



HAL
open science

MODÉLISATION ET ANALYSE STATISTIQUE DES PLANS D'EXPÉRIENCE SÉQUENTIELS

Khadija Yousfi Elqasyr

► **To cite this version:**

Khadija Yousfi Elqasyr. MODÉLISATION ET ANALYSE STATISTIQUE DES PLANS D'EXPÉRIENCE SÉQUENTIELS. Mathématiques [math]. Université de Rouen, 2008. Français. NNT: . tel-00377114

HAL Id: tel-00377114

<https://theses.hal.science/tel-00377114>

Submitted on 20 Apr 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

en vue de l'obtention du titre de

Docteur de l'Université de Rouen

présentée par

Khadija ELQASYR

Discipline : Mathématiques Appliquées

Spécialité : Statistiques

MODÉLISATION ET ANALYSE STATISTIQUE DES PLANS D'EXPÉRIENCE SÉQUENTIELS

Soutenue le 18 novembre 2008 devant le jury composé de

Président	:	C. DELLACHERIE	DR CNRS, Université de Rouen
Rapporteurs	:	S. CHEVRET	Professeur, Université de Paris Diderot
	:	T. MOREAU	DR INSERM, Universités Paris-Sud et René Descartes
Examineur	:	D. CELLIER	Maître de conférences, Université de Rouen
Directeur de Thèse	:	B. LECOUTRE,	DR CNRS, Université de Rouen

Thèse préparée à l'Université de Rouen

Laboratoire de Mathématiques Raphaël Salem, UMR-CNRS 6085

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier chaleureusement mon directeur de thèse Bruno Leconte d'avoir encadré ce travail de thèse, avec beaucoup de compétence, d'enthousiasme et de disponibilité. La confiance que vous m'avez accordée ainsi que nos nombreuses discussions m'ont permis de progresser et d'acquérir un esprit de synthèse. Je lui exprime ma profonde gratitude pour sa gentillesse, son soutien et sa patience.

Je remercie Sylvie Chevret et Thierry Moreau qui m'ont fait l'honneur d'être les rapporteurs de cette thèse et l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. Je remercie également Claude Dellacherie et Dominique Cellier qui m'ont fait l'honneur d'être respectivement président et examinateur de ce jury.

Je remercie tous les organisateurs du séminaire hebdomadaire et de l'atelier des doctorants : Claude Dellacherie, Thierry de la Rue, Élise Janveresse, Léo Glangetas, Margherita Disertori et Olivier Durieu ainsi que tous les autres membres du laboratoire et en particulier Gerard Grancher, Isabelle Lamitte, Marguerite Losada, Edwige Auvray et Marc Jolly. Merci aussi à tous mes collègues du laboratoire qui se reconnaîtront ici, surtout ceux de longue date avec qui j'ai partagé le même bureau Lamia, Vincent, Omar et Nicolas. Je leur exprime ma profonde sympathie et leur souhaite beaucoup de bien.

Pour finir, je souhaite exprimer mes remerciements à :

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

Mon mari, pour son soutien moral, informatique et son amour ;

Mes enfants, Nada et Zied, conçus et nés pendant la réalisation de cette thèse ;

Mon amie Yamna pour son soutien moral et sa présence dans les bons et les mauvais moments

A la mémoire de mes parents

Table des matières

I	UNE NOUVELLE CLASSE DE PLANS SÉQUENTIELS GÉNÉRALISANT LA RÈGLE “Play-The-Winner”	17
1	Le modèle “Tout ou Rien” : La règle “Play-The-Winner” et ses variantes	19
1.1	Introduction	19
1.2	La règle “Play-The-Winner” modifiée	20
1.2.1	Description de la règle	20
1.2.2	Modélisation comme modèle à états	20
1.2.3	Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement	22
1.3	La règle “Play The Winner” randomisée (PTWR)	22
1.3.1	Description de la règle	22
1.3.2	Modélisation comme modèle à état	23
1.4	La règle “Drop-the-Loser” (DTL)	25
1.4.1	Description de la règle	25
1.4.2	Modélisation comme modèle à états	26
2	Modèles pour les essais avec plusieurs traitements	29
2.1	Introduction	29
2.2	Modèle généralisé d’urne de Pólya GPU	29
2.2.1	La théorie	29
2.2.2	Modélisation comme modèle à états et particularisations	31
2.3	Modèle de Wei (1979)	34
2.3.1	Règle GPUD	34
2.3.2	Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement	36
2.4	Modèle de Andersen, Faries et Tamura (1994)	37
2.5	Modèle de Bai, Hu et Shen (2002)	37

2.5.1	Modèle théorique avec probabilités de succès connues	37
2.5.2	Modèle avec probabilités de succès estimées	40
2.6	Modèle “Drop-the-Loser” généralisé (DTLG)	42
2.6.1	Description de la règle	42
2.6.2	Modélisation comme modèle à états	43
2.7	Étude des réponses différées	44
2.8	Conclusion	45
3	Une nouvelle classe de plans : Modèles linéaires constants et modèle basé sur un algorithme empirique	47
3.1	Modèles linéaires constants	47
3.1.1	Le cas de deux traitements	47
3.1.1.1	Modélisation	48
3.1.1.2	Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement	49
3.1.2	Le cas de K traitements	50
3.1.2.1	Modélisation	50
3.1.2.2	Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement	52
3.2	Modèle “liste”	53
3.2.1	Modélisation de la règle d’attribution	53
3.2.2	Quelques résultats asymptotiques	54
4	Comparaisons des différents modèles	57
4.1	Essais comparant deux traitements	57
4.1.1	Simulations	58
4.1.1.1	Discussion	64
4.1.2	L’évolution des probabilités d’attribution et le nombre de sujets pour chaque traitement	67
4.1.2.1	L’évolution des probabilités d’attribution	67
4.1.2.2	L’évolution du nombre de sujets par groupe	69
4.1.3	Réponses différées	72
4.2	Simulations avec 3 traitements	74
4.2.1	Premiers exemples	74
4.2.2	Examen plus approfondi	79

4.2.2.1	L'évolution des probabilités d'attribution et le nombre de sujets.	82
4.2.3	Réponses différées	87
4.3	Simulations avec 4 traitements	90
4.3.1	Réponses différées	92
4.4	Conclusion	94

II PROCÉDURES D'INFÉRENCE POUR LES PLANS SÉ- QUENTIELS 95

5	Analyse inférentielle pour le modèle “tout ou rien” dans le cas de deux traitements avec réponses immédiates : distribution d'échantillonnage et méthodes fréquentistes	97
5.1	La distribution d'échantillonnage	97
5.1.1	Dérivation des lois marginales	100
5.1.2	Les moments	102
5.2	Méthodes d'inférence fréquentistes	107
5.2.1	Estimation des probabilités de succès φ_1, φ_2	107
5.2.2	Intervalles de confiance asymptotiques	107
5.2.2.1	Intervalles de confiance asymptotiques pour la différence $\varphi_1 - \varphi_2$	108
5.2.2.2	Intervalles de confiance pour le logarithme de l'odds ratio $\log \frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$	108
5.2.3	Tests d'hypothèses asymptotiques	109
5.2.4	Le test conditionnel	110
6	Analyse inférentielle : Méthodes d'inférence bayésiennes	115
6.1	Le choix de la loi <i>a priori</i>	115
6.2	Procédures bayésiennes pour une loi <i>a priori</i> conjuguée	117
6.2.1	Dérivation de la loi <i>a posteriori</i>	117
6.2.2	Intervalles de crédibilité bayésienne	119
6.2.2.1	Liens entre les méthodes bayésiennes et le test conditionnel	123
6.3	Probabilités prédictives et nombre de sujets nécessaire	124

6.3.1	Lois prédictives	125
6.3.2	Densités marginales prédictives	126
6.3.3	Nombre de sujets supplémentaires nécessaire	127
6.4	Exemple numérique	128
6.5	Modèle “Tout ou Rien”, le cas de K traitements	129
7	Simulations	133
7.1	Simulations pour deux traitements	133
7.2	Exemple de simulation avec 4 traitements	142
7.3	Exemples de simulations avec 4 traitements : comparaison des modèles	142
7.4	Conclusion	145
	Bibliographie	149

Introduction

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

La règle expérimentale communément utilisée est d’attribuer les traitements de manière aléatoire, équiprobable, aux sujets (expérience “randomisée” conventionnelle). L’objectif est de réduire le plus possible les biais expérimentaux, tout en attribuant à chacun des traitements le même nombre de fois pour maximiser la précision de l’inférence. Mais, depuis longtemps, on s’est intéressé à d’autres règles d’expérimentation, visant à attribuer les traitements en fonction de leur efficacité, qui dans notre cas sera mesurée par le taux de succès. Cela est souvent justifié par des raisons éthiques, notamment dans les essais cliniques chez l’homme mettant en jeu la survie des patients, où il est éminemment souhaitable de réduire le nombre de patients soumis à un traitement peu efficace. Il est également souhaitable de ne pas prolonger un essai plus que nécessaire, puisque cela augmente le risque qu’un trop grand nombre de sujets reçoivent un traitement peu efficace.

Ces règles, dites “adaptatives”, visent à attribuer à plus de sujets le traitement le plus efficace. Le principe général des plans adaptatifs est d’attribuer les traitements aux patients de façon séquentielle, en fonction des observations précédentes. En modifiant les probabilités d’attribution des traitements, l’objectif est de réduire le nombre de patients recevant le (ou les) traitement le moins efficace et d’augmenter au contraire le nombre de patients recevant le (ou les) traitement le plus efficace.

Différentes procédures adaptatives ont été proposées, le plus souvent dans le cadre de la détermination de la dose, c’est-à-dire de la détermination de la quantité optimale de médicament à donner à un patient (pour une revue récente, voir Chevret, 2006). Ici nous nous placerons dans le cadre plus général de la comparaison de différents traitements, sans

supposer une structure particulière de ceux-ci, mais en nous limitant à la situation où chaque patient ne reçoit qu'un seul traitement.

- La procédure la plus simple consiste à procéder en deux phases. Dans une première phase, les traitements sont attribués selon la procédure classique d'équirépartition aléatoire. Dans la deuxième phase, les traitements sont attribués selon de proportions dépendant des résultats de la première phase, un traitement pouvant éventuellement être éliminé. L'inconvénient de cette procédure est qu'il faut inclure suffisamment de patients dans la première phase pour pouvoir estimer les probabilités de succès des différents traitements, ce qui retarde le processus d'adaptation, lequel est de toute façon minimal.

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

- La méthode “*up-and-down*” consiste à l'origine à attribuer au nouveau patient la dose immédiatement supérieure à celle administrée au patient précédent en cas de succès et la dose immédiatement inférieure en cas d'échec (Dixon et Mood, 1948). Différentes généralisations ont été proposées, comme par exemple d'introduire la possibilité de répéter la même dose (voir Storer, 1989 ; Durham, Flournoy et Rosenberger, 1997) ou encore de faire dépendre l'attribution des deux dernières doses utilisées (Bortot et Giovagnoli, 2005).
- La méthode “de réévaluation continue” (“*Continual Reassessment Method*”) pour la détermination de dose a été initialement proposée par O'Quigley, Pepe et Fisher (1990). Elle peut être considérée comme un cas limite de la première procédure, où il n'y a qu'un seul patient par phase. Elle peut également apparaître comme une amélioration de la méthode *up-and-down* pour permettre une utilisation plus efficace de l'information recueillie. Elle suppose que la relation entre la dose et les probabilités de réponse suit une courbe spécifiée, par exemple logistique ou puissance. Dès que la réponse d'un patient est connue, on réévalue cette courbe en mettant à jour l'estimation des paramètres par une procédure statistique, à l'origine bayésienne ou basée sur la vraisemblance (O'Quigley et Shen, 1996). Il faut également une règle d'attribution pour choisir la dose affectée au sujet suivant. Différentes variantes et extensions ont été proposées. Quelques autres références pertinentes sont : O'Quigley et Chevret (1991) ; Faries (1994) ; Goodman et al (1995) ; Korn et al (1995) ; Shen et

O’Quigley (1996) ; Gasparini et Eisele (2000) ; O’Quigley (2002).

- La règle “*Play-The-Winner*” a été introduite par Zelen (1969) et ensuite étendue par Wei et Durham (1978). Conçue à l’origine pour la comparaison de deux traitements, cette méthode repose sur un processus d’adaptation “en tout ou rien” : si le sujet $n - 1$ a reçu le traitement t , et si la réponse est un succès on attribue au sujet n le même traitement t ; sinon si la réponse est un échec, on attribue au sujet n l’autre traitement.

Contrairement à la réévaluation continue, et tout en étant également réellement séquentielle, la méthode *Play-The-Winner* inclut en quelque sorte la règle d’attribution et l’estimation des probabilités de succès qui s’effectue de manière implicite après chaque réponse à partir du processus d’adaptation. De plus elle n’est pas limitée à l’utilisation de doses, et est en ce sens plus générale si l’on considère ses extensions à plus de deux traitements.

Par ailleurs, dans leur formulation initiale, toutes les méthodes précédentes nécessitent, au moment de l’inclusion d’un nouveau sujet, de connaître l’ensemble des réponses des patients précédents. Or, en pratique, celles-ci peuvent ne pas être toutes connues, ce qui nécessitera d’adapter la méthode pour prendre en compte les cas où la réponse au traitement est différée. La règle *Play-The-Winner* se prête bien à ce type d’extension et par la suite différentes méthodes ont été proposées pour pouvoir prendre en compte le cas des réponses différées.

Dans la première partie, nous présenterons la règle *Play-The-Winner* et ses différentes généralisations pour la comparaison de plusieurs traitements. Celles-ci ont récemment été développées dans le cadre général des modèles d’urne de Polyà (“*Generalized Polyà Urn*”). On notera que ce cadre peut être formellement relié à celui du “bandit à deux bras” (“*two armed-bandit*”) ; voir par exemple Lambertson, Pagès et Tarrès (2004).

Nous présenterons les différents plans adaptatifs permettant de comparer plusieurs traitements qui ont été proposés dans ce cadre (notamment : Bai, Hu et Shen, 2002 ; Bai, Hu et Rosenberger, 2002 ; Hu et Rosenberger, 2003 ; Ivanova, 2003 ; Bai et Hu, 2005 ; Hu et Rosenberger, 2006 ; Sun, Cheung et Zhang, 2006). Ces modèles sont généralement présentés comme une règle *Play-The-Winner*, ou une extension de cette dernière. Nous verrons que cette appellation est trompeuse, car tous ces modèles modifient en fait fondamentalement le principe d’origine en remplaçant le processus d’adaptation “en tout ou rien” par un processus d’adaptation “linéaire” à coefficients non constants.

A l'examen, cette classe de plans n'apparaît pas aussi optimale que le prétendent les auteurs, la convergence pouvant être très lente, et nous avons donc envisagé d'autres plans. Un autre type de modélisation conduit, d'une part à une paramétrisation différente qui permet d'améliorer en partie les modèles proposés par Bai, et d'autre part à une nouvelle classe de plans qui généralisent directement la règle *Play-The-Winner*. Des résultats théoriques et numériques montrent que ces plans sont pour différents critères supérieurs aux plans proposés par les auteurs.

Dans la deuxième partie, nous développerons des méthodes d'inférence pour l'analyse des données associée aux plans séquentiels les plus performants. Dans le cas de deux traitements, et pour la règle *Play-The-Winner*, nous expliciterons les distributions d'échantillonnage et leurs moments factoriels. Nous en dériverons des procédures d'inférence fréquentistes (tests et intervalles de confiance conditionnels notamment) et bayésiennes appropriées pour ces plans.

Dans le cadre bayésien, pour une classe de lois *a priori* conjuguée, seront dérivées explicitement les distributions *a posteriori* et les intervalles de crédibilité des paramètres d'intérêt, ainsi que les distributions prédictives. Le lien entre les tests conditionnels et les procédures bayésiennes sera mis en évidence. Les méthodes bayésiennes seront également généralisées pour traiter des plans plus complexes (plusieurs traitements et/ou prise en compte de réponses différées).

Deux exemples d'application d'extensions de la règle *Play-The-Winner*

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

Exemple 1 : L'essai "ECMO" (The extracorporeal membrane oxygenation)

Le premier exemple est un essai clinique sur l'utilisation de l'oxygénation de la membrane extra-corporelle (ECMO¹) pour traiter les nouveaux-nés souffrant d'hypertension

1. L'ECMO est un coeur-poumon artificiel qui recycle le sang par le biais d'une membrane exposée à une forte concentration d'oxygène

pulmonaire persistante. Des essais précédents ont démontré que le taux de succès de l'ECMO était de l'ordre de 56%. Dans le cadre de l'essai, elle a été comparée à une ventilation mécanique conventionnelle, dont le taux de succès était de l'ordre de 20%. La réponse d'un bébé (guérison du poumon ou mort du nourrisson), disponible peu de jours après l'inclusion, était connue avant l'arrivée du nouveau-né suivant. C'est pourquoi une extension de la règle *Play-The-Winner*, dite *randomisée* (voir chapitre 1) a été utilisée. Le premier bébé a été assigné au traitement ECMO et a recouvré l'utilisation de son poumon. Le deuxième a reçu le traitement conventionnel et n'a pas survécu. Les 10 sujets suivants ont reçu le traitement ECMO avec succès. Il a alors été décidé, à l'aide de procédures basées sur la théorie des rangs, d'arrêter l'essai, en concluant à l'efficacité de l'ECMO. Cependant, cet essai semble peu concluant du fait du faible nombre de sujets inclus ($n = 12$) et de l'inclusion d'un seul sujet dans le groupe contrôle.

Exemple 2 : l'essai fluoxétine (Eli Lilly, 1994)

Il s'agit ici d'un essai testant l'efficacité de la fluoxétine² contre le placebo dans le traitement de la dépression (décrit par Tamura et al, 1994).

Le sommeil REM (Rapid Eye Movement) est une phase de sommeil durant laquelle les yeux d'une personne bougent rapidement sous les paupières. La latence REM (REM latency ou REML), temps qu'il faut pour observer le début du sommeil REM, peut être affectée par des troubles du sommeil. Les anti-dépresseurs sont connus pour améliorer la qualité et la durée du sommeil, c'est pourquoi une stratification sur la latence est effectuée : on distingue 2 groupes selon que les sujets aient une REML normale ou réduite.

Les traitements (fluoxétine ou placebo) ont été attribués aux six premiers sujets à l'intérieur de chaque strate au moyen d'une procédure de randomisation équilibrée par blocs. Pour les sujets suivants, l'attribution a été effectuée avec la règle *Play-The-Winner randomisée* (en considérant des urnes séparées dans chacune des 2 strates REML, contenant chacune au départ une boule "fluoxétine" et une boule "placebo"). Le total des 17 premiers items de l'échelle de dépression d'Hamilton (HAMD³) était considéré comme le critère principal pour évaluer la dépression. Une réponse était positive si on observait une

2. Nom générique du PROZAC, la fluoxétine est utilisée pour traiter la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs, certains troubles alimentaires...

3. L'échelle HAMD peut prendre des valeurs entières de 0 à 52, des valeurs importantes indiquant une dépression sévère.

réduction au moins de moitié du score obtenu au cours de 2 visites consécutives, après 3 semaines de thérapie minimum. L'essai n'a pas permis de démontrer une différence significative entre les deux traitements dans chaque strate. De plus, les résultats obtenus avec la règle *Play-The-Winner randomisée* étaient très proches de ceux obtenus par une randomisation équilibrée.

A titre d'illustration d'une situation dans laquelle l'utilisation d'une règle adaptative aurait été appropriée, sinon souhaitable, Rouillat (2003) donne l'exemple suivant.

Exemple de la dysplasie broncho-pulmonaire

La dysplasie⁴ broncho-pulmonaire (DBP) est une anomalie du développement de l'ensemble des tissus des poumons survenant chez les prématurés souffrant d'un syndrome de détresse respiratoire (Respiratory Distress Syndrome- RDS). Cette affection pulmonaire chronique se définit généralement comme une dépendance à l'oxygène à 36 semaines d'âge postmenstruel ou 28 jours d'âge postnatal.

Les laboratoires commencèrent leurs recherches pour développer un surfactant⁵ artificiel à administrer aux nourrissons pour prévenir ce syndrome qui menace le pronostic vital. Ils se sont intéressés à ce problème à travers un essai clinique visant à tester l'efficacité d'un produit dans la prévention de la DBP. Cet essai, d'une durée de 24 mois, était multicentrique, randomisé, en double aveugle et comparatif (traitement/placebo). Les sujets à l'étude étaient des prématurés nés avant 8 mois de grossesse, dont le poids ne devait pas excéder 1500g. Les nourrissons devaient souffrir du syndrome de détresse respiratoire, recevoir du surfactant artificiel et être placé sous assistance respiratoire depuis la naissance. Le critère principal pour l'évaluation de l'efficacité du traitement à l'essai était un critère binaire : il s'agissait de regarder si au bout d'un mois de traitement, le nouveau né avait besoin ou non de la ventilation lui fournissant un supplément en oxygène. L'entrée des nourrissons dans l'essai s'effectuait de manière séquentielle. Il est important de noter qu'une stratification sur le poids était prévue : les doses administrées étaient différentes selon que le nourrisson pèse moins de 750g, entre 750 et 1200g ou entre 1200 et 1500g.

4. La dysplasie est une anomalie de développement d'un organe s'accompagnant de problèmes de fonctionnement et d'altération de ceux-ci

5. Le surfactant est une substance qui abaisse la tension superficielle des alvéoles pulmonaires et diminue leur résistance à l'expansion

La configuration de l'essai (plus de 2 groupes de traitement, critère et arrivée séquentielle des sujets) permet l'utilisation d'une procédure dynamique d'allocation des traitements, à l'intérieur de chaque strate. De plus, le problème éthique est évident ici puisque l'enjeu de l'essai est vital (survie ou non du nourrisson). C'est pourquoi une règle adaptative, allouant à plus des sujets le traitement dont on veut prouver l'efficacité, aurait été préférable à une randomisation équilibrée.

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

Modélisation

Les différentes méthodes proposées sont traditionnellement modélisées comme des modèles d'urne de Freedman (1965). Le principe est le suivant. On considère une urne avec K types de boules représentant les K traitements. Au départ l'urne contient respectivement (Y_0^1, \dots, Y_0^K) boules de chacun des types, où Y_0^1, \dots, Y_0^K sont des réels positifs ou nuls. Quand un nouveau sujet n est inclus, on tire une boule, qui contient alors $(Y_{n-1}^1, \dots, Y_{n-1}^K)$ boules, et on attribue à ce sujet le traitement correspondant. Quand la réponse du traitement est connue, on ajoute des boules en fonction de la réponse observée.

Nous présenterons d'abord le modèle d'urne, puis nous introduirons une autre modélisation, le modèle d'adaptation à états.

La formulation du modèle d'urne

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

Axiome de répartition

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

Après l'observation de la réponse, on modifie l'état de l'urne selon la réponse observée en fonction de la règle utilisée. Pour la règle *Play-The-Winner*, si le traitement t a conduit

à un succès, on ajoute une boule de type “ t ” dans l’urne ; sinon, on ajoute une boule de type “ t' ” associée à l’autre traitement.

Dans le cas où l’urne devient vide, l’attribution du traitement se fait avec la probabilité $1/K$ ou avec une probabilité donnée.

Les propriétés de la composition de l’urne

On considère les ensembles suivants.

- $T = \{t^1, t^2, \dots, t^K\}$: l’ensemble des K -traitements ;
- $Y = \mathbb{N} \times \mathbb{N} \times \dots \times \mathbb{N}$: l’ensemble des états de l’urne ;
- $R = \{0, 1\}$: l’ensemble des réponses.

On définit les éléments suivants.

- $Y_{n-1} = (Y_{n-1}^1, Y_{n-1}^2, \dots, Y_{n-1}^K)$: la composition de l’urne (nombre de boules de types respectifs “ t^1 ”, ..., “ t^K ”) avant l’inclusion du n^e sujet, ($Y_n \in Y$).
- t_n : le traitement attribué au n^e sujet, $t_n \in T$.
- r_n : la réponse du traitement au n^e essai, $r_n \in R$. La variable réponse r_n prendra la valeur 1 si le traitement t_n a conduit à un succès et la valeur 0 si ce traitement a conduit à un échec.

On définit les axiomes suivants :

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

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

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

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

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

La formulation du modèle à états

Nous introduirons maintenant une modélisation un peu différente, le modèle à états. Tout en fournissant des modèles équivalents, celle-ci permettra une comparaison plus facile

des différents modèles, tout en en suggérant des extensions nouvelles.

Étant donné $T = \{t^1, t^2, \dots, t^K\}$ un ensemble des traitements on définit les éléments suivants

- s_n : la “situation” c’est-à-dire l’entrée du n^e sujet dans l’essai ;
- $Z_{n-1} = (z_{n-1}^1, z_{n-1}^2, \dots, z_{n-1}^K)$, où la composante z_{n-1}^t est associée au traitement t : l’état de l’expérimentateur avant l’inclusion du n^e sujet ;

On supposera dans la suite que $\forall t \in T, 0 \leq z_{n-1}^t \leq 1$ et $\sum z_{n-1}^t = 1$. L’équivalence avec le modèle d’urne est obtenue en posant que l’état z_{n-1}^t est égal au rapport du nombre de boules de types t au nombre total de boules dans l’urne à l’étape $n - 1$, c’est-à-dire

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

- t_n : le traitement attribué au n^e sujet, $t_n \in T$;
- r_n : l’issue du traitement c’est-à-dire la réponse du traitement au n^e essai, $r_n \in \{0, 1\}$. r_n prendra la valeur 1 si le traitement t_n a conduit à un succès, 0 sinon.

Étant donné un état initial $Z_0 = (z_0^1, \dots, z_0^K)$, on définit le passé à l’issue de l’étape $n - 1$ par $P_{n-1} = Z_0, Z_1, \dots, Z_{n-1}, t_1, \dots, t_{n-1}, r_1, \dots, r_{n-1}, s_1, \dots, s_{n-1}$.

On définit les axiomes suivants.

- **Axiome de “situation”**

L’entrée d’un nouveau sujet dans l’essai ne dépend pas du passé, c’est-à-dire

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

- **Axiome du “choix” du traitement**

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

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

- **Axiome d’ “issue”**

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

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

- **Axiome d'adaptation**

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

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

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

Première partie

UNE NOUVELLE CLASSE DE PLANS
SÉQUENTIELS GÉNÉRALISANT LA
RÈGLE “Play-The-Winner”

Chapitre 1

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

1.1 Introduction

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

En adoptant le modèle d’urne, la règle PTW, qui repose sur le principe d’un processus d’adaptation “en tout ou rien”, peut être décrite comme suit. On dispose d’une urne initialement vide mais dans laquelle on ajoute des boules au fur et à mesure de l’avancement de l’essai. Après chaque réponse observée, on ajoute une boule de type correspondant au traitement t si c’est un succès, et sinon une boule de type correspondant à l’autre traitement. Si l’urne est vide, lorsqu’un sujet entre dans l’essai, alors l’attribution se fait à l’aide d’une randomisation sujet par sujet dite “non PTW” : on choisit le traitement t avec une probabilité donnée généralement égale à $1/2$. Sinon on effectue un tirage aléatoire sans remise d’une boule dans l’urne et le sujet reçoit le traitement correspondant au type de la boule tirée.

En pratique, le temps nécessaire pour observer une réponse peut être plus important que le délai séparant les inclusions des sujets. Ainsi, l’urne peut rester vide pendant un certain temps ce qui implique que la plupart des attributions se font alors d’une façon “non PTW”. La règle génère dans ce cas 2 groupes de traitements de taille sensiblement

identiques : elle perd alors de son intérêt puisqu'elle a pour objectif d'attribuer au plus grand nombre de sujets le traitement le plus bénéfique.

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

1.2 La règle "Play-The-Winner" modifiée

1.2.1 Description de la règle

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

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

Le processus est répété pour les sujets suivants.

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

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

1.2.2 Modélisation comme modèle à états

Reprenons les notations introduites précédemment pour le modèle à états, alors, la probabilité d'attribuer le traitement t est :

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

Le modèle d'urne décrit précédemment correspond aux probabilités de transition de l'état z_{n-1} à un autre état z_n suivantes :

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

La suite de variables (t_n) est une chaîne de Markov homogène : le fait d'attribuer un traitement à un nouveau sujet (n) ne dépend que du présent ($n - 1$). L'ensemble des états de la chaîne (t_n) a deux éléments : $T = \{t_1, t_2\}$.

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

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

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

La matrice M peut s'écrire sous la forme :

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

On a alors :

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

D'où

$$M^n = \frac{1}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \begin{pmatrix} (1 - \varphi_2) + (1 - \varphi_1)(\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n & (1 - \varphi_1)[1 - (\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n] \\ (1 - \varphi_2)[1 - (\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n] & (1 - \varphi_1) + (1 - \varphi_2)(\varphi_1 + \varphi_2 - 1)^n \end{pmatrix}$$

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

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} M^n = M^* = \frac{1}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \begin{pmatrix} 1 - \varphi_2 & 1 - \varphi_1 \\ 1 - \varphi_2 & 1 - \varphi_1 \end{pmatrix}$$

Ainsi, on obtient comme loi invariante le vecteur

$$\mu = \left(\frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \quad \frac{1 - \varphi_1}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \right)$$

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

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

1.2.3 Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement

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

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

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

où $\mathbf{1}_{t_k=t^1}$ est l'indicatrice de l'événement $t_k = t^1$:

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

Il est évident que :

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

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

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

D'où l'espérance de nombre de succès :

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

Wei et Durham ont proposé en 1978 une autre variante de la règle "PTW" introduite par Zelen, qui garde le même principe que cette dernière tout en permettant de prendre explicitement en compte les réponses différées au traitement.

1.3 La règle "Play The Winner" randomisée (PTWR)

1.3.1 Description de la règle

La règle "Play The Winner" randomisée (PTWR) a été introduite par Wei et Durham en 1978, comme une extension de la règle "Play The Winner" de Zelen. Ils ont modifié le modèle pour prendre explicitement en compte les réponses différées. Toujours pour deux traitements t^1 et t^2 , on considère une urne statistique qui contient initialement α boules de type " t^1 " correspondant au traitement t^1 et α boules de type " t^2 " correspondant au traitement t^2 . Quand un sujet entre dans l'essai, on procède à un tirage aléatoire avec

remise d'une boule, et ce sujet reçoit le traitement correspondant à la boule tirée. Dès que la réponse d'un sujet est observée, on ajoute $u + v$ boules dans l'urne ($u \geq v \geq 0$) de façon à accorder plus de poids au traitement qui génère un succès :

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

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

1.3.2 Modélisation comme modèle à état

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

t_n	r_n	
t^1	1	$z_n^1 = \frac{n_0 + (n-1)(u+v)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^1 + \frac{u}{n_0 + n(u+v)}$
t^1	0	$z_n^1 = \frac{n_0 + (n-1)(u+v)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^1 + \frac{v}{n_0 + n(u+v)}$
t^2	1	$z_n^1 = \frac{n_0 + (n-1)(u+v)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^1 + \frac{v}{n_0 + n(u+v)}$
t^2	0	$z_n^1 = \frac{n_0 + (n-1)(u+v)}{n_0 + n(u+v)} z_{n-1}^1 + \frac{u}{n_0 + n(u+v)}$

Dans ce cas on a

$$\mathbb{E}[z_n^1] = \left[1 - \frac{(2 - \varphi_1 - \varphi_2)u + (\varphi_1 + \varphi_2)v}{n_0 + n(u+v)}\right] \mathbb{E}[z_{n-1}^1] + \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2v}{n_0 + n(u+v)}$$

Posons

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

et

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

avec

$$A_n = 1 - \frac{(2 - \varphi_1 - \varphi_2)u + (\varphi_1 + \varphi_2)v}{n_0 + n(u+v)} = 1 - \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2v}{(n_0 + n(u+v))\psi_1}$$

$$B_n = \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2v}{n_0 + n(u+v)}$$

où

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

on a donc, de façon générale :

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

d'où :

$$\begin{aligned} \bar{Z}_n^1 &= \bar{Z}_0^1 \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{(n_0 + i(u + v))\psi_1}\right) \\ &\quad + \sum_{j=1}^n \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{n_0 + j(u + v)} \prod_{i=j+1}^n \left(1 - \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{(n_0 + i(u + v))\psi_1}\right) \end{aligned}$$

On obtient :

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

En effet,

$$\bar{Z}_n^1 = \bar{Z}_0^1 \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{(n_0 + i(u + v))\psi_1}\right) + ((1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v) \sum_{j=1}^n U_n$$

avec

$$U_n = \sum_{j=1}^n \frac{1}{n_0 + j(u + v)} \prod_{i=j+1}^n \left(1 - \frac{\lambda}{n_0 + i(u + v)}\right)$$

et

$$\lambda = \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2 v}{\psi_1}.$$

On a

$$\begin{aligned} U_{n+1} &= \sum_{j=1}^{n+1} \frac{1}{n_0 + j(u + v)} \prod_{i=j+1}^{n+1} \left(1 - \frac{\lambda}{n_0 + i(u + v)}\right) \\ U_{n+1} &= U_n + \frac{1}{n_0 + (n + 1)(u + v)} \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{\lambda}{n_0 + i(u + v)}\right) \\ U_{n+1} &= \left(1 - \frac{\lambda}{n_0 + (n + 1)(u + v)}\right) U_n + \frac{1}{n_0 + (n + 1)(u + v)} \\ 0 &= \frac{\lambda}{n_0 + (n + 1)(u + v)} U_n - \frac{1}{n_0 + (n + 1)(u + v)} \left(1 - \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{\lambda}{n_0 + i(u + v)}\right)\right) \\ U_n &= \frac{1}{\lambda} \left(1 - \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{\lambda}{n_0 + i(u + v)}\right)\right) \end{aligned}$$

d'où

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

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

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

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

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{1}{n} \mathbb{E}[T_n^1] = \frac{(1 - \varphi_2)u + \varphi_2v}{(2 - \varphi_1 - \varphi_2)u + (\varphi_1 + \varphi_2)v}$$

Lorsque $v = 0$, la règle $PTWR(n_0, u, 0)$ donne la même limite $(1 - \varphi_2)/(2 - \varphi_1 - \varphi_2)$ pour l'espérance du nombre de sujets recevant le traitement t^1 que celle obtenue avec la règle "PTW" modifiée. Ainsi, pour un nombre suffisamment grand de sujets inclus dans l'essai, la règle $PTWR(n_0, u, 0)$ reste aussi performante que la règle "PTWM" modifiée (dans la mesure où la proportion de réponses différées n'est pas trop élevée).

On note aussi que $\mathbb{E}[T_n^1]/n$ est croissante en u/v . Si u est très grand par rapport à v , alors la plupart de sujets recevrons le traitement le plus efficace. On note aussi que le rapport du nombre de sujets recevant le traitement t^1 au nombre de sujets recevant le traitement t^2 , converge vers le risque relatif $(1 - \varphi_2)/(1 - \varphi_1)$.

1.4 La règle "Drop-the-Loser" (DTL)

1.4.1 Description de la règle

La règle "Drop-the-Loser" (DTL) a été introduite par Ivanova en 2003, comme une nouvelle règle de type "Play The Winner" de Zelen. Elle a proposé un nouveau modèle pour prendre explicitement en compte les réponses différées et minimiser la variabilité de la proportion d'allocation. Toujours pour deux traitements t^1 et t^2 , on considère une urne statistique qui contient initialement α boules de type " t^1 " correspondant au traitement t^1 et α boules de type " t^2 " correspondant au traitement t^2 et I boules de type 0, dite boule d'immigration. Quand un sujet entre dans l'essai, on procède à un tirage aléatoire d'une boule, si la boule tirée est de type 0, aucun sujet n'est traité, et la boule est remise à l'urne avec deux boules de type " t^1 " et " t^2 ", correspondant à chacun des traitements t^1 et t^2

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

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

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

1.4.2 Modélisation comme modèle à états

Posons $n_0 = I + 2\alpha$. Soit θ_0 la proportion initiale de boules d’immigration, on a $n_0 = \frac{I}{\theta_0}$. Reprenons les notations précédentes pour le modèle à état. Soit θ_n la probabilité de ne pas attribuer de traitements à l’étape n , $t_n = \emptyset$, on a $0 < \theta_n < 1$.

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

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

où $\omega_n = \frac{\theta_n}{1 - \theta_n}$.

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

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

Soit T_n^1 le nombre de sujets ayant reçu le traitement t^1 après n attributions. Alors l’espé-

rance du nombre de sujets traités par le traitement t^1 est :

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

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

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

Chapitre 2

Modèles pour les essais avec plusieurs traitements

2.1 Introduction

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

Wei (1979) a proposé une généralisation de la règle "Play the Winner" randomisée (voir chapitre 1), en s'appuyant sur un modèle généralisé d'urne de Pólya noté GPU ("Generalized Pólya Urn"), ce modèle est aussi connu sous le nom de "Generalized Freedman's Urn".

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

2.2 Modèle généralisé d'urne de Pólya GPU

2.2.1 La théorie

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

$k, k = 1, \dots, K, Y_0^k \in \mathbb{R}$.

On suppose qu'on procède à n tirages aléatoires avec remise. Si on tire une boule de type k , on ajoute dans l'urne D_k^j boule de type j ($j = 1, \dots, K$) où D_k^j est une fonction d'un certain processus aléatoire. L'idée est de ne jamais être à court de boules dans l'urne : pour cela, on suppose que $P(D_k^j = 0, j = 1, \dots, K) = 0$ (une fraction de boule doit nécessairement être ajoutée après chaque tirage). Le seul cas où l'urne peut être vide est si $Y_0^k = 0$ pour tout $k = 1, \dots, K$.

La théorie associée au système d'urne de Pólya est la théorie des “ processus de branchement ” (“branching processes”), très utilisée en particulier dans les domaines de la génétique et de la généalogie. Cette théorie permet de rendre compte du développement et de l'extinction de populations d'éléments de types différents qui se multiplient, génération après génération, selon des règles dans lesquelles le hasard joue un rôle important. Dans notre cas, les types d'éléments correspondent aux traitements à attribuer et la génération d'éléments survient lors de l'observation d'une réponse, selon une règle $D = (D_k^j, k, j = 1, \dots, K)$. Après n tirages et n générations, la composition de l'urne est donnée par le vecteur $Y_n = (Y_n^1, \dots, Y_n^K)$, où Y_n^k désigne le nombre de boules de type k dans l'urne.

Soit $\{X(t) = (X_1(t), \dots, X_K(t)); t \geq 0\}$ un processus de branchement à temps continu et à K types, où $X_k(t)$ représente la taille de la population d'éléments de type k au temps t . Athreya et Karlin (1968) ont montré que les processus $\{Y_n; n = 0, 1, 2, \dots\}$ et $\{X(\tau_n); n = 0, 1, 2, \dots\}$ sont équivalents ; $\{\tau_n; n = 0, 1, 2, \dots\}$ représente les instants d'inclusion des sujets, où on procède au tirage d'éléments donc à l'attribution des traitements. Soit la matrice $M_i = \{\mathbb{E}(D_k^j / \mathcal{F}_{i-1}), k, j = 1, \dots, K\}$ où $\mathcal{F}_i = \sigma(Y_0, Y_1, \dots, Y_i)$ est la tribu engendrée par $\{Y_0, Y_1, \dots, Y_i\}$. Si pour tout i allant de 1 à n , on a $M_i \equiv M$, le modèle est dit homogène ; sinon, il est appelé non homogène et on suppose généralement que $M_i \rightarrow M$. Cette matrice est appelée matrice génératrice. Pour une règle donnée, la matrice génératrice M correspondante sera une fonction du vecteur des probabilités de succès des K traitements $\phi = (\phi_1, \dots, \phi_K)$, ainsi que du nombre de boules générées à chaque étape. On suppose que les sommes par ligne de M sont égales, c'est-à-dire $\sum_{j=1}^K M(k, j) = \lambda$ pour tout k ($\lambda \geq 0$). Cela revient à dire que M est telle que $M = \lambda M'$ où M' est une matrice stochastique. On peut alors affirmer que λ est l'unique valeur propre maximale de M à laquelle est associé un vecteur propre gauche, composé d'éléments strictement positifs. Nous donnons ci-après quelques résultats asymptotiques.

Soit $\mathbf{I}_n^j = \begin{cases} 1 & \text{si le } n^{\text{e}} \text{ tirage donne la boule de type } j, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$

Le théorème suivant, proposé par Athreya et Karlin (1967), établit la convergence du nombre de tirages d'éléments de type j ($j = 1, \dots, K$) après n tirages. Soit T_n^j ce nombre. On a $T_n^j = \sum_{i=1}^n \mathbf{I}_i^j$.

Dans le cas d'attribution de traitement, cette quantité correspond à la proportion de sujets qui reçoivent le traitement j .

Théorème 2.1. *Pour chaque $j = 1, \dots, K$, il existe une limite quand $n \rightarrow +\infty$ pour la quantité T_n^j/n . Cette limite vaut :*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} T_n^j/n = \frac{v_j}{\sum_{k=1}^K v_k} = \psi_j \quad \text{presque - sûrement}$$

où $V = (v_1, \dots, v_j, \dots, v_K)$ est le vecteur propre gauche de la matrice génératrice M du processus de branchement associé au modèle GPU, correspondant à sa plus grande valeur propre positive λ . Donc, v est tel que $vM = \lambda v$. Ce vecteur est composé d'éléments strictement positifs. On a $\sum_{k=1}^K \psi_k = 1$.

Pour ce qui est de la proportion d'éléments de type j ($j = 1, \dots, K$) présents dans l'urne après n attributions, on peut montrer, d'après Athreya et Karlin (1967), que $n \rightarrow \infty$

$$\frac{Y_n^j}{\sum_{k=1}^K Y_n^k} \rightarrow \psi_j \quad \text{presque - sûrement}$$

Remarque : Bai, Hu et Rosenberger (2002) ont montré que le fait que les réponses soient différées n'affecte ni la distribution limite de la composition de l'urne ni la limite de la proportion de sujets traités par chaque traitement.

On en déduit que la limite de la proportion totale de succès S_n à l'étape n est :

$$\lim_{n \rightarrow \infty} S_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \varphi_i \cdot \psi_i \quad \text{presque - sûrement}$$

2.2.2 Modélisation comme modèle à états et particularisations

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

On suppose de plus que les sujets entrent dans l'essai un par un et reçoivent leur traitement dès leur entrée. L'attribution s'effectue donc en n étapes.

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

- si c'est un succès, on ajoute u boules de type “ t ” et $v.q_k^j$ boules des types “ t^j ”, $\forall j \quad t^j \neq t$, où q_t^j est une fonction qui dépend de la règle appliquée, telle que $\sum_{j=1}^K q_k^j = 1$. Par conséquent on ajoute $u + v$ à chaque étape ;
- si c'est un échec au traitement t , on ajoute v boules de type “ t ” et $u.q_k^j$ boules de type “ t^j ”, $\forall j \quad t^j \neq t$,

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

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

Dans ce cas on a la relation de récurrence

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

Posons

$$\bar{Z}_n = \mathbb{E}(z_n^1, z_n^2, \dots, z_n^{K-1})$$

et

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

On montre comme dans la section 1.3.2 que

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

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

On a d'après la relation de récurrence précédente :

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

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

$$\begin{aligned}H(i, i) &= [1 - \varphi_i + (1 - \varphi_K)q_i^K]u + (\varphi_i + \varphi_K)v \\ H(i, j) &= [(1 - \varphi_j)q_i^j - (1 - \varphi_K)q_i^K]u + (\varphi_j - \varphi_K)v \quad \forall i, j\end{aligned}$$

De même pour le vecteur B_n :

$$B_n = \frac{1}{n_0 + n(u + v)}B \quad \text{avec} \quad B = \begin{pmatrix} (1 - \varphi_K)uq_1^K + \varphi_K v \\ (1 - \varphi_K)uq_2^K + \varphi_K v \\ \vdots \\ (1 - \varphi_K)uq_{K-1}^K + \varphi_K v \end{pmatrix}$$

Donc de façon générale :

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

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

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

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

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

Et la proportion de sujets ayant reçu le traitement t après n inclusion vérifie presque-sûrement :

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

Nous présenterons maintenant différents cas particuliers de ce modèle $GPU(n_0, u, v)$. Ces modèles diffèrent seulement par la fonction $q_t^{t^*}$.

2.3 Modèle de Wei (1979)

Wei a été le premier à remarquer que la règle PTWR randomisée $PTWR(n_0, u, v)$ pouvait être formulée comme un modèle GPU. En effet, dans un essai comparant deux traitements t^1 et t^2 , rappelons que dans ce cas la règle de génération est :

- on ajoute une boule de type “ t^1 ” dans l’urne après un succès au traitement t^1 ou un échec au traitement t^2 ;
- on ajoute une boule de type “ t^2 ” dans l’urne après un succès au traitement t^2 ou un échec au traitement t^1 .

Pour ce modèle on a $u = 1$ et $v = 0$, d’où la simplicité de la matrice de transition. L’espérance de l’état z_n^1 de cette règle converge alors vers une limite :

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

2.3.1 Règle GPUD

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

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

Dans les notations précédentes, c’est un cas particulier du modèle présenté dans la section 2.2.2, donc cette règle est un modèle $GPU(K\alpha, 1, 0)$, avec $u = 1$, $v = 0$ et $q_t^{t^*} = \frac{1}{K-1}$. Par conséquent, nous noterons cette règle par $GPUD(\alpha, K - 1, 1)$.

On a comme précédemment

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

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

On peut écrire A_n sous la forme

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

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

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

De même pour le vecteur B_n :

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

Donc de façon générale :

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

Cela peut s'écrire, puisque H est inversible :

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

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

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

avec

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

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

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

2.3.2 Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement

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

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

Si on pose

$$Z'_n = \mathbb{E}(z_n^1, z_n^2, \dots, z_n^{K-1})$$

alors on a

$$Z'_n = M_n Z'_{n-1}$$

où M_n est la matrice suivante :

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

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

où

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.4 Modèle de Andersen, Faries et Tamura (1994)

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

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

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

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

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

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

2.5 Modèle de Bai, Hu et Shen (2002)

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

2.5.1 Modèle théorique avec probabilités de succès connues

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

- si c'est un succès, on ajoute une boule de type " t ".

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

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

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

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

On a comme précédemment

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

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

On en déduit :

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

d'où

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

et

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

On peut écrire A_n sous la forme

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

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

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

De même pour le vecteur B_n :

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

Donc, de façon générale :

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

ce qui peut s'écrire :

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

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

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

avec

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

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

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

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

2.5.2 Modèle avec probabilités de succès estimées

Bai et al (2002) ont donc proposé, en cas d'échec, d'utiliser une estimation des probabilités de succès.

On considère les notations suivantes :

- Soit $T_n = (T_n^1, \dots, T_n^K)$ où T_n^k est le nombre de sujets ayant reçu le traitement t^k jusqu'au $n^{\text{ème}}$ essai ; ceci est équivalent au nombre de fois où le traitement t^k est sélectionné parmi les n premiers tirages.
- Soit $S_n = (S_n^1, \dots, S_n^K)$ où S_n^k est le nombre de succès du traitements t^k obtenus au cours de T_n^k essais.
- On définit $\mathbf{R}_n = (R_n^1, \dots, R_n^K)$ où $R_n^k = (S_n^k + 1)/(T_n^k + 1)$, $k = 1, \dots, K$. On ajoute 1 au dénominateur et au numérateur pour éviter le cas 0/0.

Il est facile de voir que $S_0 = (0, \dots, 0)$, $N_0 = (0, \dots, 0)$ et $\mathbf{R}_0 = (1, \dots, 1)$. \mathbf{R}_n est un estimateur du vecteur des probabilités de succès \mathbf{P} .

Pour ce modèle, après avoir observé la réponse au traitement t :

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

Ce modèle est aussi un cas particulier du modèle $GPU(K\alpha, 1, 0)$, où la fonction $q_{t^*}^t$ est définie comme suit $q_{t^*}^t = \frac{R_n^{t^*}}{R_n - R_n^t}$.

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

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

On a comme précédemment

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

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

On en déduit :

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

Par conséquent A_n est la matrice d'éléments suivants :

$$A_n(i, i) = 1 - \frac{1 - \varphi_i}{n_0 + n} - \frac{q_i^K(1 - \varphi_K)}{n_0 + n}$$

$$A_n(i, j) = \frac{1}{n_0 + n} (q_i^j(1 - \varphi_i) - q_i^K(1 - \varphi_K)) \quad \forall i, j$$

et

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

On peut écrire A_n sous la forme

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

où I est la matrice identité et H_n est la matrice d'éléments suivants :

$$H_n(i, i) = 1 - \varphi_i + q_i^K(1 - \varphi_K)$$

$$H_n(i, j) = q_i^j(1 - \varphi_i) - q_i^K(1 - \varphi_K) \quad \forall i, j$$

La matrice H_n est différente à chaque étape n et dépend des tirages et générations précédents : donc, ce modèle n'est plus dans le cadre d'un modèle homogène GPU.

Bai et Hu (1999) ont montré que la quantité $R_n^k = (S_n^k + 1)/(T_n^k + 1)$ converge presque-sûrement vers la probabilité de succès φ_k , pour tout $k = 1, \dots, K$.

Par conséquent, on a :

$$H_n \longrightarrow H \quad \text{presque - sûrement} \quad n \rightarrow \infty$$

Alors, on obtient la convergence des quantité suivantes :

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \bar{Z}_n = \psi = \begin{pmatrix} \frac{\varphi_1(1-\varphi_1)^{-1}(M-\varphi_1)}{\sum_{k=1}^K \varphi_k(1-\varphi_k)^{-1}(M-\varphi_k)} \\ \frac{\varphi_2(1-\varphi_2)^{-1}(M-\varphi_2)}{\sum_{k=1}^K \varphi_k(1-\varphi_k)^{-1}(M-\varphi_k)} \\ \vdots \\ \frac{\varphi_{K-1}(1-\varphi_{K-1})^{-1}(M-\varphi_{K-1})}{\sum_{k=1}^K \varphi_k(1-\varphi_k)^{-1}(M-\varphi_k)} \end{pmatrix}$$

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

où T_n^t est nombre de sujets ayant reçu le traitement t .

2.6 Modèle “Drop-the-Loser” généralisé (DTLG)

2.6.1 Description de la règle

La règle “Drop-the-Loser” généralisée (DTLG) a été introduite par Sun, Cheug et Zhang en 2007, et par Zhang et al. (2007), comme une extension du modèle “Drop-The-Loser” de Ivanova (2003) dans le cas de plusieurs traitements en prenant explicitement en compte les réponses différées et les réponses continues. Rappelons que l’objectif du modèle DTL est de réduire la variabilité des proportions d’attributions. Toujours pour K traitements t^1, t^2, \dots, t^K , on considère une urne statistique qui contient initialement α boules de type “ k ” correspondant au traitement t^k , $k = 1, \dots, K$, et I boules de type 0, dites boule d’immigration. Quand un sujet entre dans l’essai à l’étape n , on procède à un tirage aléatoire d’une boule sans remise, si la boule tirée est de type 0, aucun sujet n’est traité, et la boule est remise à l’urne avec a_n^k (≥ 0) boules de type “ k ”, $k = 1, \dots, K$. Notons $A_n = a_n^1 + \dots + a_n^K$. Si la boule tirée est de type “ k ”, le sujet reçoit le traitement correspondant à la boule tirée. Dès que la réponse de sujet est observée, on ajoute D_n^k (≥ 0).

Lorsque on a $a_n^1 = a_n^2 = \dots = a_n^K = a$ (donc $A_n = K.a$), et $D_n^k = 1$ si on observe un succès au traitement t^k ou $D_n^k = 0$ si on observe un échec au traitement t^k , la règle correspond au modèle DTL d’Ivanova. Cependant, le modèle proposé par Zhang et al (2007) consiste à prendre $D_n^k = 0$ quelle que soit la réponse observée (succès ou échec) au traitement t^k . L’objectif est d’obtenir des limites des taux d’attributions μ_k des traitements fixés à l’avance

$$a_n^k \longrightarrow a^k = C\mu_k \quad k = 1, \dots, K$$

où C est une constante telle que $A_n = C$.

Les auteurs suggèrent de prendre

$$\mu_k = \frac{\sqrt{\varphi_k}}{\sqrt{\varphi_1} + \dots + \sqrt{\varphi_K}}$$

ce qui est une généralisation des taux d’attributions proposés par Rosemberger et al (2001) pour le cas de deux traitements.

En pratique les φ_k étant inconnus, les auteurs proposent de les remplacer à chaque

étape par leurs estimateurs $\hat{\varphi}_n^k$:

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

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

Pour $K = 2$, les taux minimisent l'espérance des nombres d'échecs pour une variance fixée de l'estimation de la différence des probabilités de succès des deux traitements.

2.6.2 Modélisation comme modèle à états

Posons $n_0 = I + K\alpha$. Soit θ_0 la proportion initiale de boules d'immigration, on a $n_0 = \frac{I}{\theta_0}$. Reprenons les notations précédentes pour le modèle à état. Soit θ_n la probabilité de ne pas attribuer de traitements à l'étape n , $t_n = \emptyset$, on a $0 < \theta_n < 1$.

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

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

où $\omega_n = \frac{\theta_n}{1 - \theta_n}$.

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

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

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

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

2.7 Étude des réponses différées

Le mécanisme de retard dans l'obtention des réponses a pour effet de réduire la nature dynamique de la méthode d'attribution des traitements : les sujets perdent alors le bénéfice d'une telle méthode, en particulier ceux recrutés au début de l'essai. Par ailleurs il est difficile dans ce cas d'obtenir des résultats théoriques. Des simulations sont utilisées en pratique pour déterminer les propriétés asymptotiques des modèles étudiés en présence de réponses différées.

Rappelons que, si on suppose que les réponses sont toujours disponibles, on a le résultat suivant :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} T_n^j/n = \psi_j$$

où T_n^j est le nombre de sujet ayant reçu le traitement j , la limite ψ_j dépendant de chaque modèle particulier.

Pour les modèles GPU (comme le modèle GPUD proposé par Wei (1979)), Bai, Hu et Rosenberger (2002) ont proposé un théorème sur les propriétés asymptotiques de la composition de l'urne de Pólya (désignée par le vecteur $Y_n = (Y_n^1, \dots, Y_n^K)$) dans le cas de réponses différées. Il est nécessaire de considérer les hypothèses suivantes (proposées par Bai, Hu et Rosenberger) :

Hypothèse 2.2. La probabilité qu'au moins m sujets supplémentaires arrivent avant la réponse d'un sujet est de l'ordre de $o(m^{-c})$ pour $c \in [0, 1]$.

Hypothèse 2.3. D'après les notations de la partie 2.2.1, on pose $M = \mathbf{E}[D]$ et ψ est le vecteur gauche normalisé de la matrice génératrice M associé à sa plus grande valeur propre.

Théorème 2.4. Sous les hypothèses 2.2 et 2.3, si la plus grande valeur propre de M est inférieure à 1, alors :

$$\frac{Y_n}{\sum_{j=1}^K Y_n^j} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \psi \quad \text{presque - sûrement}$$

Ce théorème peut être étendu à travers le corollaire suivant, en ce qui concerne le nombre T_n de sujets par traitement à l'étape n :

Corollaire 2.5. Sous les hypothèses du théorème précédent, on a :

$$\frac{T_n}{n} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \psi \quad \text{presque - sûrement}$$

Ce corollaire permet d'établir que, pour des réponses différées, la proportion de sujets par traitement tend vers la même limite que celle qui a été définie dans le cas de réponses immédiates.

2.8 Conclusion

Les deux premiers modèles considérés dans ce chapitre sont appropriés pour des essais cliniques dans lesquels la réponse des sujets peut être différée, mais ils présentent un inconvénient. Un échec à un traitement t ne donne aucune information sur l'efficacité des autres traitements. De plus, il se peut que certains traitements, parmi les traitements restants, soient plus bénéfiques que d'autres, donc il serait préférable d'ajouter d'avantage de boules correspondant au meilleur traitement parmi les traitements considérés. Ainsi, le modèle, avec probabilités de succès estimées, proposé par Bai apparait préférable.

Enfin, on peut remarquer que, suite à un échec au traitement, les trois premiers modèles proposés utilisent les informations recueillies au cours des essais précédents. En effet, en cas d'échec, ils génèrent des boules de type différents de celui dont la réponse a été observé, proportionnellement soit à l'estimation de leur taux de succès soit au nombre de leurs boules à l'étape précédente. Par contre, le modèle DTLG et la méthode PTWM proposé par Zelen n'utilisent aucune information de l'essai précédent, la génération des boules se fait selon la réponse observée immédiatement.

Lorsque $K = 2$, les méthodes présentées sont toutes équivalentes à la règle $PTWR(\alpha, 1, 0)$. Par conséquent, elles ne peuvent pas être considérées comme une généralisation de la règle PTWM, car toutes ces règles modifient en fait fondamentalement le principe d'origine en remplaçant le processus d'adaptation "en tout ou rien" par un processus d'adaptation "linéaire".

Tous ces modèles s'appuient sur une règle "moins déterministe" que celle appliquée par Zelen, et on pourrait penser qu'une règle "moins déterministe" est supérieure en pratique, mais nous verrons qu'il n'en est en fait rien. En effet un examen approfondi des illustrations numériques données par Bai et al (2002) pour démontrer la performance de leur nouveau plan conduit à s'interroger sur la valeur réelle de leurs résultats asymptotiques pour des

échantillons de taille limitée, même avec des réponses immédiates. Ainsi, par exemple, si l'on considère trois traitements avec les probabilités de succès respectives 0.50, 0.80 et 0.90, pour "le meilleur plan" des autres, les proportions d'attribution correspondantes, avec un échantillon de 100 sujets sont en moyenne 0.164, 0.354 et 0.482 et sont très éloignées des valeurs asymptotiques 0.089, 0.295 et 0.616. Même avec 10 000 sujets on obtient 0.099, 0.325 et 0.576, ce qui reste au-delà de ce que l'on pourrait légitimement espérer. Cela nous a amené à envisager une nouvelle classe de plans qui généralisent directement la règle "Play-The-Winner " et dont nous montrerons qu'ils apparaissent préférables.

On remarque également dans tous les modèles proposés précédemment, qu'à la composition initiale de l'urne Y_0 correspondent deux paramètres distincts, l'état initial z_0 et le paramètre n_0 qui intervient dans la modification de l'état. Par conséquent, avec la nouvelle formulation comme modèle à états, on peut prendre $n_0 = 0$, de sorte que l'état initial n'influence que l'attribution du traitement du premier sujet, mais n'intervienne pas dans l'axiome d'adaptation. Cette nouvelle formulation conduit à envisager un nouveau type de modèles, dans laquelle les z_n^t sont encore une fonction linéaire des z_{n-1}^t , mais à coefficients constants.

Chapitre 3

Une nouvelle classe de plans : Modèles linéaires constants et modèle basé sur un algorithme empirique

3.1 Modèles linéaires constants

Le modèle linéaire constant proposé par Lecoutre et ELQasyr (2008) permet, comme les modèles présentés précédemment, de comparer l'efficacité de K traitements ($K \geq 2$). L'idée de ce modèle est de postuler que les coefficients reliant deux états consécutifs sont constants.

On montrera que le processus d'adaptation linéaire converge plus rapidement.

3.1.1 Le cas de deux traitements

On suppose comme précédemment que les sujets entrent dans l'essai séquentiellement et que la réponse est binaire (succès ou échec).

3.1.1.1 Modélisation

Reprenons les notations précédentes. Les probabilités de transition de l'état z_{n-1} à un autre état z_n sont maintenant définies comme :

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

On notera, que contrairement aux modèles précédents, ce modèle inclut la règle “Play-The-Winner” d’origine pour $a = 0$ et $b = 1$. Dans ce cas z_n^1 prend les valeurs 0 et 1 (modèle en “tout ou rien”). Dans la suite nous nous limiterons au cas particulier $b = 1$.

On a alors

$$\mathbb{E}[z_n^1] = (a + (1-a)\varphi_1)\mathbb{E}[z_{n-1}^1] + (1-a)(1-\varphi_2)\mathbb{E}[z_{n-1}^2]$$

d’où

$$\mathbb{E}[z_n^1] = (a + (1-a)(\varphi_1 + \varphi_2 - 1))\mathbb{E}[z_{n-1}^1] + (1-a)(1-\varphi_2)$$

Posons

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

On suppose que

$$\bar{Z}_n^1 = A\bar{Z}_{n-1}^1 + B$$

avec

$$A = a + (1-a)(\varphi_1 + \varphi_2 - 1)$$

$$B = (1-a)(1-\varphi_2)$$

Donc, de façon générale :

$$\bar{Z}_n^1 = A^n \bar{Z}_0^1 + B \frac{1-A^n}{1-A}$$

Posons

$$\psi_1 = \frac{B}{1-A} = \frac{1-\varphi_2}{2-\varphi_1-\varphi_2}$$

On a :

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

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

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

On note que $|\bar{Z}_n^1 - \psi_1|$ est d'autant plus petit que a est petit. Donc le processus d'attribution converge plus vite quand a tend vers 0.

Pour $a = 0$:

$$\bar{Z}_n^1 = \psi_1 + (\bar{Z}_0^1 - \psi_1)[\varphi_1 + \varphi_2 - 1]^n$$

Alors $|\bar{Z}_n^1 - \psi_1|$ est d'autant plus petit que $\varphi_1 + \varphi_2$ est proche de 1. Si $\varphi_1 + \varphi_2 = 1$, on a alors $\bar{Z}_n^1 = \psi_1$ pour tout n et quelque soit \bar{Z}_0^1 .

3.1.1.2 Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement

Considérons l'espérance du nombre de sujets ayant reçu le traitement t^1 . Le nombre de sujets traités par le traitement t^1 après n attributions est noté T_n^1 . Il est évident que :

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

Comme on vient de voir que :

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} \mathbb{E}[z_k^1] = \frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2}$$

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

$$\mathbb{E}[T_n^1] \simeq n \frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2}.$$

Par conséquent, le nombre de succès est approximativement :

$$\varphi_1 \mathbb{E}[T_n^1] + \varphi_2 \mathbb{E}[T_n^2] \cong n \frac{\varphi_1(1 - \varphi_2) + \varphi_2(1 - \varphi_1)}{2 - \varphi_1 - \varphi_2}.$$

Le modèle linéaire constant a une convergence plus rapide que le modèle de Bai et al. En effet, pour ce dernier modèle appliqué au cas de deux traitements, on trouve que :

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

Cette quantité dépend de n , ce qui affecte la vitesse de la convergence de \bar{Z}_n^1 vers ψ_1 . Par contre, dans le modèle constant, la convergence est plus rapide, quel que soit le coefficient a . En outre, comme nous l'avons vu, c'est le modèle en "tout ou rien" (pour $a = 0$) qui est le meilleur pour le critère de la rapidité de convergence.

3.1.2 Le cas de K traitements

3.1.2.1 Modélisation

Généralisons le cas de deux traitements avec $b = 1$. Les probabilités de transition de l'état Z_{n-1} à un autre état Z_n sont

t_n	r_n	
t	1	$z_n^t = az_{n-1}^t + 1 - a$
t	0	$z_n^t = az_{n-1}^t$
t^*	1	$z_n^t = az_{n-1}^t$
t^*	0	$z_n^1 = az_{n-1}^1 + (1 - a)q_t^{t^*}$

Comme précédemment, il faudra préciser la fonction $q_t^{t^*}$ pour obtenir un modèle particulier. On aura les mêmes choix que ceux envisagés au chapitre précédent.

Dans ce cas, on a pour tout $t \in \{t_1, \dots, t_K\}$:

$$\mathbb{E}[z_n^t] = [a + (1 - a)\varphi_t]\mathbb{E}[z_{n-1}^t] + (1 - a) \sum_{t^* \neq t}^{t_K} [q_t^{t^*} (1 - \varphi_{t^*})]\mathbb{E}[z_{n-1}^{t^*}]$$

d'où

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[z_n^t] &= [a + (1 - a)(\varphi_t - q_t^K(1 - \varphi_K))]\mathbb{E}[z_{n-1}^t] \\ &+ (1 - a) \sum_{t^* \neq t}^{t_{K-1}} [q_t^{t^*} (1 - \varphi_{t^*}) - q_t^K(1 - \varphi_K)]\mathbb{E}[z_{n-1}^{t^*}] + (1 - a)q_t^K(1 - \varphi_K) \end{aligned}$$

Posons

$$\bar{Z}_n = \mathbb{E}(z_n^1, z_n^2, \dots, z_n^{K-1})$$

On suppose que

$$\bar{Z}_n^1 = A\bar{Z}_{n-1}^1 + B$$

Donc, de façon générale :

$$\bar{Z}_n^1 = A^n \bar{Z}_0^1 + B(1 - A)^{-1}(1 - A^n)$$

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

On en déduit :

$$A = \begin{pmatrix} a + (1 - a)(\varphi_1 - q_1^K(1 - \varphi_K)) & \dots & \dots & \dots \\ \dots & a + (1 - a)(\varphi_2 - q_2^K(1 - \varphi_K)) & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix}$$

et

$$B = \begin{pmatrix} (1 - a)q_1^K(1 - \varphi_K) \\ (1 - a)q_2^K(1 - \varphi_K) \\ \dots \\ (1 - a)q_{K-1}^K(1 - \varphi_K) \end{pmatrix}$$

On peut écrire A sous la forme

$$A = aI - (1 - a)H$$

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

$$H = \begin{pmatrix} \varphi_1 - q_1^K(1 - \varphi_K) & \dots & \dots & q_{K-1}^1(1 - \varphi_1) - q_1^K(1 - \varphi_K) \\ q_1^2(1 - \varphi_2) - q_1^K(1 - \varphi_K) & \varphi_2 - q_2^K(1 - \varphi_K) & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ q_1^{K-1}(1 - \varphi_{K-1}) - q_1^K(1 - \varphi_K) & \dots & \dots & \varphi_{K-1} - q_{K-1}^K(1 - \varphi_K) \end{pmatrix}$$

Comme on a $I - A = (1 - a)(I - H)$, pour montrer que $(I - A)$ est inversible, il suffit de montrer que $(I - H)$ est inversible. En effet, la norme de H , $\|H\| = \sup_{i,j} |H(i, j)|$, est inférieure à 1, donc la matrice $(I - H)$ est inversible. Ceci implique que la matrice $(I - A)$ est inversible et que $I - A$ est égale à $\sum_{n=0}^{+\infty} A^n$. Donc la série $\sum_{n=0}^{+\infty} A^n$ converge et la norme de A , $\|A\|$, est inférieure à 1. Cela implique que A^n tend vers 0 quand n tend vers ∞ .

Donc le processus d'attribution converge presque-sûrement vers une limite :

$$\bar{Z}_n^1 \rightarrow B(I - A)^{-1} \quad \text{p.s.} \quad n \rightarrow \infty.$$

3.1.2.2 Espérance du nombre de sujets pour chaque traitement

Le nombre de sujets traités par le traitement t après n attributions, est

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

où X_k^t est l'indicatrice de choix du traitement t définie par :

$$X_k^t = \begin{cases} 1 & \text{si le } k^{\text{e}} \text{ sujet a reçu le traitement } t, \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Donc, on a :

$$\mathbb{E}[T_n^t] = \sum_{i=1}^n \mathbb{E}[z_i^t]$$

Il s'ensuit que :

$$\mathbb{E}[T_n^t] = [a + (1 - a)\varphi_t] \sum_{i=1}^n \mathbb{E}[z_{i-1}^t] + (1 - a) \sum_{t^* \neq t}^{t_K} q_t^{t^*} (1 - \varphi_{t^*}) \sum_{i=1}^n \mathbb{E}[z_{i-1}^{t^*}]$$

Si on pose

$$T = \mathbb{E}(T_n^1, T_n^2, \dots, T_n^{K-1}) \quad \bar{Z}_n = \mathbb{E}(z_n^1, z_n^2, \dots, z_n^{K-1})$$

$$M = \begin{pmatrix} a + (1 - a)\varphi_1 & \dots & \dots & (1 - a)q_1^K(1 - \varphi_K) \\ (1 - a)q_2^1(1 - \varphi_1) & a + (1 - a)\varphi_2 & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ (1 - a)q_K^1(1 - \varphi_1) & \dots & \dots & a + (1 - a)\varphi_K \end{pmatrix}$$

alors

$$T = \sum_{i=1}^n M^i \bar{Z}_0 = (I - M)^{-1}(I - M^n)\bar{Z}_0$$

Donc l'espérance de la proportion de sujets par groupe converge vers une limite :

$$T \longrightarrow (I - M)^{-1}\bar{Z}_0 \quad n \rightarrow \infty$$

3.2 Modèle “liste”

Ce modèle, proposé par Rouillat (2003), consiste à mettre dans une liste, ordonnée par le temps d’inclusion des sujets, les traitements qui ont conduit à un succès. Dès qu’un sujet entre dans l’essai, on lui attribue le traitement correspondant à la dernière réponse non utilisée dans la liste. Lorsque la liste est vide, l’attribution des traitements se fait au hasard, par le biais d’une randomisation équilibrée : si la liste est vide lors de l’inclusion d’un sujet, on lui attribue le prochain traitement d’une liste randomisée établie avant le début de l’essai. Dès qu’une réponse est observée, s’il s’agit d’un succès, on ajoute le traitement à la suite de la liste, sinon on ne modifie pas la liste.

Le modèle “liste” présente l’avantage d’être basé sur un algorithme empirique, dans le sens où, contrairement aux autres règles, on ne fait pas intervenir de processus aléatoire pour ce qui est de l’attribution des traitements. Ce modèle “liste” garde la même règle que la méthode “Play The Winner” introduite par Zelen : en effet, après un succès au traitement, on ajoute ce traitement à la liste d’attente, tout en respectant l’ordre des succès. Dans ce cas, les sujets ne reçoivent que les traitements qui ont conduit à un succès pour les sujets précédents. De plus, il permet de traiter les essais pour lesquels les réponses surviennent pendant la période de recrutement, mais ne sont pas disponibles immédiatement avant la randomisation du prochain sujet. Par conséquent, ce modèle peut être considéré comme une généralisation de la méthode “PTWM” proposée par Zelen dans le cas de réponses différées.

3.2.1 Modélisation de la règle d’attribution

Soit X_n le traitement attribué à la $n^{\text{ème}}$ étape. Le processus d’attribution défini par la variable X_n peut être considéré comme une chaîne de Markov homogène, d’espace d’états $E = \{1, \dots, K\}$ et d’espace des temps $\tau = (\tau_1, \dots, \tau_n)$ où τ_i est le temps d’entrée du sujet i .

Considérons la probabilité d’attribuer le traitement t^k au sujet n sachant que ce même traitement a été attribué à l’étape précédente. Deux cas peuvent déterminer cet événement : un échec au traitement t_k , attribué au hasard à l’étape $n - 1$, ou un succès au traitement t_k pour le sujet $n - 1$ (ce qui place ce traitement t^k dans la liste, prêt à être attribué à l’étape n). Ainsi, pour tout $k = 1, \dots, K$:

$$P(X_n = t_k / X_{n-1} = t_k) = \frac{1}{K}(1 - \varphi_k) + \varphi_k = \frac{1}{K}(1 + (K - 1)\varphi_k)$$

De plus, on a pour tout $k = 2, \dots, K$:

$$P(X_n = t_k / X_{n-1} = t_1) = \frac{1}{K}(1 - \varphi_1)$$

$$P(X_n = t_1 / X_{n-1} = t_k) = \frac{1}{K}(1 - \varphi_k)$$

On en déduit la matrice de transition M_K de la chaîne de Markov $(X_n)_n$ (l'indice de la ligne donne l'état à l'étape $n - 1$ et l'indice de la colonne donne l'état à l'étape n) :

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

En particulier, on a pour $K = 2$:

$$M_2 = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 + \varphi_1 & 1 - \varphi_1 \\ 1 - \varphi_2 & 1 + \varphi_2 \end{pmatrix}$$

3.2.2 Quelques résultats asymptotiques

La loi invariante par la matrice de transition s'obtient par la diagonalisation de cette matrice. Pour $K = 2$, son polynôme caractéristique est :

$$\begin{vmatrix} \frac{1+\varphi_1}{2} - \lambda & \frac{1-\varphi_1}{2} \\ \frac{1-\varphi_2}{2} & \frac{1+\varphi_2}{2} - \lambda \end{vmatrix} = 0 \Rightarrow 4\lambda^2 - 4\lambda(\varphi + 1) + 4\varphi = 0 \Rightarrow \lambda_1 = 1 \text{ et } \lambda_2 = \varphi$$

avec $\varphi = \frac{\varphi_1 + \varphi_2}{2}$. Les vecteurs propres droits ω_i associés vérifient : $\lambda_i \omega_i = M_2 \omega_i$, pour $i = 1, 2$. On trouve $\omega_1 = (1, 1)$ et $\omega_2 = (-1 + \varphi_1, 1 - \varphi_2)$.

La matrice M_2 peut s'écrire sous la forme :

$$M_2 = P M'_2 P^{-1} \quad \text{où} \quad P = \begin{pmatrix} 1 & 1 - \varphi_1 \\ 1 & -1 + \varphi_2 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad M'_2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \frac{\varphi_1 + \varphi_2}{2} \end{pmatrix}$$

On a alors :

$$M_2^n = P M_2'^n P^{-1} = \frac{1}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \begin{pmatrix} 1 & 1 - \varphi_1 \\ 1 & -1 + \varphi_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & (\frac{\varphi_1 + \varphi_2}{2})^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 - \varphi_2 & 1 - \varphi_1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix}$$

D'où

$$M_2^n = \frac{1}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \begin{pmatrix} (1 - \varphi_2) + (1 - \varphi_1)\left(\frac{\varphi_1 + \varphi_2}{2}\right)^n & (1 - \varphi_1)\left(1 - \left(\frac{\varphi_1 + \varphi_2}{2}\right)^n\right) \\ (1 - \varphi_2)\left(1 - \left(\frac{\varphi_1 + \varphi_2}{2}\right)^n\right) & (1 - \varphi_1) + (1 - \varphi_2)\left(\frac{\varphi_1 + \varphi_2}{2}\right)^n \end{pmatrix}$$

D'après le théorème ergodique de Markov, il existe une matrice de transition dont les lignes sont identiques et représentent la loi invariante μ par M_2 , et telle que :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} M_2^n = M_2^* = \frac{1}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \begin{pmatrix} 1 - \varphi_2 & 1 - \varphi_1 \\ 1 - \varphi_2 & 1 - \varphi_1 \end{pmatrix}$$

Ainsi, la loi de la chaîne de Markov, définie par les probabilités $P(X_n = t_1)$ et $P(X_n = t_2)$, converge vers :

$$\mu = \left(\frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \quad \frac{1 - \varphi_1}{2 - \varphi_1 - \varphi_2} \right)$$

De plus, si on note T_n^1 le nombre de sujets ayant reçu le traitement t_1 après n attributions, alors, lorsque $n \rightarrow +\infty$, on a :

$$T_n^1/n \longrightarrow \mu(1) = \frac{1 - \varphi_2}{2 - \varphi_1 - \varphi_2}$$

Pour plus de deux traitements, il n'est pas possible d'obtenir une forme explicite comme ci-dessus : en effet, la première valeur propre vaut 1, mais les autres valeurs propres, qui sont réelles, ont des expressions très compliquées. La loi limite du processus d'attribution peut s'obtenir par la recherche de la mesure invariante par la matrice de transition M_K . On trouve le vecteur propre gauche associé à la plus grande valeur propre $\lambda = 1$ de M_K : $V = (V_1, \dots, V_K)$ où $V_k = \frac{1}{1 - \varphi_k}$. On a alors, lorsque $n \rightarrow +\infty$:

$$P(X_n = t_k) \rightarrow \mu(k) = 1/(1 - \varphi_k) / \sum_{j=1}^K 1/(1 - \varphi_j)$$

$$T_n^k/n \rightarrow \mu(k) = 1/(1 - \varphi_k) / \sum_{j=1}^K 1/(1 - \varphi_j)$$

Chapitre 4

Comparaisons des différents modèles

Le but de ce chapitre est de comparer les performances des modèles présentés et de montrer la supériorité des modèles linéaires constants qui incluent la règle “Play-The-Winner” d’origine. La comparaison sera réalisée à la fois à partir de considérations théoriques et de résultats numériques, obtenus par des simulations.

Nous nous intéresserons d’abord à des résultats théoriques, supposant que les réponses sont obtenues immédiatement. Nous étudierons la façon dont les différents modèles attribuent les traitements aux sujets quand on considère $K = 2$, $K = 3$ puis $K = 4$ groupes de traitements.

Cette étude reposera sur des simulations permettant de générer le processus d’attribution et d’apparition des réponses au fur et à mesure des inclusions des sujets. À l’issue de ces simulations, on obtiendra des tableaux contenant des statistiques utiles pour la prise de décision, l’objectif étant de déterminer quel est le traitement le plus efficace. On considèrera plusieurs situations, en faisant varier les paramètres.

Ces simulations permettront également d’étudier le cas des réponses différées. On montrera ainsi que dans ce cas, quel que soit le modèle d’attribution des traitements utilisé, le processus d’attribution converge vers la même limite que celle qui a été définie théoriquement pour le cas des réponses immédiates.

4.1 Essais comparant deux traitements

Nous considérons ici quatre modèles séquentiels : le modèle linéaire constant qui inclut la règle “Play-The-Winner” d’origine, le modèle “Drop-the-Loser”, le modèle “Drop-the-

Loser” généralisé et le modèle “Play-The-Winner” randomisé. Rappelons que le modèle GPUD proposé par Wei et le modèle de Bai et al. sont équivalents au modèle “Play-The-Winner” randomisé pour $K = 2$. De même, dans le cas de réponses immédiates, le modèle “liste” est équivalent à la règle “Play-The-Winner” d’origine.

4.1.1 Simulations

Intéressons-nous aux résultats obtenus en simulant un essai réalisé sur N ($N=50, 100, 500$) sujets avec deux traitements. Nous avons repris les probabilités de succès utilisées par Hu et Rosenberger (2003) et par Zhang et al. (2007), en les complétant par d’autres couples. Pour les deux modèles *Drop-The-Loser*, nous avons utilisé les mêmes valeurs des paramètres (I, C) que les auteurs. Ces derniers ont noté que les résultats étaient peu sensibles à ces valeurs.

Les tableaux 4.1 et 4.2 permettent de comparer les taux moyen d’attribution du traitement 2 et les taux global moyen de succès pour les modèles :

- *Play-The-Winner* randomisé (PTWR) ou linéaire avec $u = 1, v = 0, n_0 = 2$,
- *Drop-The-Loser* (DTL) avec $I = 1$ et $\vartheta_0 = 1/5$ ($n_0 = 3$),
- *Drop-The-Loser* généralisé (DTLG) avec $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/5$ ($n_0 = 3$),
- *Play-The-Winner* ou linéaire constant (Cst ($a = 0$) avec $b = 1$).

Les taux sont calculés par simulation de 100 000 échantillons d’effectifs 50, 100 et 500. (pour les deux modèles *Play-The-Winner*, ils sont égaux pour 3 décimales aux taux exacts calculés par formule). Les écarts-types des taux d’attribution ou de succès pour chaque échantillon sont donnés entre parenthèses.

	Limite	PTWR	DTL	DTLG	Cst ($a = 0$)
$\varphi_1 \varphi_2$	Taux moyen d'attribution $N = 50$				
.1 .2	.529	.528 (.057)	.527 (.031)	.523 (.034)	.529 (.031)
.1 .8	.818	.780 (.076)	.747 (.042)	.742 (.053)	.812 (.050)
.2 .2	.500	.500 (.063)	.500 (.036)	.500 (.040)	.500 (.036)
.2 .3	.533	.532 (.069)	.530 (.041)	.526 (.045)	.533 (.041)
.2 .5	.615	.605 (.079)	.600 (.048)	.589 (.054)	.614 (.051)
.5 .5	.500	.500 (.106)	.500 (.063)	.500 (.072)	.500 (.071)
.5 .7	.625	.600 (.124)	.589 (.069)	.590 (.082)	.622 (.084)
.6 .8	.667	.619 (.149)	.597 (.074)	.613 (.094)	.661 (.101)
.8 .8	.500	.499 (.188)	.500 (.080)	.500 (.116)	.500 (.139)
.8 .9	.667	.577 (.207)	.553 (.079)	.593 (.120)	.656 (.155)
$\varphi_1 \varphi_2$	Taux moyen d'attribution $N = 100$				
.1 .2	.529	.529 (.041)	.528 (.022)	.526 (.026)	.529 (.021)
.1 .8	.818	.796 (.055)	.778 (.031)	.772 (.042)	.815 (.035)
.2 .2	.500	.500 (.045)	.500 (.025)	.500 (.030)	.500 (.025)
.2 .3	.533	.532 (.049)	.532 (.029)	.529 (.034)	.533 (.029)
.2 .5	.615	.610 (.058)	.608 (.035)	.599 (.042)	.614 (.036)
.5 .5	.500	.500 (.079)	.500 (.048)	.500 (.057)	.500 (.050)
.5 .7	.625	.609 (.095)	.605 (.053)	.604 (.067)	.624 (.059)
.6 .8	.667	.633 (.119)	.623 (.059)	.634 (.078)	.664 (.072)
.8 .8	.500	.500 (.159)	.500 (.068)	.500 (.102)	.500 (.099)
.8 .9	.667	.593 (.180)	.575 (.067)	.621 (.109)	.661 (.111)
$\varphi_1 \varphi_2$	Taux moyen d'attribution $N = 500$				
.1 .8	.818	.813 (.026)	.810 (.015)	.805 (.021)	.817 (.016)
.2 .5	.615	.614 (.026)	.614 (.016)	.611 (.021)	.615 (.016)
.5 .7	.625	.619 (.047)	.621 (.026)	.619 (.035)	.625 (.026)
.6 .8	.667	.652 (.064)	.657 (.031)	.658 (.042)	.666 (.032)
.8 .9	.667	.620 (.124)	.632 (.043)	.654 (.064)	.665 (.050)

TABLE 4.1 – Taux moyen d'attribution du traitement 2 pour le modèle PTWR, le modèle DTL, le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$) dans les différentes situations (Simulation de 100 000 échantillons).

	Limite	PTWR	DTL	DTLG	Cst ($a = 0$)
$\varphi_1 \varphi_2$	Taux moyen de succès $N = 50$				
.1 .2	.153	.153 (.052)	.153 (.051)	.152 (.052)	.153 (.051)
.1 .8	.673	.646 (.088)	.623 (.070)	.620 (.079)	.669 (.083)
.2 .2	.200	.200 (.057)	.200 (.057)	.200 (.057)	.200 (.056)
.2 .3	.253	.243 (.062)	.253 (.062)	.253 (.062)	.254 (.062)
.2 .5	.385	.381 (.074)	.380 (.071)	.377 (.071)	.384 (.073)
.5 .5	.500	.500 (.071)	.500 (.063)	.500 (.071)	.500 (.071)
.5 .7	.625	.620 (.073)	.618 (.069)	.618 (.071)	.624 (.072)
.6 .8	.733	.724 (.068)	.719 (.062)	.723 (.066)	.732 (.067)
.8 .8	.800	.800 (.057)	.800 (.056)	.800 (.057)	.800 (.057)
.8 .9	.867	.857 (.052)	.856 (.048)	.859 (.050)	.866 (.051)
$\varphi_1 \varphi_2$	Taux moyen de succès $N = 100$				
.1 .2	.153	.153 (.036)	.153 (.036)	.153 (.036)	.153 (.036)
.1 .8	.673	.657 (.064)	.645 (.053)	.641 (.059)	.671 (.059)
.2 .2	.200	.200 (.040)	.200 (.040)	.200 (.040)	.200 (.040)
.2 .3	.253	.253 (.044)	.253 (.044)	.253 (.044)	.253 (.044)
.2 .5	.385	.383 (.053)	.382 (.051)	.380 (.051)	.384 (.052)
.5 .5	.500	.500 (.050)	.500 (.050)	.500 (.050)	.500 (.050)
.5 .7	.625	.622 (.052)	.621 (.049)	.621 (.051)	.625 (.051)
.6 .8	.733	.727 (.050)	.725 (.045)	.727 (.047)	.733 (.047)
.8 .8	.800	.800 (.040)	.800 (.040)	.800 (.040)	.800 (.040)
.8 .9	.867	.859 (.038)	.857 (.034)	.862 (.036)	.866 (.036)
$\varphi_1 \varphi_2$	Taux moyen de succès $N = 500$				
.1 .8	.673	.669 (.030)	.667 (.026)	.664 (.028)	.672 (.027)
.2 .5	.385	.384 (.024)	.384 (.023)	.383 (.024)	.385 (.023)
.5 .7	.625	.624 (.024)	.624 (.023)	.624 (.023)	.625 (.023)
.6 .8	.733	.730 (.024)	.731 (.021)	.732 (.022)	.733 (.021)
.8 .9	.867	.862 (.019)	.863 (.015)	.865 (.017)	.867 (.016)

TABLE 4.2 – Taux moyen de succès du traitement 2 pour le modèle PTWR, le modèle DTL, le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$) dans les différentes situations (Simulation de 100 000 échantillons).

Ces tableaux montrent la supériorité du modèle linéaire constant ($a = 0$) sur les autres modèles puisqu'il affecte toujours au meilleur traitement un plus grand nombre de sujets (si l'on fait exception du cas $\varphi_1 = \varphi_2$ où les différents modèles sont optimaux). Ceci est d'autant plus marqué quand la probabilité de succès de traitement est élevée et que la taille de l'échantillon est grande. En conséquence le modèle linéaire constant a des taux moyens de succès plus élevés que les autres modèles. Nous remarquons également que le modèle DTLG devient plus performant que le modèle PTWR et le modèle DTL lorsque les probabilités de succès sont élevées.

Les écarts-types des taux moyen d'attribution et des taux moyen de succès montrent que le modèle DTL a le plus souvent une variabilité moindre. Cependant les écarts-types ne sont notablement plus faibles que ceux du modèle constant que dans les cas de probabilité de succès élevée. Ceci paraît donc essentiellement dû au fait que les taux moyens d'attribution sont éloignés de leur valeur limite. On peut d'ailleurs constater que la différence diminue avec N et tend à s'annuler quand les taux d'attribution des deux modèles se rapprochent.

Nous avons calculé les proportions d'échantillons avec classement correct (le taux est strictement plus grand pour t_2 que pour t_1) des taux observés d'attribution des traitements et des taux observés de succès (pour l'ensemble des deux traitements) pour les modèles précédents. Nous avons également considéré le modèle binomial usuel avec deux groupes indépendants d'effectifs $N/2$. Nous n'avons retenu que les couples de probabilités de succès avec des valeurs distinctes pour φ_1 et φ_2 , auxquelles nous avons ajoutés trois couples moins facilement différenciables.

Classement correct des taux d'attributions

	GI	PTWR	DTL	DTLG	Cst ($a = 0$)
$\varphi_1 \varphi_2$	$N = 50$				
.1 .2	/	.619	.712	.647	.738
.15 .2	/	.527	.546	.516	.557
.1 .8	/	.999	1	1	1
.2 .3	/	.620	.692	.640	.712
.2 .5	/	.883	.971	.929	.980
.45 .5	/	.544	.563	.542	.580
.5 .7	/	.764	.870	.834	.907
.6 .8	/	.762	.876	.859	.925
.8 .85	/	.552	.582	.607	.651
.8 .9	/	.629	.708	.754	.821
$\varphi_1 \varphi_2$	$N = 100$				
.1 .2	/	.719	.862	.792	.877
.15 .2	/	.590	.658	.613	.668
.1 .8	/	1	1	1	1
.2 .3	/	.711	.823	.757	.835
.2 .5	/	.965	.999	.988	.999
.45 .5	/	.588	.642	.609	.654
.5 .7	/	.859	.967	.929	.976
.6 .8	/	.850	.973	.944	.983
.8 .85	/	.586	.686	.675	.728
.8 .9	/	.680	.858	.848	.913

TABLE 4.3 – Proportions d'échantillons avec classement correct des taux observés d'attribution des traitements pour le modèle PTWR, le modèle DTL, le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$) ainsi que pour le modèle binomial avec deux groupes indépendants (GI) (Simulation de 100 000 échantillons).

Classement correct des taux de succès

	GI	PTWR	DTL	DTLG	Cst ($a = 0$)
$\varphi_1 \varphi_2$	$N = 50$				
.1 .2	.789	.787	.796	.793	.797
.15 .2	.611	.620	.616	.617	.621
.1 .8	1	1	1	1	1
.2 .3	.746	.744	.755	.751	.759
.2 .5	.985	.977	.983	.985	.986
.45 .5	.584	.592	.607	.598	.610
.5 .7	.906	.857	.909	.896	.918
.6 .8	.922	.843	.917	.908	.935
.8 .85	.611	.581	.634	.636	.665
.8 .9	.789	.674	.778	.788	.832
$\varphi_1 \varphi_2$	$N = 100$				
.1 .2	.901	.896	.901	.901	.904
.15 .2	.701	.702	.707	.705	.710
.1 .8	1	1	1	1	1
.2 .3	.851	.844	.857	.853	.858
.2 .5	.999	.998	.999	.999	.999
.45 .5	.656	.674	.658	.646	.669
.5 .7	.976	.935	.976	.966	.979
.6 .8	.983	.921	.982	.969	.985
.8 .85	.702	.617	.716	.700	.737
.8 .9	.901	.725	.890	.872	.918

TABLE 4.4 – Proportions d'échantillons avec classement correct des taux observés de succès pour le modèle PTWR, le modèle DTL, le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$) ainsi que pour le modèle binomial avec deux groupes indépendants (GI) (Simulation de 100 000 échantillons).

Globalement, les quatre modèles étudiés sont performants. Cependant le modèle linéaire "constant" est supérieur aux trois autres, la proportion d'échantillons avec classement correct étant toujours la plus élevée.

En conclusion, il apparaît que le modèle “linéaire constant”, qui pour le cas ($a = 0$) est la règle “Play-The-Winner” d’origine, donne les meilleurs résultats. Mais, nous pouvons remarquer que dans certaines situations (voir notamment le cas $\varphi_1 = 0.10$ et $\varphi_2 = 0.20$), le modèle DTL peut être aussi performant. Ceci s’explique par le fait que pour le modèle *Drop-The-Loser*, on peut se trouver souvent dans un état “tout ou rien”, quand il n’y a plus aucune boule d’une catégorie de traitements, ou dans un état proche. Puisque l’on élimine les boules en cas d’échec, cette situation peut même être assez fréquente quand les probabilité de succès sont faibles. Par exemple si $\varphi_1 = 0.10$ et $\varphi_2 = 0.20$, avec $N = 50$ et l’état initial est $n_0 = 3$ (avec $I = 1$), on trouve, par simulation de 100 000 échantillons, que le taux moyen des attributions de traitements faites à partir d’un état tout ou rien est 0.529. Dans ce cas le modèle DTL (0.523) est assez proche du modèle tout ou rien et est en conséquence performant. Cependant le taux de classement correct des taux d’attribution reste inférieur. Au contraire, pour les probabilités complémentaires $\varphi_1 = 0.80$ et $\varphi_2 = 0.90$, le taux moyen des attributions de traitements faites à partir d’un état tout ou rien est seulement 0.593. Dans ce cas le modèle DTL est en conséquence très différent du modèle tout ou rien. Il réduit fortement l’écart-type, mais il n’est pas satisfaisant en ce qui concerne le taux d’attribution.

En conclusion, le modèle linéaire constant avec $a=0$ est incontestablement le meilleur.

4.1.1.1 Discussion

Pour les modèles *Drop-The-Loser*, nous avons fait d’autres simulations en modifiant les valeurs des paramètres. Conformément aux observations faites par les auteurs de ces modèles, il ne nous est effectivement pas apparu possible d’en améliorer les performances.

Pour le modèle *Play-The-Winner randomisé*, la formulation comme modèle linéaire permet d’attribuer la valeur 0 au paramètre initial n_0 . Ceci permet d’améliorer l’espérance du taux d’attribution, mais augmente de manière considérable l’écart-type. Par exemple, pour $\varphi_1 = .80$ et $\varphi_2 = .90$ avec $N = 50$, qui est une situation défavorable pour ce modèle, le taux moyen d’attribution du traitement t_2 passe de .577 pour $n_0 = 1$ à .610 pour $n_0 = 0$; ceci reste toutefois encore assez éloigné de la limite .667. Mais l’écart-type augmente de .207 à .299, et en conséquence la proportion d’échantillons avec classement correct des taux d’attribution diminue de .629 à .617, et celle avec classement correct des taux de succès diminue encore davantage, de .674 à .642.

Le modèle linéaire constant est encore très performant pour des valeurs non nulles du paramètre a . Ainsi, dans l'exemple précédent ($\varphi_1 = .80, \varphi_2 = .90, N = 50$) le taux moyen d'attribution du traitement t_2 est .657 pour $a = 0$, .654 pour $a = .1$ et .653 pour $a = .2$, avec des écarts-types respectifs .155, .164 et .172. Les proportions d'échantillons avec classement correct sont respectivement .821, .806 et .793 (contre .708 et .754 pour les deux modèles *Drop-The-Loser*).

Nous noterons encore que Zhang et al. (2007) ont comparé les deux modèles *Drop-The-Loser* à un autre modèle, que nous n'avons pas retenu, dit "*Doubly Adaptive Biased Coin Design*" (Eisele, 1994). Dans tous les exemples qu'ils considèrent, ce modèle a une performance équivalente à leur modèle *Drop-The-Loser* généralisé, tant pour le taux d'attribution moyen que pour l'écart-type.

L'intérêt potentiel du modèle *Drop-The-Loser* généralisé est de pouvoir choisir pour les taux d'attribution une limite qui soit une fonction quelconque des paramètres φ_t . Ainsi Zhang et al. (2007) considèrent les taux limites $\sqrt{\varphi_t}/(\sqrt{\varphi_1} + \sqrt{\varphi_2})$. Ils comparent leur modèle au modèle "*Doubly Adaptive Biased Coin Design*" mentionné précédemment, qui est également adapté pour cette situation. Mais contrairement aux cas précédents, ce dernier apparaît dans cette situation moins performant que leur modèle. Le Tableau 4.5 donne pour le modèle *Drop-The-Loser* généralisé (avec $C = 2, \vartheta_0 = 1/5$ et $n_0 = 3$) appliqué à cette situation statistiques considérées précédemment. Les écarts-types des taux d'attribution ou de succès pour chaque échantillon sont donnés entre parenthèses.

$N = 50$			Taux	Taux	Classement	Classement
φ_1	φ_2	Limite	d'attribution	de succès	attributions	succès
.1	.2	.586	.543 (.056)	.154 (.056)	.725	.795
.1	.8	.739	.660 (.039)	.562 (.054)	1	1
.2	.5	.613	.579 (.049)	.373 (.066)	.928	.983
.5	.5	.500	.500 (.041)	.500 (.070)	/	/
.5	.7	.542	.535 (.037)	.607 (.067)	.758	.903
.6	.8	.536	.531 (.031)	.706 (.062)	.751	.916
.8	.9	.515	.513 (.023)	.851 (.050)	.543	.789
$N = 100$						
.1	.2	.586	.559 (.054)	.156 (.037)	.843	.901
.1	.8	.739	.690 (.037)	.583 (.041)	1	1
.2	.5	.613	.594 (.042)	.378 (.047)	.988	.999
.5	.5	.500	.500 (.032)	.500 (.050)	/	/
.5	.7	.542	.538 (.028)	.608 (.047)	.897	.971
.6	.8	.536	.533 (.023)	.707 (.044)	.901	.979
.8	.9	.515	.514 (.016)	.851 (.035)	.718	.891

TABLE 4.5 – Taux moyen d’attribution du traitement t_2 , taux global moyen de succès et proportions d’échantillons avec classement correct des taux observés d’attribution des traitements et des taux de succès pour le modèle DTLG (Simulation de 100 000 échantillons).

Cette procédure présente l’inconvénient majeur de différencier généralement beaucoup moins les taux d’attributions (excepté pour des probabilités de succès faibles et voisines). Certes l’objectif visé, qui est de réduire la variabilité, est atteint quand les probabilités de succès sont élevées, mais ceci s’accompagne de la réduction des proportions de classements corrects des taux d’attributions et de succès et est moins conforme à la motivation éthique des plans adaptatifs. En outre la rapidité de convergence n’est pas satisfaisante dans certaines situations.

4.1.2 L'évolution des probabilités d'attribution et le nombre de sujets pour chaque traitement

Le but de cette section est d'affiner l'étude du processus adaptatif en fonction du nombre de sujets N des quatre modèles.

On envisage deux situations différentes pour les probabilités de succès :

- **Situation 1** : $\varphi_1 = 0.2$ et $\varphi_2 = 0.3$

Probabilités limites théoriques :

$$\psi_1 = \frac{1-\varphi_2}{2-\varphi_1-\varphi_2} = 0.467 \text{ et } \psi_2 = \frac{1-\varphi_1}{2-\varphi_1-\varphi_2} = 0.533.$$

- **Situation 2** : $\varphi_1 = 0.6$ et $\varphi_2 = 0.8$

Probabilités limites théoriques : $\psi_1 = 0.333$ et $\psi_2 = 0.667$.

4.1.2.1 L'évolution des probabilités d'attribution

Les figures suivantes (Figures 4.1 à 4.8) représentent l'évolution des probabilités d'attribution pour chaque traitement dans les deux situations précédentes, pour N variant de 1 à 50.

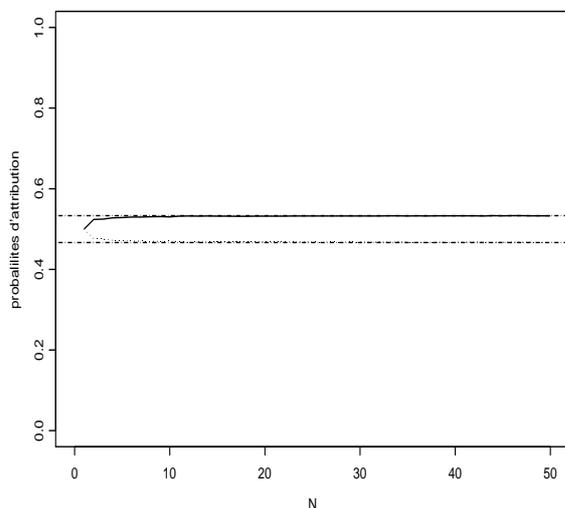


FIGURE 4.1 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3)$:
Modèle linéaire constant ($a = 0$).

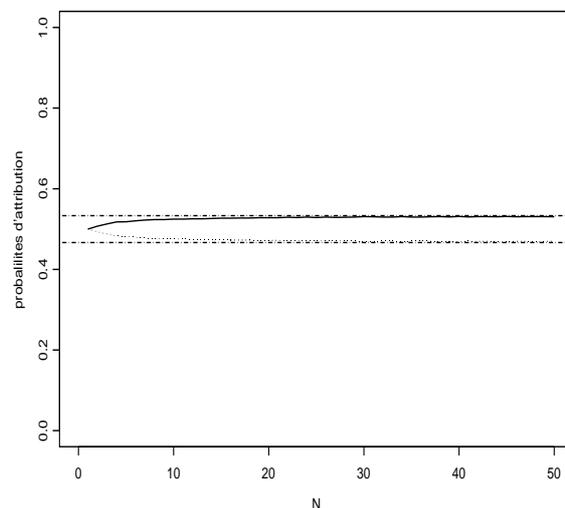


FIGURE 4.2 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3)$:
Modèle PTW randomisé (1,1,0).

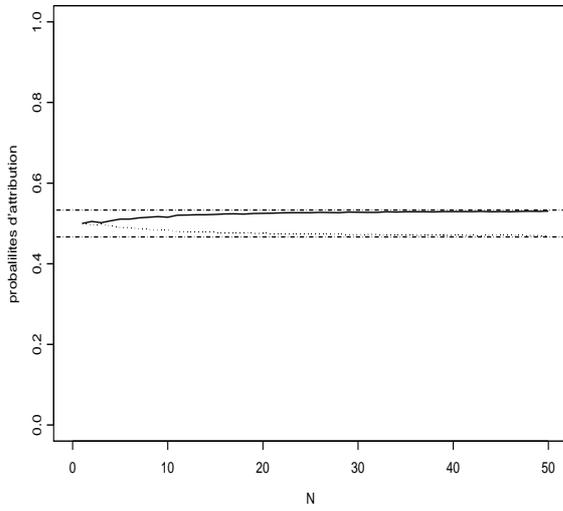


FIGURE 4.3 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3)$:
Modèle “Drop-the-Loser”.

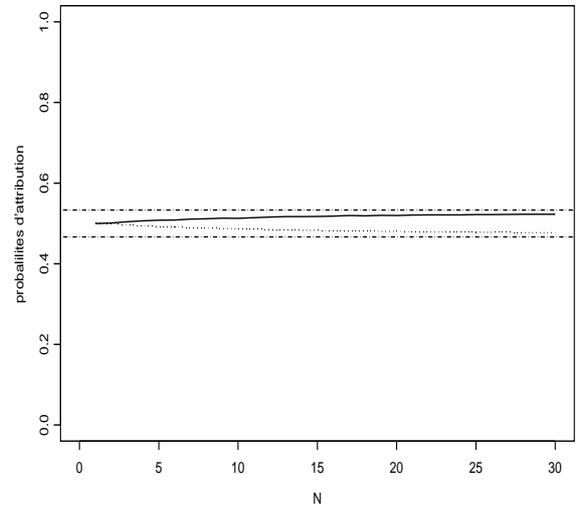


FIGURE 4.4 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3)$:
Modèle “Drop-the-Loser” généralisé.

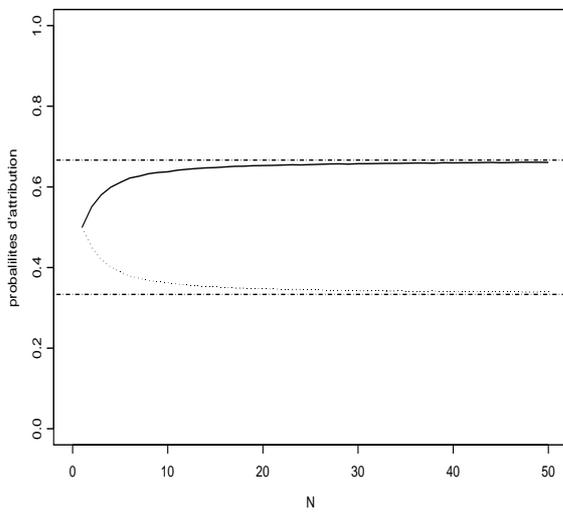


FIGURE 4.5 – Situation 2 : $\phi = (0.6, 0.8)$:
Modèle linéaire constant ($a = 0$).

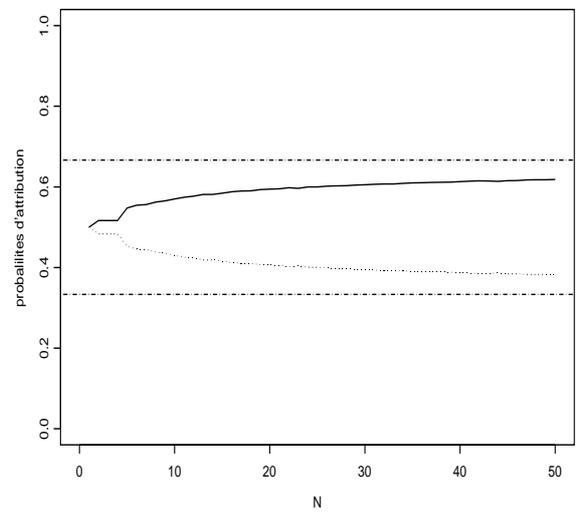


FIGURE 4.6 – Situation 2 : $\phi = (0.6, 0.8)$:
Modèle PTW randomisé (1,1,0).

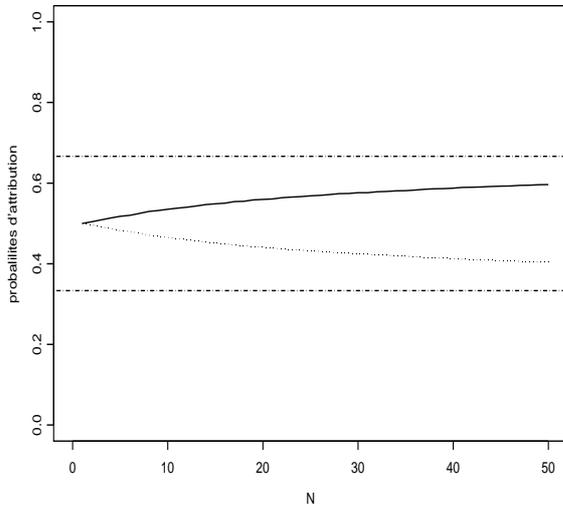


FIGURE 4.7 – Situation 2 : $\phi = (0.6, 0.8)$:
Modèle “Drop-the-Loser”.

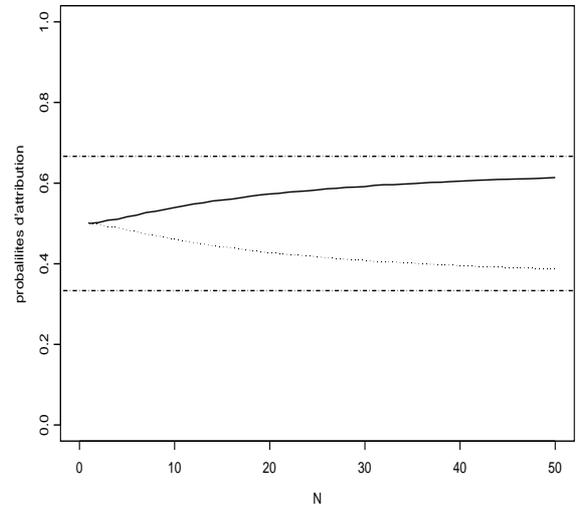


FIGURE 4.8 – Situation 2 : $\phi = (0.6, 0.8)$:
Modèle “Drop-the-Loser” généralisé.

Dans les quatre modèles, la probabilité d’attribution du traitement t2 augmente bien entendu avec N . Mais, pour le modèle linéaire constant avec $a = 0$, la probabilité se stabilise très vite à une valeur proche de la limite, alors que pour les autres modèles, les probabilités d’attribution atteignent beaucoup plus lentement la limite (en pointillés sur les graphes). Ceci est particulièrement marqué dans la situation 2. Donc, le modèle linéaire constant ($a = 0$) est particulièrement très satisfaisant en ce qui concerne la rapidité de convergence, ce qui confirme notre étude théorique.

4.1.2.2 L’évolution du nombre de sujets par groupe

Les figures suivantes (Figures 4.9 à 4.16) montrent l’évolution du nombre de sujets pour chaque traitement dans les deux situations précédentes. Ces figures donnent la même information que les précédentes, mais présentée différemment.

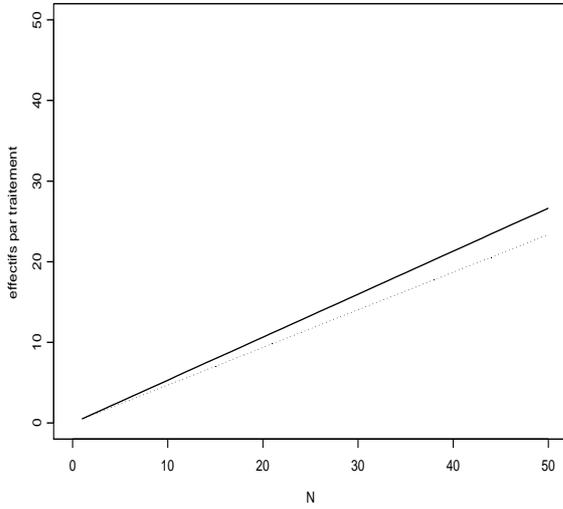


FIGURE 4.9 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3)$:
Modèle linéaire constant ($a = 0$).

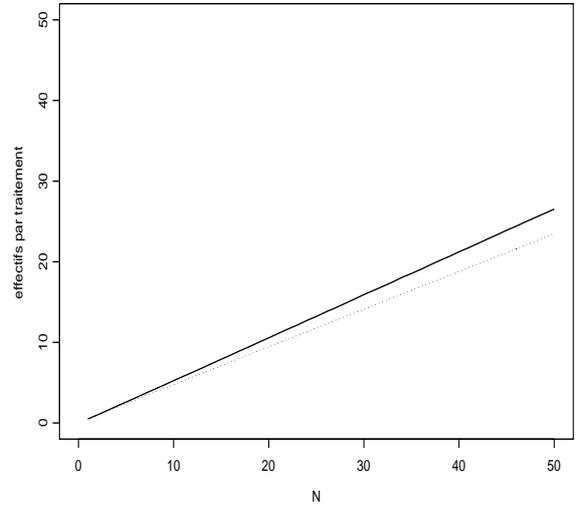


FIGURE 4.10 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3)$:
Modèle PTW randomisé $(1,1,0)$.

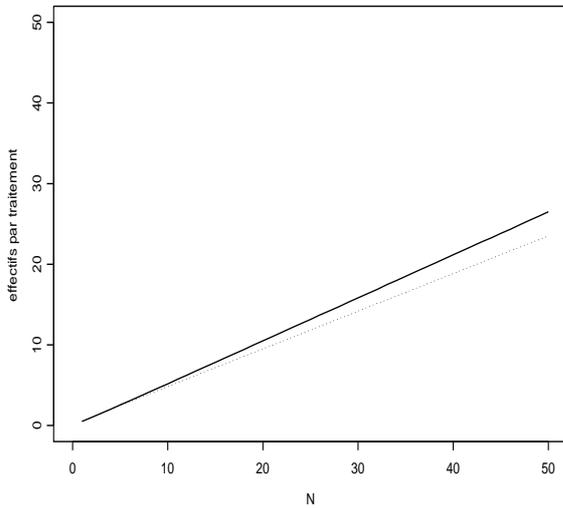


FIGURE 4.11 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3)$:
Modèle “Drop-the-Loser”.

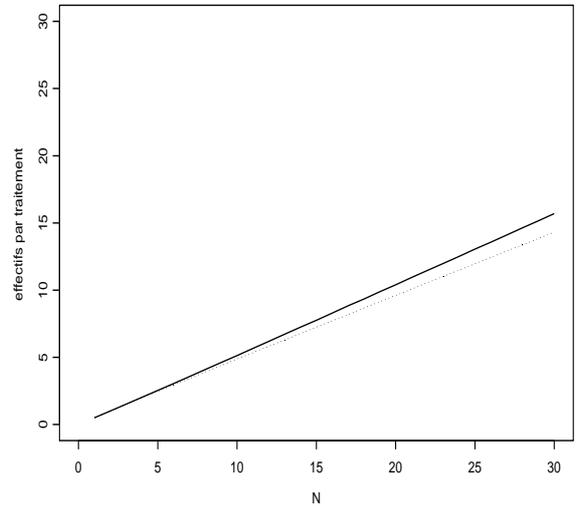


FIGURE 4.12 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3)$:
Modèle “Drop-the-Loser” généralisé.

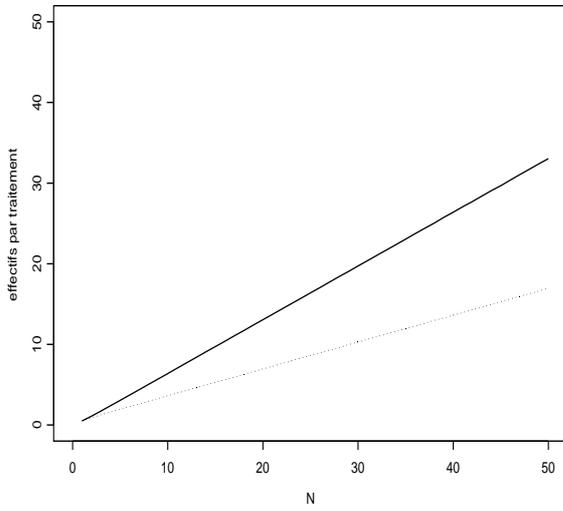


FIGURE 4.13 – Situation 2 : $\phi = (0.6, 0.8)$: Modèle linéaire constant ($a = 0$).

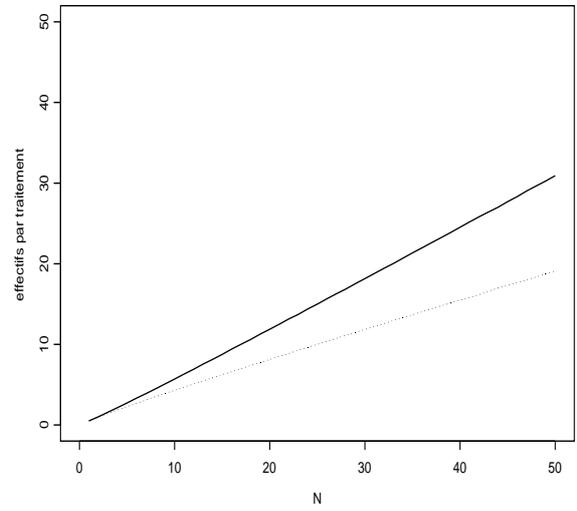


FIGURE 4.14 – Situation 2 : $\phi = (0.6, 0.8)$: Modèle PTW randomisé $(1,1,0)$.

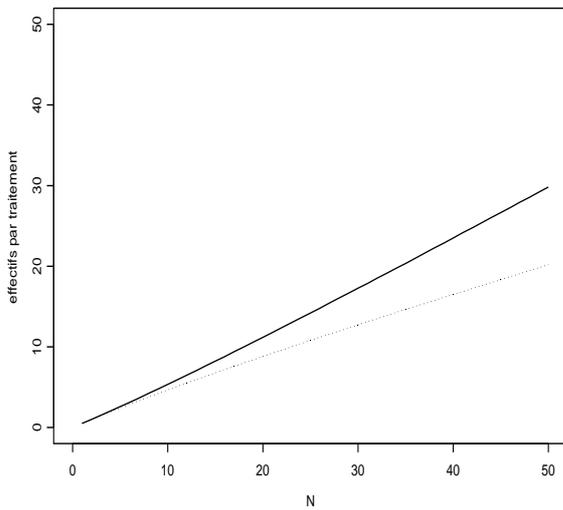


FIGURE 4.15 – Situation 2 : $\phi = (0.6, 0.8)$: Modèle “Drop-the-Loser”.

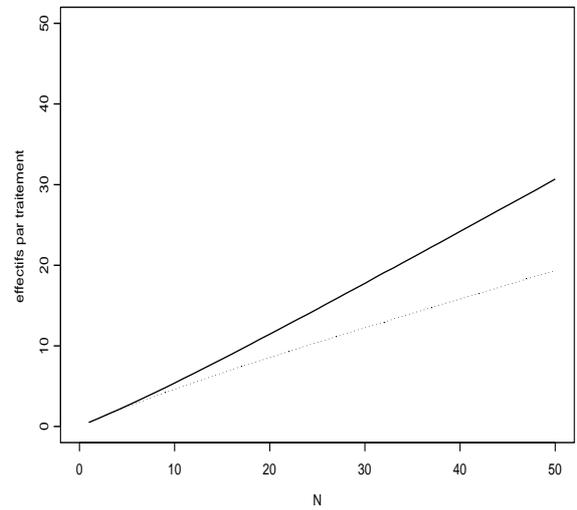


FIGURE 4.16 – Situation 2 : $\phi = (0.6, 0.8)$: Modèle “Drop-the-Loser” généralisé.

Le fait marquant est que pour chacun des modèles, l'évolution des effectifs est quasiment linéaire. Ceci rend compte du défaut que, par rapport au modèle linéaire constant $a = 0$, les autres modèles ne rattrapent que très lentement le retard pris au départ.

4.1.3 Réponses différées

Pour l'étude des réponses différées, nous n'avons retenu que les deux meilleurs modèles, le modèle *Drop-The-Loser* et le modèle constant avec $a = 0$. Pour le premier modèle, la modification de l'état n'intervient que quand la réponse est connue. Pour le second modèle, les réponses différées sont mises en attente dans une liste au fur et à mesure qu'elles sont connues. Quand la réponse du patient $n - 1$ n'est pas connue avant l'inclusion du patient n , on utilise l'élément le plus récent de la liste pour choisir le traitement ; si la liste est vide, le choix du traitement se fait de façon aléatoire, proportionnellement aux taux de succès estimés.

Nous avons utilisé le même modèle d'inclusion et de délai de réponses que Zhang et al. (2007). Les temps d'inclusion sont générés aléatoirement par une distribution exponentielle de paramètre λ et les délais de réponse pour le traitement t par une distribution exponentielle de paramètre λ_t . Le tableau 4.6 donne les taux d'attribution du traitement t_2 pour les mêmes probabilités de succès que dans le tableau 4.1, pour $N = 50$ et $N = 100$, pour deux configurations différentes des paramètres λ .

Pour $\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = 1$, la proportion de réponses différées est légèrement inférieure à $1/2$. Pour le modèle constant, l'attribution se fait de manière aléatoire (la liste est vide) dans des proportions respectives .174 ($N = 50$) et .097 ($N = 100$).

Les valeurs $\lambda = 1$, $\lambda_1 = 1$, $\lambda_2 = 3$ permettent de considérer une situation dans laquelle le délai et en conséquence la proportion de réponses différées est très supérieure pour le traitement t_2 . La proportion moyenne de réponses différées varie en fonction des probabilités de succès, mais pour nos exemples est toujours comprise en .60 et .66.

Pour le modèle constant, l'attribution se fait de manière aléatoire (la liste est vide) dans des proportions qui varient avec les probabilités de succès, mais restent très voisines. Dans nos exemples, elles sont comprises entre .115 et .134 pour ($N = 50$) et entre .065 et .076 pour ($N = 100$).

Taux moyen d'attribution

$N = 50$		$\lambda = 1 \lambda_1 = 1 \lambda_2 = 1$		$\lambda = 1 \lambda_1 = 1 \lambda_2 = 3$	
$\varphi_1 \varphi_2$	Limite	DTL	Cst ($a = 0$)	DTL	Cst ($a = 0$)
.1 .2	.529	.524 (.035)	.530 (.035)	.543 (.036)	0.544 (0.036)
.1 .8	.818	.739 (.044)	.804 (.051)	.744 (.043)	0.803 (0.051)
.2 .2	.500	.500 (.038)	.500 (.040)	.518 (.040)	0.512 (0.042)
.2 .3	.533	.528 (.042)	.533 (.045)	.543 (.043)	0.545 (0.046)
.2 .5	.615	.595 (.049)	.613 (.054)	.606 (.049)	0.621 (0.055)
.5 .5	.500	.500 (.063)	.500 (.073)	.512 (.063)	0.503 (0.075)
.5 .7	.625	.586 (.069)	.616 (.086)	.595 (.068)	0.610 (0.087)
.6 .8	.667	.595 (.074)	.648 (.102)	.601 (.074)	0.631 (0.104)
.8 .8	.500	.500 (.079)	.500 (.134)	.507 (.080)	0.469 (0.133)
.8 .9	.667	.551 (.078)	.628 (.148)	.555 (.078)	0.573 (0.152)

Taux moyen d'attribution

$N = 100$		$\lambda = 1 \lambda_1 = 1 \lambda_2 = 1$		$\lambda = 1 \lambda_1 = 1 \lambda_2 = 3$	
$\varphi_1 \varphi_2$	Limite	DTL	Cst ($a = 0$)	DTL	Cst ($a = 0$)
.1 .2	.529	.525 (.024)	.529 (.022)	.540 (.025)	0.538 (0.024)
.1 .8	.818	.772 (.032)	.804 (.036)	.775 (.032)	0.811 (0.036)
.2 .2	.500	.500 (.027)	.500 (.026)	.515 (.028)	0.507 (0.028)
.2 .3	.533	.529 (.030)	.532 (.030)	.541 (.030)	0.540 (0.031)
.2 .5	.615	.601 (.035)	.611 (.036)	.609 (.035)	0.619 (0.037)
.5 .5	.500	.500 (.047)	.500 (.050)	.508 (.046)	0.501 (0.052)
.5 .7	.625	.603 (.053)	.617 (.059)	.608 (.053)	0.616 (0.061)
.6 .8	.667	.622 (.059)	.653 (.071)	.626 (.059)	0.646 (0.073)
.8 .8	.500	.500 (.068)	.500 (.095)	.505 (.068)	0.479 (0.097)
.8 .9	.667	.575 (.066)	.641 (.106)	.577 (.066)	0.607 (0.112)

TABLE 4.6 – Taux moyen d'attribution (l'écart-type) du traitement t_2 pour le modèle linéaire constant ($a = 0$) et le modèle DTL dans deux différentes configurations de λ et N (Simulation de 100 000 échantillons).

Globalement, les deux modèles sont performants, mais le modèle linéaire constant reste

le meilleur, en effet ses taux moyen d'attribution sont plus grands ou du même ordre que ceux du modèle DTL, excepté pour des probabilités de succès égales dans le cas $\lambda_2 = 3$.

Les valeurs $\lambda = 1$, $\lambda_1 = 1$, $\lambda_2 = 3$, en créant un déséquilibre entre les deux traitements, favorisent l'attribution de l'un des deux traitements, qui peut en conséquence avoir un taux moyen d'attribution différent de $1/2$ quand les probabilités de succès sont égales. Selon les cas, cela peut réduire ou au contraire augmenter la rapidité de la convergence. Néanmoins, les performances des deux modèles restent acceptables. Il serait possible de corriger ce biais en faisant dépendre le mécanisme d'attribution des taux estimés de réponses différées pour chacun des traitements. Mais on peut remarquer que cette situation ne devrait pas se présenter en pratique. En effet si les délais de réponse dépendent fortement du traitement, la réponse étudiée devrait être précisément le délai de réponse et non la réponse strictement *succès/échec*.

Notons que pour le modèle *Drop-The-Loser* généralisé, avec les paramètres retenus, les réponses différées ne modifient pas les probabilités d'attribution. En effet, la boule qui a été utilisée pour attribuer le traitement n'est jamais remise dans l'urne, que l'issue soit un succès ou un échec. Ce modèle permet donc d'éviter le biais précédent. De plus le fait que ses performances ne soient pas affectées par les réponses différées lui confèrent un intérêt potentiel. Cependant, hors du cas d'égalité des probabilités de succès, il donne souvent de moins bons résultats pour les taux d'attributions et les écart-types sont généralement supérieurs.

4.2 Simulations avec 3 traitements

4.2.1 Premiers exemples

Etant donné l'étude théorique et les résultats pour deux traitements le modèle qui apparaît *a priori* le plus prometteur est le modèle constant pour $a = 0$ avec attribution du traitement selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec. Parmi les modèles que nous avons considérés, seuls les modèles GPU de Bai, Hu et Shen (2002) et *Drop-The-Loser* généralisé ont les mêmes limites pour les taux d'attribution. Les réponses sont supposées connues avant l'inclusion du sujet suivant.

Nous avons repris les probabilités de succès utilisées par Sun, Cheung et Zhang (2007), en les complétant par d'autres couples. Pour le modèle *Drop-The-Loser* généralisé, nous

avons utilisé les mêmes valeurs des paramètres (I, C) que les auteurs . Ces derniers ont noté que les résultats étaient peu sensibles à ces valeurs. Pour le modèle GPU, nous avons retenu celles des valeurs des paramètres considérés par les auteurs qui donnent la meilleure performance.

Nous ne donnons pour simplifier que les taux d'attribution pour le traitement ayant la probabilité de succès la plus élevée. Les résultats pour les autres traitements conduisent aux mêmes conclusions.

Le tableau 4.7 donne les taux moyen d'attribution du traitement t_3 et les taux global moyen de succès pour les modèles :

- GPU ou linéaire avec $u = 1, v = 0, n_0 = 3$, avec ajout de boules selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec,
- *Drop-The-Loser* généralisé (DTLG) avec $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/7$ ($n_0 = 7$),
- Linéaire constant (Cst ($a = 0$)) avec $a = 0, b = 1$, avec attribution selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec.

Les taux sont calculés par simulation de 100 000 échantillons d'effectifs 100. Les écarts-types des taux d'attribution ou de succès pour chaque échantillon sont donnés entre parenthèses.

$N = 100$	Limite	GPU	DTLG	Cst ($a = 0$)
$\varphi_1 \varphi_2 \varphi_3$	Taux moyen d'attribution pour t_3			
.2 .3 .5	.500	.461(.090)	.465(.069)	.480(.067)
.5 .5 .7	.493	.446(.120)	.462(.089)	.486(.090)
.5 .6 .7	.453	.417(.124)	.430(.092)	.447(.094)
.6 .7 .8	.485	.424(.145)	.452(.105)	.479(.112)
.8 .8 .8	.333	.332(.153)	.333(.107)	.334(.121)
$\varphi_1 \varphi_2 \varphi_3$	Taux moyen de succès pour t_3			
.2 .3 .5	.380	.368(.054)	.370(.052)	.374(.052)
.5 .5 .7	.599	.589(.054)	.592(.052)	.597(.053)
.5 .6 .7	.622	.616(.052)	.618(.050)	.621(.051)
.6 .7 .8	.728	.717(.049)	.722(.047)	.726(.048)
.8 .8 .8	.800	.800(.040)	.800(.040)	.800(.040)

TABLE 4.7 – Taux moyen d'attribution et taux moyen de succès du traitement 3 pour le modèle GPU, le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$)(Simulation de 100 000 échantillons).

Globalement, les 3 modèles étudiés sont performants. Cependant le modèle “linéaire constant” donne de meilleurs résultats que les autres modèles, en attribuant le meilleur traitement à davantage de sujets. Les écarts-types du nombre de sujets traités par le meilleur traitement montrent que les modèles “Drop-the-Loser” et modèle “linéaire constant” ont une variabilité moindre que le modèle GPU. Ces deux modèles sont équivalents par ce critère.

Remarques

Le modèle d'Andersen, Faries et Tamura (1994), qui est voisin dans l'esprit du modèle GPU de Bai et al. donne des résultats comparables à celui-ci.

Pour le modèle GPU, on peut attribuer la valeur 0 au paramètre initial n_0 . Comme dans le cas de deux traitements, cela permet d'améliorer l'espérance du taux d'attribution, qui par exemple pour $\varphi_1 = .60$, $\varphi_2 = .70$ et $\varphi_3 = .90$ passe de .424 à .451. Mais cela

augmente encore l'écart-type, qui passe de .145 à .205.

Comme dans le cas de deux traitements, les performances du modèle linéaire constant sont peu modifiées pour des valeurs non nulles et pas trop élevées du paramètre a . Par exemple pour $(\varphi_1 = .50, \varphi_2 = .50, \varphi_3 = .70)$ le taux moyen d'attribution du traitement t_3 est .486 pour $a = 0$ et .484 pour $a = .2$, avec les écarts-types respectifs .090 et .096. Pour $(\varphi_1 = .60, \varphi_2 = .70, \varphi_3 = .80)$ on a respectivement pour les mêmes valeurs des paramètres .479 et .478, avec des écarts-types .112 et .121.

Pour les modèles liste et *Drop-The-Loser* d'Ivanova, les limites des taux de succès sont différentes et correspondant à celles des modèles linéaires avec ajout de boules ou choix du traitement en cas d'échec selon une répartition équiprobable. La conséquence est que le taux d'attribution du meilleur traitement (et donc le taux global de succès) est inférieur à celui obtenu dans le cas précédent, ce qui répond donc de manière moins satisfaisante à la motivation éthique des plans adaptatifs. A titre de comparaison, nous donnons cependant les résultats des différents modèles pour les mêmes valeurs que précédemment.

Le tableau 4.8 donne les taux moyen d'attribution du traitement 3 et les taux global moyen de succès pour les modèles :

- GPU ou linéaire avec $u = 1, v = 0, n_0 = 3$, avec ajout de boules selon une répartition équiprobable,
- Liste,
- *Drop-The-Loser* (DTL) avec $I = 1$ et $\vartheta_0 = 1/7$ ($n_0 = 7$),
- *Drop-The-Loser* généralisé (DTLG) avec $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/7$ ($n_0 = 7$),
- Linéaire constant (Cst ($a = 0$)) avec $a = 0, b = 1$, avec attribution équiprobable en cas d'échec.

Les taux sont calculés par simulation de 100 000 échantillons d'effectifs 100. Les écarts-types des taux d'attribution ou de succès pour chaque échantillon sont donnés entre parenthèses.

$N = 100$	Limite	GPU	liste	DTL	DTLG	Cst ($a = 0$)
$\varphi_1 \varphi_2 \varphi_3$	Taux moyen d'attribution pour t_3					
.2 .3 .5	.427	.414(.073)	.426(.077)	.420(.040)	.411(.047)	.427(.056)
.5 .5 .7	.455	.421(.108)	.451(.104)	.429(.054)	.429(.069)	.452(.080)
.5 .6 .7	.426	.400(.111)	.423(.106)	.406(.055)	.406(.071)	.424(.082)
.6 .7 .8	.462	.411(.137)	.456(.130)	.417(.060)	.430(.087)	.459(.103)
.8 .8 .8	.333	.333(.149)	.333(.138)	.333(.057)	.333(.089)	.333(.111)
$\varphi_1 \varphi_2 \varphi_3$	Taux moyen de succès pour t_3					
.2 .3 .5	.359	.355(.052)	.358(.053)	.357(.050)	.354(.050)	.359(.052)
.5 .5 .7	.591	.584(.053)	.590(.054)	.586(.050)	.586(.052)	.590(.053)
.5 .6 .7	.417	.613(.051)	.617(.052)	.614(.049)	.614(.050)	.617(.051)
.6 .7 .8	.723	.715(.049)	.722(.049)	.716(.045)	.718(.047)	.722(.048)
.8 .8 .8	.800	.800(.040)	.800(.040)	.800(.040)	.800(.040)	.800(.040)

TABLE 4.8 – Taux moyen d'attribution et taux moyen de succès du traitement 3 pour le modèle GPU, le modèle liste, le modèle DTL, le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$)(Simulation de 100 000 échantillons).

Cette comparaison montre que dans cette situation le modèle *Drop-The-Loser* généralisé a des taux moyens d'attribution assez proches de ceux du modèle *Drop-The-Loser* d'origine, mais il perd en partie l'intérêt de ce dernier qui réside dans la réduction des écarts-types. Il reste, excepté dans le cas particulier de probabilités de succès égales, nettement inférieur au modèle linéaire constant avec $a = 0$. Le gain limité obtenu par rapport à ce dernier pour les écarts-types des taux d'attribution est en grande partie liée au fait que les taux moyens d'attribution des différents traitements sont moins différenciés.

Remarque

Pour cette situation, Sun, Cheung et Zhang (2007) ont comparé leur modèle *Drop-The-Loser* généralisé au modèle “*Doubly Adaptive Biased Coin Design*” d'Eisele (1994). Ils obtiennent pour ce dernier des valeurs légèrement supérieures pour le taux d'attribution, avec des écarts-types du même ordre. Mais les taux restent inférieurs à ceux obtenus pour les modèles liste et linéaire constant.

4.2.2 Examen plus approfondi

Nous nous limiterons maintenant à la première des deux situations précédentes et examinerons plus en détail les deux cas suivants, toujours pour des réponses supposées connues avant l'inclusion du sujet suivant.

- $\varphi_1 = .2$, $\varphi_2 = .3$, $\varphi_3 = .5$, qui est tel que la somme des probabilités de succès est égale à 1 dont on peut penser qu'il est *a priori* un cas favorable à une convergence rapide (dans ce cas particulier la limite est égale à la probabilité de succès).

- $\varphi_1 = .5$, $\varphi_2 = .8$, $\varphi_3 = .9$, dont nous avons déjà vu dans la conclusion du chapitre 2 qu'il s'agissait d'un cas où le modèle GPU n'était pas du tout satisfaisant.

Les tableaux 4.9 et 4.10 représentent les taux moyen d'attribution du traitement t_3 et les taux global moyen de succès dans les deux situations précédentes pour les modèles :

- GPU ou linéaire avec $u = 1$, $v = 0$, $n_0 = 3$, avec ajout de boules selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec,

- *Drop-The-Loser* généralisé (DTLG) avec $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/7$ ($n_0 = 7$),

- Linéaire constant (Cst ($a = 0$)) avec $a = 0$, $b = 1$, avec attribution selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec.

Les taux sont calculés par simulation de 100 000 échantillons. Les écarts-types des taux d'attribution ou de succès pour chaque échantillon sont donnés entre parenthèses.

$\varphi_1 = .2 \ \varphi_2 = .3 \ \varphi_3 = .5$	Taux d'attribution			Taux de succès
Limites	t_1 .200	t_2 .300	t_3 .500	.380
GPU $N = 25$.270(.105)	.312(.118)	.418(.134)	.356(.101)
GPU $N = 50$.253(.089)	.306(.101)	.441(.112)	.363(.074)
GPU $N = 100$.236(.076)	.302(.085)	.462(.090)	.369(.054)
GPU $N = 500$.211(.051)	.300(.052)	.489(.049)	.377(.025)
DTLG $N = 25$.272(.073)	.312(.082)	.416(.094)	.356(.099)
DTLG $N = 50$.250(.067)	.306(.076)	.444(.084)	.364(.072)
DTLG $N = 100$.232(.060)	.303(.067)	.465(.068)	.370(.052)
DTLG $N = 500$.208(.039)	.301(.039)	.491(.037)	.377(.024)
Const ($a = 0$) $N = 25$.242(.099)	.297(.114)	.461(.129)	.368(.105)
Const ($a = 0$) $N = 50$.225(.086)	.295(.096)	.480(.099)	.374(.074)
Const ($a = 0$) $N = 100$.212(.074)	.295(.079)	.493(.073)	.378(.053)
Const ($a = 0$) $N = 500$.199(.044)	.300(.041)	.500(.034)	.381(.024)

TABLE 4.9 – Taux moyen d'attribution et taux global de succès du traitement 3 pour le modèle GPU, le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$) (Simulation de 100 000 échantillons).

$\varphi_1 = .5 \quad \varphi_2 = .8 \quad \varphi_3 = .9$	Taux d'attribution			Taux de succès
Limites	t_1 .089	t_2 .295	t_3 .616	.835
GPU $N = 25$.218(.142)	.354(.197)	.428(.208)	.777(.090)
GPU $N = 50$.189(.115)	.357(.177)	.454(.187)	.788(.067)
GPU $N = 100$.164(.092)	.354(.157)	.482(.167)	.799(.050)
GPU $N = 500$.125(.053)	.345(.115)	.530(.124)	.815(.028)
DTLG $N = 25$.213(.077)	.342(.110)	.445(.115)	.781(.078)
DTLG $N = 50$.167(.066)	.332(.119)	.501(.127)	.800(.058)
DTLG $N = 100$.136(.053)	.320(.110)	.544(.119)	.814(.043)
DTLG $N = 500$.101(.029)	.302(.064)	.597(.070)	.829(.021)
Const ($a = 0$) $N = 25$.122(.109)	.313(.238)	.565(.261)	.819(.089)
Const ($a = 0$) $N = 50$.112(.074)	.301(.171)	.586(.187)	.825(.063)
Const ($a = 0$) $N = 100$.102(.054)	.297(.124)	.601(.135)	.830(.045)
Const ($a = 0$) $N = 500$.091(.027)	.295(.056)	.614(.061)	.834(.020)

TABLE 4.10 – Taux moyen d'attribution et taux global de succès du traitement 3 pour le modèle GPU, le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$)(Simulation de 100 000 échantillons).

Il apparaît que, dans les deux situations, le modèle linéaire constant ($a=0$) est nettement plus performant que les autres modèles pour ce qui est d'attribuer au plus grand nombre de sujets le meilleur traitement. Ses écarts-types sont plus grands que ceux du modèle DTL, mais ici encore cela s'explique par la convergence plus lente de ce dernier : les différences entre les deux modèles diminue avec N et s'inverse même pour $N = 500$.

Nous avons calculé les proportions d'échantillons avec classement correct (les taux sont strictement ordonnés par ordre croissant de t_1 à t_3) des taux observés d'attribution des traitements et des taux de succès. Nous avons également considéré le modèle binomial usuel avec trois groupes indépendants (GI) d'effectifs $N/3$. Les proportions sont calculées par simulation de 100 000 échantillons d'effectif $N = 99$. Nous n'avons considéré que les deux meilleurs modèles, DTLG et constant, et n'avons retenu que des cas où les probabilités de succès étaient toutes distinctes.

Classement correct ($N = 99$)

φ_1 φ_2 φ_3	Taux d'attributions			Taux de succès		
	GI	DTLG	Cst($a = 0$)	GI	DTLG	Cst($a = 0$)
.2 .3 .5	/	.633	.660	.730	.703	.701
.5 .55 .7	/	.447	.485	.499	.494	.506
.5 .6 .7	/	.463	.504	.538	.516	.533
.5 .8 .9	/	.761	.780	.831	.807	.807
.6 .7 .8	/	.487	.527	.566	.538	.554
.75 .85 .9	/	.448	.475	.493	.480	.488

TABLE 4.11 – Proportions d'échantillons avec classement correct des taux observés d'attributions des traitements et des taux de succès pour le modèle DTLG, le modèle linéaire constant ($a = 0$) et le modèle binomial avec trois groupes indépendants (GI), $N = 99$ (Simulation de 100 000 échantillons).

Le tableau 4.11 confirme la supériorité du modèle linéaire constant ($a = 0$) qui pour le classement des taux de succès est très proche des groupes indépendants.

4.2.2.1 L'évolution des probabilités d'attribution et le nombre de sujets.

Les figures suivantes (Figures 4.17 à 4.20) représentent les courbes d'évolution des probabilités d'attribution et les courbes d'évolution du nombre de sujets pour les traitements t_1 et t_3 pour les deux cas précédents et pour les trois modèles :

- le modèle linéaire constant (Cst ($a = 0$)) avec $a = 0$, $b = 1$ est représenté en trait noir,
- le modèle GPU ou linéaire avec $u = 1$, $v = 0$, $n_0 = 3$ est représenté en tirets,
- le modèle DTLG avec $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/7$ ($n_0 = 7$) est représenté en pointillés et tirets alternés.

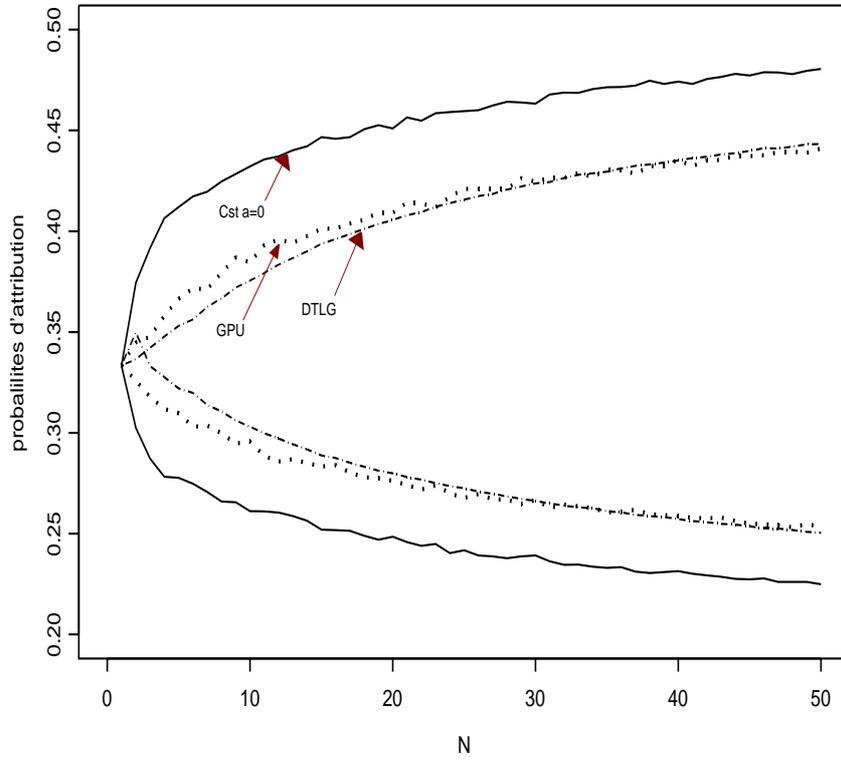


FIGURE 4.17 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3, 0.5)$: L'évolution des taux d'attribution des traitements t^1 et t^3 pour le modèle linéaire constant ($a = 0$), le modèle linéaire GPU et le modèle DTLG (simulation de 100 000 échantillons).

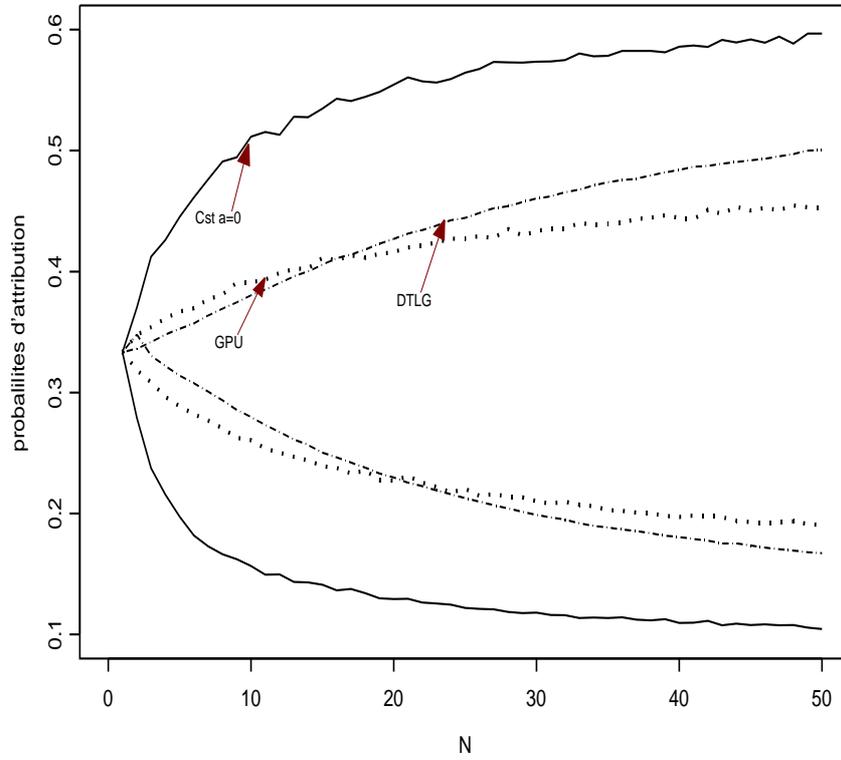


FIGURE 4.18 – Situation 2 : $\phi = (0.5, 0.8, 0.9)$: L'évolution des taux d'attribution des traitements t^1 et t^3 pour le modèle linéaire constant ($a = 0$), le modèle linéaire GPU et le modèle DTLG (simulation de 100 000 échantillons).

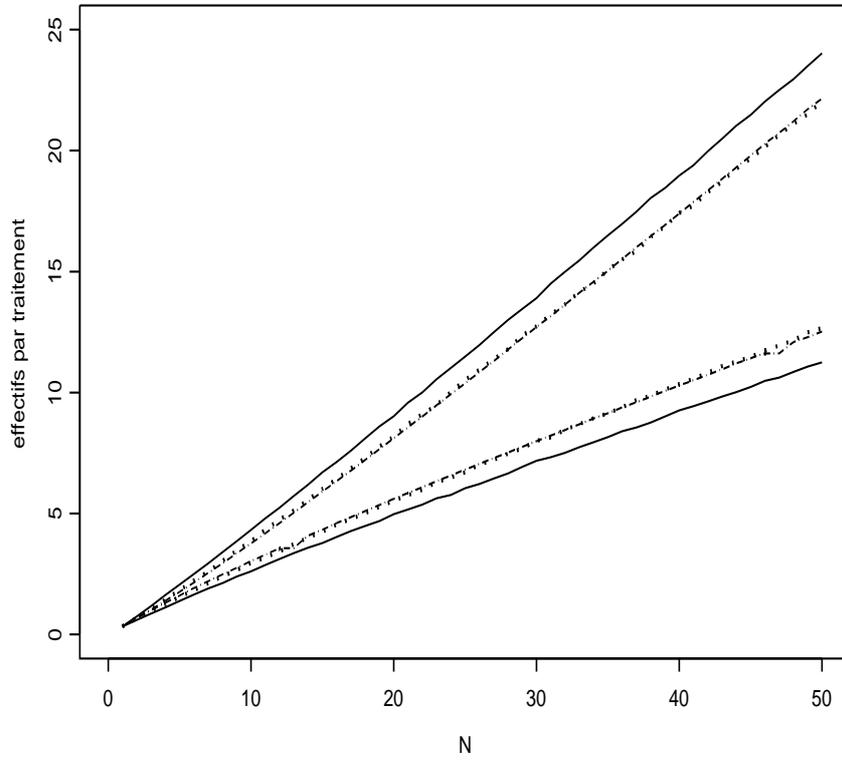


FIGURE 4.19 – Situation 1 : $\phi = (0.2, 0.3, 0.5)$: L'évolution du nombre moyen de sujets pour les traitements t^1 et t^3 pour le modèle linéaire constant ($a = 0$), le modèle linéaire GPU et le modèle DTLG (simulation de 100 000 échantillons).

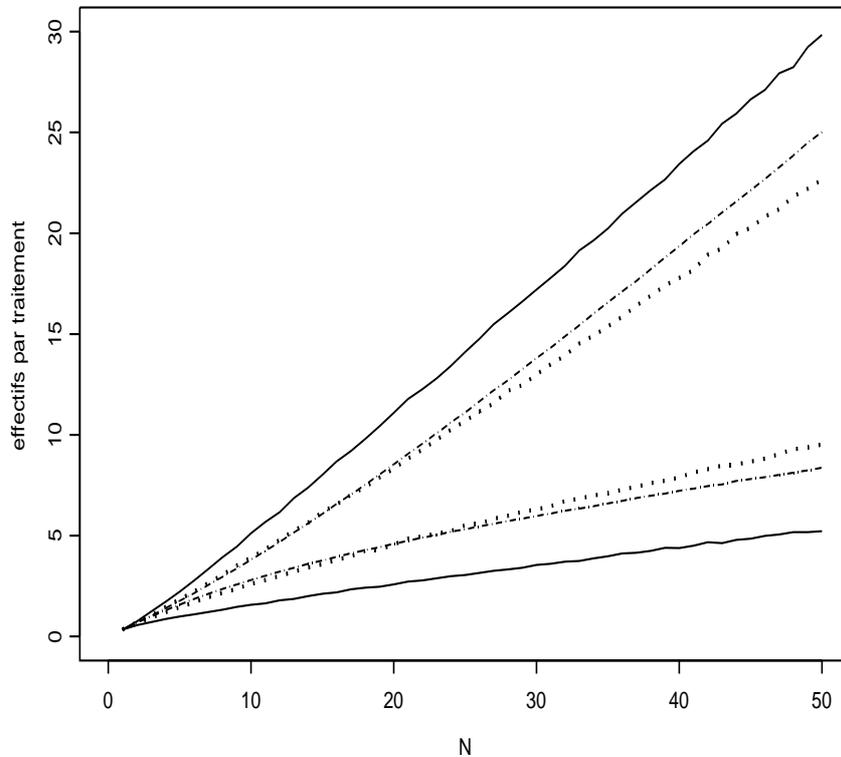


FIGURE 4.20 – Situation 2 : $\phi = (0.5, 0.8, 0.9)$: L'évolution du nombre moyen de sujets pour les traitements t^1 et t^3 pour le modèle linéaire constant ($a = 0$), le modèle linéaire GPU et le modèle DTLG (simulation de 100 000 échantillons).

Nous remarquons tout d'abord que les courbes des nombres de sujets et les courbes des taux d'attribution pour chaque modèle donnent la même information, mais présentée différemment. Le modèle linéaire constant ($a=0$) apparaît nettement plus performant que les autres modèles pour ce qui est d'attribuer au plus grand nombre de sujets le meilleur traitement, sa vitesse de convergence étant nettement plus élevée.

4.2.3 Réponses différées

Pour l'étude des réponses différées, nous n'avons retenu que les deux meilleurs modèles, le modèle *Drop-The-Loser* généralisé et le modèle constant avec $a = 0$. Pour le premier modèle, comme nous l'avons remarqué dans le cas de 2 traitements, avec les paramètres utilisés, les réponses différées ne modifient pas les probabilités d'attribution. Pour le second modèle, les réponses différées sont mises en attente dans une liste au fur et à mesure qu'elles sont connues. Quand la réponse du patient $n - 1$ n'est pas connue avant l'inclusion du patient n , on utilise l'élément le plus récent de la liste pour choisir le traitement ; si la liste est vide, le choix du traitement se fait de façon aléatoire, proportionnellement aux taux de succès estimés.

Nous avons utilisé, comme dans le cas de deux traitements, le modèle exponentiel d'inclusion (de paramètre λ) et de délai de réponses (de paramètres λ_1 , λ_2 et λ_3). Nous avons considéré dans le Tableau 4.12, pour les mêmes cas que précédemment, deux situations, $\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = 1$ et $\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = 1, \lambda_3 = 3$. Les proportions de réponses différées sont légèrement inférieures à 50% dans la première situation et varient de 60% à 65% dans la seconde. Pour le modèle linéaire constant les proportions d'attributions aléatoires (il n'y a pas de réponse en attente disponible) varient de 1% ($N = 500$) à 12% ($N = 25$) dans la première situation et de 1.5% à 16% respectivement dans la seconde.

Les tableaux 4.12 et 4.13 comparent les taux moyen d'attribution des traitements t_1 , t_2 et t_3 et les taux global moyen de succès pour les deux modèles :

- *Drop-The-Loser* généralisé (DTLG) avec $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/7$ ($n_0 = 7$),
- Linéaire constant (Cst ($a = 0$)) avec $a = 0$, $b = 1$, avec attribution selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec.

Les taux sont calculés par simulation de 100 000 échantillons. Les écarts-types des taux d'attribution ou de succès pour chaque échantillon sont donnés entre parenthèses.

$\varphi_1 = .2 \quad \varphi_2 = .3 \quad \varphi_3 = .5$	Taux d'attribution			Taux de succès
Limites	.200	.300	.500	.380
DTLG $N = 25$.272(.073)	.312(.082)	.416(.094)	.356(.099)
DTLG $N = 50$.250(.067)	.306(.076)	.444(.084)	.364(.072)
DTLG $N = 100$.232(.060)	.303(.067)	.465(.068)	.370(.052)
DTLG $N = 500$.208(.039)	.301(.039)	.491(.037)	.377(.024)
$\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = 1$				
Const ($a = 0$) $N = 25$.267(.108)	.292(.131)	.441(.151)	.361(.106)
Const ($a = 0$) $N = 50$.246(.094)	.287(.114)	.468(.121)	.369(.076)
Const ($a = 0$) $N = 100$.226(.081)	.288(.094)	.487(.088)	.375(.054)
Const ($a = 0$) $N = 500$.203(.046)	.296(.046)	.500(.037)	.380(.024)
$\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = 1 \quad \lambda_3 = 3$				
Const ($a = 0$) $N = 25$.266(.107)	.294(.131)	.440(.151)	.361(.105)
Const ($a = 0$) $N = 50$.245(.093)	.287(.113)	.468(.121)	.369(.076)
Const ($a = 0$) $N = 100$.225(.080)	.287(.093)	.487(.088)	.375(.054)
Const ($a = 0$) $N = 500$.203(.046)	.296(.046)	.501(.037)	.380(.024)

TABLE 4.12 – Taux moyen d'attribution des trois traitements et les taux global moyen de succès pour le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$) (Simulation de 100 000 échantillons).

$\varphi_1 = .5 \quad \varphi_2 = .8 \quad \varphi_3 = .9$	Taux d'attribution			Taux de succès
Limites	.089	.295	.616	.835
DTLG $N = 25$.213(.077)	.342(.110)	.445(.115)	.781(.078)
DTLG $N = 50$.167(.066)	.332(.119)	.501(.127)	.800(.058)
DTLG $N = 100$.136(.053)	.320(.110)	.544(.119)	.814(.043)
DTLG $N = 500$.101(.029)	.302(.064)	.597(.070)	.829(.021)
$\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = 1$				
Const ($a = 0$) $N = 25$.155(.119)	.338(.218)	.507(.234)	.804(.087)
Const ($a = 0$) $N = 50$.127(.087)	.325(.176)	.548(.190)	.817(.063)
Const ($a = 0$) $N = 100$.107(.063)	.312(.133)	.582(.143)	.826(.045)
Const ($a = 0$) $N = 500$.090(.030)	.300(.058)	.611(.063)	.834(.021)
$\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = 1 \quad \lambda_3 = 3$				
Const ($a = 0$) $N = 25$.175(.126)	.398(.218)	.427(.218)	.790(.084)
Const ($a = 0$) $N = 50$.141(.091)	.376(.179)	.483(.185)	.806(.061)
Const ($a = 0$) $N = 100$.117(.066)	.352(.137)	.532(.144)	.818(.045)
Const ($a = 0$) $N = 500$.093(.031)	.312(.059)	.595(.063)	.832(.021)

TABLE 4.13 – Taux moyen d'attribution des trois traitements et les taux global moyen de succès pour le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$) (Simulation de 100 000 échantillons).

Dans la première situation, le modèle linéaire constant ($a = 0$) a globalement des taux moyens d'attribution et des taux globaux de succès nettement supérieurs à ceux du modèle *Drop-The-Loser* généralisé, ce qui entraîne des écarts-types plus élevé, la différence étant surtout sensible pour les petites valeurs de N (mais on a au contraire des écarts types plus petits pour $N = 500$).

Dans la seconde situation, avec des délais de réponse différents selon les traitement la performance du modèle constant peut dans certain cas se dégrader d'où l'intérêt potentiel du modèle DTLG dans ce cas.

4.3 Simulations avec 4 traitements

Nous considèrerons les exemples utilisés par Bai, Hu et Shen (2002) pour étudier les performances de leurs modèles :

- $\varphi_1 = .3, \varphi_2 = .5, \varphi_3 = .5, \varphi_4 = .7,$
- $\varphi_1 = .1, \varphi_2 = .1, \varphi_3 = .1, \varphi_4 = .7.$

Pour leur modèle avec ajout de boules selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec (avec $u = 1, v = 0, n_0 = 4$), nous obtenons pour $N = 100$ le taux d'attribution pour t_4 .372 (écart-type .115), nettement inférieur à la limite .449 qu'approche le modèle linéaire constant pour $a = 0$, avec attribution du traitement selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec : .444 (écart-type .107). On pourrait penser que le second exemple est plus favorable, puisque la somme des probabilités est égale à 1. En fait, en raison de sa configuration particulière (trois probabilités égales) il n'en est rien. On obtient dans ce cas un taux .557 (écart-type .083), très inférieur à la limite .700 et nettement en deçà du taux .657 (écart-type .060) obtenu pour le modèle linéaire constant.

Dans ce qui suit nous ne considèrerons donc plus ce modèle et limiterons la comparaison du modèle constant avec le modèle *Drop-The-Loser* généralisé ayant les mêmes limites pour les taux d'attribution. Les réponses sont supposées connues avant l'inclusion du sujet suivant

Nous avons ajouté 10 quadruplets de probabilités de succès générés aléatoirement.

Le tableau 4.14 donne les taux moyen d'attribution du traitement t_4 , taux global moyen de succès, proportion de classements corrects des taux d'attribution et des taux de succès pour les modèles :

- *Drop-The-Loser* généralisé (DTLG) $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/9$ ($n_0 = 9$),
- Linéaire constant (Cst) avec $a = 0, b = 1$, avec attribution selon les probabilités de succès estimées en cas d'échec.

Les taux sont calculés par simulation de 100 000 échantillons d'effectifs 100. La première ligne donne les limites et la proportion de classements corrects pour 4 groupes indépendants (GI) d'effectifs 25, la seconde les taux et proportions, et la troisième les écart-types.

$N = 100$ $\varphi_1 \varphi_2 \varphi_3 \varphi_4$	Taux				Classement correct			
	attribution t_4		succès		attribution		succès	
	DTLG	Cst	DTLG	Cst	DTLG	Cst	DTLG	Cst
.1 .1 .1 .7	.700		.520					
	.587	.657	.452	.495				
	.063	.060	.065	.066				
.3 .5 .5 .7	.449		.568					
	.403	.444	.552	.565				
	.093	.107	.055	.057				
.010 .077 .095 .877	.870		.774				GI .316	
	.738	.826	.664	.736	.127	.153	.071	.031
	.052	.046	.063	.063				
.023 .568 .601 .955	.850		.899				GI .536	
	.692	.822	.815	.876	.480	.316	.504	.312
	.088	.098	.046	.051				
.031 .626 .719 .774	.429		.717				GI .371	
	.387	.416	.676	.693	.377	.372	.413	.402
	.103	.124	.049	.050				
.045 .051 .077 .353	.524		.214				GI .123	
	.419	.462	.182	.195	.167	.201	.104	.093
	.058	.051	.045	.047				
.087 .425 .448 .847	.699		.716				GI .503	
	.594	.678	.654	.697	.434	.372	.457	.378
	.089	.094	.061	.063				
.133 .228 .764 .828	.539		.754				GI .489	
	.474	.697	.518	.730	.394	.390	.405	.345
	.109	.126	.052	.054				

$N = 100$ $\varphi_1 \varphi_2 \varphi_3 \varphi_4$	Taux				Classement correct			
	attribution t_4		succès		attribution		succès	
	DTLG	Cst	DTLG	Cst	DTLG	Cst	DTLG	Cst
	.649		.711				GI .857	
.140 .337 .589 .837	.555	.631	.657	.694	.594	.536	.663	.556
	<i>.096 .104</i>		<i>.058 .061</i>					
	.542		.734				GI .385	
.163 .642 .644 .838	.470	.532	.698	.721	.391	.376	.422	.396
	<i>.108 .129</i>		<i>.052 .055</i>					
	.385		.350				GI .108	
.262 .273 .291 .468	.349	.375	.343	.348	.126	.135	.128	.134
	<i>.076 .090</i>		<i>.050 .051</i>					
	.730		.937				GI .607	
.541 .708 .909 .975	.527	.678	.890	.927	.453	.283	.505	.278
	<i>.131 .229</i>		<i>.031 .038</i>					

TABLE 4.14 – Taux moyen d’attribution du traitement t_4 , taux global moyen de succès, proportion de classements corrects des taux d’attribution et des taux de succès pour le modèle DTLG et le modèle linéaire constant ($a = 0$) (Simulation de 100 000 échantillons).

Cette comparaison montre que dans les différentes situations le modèle linéaire constant ($a = 0$) a globalement des taux moyens d’attribution et des taux globaux de succès nettement supérieurs à ceux du modèle *Drop-The-Loser* généralisé.

4.3.1 Réponses différées

Nous avons utilisé, comme dans les cas précédents le modèle exponentiel d’inclusion (de paramètre λ) et de délai de réponses (de paramètres λ_t). Pour l’ensemble des 10 quadruplets de probabilités de succès précédents générés aléatoirement, le tableau 4.16 donne l’évolution du taux d’attribution du meilleur traitement et du taux global de succès pour des valeurs de N variant de 50 à 200, ceci pour les modèles DTLG (rappelons que les taux ne sont pas modifiés par les réponses différées) et linéaire constant ($a = 0$). 10 000 simulations ont été effectuées pour les valeurs $\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4 = 1$.

	Modèle	Taux d'attribution t_4					Taux de succès				
φ_1 φ_2 φ_3 φ_4	$N =$	50	100	150	200	∞	50	100	150	200	∞
.010 .077 .095 .877	DTLG	.661	.738	.771	.788	.870	.601	.664	.691	.705	.774
	Cst	.780	.821	.836	.844	.870	.697	.730	.743	.750	.774
.023 .568 .601 .955	DTLG	.594	.691	.733	.758	.850	.765	.815	.836	.849	.899
	Cst	.704	.773	.800	.813	.850	.822	.855	.868	.875	.899
.031 .626 .719 .774	DTLG	.365	.389	.397	.403	.429	.658	.676	.684	.689	.717
	Cst	.388	.406	.413	.417	.429	.676	.690	.695	.698	.717
.045 .051 .077 .353	DTLG	.376	.419	.442	.455	.524	.169	.182	.189	.193	.214
	Cst	.422	.469	.488	.500	.524	.182	.197	.202	.205	.214
.087 .425 .448 .847	DTLG	.530	.592	.622	.638	.699	.619	.653	.669	.678	.716
	Cst	.621	.665	.679	.687	.699	.664	.689	.698	.702	.716
.133 .228 .764 .828	DTLG	.439	.476	.490	.499	.539	.666	.697	.711	.720	.754
	Cst	.483	.509	.518	.523	.539	.707	.727	.735	.740	.754
.140 .337 .589 .837	DTLG	.496	.554	.581	.593	.649	.627	.657	.671	.678	.711
	Cst	.575	.616	.632	.637	.649	.665	.687	.696	.700	.711
.163 .642 .644 .838	DTLG	.425	.471	.488	.500	.542	.679	.698	.707	.712	.734
	Cst	.477	.513	.524	.530	.542	.700	.715	.720	.724	.734
.262 .273 .291 .468	DTLG	.330	.349	.358	.364	.385	.339	.342	.345	.346	.350
	Cst	.341	.365	.374	.381	.385	.341	.346	.347	.349	.350
.541 .708 .909 .975	DTLG	.435	.529	.573	.602	.730	.863	.890	.902	.909	.937
	Cst	.498	.574	.613	.642	.730	.890	.909	.916	.922	.937

TABLE 4.15 – Taux d'attribution du traitement t_4 et taux global de succès pour le modèle DTLG et le modèle linéaire constant pour différentes valeurs de N (Simulation de 10 000 échantillons).

Il apparaît que, pour les différentes valeurs des probabilités de succès et de N , le modèle linéaire constant ($a=0$) est nettement plus performant que l'autre modèle pour ce qui est d'attribuer au plus grand nombre de sujets le meilleur traitement. Ceci confirme la performance du modèle linéaire constant même dans le cas des réponses différées, au moins dans le cas d'égalité des paramètres λ_t .

4.4 Conclusion

Il ressort de ce chapitre que tous les modèles sont globalement performants, dans le sens qu'ils affectent bien au plus grand nombre de sujets en moyenne le traitement le plus efficace. Il en est de même pour ce qui est d'identifier le traitement dont la probabilité de succès est la plus grande.

En outre ces modèles dynamiques d'attribution peuvent être utilisés dans le cas des réponses différées pour des tailles d'échantillon raisonnables, sans que leurs propriétés asymptotiques ne soient modifiées : les taux d'attribution des traitements simulés dans ce cas sont voisins de ceux obtenus dans le cas où les réponses sont immédiates.

Nous pouvons cependant affirmer que le nouveau modèle "linéaire constant", qui inclut la règle "Play-The-Winner" d'origine, donne des meilleurs résultats que les autres modèles. Cette affirmation est étayée par des résultats théoriques et par des simulations.

Deuxième partie

**PROCÉDURES D'INFÉRENCE POUR
LES PLANS SÉQUENTIELS**

Chapitre 5

Analyse inférentielle pour le modèle “tout ou rien” dans le cas de deux traitements avec réponses immédiates : distribution d’échantillonnage et méthodes fréquentistes

Rappelons que dans le cas de deux traitements la règle du modèle simple (le modèle linéaire constant avec $a = 0$ ou modèle “Play-The-Winner” d’origine) consiste à attribuer le même traitement après un succès et l’autre traitement en cas d’échec. Dans le cas des réponses immédiates nous dérivons d’abord la distribution d’échantillonnage des nombres de succès et d’échec pour chaque traitement et leurs moments factoriels. Nous présentons ensuite quelques méthodes d’inférence fréquentiste : tests et intervalles de confiance conditionnels notamment.

5.1 La distribution d’échantillonnage

Soit $(t_1, t_2, \dots, t_n, t_{n+1}, \dots, t_{N+1})$ la suite des traitements attribués jusqu’à l’étape N . Cette suite contient toute l’information des données. En effet, l’égalité $t_{n+1} = t_n$ implique qu’un succès a été observé pour le traitement t_n et l’inégalité $t_{n+1} \neq t_n$ implique qu’un échec a été observé pour le traitement t_n .

Soit n_{ij} , $i = 1, 2$, $j = 1, 0$ le nombre des paires (t_n, t_{n+1}) qui valent (t^i, t^j) . n_{i1} est le nombre de succès observés au traitement t^i et n_{i0} est le nombre d'échecs observés au traitement t^i .

La règle du modèle consiste à attribuer le même traitement t^1 (par exemple) après un succès et l'autre traitement t^2 en cas d'échec. Alors, on peut schématiser l'attribution des traitements comme suit (1 pour succès, 0 pour échec) :

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

Ceci implique que les nombres d'échecs n_{10} et n_{20} , soit sont égaux, soit diffèrent d'une unité. Plus précisément on a les contraintes suivantes sur les effectifs : étant donné $0 \leq n_{11} \leq N$, alors $0 \leq n_{10} \leq E(\frac{N-n_{11}}{2}) + 1$, où $E(n)$ est la partie entière de n ; de même $\max(0, n_{10} - 1) \leq n_{20} \leq \min(N - n_{11} - n_{10}, n_{10} + 1)$ et $n_{21} = N - n_{11} - n_{10} - n_{20}$.

La probabilité d'observer n_{11} , n_{21} succès et n_{10} , n_{20} échecs après $N = n_{11} + n_{10} + n_{21} + n_{20}$ essais est donné par la distribution suivante, où φ_1 et φ_2 sont les probabilités de succès respectives des traitements t^1 et t^2 .

$$\begin{aligned}
& P(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}/N, \varphi_1, \varphi_2) = \\
& \left\{ \begin{aligned}
& \frac{1}{2} \binom{n_{10} + n_{11} - 1}{n_{11}} \binom{n_{21} + n_{20}}{n_{21}} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} \\
& \hspace{15em} \text{si } n_{20} = n_{10} - 1 \text{ et } n_{10} + n_{11} \geq 1, \\
& \frac{1}{2} \binom{n_{10} + n_{11}}{n_{11}} \binom{n_{21} + n_{20} - 1}{n_{21}} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} \\
& \hspace{15em} \text{si } n_{20} = n_{10} + 1 \text{ et } n_{20} + n_{21} \geq 1, \\
& \frac{1}{2} \left[\binom{n_{10} + n_{11} - 1}{n_{11}} \binom{n_{21} + n_{20}}{n_{21}} + \binom{n_{10} + n_{11}}{n_{11}} \binom{n_{21} + n_{20} - 1}{n_{21}} \right] \\
& \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} \hspace{5em} \text{si } n_{20} = n_{10}, n_{10} + n_{11} \geq 1 \text{ et } n_{20} + n_{21} \geq 1, \\
& \frac{1}{2} \binom{n_{10} + n_{11}}{n_{11}} \binom{n_{21} + n_{20}}{n_{21}} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} \\
& \hspace{10em} \text{si } n_{20} = n_{10} = 0, \text{ et } n_{10} + n_{11} = 0 \text{ ou } n_{20} + n_{21} = 0, \\
& 0 \hspace{15em} \text{si } n_{20} = n_{10} = 0 \text{ et } 0 < n_{11} < N, \\
& 0 \hspace{15em} \text{si } n_{20} \neq n_{10} - 1, n_{10}, n_{10} + 1.
\end{aligned} \right.
\end{aligned}$$

Les coefficients de la forme $\binom{n_{10} + n_{11}}{n_{11}} \binom{n_{21} + n_{20} - 1}{n_{21}}$ sont obtenus en utilisant la formule de combinaison par répétition : en effet, chaque fois qu'on obtient un échec on a un changement de traitement, et au total on a soit $n_{10} + n_{20}$ soit $n_{10} + n_{20} + 1$ changements. Pour la série de changements : $[trait1][trait2][trait1][trait2]...$, le nombre de suites possibles est donné par le nombre de combinaisons possibles des nombres de succès n_{11} et n_{21} dans cette série.

Remarque : Reprenons la distribution précédente par exemple dans le cas

$n_{20} = n_{10} - 1$ et $n_{10} + n_{11} \geq 1$:

$$\begin{aligned} P(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}/N, \varphi_1, \varphi_2) &= \frac{1}{2} \binom{n_{10} + n_{11} - 1}{n_{11}} \binom{n_{21} + n_{20}}{n_{21}} \\ &\quad \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} \\ &= \frac{1}{2} \left(\frac{n_{11}}{n_{11} + n_{10}} \right) \binom{n_{10} + n_{11}}{n_{11}} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \\ &\quad \binom{n_{21} + n_{20}}{n_{21}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} \end{aligned}$$

On reconnaît le noyau de la distribution double-binomiale (deux distributions binomiales indépendantes) :

$$\begin{aligned} \binom{n_{10} + n_{11}}{n_{11}} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} &\Leftrightarrow n_{11} \sim \text{Bin}(n_{10} + n_{11}, \varphi_1) \\ \binom{n_{21} + n_{20}}{n_{21}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} &\Leftrightarrow n_{21} \sim \text{Bin}(n_{20} + n_{21}, \varphi_2) \end{aligned}$$

5.1.1 Dérivation des lois marginales

D'une manière générale on peut écrire la distribution d'échantillonnage sous la forme :

$$P(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) = \frac{1}{2} C(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) p(\text{Bin}(n_{10} + n_{11}, \varphi_1)) p(\text{Bin}(n_{20} + n_{21}, \varphi_2))$$

avec

$$\begin{aligned} p(\text{Bin}(n_{10} + n_{11}, \varphi_1)) &= \binom{n_{10} + n_{11}}{n_{11}} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \\ p(\text{Bin}(n_{20} + n_{21}, \varphi_2)) &= \binom{n_{21} + n_{20}}{n_{21}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} \end{aligned}$$

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

avec

$$\begin{aligned} C_1(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) &= \begin{cases} 0, & \text{si } n_{11} + n_{10} = 0; \\ \frac{n_{10}}{n_{11} + n_{10}}, & \text{si } \mathbb{1}_{\{0,1\}}(n_{10} - n_{20}) \text{ et } n_{11} + n_{10} \neq 0. \end{cases} \\ C_2(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) &= \begin{cases} 0, & \text{si } n_{21} + n_{20} = 0; \\ \frac{n_{10}}{n_{11} + n_{10}}, & \text{si } \mathbb{1}_{\{0,1\}}(n_{20} - n_{10}) \text{ et } n_{21} + n_{20} \neq 0. \end{cases} \end{aligned}$$

Par conséquent $0 \leq n_{11} \leq N$, et $0 \leq n_{10} \leq ES\left(\frac{N-n_{11}}{2}\right) + 1$, où $ES(n)$ est le plus petit entier supérieur ou égal à n , de même $\max(0, n_{10} - 1) \leq n_{20} \leq \min(N - n_{11} - n_{10}, n_{10} + 1)$ et $n_{21} = N - n_{11} - n_{10} - n_{20}$

Pour chaque traitement t , la probabilité $P(n_{t1}, n_{t0})$ est obtenue en sommant sur $n_{t'1}$ et $n_{t'0}$ (en notant t' l'autre traitement), soit

$$\begin{aligned} P(n_{t1}, n_{t0}) &= \sum_{n_{t'0}=\max(0, n_{t0}-1)}^{\min(N-n_{t1}-n_{t0}, n_{t0}+1)} P(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - n_{t'0}, n_{t'0}) \\ &= \frac{1}{2} p(\text{Bin}(n_{t0} + n_{t1}, \varphi_t)) \sum_{n_{t'0}=\max(0, n_{t0}-1)}^{\min(N-n_{t1}-n_{t0}, n_{t0}+1)} C(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - n_{t'0}, n_{t'0}) \\ &\quad \binom{N - n_{t1} - n_{t0}}{N - n_{t1} - n_{t0} - n_{t'0}} \varphi_{t'}^{N-n_{t1}-n_{t0}-n_{t'0}} (1 - \varphi_{t'})^{n_{t'0}} \end{aligned}$$

Les probabilités marginales $P(n_{t1})$ et $P(n_{t0})$ sont obtenues en sommant respectivement sur n_{t0} et n_{t1} .

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

$$\begin{aligned} P(n_{t0}) &= \sum_{n_{t1}=0}^{N-1} P(n_{t1}, n_{t0}) \\ &= \frac{1}{2} (1 - \varphi_t)^{n_{t0}} \sum_{n_{t1}=0}^{N-1} \sum_{n_{t'0}=\max(0, n_{t0}-1)}^{\min(N-n_{t1}-n_{t0}, n_{t0}+1)} C(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - n_{t'0}, n_{t'0}) \\ &\quad \binom{n_{t1} + n_{t0}}{n_{t1}} \varphi_t^{n_{t1}} \binom{N - n_{t1} - n_{t0}}{N - n_{t1} - n_{t0} - n_{t'0}} \varphi_{t'}^{N-n_{t1}-n_{t0}-n_{t'0}} (1 - \varphi_{t'})^{n_{t'0}} \end{aligned}$$

avec

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

La probabilité $P(n_{t1}+n_{t0})$ et les probabilités conditionnelles $P(n_{t1} | n_{t1}+n_{t0})$ et $P(n_{t1} | n_{t0}, n_{t'0})$

sont

$$\begin{aligned}
P(n_{t1} + n_{t0}) &= \sum_{n_{t1}=0}^N P(n_{t1} + n_{t0} = n_t) \\
P(n_{t1} + n_{t0} = n_t) &= \sum_{n_{t1}=0}^{n_t} P(n_{t1}, n_{t0} = n_t - n_{t1}) \\
&= \sum_{j=0}^{n_t} \sum_{k=\max(0, n_t-j-1)}^{\min(N-n_1, n_1-j+1)} C(j, n_t - j, N - n_t - k, k) \binom{n_t}{j} \binom{N - n_t}{k} \\
&\quad \left(\frac{\varphi_t}{1 - \varphi_t} \right)^j \left(\frac{1 - \varphi_{t'}}{\varphi_{t'}} \right)^k \\
P_t(n_{t1} | n_{t1} + n_{t0} = n_t) &= \\
\frac{\sum_{k=\max(0, n_t-n_{t1}-1)}^{\min(N-n_1, n_1-n_{t1}+1)} C(n_{t1}, n_t - n_{t1}, N - n_t - k, k) \binom{n_t}{n_{t1}} \binom{N - n_t}{k} \left(\frac{\varphi_t}{1 - \varphi_t} \right)^{n_{t1}} \left(\frac{1 - \varphi_{t'}}{\varphi_{t'}} \right)^k}{\sum_{j=0}^{n_t} \sum_{k=\max(0, n_t-j-1)}^{\min(N-n_1, n_1-j+1)} C(j, n_t - j, N - n_t - k, k) \binom{n_t}{j} \binom{N - n_t}{k} \left(\frac{\varphi_t}{1 - \varphi_t} \right)^j \left(\frac{1 - \varphi_{t'}}{\varphi_{t'}} \right)^k} \\
P(n_{t1} | n_{t0}, n_{t'0}) &= \frac{P(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - n_{t'0}, n_{t'0})}{\sum_{j=0}^N P(j, n_{t0}, N - j - n_{t0} - n_{t'0}, n_{t'0})} \\
&= \frac{C(n_{t1}, n_{t0}, N - n_{t1} - n_{t0} - n_{t'0}, n_{t'0}) \binom{n_{t1} + n_{t0}}{n_{t1}} \binom{N - n_{t1} - n_{t0}}{N - n_{t1} - n_{t0} - n_{t'0}} \left(\frac{\varphi_t}{\varphi_{t'}} \right)^{n_{t1}}}{\sum_{j=0}^N C(j, n_{t0}, N - j - n_{t0} - n_{t'0}, n_{t'0}) \binom{j + n_{t0}}{j} \binom{N - j - n_{t0}}{N - j - n_{t0} - n_{t'0}} \left(\frac{\varphi_t}{\varphi_{t'}} \right)^j}
\end{aligned}$$

5.1.2 Les moments

Nous dérivons la moyenne, la variance et la covariance du nombre de succès n_{t1} et du nombre d'échecs n_{t0} .

Posons $\psi_t = \frac{1-\varphi_t}{2-\varphi_1-\varphi_2}$, $h = \varphi_1 + \varphi_2 - 1$, et $T_n^t = n_{t1} + n_{t0}$

$$\mathbb{E}[n_{t1}] = \varphi_t \left(n\psi_t + (z_0 - \psi_t) \frac{1-h^n}{1-h} \right)$$

$$\mathbb{E}[n_{t0}] = (1 - \varphi_t) \left[n\psi_t + (z_0 - \psi_t) \frac{1-h^n}{1-h} \right]$$

$$\mathbb{E}[T_n^t] = \left[n\psi_t + (z_0 - \psi_t) \frac{1-h^n}{1-h} \right]$$

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[n_{t1}(n_{t1} - 1)] &= 2\varphi_t^2 \left[\frac{n(n-1)}{2} \psi_t^2 + \psi_t(z_0 - 2\psi_t + 1) \left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2} \right) \right. \\ &\quad \left. + (z_0 - \psi_t)(1 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h} \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[n_{t0}(n_{t0} - 1)] &= 2(1 - \varphi_t)^2 \left[\frac{n(n-1)}{2} \psi_t^2 + \psi_t(z_0 - \psi_t) \left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2} \right) \right. \\ &\quad \left. - \psi_t(z_0 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h} \right) \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Var}(n_{t1}) &= 2\varphi_t^2 \left[\frac{n(n-1)}{2} \psi_t^2 + \psi_t(z_0 - 2\psi_t + 1) \left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2} \right) \right. \\ &\quad \left. + (z_0 - \psi_t)(1 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h} \right) \right] + n\varphi_t\psi_t + \varphi_t(z_0 - \psi_t) \frac{1-h^n}{1-h} \\ &\quad - \varphi_t^2 \left(n\psi_t + (z_0 - \psi_t) \frac{1-h^n}{1-h} \right)^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Var}(n_{t0}) &= 2(1 - \varphi_t)^2 \left[\frac{n(n-1)}{2} \psi_t^2 + \psi_t(z_0 - \psi_t) \left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2} \right) \right. \\ &\quad \left. - \psi_t(z_0 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h} \right) \right] + (1 - \varphi_t) \left[n\psi_t + (z_0 - \psi_t) \frac{1-h^n}{1-h} \right] \\ &\quad - (1 - \varphi_t)^2 \left[n\psi_t + (z_0 - \psi_t) \frac{1-h^n}{1-h} \right]^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\mathbb{E}[T_n^t(T_n^t - 1)] &= 2 \left[\frac{n(n-1)}{2} \psi_t^2 + \psi_t(z_0 - 2\psi_t) \left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2} \right) \right. \\
&\quad \left. - \psi_t(z_0 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h} \right) \right] + 2\varphi_t \left[\psi_t \left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2} \right) \right. \\
&\quad \left. + (z_0 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h} \right) \right] \\
\text{Var}(T_n^t) &= 2 \left[\frac{n(n-1)}{2} \psi_t^2 + \psi_t(z_0 - 2\psi_t + \varphi_t) \left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2} \right) \right. \\
&\quad \left. + (\varphi_t - \psi_t)(z_0 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h} \right) \right] + n\psi_t + (z_0 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{1-h} \right) \\
&\quad - \left[n\psi_t + (z_0 - \psi_t) \left(\frac{1-h^n}{1-h} \right) \right]^2 \\
\mathbb{E}[n_{t1}n_{t0}] &= \frac{1}{2} \left[\mathbb{E}[T_n^t(T_n^t - 1)] - \mathbb{E}[n_{t1}(n_{t1} - 1)] - \mathbb{E}[n_{t0}(n_{t0} - 1)] \right]
\end{aligned}$$

Les moments factoriels descendants sont obtenus par une relation de récurrence. Nous donnons une démonstration du calcul de $E[n_{t1}(n_{t1} - 1)]$; la même démonstration est utilisée pour obtenir les autres moments.

Démonstration

Pour simplifier, on note S_n le nombre de succès pour le traitement t^1 après N attributions, c'est-à-dire $S_n = n_{t1}$

Posons

$$D_n = S_n(S_n - 1) - S_{n-1}(S_{n-1} - 1)$$

Quand $t_n = 1$, $S_n = S_{n-1} + 1$ et par suite $D_n = 2S_{n-1}$

Quand $t_n = 0$, $S_n = S_{n-1}$ et par suite $D_n = 0$

On en déduit

$$\mathbb{E}[D_n] = 2\varphi_1 \mathbb{E}[S_{n-1}t_n]$$

soit

$$\mathbb{E}[S_n(S_n - 1)] = 2\varphi_1 \sum_{k=1}^n \mathbb{E}[S_{k-1}t_k]$$

Ceci nous ramène à chercher une récurrence sur $\mathbb{E}[S_{n-1}t_n]$

Si $t_{n-1} = 1$, avec probabilité φ_1 , $S_{n-1} = S_{n-2} + 1$ et $t_n = 1$ (sinon $S_{n-1}t_n=0$)

Si $t_{n-1} = 0$, soit $1 - t_{n-1} = 1$ avec probabilité $1 - \varphi_2$, $S_{n-1} = S_{n-2}$ et $t_n = 1$ (sinon $S_{n-1}t_n=0$)

On en déduit la formule de récurrence

$$\mathbb{E}[S_{n-1}t_n] = \varphi_1 \mathbb{E}[(S_{n-2} + 1)t_{n-1}] + (1 - \varphi_2) \mathbb{E}[S_{n-2}(1 - t_{n-1})]$$

d'où

$$\mathbb{E}[S_{n-1}t_n] = (\varphi_1 + \varphi_2 - 1)\mathbb{E}[S_{n-2}t_{n-1}] + \varphi_1\mathbb{E}[t_{n-1}] + (1 - \varphi_2)\mathbb{E}[S_{n-2}]$$

Posons $h = \varphi_1 + \varphi_2 - 1$, on obtient d'après la relation de récurrence

$$\mathbb{E}[S_{n-1}t_n] = h^{n-1}\mathbb{E}[S_0t_1] + \varphi_1 \sum_{k=1}^{n-1} h^{k-1}\mathbb{E}[t_{n-k}] + (1 - \varphi_2) \sum_{k=1}^{n-1} h^{k-1}\mathbb{E}[S_{n-k-1}]$$

Or on a

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[t_{n-k}] &= \psi_1 + (z_0 - \psi_1)h^{n-k-1} \\ \mathbb{E}[S_{n-k-1}] &= (n - k - 1)\varphi_1\psi_1 + \varphi_1(z_0 - \psi_1)\frac{1 - h^{n-k-1}}{1 - h} \end{aligned}$$

d'où

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[S_{n-1}t_n] &= \varphi_1 \sum_{k=1}^{n-1} h^{k-1} \left[\psi_1 + (z_0 - \psi_1)h^{n-k-1} \right] \\ &\quad + \varphi_1(1 - \varphi_2) \sum_{k=1}^{n-1} h^{k-1} \left[(n - k - 1)\psi_1 + (z_0 - \psi_1)\frac{1 - h^{n-k-1}}{1 - h} \right] \end{aligned}$$

En développant cette dernière équation, on obtient après simplification

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[S_{n-1}t_n] &= \varphi_1\psi_1^2 \left[n - 1 - \frac{1 - h^{n-1}}{1 - h} \right] + (n - 1)\varphi_1(z_0 - \psi_1)(1 - \psi_1)h^{n-2} \\ &\quad + \left(\varphi_1\psi_1(z_0 - \psi_1 + 1) \right) \frac{1 - h^{n-1}}{1 - h} \end{aligned}$$

Donc, on a

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[S_n(S_n - 1)] &= 2\varphi_1 \sum_{k=1}^n \mathbb{E}[S_{k-1}t_k] \\ &= 2\varphi_1^2 \left[\psi_1^2 \sum_{k=1}^n \left[k - 1 - \frac{1 - h^{k-1}}{1 - h} \right] + (z_0 - \psi_1)(1 - \psi_1) \sum_{k=1}^n (k - 1)h^{k-2} \right. \\ &\quad \left. + \left(\psi_1 + \psi_1(z_0 - \psi_1) \right) \sum_{k=1}^n \frac{1 - h^{k-1}}{1 - h} \right] \end{aligned}$$

D'où

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[S_n(S_n - 1)] &= 2\varphi_1^2 \left[\frac{n(n-1)}{2}\psi_1^2 + \psi_1(z_0 - 2\psi_1 + 1) \left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2} \right) \right. \\ &\quad \left. + (z_0 - \psi_1)(1 - \psi_1) \left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h} \right) \right] \end{aligned}$$

La démonstration se généralise à $\mathbb{E}[S_n(S_n - 1) \dots (S_n - k)]$ en posant

$$D_n = S_n(S_n - 1) \dots (S_n - k) - S_{n-1}(S_{n-1} - 1) \dots (S_{n-1} - k)$$

De la même manière que précédemment, on en déduit

$$\mathbb{E}[D_n] = (k+1)\varphi_1\mathbb{E}[S_{n-1}(S_{n-1}-1)\dots(S_{n-1}-k+1)t_n]$$

soit

$$\mathbb{E}[S_n(S_n-1)\dots(S_n-k)] = (k+1)\varphi_1\sum_{j=1}^n\mathbb{E}[S_{j-1}(S_{j-1}-1)\dots(S_{j-1}-k+1)t_j]$$

Ceci nous ramène à chercher une récurrence sur $\mathbb{E}[S_{n-1}(S_{n-1}-1)\dots(S_{n-1}-k+1)t_n]$

Si $t_{n-1} = 1$, avec probabilité φ_1 , $S_{n-1} = S_{n-2} + 1$ et $t_n = 1$ (sinon $S_{n-1}(S_{n-1}-1)\dots(S_{n-1}-k+1)t_n=0$)

Si $t_{n-1} = 0$, soit $1 - t_{n-1} = 1$ avec probabilité $1 - \varphi_2$, $S_{n-1} = S_{n-2}$ et $t_n = 1$ (sinon $S_{n-1}(S_{n-1}-1)\dots(S_{n-1}-k+1)t_n=0$)

On en déduit la formule de récurrence qui nous permet de calculer les moments d'ordre k

$$\begin{aligned} & \mathbb{E}[S_{n-1}(S_{n-1}-1)\dots(S_{n-1}-k+1)t_n] \\ &= \varphi_1\mathbb{E}[(S_{n-2}+1)S_{n-2}(S_{n-2}-1)\dots(S_{n-1}-k+2)t_{n-1}] \\ &+ (1-\varphi_2)\mathbb{E}[S_{n-2}(S_{n-2}-1)\dots(S_{n-2}-k+1)(1-t_{n-1})] \end{aligned}$$

De la même manière, on peut obtenir l'espérance du produit des nombres de succès pour chacun de deux traitements $n_{t1}n_{t'1}$ ainsi que l'espérance du produit des nombres d'échecs pour chacun des deux traitements $n_{t0}n_{t'0}$

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[n_{t1}n_{t'1}] &= \varphi_t\varphi_{t'}\left[\frac{n(n-1)}{2}\psi_{t'}\psi_t + \psi_t(z_0 - 2\psi_{t'})\left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2}\right)\right. \\ &\quad \left. - \psi_t(z_0 - \psi_{t'})\left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h}\right)\right] + \varphi_{t'}\mathbb{E}[n_{t1}] - \frac{\varphi_{t'}}{2\varphi_t}\mathbb{E}[n_{t1}(n_{t1}-1)] \\ \mathbb{E}[n_{t0}n_{t'0}] &= (1-\varphi_t)(1-\varphi_{t'})\left[\frac{n(n-1)}{2}\psi_{t'}\psi_t + [\psi_t(z_0 - 2\psi_{t'}) + 1 - \psi_t]\left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2}\right)\right. \\ &\quad \left. - [\psi_t(z_0 - \psi_{t'}) + z_0 - \psi_t]\left(\frac{1-h^n}{(1-h)^2} - \frac{nh^{n-1}}{1-h}\right)\right] \\ &+ (1-\varphi_t)(1-\varphi_{t'})\left[\frac{n(n-1)}{2}\psi_t + (z_0 - \psi_t)\left(\frac{n}{1-h} - \frac{1-h^n}{(1-h)^2}\right)\right] \\ &\quad - \frac{1-\varphi_{t'}}{2(1-\varphi_t)}\mathbb{E}[n_{t0}(n_{t0}-1)] \end{aligned}$$

Résultats asymptotiques quand $n \rightarrow \infty$

$$\begin{aligned}\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \mathbb{E}[n_{t1}] &= \varphi_t \psi_t \\ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \mathbb{E}[n_{t0}] &= (1 - \varphi_t) \psi_t \\ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n(n-1)} \mathbb{E}[n_{t1}(n_{t1} - 1)] &= \varphi_t^2 \psi_t^2 \\ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n(n-1)} \mathbb{E}[n_{t0}(n_{t0} - 1)] &= (1 - \varphi_t)^2 \psi_t^2 \\ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n(n-1)} \mathbb{E}[n_{t1} n_{t0}] &= \varphi_t (1 - \varphi_t) \psi_t^2 \\ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n(n-1)} \mathbb{E}[T_n^t (T_n^t - 1)] &= \psi_t^2 \\ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n(n-1)} \mathbb{E}[n_{t1} n_{t'1}] &= \frac{1}{2} \varphi_t \varphi_{t'} \psi_t (\psi_{t'} + 1 - \psi_t) \\ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n(n-1)} \mathbb{E}[n_{t0} n_{t'0}] &= \frac{1}{2} (1 - \varphi_t) (1 - \varphi_{t'}) \psi_t (\psi_{t'} + 1 - \psi_t)\end{aligned}$$

5.2 Méthodes d'inférence fréquentistes

5.2.1 Estimation des probabilités de succès φ_1, φ_2

Par définition, la vraisemblance pour le modèle "tout ou rien" est simplement de la forme :

$$l(\varphi_1, \varphi_2 | (t_1, \dots, t_{N+1})) = \frac{1}{2} \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}}$$

Les estimateurs du maximum de vraisemblance $\hat{\varphi}_1$ et $\hat{\varphi}_2$ sont obtenus en maximisant

$$\begin{aligned}\log l(\varphi_1, \varphi_2 | (t_1, \dots, t_{N+1})) &= \log \frac{1}{2} + n_{11} \log \varphi_1 + n_{10} \log(1 - \varphi_1) \\ &\quad + n_{21} \log \varphi_2 + n_{20} \log(1 - \varphi_2)\end{aligned}$$

On obtient

$$\frac{\partial}{\partial \varphi_1} \log l(\varphi_1, \varphi_2 | (t_1, \dots, t_{N+1})) = 0 \iff \hat{\varphi}_1 = \frac{n_{11}}{n_{11} + n_{10}}$$

De même

$$\frac{\partial}{\partial \varphi_2} \log l(\varphi_1, \varphi_2 | (t_1, \dots, t_{N+1})) = 0 \iff \hat{\varphi}_2 = \frac{n_{21}}{n_{21} + n_{20}}$$

5.2.2 Intervalles de confiance asymptotiques

Wei et al (1990) ont développé des intervalles de confiance approchés pour la différence entre les traitements $\varphi_1 - \varphi_2$ et pour l'odds ratio $(\varphi_1/(1 - \varphi_1))/(\varphi_2/(1 - \varphi_2))$ à partir de la distribution d'échantillonnage conjointe des statistiques $n_1 = n_{11} + n_{10}$ (nombre de sujets traités par t^1), le nombre de succès total et n_{11} (nombre de succès au traitement t^1).

5.2.2.1 Intervalles de confiance asymptotiques pour la différence $\varphi_1 - \varphi_2$

Posons $\delta = \varphi_1 - \varphi_2$, $n_1 = n_{11} + n_{10}$ et $n_2 = n_{21} + n_{20}$.

Étant donné les estimateurs $(\hat{\varphi}_1, \hat{\varphi}_2)$, on a :

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[\hat{\varphi}_1 - \hat{\varphi}_2] &\rightarrow \delta \\ \text{Var}[\hat{\varphi}_1 - \hat{\varphi}_2] &\rightarrow \sigma^2 = \frac{\varphi_1(1 - \varphi_1)}{n_1} + \frac{\varphi_2(1 - \varphi_2)}{n_2} \quad N \rightarrow \infty\end{aligned}$$

et d'après le théorème central limite :

$$\frac{(\hat{\varphi}_1 - \hat{\varphi}_2) - \delta}{\sigma/\sqrt{N}} \rightarrow N(0, 1) \quad N \rightarrow \infty$$

où $N(0, 1)$ est la loi normale centrée réduite.

Ainsi un intervalle de confiance asymptotique pour δ au seuil α est donné par

$$\begin{aligned}-Z_{\alpha/2} &\leq \frac{(\hat{\varphi}_1 - \hat{\varphi}_2) - \delta}{\sigma/\sqrt{N}} \leq Z_{\alpha/2} \\ \Leftrightarrow \hat{\varphi}_1 - \hat{\varphi}_2 - \frac{\sigma}{\sqrt{N}}Z_{\alpha/2} &\leq \delta \leq \hat{\varphi}_1 - \hat{\varphi}_2 + \frac{\sigma}{\sqrt{N}}Z_{\alpha/2}\end{aligned}$$

En outre la variance σ^2 inconnue est estimée par :

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\hat{\varphi}_1(1 - \hat{\varphi}_1)}{n_1} + \frac{\hat{\varphi}_2(1 - \hat{\varphi}_2)}{n_2}$$

5.2.2.2 Intervalles de confiance pour le logarithme de l'odds ratio $\log \frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$

Posons $\theta = \varphi_1(1 - \varphi_2)/\varphi_2(1 - \varphi_1)$. On estime θ par

$$\hat{\theta} = \frac{n_{11} n_{21}}{n_{10} n_{20}}$$

On a

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[\log \hat{\theta}] &\rightarrow \log \theta \\ \text{Var}(\log \hat{\theta}) &\rightarrow \sigma^2 = \frac{(\varphi_1 + \varphi_2)(2 - \varphi_1 - \varphi_2)}{N\varphi_1\varphi_2(1 - \varphi_1)(1 - \varphi_2)} \quad N \rightarrow \infty\end{aligned}$$

D'après le théorème central limite, on a :

$$\frac{\log \hat{\theta} - \log \theta}{\sigma} \rightarrow N(0, 1) \quad n \rightarrow \infty$$

Ainsi un intervalle de confiance asymptotique pour $\log \theta$ au seuil α est donné par

$$\begin{aligned}-Z_{\alpha/2} &\leq \frac{\log \hat{\theta} - \log \theta}{\sigma} \leq Z_{\alpha/2} \\ \Leftrightarrow \log \hat{\theta} - \sigma Z_{\alpha/2} &\leq \log \theta \leq \log \hat{\theta} + \sigma Z_{\alpha/2}\end{aligned}$$

La variance σ^2 inconnue est estimée par :

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{(\hat{\varphi}_1 + \hat{\varphi}_2)(2 - \hat{\varphi}_1 - \hat{\varphi}_2)}{N\hat{\varphi}_1\hat{\varphi}_2(1 - \hat{\varphi}_1)(1 - \hat{\varphi}_2)}$$

5.2.3 Tests d'hypothèses asymptotiques

Supposons que l'on veuille montrer la supériorité du traitement t_1 , le problème ici est de tester l'hypothèse nulle $H_0 : \varphi_1 = \varphi_2$ contre l'hypothèse alternative $H_1 : \varphi_1 > \varphi_2$. Ce problème a été étudié pour le modèle "Play-The-Winner" randomisé par Coad et Rosenberger (1999), qui ont proposé une procédure de test dans le cadre fréquentiste en donnant le nombre de sujets nécessaires à la réalisation d'un essai thérapeutique.

Pour cela, on considère comme précédemment le paramètre $\theta = \log \frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$, estimé par

$$\hat{\theta} = \log \frac{n_{11} n_{20}}{n_{10} n_{21}}$$

Sous l'hypothèse H_0 on a asymptotiquement

$$\hat{\theta}/\varphi_1, \varphi_2 \rightarrow N(0, \frac{4}{N\varphi_1(1-\varphi_1)}) \quad N \rightarrow \infty$$

Et pour des valeurs quelconques de φ_1 et de φ_2

$$\hat{\theta}/\varphi_1, \varphi_2 \rightarrow N(\theta, \frac{(\varphi_1 + \varphi_2)(2 - \varphi_1 - \varphi_2)}{N\varphi_1\varphi_2(1 - \varphi_1)(1 - \varphi_2)}) \quad N \rightarrow \infty$$

Dans les tests de signification, on considère deux risques d'erreurs.

Le risque de première espèce α (le seuil du test) est la probabilité de rejeter à tort H_0 si H_0 est vraie $P(\text{rejeter } H_0 / H_0) = \alpha$.

Le risque de deuxième espèce β ou défaut de puissance $1 - \pi$ est la probabilité d'accepter à tort H_0 si H_0 est fautive $P(\text{accepter } H_0 / H_1) = \beta = 1 - \pi$. La puissance π du test de comparaison pour une valeur fixée $\theta = \theta_1$ est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle $\theta = 0$ si $\theta = \theta_1$.

Étant donné le seuil α et la puissance π fixés, posons

$$\sigma_0 = \frac{4}{\varphi_1(1-\varphi_1)} \quad \sigma_1 = \frac{(\varphi_1 + \varphi_2)(2 - \varphi_1 - \varphi_2)}{\varphi_1\varphi_2(1 - \varphi_1)(1 - \varphi_2)}$$

On a donc :

$$P(-\frac{\sigma_0}{\sqrt{N}}z_{\alpha/2} \leq \hat{\theta} \leq \frac{\sigma_0}{\sqrt{N}}z_{\alpha/2}) \rightarrow 1 - \alpha$$

et

$$P(-\frac{\sigma_0}{\sqrt{N}}z_{\alpha/2} \leq \hat{\theta} \leq \frac{\sigma_0}{\sqrt{N}}z_{\alpha/2} / H_1) \rightarrow \beta$$

Sous H_1 , on a $\frac{\hat{\theta} - \theta}{\sigma_1/\sqrt{N}} \sim N(0,1)$, donc

$$P(\theta - \frac{\sigma_1}{\sqrt{N}}z_{\beta} \leq \hat{\theta} \leq \theta + \frac{\sigma_1}{\sqrt{N}}z_{\beta}) \rightarrow 1 - \beta$$

On en déduit le nombre de sujets nécessaires à inclure :

$$N = \left(\frac{z_{\alpha/2}\sigma_0 + z_{\beta}\sigma_1}{\hat{\theta}} \right)^2$$

5.2.4 Le test conditionnel

Alors que les procédures précédentes n'utilisent que les distributions asymptotiques, nous dérivons ici un test conditionnel reposant sur la distributions d'échantillonnage "exacte" quand les marges sont fixés. On retient l'un des effectifs, par exemple n_{11} , et le test est formellement basé sur la distribution conditionnelle $n_{11}|n_{10}, n_{20}$, qui ne dépend que du rapport φ_1/φ_2 :

$$\begin{aligned} P(n_{11} | n_{10}, n_{20}) &= \frac{P(n_{11}, n_{10}, N - n_{11} - n_{10} - n_{20}, n_{20})}{\sum_{j=0}^N P(j, n_{10}, N - j - n_{10} - n_{20}, n_{20})} \\ &= \frac{C(n_{11}, n_{10}, N - n_{11} - n_{10} - n_{20}, n_{20}) \binom{n_{11} + n_{10}}{n_{11}} \binom{N - n_{11} - n_{10}}{N - n_{11} - n_{10} - n_{20}} \left(\frac{\varphi_1}{\varphi_2}\right)^{n_{11}}}{\sum_{j=0}^N C(j, n_{10}, N - j - n_{10} - n_{20}, n_{20}) \binom{j + n_{10}}{j} \binom{N - j - n_{10}}{N - j - n_{10} - n_{20}} \left(\frac{\varphi_1}{\varphi_2}\right)^j} \end{aligned}$$

avec

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

et

$$\begin{aligned} C_1(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) &= \begin{cases} 0, & \text{si } n_{11} + n_{10} = 0; \\ \frac{n_{10}}{n_{11} + n_{10}}, & \text{si } n_{10} - n_{20} = 1 \text{ où } 0, \text{ et } n_{11} + n_{10} \neq 0. \end{cases} \\ C_2(n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) &= \begin{cases} 0, & \text{si } n_{21} + n_{20} = 0; \\ \frac{n_{20}}{n_{21} + n_{20}}, & \text{si } n_{20} - n_{10} = 1 \text{ où } 0, \text{ et } n_{21} + n_{20} \neq 0. \end{cases} \end{aligned}$$

Par conséquent $0 \leq n_{11} \leq N$, et $0 \leq n_{10} \leq ES(\frac{N-n_{11}}{2}) + 1$, où $ES(n)$ est le plus petit entier supérieur ou égal à n , de même $\max(0, n_{10} - 1) \leq n_{20} \leq \min(N - n_{11} - n_{10}, n_{10} + 1)$ et $n_{21} = N - n_{11} - n_{10} - n_{20}$

Considérons le test des deux hypothèses

$$H_0 : \varphi_1 = \varphi_2 \quad \text{soit} \quad \rho = 1 \quad \text{contre} \quad H_1 : \rho > 1$$

La distribution d'échantillonnage conditionnelle sous H_0 est la suivante :

1. Si $n_{10} = n_{20} - 1$, on a

$$P(n_{11} | n_{10}, n_{20}, [H_0]) = \frac{\binom{n_{11} + n_{10}}{n_{11}} \binom{N - n_{11} - n_{10} - 1}{N - n_{11} - n_{10} - n_{20}}}{\sum_{j=0}^N \binom{j + n_{10}}{j} \binom{N - j - n_{10} - 1}{N - j - n_{10} - n_{20}}}$$

qui est une distribution hypergéométrique négative

$$n_{11} | n_{10}, n_{20}, [H_0] \sim \text{HGN}(N, n_{10} + n_{20}; n_{20})$$

En définissant la distribution $\text{HGN}(N, K; a)$ pour une variable dichotomique $\{0, 1\}$ de la manière suivante :

- on tire un échantillon de taille n dans une population finie de taille N comportant K événements de type 1

- le nombre de 0 qu'il faut observer pour obtenir a événements 1 est la distribution hypergéométrique de paramètres N, K et a .

Cette distribution est encore une distribution bêta-binomiale

$$n_{11} | n_{10}, n_{20}, [H_0] \sim \text{BêtaBin}(n_{10}, n_{10}, N - n_{10} - n_{20})$$

2. Si $n_{10} = n_{20} + 1$, on a

$$P(n_{11} | n_{10}, n_{20}, [H_0]) = \frac{\binom{n_{11} + n_{10} - 1}{n_{11}} \binom{N - n_{11} - n_{10}}{N - n_{11} - n_{10} - n_{20}}}{\sum_{j=0}^N \binom{j + n_{10} - 1}{j} \binom{N - j - n_{10}}{N - j - n_{10} - n_{20}}}$$

qui est une distribution hypergéométrique négative

$$n_{11} | n_{10}, n_{20}, [H_0] \sim \text{HGN}(N, n_{10} + n_{20}; n_{10})$$

3. Si $n_{10} = n_{20}$ et n_{10}, n_{20} non nuls, la probabilité de n_{11} est la moyenne des probabilités de deux distributions hypergéométriques négatives

$$n_{11} | n_{10}, n_{20}, [H_0] \sim \frac{1}{2}(\text{HGN}(N, n_{10} - 1, n_{10} + n_{20}) + \text{HGN}(N, n_{10} + 1, n_{10} + n_{20}))$$

C'est encore la moyenne des probabilités de deux distributions bêta-binomiale

$$n_{11} | n_{10}, n_{20}, [H_0] \sim \frac{1}{2}(\text{BêtaBin}(n_{10}-1, n_{10}+1, N-n_{10}-n_{20}) + \text{BêtaBin}(n_{10}+1, n_{10}, N-n_{10}-n_{20}))$$

4. Si $n_{10} = n_{20} = 0$, on a

$$\Pr(n_{11}|0, 0) = \begin{cases} \frac{1}{2}, & \text{si } n_{11} = 0 \text{ ou } n_{11} = N; \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases}$$

On définit le seuil “incluant” par

$$p_{inc} = \Pr(\text{HGN}(N, n_{10} + n_{20}; n_{20}) \geq n_{11})$$

et le seuil “excluant” par

$$p_{exc} = \Pr(\text{HGN}(N, n_{10} + n_{20}; n_{20}) > n_{11})$$

On peut encore définir le seuil “moyen” (“mid-p value”, Lancaster, 1961)

$$p_{moy} = \frac{1}{2}(p_{inc} + p_{exc})$$

Dans chaque cas, H_0 est rejetée au seuil α si $p < \alpha$.

On peut généraliser ce test pour les hypothèses

$$H_0 : \rho = \rho_0 \quad \text{contre} \quad H_1 : \rho > \rho_0$$

Si $n_{10} = n_{20} - 1$ par exemple, on a

$$P(n_{11} | n_{10}, n_{20}, [H_0]) = \frac{\binom{n_{11} + n_{10}}{n_{11}} {}_2F_1(n_{11} + n_{10}, -n_{20} + 1, N - n_{20} + 1; 1) \rho_0^{n_{11}}}{\sum_{j=0}^N \binom{j + n_{10}}{j} {}_2F_1(j + n_{10}, -n_{20} + 1, N - n_{20} + 1; 1) \rho_0^j}$$

qui est une distribution hypergéométrique négative généralisée où ${}_2F_1(a, b, c, \rho)$ est la fonction hypergéométrique :

$${}_2F_1(a, b, c, \rho) = 1 + \frac{ab}{c} \frac{\rho}{1!} + \frac{a(a+1)b(b+1)}{c(c+1)} \frac{\rho^2}{2!} + \dots$$

Exemple numérique

Considérons à titre d’illustration les résultats suivants pour une expérience avec $N = 150$ sujets.

Les nombres d’échecs sont $n_{10} = 20$ et $n_{20} = 21$.

	succès	échecs
t_1	$n_{11} = 68$	$n_{10} = 20$
t_2	$n_{21} = 41$	$n_{20} = 21$

Pour le test conditionnel, l’hypothèse nulle $H_0 : \rho = 1$ n’est pas rejetée pour $\alpha = 0.05$, le seuil incluant observé étant

$$p_{inc} = \Pr(\text{HGN}(N, n_{10} + n_{20}; n_{20}) \geq n_{11}) = 0.093 > \alpha = 0.05$$

le seuil excluuant étant

$$p_{exc} = \Pr(\text{HGN}(N, n_{10} + n_{20}; n_{20}) > n_{11}) = 0.077$$

d'où le seuil moyen

$$p_{moy} = 0.085$$

Le test incluant étant conservateur, le test excluuant étant libéral, il apparaît approprié de retenir le test défini par le seuil moyen. Nous pouvons également obtenir un intervalle de confiance conditionnel en inversant le test conditionnel. Par exemple l'intervalle de confiance 95% ainsi obtenu pour ρ dans l'exemple précédent est $[0.941, 1.453]$.

Chapitre 6

Analyse inférentielle : Méthodes d'inférence bayésiennes

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

6.1 Le choix de la loi *a priori*

Les paramètres φ_t , $t = 1, 2$, sont considérés comme étant des variables aléatoires pour lesquelles on spécifie une loi *a priori* notée $p(\varphi_t)$. L'utilisation de la famille des lois conjuguées conduit à des formules relativement explicites et en pratique à des calcul d'une complexité raisonnable. Le choix d'une loi conjuguée apparaît souvent raisonnable en pratique. Lorsque les lois utilisées appartiennent à la famille exponentielle, alors il existe une loi conjuguée naturelle pour $p(\varphi_t)$ (voir Berger, 1985 et Robert, 1992).

Lorsqu'aucune information n'est disponible sur les paramètres, on peut recourir à des techniques bayésiennes qui spécifient un "état d'ignorance" *a priori* sur les paramètres du modèle. On utilise souvent la solution dite non informative connue sous le nom de loi *a priori* de Jeffreys.

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

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

Dérivation de la loi *a priori* de Jeffreys

La vraisemblance du modèle est :

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

On a alors :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \log l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})}{\partial^2 \varphi_1} &= -\frac{n_{11}}{\varphi_1^2} - \frac{n_{10}}{(1 - \varphi_1)^2} \\ \frac{\partial^2 \log l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})}{\partial^2 \varphi_2} &= -\frac{n_{21}}{\varphi_2^2} - \frac{n_{20}}{(1 - \varphi_2)^2} \\ \frac{\partial^2 \log l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})}{\partial\varphi_1\partial\varphi_2} &= \frac{\partial^2 \log l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20})}{\partial\varphi_2\partial\varphi_1} = 0 \end{aligned}$$

La matrice de Fisher est

$$\begin{aligned} \mathbf{I}_n(\varphi_1, \varphi_2) &= \begin{pmatrix} \frac{\mathbb{E}[n_{11}]}{\varphi_1^2} + \frac{\mathbb{E}[n_{10}]}{(1-\varphi_1)^2} & 0 \\ 0 & \frac{\mathbb{E}[n_{21}]}{\varphi_2^2} + \frac{\mathbb{E}[n_{20}]}{(1-\varphi_2)^2} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} \frac{\mathbb{E}[T_n^1]}{\varphi_1(1-\varphi_1)} & 0 \\ 0 & \frac{\mathbb{E}[T_n^2]}{\varphi_2(1-\varphi_2)} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[T_n^1] &= \left(n\psi_1 + (z_0 - \psi_1) \frac{1 - h^n}{1 - h} \right) \\ \mathbb{E}[T_n^2] &= \left(n\psi_2 + (z_0 - \psi_2) \frac{1 - h^n}{1 - h} \right) \end{aligned}$$

où, rappelons-le, $\psi_t = \frac{1-\varphi_t}{2-\varphi_1-\varphi_2}$ et $h = \varphi_1 + \varphi_2 - 1$.

La loi *a priori* de Jeffreys est de densité

$$\begin{aligned} p(\varphi_1, \varphi_2) &= [\det \mathbf{I}_n(\varphi_1, \varphi_2)]^{1/2} \\ &= (\mathbb{E}[T_n^1] \mathbb{E}[T_n^2])^{1/2} \varphi_1^{-1/2} (1 - \varphi_1)^{-1/2} \varphi_2^{-1/2} (1 - \varphi_2)^{-1/2} \end{aligned}$$

On remarque que cette densité est beaucoup plus complexe que dans le cas du modèle d'échantillonnage avec deux distributions binomiales indépendantes. Dans ce dernier cas la densité de la loi

a priori de Jeffreys est simplement le terme $\varphi_1^{-1/2}(1-\varphi_1)^{-1/2}\varphi_2^{-1/2}(1-\varphi_2)^{-1/2}$. Ceci correspond à des lois *a priori* indépendantes $B\hat{e}ta(1/2, 1/2)$ pour φ_1 et φ_2 .

6.2 Procédures bayésiennes pour une loi *a priori* conjuguée

6.2.1 Dérivation de la loi *a posteriori*

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

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

La loi *a posteriori* représente une actualisation de l'information *a priori* au vu de l'information apportée par les observations. En général, les procédures fréquentistes sont basées sur la distribution d'échantillonnage d'une statistique appropriée. Lorsque celle-ci n'est pas explicite, on ne dispose que de procédures approchées. Au contraire les méthodes bayésiennes "exactes" ne font intervenir que la fonction de vraisemblance et sont immédiatement disponibles. En outre ici la fonction de vraisemblance est identique (à un facteur multiplicatif près) à la fonction de probabilité liée à la comparaison de deux proportions binomiales indépendantes. Par conséquent nous pouvons appliquer les mêmes procédures bayésiennes. Une solution simple et habituelle consiste à considérer deux lois $B\hat{e}ta$ conjuguées *a priori* $B\hat{e}ta(\nu_{11}, \nu_{10})$ et $B\hat{e}ta(\nu_{21}, \nu_{20})$. Les lois *a posteriori* sont aussi deux $B\hat{e}ta$ indépendantes $B\hat{e}ta(\nu_{11} + n_{11}, \nu_{10} + n_{10})$ et $B\hat{e}ta(\nu_{21} + n_{21}, \nu_{20} + n_{20})$. La densité de la loi $B\hat{e}ta$ est de la forme :

$$p(\varphi_t) = \frac{\Gamma(\nu_{t1} + \nu_{t0})}{\Gamma(\nu_{t1})\Gamma(\nu_{t0})} \varphi_t^{\nu_{t1}-1} (1 - \varphi_t)^{\nu_{t0}-1}$$

avec $0 < \varphi_t < 1$ et $0 \leq \nu_{t1}, \nu_{t0} \leq 1$, $t = 1, 2$.

où $\Gamma(z)$ est la fonction gamma, donnée par $\int_0^{+\infty} t^{z-1} \exp(-t) dt$.

On a les moments *a priori* suivants :

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

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

Les distributions prédictives qui sont un outil essentiel pour la planification et la conduite de l'essai sont dérivées à partir de la distribution d'échantillonnage et seront donc différentes de celles

du cas de deux proportions binomiales indépendantes.

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

$$\begin{aligned}
p(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) &\propto l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) p(\varphi_1, \varphi_2) \\
&\propto l(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) p(\varphi_1) p(\varphi_2) \\
&\propto \varphi_1^{n_{11}} (1 - \varphi_1)^{n_{10}} \varphi_2^{n_{21}} (1 - \varphi_2)^{n_{20}} \varphi_1^{\nu_{11}-1} (1 - \varphi_1)^{\nu_{10}-1} \varphi_2^{\nu_{21}-1} (1 - \varphi_2)^{\nu_{20}-1} \\
&\propto \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1 - \varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}-1} (1 - \varphi_2)^{\nu_{20}+n_{20}-1}
\end{aligned}$$

En intégrant la loi *a posteriori* par rapport à φ_2 , on a la loi *a posteriori* marginale de φ_1 :

$$\begin{aligned}
p(\varphi_1 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) &= \int_0^1 p(\varphi_1, \varphi_2 | n_{11}, n_{10}, n_{21}, n_{20}) d\varphi_2 \\
&\propto \int_0^1 \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1 - \varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}-1} (1 - \varphi_2)^{\nu_{20}+n_{20}-1} d\varphi_2 \\
&\propto \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1 - \varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1}
\end{aligned}$$

On reconnaît le noyau de la densité *Bêta* :

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

De la même façon nous trouverons la loi marginale φ_2 , en intégrant par rapport à φ_1 :

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

Par définition de la famille conjuguée, la loi *a posteriori* est de la même famille que la loi *a priori*. Ceci facilite la comparaison des lois *a priori* et *a posteriori*. Par exemple, intéressons nous à l'espérance *a posteriori* de φ_1 pour montrer le poids respectif de l'information *a priori* et de l'information venant de l'échantillon :

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

Ceci permet de mieux interpréter le choix de (ν_{11}, ν_{10}) . On remarque aussi que si la taille d'échantillon N tend vers ∞ et donc $n_{11} + n_{10}$ tend vers ∞ , on retrouve comme limite l'estimateur du maximum de vraisemblance $\hat{\varphi}_1$ comme espérance *a posteriori* de φ_1 . Cet estimateur est aussi obtenu pour $\nu_{11} = \nu_{10} = \nu_{21} = \nu_{20} = 0$.

6.2.2 Intervalles de crédibilité bayésienne

À partir de la loi conjointe du couple (φ_1, φ_2) , on peut déterminer la loi *a posteriori* de n'importe quel paramètre dérivé auquel on s'intéresse, en particulier la différence $\varphi_1 - \varphi_2$, le rapport φ_1/φ_2 et l'odds ratio $\frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$.

Rappelons que si les paramètres φ_i , avec $i = 1, 2$, sont de lois *a priori* $B\hat{e}ta(\nu_{ii}, \nu_{ii-1})$ indépendantes, alors leurs lois *a posteriori* conditionnelles sont encore des lois $B\hat{e}ta$ indépendantes (en notant D pour "Données") :

$$\varphi_1|D \sim B\hat{e}ta(\nu_{11} + n_{11}, \nu_{10} + n_{10})$$

$$\varphi_2|D \sim B\hat{e}ta(\nu_{21} + n_{21}, \nu_{20} + n_{20})$$

D'où la densité de chaque loi :

$$p(\varphi_1/D) = \frac{\Gamma(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma(\nu_{11} + n_{11})\Gamma(\nu_{10} + n_{10})} \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1 - \varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1}$$

$$p(\varphi_2/D) = \frac{\Gamma(\nu_{22} + \nu_{21} + n_2)}{\Gamma(\nu_{21} + n_{21})\Gamma(\nu_{20} + n_{20})} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}-1} (1 - \varphi_2)^{\nu_{20}+n_{20}-1}$$

Loi *a posteriori* de la différence de deux lois $B\hat{e}ta$ de paramètres entiers

Pham-Gia et Turkkan (1993) ont donné la loi *a posteriori* de $\varphi = \varphi_1 - \varphi_2$ conditionnelle au données observées $D = (\nu_{11}, \nu_{10}, \nu_1, \nu_{20})$, dans le cas où $\nu_{ii}, \nu_{ii-1}, i = 1, 2$, sont des entiers positifs :

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

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

et

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

est la première fonction hypergéométrique à deux variables, $a^{[b]} = a(a+1)\dots(a+b-1)$. La fonction F_1 est convergente pour $|x_1| < 1$ et $|x_2| < 1$.

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

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

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

$$p(C_1^{(\varphi)}|D) = p(C_2^{(\varphi)}|D)$$

ainsi que

$$\int_{C_1^{(\varphi)}}^{C_2^{(\varphi)}} p(\varphi|D)d\varphi = 1 - \gamma$$

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

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

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

La densité jointe de φ_1 et φ_2 conditionnelle aux données observées D est :

$$p(\varphi_1, \varphi_2/D) = \frac{\Gamma(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma(\nu_{11} + n_{11})\Gamma(\nu_{10} + n_{10})} \frac{\Gamma(\nu_{22} + \nu_{21} + n_2)}{\Gamma(\nu_{22} + n_{22})\Gamma(\nu_{21} + n_{21})} \\ \times \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1-\varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}-1} (1-\varphi_2)^{\nu_{20}+n_{20}-1} \quad 0 < \varphi_1, \varphi_2 < 1$$

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

$$p(\varphi_1, \varphi_2/D) = \frac{\Gamma(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma(\nu_{11} + n_{11})\Gamma(\nu_{10} + n_{10})} \frac{\Gamma(\nu_{22} + \nu_{21} + n_2)}{\Gamma(\nu_{22} + n_{22})\Gamma(\nu_{21} + n_{21})} \\ \times \sum_{i=0}^{\nu_{10}+n_{10}-1} \sum_{j=0}^{\nu_{20}+n_{20}-1} (-1)^{i+j} \binom{\nu_{10} + n_{10} - 1}{i} \binom{\nu_{20} + n_{20} - 1}{j} \\ \times \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}+i-1} \varphi_2^{\nu_{20}+n_{20}+j-1}$$

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

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

Alors

$$\begin{aligned}
F_W(w/D) &= \frac{\Gamma(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma(\nu_{11} + n_{11})\Gamma(\nu_{10} + n_{10})} \frac{\Gamma(\nu_{22} + \nu_{21} + n_2)}{\Gamma(\nu_{22} + n_{22})\Gamma(\nu_{21} + n_{21})} \\
&\times \sum_{i=0}^{\nu_{10}+n_{10}-1} \sum_{j=0}^{\nu_{20}+n_{20}-1} (-1)^{i+j} \binom{\nu_{10} + n_{10} - 1}{i} \binom{\nu_{20} + n_{20} - 1}{j} \\
&\times J_w(\nu_{11} + n_{11} + i - 1, \nu_{21} + n_{21} + j - 1)
\end{aligned}$$

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

$$\int_0^{A_1^{(W)}} F_W(w/D) dw = \int_{A_2^{(W)}}^1 F_W(w/D) dw = \frac{\gamma}{2}$$

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

$$F(C_1^{(W)}/D) = F(C_2^{(W)}/D)$$

ainsi que

$$\int_{C_1^{(W)}}^{C_2^{(W)}} F_W(w/D) dw = 1 - \gamma$$

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

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

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

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

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

Posons $X = \frac{\varphi_1}{1-\varphi_1}$ et $Y = \frac{\varphi_2}{1-\varphi_2}$. En appliquant ce qui précède, on obtient les densités *a posteriori* de X et Y :

$$\begin{aligned}
p_X(x/D) &= \frac{\Gamma^2(\nu_{11} + \nu_{10} + n_1)}{\Gamma^2(\nu_{11} + n_{11})\Gamma^2(\nu_{10} + n_{10})} \sum_{i=0}^{\nu_{10}+n_{10}-1} \sum_{j=0}^{\nu_{11}+n_{11}-1} (-1)^{i+j} \binom{\nu_{10} + n_{10} - 1}{i} \\
&\binom{\nu_{11} + n_{11} - 1}{j} \times J_x(\nu_{11} + n_{11} + i - 1, \nu_{10} + n_{10} + j - 1)
\end{aligned}$$

et

$$p_Y(y/D) = \frac{\Gamma^2(\nu_{22} + \nu_{21} + n_2)}{\Gamma^2(\nu_{22} + n_{22})\Gamma^2(\nu_{21} + n_{21})} \sum_{i=0}^{\nu_{20} + n_{20} - 1} \sum_{j=0}^{\nu_{21} + n_{21} - 1} (-1)^{i+j} \binom{\nu_{20} + n_{20} - 1}{i} \binom{\nu_{21} + n_{21} - 1}{j} \times J_y(\nu_{21} + n_{21} + i - 1, \nu_{20} + n_{20} + j - 1)$$

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

Une méthode numérique

Novick et Jackson (1974) décrivent une méthode simple et facilement généralisable pour calculer les probabilités associées aux distributions précédentes. Prenons l'exemple suivant du calcul de la probabilité $\Pr(\varphi_1 - \varphi_2 > 0.10)$. la situation est représentée dans la figure ci-après : il s'agit de calculer la probabilité de la région inférieure délimité par la droite d'équation $\varphi_1 - \varphi_2 = 0.10$.

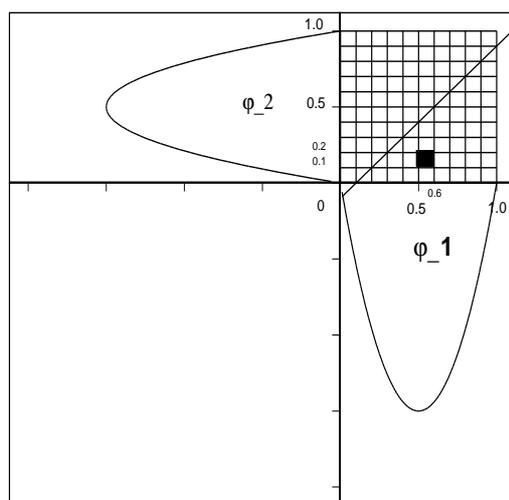


FIGURE 6.1 – Calcul de la probabilité $\Pr(\varphi_1 - \varphi_2 > 0.1)$.

Pour cela, on découpe la surface en k petits carrés parallèlement aux axes. Considérons maintenant le carré noir, φ_1 et φ_2 sont liés si $0.5 < \varphi_1 < 0.6$ et $0.1 < \varphi_2 < 0.2$. Comme φ_1 et φ_2 sont deux lois *Bêta* indépendantes, la probabilité de ce rectangle est simplement le produit des probabilités marginales données par les lois *Bêta* indépendantes

$$\Pr(0.5 < \varphi_1 < 0.6)\Pr(0.1 < \varphi_2 < 0.2)$$

On répète cette procédure pour chaque carré complet situant dans la région inférieure délimitée par la droite $\varphi_1 - \varphi_2 = 0.10$. Notons p_1 la somme des probabilités associées à chaque carré limité par cette droite. On voit que la probabilité cherché $\Pr(\varphi_1 - \varphi_2 > 0.10)$ est minorée par p_1 .

Maintenant si on applique la même procédure dans la région supérieure délimitée par la droite $\varphi_1 - \varphi_2 = 0.10$, on obtient une probabilité p_2 qui est inférieure à $\Pr(\varphi_1 - \varphi_2 < 0.10)$, d'où $1 - p_2$ est supérieure à $\Pr(\varphi_1 - \varphi_2 > 0.10)$. Finalement, cette probabilité est encadrée :

$$p_1 < \Pr(\varphi_1 - \varphi_2 > 0.10) < 1 - p_2$$

Si p_1 et $1 - p_2$ sont égaux, on obtient une valeur exacte de la probabilité $\Pr(\varphi_1 - \varphi_2 > 0.10)$. Sinon, la moyenne de ces deux probabilités p_1 et $1 - p_2$ donne une bonne estimation de la valeur exacte.

On peut ajuster la valeur de k pour constituer la précision (différence entre $1 - p_2$ et p_1). On peut également raffiner la méthode en prenant des rectangles au lieu de carrés, en fonction de la dispersion des lois marginales.

6.2.2.1 Liens entre les méthodes bayésiennes et le test conditionnel

Les seuils “incluant” et “excluant” du test conditionnel définis en 5.2.4 sont donnés par les probabilités *a posteriori* $\Pr(\varphi_1 < \varphi_2)$ pour des distributions initiales particulières.

Si $n_{10} = n_{20} + 1$ on obtient le seuil “incluant” et “excluant” :

$p_{inc} = \Pr(\varphi_1 < \varphi_2)$ pour les distributions initiales $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(0, 0)$ et $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(1, 1)$

$p_{exc} = \Pr(\varphi_1 < \varphi_2)$ pour les distributions initiales $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(1, 0)$ et $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(0, 1)$

Si $n_{20} = n_{10} + 1$ on obtient le seuil “incluant” et “excluant” :

$p_{inc} = \Pr(\varphi_1 < \varphi_2)$ pour les distributions initiales $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(0, 1)$ et $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(1, 0)$

$p_{exc} = \Pr(\varphi_1 < \varphi_2)$ pour les distributions initiales $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(1, 1)$ et $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(0, 0)$

Si $n_{10} = n_{20}$ (non nuls) le seuil :

p_{inc} est la moyenne des $\Pr(\varphi_1 < \varphi_2)$ pour les distributions initiales $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(0, 0)$ et $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(1, 1)$ et pour les distributions initiales $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(0, 1)$ et $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(1, 0)$

p_{exc} est la moyenne des $\Pr(\varphi_1 < \varphi_2)$ pour les distributions initiales $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(1, 0)$ et $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(0, 1)$ et pour les distributions initiales $\varphi_1 \sim \text{Bêta}(1, 1)$ et $\varphi_2 \sim \text{Bêta}(0, 0)$.

En effet, comme

$$n_{11} \mid n_{10}, n_{20}, [H_0] \sim \frac{1}{2}(\text{HGN}(N, n_{10} - 1, n_{10} + n_{20}) + \text{HGN}(N, n_{10} + 1, n_{10} + n_{20}))$$

on a

$$p_{inc} = \frac{1}{2}(\Pr(\text{HGN}(N, n_{10} - 1, n_{10} + n_{20}) \geq n_{11}) + \Pr(\text{HGN}(N, n_{10} + 1, n_{10} + n_{20}) \geq n_{11})).$$

$$p_{exc} = \frac{1}{2}(\Pr(\text{HGN}(N, n_{10} - 1, n_{10} + n_{20}) > n_{11}) + \Pr(\text{HGN}(N, n_{10} + 1, n_{10} + n_{20}) > n_{11})).$$

d'où les seuils "incluant" et "excluant" sont obtenus à partir de la moyenne des seuils des deux cas précédents : $n_{10} = n_{20} + 1$ et $n_{20} = n_{10} + 1$

6.3 Probabilités prédictives et nombre de sujets nécessaire

Il s'agit d'abord de calculer la probabilité prédictive relative à une conclusion pour un effectif donné. Réciproquement pour une probabilité prédictive relative à une conclusion souhaitée, on cherche le nombre de sujets nécessaire à l'obtention d'une telle conclusion.

Les probabilités prédictives peuvent également être utilisées pour des analyses intermédiaires. Si par exemple on veut montrer la supériorité d'un traitement, il est essentiel de pouvoir interrompre l'essai le plus rapidement possible, soit parce que l'on dispose déjà d'une évidence suffisante pour la conclusion voulue, soit surtout parce que l'on constate au contraire que le traitement est inefficace. On procède pour cela à des analyses intermédiaires, pour lesquelles une approche bayésienne prédictive a été proposée (voir pour la comparaison de deux proportions : Lecoutre, Derzko et Grouin, 1995). Le principe est de simuler les données futures de l'essai. La probabilité prédictive d'obtenir la conclusion souhaitée est un élément important à prendre en compte dans la décision. Une probabilité très élevée ou très faible est un argument en faveur de l'interruption de l'essai. En outre si on décide de poursuivre l'essai elle fournit un outil pour réévaluer le nombre de sujets supplémentaires nécessaire.

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

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

6.3.1 Lois prédictives

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

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

avec

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

où pour $t = 1, 2$

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

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

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

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

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

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

Donc, la densité prédictive est obtenue par

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

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

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

où

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

6.3.2 Densités marginales prédictives

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

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

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

où

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

et $J_t = \left[1_{[0, N-1]}(n_{t1}), ES\left(\frac{N-n_{t1}}{2}\right) \right]$, où $ES(N)$ est le plus petit entier supérieur ou égal à N .

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

$$p(n_{t0}/E) = \int_0^1 \int_0^1 p(n_{t0}/\varphi_t, \varphi_{t'}, E) p(\varphi_t, \varphi_{t'}/E) d(\varphi_t) d(\varphi_{t'})$$

Nous savons d'après ce qui précède que

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

d'où

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

6.3.3 Nombre de sujets supplémentaires nécessaire

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

Conditionnellement à E , nous avons

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

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

dont les densités sont données par :

$$\begin{aligned}
P(\varphi_1/E) &= \frac{\Gamma(\nu_{11} + n_{11} + \nu_{10} + n_{10})}{\Gamma(\nu_{11} + n_{11})\Gamma(\nu_{10} + n_{10})} \varphi_1^{\nu_{11}+n_{11}-1} (1 - \varphi_1)^{\nu_{10}+n_{10}-1} \\
P(\varphi_2/E) &= \frac{\Gamma(\nu_{21} + n_{21} + \nu_{20} + n_{20})}{\Gamma(\nu_{21} + n_{21})\Gamma(\nu_{20} + n_{20})} \varphi_2^{\nu_{21}+n_{21}-1} (1 - \varphi_2)^{\nu_{20}+n_{20}-1}
\end{aligned}$$

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

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

Résolution par simulation

Des simulations permettent, pour une probabilité prédictive relative à une conclusion souhaitée, de chercher le nombre de sujets nécessaire à l'obtention d'une conclusion donnée. Supposons par exemple que nous voulions que la probabilité *a posteriori* que $\varphi_1 - \varphi_2$ soit plus grande que c soit au moins γ .

On utilise l'algorithme de simulation suivant :

Algorithme

1. Choisir une valeur initiale N de l'échantillon.
2. Tirer un échantillon de taille N de loi $\varphi_1 - \varphi_2/E$.
3. Puis déterminer $\Pr(\delta > c/E)$.
4. Calculer $\Pr(\delta > c/E) = \gamma$.

Ensuite répéter 2 – 4 pour des valeurs de N convenablement choisies de manière à déterminer le plus petit N tel que $Pr(\delta > c/E) = \gamma$.

Cette technique est aussi applicable pour une analyse intermédiaire, cependant, l'inférence prédictive portant alors sur l'ensemble des données, celles disponibles ainsi que les données futures.

6.4 Exemple numérique

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

	succès	échecs
t_1	$n_{11} = 68$	$n_{10} = 20$
t_2	$n_{21} = 41$	$n_{20} = 21$

On choisit ici une distribution *a priori* non informative. Nous avons retenu ici pour simplifier les calculs les lois de Jeffreys pour deux groupes indépendants soit des lois $B\grave{e}ta(1/2, 1/2)$ indépendantes pour φ_1 et φ_2 . Si cela conduit à utiliser les méthodes développées précédemment pour

des lois *a priori* conjuguées, les lois *a posteriori* sont des *Bêta* indépendantes :

$$\varphi_1|Données \sim Bêta(75.5, 20.5) \quad \text{et} \quad \varphi_2|Données \sim Bêta(35.5, 21.5)$$

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

Nous obtenons la probabilité conjointe :

$$\Pr(\varphi_1 > 0.876 \quad \text{et} \quad \varphi_2 < 0.800|Données) = 0.95$$

Ainsi nous trouvons les intervalles de crédibilité à 95% (à queues égales)

$$\begin{aligned} \varphi_1 - \varphi_2 &: [0.013, 0.312] \\ \frac{\varphi_1}{\varphi_2} &: [1.02, 1.62] \\ \frac{\varphi_1(1 - \varphi_2)}{\varphi_2(1 - \varphi_1)} &: [1.07, 4.64] \end{aligned}$$

Plus particulièrement l'analyse montre la supériorité du traitement t_1 :

$$\begin{aligned} \Pr(\varphi_1 - \varphi_2 > 0.065|Données) &= 0.90 \\ \Pr\left(\frac{\varphi_1}{\varphi_2} > 1.052|Données\right) &= 0.95 \end{aligned}$$

L'analyse bayésienne apporte des solutions complètes au problème de comparaison de deux traitements. En ce qui concerne les technique prédictives la prédiction est bien entendu d'autant meilleure que les informations accumulées avant l'étape de prédiction sont nombreuses et précises.

6.5 Modèle “Tout ou Rien”, le cas de K traitements

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

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

Le premier sujet reçoit l'un des traitements avec probabilités égales. Ensuite, si le sujet $k - 1$ a reçu le traitement t et si c'est un “succès”, le sujet suivant k reçoit le même traitement ; si au contraire le résultat est un “échec”, le sujet k reçoit le traitement t^j avec la probabilité $(1 - \varphi_t)q_t^j$,

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

La règle présuppose que le résultat du sujet $k - 1$ est connu quand le sujet k est inclus, mais elle peut être étendue sans difficulté pour tenir compte du cas où la réponse est différée (voir Chapitre 7).

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

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

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

Remarque : Si on applique la règle de Bai et al (2002) : $q_t^j = \frac{\varphi_j}{\sum_{k=1}^K \varphi_k - \varphi_t}$, qui dépend de φ_t , il n'est pas possible d'obtenir une formule explicite de la vraisemblance, mais ce cas n'a évidemment guère d'intérêt en pratique.

Le choix de la loi *a priori*

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

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

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

Lois *a posteriori*

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

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

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

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

Comme les paramètres $(\varphi_i)_i$, $i = 1, \dots, K$, sont indépendants, en intégrant la loi *a posteriori* conjointe par rapport à φ_i , $i = 2, \dots, K$, on a la loi *a posteriori* marginale de φ_1 :

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

On reconnaît le noyau de la densité *Bêta* :

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

De la même façon nous trouverons la loi marginale φ_i , en intégrant par rapport aux autres φ_j :

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

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

Chapitre 7

Simulations

7.1 Simulations pour deux traitements

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

Même si nous prenons pour simplifier la loi de Jeffreys ($\nu_{11} = \nu_{10} = \nu_{21} = \nu_{20} = 1/2$), les intervalles de crédibilité obtenus ont de très bonnes propriétés de couverture fréquentiste. Pour illustrer ceci, nous avons simulé 10^5 échantillons de taille $N = 50$, pour différentes valeurs des paramètres. Nous avons considéré les intervalles de crédibilité pour la différence $\varphi_1 - \varphi_2$, le rapport $\frac{\varphi_1}{\varphi_2}$ et l'odds ratio $\varphi = \frac{\varphi_1}{1-\varphi_1} \frac{1-\varphi_2}{\varphi_2}$. Les proportions d'échantillons pour lesquels respectivement les limites inférieures à 95% et les limites supérieures à 95% sont respectivement plus grandes et plus petites que la valeur du paramètre sont données dans les tableaux 7.1 à 7.9.

Propriétés de couverture des intervalles : probabilités fréquentistes (en pourcentages) d'une erreur pour les limites inférieure et supérieure à 95%

Les tableaux 6.1 à 6.9 comparent les taux de couvertures des intervalles de crédibilité bayésiens et des intervalles fréquentistes (Wei et al.). L'intervalle conditionnel est obtenu en inversant le test

défini par le seuil moyen.

Simulations des taux de couvertures des intervalles avec $N = 50$ avec des réponses immédiates

		Bayésien		Wei <i>et al</i>		
φ_1	φ_2	Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure	
0.80	0.80	5.76	5.76	4.15	4.15	
0.60	0.60	5.36	5.36	5.49	5.49	
0.50	0.50	5.17	5.17	5.91	5.91	
0.80	0.70	5.82	5.17	4.86	4.94	
0.70	0.60	5.66	4.88	5.29	5.62	
0.60	0.50	5.42	5.08	5.30	5.97	
$\varphi_1 - \varphi_2$	0.80	0.60	5.62	5.44	5.25	6.22
	0.70	0.50	5.79	5.00	5.39	6.80
	0.60	0.40	5.75	4.80	5.64	6.90
0.80	0.50	5.59	5.19	4.95	7.82	
0.70	0.40	5.71	5.04	4.52	7.61	
0.60	0.30	5.15	4.58	4.38	7.22	
0.80	0.40	5.77	5.51	4.91	8.04	
0.70	0.30	6.00	5.33	4.27	7.92	
0.60	0.20	6.32	4.22	3.99	8.26	

TABLE 7.1 – Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien et de l'intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. : Pourcentages d'erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 50$, simulation de 100 000 échantillons)

		Bayésien		Conditionnel		
φ_1	φ_2	Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure	
0.80	0.80	5.76	5.76	5.15	5.15	
0.60	0.60	5.36	5.36	4.79	4.79	
0.50	0.50	5.17	5.17	4.82	4.82	
0.80	0.70	5.89	5.43	4.92	5.08	
0.70	0.60	5.37	4.92	5.00	4.54	
0.60	0.50	5.39	5.09	4.97	5.05	
φ_1/φ_2	0.80	0.60	5.44	5.58	5.22	5.02
	0.70	0.50	5.67	5.10	4.77	4.22
	0.60	0.40	5.37	5.12	4.79	5.58
	0.80	0.50	5.63	5.40	4.56	5.05
	0.70	0.40	5.34	5.70	5.03	5.70
	0.60	0.30	5.45	4.05	4.75	4.03
	0.80	0.40	5.01	5.59	5.21	4.41
	0.70	0.30	5.44	6.48	4.22	5.29
	0.60	0.20	5.65	4.46	4.58	4.46

TABLE 7.2 – Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien et de l'intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. : Pourcentages d'erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 50$, simulation de 100 000 échantillons)

		Bayésien	
		Inférieure	Supérieure
	0.80 0.80	5.76	5.76
	0.60 0.60	5.36	5.36
	0.50 0.50	5.17	5.17
	0.80 0.70	5.21	5.50
	0.70 0.60	5.17	5.74
	0.60 0.50	5.01	5.58
$\frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$	0.80 0.60	4.96	6.19
	0.70 0.50	5.15	5.54
	0.60 0.40	5.49	5.53
	0.80 0.50	4.81	6.61
	0.70 0.40	5.10	5.98
	0.60 0.30	4.69	5.69
	0.80 0.40	4.69	7.21
	0.70 0.30	4.69	6.74
	0.60 0.20	4.83	5.13

TABLE 7.3 – Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien et de l'intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. : Pourcentages d'erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 50$, simulation de 100 000 échantillons)

Simulations des taux de couvertures des intervalles : $N = 100$ avec des réponses immédiates

Nous ne donnons que les cas les moins favorables à la solution bayésienne avec $N = 50$.

		Bayésien		Wei <i>et al</i>	
φ_1	φ_2	Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure
0.80	0.80	5.52	5.52	4.48	4.48
$\varphi_1 - \varphi_2$	0.80 0.70	5.19	4.92	4.86	4.65
	0.70 0.50	5.36	4.98	4.94	5.59
	0.70 0.40	5.52	4.73	4.64	6.34
	0.70 0.30	5.81	4.84	4.31	6.86

TABLE 7.4 – Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien et de l'intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. : Pourcentages d'erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 100$, simulation de 100 000 échantillons)

		Bayésien		Conditionnel	
φ_1	φ_2	Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure
0.80	0.80	5.52	5.52	4.89	4.89
φ_1/φ_2	0.80 0.70	5.18	5.02	4.86	4.65
	0.70 0.50	5.25	4.98	5.04	5.01
	0.70 0.40	5.12	5.00	4.86	4.28
	0.70 0.30	5.01	5.11	4.60	4.64

TABLE 7.5 – Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien et de l'intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. : Pourcentages d'erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 100$, simulation de 100 000 échantillons)

		Bayésien		
		Inférieure	Supérieure	
	0.80	0.80	5.40	5.40
$\frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$	0.70	0.60	4.99	5.63
	0.80	0.60	4.87	5.73
	0.80	0.50	4.74	5.40
	0.80	0.40	4.49	5.74

TABLE 7.6 – Taux de couverture de l’intervalle des crédibilité bayésien et de l’intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. : Pourcentages d’erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 100$, simulation de 100 000 échantillons)

Simulations des taux de couvertures des intervalles : $N = 50$ avec réponses différées

En cas de réponse différée, on attribue le traitement le plus récent de la liste. Si la liste est vide, le traitement est choisi aléatoirement (voir le modèle “liste”). Nous utilisons les mêmes procédures inférentielles que dans le cas de réponses immédiates. Cela est justifié dans le cadre bayésien, puisque la vraisemblance est la même. Cela pourrait être plus discutable dans le cadre fréquentiste puisque la distribution d’échantillonnage est différente

Les temps d’arrivée des réponses sont donnés par une loi de Poisson de paramètre 1.

Nous avons simulé 100 000 échantillons.

			Bayésien		Wei <i>et al</i>		
φ_1	φ_2	Attributions aléatoires	Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure	
	0.80	0.80	22.49%	5.65	5.70	4.74	4.79
	0.70	0.70	20.21%	5.57	5.57	4.86	5.10
	0.60	0.60	18.57%	5.27	5.28	5.40	5.42
	0.80	0.70	21.58%	5.57	5.35	5.04	5.01
	0.70	0.60	19.48%	5.50	5.16	5.18	5.63
	0.60	0.50	17.93%	5.27	5.02	5.16	5.89
$\varphi_1 - \varphi_2$	0.80	0.60	21.04%	5.89	5.04	5.34	6.06
	0.70	0.50	19.06%	5.81	4.86	5.25	6.75
	0.60	0.40	17.55%	5.74	4.82	5.57	6.82
	0.80	0.50	20.89%	5.35	5.36	4.63	7.27
	0.70	0.40	18.83%	6.03	4.62	4.26	7.73
	0.60	0.30	17.37%	5.79	4.47	4.56	7.21
	0.80	0.40	20.76%	5.63	4.80	4.63	8.54
	0.70	0.30	18.75%	5.86	4.78	4.29	8.30
	0.60	0.20	17.42%	6.25	4.22	4.06	8.28

TABLE 7.7 – Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien et de l'intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. dans le cas de réponses différées : Pourcentages d'erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 50$, simulation de 100 000 échantillons)

			Bayésien		Conditionnel		
φ_1	φ_2	Attributions aléatoires	Inférieure	Supérieure	Inférieure	Supérieure	
0.80	0.80	22.51%	5.68	5.74	4.77	5.03	
0.70	0.70	20.21%	5.66	5.58	5.02	4.88	
0.60	0.60	18.51%	5.35	5.36	4.75	4.80	
0.80	0.70	21.57%	5.97	4.96	5.21	4.82	
0.70	0.60	19.49%	5.25	5.27	4.90	4.81	
0.60	0.50	17.98%	5.19	4.94	4.79	4.91	
φ_1/φ_2	0.80	0.60	21.12%	5.58	5.24	5.23	4.99
	0.70	0.50	19.09%	5.36	5.16	4.75	4.48
	0.60	0.40	17.54%	5.08	4.64	4.57	5.02
	0.80	0.50	20.85%	5.57	4.92	4.95	4.67
	0.70	0.40	18.83%	5.28	5.38	4.94	5.24
	0.60	0.30	17.98%	5.38	4.56	4.83	4.41
	0.80	0.40	20.82%	5.22	4.28	5.34	4.30
	0.70	0.30	18.75%	5.31	6.06	4.53	5.63
	0.60	0.20	17.31%	5.41	3.94	4.58	3.88

TABLE 7.8 – Taux de couverture de l'intervalle des crédibilité bayésien et de l'intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. dans le cas de réponses différées : Pourcentages d'erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 50$, simulation de 100 000 échantillons)

		Attributions		Bayésien		
		φ_1	φ_2	aléatoires	Inférieure	Supérieure
		0.80	0.80	22.52%	5.70	5.45
		0.70	0.70	20.19%	5.27	5.66
		0.60	0.60	18.49%	5.39	5.56
		0.80	0.70	21.52%	5.21	5.77
		0.70	0.60	19.43%	4.98	5.71
		0.60	0.50	17.96%	5.26	5.53
$\frac{\varphi_1(1-\varphi_2)}{\varphi_2(1-\varphi_1)}$		0.80	0.60	21.10%	4.76	5.80
		0.70	0.50	19.05%	5.13	5.89
		0.60	0.40	17.56%	5.66	5.91
		0.80	0.50	20.84%	4.67	6.55
		0.70	0.40	18.86%	4.64	5.83
		0.60	0.30	17.38%	4.45	5.87
		0.80	0.40	20.78%	4.54	6.38
		0.70	0.30	18.76%	4.72	6.16
		0.60	0.20	17.35%	4.96	5.63

TABLE 7.9 – Taux de couverture de l’intervalle des crédibilité bayésien et de l’intervalle de confiance fréquentiste de Wei et al. dans le cas de réponses différées : Pourcentages d’erreurs pour les limites inférieure et supérieure à 95% ($N = 100$, simulation de 100 000 échantillons)

Au vu des résultats des tableaux, on remarque que les propriétés fréquentistes de couverture des intervalles bayésiens sont très bonnes, ce qui justifie l’utilisation de la loi $B\grave{e}ta(.5, .5)$. On pourrait encore espérer améliorer ces propriétés par l’utilisation de la loi *a priori* de Jeffreys, mais d’une part le gain espéré serait de toute façon faible (voir le tableau 7.4 avec $N=100$), et surtout comme le cas le plus courant est celui de réponses différées, il faudrait dans chaque cas un *a priori* particulier dépendant du processus inconnu de ces réponses.

L’intervalle conditionnel a également de très bonnes propriétés de couverture. Ceci n’est pas surprenant, en raison du lien entre le test conditionnel et la solution bayésienne.

7.2 Exemple de simulation avec 4 traitements

Nous simulons 100 000 échantillons de taille 100 et 200 avec 4 traitements en utilisant le modèle linéaire constant avec $a = 0$, en supposant également que les réponses sont toujours disponibles, ceci pour 10 quadruplets de probabilités de succès $(\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4)$ générés aléatoirement. Pour chaque échantillon une région de crédibilité 95% conjointe pour $(\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4)$ a été calculée pour des distributions *a priori* Bêta de paramètres 1/2 et 1/2 indépendantes. Cette région est obtenue en prenant pour chaque φ_t un intervalle de probabilité $0.95^{1/4}$, ce qui assure en raison de l'indépendance des distributions *a posteriori* une probabilité conjointe égale à 0.95. Les taux d'erreur - la région ne contient pas le quadruplet $(\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3, \varphi_4)$ - sont donnés dans le tableau 7.10

φ_1	φ_2	φ_3	φ_4	$N = 100$	$N = 200$
0.010	0.077	0.095	0.877	0.021	0.022
0.023	0.568	0.601	0.955	0.029	0.046
0.031	0.626	0.719	0.774	0.050	0.044
0.045	0.051	0.077	0.353	0.022	0.022
0.087	0.425	0.448	0.847	0.036	0.051
0.133	0.228	0.764	0.828	0.033	0.054
0.140	0.337	0.589	0.837	0.037	0.044
0.163	0.642	0.644	0.838	0.051	0.049
0.262	0.273	0.291	0.468	0.054	0.064
0.541	0.708	0.909	0.975	0.030	0.043

TABLE 7.10 – Taux d'erreur à 95% (simulation de 10^5 échantillons)

Ces résultats montrent que les propriétés fréquentistes de couverture des intervalles bayésiens sont très bonnes.

7.3 Exemples de simulations avec 4 traitements : comparaison des modèles

Pour l'ensemble des 10 quadruplets de probabilités de succès considérés précédemment, 10 000 échantillons ont été générés aléatoirement, avec des effectifs $N = 100$ et $N = 200$, ceci pour quatre

groupes indépendants, et pour les modèles DTLG (rappelons que les taux ne sont pas modifiés par les réponses différées) et linéaire constant ($a = 0$). Pour ces deux modèles, nous avons considéré des réponses immédiates et des réponses différées. Pour ces dernières, nous avons utilisé, comme dans les cas précédents le modèle exponentiel d'inclusion (de paramètre λ) et de délai de réponses (de paramètres λ_t). Nous avons pris $\lambda = \lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = \lambda_4 = 1$.

Les méthodes bayésiennes sont applicables aussi aux autres modèles sans difficulté.

Utilisant l'indépendance des distributions marginales *a posteriori*, nous avons calculé pour chaque échantillon une région de crédibilité 95% simultanée pour les quatre paramètres φ_t . Le tableau 3.11 donne les proportions d'échantillons pour lesquels les paramètres ne sont pas inclus dans cette région (taux d'erreur fréquentiste) pour les modèles :

- Modèle binomial usuel avec quatre groupes indépendants (GI) d'effectifs $N/4$,
- *Drop-The-Loser* généralisé (DTLG) avec $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/7$ ($n_0 = 7$),
- Linéaire constant (Cst ($a = 0$)) avec $a = 0$, $b = 1$.

Région de crédibilité 95% simultanée pour les φ_t : Taux d'erreur

φ_1 φ_2 φ_3 φ_4	$N = 100$				$N = 200$			
	GI	DTLG	cst($a = 0$)		GI	DTLG	cst($a = 0$)	
			imm.	diff.			imm.	diff.
.010 .077 .095 .877	.027	.029	.028	.027	.066	.033	.029	.031
.023 .568 .601 .955	.034	.059	.037	.035	.040	.056	.043	.040
.031 .626 .719 .774	.049	.049	.060	.049	.037	.049	.053	.062
.045 .051 .077 .353	.041	.029	.031	.041	.043	.029	.029	.030
.087 .425 .448 .847	.056	.051	.031	.058	.058	.051	.048	.040
.133 .228 .764 .828	.053	.039	.041	.055	.044	.037	.038	.038
.140 .337 .589 .837	.065	.041	.043	.064	.047	.052	.043	.047
.163 .642 .644 .838	.055	.047	.051	.046	.054	.047	.053	.059
.262 .273 .291 .468	.051	.061	.038	.051	.046	.061	.066	.057
.541 .708 .909 .975	.039	.061	.036	.038	.054	.061	.049	.055

TABLE 7.11 – Taux d'erreur fréquentiste pour le modèle linéaire constant ($a = 0$), le modèle DTLG et le groupe indépendant avec réponses immédiates et différées (Simulation de 10 000 échantillons)

Les propriétés fréquentistes de couverture des intervalles bayésiens sont très bonnes.

Remarque : Les valeurs obtenues dans ce tableau 7.11 sont différentes de celles obtenues dans le tableau 7.10, ceci s'explique par la différence de la taille de l'échantillon à simuler (10.000 échantillons au lieu 100.000 échantillons).

Pour chaque échantillon, nous avons effectué une inférence bayésienne avec les distributions marginales *a priori* indépendantes $\varphi_t \sim \text{Bêta}(1/2, 1/2)$. le tableau 3.12 donne les proportions d'échantillons pour lesquels les estimateurs de succès sont classés correctement, c'est-à-dire dans le même ordre que les taux de succès φ_t , pour les modèles :

- Modèle binomial usuel avec quatre groupes indépendants (GI) d'effectifs $N/4$,
- *Drop-The-Loser* généralisé (DTLG) avec $C = 2$ et $\vartheta_0 = 1/7$ ($n_0 = 7$),
- Linéaire constant (Cst ($a = 0$)) avec $a = 0$, $b = 1$.

Classement correct des estimateurs de succès bayésiens

φ_1 φ_2 φ_3 φ_4	$N = 100$				$N = 200$			
	GI	DTLG	cst($a = 0$)		GI	DTLG	cst($a = 0$)	
			imm.	diff.			imm.	diff.
.010 .077 .095 .877	.315	.176	.194	.342	.494	.259	.279	.437
.023 .568 .601 .955	.537	.534	.407	.534	.593	.570	.510	.591
.031 .626 .719 .774	.370	.629	.471	.373	.527	.629	.626	.614
.045 .051 .077 .353	.125	.273	.228	.124	.212	.273	.281	.289
.087 .425 .448 .847	.506	.552	.450	.506	.553	.552	.527	.507
.133 .228 .764 .828	.495	.484	.459	.491	.651	.598	.568	.568
.140 .337 .589 .837	.857	.744	.660	.858	.979	.871	.817	.790
.163 .642 .644 .838	.384	.503	.439	.384	.452	.503	.497	.479
.262 .273 .291 .468	.111	.216	.171	.109	.171	.216	.216	.196
.541 .708 .909 .975	.610	.751	.371	.610	.843	.751	.575	.633

TABLE 7.12 – Proportions d'échantillons pour lesquels les estimateurs de succès sont classés correctement pour le modèle linéaire constant ($a = 0$), le modèle DTLG et le groupe indépendant avec réponses immédiates et différées (Simulation de 10 000 échantillons)

le tableau 3.13 donne les proportions d'échantillons pour lesquels le taux de succès observé est obtenu pour φ_4 .

Taux de succès observé le plus élevé obtenu pour φ_4

φ_1 φ_2 φ_3 φ_4	$N = 100$				$N = 200$			
	GI	DTLG	cst($a = 0$)		GI	DTLG	cst($a = 0$)	
	imm.		diff.		imm.		diff.	
.010 .077 .095 .877	1	1	1	1	1	1	1	1
.023 .568 .601 .955	1	1	1	1	1	1	1	1
.031 .626 .719 .774	.694	.766	.678	.694	.761	.766	.769	.765
.045 .051 .077 .353	.996	1	.996	.996	1	1	1	.999
.087 .425 .448 .847	.999	1	1	.999	1	1	1	1
.133 .228 .764 .828	.773	.765	.773	.770	.820	.852	.856	.856
.140 .337 .589 .837	.985	.993	.994	.985	.998	1	1	1
.163 .642 .644 .838	.931	.992	.949	.933	.983	.992	.993	.991
.262 .273 .291 .468	.867	.957	.856	.864	.955	.957	.959	.947
.541 .708 .909 .975	.919	.970	.907	.918	.958	.970	.973	.969

TABLE 7.13 – Proportions d'échantillons pour lesquels le taux de succès observé est obtenu pour φ_4 pour le modèle linéaire constant ($a = 0$), le modèle DTLG et le groupe indépendant avec réponses immédiates et différées (Simulation de 10 000 échantillons)

7.4 Conclusion

Les tableaux ainsi obtenus par simulation peuvent servir de base pour la planification d'un essai. Dans une perspective inférentielle de comparaison de traitements, il apparaît raisonnable de limiter l'usage de ces plans au cas de 3 ou 4 traitements. Les simulations montrent que les meilleurs des modèles envisagés sont dans ce cas performants. Ces simulations peuvent servir à choisir, pour un essai donné, le modèle dynamique d'attribution des traitements le mieux approprié. On peut estimer le nombre de sujets à recruter en considérant plusieurs valeur de N .

Conclusion

Nous rappelons la démarche de cette thèse. Elle a traité le problème de l'allocation des traitements lorsque l'arrivée des sujets est séquentielle et le critère de réponse est binaire. Nous avons étudié l'utilisation d'un plan adaptatif séquentiel prenant en compte les réponses disponibles comme une solution alternative à la randomisation équilibrée classique. Ces plans sont explicitement intéressants puisqu'ils permettent, pour des raisons éthiques, d'exposer le moins de sujets possible aux traitements les moins efficaces. De tels plans d'expériences séquentiels ont été étudiés il y a une trentaine d'années pour des essais cliniques avec deux traitements. Nous avons notamment proposé les règles "*Play-The-Winner*" (Zelen, 1969) et "*Play-The-Winner randomisée*" (Wei et Durham, 1978), récemment, plusieurs auteurs se sont intéressés à leur extension au cas de plusieurs traitements avec des réponses immédiates ou différées. Des plans très généraux ont été proposés comme une généralisation, dans le cadre des modèles d'urne de Freedman, de la règle "*Play-The-Winner randomisée*" ou d'une version modifiée de cette règle. D'autres règles ont également été envisagées en particulier la règle "*Drop-The-Loser*". Ce sont surtout les propriétés asymptotiques de ces plans qui ont été étudiées. Mais la rapidité de convergence du processus n'a pas fait l'objet d'études formelles, la comparaison des différents plans n'étant faite qu'à partir de simulations numériques. Ces plans sont présentés comme globalement performants. Cependant, les exemples considérés par les auteurs pour montrer la supériorité de leurs plans correspondent souvent à des situations peu réalistes dans la pratique : par exemple dans le cas de deux traitements ils considèrent des probabilités du succès $\varphi_1 = \varphi_2 = 0.5$, un cas particulier où les différents modèles sont optimaux. Surtout, nous avons constaté que les taux d'attribution des traitements pouvaient converger très lentement vers leurs limites théoriques asymptotiques et rester éloignés de ces limites même avec un échantillon de grande taille.

Nous avons d'abord étudié la modélisation de ces plans séquentiels, leurs avantages et propriétés en comparant les processus d'adaptation. Dans la même partie, nous avons développé une généralisation de la règle "*Play-The-Winner*" d'origine. Nous avons pu montrer à travers des résultats théoriques et numériques, concernant des statistiques utiles pour la prise de décision, que

cette généralisation conduit à des plans plus performants que tous les plans qui ont été récemment développés. Nous avons développé des méthodes d'inférence pour l'analyse des données associée aux différents plans considérés. Dans le cas de deux traitements, et pour la règle *Play-The-Winner*, nous avons explicité les distributions d'échantillonnage et leurs moments factoriels. Nous avons dérivé dans ce cas des procédures d'inférence fréquentistes (tests et intervalles de confiance conditionnels notamment) et bayésiennes qui sont facilement utilisables dans la pratique. Dans le cadre bayésien, nous avons pu explicité les distributions *a posteriori*, les distributions prédictives et les intervalles de crédibilité des paramètres d'intérêt pour une classe de lois *a priori* convenablement choisie. Nous avons mis en évidence le lien entre les tests conditionnels et les procédures bayésiennes. Toutes ces méthodes bayésiennes peuvent être généralisées pour traiter des plans plus complexes : plusieurs traitements et/ou prise en compte de réponses différées. Nous avons illustré l'approche bayésienne par des exemples numériques. Nous avons montré à partir de simulation que les procédures bayésiennes "non informatives" ont des propriétés fréquentistes très remarquables.

Dans cette thèse nous avons essentiellement considéré une perspective inférentielle des comparaisons d'efficacité des traitements. Un prolongement envisagé de ce travail dans une autre perspective, plus décisionnelle, est la recherche de la dose optimale. Plusieurs méthodes adaptatives ont été proposées pour la détermination de la dose optimale, notamment la méthode de ré-évaluation continue (O'Quigley et al., 1990), dont le principe est d'utiliser un modèle mathématique simple décrivant la relation dose-réponse (logistique, puissance,...). La règle d'attribution des doses adaptatives conduit à attribuer à chaque sujet la dose dont la probabilité estimée est la plus proche de la cible. Dans cet esprit, les méthodes bayésiennes que nous avons proposées dans le cadre de la règle "*Play-The-Winner*" peuvent être généralisées en introduisant un modèle hiérarchique, on peut supposer que le paramètre φ_t est liée à la dose t selon un modèle, par exemple logistique $\theta_t = \log\left(\frac{\varphi_t}{1-\varphi_t}\right)$, et introduire une règle de décision prenant en compte ce modèle.

Bibliographie

- [1] Andersen, J., Faries, D., Tamura, R. (1994) A Randomized play-the-winner design for multi-arm clinicals trials, *Communications in statistics, Part A-Theory and Methods*, **20**, 309-323.
- [2] Athreya, K.B, Karlin, S. (1968) Embedding of urn schemes into continuous time branching processes and related limit theorems, *Annals of Mathematical Statistics*, **39**, 1801-1817.
- [3] Athreya, K.B, Karlin, S. (1967) Limit theorems for the split times of branching processes, *Journal of Mathematics and Mechanics*, **17**, 257-277.
- [4] Bai, Z.D, Hu, F. (1999) Asymptotic theorems for urn models with nonhomogeneous generating matrix, *Stochastic Processes and their Applications*, **80**, 87-101.
- [5] Bai, Z.D, Hu, F. (2005) Asymptotics in randomized urn models, *The Annals of Applied Probability*, **15**, 914-940.
- [6] Bai, Z.D, Hu, F., Rosenberger, W.F. (2002) Asymptotic properties of adaptive designs for clinical trials with delayed response, *The Annals of Statistics*, **30**, 122-139.
- [7] Bai, Z.D, Hu, F., Shen, L. (2002) An adaptive design for multi-arm clinical trials, *Journal of Multivariate Analysis*, **81**, 1-18.
- [8] Bather, J.A. (1985) On the allocation of treatments in sequential medical trials, *International Statistical Review*, **53**, 1-13.
- [9] Berger, G.O. (1985) *Statistical Decision Theory and Bayesian Analysis*, New York : Springer Verlag.
- [10] Berry, D. A., (2006) A Bayesian decision-theoretic dose-finding trial, *Statistical Science*, **3**, 197-207.
- [11] Bortot, P., Giovagnoli, A. (2005) Up-and-down experiments of first and second order, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **134**, 236-253.
- [12] Chevret, S. [Editor] (2006) *Statistical Methods for Dose-Finding Experiments*, New York : John Wiley & Sons.

- [13] Coad, D.S., Rosenberger, W.F (1999) A comparison of the randomized play-the-winner rule and the triangular test for clinical trials with binary responses, *Statistics in medicine*, **18**, 761-769.
- [14] Dixon, W.J., Mood, A.M. (1948) A method for obtaining and analyzing sensitivity data, *Journal of the American Statistical Association*, **43**, 109-126.
- [15] Dixon, W. J. (1965) The up-and-down method for small samples, *Journal of the American Statistical Association*, **60**, 967-978.
- [16] Durham, S.D., Flournoy, N., Rosenberger, W. (1997) A random walk rule for phase I clinical trials, *Biometrics*, **53**, 545-760.
- [17] Eisele, J. (1994) The doubly adaptive biased coin design for sequential clinical trials. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **38**, 249-262.
- [18] Faries, D. (1994) Practical modifications of the continual reassessment method for phase I cancer clinical trials, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **4**, 147-164.
- [19] Freedman, D. (1965) Bernard Friedman's urn, *Annals of Mathematical Statistics*, **36**, 956-970.
- [20] Gasparini, M., Eisele, J. (2000) A curve-free method for phase I clinical trials, *Biometrics*, **56**, 609-615.
- [21] Goodman, S.N., Zahurak, M.L., Piantadosi, S. (1995) Some practical improvements in the continual reassessment method for phase I studies, *Statistics in Medicine*, **14**, 1149-1161.
- [22] Hardwick, J.P (1995) A modified bandit as an approach to ethical allocation in clinical trials, *Monograph Series*, **25**, 65-87
- [23] Hu, F., Rosenberger, W.F. (2003) Optimality, variability, power : Evaluating response adaptive randomization procedures for treatment comparisons. *Journal of the American Statistical Association*, **98**, 671-678.
- [24] Hu, F., Rosenberger, W.F. (2006) *The Theory of Response-Adaptive Randomization in Clinical Trials*. New York : Wiley.
- [25] Ivanova, A. (2003) A play-the-winner-type urn design with reduced variability, *Metrika*, **58**, 1-13.
- [26] Korn, E.L., Midthune D., Chen, T., Rubinstein, C.M., Christian, M.C. Somin, R.M. (1994) A comparison of two phase I trial designs, *Statistics in Medicine*, **13**, 1799-1806.
- [27] Lambertson, D., Pagès, G., Tarrès, P. (2004) When can the two-armed bandit algorithm be trusted? *The Annals of Applied Probability*, **14**, 1424-1454.
- [28] Lancaster, H.O. (1961) Significance tests in discrete distributions, *Journal of the American Statistical Association*. **56**, 223-234.

- [29] Lecoutre, B., Derzko, G., Grouin, J.M. (1995) Bayesian predictive approach for inference about proportions, *Statistics in Medecine*, **14**, 1057-1063.
- [30] Lecoutre, B., ELQasyr, K. (2008) Adaptative designs for multi-arm clinical trials : The play-the-winner rule revisited. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, **37**, 590-601.
- [31] Novick, M. R., Jackson, P. H. (1974) *Statistical Methods for Educational and Psychological Research*. NewYork : Mc Graw-Hill.
- [32] O’Quigley, J.(2002) Continual reassessment designs with early termination, *Biostatistics*, **3**, 87-99.
- [33] O’Quigley, J., Shen, L.Z. (1996) Continual reassessment method : A likelihood approach, *Biometrics*, **52**, 163-174.
- [34] O’Quigley, J., Chevret, S. (1991) Methods for dose finding studies in cancer clinical trials : A review and results of a Monte Carlo study, *Statistics in Medicine*, **10**, 1647-1664.
- [35] O’Quigley, J., Pepe, M., Fisher, L. (1990) Continual reassessment method : A practical design for phase I, *Biometrics*, **46**, 33-48.
- [36] Pham-Gia, T., Turkkan, N., Eng, P. (1993) Bayesian analysis of the difference of two proportions, *Communications in Statistics - Theory and Methods*, **2** (6), 1755 - 1771.
- [37] Robert, C. (1992) *L’analyse statistique bayésienne*, Paris : Economica.
- [38] Rosenberger, W.F (1993) Asymptotic inference with response-adaptive treatment allocation designs, *The Annals of Statistics*, **21**, 2098-2107.
- [39] Rosenberger, W.F (1999) Randomized play-the-winner clinical trials : Review and recommendation, *Controlled Clinical Trials*, **20**, 328-342.
- [40] Rosenberger, W.F, Lachin, J.M (1993) The use of response-adaptive designs in clinical trials, *Controlled Clinical Trials*, **14**, 471-484.
- [41] Rosenberger, W.F, Stallard, N., Ivanova, A.V., Harper, C.N, Ricks, M.L. (2001) Optimal adaptive designs for binary response trials. *Biometrics*, **57**, 909-913.
- [42] Rouillat S. (2003) Extension de la règle dite “play-the-winner” à des dispositifs adaptatifs à plus de 2 groupes avec réponse différée : Application à des études cliniques de phase II, ENSAI filière sciences de la vie, *rapport de fin d’étude*.
- [43] Shen L.Z., O’Quigley J. (1996) Consistency of continual reassessment method in dose finding studies, *Biometrika*, **83**, 395-406.
- [44] Steece, B. M. (1976) An exact distribution for the product of two independent beta distributed random variable. *Metron*, **34**.

- [45] Storer, B.E. (1989) Design and analysis of phase I clinical trials, *Biometrics*, **45**, 925-937.
- [46] Sun, R., Cheung, S. H., Zhang, L.-X. (2007). A generalized drop-the-loser rule for multitreatment clinical trials, *Journal of Statistical Planning and inference*, **137**, 2011-2023.
- [47] Tamura, R.N., Faries, D.E., Andersen, J.S., Heiligenstein, J.H. (1994) A case study of an adaptive clinical trial in the treatment of out-patients with depressive disorders, *Journal Of The American Statistical Association*, **89**, 768-776
- [48] Thompson, W.R. (1933) On the likelihood that one unknown probability exceeds another in view of the evidence of the two samples, *Biometrika*, **25**, 275-294
- [49] Wei, L.J. (1979) The generalized Pólya's urn design for sequential medical trials, *Annals of Statistics*, **7**, 291-296.
- [50] Wei, L.J., Durham, S. (1978) The randomized play-the-winner rule in medical trials, *Journal of the American Statistical Association*, **73**, 840-843
- [51] Wei, L.J, Smythe R.T, Lin D.Y., Park T.S (1990) Statistical inference with data-dependent treatment allocation rules, *Journal of the American Statistical Association*, **85**, 156-162.
- [52] Zelen, M. (1969) Play the winner rule and the controlled clinical trial, *Journal of the American Statistical Association*, **64**, 131-146.
- [53] Zhang, L.X., Chan, W.S., Cheug, S.H., Hu, F., (2007) Generalized drop-the-loser urn clinical trials with delayed response. *Statistica Sinica*, **17**, 387-409.

Résumé. Cette thèse est composée de deux parties.

La première partie porte sur l'étude de plans d'expérience séquentiels appliqués aux essais cliniques. Nous étudions la modélisation de ces plans. Nous développons une généralisation de la règle "*Play-The-Winner*". Des résultats théoriques et numériques montrent que cette généralisation conduit à des plans plus performants que les plans qui ont été récemment développés, dans le cadre des modèles d'urne de Freedman, et qui sont une généralisation de la règle "*Play-The-Winner randomisée*" ou d'une version modifiée de cette règle.

Dans la deuxième partie, nous développons des méthodes d'inférence pour analyser les données des différents plans séquentiels considérés. Dans le cas de deux traitements, et pour la règle "*play-the-winner*", nous explicitons les distributions d'échantillonnage et leurs moments factoriels. Nous en dérivons des procédures d'inférence fréquentistes (tests et intervalles de confiance conditionnels notamment) et bayésiennes non informatives. Dans le cadre bayésien, pour une classe de lois *a priori* convenablement choisie, sont dérivées explicitement les distributions *a posteriori* et les intervalles de crédibilité des paramètres d'intérêt, ainsi que les distributions prédictives. Le lien entre les tests conditionnels et les procédures bayésiennes est explicité. Les méthodes bayésiennes sont généralisées pour traiter des plans plus complexes (plusieurs traitements et/ou prise en compte de réponses différées). Des simulations montrent que les propriétés fréquentistes des procédures bayésiennes non informatives sont remarquables.

Mots clés : Plans séquentiels, Règle "*Play-The-Winner*", Modèles d'urne de Freedman, Méthodes Bayésiennes, Essais cliniques.

Abstract. Two distinct sections constitute this thesis.

The first part concerns the study of sequential experimental designs applied to clinical trials. We study the modelling of these designs. We develop a generalization of the "*play-the-winner*" rule. Theoretical and numerical results show that these designs perform better than the designs recently developed, in the framework of the Freedman's urn models, which are a generalization of the "*randomized play-the-winner*" rule or of a modified version of this rule.

In the second part, we develop inference methods for analysing the data from the considered sequential designs. In the case of two treatments, and for "*play-the-winner*" rule, we made explicit the sampling distributions and their factorial moments. We derive frequentist inference procedures (tests and conditional confidence intervals) and Bayesian methods for these designs. In the Bayesian framework, for a family of appropriate priors we found the posterior distributions and the credible intervals about the relevant parameters, and the predictive distributions. The link between conditional tests and Bayesian procedures is made explicit. The Bayesian methods are generalized to cover more complex plans (several treatments and delayed responses). Non informative Bayesian procedures are remarkable frequentist properties.

Keywords : Adaptive designs ; Play-The-Winner rule, Generalized Friedman's urn, Bayesian methods, Clinical trials.