plan d'action (protocole). Celui-ci explique ce que doit être fait durant l'essai et pourquoi. Il décrit combien de patients prendront part à l'étude, quels types d'examen seront réalisés et comment les

traitements de l'essai seront donnés aux patients. Pour la sécurité du patient, chaque essai doit être examiné et approuvé par le CCPPRB (Comité Consultatif pour la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale). Sans l'avis de ce comité, l'essai ne peut débuter. Ce comité comprend des médecins, des psychologues, des assistantes sociales, des scientifiques et juge de l'intérêt de l'étude pour les patients et l'absence de danger pour les personnes qui y participent. Il s'assure aussi que le patient recevra une information claire et complète sur l'étude avant d'y participer et y donnera son consentement libre et éclairé. Ces procédures sont régies par la loi Huriet-Sérusclat du 20 Décembre 1988.

Un des plus célèbres essais cliniques fut celui de James Lind qui démontra en 1747 que le fruit du citrus peut soigner du Scorbut, il compare les effets de différentes substances acide allant du vinaigre au cidre, sur des groupes de marins atteints du Scorbut, il découvre que le groupe qui a eu des oranges et des citrons s'est rétabli après 6 jours.

Un deuxième essai fut celui de Frederick Akbar Mahomed (1849-1884, voir O'Rourke et Michael, 1992) qui a réussi à séparer les patients souffrant de néphrites chroniques (avec une hypertension secondaire) des patients qui ont ce qu'on nomme actuellement une hypertension artérielle.

2.1.2 Description d'une étude clinique

Il y a en général deux types d'études:

Les études d'observation du milieu: dans cette étude, c'est l'environnement qui détermine qui est exposé au facteur, qui fait l'objet de l'étude, et qui n'en fait pas l'objet. Si de telles études peuvent mettre en évidence des liens, ceux-ci n'impliquent pas forcément des relations de causalité. On peut diviser ce type d'étude en trois catégories:

- **étude rétrospective**: dans ce cadre, on considère un échantillon ayant une caractéristique donnée (par exemple un groupe de patients atteints d'un cancer des poumons), et on mesure la présence ou non de certaines caractéristiques (le patient est-il fumeur?). Le terme étude rétrospective est bien adapté, dans la mesure où les facteurs sont collectés après coup. Bien sûr, cela induit une source d'imprécision supplémentaire.
- **étude prospective**: dans ce type d'expérimentation, on commence l'étude en prenant un échantillon possédant une caractéristique donnée (le patient est fumeur), et un autre sans celle-ci (le patient ne fume pas). L'expérience est menée à bien en mesurant la fréquence d'apparition du facteur sous intérêt (cancer des poumons). Si l'étude prospective est la plus satisfaisante du point de vue scientifique en matière de mise en évidence d'une relation de causalité, elle est souvent difficile à mettre en place, coûteuse, et parfois impossible à entreprendre (la maladie peut mettre des décennies avant de se déclencher, ou extrêmement rare).

Les études expérimentales: désormais, c'est l'expérimentateur qui détermine qui est exposé et qui ne l'est pas. De telles études sont plus à même de faire apparaître des relations de causalité. Le chercheur répartit les patients dans plusieurs groupes, habituellement de manière

aléatoire, et dans la mesure du possible, essaye de maintenir tous les facteurs constants, à l'exception du facteur sous intérêt.

En général une étude clinique compare les effets de médicaments face à un placebo, une nouvelle thérapie à une thérapie usuelle, un traitement médical face à une intervention chirurgicale, des méthodes d'apprentissage... .

Après ces paragraphes introductifs, nous considérons quelques aspects statistiques du problème.

2.1.3 Les différentes phases des essais cliniques

Les essais cliniques se déroulent le plus souvent en quatre phases distinctes précédées d'une phase pré-clinique. Chacune de ces phases vise un objectif différent et est conçue pour répondre à une question différente.

La phase pré-clinique

Elle consiste en l'étude de la molécule, sa structure, son effet sur les cellules, son effet sur l'animal au niveau comportemental et biologique, l'étude des organes cibles. A partir de ces études on détermine la DMT qui représente la dose maximale que l'animal peut tolérer.

Etude de phase I

Les essais de phase I sont de courte durée et ils portent sur cinquante à cent volontaires sains.

Les objectifs des essais de phase I sont:

- d'évaluer la sécurité d'emploi du médicament,
- de déterminer les effets indésirables du médicament,
- d'évaluer de quelle manière le médicament doit être administré.

Notons que cette phase fait de plus en plus souvent appel à des personnes souffrant de maladies précises, pour lesquels les traitements conventionnels ont échoués (cancéreux, sidéens, etc.).

Etude de phase II

Les essais de phase II portent sur cent à trois cents patients souffrant de la maladie pour laquelle le médicament est développé. Aucun volontaire sain ne participe.

Les objectifs des essais de phase II sont:

- d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament à court terme,
- de déterminer la dose optimale du médicament c'est-à-dire, la dose à laquelle le médicament possède la plus grande efficacité et le moins d'effets indésirables.

Si le traitement présente un réel intérêt, on passe à la phase III.

Etude de phase III

Les essais de phase III portent sur un échantillon de la population constituée de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

Les objectifs d'un essai de phase III sont:

- de confirmer les résultats en matière de sécurité d'emploi et d'efficacité lors des essais de phase II,
- de comparer le nouveau médicament à d'autres substances, soit un placebo, soit des traitements standards, afin de savoir s'il est plus performant que ses concurrents.

C'est à l'issue de cette phase que les résultats peuvent être soumis à l'AFSSPS ou à l'agence européenne des médicaments (EMA) ou son homologue aux États-Unis la Food and Drug Administration (FDA) pour l'obtention de l'autorisation de commercialisation appelée AMM (Autorisation de Mise sur le marché)

Etude de phase IV

Les essais de phase IV sont réalisés lorsque le nouveau médicament a reçu l'autorisation de mise sur le marché. Dans cette phase, le nouveau médicament est prescrit sur un groupe de patients nettement plus large. Il peut être sur plusieurs milliers de manière à permettre de déceler, le cas échéant, des effets indésirables graves.

Les essais de phase IV permettent de développer de nouvelles utilisations, de le comparer à d'autres traitements utilisés pour la même pathologie et d'établir son efficacité clinique pour la même pathologie chez des types de patients beaucoup plus variés.

2.1.4 Les erreurs statistiques

La comparaison de traitements dans les essais thérapeutiques s'effectue sur des séries d'effectifs limités, avec des critères d'inclusion et d'exclusion parfaitement définis. Les résultats diffèrent des valeurs vraies en raison des fluctuations d'échantillonnage et l'on ne peut conclure qu'à la condition de consentir certaines erreurs statistiques:

- l'erreur statistique de première espèce alpha, c'est l'erreur de conclure à l'efficacité d'un traitement qui en fait est inefficace. Cette erreur doit être d'un niveau assez bas afin d'éviter la mise en circulation sur le marché de nouveaux produits sans utilité réelle.
- L'erreur statistique de seconde espèce bêta, c'est l'erreur qui fait courir le risque de ne pas mettre en évidence l'efficacité d'un traitement. La quantité 1-bêta est la puissance et correspond à la probabilité de mettre en évidence une différence significative, sachant qu'elle est vraie.

L'importance relative de ces deux erreurs dépend bien entendu de l'expérience: l'erreur bêta dans le cas d'un traitement anti-cancéreux sera examinée avec attention, alors que si l'on s'intéresse à un médicament coûteux contre la grippe, c'est l'erreur alpha qui sera largement prépondérante.

- L'erreur statistique de troisième espèce gamma, c'est l'erreur de conclure qu'un traitement est supérieur à l'autre, alors qu'en réalité, il est inférieur. Cette erreur est voisine de 0 lorsqu'on a choisi pour alpha et bêta des valeurs basses, ce risque est bien sûr le plus grave, il conduirait à utiliser une thérapeutique moins efficace qu'une autre.

2.2 Champs d'application des méthodes séquentielles

Les méthodes séquentielles se retrouvent au niveau des essais cliniques, médicaments en particulier, pour lesquels le nombre de cas étudiés n'est pas fixé à l'avance. Par exemple, les patients se présentent l'un après l'autre, l'intérêt est alors de ne poursuivre le traitement que si nécessaire ou éventuellement, de l'arrêter. Elles sont caractérisées par trois éléments :

- une règle d'arrêt,
- une règle d'allocation, et
- une règle de décision.

Nous donnons quelques situations pour montrer l'intérêt des méthodes séquentielles:

- Il en résulte une très grande économie en temps comme en coût;
- éviter les problèmes d'éthique qui accompagnent souvent les essais cliniques;
- surveillance régulière de l'essai; et
- situations où seulement l'analyse séquentielle peut fournir une solution.

Les méthodes séquentielles ont un rôle à jouer dans chaque phase du développement clinique.

- Souvent, au cours de la phase une, le premier patient reçoit une petite fraction de la dose qui a été fixée en réalisant des expérimentations animales. Puis des doses croissantes sont administrées. La démarche est complètement séquentielle: Quand faudrait-il s'arrêter? S'il faut poursuivre, avec combien de patients supplémentaires? En pratique cette démarche est cependant très rare, en raison de la difficulté à formuler l'objectif précis de l'étude d'une part, et d'autre part, du petit nombre de personnes impliquées, ce qui anéantit la notion de puissance statistique. Cependant il y a maintenant des plans séquentiels bayésiens formels pour la phase une (voir O'Quigley, Pepe, et Fisher, 1990).
- En ce qui concerne la phase deux, il est possible de comparer le traitement à un standard. Nous pouvons aussi comparer plusieurs nouveaux traitements, afin d'évaluer quel sera le plus prometteur pour la phase trois. Ranké et autres (2002) ont réalisé un essai clinique de phase II sur un traitement anti-infectieux avec une méthode séquentielle telle que le test triangulaire pour déterminer si ce dernier est suffisamment efficace pour justifier une évaluation plus poussée en phase III. Comme en phase une, quelques procédures séquentielles bayésiennes ont été développées pour cette phase, voir e.g. Heitjan (1998).
- Incontestablement le plus grand apport des statistiques dans les essais cliniques concerne la phase trois: comparaison à grande échelle de deux ou plusieurs traitements. De grands échantillons et l'assurance d'une puissance élevée sont impératifs pour espérer avoir la chance de convaincre les autorités sanitaires officielles et le corps médical de la pertinence de la nouvelle thérapie. En général un nouveau traitement est comparé à un placebo ou à d'autres traitements. L'hypothèse nulle est l'absence de différence entre les effets. Les mesures sont prises au cours du temps, la démarche séquentielle ayant pour objectif l'arrêt de l'expérimentation dès qu'une différence entre les effets est mise en évidence. L'équilibre reste alors à trouver entre une terminaison trop prématurée qui perd une certaine crédibilité médicale, et une méthode trop conservatrice qui inciterait à continuer l'expérience alors que pour des raisons éthiques il serait souhaitable de la stopper (infériorité nette d'un traitement par rapport à un autre). On peut ici citer le cas particulier de l'expérience de bioéquivalence: Dans ce cas dernier cas un nouveau traitement plus avantageux (moins d'effets secondaires, administration plus rapide, coût plus faible) est comparé à

d'anciens traitements. L'objectif est ici de montrer qu'il n'y a pas de différence entre les effets. Dans ce cas c'est donc une terminaison prématurée au profit de H_0 , de l'égalité de tous les traitements qui est recherchée et l'intérêt se porte davantage sur la puissance que sur le seuil de signification. L'article de Todd (2007) est une bonne référence pour cette phase.

- Les essais de phase VI sont habituellement réservés pour la surveillance post marketing des traitements après qu'ils aient reçu une approbation réglementaire. Une fois de plus, il est vraisemblable qu'elle soit une procédure séquentielle avec une accumulation de données sur des événements antérieurs qui ont lieu suivant une répartition largement répandue d'un traitement. En faisant une révision de la littérature, cette phase a reçu une très faible attention de la part des statisticiens développant des méthodes séquentielles formelles.

2.3 Procédures séquentielles

La nécessité de méthodes spécifiques résulte directement du fait que les analyses répétées à un niveau $\alpha = 5\%$ sur des données qui s'accumulent conduit à une augmentation de ce risque. Ce risque est d'autant plus important que le nombre d'analyses est plus élevé. Par exemple, si pour deux analyses au seuil $\alpha = 0.05$, le risque α réel est de 0.08, pour cinq analyses il est de 0.14, pour dix analyses il est de 0.19 et pour une infinité d'analyses il est de 1.00 (voir Armitage, McPherson et Rowe, 1969). Pour éviter de tels problèmes, deux principales approches peuvent être utilisées. La première approche est dérivée des méthodes purement séquentielles développées au cours des années 40 – 50 et la seconde est dérivée des méthodes séquentielles groupées qui furent développées au cours des années 70 – 80. Ces méthodes offrent l'avantage de permettre l'arrêt d'une expérience dès qu'une différence entre les traitements est mise en évidence, contrairement aux méthodes classiques qui vont jusqu'à la fin de l'expérience.

2.3.1 Procédures purement séquentielles

Dans beaucoup d'études cliniques, les patients se présentent de manière séquentielle. Une procédure purement séquentielle est un plan d'expérience pour lequel un test est réalisé dès qu'une nouvelle mesure est disponible.

La première procédure purement séquentielle, le test séquentiel de rapport des probabilités (SPRT), a été développée par Wald (1947).

2.3.1.1 Description de la procédure.

Soit X une variable aléatoire (ou vecteur aléatoire) ayant une fonction de densité f . En analyse classique, pour tester $H_0: f = f_0$ contre $H_1: f = f_1$, le lemme de Neyman-Pearson propose le test suivant. Soit $l(x) = f_1(x)/f_0(x)$ le rapport de vraisemblance. On choisit une constante $r > 0$, on rejette H_0 si $l(x) \geq r$ et on l'accepte si $l(x) < r$. Ce test est le plus puissant parmi tous les tests de même seuil.

Pour le SPRT, on rejette H_0 pour $l(x)$ grand et on l'accepte pour $l(x)$ petit; pour les valeurs intermédiaires de l , on prend de nouvelles observations. Le SPRT est défini comme suit:

Définition 2.3.1.1

Soient X_1, X_2, \dots une suite de variables aléatoires indépendantes et f_n la densité conjointe de X_1, \dots, X_n . Pour tester les hypothèses $H_0: f_n = f_{0n}$ pour tout n contre $H_1: f_n = f_{1n}$ 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

$$N = \inf\{n \geq 1 \text{ t. q. } l_n \notin (A, B)\}, \quad (2.3.1)$$

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

On rejette H_0 si $l_N \geq B$ et on l'accepte si $l_N \leq A$.

Remarque 2.3.1.1

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 (resp. E_1) est l'espérance quand H_0 (resp. H_1) est vraie. La propriété d'optimalité réclame que le SPRT nécessite moins d'observations que n'importe quel autre test d'hypothèses simples de même risque de première et deuxième espèce. Celle-ci n'est plus valable pour des hypothèses composites.

Exemple 2.3.1.1

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

$$l_n = \prod_{i=1}^n \frac{\Phi(x_i - \mu_1)}{\Phi(x_i - \mu_0)}, \text{ où } \Phi(x) = 1/\sqrt{2\pi} \exp(-x^2/2), -\infty < x < \infty.$$

$$l_n = \exp\left\{(\mu_1 - \mu_0)S_n - \frac{n}{2}(\mu_1^2 - \mu_0^2)\right\} \text{ avec } S_n = \sum_{i=1}^n x_i.$$

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

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

Ainsi la règle d'arrêt s'écrit

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

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

Définition 2.3.1.2

Nous appelons $\alpha = P_0(l_N \geq B)$ et $\beta = P_1(l_N \leq A)$ les risques de première et deuxième espèce du SPRT, où P_0 et P_1 indiquent les probabilités selon que H_0 ou H_1 , est vraie, respectivement.

Les approximations de Wald (1947) de $P_i(l_N \geq B)$ et $E_i(N)$, $i = 1, 2$, qui représentent la taille de l'échantillon espérée sont données par les théorèmes suivants.

Théorème 2.3.1.1

Pour le SPRT, $\alpha \leq (1 - \beta)/B$ et $\beta \leq (1 - \alpha)A$.

Si on néglige le saut de l_N sur les frontières A et B , alors $\alpha \cong (1 - A)/(B - A)$ et $\beta \cong A(B - 1)/(B - A)$.

(La preuve cf. Siegmund, 1985).

Théorème 2.3.1.2

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

$$E_0(N) \cong \frac{a(B-1)+b(1-A)}{\mu_0(B-A)} \text{ et } E_1(N) \cong \frac{aA(B-1)+bB(1-A)}{\mu_1(B-A)},$$

où $a = \text{Log}A$, $b = \text{Log}B$ et $\mu_i = E_i[\text{Log}l(X_1)]$, $i = 0, 1$.

(La preuve cf. Siegmund, 1985).

Remarque 2.3.1.2

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

Une deuxième procédure, reposant sur les mêmes principes, le test triangulaire (TT), a été développée par Anderson (1960). La différence entre les deux procédures réside dans les équations des frontières.

Siegmund (1977, 1985) a montré que des procédures séquentielles telles que le test séquentiel de rapport de probabilités, utilisé avec des règles adéquates, valent la peine d'être considérées. Malgré ce travail, l'implémentation reste sporadique.

Les praticiens sont généralement réticents à propos des procédures séquentielles et préfèrent utiliser un test final unique. O'Brien et Fleming (1979) indiquent certaines objections souvent avancées :

- sentiment d'incertitude et de scepticisme vis-à-vis des procédures presque optimales;
- le nombre important de méthodes séquentielles déjà proposé est déjà en soit un repoussoir ;
- les procédures séquentielles impliquent un plan d'expérience compliqué; et
- des raisons non anticipées peuvent amener à des modifications importantes du plan d'expérience; mais les changements induits au niveau d'un plan séquentiel sont extrêmement complexes.

Pocock (1983) mentionne d'autres inconvénients:

- manque de crédibilité du aux petites tailles d'échantillon;
- manque de réalisme concernant les estimations des différences d'effets entre différents traitements;
- intervalle de confiance plus large;
- biais induits par les règles d'arrêt;

- appréciation non complète des coûts et bénéfiques en raison de la rapidité de la procédure ;
 - la divulgation des résultats intermédiaires peut être à l'origine des pressions et « recommandations » faites aux responsables de l'étude; et
 - risque plus élevé de conclusion erronée.

2.3.2 Procédures séquentielles groupées

Le fait de regrouper des observations est une très bonne alternative à une procédure purement séquentielle. L'investigateur examine périodiquement ses données. Il est ainsi capable de stopper l'étude en cas de forte évidence contre l'hypothèse nulle. Une étude clinique est le plus souvent menée dans différents centres. Dans une telle situation, il y a peu d'espoir que chaque nouvelle mesure individuelle soit transmise sans délais au centre de monitoring; des difficultés de coordination d'agenda causent aussi des délais dans l'organisation des réunions; mais il est beaucoup plus facile d'attendre qu'un certain nombre de nouvelles mesures soit disponible, et réaliser un test séquentiel.

Les avantages des procédures séquentielles sur données groupées ont été bien illustrées par Pocock (1982). Ce dernier donne l'exemple d'une procédure séquentielle sur données groupées permettant sous l'hypothèse alternative une réduction de 40% de la taille moyenne d'échantillon (ASN) par rapport à une procédure non séquentielle, et une augmentation de seulement 19% sous l'hypothèse nulle.

Une procédure purement séquentielle aboutit aussi à une réduction de 40% de la taille moyenne d'échantillon sous l'hypothèse alternative par rapport à une procédure non séquentielle, mais une augmentation de 35% sous l'hypothèse nulle.

2.3.2.1 Quelques procédures séquentielles groupées

Ces méthodes ont été élaborées dans le contexte d'un essai clinique qui prévoit K tests au total et donc $K - 1$ tests intermédiaires après l'inclusion d'un nombre fixe de malades. Ce genre de tests intermédiaires a pour objectif de mettre fin à l'essai si la supériorité du traitement à l'étude a été clairement établie, s'il est devenu peu probable d'observer une différence de traitements ou si on constate des effets indésirables inacceptables (kramar, 2007). Elles constituent la base des tests séquentiels groupés. Le cadre général est défini par les suppositions suivantes.

Suppositions 2.3.2.1 Nous considérons deux traitements, A et B . Alors

- a chaque étape, deux groupes de n_A et n_B patients sont assignés respectivement aux traitements A et B ;
- les observations sont normales $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$, avec $\mu = \mu_A$, ou $\mu = \mu_B$, et $\delta = \mu_A - \mu_B$;
- le nombre maximum de tests intermédiaires est K ;
- la variance σ^2 est connue; et
- nous testons $H_0: \delta = 0$ contre $H_1: \delta \neq 0$.

Procédure de Pocock (1977)

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

$$\bar{d}_k = \sum_{j=1}^k \frac{\bar{X}_{A,j} - \bar{X}_{B,j}}{k} \sim \mathcal{N}(\mu_A - \mu_B, 2\sigma^2/kn), \quad (2.3.2)$$

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

$$P_k = 2 \left\{ 1 - \phi \left(\sqrt{kn} \frac{\bar{d}_k}{\sqrt{2\sigma^2}} \right) \right\} > \alpha', \quad k = 1, \dots, K, \quad (2.3.3)$$

où ϕ est la fonction de répartition d'une variable aléatoire normale centrée réduite. Le niveau α' est choisi pour garantir le niveau global α . K est le nombre de groupes fixé à l'avance, P_k est la $p - \text{valeur}$ intermédiaire sous H_0 .

Le niveau α' dépend de K et α , nous écrivons alors

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

(2.3.4)

Si nous appelons $b_p(2, K, \alpha)$ la frontière correspondante, nous rejetons l'hypothèse nulle si

$$Z_k^2 = \frac{kn}{2\sigma^2} \bar{d}_k^2 \geq b_p^2(2, K, \alpha) \quad (2.3.5)$$

Pour $\alpha = 0.05$ ou $\alpha = 0.01$, Pocock (1977) fournit une table indiquant la valeur à choisir pour α' . La puissance $1 - \beta$, est exprimée comme une du ratio

$$\frac{\sqrt{n} \delta}{\sqrt{2} \sigma}. \quad (2.3.6)$$

Si σ^2 est inconnu, ϕ est remplacée dans (2.3.3) par la fonction de distribution de Student à $2(kn - 1)$ degrés de liberté. Pocock (1982) observe que le niveau désiré α 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.

Procédure de O'Brien et Fleming (1979)

La procédure de O'Brien et Fleming 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 et P_B sont les proportions réelles de succès pour les traitements A et B . Soient Y_{Ak} (respectivement Y_{Bk}) le nombre de succès avec le traitement A (respectivement traitement B) apparaissant après le $(k - 1) - \text{ème}$ test mais avant le $k - \text{ème}$ test. Considérons la statistique

$$Z_k = \frac{\hat{P}_{Ak} - \hat{P}_{Bk}}{\sqrt{\text{Var}(\hat{P}_{Ak} - \hat{P}_{Bk})}} \quad (2.3.7)$$

$$\text{où } \hat{P}_{Ak} = \frac{\sum_{j=1}^k X_{Aj}}{km_A}, \hat{P}_{Bk} = \frac{\sum_{j=1}^k X_{Bj}}{km_B},$$

$$\text{et } \hat{V}ar(\hat{P}_{Ak} - \hat{P}_{Bk}) = \frac{\sum_{j=1}^k X_{Aj} + \sum_{j=1}^k X_{Bj}}{k^2 m_A m_B} \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^k X_{Aj} + \sum_{j=1}^k X_{Bj}}{k(m_A + m_B)} \right).$$

O'Brien et Fleming arrêtent l'expérimentation en faveur de l'alternative au premier test $k \in \{1, \dots, K\}$ tel que

$$\frac{k}{K} Z_k^2 \geq b_{OBF}^2(2, K, \alpha), \quad (2.3.8)$$

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

Procédure de Lan et DeMets (1983)

La constatation de l'augmentation du risque alpha global avec la répétition des analyses a conduit plusieurs auteurs entre autres par Peto, Pocock et O'Brien et Fleming à proposer à la fin des années 70, des stratégies simples pour maîtriser ce risque, une fois arrêter le nombre maximum d'analyses que l'on doit effectuer. L'idée est de déterminer des seuils de signification intermédiaires, identiques ou différents à chaque analyse tels que le risque alpha reste inférieur au risque global si l'ensemble des analyses est réalisé. Ces méthodes ont été généralisées par Lan et DeMets (1983) sous la forme d'une fonction de dépense du risque alpha. Cette procédure offre une grande flexibilité pour construire les frontières séquentielles discrètes.

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 2.3.2.1

α^* est appelée fonction de l'erreur dépensée, une fonction qui attribue la part du seuil global à utiliser au cours du k – ème test, $k = 1, \dots, K$ et ce, de façon à garantir le seuil α défini au préalable.

Pour préserver un niveau de signification nominal α , il est nécessaire de calculer $\alpha(t_k)$, où t_k ($0 < t_k \leq 1$) correspond à la fraction d'information au moment de l'analyse. Ces valeurs $\alpha(t_k)$ peuvent être utilisées pour le calcul des valeurs frontières c_k qui leur sont associées d'après l'algorithme itératif ci-après.

A la première analyse, on cherche la valeur de c_1 qui satisfait la relation suivante

$$P\{|B(t_1)| > c_1\} = \alpha^*(t_1),$$

où $B(t)$ est un processus stochastique.

A la deuxième analyse, on cherche la valeur de c_2 qui satisfait la relation suivante

$$P\{|B(t_1)| < c_1, |B(t_2)| \geq c_2\} = \alpha^*(t_2) - \alpha^*(t_1).$$

Pour les autres valeurs on procède de façon itérative par l'algorithme récursif (Armitage et autres, 1969)

$$P\{|B(t_1)| < c_1, \dots, |B(t_{k-1})| < c_{k-1}, |B(t_k)| \geq c_k\} = \alpha^*(t_k) - \alpha^*(t_{k-1}), \quad k = 3, \dots, K.$$

Pour éviter à l'expérimentateur d'introduire une part de subjectivité indésirable, le choix de la fonction de dépense $\alpha^*(.)$ doit être fait avant que l'essai commence. Kim et DeMets (1987) ont donné quelques exemples de fonctions où α est l'erreur de première espèce consentie au départ. Une première est

$$\alpha_1^*(t) = \alpha \ln(1 + (e - 1)t). \quad (2.3.9)$$

Cette fonction de dépense produit des seuils similaires à ceux de Pocock (1977) lorsque le nombre d'observations entre les tests est constant. Elle permet des arrêts fréquents avec une perte de puissance. Une autre fonction de dépense est

$$\alpha_2^*(t) = 2 - 2\Phi\left(\frac{z_{\alpha/2}}{\sqrt{t}}\right). \quad (2.3.10)$$

Cette fonction de dépense produit des seuils similaires à ceux de O'Brien et Fleming (1979). La procédure qui l'utilise est très conservatrice au début de l'expérience. Elle est conçue pour des études à long terme.

Finalement, Lan et DeMets (1983) ont proposé

$$\alpha_3^*(t) = \alpha t^c, \quad (2.3.11)$$

où c est une constante strictement positive déterminant la forme de la courbe; elle est fixée par l'expérimentateur. Si $c = 1$, la procédure est plus conservatrice que (2.3.9), mais moins conservatrice que (2.3.10). La variable t correspond à la fraction d'information au moment de la k -ième analyse, c'est-à-dire, le nombre de sujets au moment de l'analyse par rapport au nombre total de sujets prévus dans l'étude, le temps calendrier standardisé ou l'information de Fisher des statistiques utilisées (voir Reboussin et DeMets, 1994).

2.4 Méthodes séquentielles groupées pour les essais cliniques longitudinaux

2.4.1 Données longitudinales

Les données longitudinales, ou donnée répétées, sont fréquentes dans les études médicales, car elles permettent d'analyser les modifications au sein de chaque individu au cours du temps. On entend par données répétées des données telles que, pour chaque individu considéré, on dispose d'observations à différents instants, autrement dit répétées dans le temps. Lorsque les données sont balancées, les modèles de régression multivariés peuvent être utilisés. Néanmoins, la plupart des données longitudinales ne sont pas balancées. Dans ce cas l'utilisation des modèles linéaires mixtes est recommandée. La structure générale de ces modèles décrite par Laird et Ware (1982) peut être donnée par:

$Y = X\beta + Z\mu + e$, avec X est une matrice de constantes connues, Z est une matrice de constantes connues, β représente le vecteur des paramètres associés aux effets fixes, μ

représente le vecteur des paramètres associés aux effets aléatoires et e représente le terme aléatoire classique.

2.4.2 Modèle linéaire multivarié

Une expérience clinique est souvent constituée de l'accumulation de mesures au cours du temps sur des patients qui d'ailleurs, peuvent eux aussi entrer de manière échelonnée dans l'expérience. D'autre part, les mesures ne sont souvent pas prises sur tous les patients à la même date ou peuvent ne pas être prises du tout. Les raisons sont nombreuses: maladie, vacances, déménagement. Il semble donc opportun de faire en sorte que le plan d'expérience puisse être différent pour chaque patient, ce qui donne:

$$\mathbf{Y}_i = \mathbf{X}_i \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}_i, \quad (2.4.1)$$

avec $\mathbf{Y}_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})'$ le vecteur de réponses observées du sujet i , $\boldsymbol{\beta}$ est un vecteur $p \times 1$ inconnu d'effets fixes, \mathbf{X}_i une matrice $n_i \times p$ connue du plan d'expérience reliant $\boldsymbol{\beta}$ à la réponse \mathbf{Y}_i et $\boldsymbol{\varepsilon}_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega_i)$.

En général Ω_i est une matrice $n_i \times n_i$ sans structure spécifique. Voici quelques possibilités de structures pour Ω_i listées par Jenrich et Schluster (1986), $n(\theta)$ étant le nombre de paramètres effectifs contenus dans Ω_i .

- $\Omega_i = \sigma^2 I$: les observations sont normales et identiquement distribuées. Ceci est le modèle de régression standard, pour lequel $n(\theta) = 1$;
- $\Omega_i = \sigma_a^2 E + \sigma_b^2 I$, où la matrice E est faite de 1; cette structure correspond au modèle d'ANOVA, appelé quelques fois modèle à symétrie composée et $n(\theta) = 2$;
- $\Omega_i = Z_i D Z_i' + \sigma^2 I$, où Z_i est une matrice $n_i \times q$ et D est une matrice $q \times q$ inconnue. Ce modèle est appelé modèle à effets mixtes, et $n(\theta) = 1 + q(1 + q)/2$;
- $[\Omega_i]_{j,k} = \sigma_l^2, l = |j - k| + 1$: c'est la structure par bandes, ou généralement une structure auto-régressive, et $n(\theta) = n_i$.
- $[\Omega_i]_{j,k} = \sigma^2 \rho^{|j-k|}$: ceci correspond à la structure d'un modèle auto-régressive standard d'ordre 1, σ^2 et ρ sont des paramètres inconnus.
- Finalement, si Ω_i est quelconque, $n(\theta) = n_i(n_i + 1)/2$.

2.4.3 Procédure de Lee et DeMets (1991)

En 1991, Lee et DeMets ont proposé une procédure séquentielle groupée paramétrique avec mesures répétées basée sur un modèle linéaire à effets mixtes pour comparer les taux de croissance de deux traitements. Soient N_k le nombre de patients dans l'étude à la k -ième analyse, on a $N_1 < N_2 < \dots < N_K$ et K le nombre total de tests intermédiaires. Soient $m_1(k)$ respectivement $m_2(k)$ le nombre total de patients ayant suivi le premier respectivement le deuxième traitement jusqu'à la k -ième analyse intermédiaire, $k = 1, 2, \dots, K$. Supposons que lors du k -ième test nous disposons pour chaque patient i ayant suivi le traitement h

($i = 1, 2, \dots, m_h(k); h = 1, 2$) de $n_i^h(k)$ observations. Alors, pour le i – ème patient assigné au traitement h , nous avons

$$Y_i^h = X_i^h \beta^h + Z_i^h b_i^h + e_i^h, \quad (2.4.2)$$

où $Y_i^h = (y_{i1}^h, y_{i2}^h, \dots, y_{in_i^h(k)}^h)'$, $X_i^h(k)' = \begin{pmatrix} 1 & 1 & \dots & 1 \\ x_{i1}^h & x_{i2}^h & \dots & x_{in_i^h(k)}^h \end{pmatrix}$, $\beta^h = (\beta_0^h, \beta_1^h)'$

et $b_i^h = (b_{0i}^h, b_{1i}^h) \sim \mathcal{N}_2(0, D)$ indépendants; $e_i^h(k) = (e_{i1}^h, e_{i2}^h, \dots, e_{in_i^h(k)}^h)' \sim \mathcal{N}_{n_i^h(k)}(0, \sigma^2 I)$ indépendants et indépendants des b_i^h .

Définissons $\hat{\beta}^h(k)$ comme étant l'estimateur du maximum de vraisemblance de β^h calculé en utilisant toutes les informations disponibles jusqu'à la k – ième analyse intermédiaire. Cet estimateur est donné par

$$\hat{\beta}^h(k) = \left(\sum_{i=1}^{m^h(k)} X_i^h(k)' W_i^h(k) X_i^h(k) \right)^{-1} \sum_{i=1}^{m^h(k)} X_i^h(k)' W_i^h(k) Y_i^h(k),$$

où $W_i^h(k) = \left(V_i^h(k) \right)^{-1}$ et $V_i^h(k) = \text{var} \left(Y_i^h(k) \right) = \sigma^2 (I + Z_i(k) D Z_i'(k))$.

Le but de la procédure est de tester les hypothèses $H_0: \beta_1^1 = \beta_1^2$ contre $H_1: \beta_1^1 \neq \beta_1^2$, en utilisant les statistiques

$$S(k) = \hat{\beta}_1^1(k) - \hat{\beta}_1^2(k), \quad k = 1, 2, \dots, K, \quad (2.4.3)$$

où $\hat{\beta}_1^h(k)$, $h = 1, 2$ est l'estimateur du maximum de vraisemblance de la pente pour le traitement h , à la k – ième analyse intermédiaire, $\hat{\beta}_1^h(k) = (0, 1) \hat{\beta}^h(k)$.

Sous H_0 on a que $(S(1), S(2), \dots, S(K))' \sim \mathcal{N}_K(0, \Sigma)$, où Σ est une $(K \times K)$ matrice de variances covariances.

En posant $\pi(k)$ le niveau intermédiaire à l'étape k , la recherche des valeurs critiques $c(k)$, $k = 1, \dots, K$, garantissant un seuil global α revient à fixer des $\pi(k)$ tels que $\sum_{k=1}^K \pi(k) = \alpha$ et à résoudre successivement, pour $k = 1, \dots, K$, les équations $g_k(c(k)) = \pi(k)/2$,

où $g_k(y) = \int_{-c(1)}^{c(1)} \int_{-c(2)}^{c(2)} \dots \int_y^{+\infty} f_k(x, 0, \Sigma) dx_1 dx_2 \dots dx_k$, $f_k(x, 0, \Sigma)$ est la densité de la loi $\mathcal{N}_k(0, \Sigma)$.

Nous avons ainsi les critères de décision: si lors du $(k - 1)$ – ième test intermédiaire la procédure ne s'est pas arrêtée en faveur de H_1 , alors on collectionne des données jusqu'à temps $t(k)$ auquel on a décidé de faire la k – ième analyse, puis on calcule la statistique $S(k)$ et la valeur critique $c(k)$. Si $|S(k)| > c(k)$ alors la procédure est arrêtée en faveur de H_1 . H_0 est acceptée seulement si lors du dernier test on a $|S(K)| \leq c(K)$.

2.4.4 Procédure de Lee et DeMets (1992)

Lee et DeMets (1992) ont proposé une procédure non paramétrique séquentielle groupée pour comparer les taux de croissance de deux traitements. La procédure est basée sur les statistiques linéaires de rang et la construction des frontières séquentielles de groupes utilise la distribution conjointe des dites statistiques (cf. chapitre I) et la fonction de dépense de Lan et DeMets (1983).

2.4.4.1 Modèle statistique

Dans une étude clinique séquentielle groupée, soit N le nombre de sujets permis et K le nombre maximum de groupes de sujets autorisés. A la k – ième analyse, N_k est le nombre de patients dans l'étude et $N_1 < N_2 < \dots < N_K \equiv N$. A la k – ième analyse intermédiaire, les sujets sont alloués aléatoirement à l'un des deux traitements. Ainsi, n_{1k} sujets sont assignés au traitement 1 et $n_{2k} = N_k - n_{1k}$ sont assignés au traitement 2. A chaque visite au centre de déroulement de l'essai, chaque sujet fournit une série de r mesures sur une période de temps. Cette série reflète la réponse au traitement et provient d'un modèle linéaire général. Soit $\mathbf{Y}_{hi} = (y_{hi1}, \dots, y_{hir})'$ le vecteur d'observations sur le sujet i assigné au traitement h , $h = 1, 2$.

Pour les patients avec le traitement 1, on a

$$\mathbf{Y}_{1i}(k) = \beta_{01}\mathbf{1} + \beta_1\mathbf{x} + \boldsymbol{\varepsilon}_{1i}(k) \quad (2.4.4)$$

et pour les patients avec le traitement 2, on a

$$\mathbf{Y}_{2i}(k) = \beta_{02}\mathbf{1} + \beta_2\mathbf{x} + \boldsymbol{\varepsilon}_{2i}(k). \quad (2.4.5)$$

Nous nous trouvons donc dans le cas d'un modèle linéaire de courbes de croissance que l'on peut écrire de la façon suivante

$$\mathbf{Y}_{hi}(k) = \beta_{0h}\mathbf{1} + \beta_h\mathbf{x} + \boldsymbol{\varepsilon}_{hi}(k), \quad (2.4.6)$$

où pour $i = 1, \dots, N_k$; $h = 1, 2$, $k = 1, \dots, K$, on a

$\mathbf{Y}_{hi}(k) = (y_{hi1}(k), \dots, y_{hir}(k))'$, $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_r)'$ représente les temps de mesures, β_{0h} et β_h sont les effets fixes inconnus des traitements et $\boldsymbol{\varepsilon}_{hi}(k) = (\varepsilon_{hi1}(k), \varepsilon_{hi2}(k), \dots, \varepsilon_{hir}(k))'$ sont les erreurs de mesures indépendantes de distribution multivariée continue mais inconnue de matrice de variances covariances définie positive.

Remarque 2.4.4.1

Le modèle (2.4.6) n'oblige nullement de suivre une structure particulière pour le recrutement des sujets: l'expérimentateur a le libre choix du nombre n_{hk} de sujets qu'il affecte à chaque traitement à la k – ième analyse intermédiaire, mais le nombre de mesures reste fixé à r . Le modèle (2.4.6) est un modèle flexible, il inclut à la fois les données longitudinales et les effets des traitements β_{0h} et β_h . Mais quelques précautions devraient être prises en utilisant ce modèle parce qu'il peut ne pas être approprié lorsque la période d'observations du sujet est trop longue, voir e.g. Diggle, Liang et Zeger (1994).

2.4.4.2 Procédure du test des hypothèses

Soient $Y_1(k), \dots, Y_{N_k}(k)$ des vecteurs aléatoires indépendants provenant du modèle (2.4.6). Nous voulons comparer les taux de croissance de deux traitements en testant les hypothèses

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 \text{ contre } H_1: \beta_1 \neq \beta_2. \quad (2.4.7)$$

Etant donné la nature non-paramétrique et séquentielle du problème, il est approprié d'utiliser une procédure séquentielle groupée basée sur la statistique de Wilcoxon somme des rangs utilisant les rangs des estimateurs de β_h , $h = 1, 2$.

Définissons $\hat{\beta}_{hi}(k)$ ($h = 1, 2; k = 1, 2, \dots, K$) comme étant l'estimateur de β_h obtenu par la méthode des moindres carrés ordinaires en utilisant toutes les données du patient i affecté au traitement h , c-à-d, $Y_{hi}(k)$, $i = 1, 2, \dots, N_k$, ainsi

$$\hat{\beta}_{hi}(k) = \frac{\sum_{j=1}^r x_j y_{ijh}(k) - r \bar{x} \bar{y}_{hi}(k)}{\sum_{j=1}^r x_j^2 - r \bar{x}^2}, \quad (2.4.8)$$

où $\bar{x} = (1/r) \sum_{j=1}^r x_j$ et $\bar{y}_{hi}(k) = (1/r) \sum_{j=1}^r y_{hij}(k)$ sont les moyennes des composantes de \mathbf{x} et $Y_{hi}(k)$, respectivement.

Remarque 2.4.4.2 Sous le modèle (2.4.6), $\hat{\beta}_i(k)$, $1 \leq i \leq N_k$, sont indépendants et distribués suivant une fonction de distribution $F(z - \beta_2 - c_i \delta)$ où $\delta = \beta_1 - \beta_2$, et $c_i = 1$ pour $1 \leq i \leq n_{1k}$ et $c_i = 0$ sinon; voir Lee et DeMets (1992, page 138).

Remarque 2.4.4.3 Observons que les $\hat{\beta}_i(k)$ sont i.i.d sous $H_0: \beta_1 = \beta_2$. Cependant, ce dernier résultat n'est plus vrai lorsque les temps de mesures \mathbf{x} diffèrent parmi les patients puisque les $\hat{\beta}_i(k)$ auront des variances différentes.

Le test que nous allons utiliser consiste à classer dans l'ordre croissant l'ensemble des N_k estimateurs. Ensuite, à chaque estimateur on attribue un rang correspondant à son numéro d'ordre, compris entre 1 et N_k . Sans perte de généralité, nous réarrangeons les $\hat{\beta}_i(k)$ de façon que les premiers n_{1k} correspondent au traitement 1 tandis que les derniers n_{2k} correspondent au traitement 2. Soit $R_i(k)$ le rang de $\hat{\beta}_i(k)$ parmi, $\hat{\beta}_1(k), \dots, \hat{\beta}_{N_k}(k)$. La statistique linéaire de rang qui a pour fonctions scores $a_k(i) = \frac{i}{N_k+1} - \frac{1}{2}$, $i = 1, \dots, N_k$, s'écrit $\sum_{i=1}^{N_k} c_i \left(\frac{R_i(k)}{N_k+1} - \frac{1}{2} \right)$, où c_i est égale à 1 si le sujet i est assigné au traitement 1 et 0 sinon.

Lorsque n_{1k} et n_{2k} sont indépendants des données, c-à-d, de $Y_{hi}(k)$, Lee et DeMets (1992) ont proposé la statistique de Wilcoxon somme des rangs pour tester séquentiellement les hypothèses (2.4.7), cette statistique basée sur les données du k -ème groupe est définie par

$$L_k = \frac{1}{\sqrt{N_k}} \sum_{i=1}^{N_k} c_i \left(\frac{R_i(k)}{N_k+1} - \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{\sqrt{N_k}} \sum_{i=1}^{n_{1k}} \left(\frac{R_i(k)}{N_k+1} - \frac{1}{2} \right). \quad (2.4.9)$$

Théorème 2.4.4.1 Soit $p_k = n_{1k}/N_k$ et supposons que $\lim_{N_k \rightarrow +\infty} p_k = p$, pour tout $k \geq 1$. Alors lorsque H_0 est vraie, sous des conditions de régularité sur F et p_k le vecteur $(L_1, \dots, L_k)'$ est asymptotiquement normal multivarié de moyenne $\mathbf{0}$ et de matrice de

covariances $p(1-p)\tilde{\Sigma}_k$, lorsque $N_k \rightarrow +\infty$, où $\tilde{\Sigma}_k = (\tilde{\sigma}_{jl})_{j,l}$ est telle que $\tilde{\sigma}_{jj} = 1/12$ et

$$\tilde{\sigma}_{jl} = \frac{1}{\sqrt{N_j N_l}} \sum_{i=1}^{N_j} \left(\frac{R_i(j)}{N_j + 1} - \frac{1}{2} \right) \left(\frac{R_i(l)}{N_l + 1} - \frac{1}{2} \right), 1 \leq j < l \leq k.$$

Preuve : voir Lee et DeMets (1992).

Les valeurs critiques sont calculées comme suit: l'hypothèse nulle est rejetée si $|L_k| > b_k$, où b_k est la valeur critique appropriée. On désigne par $C(k)$ l'événement de ne pas rejeter H_0 lors des $(k-1)$ premières analyses et de rejeter H_0 lors du k -ième test, c'est-à-dire $C(k) = \bigcap_{j=1}^{k-1} \{|L_j| \leq b_j\} \cap \{|L_k| > b_k\}$.

Soit α_k le niveau de signification intermédiaire à l'étape k , c'est-à-dire, $\alpha_k = Pr_{H_0}\{C(k)\}$. En observant que les $C(k)$ sont disjoints, nous avons au temps t_k correspondant au k -ième test intermédiaire

$$\alpha(t_k) = Pr_{H_0}\{\bigcup_{l=1}^k C(l)\} = \sum_{l=1}^k Pr_{H_0}\{C(l)\} = \sum_{j=1}^k \alpha_j.$$

Naturellement, α_k dépend du choix de la fonction de l'erreur dépesée de Lan et DeMets (1983) ou peuvent être pré-spécifiés (cf. Slud et Wei 1982).

La recherche des valeurs critiques c_k , $k = 1, \dots, K$, garantissant un seuil global α revient à fixer α_k tels que $\sum_{k=1}^K \alpha_k = \alpha$ et à résoudre successivement pour $k = 1, \dots, K$ les équations

$$\alpha_k = \int_{-b_1}^{+b_1} \dots \int_{-b_{k-1}}^{+b_{k-1}} \left[\int_{-\infty}^{-b_k} + \int_{+b_k}^{+\infty} \Phi_k(s_1, \dots, s_k, 0, \tilde{\Sigma}_k) ds_1 \dots ds_k \right], \quad (2.4.10)$$

où $\tilde{\Sigma}_k$ est la matrice de covariances de toutes les statistiques L_k , $k = 1, \dots, K$, et

$\Phi_k(s_1, \dots, s_k, 0, \tilde{\Sigma}_k) = \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \right)^{k/2} |\tilde{\Sigma}_k|^{-1/2} \exp\left(-\frac{1}{2} s' \tilde{\Sigma}_k^{-1} s\right)$ est la densité de la loi normale multivariée $\mathcal{N}(0, \tilde{\Sigma}_k)$.

En principe l'intégrale (2.4.10) peut être évaluée en utilisant des algorithmes d'intégration numérique. Scherwish (1984) donne la sousroutine MULNOR pour évaluer des probabilités normales multivariées, et l'algorithme de Lohr (1992), qui est habituellement plus rapide que MULNOR pour des intégrales d'ordre élevé, mais un peu plus lent dans le cas de petites dimensions.

La procédure est définie comme suit: à la k -ième, $1 \leq k \leq K$, analyse intermédiaire, si $|L_k| > b_k$ nous arrêtons l'échantillonnage et rejetons $H_0: \beta_1 = \beta_2$, sinon nous continuons l'échantillonnage jusqu'au prochain test intermédiaire lorsque $k < K$. D'autre part, si $|L_k| \leq b_k$, pour tout $1 \leq k \leq K$, alors nous arrêtons l'échantillonnage et acceptons H_0 .

Exemple 2.4.4.1

La procédure est illustrée par un ensemble de données réelles d'un essai clinique sur l'efficacité d'un médicament antiépileptique (Progabide). Dans cet essai, conduit par Leppik et autres (1987), 59 patients épileptiques sont aléatoirement assignés à Progabide (31 patients) ou au placebo (28 patients). Alors à quatre visites successives le nombre de crises ayant lieu

dans les deux semaines précédentes furent enregistrées pour chaque patient. L'objectif de l'essai était d'inférer si Progabide réduit significativement le nombre de crises. Les données furent prises de l'ouvrage de Davis (2002) et il est accessible sur le site web: www.springer.com/Supplements/0387953701/Supplementary-Files/Datasets.htm.

Supposons que les données suivent le modèle (2.4.6), nous voulons tester séquentiellement les hypothèses $H_0: \beta_1 = \beta_2$ contre $H_1: \beta_1 \neq \beta_2$ en utilisant un plan d'expérience comprenant trois groupes de tailles $N_1 = 10, N_2 = 28$ et $N_3 = 46$, respectivement, avec quatre mesures par patient à des temps 2, 4, 6, 8 semaines. En utilisant la fonction de l'erreur dépensée de Pocock (1977) avec un niveau de test $\alpha = 0.05$ et le temps indicateur égale au pourcentage d'observations collectées, nous obtenons les valeurs critiques intermédiaires $b_1 = 0.66385, b_2 = 0.63980$ et $b_3 = 0.63354$. A chaque étape, nous utilisons l'allocation qui affecte la moitié des observations à chaque traitement.

A l'étape $k = 1$, nous sélectionnons $N_1 p_1 = 5$ pour chaque traitement et calculons leurs estimateurs des moindres (LSE) de β_h . Ces estimateurs, $\hat{\beta}_{hi}(1)$ sont: 0.70, 0.50, 0.05, 0.25, -0.35 pour le groupe traitement et -0.30, -0.10, 0.25, 0.15, 1.65 pour le groupe placebo. Les rangs résultants de $\hat{\beta}_i(1)$ pour le groupe traitement sont: 9.0, 8.0, 5.0, 6.5, 1.0. Ainsi $L_1 = 0.11499$. Puisque $|L_1| < 0.66385 = b_1$, nous passons à l'étape suivante.

A l'étape $k = 2$, nous procédons à échantillonner le prochain groupe de 28 patients nous sélectionnons $N_2 p_2 = 14$ patients pour Progabide et 14 patients pour le placebo. Les estimateurs LSE de β_h sont 0.70, 0.50, 0.05, 0.25, -0.35, 0.25, 0.80, 0.00, -0.10, -0.60, 0.65, 0.30, -0.10, 0.50 pour le groupe traitement et -0.30, -0.10, 0.25, 0.15, 1.65, 0.60, -0.80, -4.05, 0.00, -2.45, -0.90, -1.10, -0.20, 1.20 pour le groupe placebo. Les rangs pour le groupe traitement sont: 25.0, 21.5, 16.0, 18.0, 7.0, 18.0, 26.0, 14.0, 12.0, 6.0, 24.0, 20.0, 12.0, 21.5. Le test statistique est $L_2 = 0.50178$. Puisque $|L_2| < 0.63980 = b_2$, l'échantillonnage continue.

A l'étape $k = 3$, nous échantillonons le troisième groupe de 46 patients. Nous prenons $N_3 p_3 = 23$ patients pour le groupe traitement et 23 patients pour le groupe placebo. Les estimateurs LSE de β_h sont: 0.70, 0.50, 0.05, 0.25, -0.35, 0.25, 0.80, 0.00, -0.10, -0.60, 0.65, 0.30, -0.10, 0.50, -1.15, 0.40, 1.85, -0.35, -0.20, 0.35, 5.50, 0.05, 0.20 pour le groupe traitement et -0.30, -0.10, 0.25, -0.15, 1.65, .60, -0.80, -4.05, 0.00, -2.45, -0.90, -1.10 - 0.20, 1.20, -1.75, -0.90, 0.60, -1.25, 0.15, 0.90, 0.10, 0.10, 0.45 pour le groupe placebo. Les rangs pour le groupe traitement sont: 40.0, 35.5, 22.5, 29.0, 11.5, 29.0, 41.0, 20.5, 18.0, 10.0, 39.0, 31.0, 18.0, 35.5, 5.0, 33.0, 45.0, 11.5, 14.5, 32.0, 46.0, 22.5, 27.0. Ainsi, $L_3 = 0.47997$. Puisque $|L_3| < 0.63354 = b_3$, nous acceptons l'hypothèse nulle H_0 .

2.5 Logiciels et applications

L'utilisation des méthodes séquentielles a été simplifiée par l'existence de plusieurs logiciels permettant à la fois la planification, le suivi et l'analyse des essais cliniques comparatifs comme: PEST (2000) pour les procédures des purement séquentielle et East (2000) pour les procédures séquentielles groupées. Ces logiciels permettent, dès la phase de planification d'évaluer l'intérêt et la faisabilité de la mise en place de ces méthodes séquentielles en donnant le nombre moyen de sujets nécessaire pour conclure sous différentes hypothèses en

fonction du type de règle d'arrêt choisie et des différents paramètres de l'essai. Ceux-ci offrent ensuite la possibilité, lors de la phase de recrutement, de réaliser rapidement les analyses intermédiaires à partir des données concernant le critère de jugement principal et le traitement alloué, tout en protégeant l'erreur de première espèce α . De plus, en cas de franchissement d'une règle d'arrêt, ils fournissent des estimations non biaisées de l'effet du traitement et de la précision de son évaluation en tenant compte de la nature séquentielle des analyses effectuées.

Avec l'aide de ces logiciels, ces procédures ont été utilisées fréquemment durant les dix dernières années dans plusieurs domaines thérapeutiques tels que la cardiologie, l'infectiologie, la cancérologie ou la pédiatrie.

Les investigateurs peuvent ainsi utiliser les avantages de ces approches qui leur permettent d'identifier des essais futiles et de les arrêter et d'identifier des thérapies efficaces rapidement.

Peace (1992) présente un volume entier d'applications pré-cliniques et cliniques des procédures séquentielles au développement et à la recherche de drogues. De plus, des manuscrits individuels reportant des tests cliniques qui ont été conçus et analysés de manière séquentielle sont en train d'apparaître en grand nombre. Les domaines d'applications incluent des analyses contre le cancer, contre les virus, les maladies cardiovasculaires, dégénérative et gastro-intestinales parmi beaucoup d'autres.

Chapitre III

Procédures non paramétriques séquentielles groupées pour comparer les taux de croissance de traitements

Lee et DeMets (1992) ont proposé (voir 2.4.4) une procédure flexible qui utilise un test non paramétrique séquentiel groupé pour comparer les taux de croissance de deux traitements. Leur méthode assigne des nombres pré-spécifiés de patients à chaque traitement, ce qui ne réduit pas l'allocation des patients au traitement inférieur. Dans ce chapitre, nous introduisons une méthode séquentielle de groupes encore plus flexible basée sur la statistique de Wilcoxon somme des rangs ajustée avec des règles d'allocations dépendant des données. Nous proposons deux procédures asymptotiquement efficaces qui mettent fin à l'essai et rejettent $H_0: \beta_1 = \beta_2$ au premier test intermédiaire significatif et assignent les patients aux traitements selon des règles d'allocations dépendant des données, qui réduisent les allocations au traitement inférieur. Quelques règles d'allocations standards sont présentées en section 3.1, incluant une procédure séquentielle groupée. Les procédures proposées sont présentées en sections 3.2 et 3.3, respectivement. En section 3.4, l'implémentation des procédures est illustrée par un exemple réel.

3.1 Règles d'allocations séquentielles

Les règles d'allocation séquentielles se présentent fréquemment dans plusieurs domaines des statistiques, le contrôle adaptatif, le marketing, et en économie. Le premier exemple fut introduit par Robbins (1952), et depuis, plusieurs variantes ont été ensuite étudiées de manière étendue (voir, Berry et Fristedt (1985), Wang, Kulkarni et Poor (2005a, 2005b)). Dans les essais cliniques, nous utilisons une règle d'allocation pour allouer l'entrée des patients entre les traitements. Mais il y a souvent deux objectifs simultanés

- détecter le meilleur traitement le plus tôt possible, et
- réduire le nombre de patients assignés au traitement inférieur (ITN).

Les règles d'allocations séquentielles peuvent avoir d'autres objectifs

- réduire le biais de l'expérimentateur (voir Wei, 1978),
- obtenir des intervalles de confiance de largeur fixée (Eisel, 1994), ou
- viser une bonne randomisation entre les différentes strates (Zoubeidi, 1994).

3.1.1 Procédure d'Anscombe

Une règle simple fut proposée par Anscombe (1963).

Règle 3.1.1 Supposons que l'expérience clinique concerne N patients et deux traitements.

1. A la première étape, n patients sont assignés à chaque traitement et nous identifions le meilleur traitement, ou ce qui pourrait être le meilleur;
 2. ensuite, les $N - 2n$ patients restants sont assignés au traitement supposé le meilleur.
- Des procédures de tests séquentiels avec des règles d'allocations dépendant des données furent proposées par Robbins et Siegmund (1974), Siegmund (1985) et Louis (1975).

3.1.2 Procédure de Robbins et Siegmund

Soient $X_1, X_2, \dots, X_m, \dots$ et $Y_1, Y_2, \dots, Y_n, \dots$ des variables aléatoires indépendantes et distribuées normalement de moyennes inconnues $E(X_i) = \mu_1$ et $E(Y_j) = \mu_2$, pour tout $i, j = 1, 2, \dots$, et de variance 1. La procédure de Robbins et Siegmund (1974) est basée sur le test séquentiel du rapport des probabilités, SPRT, pour tester les hypothèses $H_0: \delta = -\delta^*$ contre $H_1: \delta = \delta^*$, où $\delta = \mu_2 - \mu_1$. L'échantillonnage s'arrête selon la paire de temps d'arrêt $(M, N) = \inf\{(m, n) \geq (1, 1) \text{ tel que } Z_{m,n} \notin (B, A)\}$, où les frontières du test A et B sont telles que $0 < B < 1 < A$ et

$$Z_{m,n} = \exp\left\{2\delta^* \frac{mn}{m+n} (\bar{Y} - \bar{X})\right\}, \quad (3.1.1)$$

où $\bar{X} = (1/m) \sum_{i=1}^m X_i$ et $\bar{Y} = (1/n) \sum_{i=1}^n Y_i$. On rejette H_0 lorsque $Z_{m,n} \geq A$ et on l'accepte lorsque $Z_{m,n} \leq B$. Pour $\delta \neq 0$, les erreurs de probabilité du type 1 et du type 2 sont majorées par

$$P_\delta(\text{rejeter } H_1) = P_\delta(\text{rejeter } H_0) \leq \left(1 + \exp\left(-\frac{\delta \ln B}{\delta^*}\right)\right)^{-1}. \quad (3.1.2)$$

L'inégalité (3.1.2) peut être remplacée par une égalité lorsque on néglige les sauts de $Z_{M,N}$ sur les frontières A ou B . Puisque (3.1.2) est indépendante de (M, N) , il s'ensuit que le choix de toute règle d'allocation n'affecte pas la fonction puissance.

La règle d'allocation de Robbins et Siegmund (1974) est plutôt intuitive car elle ne minimise aucune fonction de coût, elle est définie comme suit:

Règle 3.1.2 de Robbins et Siegmund (1974)

1. choisir $c \geq b$,
2. ayant observé x_1, \dots, x_m et y_1, \dots, y_n , assigner un nouveau patient au traitement 1 (sinon au traitement 2) si

$$\frac{1}{c} \frac{mn}{m+n} (\bar{y} - \bar{x}) < \frac{n-m}{m+n}.$$

Quelques fonctions de coût ont été introduites plus tard par Siegmund (1985)

- un coût $g(\delta)$ pour l'allocation au traitement 1, et
- un coût $h(\delta)$ pour l'allocation au traitement 2,

où

$$g(\delta) = h(-\delta) = \begin{cases} 1 + \frac{d}{\sqrt{2}} \delta & \text{si } \delta \geq 0 \\ 1 & \text{si } \delta < 0, \end{cases} \quad (3.1.3)$$

d est une constante qui permet d'ajuster le coût. Le coût moyen est alors

$$g(\delta)E_\delta(M) + g(-\delta)E_\delta(N). \quad (3.1.4)$$

Il est vu en (3.1.2) que la puissance et l'erreur du type sont essentiellement invariantes par le choix de la règle d'allocation. Ainsi la minimisation du coût se réduit à la minimisation de (3.1.4).

Règle 3.1.3 de Siegmund (1985)

1. choisir g et h , c-à-d, d dans (3.1.3),
2. ayant observé x_1, \dots, x_m et y_1, \dots, y_n , assigner un nouveau patient au traitement 1, (sinon au traitement 2), si

$$\frac{m}{n} < \sqrt{\frac{h(\bar{y}_n - \bar{x}_m)}{g(\bar{y}_n - \bar{x}_m)}}.$$

Avec quelques simulations, Siegmund (1985) montre les mérites de cette règle d'allocation, mais les résultats sont très sensibles au choix de d en (3.1.3).

3.1.3 Procédure de Louis

Dans le même contexte que Robbins et Siegmund (1974). Louis (1975), dans sa procédure après avoir observé x_1, \dots, x_m et y_1, \dots, y_n , définit le temps d'arrêt de l'expérience par

$$(M, N) = \inf \left\{ (m, n) \geq (1, 1) : Z_{m,n} \notin \left(\frac{1}{A}, A \right) \right\},$$

où $1 < A$ et $Z_{m,n}$ est donné par (3.1.1).

Il introduit deux fonctions de coût $g(\delta)$ et $h(\delta)$ définies par

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

où $\gamma > 1$. Sa règle d'allocation minimise le coût moyen

$$E_\delta(M + N) + (\gamma - 1)E_\delta(M1_{\{\delta > 0\}} + N1_{\{\delta < 0\}}). \quad (3.1.5)$$

Règle 3.1.4 de Louis (1975)

Chaque nouveau patient est assigné au traitement 1 si $\frac{m}{m+n} < q_\gamma(Z_{m,n})$, au traitement 1 avec probabilité $q_\gamma(Z_{m,n})$ si $\frac{m}{m+n} = q_\gamma(Z_{m,n})$, (traitement 2 autrement) et traitement 2 si $\frac{m}{m+n} >$

$q_\gamma(Z_{m,n})$, où $Z_{m,n}$ est donné par (3.1.1) et $q_\gamma(Z_{m,n}) = \frac{\sqrt{\gamma Z_{m,n} + 1}}{\sqrt{\gamma Z_{m,n} + 1} + \sqrt{Z_{m,n} + \gamma}}$.

3.1.4 Commentaire

Chèvre (1992) compare les règles d'allocations proposées par Robbins et Siegmund (1974), Louis (1975) et Zoubeidi (1989). Pour un même risque d'erreur alpha, il remarque qu'aucune de ces règles est uniformément la meilleure. Cependant, la règle proposée par Robbins et Siegmund (1974), qui est la plus intuitive offre souvent de meilleurs résultats et pourtant, elle ne satisfait aucun critère d'optimalité précis, contrairement à celle de Zoubeidi (1989) et Louis (1975). Ceci signifie que le coût d'échantillonnage n'est pas d'une importance primordiale parce qu'il est difficilement quantifiable du fait qu'il est éthique. Une procédure qui est optimale pour une fonction de coût donnée peut ne pas l'être pour un autre coût.

3.1.5 Données groupées

Cerutti et Zoubeidi (2003) ont développé une méthode pour un modèle linéaire à effets mixtes avec des erreurs distribuées normalement. Lorsque la règle d'allocation est introduite, la statistique $S(k)$ définie en (2.4.3) devient $\bar{S}(k) = \hat{\beta}_1(k) - \hat{\beta}_2(k)$. Soit

$\bar{S}^*(k) = [var(\bar{S}(k)|\mathcal{F}_{k-1})]^{-\frac{1}{2}} [\bar{S}(k) - E(\bar{S}(k)|\mathcal{F}_{k-1})]$. Cerutti et Zoubeidi (2003) montrent que sous $H_0: \beta_1 = \beta_2$ le vecteur $(\bar{S}^*(1), \dots, \bar{S}^*(k))$ est distribué normalement $\mathcal{N}_k(0, I)$. Leur règle minimise le risque suivant:

$$\mathcal{R}(\mathcal{A}) = E\left(\sum_{j=1}^{r(\mathcal{A})} r_k(\mathcal{A})\right),$$

où $r_k(\mathcal{A}) = d(\delta)[a^2(k) - a^1(k-1)] + d(-\delta)[a^1(k) - a^2(k-1)]$ et $a^h(k)$ est le nombre de patients affectés au traitement h , $h = 1, 2$ au k -ième test, et $d(\delta)$ est le coût d'allouer un patient au traitement 2.

Règle 3.1.5 de Cerutti et Zoubeidi (2003)

1- Choisir la fonction de l'erreur dépensée $\alpha(\cdot)$, l'erreur de type 1 α , m_0 et m ;

2- à l'étape k , arrêter l'essai et décider

- H_1 si $|\bar{S}^*(k)| > z_k$, ou
- H_0 si $\alpha(k) = \alpha$ et $|\bar{S}^*(k)| \leq z_k$.

3- Autrement, assigner $2mp(k+1)$ nouveaux patients au traitement 1 et $2m[1-p(k+1)]$ au traitement 2.

Pour la définition de $p(k)$, consulter Cerutti et Zoubeidi (thèse de doctorat, 2003, p. 132)

Dans le contexte non paramétrique, Rosenberger (1995), Bandyopadhyay et Biswas (1999), et Bandyopadhyay et Biswas (2000) proposèrent des procédures basées sur les modèles d'urne. Une liste assez complète à ce sujet est dans le chapitre écrit par A. Basu, et J. K. Ghosh dans l'ouvrage de Ghosh et Sen (1991).

3.2 Procédure séquentielle groupée proposée No1

Considérons un plan expérimental séquentiel groupé où les patients sont alloués à l'un des deux traitements, alors plusieurs mesures sont prises sur chacun d'eux sur une période de temps. Soit M_k le nombre de patients qui sont entrés dans l'essai entre la $(k - 1)$ - ème et la k - ème analyse intermédiaires, et soit $N_k = \sum_{j=1}^k M_j$ le nombre total de patients dans l'essai avant la k - ème analyse intermédiaire, c-à-d, $N_1 < N_2 < \dots < N_K \equiv N$, où K est le dernier test intermédiaire, et N le nombre maximum de sujets permis dans l'expérience. Rappelons que n_{1k} et n_{2k} désignent les nombres de sujets qui furent assignés aux traitements 1 et 2, respectivement, c-à-d, $n_{1k} + n_{2k} = N_k$. De plus, soit $\mathbf{y}_{hi}(k)$ le vecteur des r mesures prises sur le i - ème patient à la k - ème analyse intermédiaire, assigné au traitement h . Supposons que les $\mathbf{y}_{hi}(k)$ sont des vecteurs aléatoires indépendants distribués selon le modèle (2.4.6), c-à-d,

$$\mathbf{y}_{hi}(k) = \gamma_h \mathbf{1} + \beta_h \mathbf{x} + \boldsymbol{\varepsilon}_{hi}(k), \quad i = 1, \dots, n_{hk}, \quad h = 1, 2. \quad (3.2.1)$$

Soit $\hat{\beta}_{hi}(k)$ l'estimateur des moindres carrées de β_h basé sur $\mathbf{y}_{hi}(k)$ et soit $R_i(k)$ le rang de $\hat{\beta}_i(k)$ parmi $\hat{\beta}_1(k), \dots, \hat{\beta}_{N_k}(k)$.

Nous généralisons la statistique (2.4.9) au plan expérimental où n_{1k} et n_{2k} dépendent des données collectées des $k - 1$ premiers groupes de sujets, c-à-d,

$$\prod_{k-1} = \{\mathbf{y}_{hi}(j) : 1 \leq i \leq N_j \text{ et } 1 \leq j \leq k - 1\}. \quad (3.2.2)$$

Alors, nous ajustons cette statistique généralisée avec une règle d'allocation dépendant des données asymptotiquement efficace pour allouer les sujets aux traitements. Soit \mathcal{F}_{k-1} la sigma-algèbre générée par \prod_{k-1} (\mathcal{F}_0 est la sigma-algèbre triviale) et $\mathcal{F}_{k-1} \subset \mathcal{F}_k$. Lorsque n_{1k} dépend de \prod_{k-1} , $p_k = n_{1k}/N_k$ est une variable aléatoire \mathcal{F}_{k-1} mesurable.

Définition 3.2.1 La séquence stochastique $\mathcal{A} = (p_k)_{k \geq 1}$ est appelée règle d'allocation dépendant des données.

Lorsque l'essai démarre p_1 ne dépend pas de $\mathbf{y}_{hi}(l)$ et en l'absence de toute information à priori au sujet des traitements, elle peut être établie, sans perte de généralité, à $p_1 = 1/2$.

Si p_k dépend des données des $k - 1$ groupes précédents, nous définissons la statistique du test par

$$d_k = \frac{1}{\sqrt{p_k(1-p_k)}} \sum_{i=1}^{n_{1k}} \left(\frac{R_i(k)}{N_k+1} - \frac{1}{2} \right), \quad k = 1, \dots, K, \quad (3.2.3)$$

où $R_i(k)$ est le rang de $\hat{\beta}_i(k)$ parmi $\hat{\beta}_1(k), \dots, \hat{\beta}_{N_k}(k)$, $\xi \leq p_k \leq 1 - \xi$, et ξ est une constante telle que $0 < \xi < 1/2$. Cette restriction sur p_k est imposée pour retrouver la condition de la normalité asymptotique des statistiques linéaires de rang (voir Lee et DeMets 1992, théorème 1).

Dans ce qui suit nous allons restreindre le plan expérimental aux règles d'allocations non-singulières que l'on définit par

Définition 3.2.2 $\mathcal{C} = \{\mathcal{A}: \xi \leq p_j(\mathcal{A}) \leq 1 - \xi\}$ est l'ensemble des règles d'allocations satisfaisant:

- à chaque étape k , $k = 1, \dots, K$, la proportion cumulative de patients assignés à chaque traitement depuis le début de l'expérience est au moins ξ , une valeur fixée $0 < \xi < 0.5$, établie avant que l'essai commence.

De plus nous ferons les suppositions suivantes.

Suppositions 3.2.1 Nous supposons que l'essai est tel que

- un groupe pilote de patients relativement petit sont assignés à chaque traitement;
- aux étapes suivantes, des groupes relativement grands de patients de tailles équivalentes entrent dans l'essai, dont $n_{1k} = M_k p_k$ sont assignés au traitement 1 et $n_{2k} = M_k(1 - p_k)$ au traitement 2. Nous posons $M_k = a_k M$ avec $a_k \rightarrow 1$ pour $k \geq 2$ et $a_1 \rightarrow 0$ quand $M \rightarrow +\infty$.

Définition 3.2.3 Lorsque nous utilisons une règle d'allocation la variable aléatoire $\tau = \tau(\mathcal{A})$ représente le temps d'arrêt de la procédure, c-à-d, l'indice du test intermédiaire auquel le test s'arrête. Ainsi $\tau \in \{1, \dots, K\}$, et K est le dernier test intermédiaire.

La règle d'allocation que nous présenterons a les caractéristiques suivantes:

- elle dépend essentiellement des paramètres d'intérêt, c-à-d, la différence des pentes, plutôt que les pentes elles-mêmes,
- l'erreur de type 1 est contrôlée,
- la performance devrait être optimale ou essentiellement optimale pour une fonction de coût donné.

Nous montrons dans ce qui suit que les niveaux de signification ne sont pas affectés en introduisant une règle d'allocation.

Théorème 3.2.1 Supposons que la distribution, F des $\hat{\beta}_i(k)$ satisfait les conditions de régularité de Puri et Sen (1985) pour les statistiques linéaires de rang établies dans le théorème de Lee et DeMets (1992). Sous $H_0: \beta_1 = \beta_2$, le vecteur aléatoire $(d_1, \dots, d_K)'$ a une distribution asymptotiquement normale de moyenne $\mathbf{0}$ et une matrice de covariances $\Sigma_K = (\sigma_{jl})_{jl}$ quand M augmente à l'infini, où $\sigma_{jj} = 1/12$, $\sigma_{1l} = 0$ pour $2 \leq l \leq K$, et $\sigma_{jl} = \frac{1}{\sqrt{N_j N_l}} \sum_{i=1}^{N_j} \left(\frac{R_i(j)}{N_{j+1}} - \frac{1}{2} \right) \left(\frac{R_i(l)}{N_{l+1}} - \frac{1}{2} \right)$, $2 \leq j < l \leq K$.

Preuve : Dans toute cette preuve, supposons que $H_0: \beta_1 = \beta_2$ et la mesure de probabilité de permutation. D'abord, supposons que p_k ne dépend pas des réponses $\mathbf{y}_{hi}(l)$. Lee, Reboussin et DeMets (1990, Théorème 3.1) montrent que $\mathbf{d}_K = (d_1, \dots, d_K)'$ est asymptotiquement $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \Gamma_K)$, où $\Gamma_K = (\gamma_{jl})_{1 \leq j, l \leq K}$ et

$$\gamma_{jl} = \frac{\sqrt{p_j(1-p_j)N_j}}{\sqrt{p_l(1-p_l)N_l(N_j-1)}} \sum_{i=1}^{N_j} \left(\frac{R_i(j)}{N_{j+1}} - \frac{1}{2} \right) \left(\frac{R_i(l)}{N_{l+1}} - \frac{1}{2} \right), \quad 1 \leq j \leq l \leq K. \quad (3.2.4)$$

Lorsque $M \rightarrow +\infty$ et $j \geq 2$, $p_j \rightarrow p$, $N_j/N \rightarrow 1$ et $N_1/N \rightarrow 0$; γ_{jl} est équivalent à

$$\sigma_{jl} = \frac{1}{\sqrt{N_j N_l}} \sum_{i=1}^{N_j} \left(\frac{R_i(j)}{N_{j+1}} - \frac{1}{2} \right) \left(\frac{R_i(l)}{N_{l+1}} - \frac{1}{2} \right), \quad 2 \leq j < l \leq K,$$

$\sigma_{1l} = 0$, pour $2 \leq l \leq K$, et $\sigma_{jj} = \frac{1}{N_j - 1} \sum_{i=1}^{N_j} \left(\frac{R_i(j)}{N_{j+1}} - \frac{1}{2} \right)^2 = \frac{N_j}{12(N_j - 1)} \approx \frac{1}{12}$. Observons que, sous H_0 , σ_{jl} est indépendant de p_k . Alors, \mathbf{d}_K est asymptotiquement $\mathcal{N}(0, \Sigma_K)$ et sa distribution est indépendante de p_k .

Lorsque p_k dépend de \prod_{k-1} , nous utilisons un raisonnement par récurrence pour prouver le résultat final. Par définition, p_1 ne dépend pas de $\mathbf{y}_{hi}(l)$, ainsi avec la première partie de cette preuve, d_1 est asymptotiquement $\mathcal{N}(0, \sigma_{11})$. Supposons maintenant que l'hypothèse de récurrence est vraie pour \mathbf{d}_k , nous montrons que \mathbf{d}_{k+1} est asymptotiquement $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \Sigma_{k+1})$. Soit $\Delta = (\sigma_{k+1,1}, \sigma_{k+2,2}, \dots, \sigma_{k+1,k})'$ et $\sigma = \sigma_{k+1,k+1}$, c'est-à-dire, $\Sigma_{k+1} = \begin{pmatrix} \Sigma_k & \Delta \\ \Delta' & \sigma \end{pmatrix}$.

La distribution asymptotique conditionnelle de d_{k+1} sachant \mathcal{F}_k est $\mathcal{N}(\Delta' \Sigma_k^{-1} \mathbf{d}_k, \sigma - \Delta' \Sigma_k^{-1} \Delta)$. La fonction caractéristique de \mathbf{d}_{k+1} en $\mathbf{t}_{k+1} = (t_1, \dots, t_{k+1})'$ est

$$\begin{aligned} \phi(\mathbf{t}_{k+1}) &= E[\exp\{i\mathbf{t}'_{k+1} \mathbf{d}_{k+1}\}] = E[E[\exp\{i\mathbf{t}'_{k+1} \mathbf{d}_{k+1}\} | \mathcal{F}_k]] \\ &= E[\exp\{i\mathbf{t}'_k \mathbf{d}_k\} E(\exp\{it_{k+1} d_{k+1} | \mathcal{F}_k\})] \\ &= E \left[\exp\{i\mathbf{t}'_k \mathbf{d}_k\} \exp \left\{ it_{k+1} \Delta' \Sigma_k^{-1} \mathbf{d}_k - \frac{1}{2} t_{k+1}^2 (\sigma - \Delta' \Sigma_k^{-1} \Delta) \right\} \right] \\ &= \exp \left\{ -\frac{1}{2} t_{k+1}^2 (\sigma t_{k+1}^2 - \Delta' \Sigma_k^{-1} \Delta) \right\} E[\exp\{i(t_{k+1} \Delta' \Sigma_k^{-1} + \mathbf{t}'_k) \mathbf{d}_k\}] \\ &= \exp \left\{ -\frac{1}{2} t_{k+1}^2 (\sigma - \Delta' \Sigma_k^{-1} \Delta) \right\} \exp \left\{ -\frac{1}{2} (t_{k+1} \Delta' \Sigma_k^{-1} + \mathbf{t}'_k) \Sigma_k (t_{k+1} \Delta' \Sigma_k^{-1} + \mathbf{t}'_k) \right\} \\ &= \exp \left\{ -\frac{1}{2} t_{k+1}^2 \sigma + \frac{1}{2} t_{k+1}^2 \Delta' \Sigma_k^{-1} \Delta - \frac{1}{2} t_{k+1}^2 \Delta' \Sigma_k^{-1} \Sigma_k \Sigma_k^{-1} \Delta - \frac{1}{2} t_{k+1} \Delta' \Sigma_k^{-1} \Sigma_k \mathbf{t}_k \right. \\ &\quad \left. - \frac{1}{2} t_{k+1} \mathbf{t}'_k \Sigma_k \Sigma_k^{-1} \Delta - \frac{1}{2} \mathbf{t}'_k \Sigma_k \mathbf{t}_k \right\} \\ &= \exp \left\{ -\frac{1}{2} t_{k+1}^2 \sigma - t_{k+1} \Delta' \mathbf{t}_k - \frac{1}{2} \mathbf{t}'_k \Sigma_k \mathbf{t}_k \right\} \\ &= \exp \left\{ -\frac{1}{2} \mathbf{t}'_{k+1} \Sigma_{k+1} \mathbf{t}_{k+1} \right\}, \end{aligned}$$

qui est la fonction caractéristique de $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \Sigma_{k+1})$. En vertu du théorème de l'unicité des fonctions caractéristiques, voir e.g. Dudewicz et Mishra (1988) page 261, le résultat est prouvé. ■

Une conséquence directe du théorème 3.2.1 est que les valeurs critiques de la procédure sont indépendantes de p_i , $i = 1, \dots, K$, et donc sont indépendantes de la règle d'allocation. Nous sommes capable d'utiliser les méthodes d'approximation de Pocock (1977) ou O'Brien et Fléming (1979), ou toute autre fonction de l'erreur dépensée.

3.2.1 Le problème d'allocation

Soit $\rho(\cdot)$ une fonction réelle positive continue et monotone. Supposons qu'il coûte $\rho(\delta)$ (resp. $\rho(-\delta)$) pour allouer un patient au traitement 1, (resp. au traitement 2). De plus, supposons sans perte de généralité, que ρ est une fonction croissante, faisant ainsi les valeurs larges de β_h une propriété désirable des traitements. Pour définir les coûts d'échantillonnages, nous considérons que lors de la comparaison des pentes β_1, β_2 ; il suffit de considérer les règles d'allocation qui dépendent de la différence des pentes plutôt que les valeurs des pentes. Ainsi, posons

$$\delta = \beta_1 - \beta_2. \quad (3.2.5)$$

Définition 3.2.4 Les coûts d'échantillonnages moyens de la procédure séquentielle groupée avec le test de Wilcoxon somme des rangs qui utilise une règle d'allocation $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$ sont donnés par

$$\mathcal{R}(\mathcal{A}) = E\left(\sum_{j=1}^{\tau(\mathcal{A})} M_j Q(j, \mathcal{A})\right), \quad (3.2.6)$$

où $Q(j, \mathcal{A}) = p_j(\mathcal{A})\rho(\delta) + [1 - p_j(\mathcal{A})]\rho(-\delta)$.

Nous énonçons deux lemmes utiles. Le premier indique que lorsqu'il y a une différence entre les deux traitements, le temps d'arrêt $\tau(\mathcal{A})$ est stochastiquement inférieur ou égal à 2 asymptotiquement, le second est une conséquence directe du premier.

Lemme 3.2.1 Pour $|\delta| > 0$ et pour tout $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$, $\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \leq 2\}} = 1$ en probabilité, où $1_{\{\cdot\}}$ est la fonction indicatrice de l'ensemble.

Preuve Soit $R_i(k) = \sum_{j=1}^{N_k} U_{ij}(k)$, où $U_{ij}(k) = 1_{\{\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)\}}$.

Pour $1 \leq i \leq n_{1k-1}$,

$$\begin{aligned} E[R_i(k)|\mathcal{F}_{k-1}] &= \sum_{j=1}^{N_k} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] \\ &= \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] + \sum_{j=n_{1k}+1}^{n_{1k}+n_{2k-1}} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] \\ &+ \sum_{j=n_{1k-1}+1}^{n_{1k}} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] + \sum_{j=n_{1k}+n_{2k-1}+1}^{N_k} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] \\ &= R_i(k-1) + (n_{1k} - n_{1k-1})F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) + (n_{2k} - n_{2k-1})F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_2) \\ &= R_i(k-1) + m_{1k}F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) + m_{2k}F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_2). \end{aligned}$$

Pour $n_{1k-1} + 1 \leq i \leq n_{1k}$,

$$\begin{aligned} E[R_i(k)|\mathcal{F}_{k-1}] &= \sum_{j=1}^{N_k} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] \\ &= \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] + \sum_{j=n_{1k}+1}^{n_{1k}+n_{2k-1}} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] \\ &\quad + \sum_{j=n_{1k-1}+1}^{n_{1k}} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] + \sum_{j=n_{1k}+n_{2k-1}+1}^{N_k} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}]. \end{aligned}$$

Le troisième terme du membre de droite

$$\sum_{j=n_{1k-1}+1}^{n_{1k}} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}] = 1 + \sum_{\substack{j=n_{1k-1}+1 \\ j \neq i}}^{n_{1k}} P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)|\mathcal{F}_{k-1}].$$

$$\begin{aligned} \text{Ainsi, } E[R_i(k)|\mathcal{F}_{k-1}] &= \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} [1 - F(\hat{\beta}_j(k) - \beta_1)] + \sum_{j=n_{1k}+1}^{n_{1k}+n_{2k-1}} [1 - F(\hat{\beta}_j(k) - \beta_1)] \\ &\quad + 1 + \frac{m_{1k}-1}{2} + m_{2k}v_k, \end{aligned}$$

où

$$v_k = P[\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)], \text{ pour } n_{1k-1} + 1 \leq i \leq n_{1k} \text{ et } n_{1k} + n_{2k-1} + 1 \leq j \leq N_k.$$

$$\begin{aligned} E[\sqrt{p_k(1-p_k)} d_k | \mathcal{F}_{k-1}] &= \frac{1}{\sqrt{N_k}} \sum_{i=1}^{n_{1k}} E \left[\frac{R_i(k)}{N_{k+1}} - \frac{1}{2} \middle| \mathcal{F}_{k-1} \right] \\ &= \frac{1}{\sqrt{N_k}} \sum_{i=1}^{n_{1k}} \frac{E(R_i(k)|\mathcal{F}_{k-1})}{N_{k+1}} - \frac{n_{1k}}{2\sqrt{N_k}} \\ &= \frac{1}{\sqrt{N_k}} \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \frac{E(R_i(k)|\mathcal{F}_{k-1})}{N_{k+1}} + \frac{1}{\sqrt{N_k}} \sum_{i=n_{1k-1}+1}^{n_{1k}} \frac{E(R_i(k)|\mathcal{F}_{k-1})}{N_{k+1}} - \frac{n_{1k}}{2\sqrt{N_k}} \\ &= \frac{1}{\sqrt{N_k}} \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \left\{ \frac{R_i(k-1)}{N_{k+1}} + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) + \frac{m_{2k}}{N_{k+1}} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_2) \right\} \\ &\quad + \frac{1}{\sqrt{N_k}} \left[\frac{m_{1k}}{N_{k+1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} [1 - F(\hat{\beta}_j(k) - \beta_1)] + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}} \sum_{j=n_{1k}+1}^{n_{1k}+n_{2k-1}} [1 - \right. \\ &\quad \left. - F(\hat{\beta}_j(k) - \beta_1)] + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}} + \frac{m_{1k}(m_{1k}-1)}{2(N_{k+1})} + \frac{m_{1k}m_{2k}v_k}{N_{k+1}} \right] - \frac{n_{1k}}{2\sqrt{N_k}} \\ &= \frac{1}{\sqrt{N_k}} \left[\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \left\{ \frac{R_i(k-1)}{N_{k+1}} + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) + \frac{m_{2k}}{N_{k+1}} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_2) \right\} \right. \\ &\quad \left. + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}} \sum_{j=1}^{N_{k-1}} (1 - F(\hat{\beta}_j(k) - \beta_1)) + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}} \right] + \frac{m_{1k}(m_{1k}+2m_{2k}v_k-1)}{2(N_{k+1})\sqrt{N_k}} - \frac{n_{1k}}{2\sqrt{N_k}}. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Posons } A_{k-1} &= \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \left\{ \frac{R_i(k-1)}{N_{k+1}} + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) + \frac{m_{2k}}{N_{k+1}} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_2) \right\} \\ &\quad + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}} \sum_{j=1}^{N_{k-1}} (1 - F(\hat{\beta}_j(k) - \beta_1)) + \frac{m_{1k}}{N_{k+1}}. \end{aligned}$$

On obtient alors

$$E[\sqrt{p_k(1-p_k)} d_k | \mathcal{F}_{k-1}] = \frac{A_{k-1}}{\sqrt{N_k}} + \frac{m_{1k}(m_{1k}+2m_{2k}v_k-1)}{2(N_{k+1})\sqrt{N_k}} - \frac{n_{1k}}{2\sqrt{N_k}}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{A_{k-1}}{\sqrt{N_k}} + \frac{m_{1k}(m_{1k}+2(n_{2k}-n_{2k-1})v_k-1)}{2(N_k+1)\sqrt{N_k}} - \frac{n_{1k-1}}{2\sqrt{N_k}} - \frac{m_{1k}(N_k+1)}{2(N_k+1)\sqrt{N_k}} \\
&= \frac{A_{k-1}}{\sqrt{N_k}} + \frac{m_{1k}(m_{1k}+2n_{2k}v_k-2n_{2k-1}v_k-1)}{2(N_k+1)\sqrt{N_k}} - \frac{n_{1k-1}}{2\sqrt{N_k}} \\
&\quad - \frac{m_{1k}(n_{1k-1}+m_{1k}+n_{2k}+1)}{2(N_k+1)\sqrt{N_k}} \\
&= \frac{A_{k-1}}{\sqrt{N_k}} - \frac{m_{1k}(n_{1k-1}+2-2n_{2k-1}v_k)}{2(N_k+1)\sqrt{N_k}} - \frac{n_{1k-1}}{2\sqrt{N_k}} - \frac{m_{1k}n_{2k}(2v_k-1)}{2(N_k+1)\sqrt{N_k}}. \quad (3.2.7)
\end{aligned}$$

Observons que, pour $k = 2$, les trois premiers termes du membre de droite de (3.2.7) sont bornés et convergent vers zéro lorsque $N_2 \rightarrow +\infty$. Ainsi, par le théorème de convergence dominé de Lebesgue, leur espérance converge vers zéro. Tandis que le quatrième terme a pour espérance, lorsque $k \geq 2$,

$$\begin{aligned}
E \left[\frac{m_{1k}n_{2k}(2v_k-1)}{2(N_k+1)\sqrt{N_k}} \right] &= \\
E \left[\frac{(p_k N_k - n_{1k-1})(1-p_k)N_k(2v_k-1)}{2(N_k+1)\sqrt{N_k}} \right] &\begin{cases} \geq \frac{(\xi N_k - n_{1k-1})(2v_k-1)\xi}{2(N_k+1)} \sqrt{N_k} \text{ lorsque } v > 0.5 \\ \leq \frac{(\xi N_k - n_{1k-1})(2v_k-1)\xi}{2(N_k+1)} \sqrt{N_k} \text{ lorsque } v < 0.5 \end{cases}
\end{aligned}$$

qui converge vers $+\infty$ lorsque $v > 0.5$ et $-\infty$ lorsque $v < 0.5$. Alors, en prenant l'espérance sur les membres de (3.2.7) nous concluons que $E[d_2]$ tend vers $+\infty$ lorsque $v > 0.5$ et vers $-\infty$ lorsque $v < 0.5$. De plus, d'après Puri et Sen (1985) (théorème 2.3.1, page 13), $Var[d_2]$ est asymptotiquement bornée quand N_2 tend vers l'infini.

Le test de Wilcoxon somme des rangs est sans biais dans le cas du modèle de location $F(z - \beta_2 - c_i \delta)$ (voir Lehmann 1975, théorème 2, page 67), qui implique que sa fonction puissance est non décroissante en $|\delta|$. Aussi, rappelons que, par le théorème (3.2.1), d_2 est $\mathcal{N}(0, 1/12)$ lorsque $\delta = 0$. Ainsi, pour $\delta > 0$,

$$\begin{aligned}
P_\delta[|d_2| \geq b_2] &= P_\delta \left[\frac{d_2 - E_\delta[d_2]}{\sqrt{Var_\delta[d_2]}} \geq \frac{b_2 - E_\delta[d_2]}{\sqrt{Var_\delta[d_2]}} \right] + P_\delta \left[\frac{d_2 - E_\delta[d_2]}{\sqrt{Var_\delta[d_2]}} \leq \frac{-b_2 - E_\delta[d_2]}{\sqrt{Var_\delta[d_2]}} \right] \\
&\geq P_0 \left[\sqrt{12}d_2 \geq \frac{b_2 - E_\delta[d_2]}{\sqrt{Var_\delta[d_2]}} \right] + P_0 \left[\sqrt{12}d_2 \leq \frac{-b_2 - E_\delta[d_2]}{\sqrt{Var_\delta[d_2]}} \right] \\
&= 1 - \Phi \left(\frac{b_2 - E_\delta[d_2]}{\sqrt{Var_\delta[d_2]}} \right) + \Phi \left(\frac{-b_2 - E_\delta[d_2]}{\sqrt{Var_\delta[d_2]}} \right) \rightarrow 1, \text{ quand } N_2 \rightarrow +\infty. \quad \blacksquare
\end{aligned}$$

Lemme 3.2.2 Pour tout $\delta: |\delta| > 0$ et pour tout $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$, $\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}) = \tau(\mathcal{A}_p)\}} = 1$ en probabilité, où \mathcal{A}_p est l'allocation 'pairwise', c-à-d, l'allocation qui affecte la moitié des observations à chaque traitement.

Preuve D'après le lemme 3.2.1, pour tout $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$ et pour $|\delta| > 0$, $\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \leq 2\}} = 1$ en probabilité, ainsi, $\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \leq 2\}} = \lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \leq 2\}}$.

Puisque l'égalité $1_{\{\tau(\mathcal{A}_p)=1\}} = 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p)=1\}}$ est vérifiée, car toutes les règles d'allocation sont 'pairwise' lorsque l'expérience démarre, nous déduisons que les limites existent, et

$\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A})=i\}} = \lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p)=i\}}$, $i = 1, 2$ ainsi $\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A})=\tau(\mathcal{A}_p)\}} = 1$ en probabilité. ■

3.2.2 Dérivation de la règle d'allocation

La règle d'allocation que nous allons développer est basée sur les données des $k - 1$ premiers groupes de patients qui génèrent la sigma algèbre \mathcal{F}_{k-1} . Soit b_k la valeur critique au $k - ième$ test intermédiaire et $\tau = \tau(\mathcal{A}) = \min(\inf\{k \geq 1: |d_k| > b_k, K\})$ le temps d'arrêt de la procédure, c-à-d, l'indice du test intermédiaire auquel l'expérience s'arrête. En dérivant la règle d'allocation, notée \mathcal{A}_1 , nous argumentons que, si $\delta = 0$, toutes règles d'allocation sont équivalentes conformément au théorème (3.2.1), elles ont un risque égal (3.2.6). D'autre part, si $|\delta| > 0$ et M est large, nous montrons dans le lemme (3.2.1) que la procédure devrait s'arrêter au second test intermédiaire. Ainsi nous devrions trouver une règle d'allocation qui minimise les coûts d'échantillonnages moyens (3.2.6) asymptotiquement à chaque étape, comme si elle était la dernière étape avant la fin de l'expérience. Ainsi, supposons que nous sommes à l'étape k , et que $|\delta| > 0$, alors nous voulons trouver $p_k \in [\xi, 1 - \xi]$ qui minimise $Q(k, \mathcal{A})$ sous les contraintes

$$|d_{k-1}(\mathcal{A})|_{\mathcal{F}_{k-1}} \leq b_{k-1}, \quad (3.2.8)$$

$$|E(d_{k-1}(\mathcal{A})|_{\mathcal{F}_{k-1}})| \geq b_k, \text{ et} \quad (3.2.9)$$

$$p_k(1 - p_k) \leq 1/4. \quad (3.2.10)$$

Sachant que $Q(k, \mathcal{A})$ est monotone en p_k , il est facile de voir que la solution à ce problème de minimisation est égale au plus grand $p_k \in [\xi, 1 - \xi]$ satisfaisant la contrainte (3.2.9) lorsque $\delta > 0$, et le plus petit $p_k \in [\xi, 1 - \xi]$ satisfaisant ladite contrainte lorsque $\delta < 0$.

Nous énonçons d'abord une proposition et un lemme dont on se servira pour dériver la règle d'allocation.

Proposition 3.2.1 Un estimateur de ν_k est $\hat{\nu}_{k-1}$, $\hat{\nu}_{k-1}$ étant la proportion de toutes les paires $(\hat{\beta}_{1i}(k-1), \hat{\beta}_{2j}(k-1))$, $1 \leq i \leq n_{1k-1}$ et $n_{1k-1} + 1 \leq j \leq N_{k-1}$, telles que $\hat{\beta}_{1i}(k-1) \geq \hat{\beta}_{2j}(k-1)$. Alors

$$\hat{\nu}_{k-1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} R_i(k-1)}{n_{1k-1}n_{2k-1}} - \frac{n_{1k-1}+1}{2n_{2k-1}}. \quad (3.2.11)$$

Preuve

$$\hat{\nu}_{k-1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{2k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_{1i} \geq \hat{\beta}_{2j}\}}}{n_{1k-1}n_{2k-1}} = \frac{\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \left[\sum_{j=1}^{n_{2k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_{1i} \geq \hat{\beta}_{2j}\}} + \sum_{j=1}^{n_{2k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_{1i} \geq \hat{\beta}_{2j}\}} \right]}{n_{1k-1}n_{2k-1}} - \frac{\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_{1i} \geq \hat{\beta}_{2j}\}}}{n_{1k-1}n_{2k-1}},$$

or $\sum_{j=1}^{n_{1k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_{1i} \geq \hat{\beta}_{2j}\}} + \sum_{j=1}^{n_{2k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_{1i} \geq \hat{\beta}_{2j}\}} = R_i(k-1)$ et

$\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_{1i} \geq \hat{\beta}_{2j}\}} = \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} r_i(k-1)$. Comme $r_i(k-1)$ est une permutation des entiers $i = 1, \dots, n_{1k-1}$ alors

$$\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} r_i(k-1) = \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} i = \frac{n_{1k-1}(n_{1k-1}+1)}{2}, \text{ en remplaçant et en simplifiant, on}$$

$$\text{obtient } \hat{\nu}_{k-1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} R_i(k-1)}{n_{1k-1}n_{2k-1}} - \frac{n_{1k-1}+1}{2n_{2k-1}}. \quad \blacksquare$$

Lemme 3.2.3 Soit $\hat{F}(z - \beta_h)$ la fonction de distribution empirique de $F(z - \beta_h)$ à l'étape $k-1$, alors

$$\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) = (n_{1k-1} + 1)/2$$

$$\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) = n_{1k-1} \hat{\nu}_{k-1},$$

$$\sum_{i=1}^{N_{k-1}} \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) = N_{k-1} + 1 - \bar{R}(k-1),$$

où $\hat{\nu}_{k-1}$ est défini dans (3.2.11) et $\bar{R}(k-1) = (1/n_{1k-1}) \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} R_i(k-1)$.

Preuve

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) &= \frac{1}{n_{1k-1}} \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \#\{\hat{\beta}_j(k) \leq \hat{\beta}_i(k); 1 \leq j \leq n_{1k-1}\} \\ &= \frac{1}{n_{1k-1}} \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) \leq \hat{\beta}_i(k)\}}. \end{aligned}$$

Cette double somme est une somme de permutation de $\{1, \dots, n_{1k-1}\}$ et $\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} i = \frac{n_{1k-1}(n_{1k-1}+1)}{2}$, en remplaçant ci-dessus et en simplifiant, on obtient

$$\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) = (n_{1k-1} + 1)/2.$$

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta_2) &= \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \frac{1}{m_{1k-1}} \#\{\hat{\beta}_j(k) \leq \hat{\beta}_i(k); 1 \leq j \leq m_{1k-1}\} \\ &= n_{1k-1} \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{m_{1k-1}} \frac{1}{n_{1k-1}m_{1k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) \leq \hat{\beta}_i(k)\}} = n_{1k-1} \hat{\nu}_{k-1}. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^{N_{k-1}} \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) &= \sum_{i=1}^{N_{k-1}} \frac{1}{n_{1k-1}} \#\{\hat{\beta}_j(k) \leq \hat{\beta}_i(k); 1 \leq j \leq n_{1k-1}\} \\ &= \frac{1}{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} \sum_{i=1}^{N_{k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) \leq \hat{\beta}_i(k)\}} \\ &= \frac{1}{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} \sum_{i=1}^{N_{k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) < \hat{\beta}_i(k)\}} + \frac{1}{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} \sum_{i=1}^{N_{k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) = \hat{\beta}_i(k)\}} \\ &= \frac{1}{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} \left\{ N_{k-1} - \sum_{i=1}^{N_{k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) \geq \hat{\beta}_i(k)\}} \right\} \\ &\quad + \frac{1}{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} \sum_{i=1}^{N_{k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) = \hat{\beta}_i(k)\}}. \end{aligned}$$

Comme $\sum_{i=1}^{N_{k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) \geq \hat{\beta}_i(k)\}} = R_j(k-1)$, le rang de $\hat{\beta}_j(k)$ à l'étape $k-1$ et

$$\sum_{i=1}^{N_{k-1}} 1_{\{\hat{\beta}_j(k) = \hat{\beta}_i(k)\}} = 1. \text{ On a alors}$$

$$\sum_{i=1}^{N_{k-1}} \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) = \frac{1}{n_{1k-1}} \sum_{j=1}^{n_{1k-1}} \{N_{k-1} + 1 - R_j(k-1)\} = N_{k-1} + 1 - \bar{R}(k-1). \quad \blacksquare$$

Ci- après, nous dériverons la règle d'allocation proposée, c-à-d, le plus grand (le plus petit) $p_k \in [\xi, 1 - \xi]$ satisfaisant la contrainte $|E[d_k | \mathcal{F}_{k-1}]| \geq b_k$ lorsque $\delta > 0$ ($\delta < 0$).

Pour ce faire, nous calculons d'abord l'espérance de la statistique du $k - i\text{ème}$ test d_k .
Ainsi,

$$\begin{aligned} E[d_k | \mathcal{F}_{k-1}] &= E \left[\frac{1}{\sqrt{p_k(1-p_k)}} \sum_{i=1}^{n_{1k}} \left(\frac{R_i(k)}{N_{k+1}} - \frac{1}{2} \right) | \mathcal{F}_{k-1} \right] \\ &= \frac{1}{(N_{k+1})\sqrt{N_k p_k(1-p_k)}} \left[\sum_{i=1}^{n_{1k}} E(R_i(k) | \mathcal{F}_{k-1}) - \frac{n_{1k}(N_{k+1})}{2} \right] \\ &= \frac{1}{(N_{k+1})\sqrt{N_k p_k(1-p_k)}} \left[\sum_{i=1}^{n_{1k-1}} E(R_i(k) | \mathcal{F}_{k-1}) + \sum_{i=n_{1k-1}+1}^{n_{1k}} E(R_i(k) | \mathcal{F}_{k-1}) \right. \\ &\quad \left. - \frac{n_{1k}(N_{k+1})}{2} \right] \\ &= \frac{1}{(N_{k+1})\sqrt{N_k p_k(1-p_k)}} \left\{ \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} R_i(k-1) + \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} m_{1k} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) \right. \\ &\quad \left. + \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} m_{2k} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_2) (n_{1k} - n_{1k-1}) \sum_{i=1}^{N_{k-1}} [1 - F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1)] \right. \\ &\quad \left. + n_{1k} - n_{1k-1} + (n_{1k} - n_{1k-1})(m_{1k} - 1)/2 (n_{1k} - n_{1k-1}) m_{2k} \nu_k \right. \\ &\quad \left. - n_{1k}(N_{k+1})/2 \right\}. \end{aligned}$$

En écrivant $n_{1k} = p_k N_k$, $m_{1k} = n_{1k} - n_{1k-1} = p_k N_k - n_{1k-1}$ et $m_{2k} = n_{2k} - n_{2k-1} = N_k - p_k N_k - N_{k-1} + n_{1k-1}$, en remplaçant ci-dessus, il vient

$$\begin{aligned} E[d_k | \mathcal{F}_{k-1}] &= \frac{1}{(N_{k+1})\sqrt{N_k p_k(1-p_k)}} \left\{ \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} R_i(k-1) + (p_k N_k - n_{1k-1}) \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_1) \right. \\ &\quad \left. + (N_k - p_k N_k - N_{k-1} + n_{1k-1}) \sum_{i=1}^{n_{1k-1}} F(\hat{\beta}_i(k) - \beta_2) \right. \\ &\quad \left. + (p_k N_k - n_{1k-1}) \sum_{j=1}^{N_{k-1}} [1 - F(\hat{\beta}_j(k) - \beta_1)] + p_k N_k - n_{1k-1} \right. \\ &\quad \left. + (p_k N_k - n_{1k-1})(p_k N_k - n_{1k-1} - 1)/2 \right. \\ &\quad \left. + (p_k N_k - n_{1k-1})(N_k - p_k N_k - N_{k-1} + n_{1k-1}) \nu_k - p_k N_k (N_{k+1})/2 \right\}. \end{aligned}$$

En remplaçant F par sa similaire empirique \hat{F} et en posant $G(\beta, N) = \sum_{i=1}^N \hat{F}(\hat{\beta}_i(k) - \beta)$, on obtient

$$\begin{aligned} E[d_k | \mathcal{F}_{k-1}] &= \frac{1}{(N_{k+1})\sqrt{N_k p_k(1-p_k)}} \left\{ n_{1k-1} \bar{R}(k-1) + p_k N_k G(\beta_1, n_{1k-1}) \right. \\ &\quad \left. - n_{1k-1} G(\beta_1, n_{1k-1}) + (N_k - N_{k-1} + n_{1k-1}) G(\beta_2, n_{1k-1}) - p_k N_k G(\beta_2, n_{1k-1}) \right. \\ &\quad \left. + p_k N_k (N_{k-1} - G(\beta_1, N_{k-1})) - n_{1k-1} (N_{k-1} - G(\beta_1, N_{k-1})) + p_k N_k - n_{1k-1} \right. \\ &\quad \left. + (p_k^2 N_k^2 - 2n_{1k-1} N_k p_k + n_{1k-1}^2 - p_k N_k + n_{1k-1})/2 \right\} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + (p_k N_k^2 - n_{1k-1} N_k - p_k^2 N_k^2 + n_{1k-1} N_k p_k - N_{k-1} N_k p_k + n_{1k-1} N_{k-1} \\
& + n_{1k-1} N_k p_k - n_{1k-1}^2) v_k - (p_k N_k^2 + p_k N_k) / 2 \} \\
= & \frac{1}{(N_k+1)\sqrt{N_k p_k (1-p_k)}} \{ p_k^2 N_k^2 (1/2 - v) + p_k N_k [G(\beta_1, n_{1k-1}) - G(\beta_2, n_{1k-1}) \\
& - G(\beta_1, N_{k-1}) + N_{k-1} + 1 - n_{1k-1} - 1/2 + N_k v + n_{1k-1} v - N_{k-1} v + n_{1k-1} v \\
& - N_k / 2 - 1/2] + n_{1k-1} \bar{R}(k-1) - n_{1k-1} G(\beta_1, n_{1k-1}) \\
& + (N_k - N_{k-1} + n_{1k-1}) G(\beta_2, n_{1k-1}) - n_{1k-1} N_{k-1} + n_{1k-1} G(\beta_1, N_{k-1}) - n_{1k-1} \\
& + n_{1k-1}^2 / 2 + n_{1k-1} / 2 + n_{1k-1} N_k v + n_{1k-1} N_{k-1} v - n_{1k-1}^2 v \}.
\end{aligned}$$

En vertu du lemme (3.2.3), on a

$$\begin{aligned}
E[d_k | \mathcal{F}_{k-1}] = & \frac{1}{(N_k + 1)\sqrt{N_k p_k (1 - p_k)}} \{ p_k^2 N_k^2 (1/2 - v) + p_k N_k [n_{1k-1} / 2 + 1/2 \\
& - n_{1k-1} \hat{v}_{k-1} - N_{k-1} - 1 + \bar{R}(k-1) + N_{k-1} + 1 - n_{1k-1} - 1/2 + N_k \hat{v}_{k-1} \\
& + n_{1k-1} \hat{v}_{k-1} - N_{k-1} v + n_{1k-1} \hat{v}_{k-1} - N_k / 2 - 1/2] + n_{1k-1} \bar{R}(k-1) \\
& - n_{1k-1}^2 / 2 - n_{1k-1} / 2 + N_k n_{1k-1} \hat{v}_{k-1} - n_{1k-1} N_k \hat{v}_{k-1} + n_{1k-1}^2 \hat{v}_{k-1} - n_{1k-1} N_{k-1} \\
& + n_{1k-1} N_{k-1} + n_{1k-1} - n_{1k-1} \bar{R}(k-1) - n_{1k-1} + n_{1k-1}^2 / 2 + n_{1k-1} / 2 \\
& - n_{1k-1} N_k \hat{v}_{k-1} + n_{1k-1} N_{k-1} \hat{v}_{k-1} - n_{1k-1}^2 \hat{v}_{k-1} \}.
\end{aligned}$$

Après simplification, on obtient

$$\begin{aligned}
E[d_k | \mathcal{F}_{k-1}] = & \frac{1}{(N_k + 1)\sqrt{N_k p_k (1 - p_k)}} \{ p_k^2 N_k^2 (1/2 - v) + p_k N_k [(v - 1/2)(N_k \\
& + n_{1k-1} - N_{k-1}) - N_{k-1} / 2 - 1/2 + \bar{R}(k-1)] \}.
\end{aligned}$$

$$\text{Posons } A_k = v - 1/2 \text{ et } B_k = (v - 1/2) + \frac{n_{1k-1}}{N_k} (v - 1/2) - \frac{1}{N_k} \left[N_{k-1} v + \frac{1}{2} - \bar{R}(k-1) \right].$$

La contrainte $|E[d_k | \mathcal{F}_{k-1}]| \geq b_k$ devient

$$\left| \frac{p_k N_k^2 (B_k - p_k A_k)}{(N_k + 1)\sqrt{N_k p_k (1 - p_k)}} \right| \geq b_k. \quad (3.2.12)$$

Si $v \neq 1/2$, (3.2.12) est asymptotiquement équivalente à $\sqrt{\frac{p_k N_k}{1 - p_k}} |B_k - p_k A_k| \geq b_k$, laquelle

est asymptotiquement équivalente à $\sqrt{\frac{p_k N_k}{1 - p_k}} |v - 1/2| (1 - p_k) \geq b_k$.

En estimant v par \hat{v}_{k-1} , nous obtenons l'expression asymptotiquement équivalente suivante

$$\sqrt{N_k p_k (1 - p_k)} |\hat{v}_{k-1} - 1/2| \geq b_k,$$

En élevant au carré les deux membres, on obtient le polynôme

$W(p_k) = -N_k(\hat{v}_{k-1} - 1/2)^2 p_k^2 + N_k(\hat{v}_{k-1} - 1/2)^2 p_k - b_k^2 \geq 0$. Les solutions de ce polynôme sont

$\omega_{1k}, \omega_{2k} = \frac{1}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{1 - \min\{4b_k^2/[N_k(\hat{v}_{k-1} - 1/2)^2], 1\}}$, et (3.2.12) est satisfaite pour $p_k \in [\omega_{1k}, \omega_{2k}]$.

Alors, la règle d'allocation proposée, \mathcal{A}_1 , assigne du k - ième groupe

$\max\{0, p_k N_k - p_{k-1} N_{k-1}\}$ patients au traitement 1 et les patients restants au traitement 2, où

$$p_k = p_k(\mathcal{A}_1) = \begin{cases} \min\{\omega_{2k}, 1 - \xi\} & \text{si } \hat{v}_{k-1} \geq 0.5 \\ \max\{\omega_{1k}, \xi\} & \text{si } \hat{v}_{k-1} < 0.5. \end{cases} \quad (3.2.13)$$

Les frontières séquentielles b_1, \dots, b_k de la procédure sont calculées à partir de la distribution k - variée de (d_1, \dots, d_k) via la relation

$$P_{H_0}(|d_1| \leq b_1, \dots, |d_{k-1}| \leq b_{k-1}, |d_k| > b_k) = \alpha_k = \alpha(t_k) - \alpha(t_{k-1}),$$

pour $k = 1, \dots, K$. On peut utiliser la fonction de l'erreur dépensée de Lan et DeMets (1983) pour calculer les niveaux de signification intermédiaires $\{\alpha_k, k = 1, \dots, K\}$. La fraction d'information t_k est aussi nécessaire, elle est estimée en utilisant le temps calendrier standardisé, ou le nombre d'observations accumulées à la k - ième analyse intermédiaire au nombre total d'observations disponibles à la fin de l'essai.

3.2.3 Efficacité asymptotique de la procédure

Soit $\mathcal{P}_e = \mathcal{P}(\mathcal{A}_1)$ la procédure qui utilise les tests statistiques d_k , définies en (3.2.3), et la règle d'allocation \mathcal{A}_1 , définie en (3.2.13). Soit \mathcal{G} l'ensemble des procédures qui utilisent d_k et une règle d'allocation $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$. L'efficacité asymptotique de la procédure \mathcal{P}_e qui est le résultat principal dans notre travail est établie dans le théorème suivant.

Théorème 3.2.2 : Pour tout $\delta \in (-\infty, +\infty)$, $\mathcal{R}(\mathcal{P}_e)/\inf_{\mathcal{P} \in \mathcal{G}} \mathcal{R}(\mathcal{P})$ converge vers 1, lorsque M va l'infini.

La preuve de ce théorème repose sur les lemmes suivants. Le lemme (3.2.4) donne une borne inférieure pour les risques des procédures utilisant la statistique d_k et les allocations $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$, et le lemme (3.2.5) montre que pour tout $|\delta| > 0$, l'allocation \mathcal{A}_1 alloue le maximum permis de patients au traitement supérieur, c.à.d, $1 - \xi$, quand M tend vers l'infini.

Lemme 3.2.4 Pour tout $\delta \in (-\infty, +\infty)$ et toute règle $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$

$$\lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{M} \geq Q_{\min} E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p)=2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] + \rho(0) E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} (\tau(\mathcal{A}_p) - 1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta = 0\}} \right],$$

où $Q_{\min} = \min_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} Q(i, \mathcal{A}) = \xi \rho(-|\delta|) + (1 - \xi) \rho(|\delta|)$, et $\mathcal{A}_p \in \mathcal{C}$ est l'allocation qui affecte la moitié des observations à chaque traitement.

Preuve

Montrons d'abord que $Q_{min} = \min_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} Q(i, \mathcal{A}) = \xi \rho(-|\delta|) + (1 - \xi) \rho(|\delta|)$.

si $\delta > 0$, $\rho(\delta) - \rho(-\delta) = \rho(|\delta|) - \rho(-|\delta|) < 0$. Dans ce cas

$$\begin{aligned} Q(i, \mathcal{A}) &= p_i(\mathcal{A}) \rho(\delta) + [1 - p_i(\mathcal{A})] \rho(-\delta) > (1 - \xi)[\rho(|\delta|) - \rho(-|\delta|)] + \rho(-|\delta|) \\ &= (1 - \xi) \rho(|\delta|) + \xi \rho(-|\delta|) = Q_{min}. \end{aligned}$$

si $\delta < 0$, $\rho(\delta) - \rho(-\delta) = \rho(-|\delta|) - \rho(|\delta|) > 0$. Dans ce cas

$$\begin{aligned} Q(i, \mathcal{A}) &> \xi[\rho(-|\delta|) - \rho(|\delta|)] + \rho(|\delta|) \\ &= \xi \rho(-|\delta|) + (1 - \xi) \rho(+|\delta|) = Q_{min}. \end{aligned}$$

Donc $Q(i, \mathcal{A}) \geq Q_{min}$ pour tout $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$ et l'égalité est atteinte par l'allocation $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$ définie par $p_k = 1 - \xi$ quand $\delta > 0$ et par $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$ ayant $p_k = \xi$ quand $\delta < 0$.

Le reste de la preuve du lemme est comme suit.

Les coûts d'échantillonnage moyens sont définis par

$$\mathcal{R}(\mathcal{A}) = E \left[\sum_{j=1}^{\tau(\mathcal{A})} M_j Q(j, \mathcal{A}) \right] \text{ mais } a_j = M_j/M \text{ ceci implique } \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{M} = E \left[\sum_{j=1}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) \right]$$

ou $\frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{M} - a_1 Q(1, \mathcal{A}) = E \sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A})$ que l'on peut encore écrire

$$\begin{aligned} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{M} - a_1 Q(1, \mathcal{A}) &= E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} (a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \geq 2\}} + a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) < 2\}}) \right] \\ &= E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \geq 2\}} \right] + E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) < 2\}} \right], \text{ et} \end{aligned}$$

comme $E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) < 2\}} \right] \geq 0$. Alors

$$\begin{aligned} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{M} - a_1 Q(1, \mathcal{A}) &\geq E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \geq 2\}} \right] \\ &= E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \geq 2\}} 1_{\{\delta=0\}} \right] \\ &\quad + E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \geq 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ &= E \left[a_2 Q(2, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A})=2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] + E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) > 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ &\quad + E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \geq 2\}} 1_{\{\delta=0\}} \right]. \end{aligned}$$

Lorsque $\delta = 0$, $Q(j, \mathcal{A}) = \rho(0)$, et toutes les allocations sont équivalentes, nous remplaçons $\tau(\mathcal{A})$ par $\tau(\mathcal{A}_p)$ dans la troisième espérance. Nous avons aussi $Q_{min} = Q(j, \mathcal{A})$ lorsque $\tau(\mathcal{A}_p) = 2$. Il vient alors

$$\frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{M} - a_1 Q(1, \mathcal{A}) \geq a_2 Q_{min} E \left[1_{\{\tau(\mathcal{A})=2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right]$$

$$\begin{aligned}
 & + E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) > 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\
 & + \rho(0) E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A}_p)} a_j 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta = 0\}} \right] \\
 = & a_2 Q_{min} E \left[1_{\{\tau(\mathcal{A}) = 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} 1_{\{\tau(\mathcal{A}) = \tau(\mathcal{A}_p)\}} \right] \tag{3.2.14}
 \end{aligned}$$

$$+ a_2 Q_{min} E \left[1_{\{\tau(\mathcal{A}) = 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} 1_{\{\tau(\mathcal{A}) \neq \tau(\mathcal{A}_p)\}} \right] \tag{3.2.15}$$

$$+ E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A})} a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) > 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \tag{3.2.16}$$

$$+ \rho(0) E \left[\sum_{j=2}^{\tau(\mathcal{A}_p)} a_j 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta = 0\}} \right]. \tag{3.2.17}$$

Les fonctions indicatrices sont positives et mesurables, de plus $\sum_{j=2}^K a_j Q(j, \mathcal{A}) 1_{\{\tau(\mathcal{A}) > 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}}$ et $\sum_{j=2}^K a_j 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta = 0\}}$ sont majorées.

En appliquant le théorème de la convergence dominée de Lebesgue pour les variables aléatoires qui convergent en probabilité, lorsque $M \rightarrow +\infty$, nous obtenons

- $a_1 \rightarrow 0$ et $a_j \rightarrow 1$, $j \geq 2$,
- (3.2.14) $\rightarrow Q_{min} E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}) = 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right]$ par le lemme (3.2.2),
- (3.2.15) $\rightarrow 0$ par le lemme (3.2.2),
- (3.2.16) $\rightarrow 0$ par le lemme (3.2.1),
- (3.2.17) $\rightarrow \rho(0) E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} (\tau(\mathcal{A}_p) - 1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta = 0\}} \right]$. ■

Lemme 3.2.5 Pour tout $|\delta| > 0$,

$$\lim_{M \rightarrow +\infty} \hat{p}_2(\mathcal{A}_e) = \begin{cases} 1 - \xi & \text{si } \nu > 1/2 \\ \xi & \text{si } \nu < 1/2. \end{cases}$$

Preuve

Rappelons que \hat{p}_2 est calculée à partir de (3.2.12). Avec les formules de A_k et B_k , lorsque $\nu \neq 0.5$, (3.2.12) est équivalente à

$$\sqrt{\frac{p_2 N_2}{1-p_2}} |B_2 - p_2 A_2| \geq b_2,$$

laquelle est équivalente à

$$\sqrt{\frac{p_2 N_2}{1-p_2}} |\nu - 1| (1 - p_2) \geq b_2. \tag{3.2.18}$$

Observons que le membre de gauche de (3.2.18) tend vers $+\infty$ lorsque $N_2 \rightarrow +\infty$, ainsi, la contrainte $|E[d_2 | \mathcal{F}_1]| \geq b_2$ a une solution $p_2 \in [\xi, 1 - \xi]$. Ceci implique que p_2 est soit égale à ξ ou $1 - \xi$ selon que $\nu < 0.5$ ou $\nu > 0.5$. ■

Preuve du théorème (3.2.2)

Il est clair que $\mathcal{R}(\mathcal{A}_1) \geq \inf_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} \mathcal{R}(\mathcal{A})$ qui implique $\frac{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)}{\inf_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} \mathcal{R}(\mathcal{A})} \geq 1$.

$$\begin{aligned} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)}{M} &= E \left[\sum_{i=1}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) \right] = E \left[\frac{M_1}{M} Q(1, \mathcal{A}_1) \right] + E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) \right] \\ &= \frac{M_1}{M} Q(1, \mathcal{A}_1) + E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) \geq 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ &\quad + E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) \geq 2\}} 1_{\{\delta = 0\}} \right]. \end{aligned}$$

Il vient que

$$\begin{aligned} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1) - M_1 Q(1, \mathcal{A}_1)}{M} &= E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) \geq 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ &\quad + \rho(0) E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_p)} a_i 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta = 0\}} \right]. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) \geq 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] &= E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) = 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ &\quad + E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) > 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ &= E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_p)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) = \tau(\mathcal{A}_p)\}} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) = 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ &\quad + E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) \neq \tau(\mathcal{A}_p)\}} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) = 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ &\quad + E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) > 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right]. \end{aligned}$$

Finalement

$$\frac{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1) - M_1 Q(1, \mathcal{A}_1)}{M} = E \left[a_2 Q(2, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) = 2\}} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) = \tau(\mathcal{A}_p)\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \quad (3.2.19)$$

$$+ E \left[a_2 Q(2, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) = 2\}} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) \neq \tau(\mathcal{A}_p)\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \quad (3.2.20)$$

$$+ E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_1)} a_i Q(i, \mathcal{A}_1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_1) > 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \quad (3.2.21)$$

$$+ \rho(0) E \left[\sum_{i=2}^{\tau(\mathcal{A}_p)} a_i 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta = 0\}} \right]. \quad (3.2.22)$$

Mais $\lim_{M \rightarrow +\infty} a_2 = 1$ et $Q(2, \mathcal{A}_1) = p_2(\mathcal{A}_1)\rho(\delta) + (1 - p_2(\mathcal{A}_1))\rho(-\delta)$, en vertu du lemme (3.2.4) $\lim_{M \rightarrow +\infty} Q(2, \mathcal{A}_1) = (1 - \xi)\rho(-|\delta|) + \xi\rho(-|\delta|) = Q_{min}$.

Avec les mêmes arguments que ceux de la preuve du lemme (3.2.3), quand $M \rightarrow +\infty$,

$$(3.2.19) \rightarrow Q_{min} E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) = 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right],$$

$$(3.2.20) \rightarrow 0,$$

$$(3.2.21) \rightarrow 0,$$

$$(3.2.22) \rightarrow \rho(0)E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} (\tau(\mathcal{A}_p) - 1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \text{ et } \frac{M_1}{M} Q(1, \mathcal{A}_1) \rightarrow 0.$$

$$\text{Il s'ensuit que } \lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)}{M} = Q_{\min} E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p)=2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] \\ + \rho(0)E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} (\tau(\mathcal{A}_p) - 1) 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right].$$

Posons

$$B_{\inf} = Q_{\min} E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p)=2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right] + \rho(0)E \left[\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p)-1\}} 1_{\{\tau(\mathcal{A}_p) \geq 2\}} 1_{\{\delta \neq 0\}} \right].$$

D'après le lemme (3.2.4) $\lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{M} \geq B_{\inf}$ et $\lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{M}{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)} \geq \frac{1}{B_{\inf}}$. Alors

$$\lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)} = \lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{M} \frac{M}{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)} \geq 1. \text{ Ceci implique que } \inf_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} \lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)} \geq 1,$$

qui implique que $\lim_{M \rightarrow +\infty} \inf_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A})}{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)} \geq 1$. Alors $\lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{\inf_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} \mathcal{R}(\mathcal{A})}{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)} \geq 1$, et comme

$$\frac{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)}{\inf_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} \mathcal{R}(\mathcal{A})} \geq 1. \text{ On a } \lim_{M \rightarrow +\infty} \frac{\mathcal{R}(\mathcal{A}_1)}{\inf_{\mathcal{A} \in \mathcal{C}} \mathcal{R}(\mathcal{A})} = 1. \quad \blacksquare$$

Pour conclure, nous donnons une esquisse de l'implémentation de la procédure 1 ci-après.

Règle 1 de Zoubeidi et Abane (2009)

Étape 1. Avant de commencer la collection de données, spécifier le nombre maximum de sujets participants dans l'essai, N , le niveau de signification global α , et la fonction de l'erreur dépensée, $\alpha(t)$, pour déterminer les niveaux de signification inter-médiaire. Une telle fonction est une fonction réelle continue croissante définie pour $0 \leq t \leq 1$, où $\alpha(0) = 0$ et $\alpha(1) = \alpha$. Le temps du k -ième test intermédiaire $t = t_k$ représente le temps calendrier standardisé, la fraction d'information ou le rapport du nombre de mesures collectées au nombre maximum de mesures ; voir Lan, Reboussin et DeMets (1994)

Étape 2. Démarrer avec un groupe pilote relativement petit de N_1 sujets. Assigner la moitié des sujets à chaque traitement (*i.e.*, $n_{11} = N_1/2$) et calculer d_1 selon (3.2.3). Déterminer le niveau de signification intermédiaire $\alpha_1 = \alpha(t_1)$ et déduire b_1 , le $(1 - \alpha_1) \times 100$ -ième percentile de la loi $\mathcal{N}(0, 1/12)$. Si $|d_1| > b_1$ s'arrêter et rejeter H_0 , sinon aller à l'étape suivante.

Étape 3. Au k -ième test intermédiaire, $k \geq 2$, calculer \hat{p}_k selon (3.2.13), recruter $M_k = N_k - N_{k-1}$ patients et assigner aléatoirement $n_{1k} - n_{1k-1} = \max \{ \hat{p}_k N_k - \hat{p}_{k-1} N_{k-1}, 0 \}$ d'eux au traitement 1 et assigner les patients restants, c-à-d, $n_{2k} - n_{2k-1} = N_k - n_{1k} - n_{2k-1}$ au traitement 2. Calculer $\hat{\beta}_i(k)$ pour les sujets nouvellement recrutés, et enregistrer les rangs de $\hat{\beta}_1(k), \dots, \hat{\beta}_{N_k}(k)$. Calculer d_k et le niveau de signification intermédiaire $\alpha_k = \alpha(t_k) - \alpha(t_{k-1})$. Alors, calculer b_k en résolvant récursivement l'équation $\alpha_k = P_{H_0} [\cap_{j=1}^{k-1} \{ |d_j| \leq b_j \}, |d_k| > b_k]$, où $(d_1, \dots, d_k)'$ est $\mathcal{N}(0, \Sigma_k)$ et Σ_k est définie dans le théorème (3.2.1). Si

$$\begin{cases} |d_k| > b_k & \text{arrêter l'échantillonnage et rejeter } H_0 \\ |d_k| \leq b_k \text{ et } N_k < N & \text{continuer l'échantillonnage et procéder comme en 2} \\ |d_k| \leq b_k \text{ et } N_k = N & \text{arrêter l'échantillonnage et accepter } H_0. \end{cases}$$

3.3 Procédure séquentielle groupée proposée No.2

Nous présentons dans cette section une procédure qui utilise une version modifiée de la statistique (3.2.3) avec comme objectif de comparer sa performance à celle de la procédure 1. Les notations étant celles de la section 3.2, soit $m_{hk} = n_{hk} - n_{hk-1}$ le nombre de patients dans le k -ème groupe assignés au traitement h , $h = 1, 2$ et $q_k = m_{1k}/M_k$, où $\xi \leq q_k \leq 1 - \xi$, l'allocation des patients du k -ème groupe aux traitements basée sur les données des $k-1$ groupes précédents générant la sigma algèbre \mathcal{F}_{k-1} . Soient $R_1^*(k), \dots, R_{M_k}^*(k)$ les rangs de $\hat{\beta}_i(k)$ parmi les sujets du k -ème groupe, c-à-d, $R_1^*(k), \dots, R_{M_k}^*(k)$ est une permutation de $\{1, \dots, M_k\}$. Observons que, contrairement à la procédure 1, les rangs $R_i^*(k)$ sont calculés parmi les M_k sujets du k -ième groupe et non à travers les N_k sujets qui sont entré dans l'étude. La statistique somme des rangs de Wilcoxon basée sur les données du k -ième groupe est définie par

$$L_k^* = \sum_{i=1}^{M_k} c_i \left(\frac{R_i^*(k)}{M_k+1} - \frac{1}{2} \right),$$

où c_i est égale à 1 si le sujet i est assigné au traitement 1 et 0 sinon. Alors en réarrangeant les sujets L_k^* peut s'écrire comme

$$L_k^* = \sum_{i=1}^{m_{1k}} \left(\frac{R_i^*(k)}{M_k+1} - \frac{1}{2} \right). \quad (3.3.1)$$

Lemme 3.3.1 Sous $H_0: \beta_1 = \beta_2$, l'espérance et la variance de la statistique L_k^* sont données par $E_0[L_k^* | \mathcal{F}_{k-1}] = 0$, et $Var_0[L_k^* | \mathcal{F}_{k-1}] = [q_k(1 - q_k) M_k^2] / [12(M_k + 1)]$, où $q_k = m_{1k}/M_k$.

Preuve

En vertu de la proposition (1.1.1, cf. chap. I), on a

$$E_0(L_k^* | \mathcal{F}_{k-1}) = M_k \bar{c}(k) \bar{a}(k), \text{ où } \bar{c}(k) = \frac{1}{M_k} \sum_{i=1}^{M_k} c_i(k) = \frac{m_{1k}}{M_k} = q_k, \text{ et}$$

$$\begin{aligned} \bar{a}(k) &= \frac{1}{M_k} \sum_{i=1}^{M_k} a_i(k) = \frac{1}{M_k} \sum_{i=1}^{M_k} \left(\frac{i}{M_k+1} - \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{M_k} \left[\frac{1}{M_k+1} \sum_{i=1}^{M_k} \left(i - \frac{M_k}{2} - \frac{1}{2} \right) \right] \\ &= \frac{1}{M_k(M_k+1)} \left[\frac{M_k(M_k+1)}{2} - \frac{M_k^2}{2} - \frac{M_k}{2} \right] \\ &= \frac{1}{M_k(M_k+1)} \left[\frac{M_k(M_k+1)}{2} - \frac{M_k(M_k+1)}{2} \right] \\ &= 0. \end{aligned}$$

$$\text{On a aussi } Var_0(L_k^* | \mathcal{F}_{k-1}) = \frac{1}{M_k-1} \sum_{i=1}^{M_k} (c_i(k) - \bar{c}(k))^2 \sum_{i=1}^{M_k} (a_i(k) - \bar{a}(k))^2.$$

$$\text{Calculons } \sum_{i=1}^{M_k} (c_i(k) - \bar{c}(k))^2.$$

$$\sum_{i=1}^{M_k} (c_i(k) - \bar{c}(k))^2 = \sum_{i=1}^{M_k} c_i^2(k) - 2\bar{c}(k) \sum_{i=1}^{M_k} c_i(k) + M_k \bar{c}^2(k)$$

$$\begin{aligned}
&= m_{1k} - 2q_k m_{1k} + M_k q_k^2 = M_k q_k - 2q_k^2 M_k + M_k q_k^2 = M_k q_k - q_k^2 M_k \\
&= M_k q_k (1 - q_k).
\end{aligned}$$

Il reste à calculer le deuxième facteur

$$\begin{aligned}
\sum_{i=1}^{M_k} (a_i(k) - \bar{a}(k))^2 &= \sum_{i=1}^{M_k} a_i^2(k) = \sum_{i=2}^{M_k} \left(\frac{i}{M_k+1} - \frac{1}{2} \right)^2 \\
&= \frac{1}{(M_k+1)^2} \sum_{i=1}^{M_k} i^2 - \frac{1}{M_k+1} \sum_{i=1}^{M_k} i + \frac{M_k}{4} \\
&= \frac{1}{(M_k+1)^2} \left[\frac{M_k(M_k+1)(2M_k+1)}{6} \right] - \frac{1}{M_k+1} \left[\frac{M_k(M_k+1)}{2} \right] + \frac{M_k}{4} \\
&= \frac{M_k(2M_k+1)}{6(M_k+1)} - \frac{M_k}{4} \\
&= \frac{M_k(M_k-1)}{12(M_k+1)}.
\end{aligned}$$

En remplaçant les deux facteurs dans $Var_0(L_k^* | \mathcal{F}_{k-1})$, on obtient

$$\begin{aligned}
Var_0(L_k^* | \mathcal{F}_{k-1}) &= \frac{1}{M_k-1} M_k q_k (1 - q_k) \frac{M_k(M_k-1)}{12(M_k+1)} \\
&= \frac{M_k^2 q_k (1 - q_k)}{12(M_k+1)}.
\end{aligned}$$

Au k - ième test, la statistique du test pour la procédure proposée est donnée par

$$d_k^* = k^{-1/2} \sum_{j=1}^k \frac{L_j^*}{[Var_0(L_j^* | \mathcal{F}_{k-1})]^{1/2}} = k^{-1/2} \sum_{j=1}^k \left[\frac{12(M_j+1)}{q_j(1-q_j)} \right]^{1/2} \frac{L_j^*}{M_j}. \quad (3.3.2)$$

Observons que d_k^* est une somme pondérée de statistiques de Wilcoxon calculée pour chaque groupe séparément. Ainsi, contrairement à la procédure 1, le nombre et les valeurs des temps de mesures, \mathbf{x} , peuvent différer à travers les groupes.

Comme pour la Procédure 1, nous supposons que l'essai démarre avec un groupe pilote de patients relativement petit suivi de groupes de tailles relativement grandes et équivalentes, c-à-d, nous posons $M_k = a_k M$ avec $a_k \rightarrow 1$ pour $k \geq 2$ et $a_1 \rightarrow 1$, lorsque $M \rightarrow +\infty$. La distribution nulle de $(d_1^*, \dots, d_K^*)'$ est donnée par le théorème suivant.

Théorème 3.3.1 Supposons que la distribution, F , des $\hat{\beta}_i(k)$ satisfait les conditions de régularité de Puri et Sen (1985) pour les statistiques linéaires de rang établies dans le théorème 1 (voir Lee et DeMets, 1992). Sous $H_0: \beta_1 = \beta_2$, le vecteur aléatoire $(d_1^*, \dots, d_K^*)'$ a une distribution asymptotiquement normale de moyenne nulle et de matrice de covariances $\Sigma_K^* = (\sigma_{ij}^*)_{i,j}$, où $\sigma_{ij}^* = (i/j)^{1/2}$ pour $1 \leq i \leq j \leq K$ lorsque M augmente à l'infini.

Preuve: Soit $Z_k^* = \frac{L_k^* - E(L_k^*)}{\sqrt{Var(L_k^*)}} = \frac{12(M_k+1)}{q_k(1-q_k)} \frac{L_k^*}{M_k}$ et $d_k^* = \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{j=1}^k Z_j^*$.

lorsque q_k est indépendant des données $\mathbf{y}_{hi}(j)$, $1 \leq j \leq k-1$, et $H_0: \beta_1 = \beta_2$ est vraie, Z_1^*, \dots, Z_K^* sont indépendantes et asymptotiquement distribuées comme des variables aléatoires standards (voir Lehmann, 1975, p.13).

$$\begin{aligned}
 \text{Pour } i \leq j, \text{ cov}(d_i^*, d_j^*) &= \text{cov}\left(\frac{1}{\sqrt{i}}\sum_{k=1}^i Z_k^*, \frac{1}{\sqrt{j}}\sum_{l=1}^j Z_l^*\right) \\
 &= \text{cov}\left(\frac{1}{\sqrt{i}}\sum_{k=1}^i Z_k^*, \frac{1}{\sqrt{j}}\sum_{l=1}^i Z_l^* + \frac{1}{\sqrt{j}}\sum_{l=i+1}^j Z_l^*\right) \\
 &= \frac{1}{\sqrt{i}}\frac{1}{\sqrt{j}} \text{cov}\left(\sum_{k=1}^i Z_k^*, \sum_{l=1}^i Z_l^*\right) \\
 &= \frac{1}{\sqrt{i}}\frac{1}{\sqrt{j}} \text{var}\left(\sum_{k=1}^i Z_k^*\right) = \frac{i}{\sqrt{ij}} = \sqrt{i/j}.
 \end{aligned}$$

Ainsi $(d_1^*, \dots, d_k^*)'$ est asymptotiquement normal multivarié avec une moyenne nulle et de matrice de covariances Σ_k^* telle que $\sigma_{ij}^* = (i/j)^{1/2}$ pour $1 \leq i \leq j \leq k$.

Lorsque q_k dépend des données $\mathbf{y}_{hi}(l)$, $1 \leq l \leq k-1$, nous utilisons une preuve par récurrence pour montrer le résultat final. Lorsque l'essai commence, q_1 ne dépend pas des données $\mathbf{y}_{hi}(l)$, avec la première partie de cette preuve, d_1^* est asymptotiquement $\mathcal{N}(0,1)$. Supposons maintenant que l'hypothèse de récurrence est vraie pour \mathbf{d}_k^* , c-à-d, $(d_1^*, \dots, d_k^*)'$ est asymptotiquement $\mathcal{N}(0, \Sigma_k^*)$, nous montrerons que \mathbf{d}_{k+1}^* est asymptotiquement $\mathcal{N}(0, \Sigma_{k+1}^*)$.

$$\text{Soit } \Delta^* = \left(\sqrt{\frac{1}{k}}, \sqrt{\frac{2}{k}}, \dots, \sqrt{\frac{k-1}{k}}\right)' \text{ et } \sigma^* = 1, \text{ c-à-d, } \Sigma_{k+1}^* = \begin{pmatrix} \Sigma_k^* & \Delta^* \\ \Delta^{*'} & \sigma^* \end{pmatrix}.$$

La distribution asymptotique conditionnelle de \mathbf{d}_{k+1}^* sachant \mathcal{F}_k (i.e, $\mathbf{d}_k^* = (d_1^*, \dots, d_k^*)'$) est

$$\mathcal{N}(\Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}\mathbf{d}_k^*, 1 - \Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}\Delta^*).$$

La fonction génératrice de \mathbf{d}_{k+1}^* en $\mathbf{t}_{k+1} = (t_1, \dots, t_{k+1}) \in \mathbb{R}^{k+1}$ est

$$\begin{aligned}
 M(\mathbf{t}_{k+1}) &= E[\exp(\sum_{i=1}^{k+1} t_i d_i^*)] = E\left[E[\exp(\sum_{i=1}^k t_i d_i^*) \exp(t_{k+1} d_{k+1}^*) | \mathcal{F}_k]\right] \\
 &= E\left[\exp(\sum_{i=1}^k t_i d_i^*) E[\exp(t_{k+1} d_{k+1}^*) | \mathcal{F}_k]\right] \\
 &= E\left[\exp(\sum_{i=1}^k t_i d_i^*) \exp\left(t_{k+1} \Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}\mathbf{d}_k^* + \frac{1}{2}t_{k+1}^2(1 - \Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}\Delta^*)\right)\right] \\
 &= \exp\left(\frac{1}{2}t_{k+1}^2(1 - \Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}\Delta^*)\right) E[\exp(\sum_{i=1}^k (t_i + t_{k+1}\mathbf{a}_i) d_i^*)]
 \end{aligned}$$

en posant $\mathbf{a}'_k = \Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}$.

Comme $E[\exp(\sum_{i=1}^k (t_i + t_{k+1}\mathbf{a}_i) d_i^*)]$ est la fonction génératrice de $\mathbf{d}_k^* = (d_1^*, \dots, d_k^*)'$ et $\mathbf{d}_k^* \sim \mathcal{N}(0, \Sigma_k^*)$ qui est notre hypothèse de récurrence, il vient alors

$$\begin{aligned}
 M(\mathbf{t}_{k+1}) &= \exp\left(\frac{1}{2}t_{k+1}^2(1 - \Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}\Delta^*)\right) \exp\left(\frac{1}{2}(\mathbf{t}_k + t_{k+1}\mathbf{a}_k)' \Sigma_k^* (\mathbf{t}_k + t_{k+1}\mathbf{a}_k)\right) \\
 &= \exp\left(\frac{1}{2}t_{k+1}^2(1 - \Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}\Delta^*)\right) \exp\left(\frac{1}{2}\{\mathbf{t}'_k \Sigma_k^* \mathbf{t}_k^* + t_{k+1} \mathbf{t}'_k \Sigma_k^* \mathbf{a}_k + t_{k+1} \mathbf{a}'_k \Sigma_k^* \mathbf{t}_k + t_{k+1}^2 \mathbf{a}'_k \Sigma_k^* \mathbf{a}_k\}\right) \\
 &= \exp\left(\frac{1}{2}t_{k+1}^2(1 - \Delta^{*'}\Sigma_k^{*-1}\Delta^*)\right) \exp\left(\frac{1}{2}\{\mathbf{t}'_k \Sigma_k^* \mathbf{t}_k^* + t_{k+1} \mathbf{t}'_k \Sigma_k^* \Sigma_k^{*-1} \Delta^*\right)
 \end{aligned}$$

$$+t_{k+1}\Delta^{*\prime}\sum_k^{*-1}\sum_k^*\mathbf{t}_k + t_{k+1}^2\Delta^{*\prime}\sum_k^{*-1}\sum_k^*\sum_k^{*-1}\Delta^*))$$

Après simplification, on a

$$\begin{aligned} M(\mathbf{t}_{k+1}) &= \exp\left(\frac{1}{2}t_{k+1}^2(1 - \Delta^{*\prime}\sum_k^{*-1}\Delta^*)\right) \exp\left(\frac{1}{2}\{\mathbf{t}'_k\sum_k^*\mathbf{t}_k^* + 2t_{k+1}\mathbf{t}'_k\Delta^* + t_{k+1}^2\Delta^{*\prime}\sum_k^{*-1}\Delta^*\}\right) \\ &= \exp\left(\frac{1}{2}\{t_{k+1}^2 + 2t_{k+1}\mathbf{t}'_k\Delta^* + \mathbf{t}'_k\sum_k^*\mathbf{t}_k^*\}\right) \\ &= \exp\left(\frac{1}{2}\{\mathbf{t}'_k\sum_k^*\mathbf{t}_k^*\}\right) \text{ qui la fonction génératrice des moments de } \mathcal{N}(0, \sum_{k+1}^*). \end{aligned}$$

3-3-1 Dérivation de la règle d'allocation

Lemme 3.3.2 Soit $\tau^*(\mathcal{A}) = \min(\inf\{k \geq 1: |d_k^*| \geq b_k^*\}, K)$. Pour $|\delta| > 0$ et pour tout $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$, $\lim_{M \rightarrow +\infty} 1_{\{\tau^*(\mathcal{A}) \leq 2\}} = 1$ en probabilité.

Preuve Soit $U_{ij}(k) = 1_{\{\hat{\beta}_i(k) \geq \hat{\beta}_j(k)\}}$, où $1 \leq i \leq m_{1k}$. Observons que

$$P[U_{ij}(k) = 1 | \mathcal{F}_{k-1}] = \begin{cases} 1/2 & \text{si } 1 \leq i, j \leq m_{1k} \\ \nu & \text{si } 1 \leq i \leq m_{1k} \text{ et } m_{1k} + 1 \leq j \leq M_k, \end{cases}$$

où $\nu \neq 0.5$ quand $|\delta| > 0$. Pour $1 \leq i \leq m_{1k}$, on a

$$\begin{aligned} \frac{1}{M_k} E(R_i^*(k) | \mathcal{F}_{k-1}) &= \frac{1}{M_k} E\left[\sum_{j=1}^{M_k} U_{ij}(k) | \mathcal{F}_{k-1}\right] \\ &= \frac{1}{M_k} \sum_{j=1}^{M_k} P[U_{ij}(k) = 1 | \mathcal{F}_{k-1}] \\ &= \frac{1}{M_k} \sum_{j=1}^{m_{1k}} \frac{1}{2} + \frac{1}{M_k} \sum_{j=m_{1k}+1}^{M_k} \nu \\ &= \frac{q_k}{2} + \nu(1 - q_k). \end{aligned}$$

Calculons l'espérance de la statistique $d_2^* = \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_{j=1}^2 \left[\frac{12(M_j+1)}{q_j(1-q_j)} \right]^{1/2} \frac{L_j^*}{M_j}$.

$$E[d_2^* | \mathcal{F}_1] = \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_{j=1}^2 \left[\frac{12(M_j+1)}{q_j(1-q_j)} \right]^{1/2} \frac{E(L_j^* | \mathcal{F}_1)}{M_j}.$$

$$\begin{aligned} E\left(\frac{L_j^* | \mathcal{F}_1}\right) &= E\left[\frac{1}{M_j} \sum_{i=1}^{m_{1j}} \left(\frac{R_i^*(j)}{M_j+1} - \frac{1}{2}\right) \middle| \mathcal{F}_1\right] \\ &= \sum_{i=1}^{m_{1j}} \frac{E(R_i^*(j) | \mathcal{F}_1)}{M_j(M_j+1)} - \frac{m_{1j}}{2M_j} \\ &= \sum_{i=1}^{m_{1j}} \frac{1}{M_j+1} \left[\frac{q_j}{2} + \nu(1 - q_j) \right] - \frac{m_{1j}}{2M_j} \\ &= \frac{m_{1j}}{M_j+1} \left[\frac{q_j}{2} + \nu(1 - q_j) \right] - \frac{m_{1j}}{2M_j} \\ &= \frac{q_j M_j}{M_j+1} \left[\frac{q_j}{2} + \nu(1 - q_j) \right] - \frac{q_j}{2} \\ &= q_j \left[\frac{M_j}{M_j+1} \left(\frac{q_j}{2} + \nu(1 - q_j) \right) - \frac{1}{2} \right] \end{aligned}$$

$$= q_j \left[\frac{M_j}{M_{j+1}} (1 - q_j) \left(\nu - \frac{1}{2} \right) \right].$$

En remplaçant dans $E(d_2^* | \mathcal{F}_1)$, on obtient

$$E(d_2^* | \mathcal{F}_1) = \frac{1}{\sqrt{2}} \sum_{j=1}^2 q_j \left[\frac{M_j}{M_{j+1}} (1 - q_j) \left(\nu - \frac{1}{2} \right) \right] \left[\frac{12(M_{j+1})}{q_j(1-q_j)} \right]^{1/2} \text{ qui converge vers } +\infty$$

si $\nu > 0.5$ et $-\infty$ si $\nu < 0.5$, quand $M \rightarrow +\infty$.

En utilisant la formulation de $Var(L_2^* | \mathcal{F}_1)$ voir Lehmann (1975, pp. 69-70), par un calcul direct on peut montrer que $Var(d_2^*)$ est asymptotiquement bornée quand $M \rightarrow +\infty$. Ainsi,

$$\begin{aligned} P[|d_2^*| \leq b_2^*] &= P[-b_2^* \leq d_2^* \leq b_2^*] \\ &= P \left[\frac{-b_2^* - E(d_2^*)}{\sqrt{Var(d_2^*)}} \leq \frac{d_2^* - E(d_2^*)}{\sqrt{Var(d_2^*)}} \leq \frac{b_2^* - E(d_2^*)}{\sqrt{Var(d_2^*)}} \right]. \end{aligned}$$

D'après le théorème de convergence de la loi normale, on a

$$P[|d_2^*| < b_2^*] \rightarrow \Phi \left[\frac{b_2^* - E(d_2^*)}{\sqrt{Var(d_2^*)}} \right] - \Phi \left[\frac{-b_2^* - E(d_2^*)}{\sqrt{Var(d_2^*)}} \right], \text{ quand } M \rightarrow +\infty,$$

où Φ est la fonction de répartition de la loi normale centrée réduite. Ainsi, quand $M \rightarrow +\infty$,

$$P[|d_2^*| < b_2^*] \rightarrow \begin{cases} \Phi(-\infty) - \Phi(-\infty) = 0 & \text{quand } \nu < 1/2 \\ \Phi(+\infty) - \Phi(+\infty) = 0 & \text{quand } \nu > 1/2. \end{cases}$$

En dérivant l'allocation \mathcal{A}_2 , nous utilisons le même argument que celui pour dériver la règle d'allocation \mathcal{A}_1 en utilisant les coûts d'échantillonnage (3.2.6). A la k -ème analyse intermédiaire la statistique du test s'écrit

$$\begin{aligned} d_k^* &= \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{j=1}^k \left[\frac{12(M_{j+1})}{q_j(1-q_j)} \right]^{1/2} \frac{L_j^*}{M_j} \\ &= \frac{1}{\sqrt{k}} \left[\frac{12(M_{k+1})}{q_k(1-q_k)} \right]^{1/2} \frac{L_k^*}{M_k} + \frac{1}{\sqrt{k}} \sum_{j=1}^{k-1} \left[\frac{12(M_{j+1})}{q_j(1-q_j)} \right]^{1/2} \frac{L_j^*}{M_j}. \end{aligned}$$

La contrainte $|E(d_k^*(\mathcal{A}) | \mathcal{F}_{k-1})| \geq b_k^*$ implique que

$$\begin{aligned} \frac{E[L_k^* | \mathcal{F}_{k-1}]}{M_k [q_k(1-q_k)]^{1/2}} &\geq b_k^* \left[\frac{k}{12(M_{k+1})} \right]^{1/2} - \sum_{j=1}^{k-1} \left[\frac{(M_{j+1})}{q_j(1-q_j)(M_{k+1})} \right]^{1/2} \frac{L_j^*}{M_j} \\ &= \frac{b_k^* \sqrt{k} - d_{k-1}^* \sqrt{k-1}}{\sqrt{12(M_{k+1})}} = O_1(k-1) \end{aligned} \tag{3.3.3}$$

ou

$$\begin{aligned} \frac{E[L_k^* | \mathcal{F}_{k-1}]}{M_k [q_k(1-q_k)]^{1/2}} &\leq -b_k^* \left[\frac{k}{12(M_k+1)} \right]^{1/2} - \sum_{j=1}^{k-1} \left[\frac{(M_j+1)}{q_j(1-q_j)(M_k+1)} \right]^{1/2} \frac{L_j^*}{M_j} \\ &= \frac{-b_k^* \sqrt{k} - d_{k-1}^* \sqrt{k-1}}{\sqrt{12(M_k+1)}} = O_2(k-1) \end{aligned} \quad (3.3.4)$$

avec $O_1(k-1) > O_2(k-1)$.

Dans Lehmann 1975 (pp. 69 – 70), nous avons

$E[L_k^* | \mathcal{F}_{k-1}] = [\nu(k) - 0.5] M_k^2 q_k(1 - q_k) / (M_k + 1)$. Ainsi les contraintes (3.3.3) et (3.3.4) peuvent être réécrites comme

$$M_k(2\nu(k) - 1)[q_k(1 - q_k)]^{1/2} \geq 2O_1(k-1)(M_k + 1) \quad (3.3.5)$$

ou

$$M_k(2\nu(k) - 1)[q_k(1 - q_k)]^{1/2} \leq 2O_2(k-1)(M_k + 1). \quad (3.3.6)$$

Pour la résolution de ces deux contraintes, nous examinons les cas où $2\nu(k) - 1$ est positif et négatif.

• si $2\nu(k) - 1 > 0$, soit $\nu(k) > 0.5$, on divise les deux membres par $M_k(2\nu(k) - 1)$, les contraintes (3.3.5) et (3.3.6) sont équivalentes à

$$[q_k(1 - q_k)]^{1/2} \geq \frac{2O_1(k-1)(M_k+1)}{|2\nu(k)-1|M_k} \quad (3.3.7)$$

ou

$$[q_k(1 - q_k)]^{1/2} \leq \frac{2O_2(k-1)(M_k+1)}{|2\nu(k)-1|M_k}. \quad (3.3.8)$$

Trois cas se présentent :

- si $O_2(k-1) < O_1(k-1) < 0$, la solution est $q_k = 1$,
- si $O_1(k-1) > 0 > O_2(k-1)$, la solution est $q_k = \left(1 + \sqrt{1 - \min\{4\Delta_1, 1\}}\right)/2$
- si $O_1(k-1) > O_2(k-1) > 0$, les solutions sont $q_k = \left(1 + \sqrt{1 - \min\{4\Delta_1, 1\}}\right)/2$ ou $q_k = 1$, selon que (3.3.7) ou (3.3.8) est vraie respectivement.

• si $2\nu(k) - 1 < 0$, soit $\nu(k) < 0.5$, on divise les deux membres par $M_k(2\nu(k) - 1)$, les contraintes (3.3.5) et (3.3.6) impliquent

$$[q_k(1 - q_k)]^{1/2} \leq -\frac{2O_1(k-1)(M_k+1)}{|2\nu(k)-1|M_k} \quad (3.3.9)$$

ou

$$[q_k(1 - q_k)]^{1/2} \geq -\frac{2O_2(k-1)(M_k+1)}{|2\nu(k)-1|M_k}. \quad (3.3.10)$$

On distingue aussi les trois cas suivants:

- si $0 > O_1(k-1) > O_2(k-1) < 0$, la solution est $q_k = 0$, ou $q_k = (1 - \sqrt{1 - \min\{4\Delta_2, 1\}})/2$, selon que (3.3.9) ou (3.3.10) est vraie, respectivement.
- si $O_1(k-1) > 0 > O_2(k-1)$, la solution est $q_k = (1 - \sqrt{1 - \min\{4\Delta_2, 1\}})/2$.
- si $O_1(k-1) > O_2(k-1) > 0$, la solution est $q_k = 0$.

Nous allons maintenant donner rien que les solutions plausibles $p_k \in [0,1]$ suivant que le traitement 1 est supérieur ou non. Ces solutions sont données par le tableau suivant.

$v(k)$	0	$1/2$	1
$0 > O_1(k-1) > O_2(k-1)$	$q_k = 0.5 - \sqrt{0.25 - \min\{\Delta_2, 0.25\}}$		$q_k = 1$
$O_1(k-1) > 0 > O_2(k-1)$	$q_k = 0.5 - \sqrt{0.25 - \min\{\Delta_2, 0.25\}}$		$q_k = 0.5 + \sqrt{0.25 - \min\{\Delta_1, 0.25\}}$
$O_1(k-1) > O_2(k-1) > 0$	$q_k = 0$		$q_k = 0.5 + \sqrt{0.25 - \min\{\Delta_1, 0.25\}}$

La solution aux contraintes (3.3.5) et (3.3.6) dans l'intervalle $[\xi, 1 - \xi]$ est

$$q_k = \begin{cases} 1 - \max\{\eta_1(k-1), \xi\} & \text{si } v(k) \geq 1/2 \\ \max\{\eta_2(k-1), \xi\} & \text{sinon,} \end{cases}$$

où

$$\eta_j(k-1) = \frac{1 - [1 - \min\{4\Delta_j(k-1), 1\}]^{1/2}}{2}, \quad j = 1, 2$$

et
$$\Delta_j(k-1) = \frac{[(-1)^j b_k^* \sqrt{k} + d_{k-1}^* \sqrt{k-1}]^2 (M_k + 1)}{3[2v(k) - 1]^2 M_k^2}, \quad j = 1, 2.$$

En estimant $v(k)$ par $\hat{v}(k-1)$ donné par (3.2.11), nous obtenons la règle d'allocation \mathcal{A}_2 donnée par la proposition suivante.

Proposition 3.3.1 La règle d'allocation qui assigne au k -ième groupe $\hat{q}_k M_k$ patients au traitement 1 et $(1 - \hat{q}_k) M_k$ patients au traitement 2 est telle que

$$\hat{q}_k = \hat{q}_k(\mathcal{A}_2) = \begin{cases} 1 - \max\{\hat{\eta}_1(k-1), \xi\} & \text{si } \hat{v}(k-1) \geq 1/2 \\ \max\{\hat{\eta}_2(k-1), \xi\} & \text{sinon,} \end{cases} \quad (3.3.11)$$

où

$$\hat{\eta}_j(k-1) = 0.5 - [0.25 - \min\{\hat{\Delta}_j(k-1), 1\}]^{1/2}, \quad j = 1, 2$$

et
$$\hat{\Delta}_j(k-1) = \frac{[(-1)^j b_k^* \sqrt{k} + d_{k-1}^* \sqrt{k-1}]^2 (M_k + 1)}{3[2\hat{v}(k-1) - 1]^2 M_k^2}.$$

Les frontières séquentielles b_1^*, \dots, b_k^* sont calculées via

$$P_{H_0}[|d_1^*| \leq b_1^*, \dots, |d_{k-1}^*| \leq b_{k-1}^*, |d_k^*| > b_k^*] = \alpha_k = \alpha(t_k) - \alpha(t_{k-1}), \quad \text{pour } k = 1, \dots, K.$$

Nous énonçons maintenant le résultat qui établit l'efficacité asymptotique de la règle \mathcal{A}_2 .

Théorème 3.3.2 Soit $\mathcal{P}_e = \mathcal{P}(\mathcal{A}_2)$ la procédure qui utilise les tests statistiques d_k^* , définies en (3.3.2), et la règle d'allocation \mathcal{A}_2 , définie en (3.2.13). Soit \mathcal{G} l'ensemble des procédures qui utilisent la statistique d_k^* et une règle d'allocation $\mathcal{A} \in \mathcal{C}$. Pour tout $\delta \in (-\infty, +\infty)$, $\mathcal{R}(\mathcal{P}_e)/\inf_{\mathcal{P} \in \mathcal{G}} \mathcal{R}(\mathcal{P})$ converge vers 1 quand $M \rightarrow +\infty$.

La preuve de l'efficacité asymptotique de la procédure No.2 est similaire à celle de la procédure No1, elle est donc omise.

La procédure est implémentée comme suit.

Règle 2 de Zoubeidi et Abane (2009)

Les étapes 1 et 2 sont similaires à la procédure 1 à l'exception, en étape 2 la valeur critique b_1^* étant calculée à partir de la distribution $\mathcal{N}(0,1)$.

Etape 3. Au k – ième test intermédiaire, calculons \hat{q}_k selon l'équation (3.3.11), recrutons M_k patients, et assignons aléatoirement $\hat{q}_k M_k$ d'eux au traitement 1 et les patients restants au traitement 2. Calculons $\hat{\beta}_i(k)$ des patients nouvellement recrutés, et enregistrons les rangs des $\hat{\beta}_i(k)$ parmi ces M_k sujets. Calculons d_k^* et le niveau de signification intermédiaire $\alpha_k = \alpha(t_k) - \alpha(t_{k-1})$. Alors calculons b_k^* en résolvant récursivement l'équation $\alpha_k = P_{H_0}[\cap_{j=1}^{k-1} \{|d_j^*| \leq b_j^*\}, |d_k^*| > b_k^*]$, où $(d_1^*, \dots, d_k^*)'$ est $\mathcal{N}(0, \Sigma_k^*)$, Σ_k^* est définie dans le théorème (3.3.1). Si

$$\begin{cases} |d_k^*| > b_k^*, \text{ arrêtons l'échantillonnage et rejetons } H_0, \\ |d_k^*| \leq b_k^*, \text{ continuons l'échantillonnage tant que } k < K, \\ |d_k^*| \leq b_k^*, \text{ pour tout } 1 \leq k \leq K, \text{ arrêtons l'échantillonnage et acceptons } H_0. \end{cases}$$

Pour illustrer cela, nous donnons un exemple mettant en application les deux règles d'allocation sur un jeu de données.

3.4 Exemple illustratif

Dans cette section les procédures 1 et 2 sont illustrées à travers un ensemble de données réelles d'un essai clinique sur les effets des suppléments de calcium sur la densité des os des femmes. Dans cet essai, conduit par Smith EL, Sempos CT, Smith PE, Gilligan C (1989), 74 femmes ménopausées furent assignées en nombres égaux soit au supplément en calcium ou au placebo, et 10 à 11 mesures de la densité des os furent prises sur chaque'une d'elles à des temps différents. Ci-dessous, nous montrons comment utiliser les procédures proposées pour comparer les taux de développement des os sur des groupes de patients soumis au traitement, i.e, prenant des suppléments de calcium et celui avec le placebo. Supposons que les changements dans la densité des os suivent le modèle (2.4.6), nous testons $H_0: \beta_1 = \beta_2$ versus $H_1: \beta_1 \neq \beta_2$, en utilisant un plan séquentiel groupé avec $K = 3$ groupes de tailles $M_1 = 10$ et $M_2 = M_3 = 30$. Les niveaux de signification intermédiaires furent calculés en utilisant la fonction de l'erreur dépensée de Pocock, $\alpha(t) = \alpha \text{Log}[1 + (\exp(1) - 1)t]$, avec un niveau de test $\alpha = 0.05$ et un temps indicateur t égal au pourcentage des observations collectées, ainsi nous obtenons les valeurs critiques intermédiaires $b_1 = 0.7001, b_2 = 0.6349$ et $b_3 = 0.64819$ pour la procédure 1, et $b_1^* = 2.5435, b_2^* = 2.2089, b_3^* = 2.1875$ pour la procédure 2.

Procédure 1: à l'étape $k = 1$ (premier test), $N_1 = M_1 = 10$ et $\hat{p}_1 = 0.5$, $n_{11} = n_{21} = 5$. Nous sélectionnons 5 sujets de chaque traitement et calculons leurs estimateurs des moindres carrés ordinaires (MCO) de β_h . Ces estimateurs, $\hat{\beta}_{hi}(1)$, sont : -0.0000241 -0.0000223 -0.0000587 -0.0000306 -0.0000456 pour le groupe traitement et -0.0000331 -0.0000273 -0.0000651, -0.0000228, -0.0001121 pour le groupe placebo. Les rangs résultants $R_i(1)$ de $\hat{\beta}_{hi}(1)$ pour le groupe traitement sont: 8, 10, 3, 6, 4 et 5, 7, 2, 9, 1 pour le groupe

placebo. La statistique est alors $d_1 = \frac{1}{\sqrt{\hat{p}_1(1-\hat{p}_1)N_1}} \sum_{i=1}^5 \left(\frac{R_i(1)}{N_1+1} - \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{0.5\sqrt{10}} \left[\left(\frac{3}{11} - \frac{1}{2} \right) + \left(\frac{4}{11} - \frac{1}{2} \right) + \left(\frac{6}{11} - \frac{1}{2} \right) + \left(\frac{8}{11} - \frac{1}{2} \right) + \left(\frac{10}{11} - \frac{1}{2} \right) \right] = \sqrt{10} \left(\frac{7}{110} \right) = 0.2012$. Puisque $|d_1| < 0.7001 = b_1$, nous continuons l'échantillonnage.

A l'étape $k = 2$ (deuxième test), $N_2 = N_1 + M_2 = 40$. Pour déterminer le nombre de sujets à allouer aux traitements, nous calculons, à partir de (3.2.11), $\hat{v}_1 = \sum_{i=1}^{n_{11}} \frac{R_i(1)}{n_{11}n_{21}} - \frac{n_{11}+1}{2n_{21}} = \frac{3}{25} + \frac{4}{25} + \frac{6}{25} + \frac{8}{25} + \frac{10}{25} - \frac{6}{10} = 0.64$, $\omega_{12}, \omega_{22} = 0.5 \pm 0.5\sqrt{1 - \min\{4b_2^2/N_2(\hat{v}_1 - 0.5)^2, 1\}} = 0.5 \pm 0.5\sqrt{1 - \min\{2.057, 1\}} = 0.5$. Posons $\xi = 0.2$, comme $\hat{v}_1 > 0.5$, nous obtiendrons $\hat{p}_2 = \min\{\omega_{22}, 1 - \xi\} = 0.5$. Ainsi nous sélectionnons $n_{12} = N_2\hat{p}_2 = 20$ sujets au traitement et $n_{22} = 20$ sujets au placebo. Les estimateurs MCO de $\hat{\beta}_{hi}(2)$ sont: pour le traitement

-0.0000241 -0.0000223 -0.0000587 -0.0000306 -0.0000456 -0.0000057 -0.0000339
-0.0000231 -0.0000351 -0.0000340 -0.0000014 -0.0000306 -0.0000314 -0.0000363
-0.0000039 0.0000006 -0.0000558 -0.0000237 -0.0000137 -0.0000426

Pour le placebo

-0.0000331 -0.0000273 -0.0000651 -0.0000228 -0.0001121 -0.0000092 -0.0000379
 -0.0000659 -0.0000137 -0.0000662 -0.0000108 -0.0000558 -0.0000809 -0.0000063
 0.0000241 -0.0000009 -0.0000628 -0.0000361 -0.0000524 -0.0000244

Les rangs respectifs $R_i(2)$ de tous ces estimateurs sont: 19 23 5 29 1 34 13 4 32 3
 33 9 2 35 25 38 6 15 10 24 26 30 7 22 11 36 18 28 16 17 37 21 20
 14 40 39 8 27 31 12.

Les rangs résultants $R_i(2)$ pour le traitement sont 26 30 7 22 11 36 18 28 16 17
 37 21 20 14 40 39 8 27 31 12.

La statistique du test $d_2 = \frac{1}{\sqrt{\hat{p}_2(1-\hat{p}_2)N_2}} \sum_{i=1}^{20} \left(\frac{R_i(2)}{N_2+1} - \frac{1}{2} \right) = \frac{1}{\sqrt{10}} \left[\left(\frac{26}{41} - \frac{1}{2} \right) + \left(\frac{30}{41} - \frac{1}{2} \right) + \dots + \left(\frac{31}{41} - \frac{1}{2} \right) + \left(\frac{12}{41} - \frac{1}{2} \right) \right] = 0.3856$. Puisque $|d_2| = |0.3856| < b_2 = 0.6349$, l'hypothèse nulle n'est pas rejetée.

A l'étape $k = 3$, $N_3 = 70$, nous calculons à partir de (3.2.11), $\hat{v}_2 = \sum_{i=1}^{20} \frac{R_i(2)}{n_{12}n_{22}} - \frac{n_{12}+1}{2n_{22}} = 0.625$, $\omega_{13}, \omega_{23} = 0.5 \pm 0.5\sqrt{1 - \min\{4b_3^2/N_3(\hat{v}_2 - 0.5)^2, 1\}} =$

$0.5 \pm 0.5\sqrt{1 - \min\{1.537, 1\}} = 0.5$. Comme $\hat{v}_2 > 0.5$, par (3.2.12), nous obtiendrons $\hat{p}_3 = \min\{\omega_{23}, 1 - \xi\} = 0.5$. Nous sélectionnons $n_{13} = N_3\hat{p}_3 = 70(0.5) = 35$ sujets au traitement et $n_{23} = 35$ au placebo. Les estimateurs MCO $\hat{\beta}_{hi}(3)$ sont: pour le traitement

-0.0000241 -0.0000223 -0.0000587 -0.0000306 -0.0000456 -0.0000057 -0.0000339
 -0.0000231 -0.0000351 -0.0000340 -0.0000014 -0.0000306 -0.0000314 -0.0000363
 0.0000039 0.0000006 -0.0000558 -0.0000237 -0.0000137 -0.0000426 -0.0000306
 -0.0000228 -0.0000259 -0.0000314 -0.0000299 -0.0000542 -0.0000163 -0.0000567
 -0.0000035 -0.0000445 -0.0000376 -0.0000329 -0.0000520 -0.0000013 -0.0000657

et pour le placebo

-0.0000331 -0.0000273 -0.0000651 -0.0000228 -0.0001121 -0.0000092 -0.0000379
 -0.0000659 -0.0000137 -0.0000662 -0.0000108 -0.0000558 -0.0000809 -0.0000063
 -0.0000241 -0.0000009 -0.0000628 -0.0000361 -0.0000524 -0.0000244 -0.0000241
 -0.0000856 -0.0000507 -0.0000198 -0.0000412 -0.0000537 -0.0000657 -0.0000207
 -0.0001293 -0.0000339 -0.0000173 -0.0000448 -0.0000354 -0.0000317 -0.0000401

Les rangs $R_i(3)$ de tous les estimateurs sont respectivement

35 44 9 53 2 62 26 6 60 5 61 14 4 63 48 68 10 29 17 46 47
 3 19 56 24 16 8 55 1 33 57 21 30 37 25 49 54 11 41 20 64 34
 51 31 32 66 40 38 28 70 69 13 50 59 23 42 52 45 39 43 15 58 12
 65 22 27 36 18 67 7.

Pour le groupe traitement les rangs $R_i(3)$ sont

49 54 11 41 20 64 34 51 31 32 66 40 38 28 70 69 13 50 59 23 42
 52 45 39 43 15 58 12 65 22 27 36 18 67 7.

Ainsi la statistique du test $d_3 = \frac{1}{\sqrt{\hat{p}_3(1-\hat{p}_3)N_3}} \sum_{i=1}^{35} \left(\frac{R_i(3)}{N_3+1} - \frac{1}{2} \right) = 0.5$. Puisque $|d_3| < b_3 = 0.64819$, l'hypothèse nulle est acceptée.

Procédure 2: à l'étape $k = 1$, $M_1 = 10$, $\hat{q}_1 = 0.5$, $m_{11} = m_{21} = 10(0.5) = 5$. Nous sélectionnons 5 sujets de chaque traitement et calculons leurs estimateurs MCO de β_h . Ces estimateurs $\hat{\beta}_{hi}(1)$ sont: -0.0000241 -0.0000223 -0.0000587 -0.0000306 -0.0000456 pour le traitement et -0.0000331 -0.0000273 -0.0000651 -0.0000228 -0.0001121 pour le placebo. Les rangs $R_i(1)$ de ces 10 estimateurs sont respectivement 5 7 2 9 1 8 10 3 6 4. Les rangs $R_i(1)$ résultants pour le traitement sont 8 10 3 6 4, produisant ainsi les valeurs de $L_1^* = \sum_{i=1}^5 \left(\frac{R_i(1)}{11} - \frac{1}{2} \right) = 0.3182$ et $d_1^* = \sum_{i=1}^5 \left(\frac{12(M_1+1)}{\hat{q}_1(1-\hat{q}_1)} \right)^{1/2} \frac{L_1^*}{M_1} = 0.7311$. Puisque $|d_1^*| = 0.7311 < 2.5435 = b_1^*$, nous continuons encore l'échantillonnage à la prochaine étape.

A l'étape $k = 2$, nous procédons à échantillonner le groupe de 30 sujets ($M_2 = 30$). Pour implémenter la règle d'allocation \mathcal{A}_2 nous calculons à partir de (3.2.11), $\hat{\nu}_1 = 0.640$,

$$\hat{\Delta}_1(1) = \frac{(-b_2^*\sqrt{2}+d_1^*)^2}{3(2\hat{\nu}_1-1)^2M_2} = 0.3114, \quad \hat{\Delta}_2(1) = \frac{(b_2^*\sqrt{2}+d_1^*)^2}{3(2\hat{\nu}_1-1)^2M_2} = 2.1081,$$

$$\hat{\eta}_1(1) = 0.5 - \sqrt{0.25 - \min\{\hat{\Delta}_1(1), 0.25\}} = 0.5, \quad \hat{\eta}_2(1) = 0.5 - \sqrt{0.25 - \min\{\hat{\Delta}_2(1), 0.25\}} = 0.5.$$

Comme $\hat{\nu}_1 > 0.5$, $\hat{q}_2 = 1 - \max\{0.5, 0.2\} = 0.5$. Nous sélectionnons $m_{12} = 30(0.5) = 15$ sujets au traitement et 15 au placebo. Les estimateurs MCO $\hat{\beta}_i(2)$ de β_h sont: pour le traitement

-0.0000057 -0.0000339 -0.0000231 -0.0000351 -0.0000340 -0.0000014 -0.0000306
 -0.0000314 -0.0000363 0.0000039 0.0000006 -0.0000558 -0.0000237 -0.0000137
 -0.0000426

et pour le placebo

-0.0000092 -0.0000379 -0.0000659 -0.0000137 -0.0000662 -0.0000108 -0.0000558
 -0.0000809 -0.0000063 -0.0000241 -0.0000009 -0.0000628 -0.0000361 -0.0000524
 -0.0000244.

Les rangs $R_i(2)$ de tous les estimateurs sont 24 9 3 22 2 23 6 1 25 18 28 4 11 7 17 26 14 20 12 13 27 16 15 10 30 29 5 19 21 8. Pour le traitement les rangs sont 26 14 20 12 13 27 16 15 10 30 29 5 19 21 8.

Ainsi $L_2^* = 1.0484$ et $d_2^* = \frac{d_1^*}{\sqrt{2}} + \frac{1}{\sqrt{2}} \left(\frac{12(M_2+1)}{\hat{q}_2(1-\hat{q}_2)} \right)^{1/2} = 1.4702$. Puisque $|d_2^*| = |1.4702| < b_2^* = 2.2089$, on continue l'échantillonnage.

A l'étape $k = 3$: nous procédons à échantillonner le groupe de 30 sujets ($M_2 = 30$). Comme en étape 2, nous calculons $\hat{\nu}_2 = 0.625$, $\hat{\Delta}_1(2) = 1.950$, $\hat{\Delta}_2(2) = 3.3236$, $\hat{\eta}_1(2) = \hat{\eta}_2(2) = 0.5$, $m_{13} = m_{23} = 30 \hat{q}_3 = 15$. Les estimateurs MCO $\hat{\beta}_{hi}(3)$ sont: pour le traitement

-0.0000306 -0.0000228 -0.0000259 -0.0000314 -0.0000299 -0.0000542 -0.0000163
 -0.0000567 -0.0000035 -0.0000445 -0.0000376 -0.0000329 -0.0000520 -0.0000013
 -0.0000657,

et pour le placebo

-0.0000241 -0.0000856 -0.0000507 -0.0000198 -0.0000412 -0.0000537 -0.0000657
 -0.0000207 -0.0001293 -0.0000339 -0.0000173 -0.0000448 -0.0000354 -0.0000317
 -0.0000401.

Les rangs $R_i(3)$ respectifs des 30 estimateurs sont 23 2 9 26 12 7 4 25 1 16
 27 10 15 18 13 20 24 22 19 21 6 28 5 29 11 14 17 8 30 3.

Les rangs du traitement sont 20 24 22 19 21 6 28 5 29 11 14 17 8 30
 3. Les statistiques résultantes $L_3^* = 0.7903$ et $d_3^* = 1.7871$. Puisque $|d_3^*| = |1.7871| < 2.1875 = b_3^*$, nous arrêtons l'échantillonnage et acceptons $H_0: \beta_1 = \beta_2$.

Les deux procédures 1 et 2 ont échoué à rejeter H_0 et elles ont alloué des nombres égaux de patients aux deux traitements. Comme attendu, lorsque les traitements ne sont pas significativement différents les allocations \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 échantillonnent des deux traitements de manière égale. Notons que le test de Wilcoxon somme des rangs séquentiel de groupes avec l'allocation pairwise a aussi échoué à rejeter H_0 .

Remarque : les procédures proposées peuvent être facilement généralisées pour tester l'égalité d'une combinaison linéaire des coefficients de régression de deux traitements dans un modèle linéaire général. Supposons que le modèle (2.4.6) est remplacé par un modèle plus général

$$Y_{hi} = X\beta_h + e_{hi}, \quad i = 1, \dots, n_h,$$

où X est une matrice $r \times m$ connue ($r > m$), $\beta_h = (\beta_{h0}, \dots, \beta_{hm-1})'$ est un vecteur de paramètres inconnus représentant les effets des traitements et e_{hi} (pour $h = 1, 2$ et $i = 1, \dots, n_h$) sont des vecteurs d'erreurs indépendants distribués identiquement avec une distribution continue inconnue. Pour tester les hypothèses

$$H_0: c'\beta_1 = c'\beta_2 \text{ contre } H_1: c'\beta_1 \neq c'\beta_2,$$

où c est un vecteur de m coefficients connus, on a besoin seulement de redéfinir les expressions suivantes :

- (i) soit $R_i(k)$ ($i = 1, \dots, N_k$) le rang de $c'\hat{\beta}_{hi}(k)$ parmi $(c'\hat{\beta}_1(k), \dots, c'\hat{\beta}_{N_k}(k))$, où $\hat{\beta}_{hi}(k)$ est l'estimateur des moindres carrés ordinaires de β_h basée sur Y_{hi} ,
- (ii) soit $\delta = c'(\beta_1 - \beta_2)$.

Chapitre IV

Etude de la performance de procédures séquentielles de comparaison de traitements

Dans ce chapitre nous présentons les simulations de monte carlo basées sur 10000 répliques, exécutées sous le modèle (2.4.6). Différents cas de paramètres étaient utilisés pour comparer les performances de cinq procédures en testant les hypothèses (2.4.7), à savoir, la Procédure 1 (notée $d(\mathcal{A}_1)$); la Procédure 2 (notée $d^*(\mathcal{A}_2)$); le test de Wilcoxon somme des rangs séquentiel groupé ajusté avec l'allocation 'pairwise' \mathcal{A}_p , qui assigne des nombres égaux de sujets aux deux traitements, (c-à-d, la procédure de Lee et DeMets décrite en 2.4.4, cf. chapitre II) (notée $d(\mathcal{A}_p)$); l'analogue de la procédure 2 ajustée avec l'allocation 'pairwise' (notée $d^*(\mathcal{A}_p)$); et le test de Wilcoxon somme des rangs non-séquentiel qui exécute un test unique à la fin de l'expérience. Puisque les cinq procédures étaient dérivées pour un modèle balancé avec des temps de mesures égaux, nous étudions aussi les effets des mesures manquantes sur leur performance.

Dans notre propre programme écrit en Fortran 95, les r observations furent générées sur chaque sujet selon $Y_{hi} = \Omega^{1/2}Z_i + \gamma_h 1 + \beta_h \mathbf{x}$, où Z_i est un vecteur de r scores standardisés indépendant et identiquement distribués générés à partir des distributions la normale standard, la logistique (0,1), et l'exponentielle (1). Ces distributions étaient sélectionnées pour représenter diverses formes de distribution. Nous utilisons deux formulations pour la matrice de covariances des erreurs Ω , $\Omega_1 = \sigma^2[I + (1, \mathbf{x})D(1, \mathbf{x})']$ et $\Omega_2 = (\sigma^2 \zeta^{|j-j'|})_{j,j'}$, où D est une matrice 2×2 spécifiée et $\zeta^{|j-j'|}$ représente la corrélation entre les j -ème et j' -ème mesures du même sujet. La première formulation de la structure de covariance est du type à effets mixtes tandis que la dernière est du type autorégressive ($AR(1)$). Les temps de mesures étant pris comme $\mathbf{x} = (0, 1, 2, \dots, r-1)$, avec $r = 5, 10$ et 20 . Les autres paramètres sont choisis tels que $\gamma_1 = \gamma_2 = 0.5$, $\xi = 0.1, 0.2$, et 0.3 , $\sigma^2 = 1$, $D_{11} = D_{22} = 1$ et $D_{12} = D_{21} = 0.5$, et $\zeta = 0.3, 0.5$ et 0.8 . Les valeurs critiques, b_k et b_k^* , étaient calculées en utilisant la fonction de l'erreur dépensée de Pocock (1977) avec un niveau de signification $\alpha = 0.05$, c-à-d, $\alpha_p(t_k) = \alpha \text{Log}[1 + 1.718t_k]$, où t_k est le rapport du nombre de mesures collectées, à la k -ème analyse intermédiaire, au nombre maximum de mesures.

Les approximations de Monte Carlo pour $K = 3$ groupes, ($M_1 = 10, M_2 = M_3 = 50$) et ($M_1 = 10, M_2 = M_3 = 100$) sujets par groupes, $r = 5$ mesures par sujet, et une covariances Ω_1 sont indiquées dans les tableaux 1 – 6. Les résultats pour les autres cas sont similaires à ceux reportés. Les résultats affichés incluent la puissance empirique, le nombre

moyen de sujets alloués au traitement inférieur (ITN), le nombre total moyen de sujets échantillonnés par les deux traitements (ASN), les déviations standard du ITN et ASN (SD), la réduction relative en le nombre de sujets alloués au traitement inférieur $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$, et le pourcentage de sujets échantillonnés sur le nombre maximum de sujets $Obs = 100 \times ASN/N$.

Contrairement à toutes les autres procédures, la procédure 1 tend à être modérément libérale avec un niveau de signification observé excédant sa valeur nominale de 0.05 par plus que deux déviations standard. Notons que, en nous basant sur une approximation binomiale, nous considérons que le niveau de signification n'est pas contrôlé lorsque sa valeur empirique tombe à l'extérieur de $\alpha \pm 2\sqrt{\alpha(1-\alpha)/10000} = (0.0456, 0.0544)$. D'autre part, la procédure 2 semble être légèrement conservatrice avec un niveau de signification observé légèrement en dessous de 0.0456 dans deux des six cas indiqués par les tableaux 1 – 6.

Les quatre procédures séquentielles, comparées au test classique de Wilcoxon somme des rangs réalisent des réductions substantielles dans le nombre total de sujets échantillonnés (jusqu'à 40% à $\delta = 1$) aux dépens d'une perte modérée de puissance. Les règles d'allocations proposées, \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 , réalisent une réduction relative dans le nombre de sujets assignés au traitement inférieur, comme mesurée par RD , qui est proportionnel à la taille de l'échantillon et $\delta = \beta_1 - \beta_2$. Par exemple à $\delta = 1$, RD est au dessus de 45%. \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 réalisaient cette réduction aux dépens de l'augmentation relativement petite en le nombre de sujets échantillonnés, ASN , et de la diminution en puissance lorsqu'elles sont comparées à l'allocation 'pairwise', \mathcal{A}_p . La variation du ITN est plus large sous \mathcal{A}_1 et \mathcal{A}_2 que sous \mathcal{A}_p . Lorsqu'on compare les procédures 1 et 2, nous trouvons que la Procédure 1 est modérément plus puissante que la Procédure 2, mais cette puissance plus élevée devrait être équilibrée contre la nature libérale de la procédure 1. De plus, la Procédure 1 réalise des réductions plus grandes dans la taille totale (ASN) et dans le nombre de patients assignés au traitement inférieur (ITN).

Puisque un plan expérimental réaliste devrait considérer la possibilité de présence de mesures manquantes sur les patients, nous avons simulé les quatre premières procédures dans un cas non balancé telles que chaque mesure est établie comme manquante avec une probabilité $\lambda = 0.2, 0.3$ et 0.5 . Les résultats dans le cas des Z_i distribuées selon les distributions logistique (0,1) et l'exponentielle (1) avec $\lambda = 0.5$ sont présentés dans les tableaux 7 et 8. Les quatre procédures semblent être robustes en présence de données manquantes aléatoirement. Ce résultat n'est pas surprenant car ces procédures sont attendues à être peu affectées par la violation de la condition du modèle équilibré tant que les distributions sous l'hypothèse nulle des $\beta_{hi}(k)$ ne sont pas très différentes; voir Lee et DeMets (1992, p. 138, le haut de la colonne 2).

Tableau 1: simulations utilisant la distribution $\mathcal{N}(0,1)$, $K = 3$, $r = 5$, $\xi = 0.1$ et $\alpha = 0.05$

δ	$M_1 = 10$ et $M_2 = M_3 = 50$						Obs
	Puissance	ITN	(SD)	ASN	(SD)	RD	
0.0	0.061	54.1	(15.2)	108.3	(09.0)	0.04	98.5
	0.048	54.3	(14.5)	108.5	(08.5)	-0.12	98.6
	0.047	54.3	(04.3)	108.5	(08.5)	0.00	98.6
	0.044	54.3	(04.1)	108.7	(08.1)	0.00	98.8
	0.048	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.2	0.140	48.0	(17.1)	106.6	(12.7)	9.86	96.9
	0.102	49.3	(15.7)	107.5	(10.9)	8.20	97.7
	0.133	53.3	(06.3)	106.6	(12.6)	0.00	96.9
	0.130	53.4	(06.2)	106.7	(12.3)	0.00	97.0
	0.162	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.4	0.388	40.1	(19.0)	101.7	(18.6)	21.08	92.5
	0.306	42.1	(17.7)	103.3	(17.0)	18.45	94.0
	0.420	49.8	(10.2)	99.6	(20.3)	0.00	90.5
	0.382	50.4	(09.7)	100.7	(19.4)	0.00	91.6
	0.491	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.6	0.687	30.9	(18.7)	93.0	(23.7)	33.53	84.5
	0.592	34.2	(17.8)	95.6	(22.7)	28.39	86.9
	0.767	43.4	(12.5)	86.9	(24.9)	0.00	79.0
	0.719	45.1	(12.2)	90.3	(24.4)	0.00	82.1
	0.832	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.8	0.869	22.9	(16.1)	83.0	(24.9)	44.93	75.5
	0.838	26.2	(15.5)	84.6	(25.0)	38.12	76.9
	0.954	36.8	(11.1)	73.6	(22.3)	0.00	66.9
	0.926	38.6	(11.9)	77.1	(23.7)	0.00	70.1
	0.973	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
1.0	0.948	17.0	(13.1)	75.1	(22.9)	54.63	68.3
	0.947	20.3	(12.5)	74.8	(22.8)	45.70	68.0
	0.997	32.4	(07.4)	64.8	(14.7)	0.00	58.9
	0.989	33.7	(08.8)	67.3	(17.7)	0.00	61.2
	0.998	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0

Les cinq entrées dans chaque cellule correspondent la procédure 1 (*i. e.*, $d_k(\mathcal{A}_1)$), la Procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_2)$), la procédure de Lee et DeMets ($d_k(\mathcal{A}_p)$), la version Pairwise de la procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_p)$), et le test de Wilcoxon somme des rangs classique, respectivement. K : nombre de groupes, M_k : taille du groupe k , $\delta = \beta_1 - \beta_2$, ITN : nombre échantillonné du traitement inférieur, ASN : nombre total moyen échantillonné, SD : déviation standard correspondantes aux mesures, $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$. Obs: pourcentage du nombre maximum de sujets qui fut échantillonné.

Tableau 2: simulations utilisant la distribution $\mathcal{N}(0,1)$, $K = 3$, $r = 5$, $\xi = 0.1$ et $\alpha = 0.05$

δ	$M_1 = 10$ et $M_2 = M_3 = 100$						
	Puissance	ITN	(SD)	ASN	(SD)	RD	Obs
0.0	0.055	103.7	(29.7)	207.1	(16.9)	-0.18	98.6
	0.043	103.6	(32.1)	207.3	(16.2)	0.04	98.7
	0.043	103.7	(08.1)	207.3	(16.2)	0.00	98.7
	0.047	103.6	(08.3)	207.2	(16.6)	0.00	98.6
	0.049	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.2	0.224	86.9	(34.4)	200.7	(29.1)	13.39	95.6
	0.152	89.1	(36.5)	203.4	(24.9)	12.40	96.8
	0.223	99.5	(15.6)	199.1	(31.2)	0.00	94.8
	0.199	100.2	(14.8)	200.3	(29.6)	0.00	95.4
	0.267	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.4	0.629	64.5	(36.9)	181.7	(45.0)	29.06	86.5
	0.489	69.6	(38.3)	188.6	(41.0)	26.24	89.8
	0.715	84.3	(24.6)	168.7	(49.2)	0.00	80.3
	0.626	89.0	(23.3)	177.9	(46.7)	0.00	84.7
	0.761	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.6	0.899	46.0	(32.4)	157.4	(49.9)	41.54	75.0
	0.823	49.5	(34.0)	162.3	(49.9)	39.03	77.3
	0.972	67.0	(21.4)	134.0	(42.7)	0.00	63.8
	0.940	73.2	(24.0)	146.3	(48.1)	0.00	69.7
	0.980	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.8	0.974	32.0	(25.8)	135.4	(43.6)	52.72	64.5
	0.967	35.5	(26.2)	135.2	(43.4)	47.50	64.4
	1.000	57.2	(10.3)	114.4	(20.6)	0.00	54.5
	0.997	61.0	(16.3)	122.0	(32.6)	0.00	58.1
	1.000	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
1.0	0.992	24.2	(21.0)	123.1	(33.7)	60.66	58.6
	0.995	27.5	(20.2)	119.6	(29.5)	53.97	57.0
	1.000	55.2	(03.3)	110.0	(06.5)	0.00	52.6
	1.000	56.1	(07.2)	112.1	(14.4)	0.00	53.4
	1.000	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0

Les cinq entrées dans chaque cellule correspondent la procédure 1 (*i. e.*, $d_k(\mathcal{A}_1)$), la Procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_2)$), la procédure de Lee et DeMets ($d_k(\mathcal{A}_p)$), la version Pairwise de la procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_p)$), et le test de Wilcoxon somme des rangs classique, respectivement. K : nombre de groupes, M_k : taille du groupe k , $\delta = \beta_1 - \beta_2$, ITN : nombre échantillonné du traitement inférieur, ASN : nombre total moyen échantillonné, SD : déviation standard correspondantes aux mesures, $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$. Obs: pourcentage du nombre maximum de sujets qui fut échantillonné.

Tableau 3: simulations utilisant la distribution logistique (0,1), $K = 3$, $r = 5$, $\xi = 0.1$ et $\alpha = 0.05$

δ	$M_1 = 10$ et $M_2 = M_3 = 50$						
	Puissance	ITN	(SD)	ASN	(SD)	RD	Obs
0.0	0.067	54.2	(15.3)	108.0	(09.7)	-0.41	98.2
	0.043	54.4	(14.3)	108.7	(08.1)	-0.19	98.8
	0.051	54.2	(04.4)	108.4	(08.8)	0.00	98.6
	0.046	54.3	(04.1)	108.6	(08.2)	0.00	98.7
	0.049	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.2	0.141	47.9	(17.0)	106.6	(12.6)	10.14	96.9
	0.114	48.7	(15.9)	107.1	(11.6)	9.19	97.4
	0.134	53.3	(06.3)	106.6	(12.6)	0.00	96.9
	0.128	53.3	(06.2)	106.7	(12.4)	0.00	97.0
	0.158	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.4	0.401	39.4	(19.1)	101.2	(19.0)	22.12	92.0
	0.320	41.4	(17.9)	103.0	(17.4)	19.65	93.6
	0.429	49.7	(10.2)	99.5	(20.4)	0.00	90.4
	0.402	50.2	(09.8)	100.4	(19.7)	0.00	91.3
	0.500	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.6	0.701	30.2	(18.6)	92.4	(23.9)	34.58	84.0
	0.607	33.3	(17.7)	94.8	(23.0)	29.79	86.2
	0.786	43.0	(12.5)	86.0	(25.0)	0.00	78.2
	0.739	44.4	(12.4)	88.8	(24.7)	0.00	80.8
	0.848	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.8	0.878	22.3	(15.8)	82.7	(24.9)	46.03	75.2
	0.846	25.4	(15.5)	83.8	(25.0)	39.30	76.2
	0.965	36.2	(10.8)	72.4	(21.6)	0.00	65.8
	0.939	37.9	(11.6)	75.9	(23.3)	0.00	69.0
	0.977	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
1.0	0.953	16.7	(12.9)	74.5	(22.7)	55.13	67.8
	0.954	19.4	(12.0)	73.5	(22.2)	47.09	66.8
	0.996	32.1	(07.0)	64.3	(14.0)	0.00	58.5
	0.993	33.1	(08.3)	66.3	(16.6)	0.00	60.3
	0.998	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0

Les cinq entrées dans chaque cellule correspondent la procédure 1 (*i. e.*, $d_k(\mathcal{A}_1)$), la Procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_2)$), la procédure de Lee et DeMets ($d_k(\mathcal{A}_p)$), la version Pairwise de la procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_p)$), et le test de Wilcoxon somme des rangs classique, respectivement. K : nombre de groupes, M_k : taille du groupe k , $\delta = \beta_1 - \beta_2$, ITN : nombre échantillonné du traitement inférieur, ASN : nombre total moyen échantillonné, SD : déviation standard correspondantes aux mesures, $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$. Obs: pourcentage du nombre maximum de sujets qui fut échantillonné.

Tableau 4: simulations utilisant la distribution logistique (0,1), $K = 3$, $r = 5$, $\xi = 0.1$ et $\alpha = 0.05$

δ	$M_1 = 10$ et $M_2 = M_3 = 100$						
	Puissance	ITN	(SD)	ASN	(SD)	RD	Obs
0.0	0.063	103.6	(29.5)	206.3	(18.9)	-0.42	98.2
	0.049	102.9	(32.8)	207.1	(16.8)	0.66	98.6
	0.045	103.6	(08.3)	207.1	(16.7)	0.00	98.6
	0.048	103.5	(08.6)	207.0	(17.2)	0.00	98.6
	0.046	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.2	0.227	86.7	(34.4)	201.2	(28.4)	13.83	95.8
	0.155	88.7	(36.4)	203.1	(25.3)	12.64	96.7
	0.233	99.3	(15.9)	198.6	(31.8)	0.00	94.6
	0.205	100.1	(14.9)	200.2	(29.7)	0.00	95.3
	0.283	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.4	0.653	64.4	(37.2)	181.1	(45.3)	28.91	86.3
	0.502	68.8	(38.5)	187.6	(41.7)	26.60	89.3
	0.724	84.2	(24.6)	168.5	(49.3)	0.00	80.2
	0.647	88.7	(23.4)	177.4	(46.9)	0.00	84.5
	0.788	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.6	0.903	44.4	(31.8)	154.7	(49.7)	42.60	73.7
	0.843	48.1	(32.9)	159.9	(50.0)	39.86	76.1
	0.977	65.8	(20.6)	131.6	(41.2)	0.00	62.7
	0.944	72.3	(23.8)	144.7	(47.6)	0.00	68.9
	0.984	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.8	0.973	30.9	(24.7)	134.3	(42.9)	54.00	63.9
	0.966	34.6	(25.7)	134.0	(42.7)	48.40	63.8
	0.999	56.9	(09.6)	113.8	(19.1)	0.00	54.2
	0.997	60.2	(15.3)	120.0	(30.6)	0.00	57.4
	1.000	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
1.0	0.995	23.8	(20.6)	122.3	(32.8)	61.13	58.2
	0.997	26.9	(19.6)	119.4	(29.2)	54.92	56.9
	1.000	55.2	(03.0)	110.3	(05.9)	0.00	52.5
	1.000	56.0	(06.9)	111.9	(13.7)	0.00	53.3
	1.000	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0

Les cinq entrées dans chaque cellule correspondent la procédure 1 (*i. e.*, $d_k(\mathcal{A}_1)$), la Procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_2)$), la procédure de Lee et DeMets ($d_k(\mathcal{A}_p)$), la version Pairwise de la procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_p)$), et le test de Wilcoxon somme des rangs classique, respectivement. K : nombre de groupes, M_k : taille du groupe k , $\delta = \beta_1 - \beta_2$, ITN : nombre échantillonné du traitement inférieur, ASN : nombre total moyen échantillonné, SD : déviation standard correspondantes aux mesures, $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$. Obs: pourcentage du nombre maximum de sujets qui fut échantillonné.

Tableau 5: simulations utilisant la distribution exponentielle(1), $K = 3$, $r = 5$, $\xi = 0.1$ et $\alpha = 0.05$

δ	$M_1 = 10$ et $M_2 = M_3 = 50$						Obs.
	Puissance	ITN	(SD)	ASN	(SD)	RD	
0.0	0.059	54.0	(15.8)	108.2	(09.4)	0.18	98.3
	0.047	54.5	(14.2)	108.6	(08.4)	-0.36	98.7
	0.041	54.4	(03.9)	108.7	(07.9)	0.00	98.8
	0.048	54.2	(04.3)	108.5	(08.6)	0.00	98.6
	0.049	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.2	0.171	46.6	(17.7)	106.0	(13.5)	12.16	96.4
	0.120	48.4	(16.1)	107.1	(11.7)	9.67	97.3
	0.159	53.0	(06.8)	106.0	(13.6)	0.00	96.3
	0.147	53.2	(06.5)	106.3	(13.0)	0.00	96.7
	0.168	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.4	0.480	37.0	(19.2)	99.0	(20.7)	25.14	90.0
	0.368	40.2	(18.1)	101.6	(18.7)	20.95	92.4
	0.517	48.2	(11.1)	96.4	(22.3)	0.00	87.6
	0.468	49.3	(10.5)	98.5	(21.0)	0.00	89.6
	0.509	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.6	0.774	27.7	(18.2)	88.8	(24.7)	37.60	80.7
	0.675	31.1	(17.2)	92.1	(24.0)	32.48	83.7
	0.854	41.3	(12.4)	82.5	(24.9)	0.00	75.0
	0.806	42.9	(12.5)	85.8	(25.0)	0.00	78.0
	0.841	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
0.8	0.919	20.1	(14.8)	78.3	(24.1)	48.69	71.2
	0.877	23.2	(14.3)	80.4	(24.6)	42.25	73.1
	0.980	34.4	(09.5)	68.8	(19.0)	0.00	62.5
	0.966	36.4	(10.9)	72.8	(21.8)	0.00	66.1
	0.975	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0
1.0	0.966	15.2	(12.0)	70.9	(20.6)	57.06	64.5
	0.963	18.4	(11.1)	71.5	(21.0)	48.51	65.0
	0.999	31.2	(05.4)	62.4	(10.7)	0.00	56.7
	0.997	32.2	(07.1)	64.5	(14.3)	0.00	58.6
	0.999	55.0	-	110.0	-	0.00	100.0

Les cinq entrées dans chaque cellule correspondent la procédure 1 (*i. e.*, $d_k(\mathcal{A}_1)$), la Procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_2)$), la procédure de Lee et DeMets ($d_k(\mathcal{A}_p)$), la version Pairwise de la procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_p)$), et le test de Wilcoxon somme des rangs classique, respectivement. K : nombre de groupes, M_k : taille du groupe k , $\delta = \beta_1 - \beta_2$, ITN : nombre échantillonné du traitement inférieur, ASN : nombre total moyen échantillonné, SD : déviation standard correspondantes aux mesures, $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$. Obs: pourcentage du nombre maximum de sujets qui fut échantillonné.

Tableau 6: simulations utilisant la distribution exponentielle(1), $K = 3$, $r = 5$, $\xi = 0.1$ et $\alpha = 0.05$

δ	$M_1 = 10$ et $M_2 = M_3 = 100$						Obs.
	Puissance	ITN	(SD)	ASN	(SD)	RD	
0.0	0.063	103.4	(30.3)	206.6	(18.2)	-0.07	98.4
	0.048	103.3	(32.6)	207.1	(16.8)	0.23	98.6
	0.046	103.6	(08.2)	207.2	(16.4)	0.00	98.7
	0.043	103.6	(08.1)	207.3	(16.3)	0.00	98.7
	0.050	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.2	0.265	83.8	(35.6)	199.1	(31.2)	15.81	94.8
	0.182	87.4	(36.9)	202.0	(27.2)	13.41	96.2
	0.279	98.1	(17.3)	196.1	(34.6)	0.00	93.4
	0.243	99.4	(15.8)	198.7	(31.6)	0.00	94.6
	0.330	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.4	0.732	59.7	(36.3)	175.2	(47.6)	31.81	83.4
	0.583	64.8	(38.6)	182.6	(44.6)	28.99	87.0
	0.801	80.5	(25.0)	161.1	(50.0)	0.00	76.7
	0.728	85.3	(24.4)	170.7	(48.8)	0.00	81.3
	0.848	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.6	0.926	40.4	(30.3)	148.2	(48.6)	45.53	70.6
	0.890	44.1	(30.9)	151.9	(49.4)	41.93	72.4
	0.988	62.7	(18.1)	125.5	(36.1)	0.00	59.7
	0.973	67.8	(21.8)	135.6	(43.7)	0.00	64.6
	0.994	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
0.8	0.981	28.9	(24.3)	129.5	(39.6)	55.29	61.7
	0.977	32.2	(23.5)	129.6	(39.7)	50.24	61.7
	1.000	56.0	(06.9)	111.9	(13.8)	0.00	53.3
	1.000	58.1	(12.1)	116.3	(24.2)	0.00	55.4
	1.000	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0
1.0	0.995	22.3	(19.8)	120.0	(30.1)	62.93	57.2
	0.997	25.5	(18.3)	117.4	(26.2)	56.54	55.9
	1.000	55.1	(01.7)	110.1	(03.5)	0.00	52.4
	1.000	55.5	(04.9)	110.0	(09.9)	0.00	52.8
	1.000	105.0	-	210.0	-	0.00	100.0

Les cinq entrées dans chaque cellule correspondent la procédure 1 (*i.e.*, $d_k(\mathcal{A}_1)$), la Procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_2)$), la procédure de Lee et DeMets ($d_k(\mathcal{A}_p)$), la version Pairwise de la procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_p)$), et le test somme des rangs de Wilcoxon classique respectivement. K : nombre de groupes, M_k : taille du groupe k , $\delta = \beta_1 - \beta_2$, ITN : nombre échantillonné du traitement inférieur, ASN : nombre total moyen échantillonné, SD : déviation standard correspondantes aux mesures, $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$. Obs: pourcentage du nombre maximum de sujets qui fut échantillonné.

Tableau 7: simulations en présence de données manquantes, lorsque $K = 3$, $r = 10$, $M_1 = 10$, $M_2 = M_3 = 50$, $q = 0.5$, $\xi = 0.1$, et $\alpha = 0.05$

δ	Distribution logistique (0,1)						
	Puissance	ITN	(SD)	ASN	(SD)	RD	Obs.
0.0	0.061	54.4	(14.8)	108.3	(09.1)	-0.45	98.4
	0.048	54.2	(14.1)	108.6	(08.4)	0.16	98.7
	0.042	54.3	(04.0)	108.7	(08.0)	0.00	98.8
	0.044	54.3	(04.0)	108.7	(08.1)	0.00	98.8
0.2	0.143	47.9	(17.0)	106.7	(12.5)	10.09	97.0
	0.114	48.7	(15.8)	107.3	(11.4)	9.18	97.5
	0.141	53.2	(06.5)	106.4	(13.0)	0.00	96.7
	0.131	53.4	(06.2)	106.7	(12.4)	0.00	96.0
0.4	0.414	38.9	(19.1)	100.8	(19.4)	22.86	91.6
	0.330	41.2	(17.7)	102.5	(17.8)	19.71	93.2
	0.457	49.0	(10.7)	98.0	(21.4)	0.00	89.1
	0.423	49.8	(10.1)	99.6	(20.3)	0.00	90.6
0.6	0.718	29.5	(18.4)	91.8	(24.1)	35.60	83.4
	0.640	32.4	(17.7)	94.0	(23.3)	31.04	85.5
	0.809	42.4	(12.5)	84.8	(25.0)	0.00	77.1
	0.765	43.9	(12.4)	87.9	(24.8)	0.00	79.9
0.8	0.893	21.9	(15.6)	81.9	(24.8)	46.54	74.4
	0.856	24.8	(15.1)	82.9	(24.9)	40.19	75.4
	0.971	35.7	(10.5)	71.4	(21.0)	0.00	64.9
	0.948	37.8	(11.6)	75.6	(23.2)	0.00	68.7
1.0	0.957	16.3	(12.5)	73.6	(22.2)	55.63	66.9
	0.960	19.2	(12.0)	72.9	(21.9)	47.21	66.3
	0.998	31.6	(06.1)	63.2	(12.3)	0.00	57.5
	0.996	33.1	(08.3)	66.3	(16.5)	0.00	60.2

Les cinq entrées dans chaque cellule correspondent la procédure 1 (*i. e.*, $d_k(\mathcal{A}_1)$), la Procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_2)$), la procédure de Lee et DeMets ($d_k(\mathcal{A}_p)$), la version Pairwise de la procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_p)$), respectivement. K : nombre de groupes, M_k : taille du groupe k , $\delta = \beta_1 - \beta_2$, ITN : nombre échantillonné du traitement inférieur, ASN : nombre total moyen échantillonné, SD : déviation standard correspondantes aux mesures, $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$. Obs: pourcentage du nombre maximum de sujets qui fut échantillonné.

Tableau 8: simulations en présence de données manquantes, lorsque $K = 3$, $r = 10$, $M_1 = 10$, $M_2 = M_3 = 50$, $q = 0.5$, $\xi = 0.1$, et $\alpha = 0.05$

δ	Distribution exponentielle (1)						
	Puissance	ITN	(SD)	ASN	(SD)	RD	Obs.
0.0	0.064	54.0	(15.1)	108.2	(09.4)	0.17	98.3
	0.047	54.1	(14.2)	108.6	(08.4)	0.28	98.7
	0.047	54.3	(04.2)	108.6	(08.3)	0.00	98.7
	0.043	54.4	(04.0)	108.7	(07.9)	0.00	98.8
0.2	0.170	46.6	(17.6)	106.2	(13.3)	12.18	96.5
	0.127	47.9	(16.1)	107.0	(11.9)	10.45	97.2
	0.160	53.0	(06.7)	106.1	(13.4)	0.00	96.4
	0.153	53.1	(06.6)	106.2	(13.2)	0.00	96.6
0.4	0.482	37.0	(19.3)	98.7	(20.9)	25.11	89.7
	0.379	39.9	(17.9)	101.6	(18.7)	21.32	92.3
	0.514	48.2	(11.1)	96.5	(22.2)	0.00	87.7
	0.473	49.2	(10.6)	98.4	(21.1)	0.00	89.4
0.6	0.781	26.8	(18.0)	87.5	(24.9)	38.87	79.6
	0.687	30.8	(17.3)	91.5	(24.1)	32.65	83.2
	0.860	41.0	(12.4)	82.0	(24.8)	0.00	74.6
	0.812	42.7	(12.5)	85.5	(25.0)	0.00	77.7
0.8	0.921	19.7	(14.8)	77.9	(24.0)	49.49	70.8
	0.884	23.2	(14.3)	80.1	(24.5)	41.99	72.8
	0.983	34.4	(09.5)	68.7	(19.0)	0.00	62.5
	0.971	36.0	(10.7)	72.0	(21.4)	0.00	65.5
1.0	0.970	15.0	(12.0)	70.9	(20.6)	57.78	64.4
	0.967	18.0	(10.8)	71.1	(20.8)	49.31	64.7
	0.999	31.2	(05.4)	62.4	(10.7)	0.00	56.7
	0.998	32.1	(06.9)	64.1	(13.8)	0.00	58.3

Les cinq entrées dans chaque cellule correspondent la procédure 1 (*i. e.*, $d_k(\mathcal{A}_1)$), la Procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_2)$), la procédure de Lee et DeMets ($d_k(\mathcal{A}_p)$), la version Pairwise de la procédure 2 ($d_k^*(\mathcal{A}_p)$), respectivement. K : nombre de groupes, M_k : taille du groupe k , $\delta = \beta_1 - \beta_2$, ITN : nombre échantillonné du traitement inférieur, ASN : nombre total moyen échantillonné, SD : déviation standard correspondantes aux mesures, $RD = 100[ASN - 2(ITN)]/ASN$. Obs: pourcentage du nombre maximum de sujets qui fut échantillonné.

Conclusion et perspectives

Les méthodes séquentielles offrent l'avantage de permettre l'arrêt d'une expérience dès qu'une différence significative entre les traitements est mise en évidence. Evitant ainsi l'éventuel dilemme éthique des méthodes non séquentielles qui continuent à infliger un traitement apparemment mauvais à certains patients. De plus, l'utilisation d'une règle d'allocation permet une réduction du nombre de patients affectés aux mauvais traitements. Encore, pour des raisons d'éthique, une telle réduction est d'une considération importante dans les essais cliniques.

Nous avons introduit dans ce travail deux procédures séquentielles de données groupées pour tester l'égalité des taux de croissance de deux traitements sous le modèle (2.4.6, cf. chap. II). Ces procédures utilisent des versions modifiées du test séquentiel groupé somme des rangs de Wilcoxon et des règles d'allocations asymptotiquement efficaces. Les deux procédures réalisent leur objectif de réduction substantielle de la taille totale de l'échantillon et du nombre de sujets alloués au traitement inférieur, aux dépens d'une perte modérée de puissance par rapport au test classique somme des rangs de Wilcoxon et le test séquentiel groupé proposé par Lee et DeMets (1992). Bien que développées sous l'hypothèse d'égalité des temps de mesures pour tous les patients, les deux procédures sont peu affectées lorsque les mesures sont manquantes aléatoirement. De plus, la procédure 1 semble meilleure que la procédure 2 en termes de puissance et de réduction des tailles de l'échantillon, mais elle est libérale en ce sens que son niveau de signification excède sa valeur nominale (un excès qui va jusqu'à 0.02 pour un niveau signification de 5%, cf. chap. IV. Tableau 3). Par conséquent, nous recommandons l'utilisation de la procédure 2 lorsque le contrôle strict du niveau de signification est crucial.

Pour poursuivre ce travail, il serait intéressant de pouvoir: 1) généraliser la procédure de Lee et DeMets (1992), c-à-d, proposer des procédures séquentielles groupées pour comparer les taux de croissance de plusieurs traitements face à un contrôle, ou de manière générale, de plusieurs traitements entre eux, tout en garantissant un seuil global de signification désiré; 2) développer des règles d'allocations pour optimiser l'affectation de patients nouvellement incorporés dans l'expérience.

Références

- Anderson, T. W. (1960). A modification of the sequential probability ratio test to reduce the sample size. *Ann. Math. Stat.* **31**, 165-197.
- Anscombe, F. J. (1963). Sequential medicals trials. *Journal of the American Statistical Association* **58**, 365 – 383.
- Armitage P. (1954). Sequential tests in prophylactic and therapeutic trials. *Quarterly Journal of medicine* **23**: 255-274.
- Armitage, P., C. K. McPherson, and B. C. Rowe (1969). Repeated significance tests on accumulating data. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* **132**, 235-244.
- Bandyopadhyay, U and Biswas A. (1999). Sequential nonparametric tests based on randomized play-the-winner for restrictive bivariate alternatives. *J. Statist. Plann.*, **79**, No 1, 45-57.
- Bandyopadhyay, U and Biswas A. (2000). Some sequential-type conditional tests in clinical trials based on generalized randomized play-the-winner rule. *Metron* **58**(1-2): 187-200.
- Berry, D. A. and Fristedt, B. (1985). *Bandit problems: sequential allocation of experiments*, Chapman and Hall.
- Bross I. (1952). Sequential medical plans. *Biometrics*, **8**: 188-205.
- Chèvre, C. (1992). *La conception séquentielle des essais cliniques de comparaison de deux traitements*. Travail de semestre, Swiss Federal Institute of Technology, DMA, Lausanne, Switzerland.
- Cerutti B. and Zoubeidi T. (2003). An efficient allocation in group sequential tests for the linear mixed effects model. *Commun. Statist.: Theory and Methods*, **32** (3): 585-599.
- Crowder, M. J., Hand D. J. (1990). *Analysis of repeated measures*. Chapman and Hall.
- Cytel Software Corporation (2000). *EaSt*. A software package for the design and interim monitoring of group-sequential clinical trials, Cytel Software Corporation, Cambridge, MA.
- Daniels H.E. (1944). ‘ The relation Between Measures of Correlation in the Universe of Sample Permutations ‘ *Biometrika* **33** (2): pp. 129 – 135, 1944.
- Davis, C. S. (2002). *Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements*, Springer-Verlag.
- Diggle, P. J., Liang, K. Y. and Zeger, S. L. (1994). *Analysis of longitudinal data*, Volume 13 of *Statistical Science Series*. Oxford: Oxford University Press.
- Dudewicz, E. J. Mishra, S. N. (1988). *Modern Mathematical statistics*, John Wiley& Sons, New York.

- Eisele, J. R. (1994). The doubly adaptive biased coin design design for sequential clinical trials. *Journal of Statistical Planning and Inference* **38**, 249-262.
- Fallissard, B. and Lellouch, J. (1992). A new procedure for group sequential analysis in clinical trials. *Biometrics* **48**: 373-388.
- Ghosh, B. K. (1970). *Sequential Tests of Statistical Hypotheses*. Reading, Massachusetts: Addison-Wesley.
- Ghosh, B. K. and P. K. Sen (1991). *Handbook of Sequential Analysis*. New York: Marcel Dekker.
- Hajek, J. and Sidak, Z. (1967). *Theory of rank tests*. Academic Press, New York.
- Heitjan, D. F. (1997). Bayesian interim analysis of phase II. Cancer clinical trials. *Statistics in Medicine* ; **16**: 1791-1802.
- Jennison, C. and B. W. Turnbull (1999). *Group Sequential Methods With Applications to Clinical Trials*. CRC Press, New York.
- Jennrich, R. I. and Schluchter, M. D. (1986). Unbalanced repeated measures models with structured covariance matrices. *Biometrics* **42**, 805-820.
- Kramar.A. (2007). Analyses intermédiaires. *Bulletin du cancer*, Volume 94, Numéro 11, 965-74.
- Kim, K. DeMets, D.L. (1987). Design and analysis of group sequential tests based on the type I error spending rate function; **74**: 149-154.
- Lamberton, D., Pagès, G., and Tarès, P. (2004). When can the Two-armed bandit algorithm be trusted? *Ann.Probab.*, **14**, (3), 1424-1454.
- 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., DeMets D.L. (1994). Information and information fractions for design and sequential monitoring of clinical trial. *Commun. Statis.: Theory and Methods*; **23**: 403-420.
- Laird, N. M. and Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* **38**, 963-974.
- Lee, J. W., and DeMets, D. L. (1991). Sequential comparison of changes with repeated measurements data. *Journal of the American Statistical Association*, **86**, 757-762.
- Lee J. W., and DeMets, D. L. (1992). Sequential rank tests with repeated measurements in clinical trials. *Journal of the American Statistical Association*, **87**, 136 – 142.
- Lee J.W. Reboussin D.M, DeMets, D.M (1990). Rank tests for multivariate linear models in the presence of missing data. Department of Human Oncology and Department of Statistics, University of Wisconsin-Madison, Technical Report # 59.
- Lehmann, E. (1975). *Nonparametrics: statistical methods based on ranks*. Holden Day, New York.

- Leppik I., Dreifus F. E., Porter R., Bowman T., Santilli N., Jacobs M., Crosby C., Cloyd J., Stackman J., Sutula T. P., Graves N., Welty T., Vickery T., Bundage R., Gares J., Gummit R., Gutierrez A. (1987). A controlled study of Progabide in partial seizure: methodology and results *Neurology* **37** (6), 963-968.
- Little R. J. A. et Rubin D. B. (1987). *Statistical Analysis with Missing Data*, New York: John Wiley & Sons.
- Lohr, S. L. (1992). Multivariate normal probabilities of star-shaped regions. *Applied Statistics* **42**, 576-582.
- Lind, J. (1753). *A Treatise of the Scurvy in Three Parts. Containing an inquiry into the Nature, Causes and Cure of that Disease, together with a Critical and Chronological View of what has been published on the subject.* London: A. Millar.
- Louis, T. A. (1975). Optimal allocation in sequential tests comparing the means of two Gaussian populations, *Biometrika*, **62**, 359 – 369.
- Louis, T. A (1977). Sequential allocation in clinical trials comparing two exponential survival curves, *Biometrics* **33**, 627-634.
- MPS Reseach Unit. (2000). *PEST4: operating manual.* The University of Reading. Reading.
- Mukhopadhyay, N. et de Silva, B.M. (2008). *Sequential Methods and Their Applications.* CRC Press, New York.
- Noether, G. E. (1949). On a theorem by Wald and Wolfowitz. *AMS* **20**, 455 - 458.
- O'Brien, P. C., and Fleming, T. R. (1979). A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* **35**, 549 – 556.
- O' Quigley, J., M. Pepe, and L. Fisher (1990). Continual reassessment method: A practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics* **46**, 33-48.
- O'Rourke, Michael F. (1992). « Frederick Akbar Mahomed » , dans *Hypertension*, American Heart Association, vol. 19, p. 212-217 [213].
- Peace, K.E. (1992). *Biopharmaceutical sequential Statistical Applications.* New York: Marcel dekker.
- Peto, R. (1976). Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations. *A*
- 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**, 153-162.
- Pocock, S. J. (1993). Statistical and ethical issues in monitoring clinical trials. *Statistics in Medicine* **12**, 1459-1469.
- Puri, M. L., and Sen, P. K (1985). *Nonparametric methods in general linear models,* John Wiley and Sons, New York.

- Randles, R. H., and Wolfe, D. A. (1979). Introduction to the theory of nonparametric Statistics, John Wiley and Sons, New York.
- Ranque, S. Badiaga, S. Delmont, J. Brouqui, P. (2002). Test triangulaire appliqué à l'essai clinique de l'azithromycine contre les rechutes dans les infections à Plasmodium vivax. *Malaria Journal* 2002,**1**: 13.
- Robbins. H. (1952). Some aspects of the sequential design of experiments. *Bull. Amer. Mth. Soc.* **55**: 527-535.
- Robbins, H. E and Siegmund, D.O. (1974). Sequential tests involving two populations. *Journal of the American Statistical Association* **69**: 132 – 139.
- Rosenberger, W. F. (1995). Adaptive designs in clinical trials: some issues with emphasis on asymptotic inference. *IMS lecture notes, Monograph series* **25**: 1-12.
- Sarkar, J. (1991). One –armed bandit problems with covariates, *Ann. Statist.*, **19**: 1978-2002.
- Schervish, M. J. (1984). Multivariate normal probabilities with error bound. *Applied Statistics* **33**, 81-94.
- Siegmund, D. (1985). *Sequential Analysis*. New York: Springer-Verlag.
- Smith El, Sempos CT, Smith PE, Gilligan C. Calcium supplementation and bone loss in middle-aged women. *Am. J. of Clinic. Nutrition*, 1989; **50**: 833-842.
- Todd, S. (2007). A 25-year review of sequential methodology in clinical studies. *Statist. Med.* **26**:237-252.
- Wang, C. C, Kulkarni, S. et Poor, V. H. (2005a). Bandit problems with side observations. *IEEE Trans. Automat. Control* **50**: 338-354.
- Wang, C. C, Kulkarni, S. et Poor, V. H. (2005b). Arbitrary side observations in bandit problems. *Adv. Applied. Math.* **34**: 903-966.
- Wald, A. (1947). *Sequential analysis*, Wiley, New York.
- Wei, L. J. (1978) An application of an urn model to the design of sequential controlled clinical trials. *Journal of the American Statistical Association* **73**: 559-563.
- Zoubeidi, T. (1989). Asymptotic efficiency of a sequential allocation rule. *Sequential Analysis* **8**, 205-231.
- Zoubeidi, T. (1994). Optimal allocations in sequential tests involving two populations with covariates. *Communications in Statistics, A* **23**, 1215-1225.
- Zoubeidi, T. (1996). Efficient allocations in groups sequential tests. *Communications in Statistics., Theory Method*, **25**, 1769 – 1781.
- Zoubeidi T. and Abane M. (2009). Efficient nonparametric sequential procedures for comparing the rates of change of two treatments. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, **79** (12): 1441-1456.