



Faculté des Sciences Exactes et Informatique
Département de Mathématiques

N° d'ordre :

N° de séries :

Mémoire de fin d'étude

Présenté pour l'obtention du diplôme de

Master

Spécialité : Mathématiques.

Option : Probabilités et Statistique.

Thème

L'utilité de la puissance et la puissance prédictive bayésienne dans les essais cliniques

Présenté par :

- MAYACHE Ibtissem.

Devant le jury :

Président	: GHOUIL Djoweyda	M.A.A Université de Jijel
Encadreur	: DJERIDI Zohra	M.C.B Université de Jijel
Examineur	: GUIATNI Ahlam	M.A.B Université de Jijel

Promotion **2021/2022**

✱ Remerciements ✱

Allah merci de m'avoir donné l'énergie, la patience et le courage nécessaire à l'aboutissement de ce travail.

*Je tiens à remercier particulièrement, **Mme Djeridi Zohra**, pour la qualité de son encadrement, pour m'avoir guidé et encouragé, pour toutes les connaissances scientifiques et les conseils qu'elle m'a apporté, pour sa patience, son soutien constant et l'amabilité dont elle a fait preuve tout au long de ces mois.*

*Je tiens à remercier, **Mme Ghouil Djoweyda**, d'avoir acceptée la présidence du jury de mon travail, qu'elle trouve ici toutes mes expressions respectueuses.*

*Je remercie également, **Mlle Guiatni Ahlam**, de m'avoir fait l'honneur de faire partie des membres du jury et d'examiner ce travail. Je tiens à vous remercier.*

Je remercie mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi. Je remercie mes sœurs et mes frères, pour leurs encouragements.

Enfin, Je suis également reconnaissant à mes nombreux amis et collègues pour l'aide morale qu'ils m'ont accordé, merci à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Mayache Ibtissem

Table des matières

Notations	v
Table des figures	vi
Introduction Générale	vii
1 Utilité des tests d’hypothèses dans les essais cliniques	1
1.1 Essais cliniques	1
1.1.1 Différentes phases dans les essais cliniques	2
1.2 Principes généraux des tests d’hypothèses	3
1.2.1 Hypothèses	4
1.2.2 Taux d’erreur	6
1.2.3 P-value	8
1.2.4 Puissance	9
1.2.5 Taille d’effet et Taille d’échantillon	9
1.2.6 Tests séquentiels	13
1.3 Prédiction bayésienne	14
1.3.1 Loi a priori	14
1.3.2 Loi a posteriori	16
1.3.3 Loi prédictive	18

1.4	Principe des méthodes de monte-carlo	20
2	Différentes puissances dans les essais cliniques	22
2.1	Puissance classique	22
2.2	Cas des tests d'hypothèses non séquentiels	24
2.2.1	Puissance espérée	24
2.2.2	Puissance espérée conditionnelle	26
2.2.3	Choix de la distribution a priori	27
2.3	Cas des tests séquentiels	33
2.3.1	Puissance conditionnelle	33
2.3.2	Puissance prédictive	35
2.4	Puissance conditionnelle et puissance prédictive comme règle d'arrêt	37
3	L'impact de la loi a priori sur les différentes puissances	39
3.1	Résultats de simulations de la puissance espérée et espérée conditionnelle	39
3.2	Résultats de simulations de la puissance prédictive	42
3.3	Comparaison entre les puissances conditionnelle et prédictive	43
	Conclusion générale	45
	Résumé	46
	Abstract	47
	Annexe	48
	Annexe	49
	Bibliographie	60

Notations

$p - \text{valeur}$	La probabilité observer.
$p(\theta)$	La loi a priori.
$p(\theta x)$	La loi a posteriori.
$f(y x)$	La loi prédictive.
\propto	Proportionnelle à .
PE	La puissance espérée.
PEC	La puissance espérée conditionnelle.
$\Phi(.)$	La fonction de distribution cumulative normale standard.
\mathcal{N}	La loi normale.
\mathcal{U}	La loi uniforme.
$mmHg$	Le millimètre de mercure est une unité de mesure de la pression.
$mmol/L$	Millimole par litre, unité de mesure de quantité de matière du Système international
HR	hazard ratios.

Table des figures

1.1	La relation entre l'erreur de type I (α) et l'erreur de type II (β) [24].	7
2.1	Les courbes de puissances classiques pour $\theta_A = (0.423, 0.56, 1)$, et les courbes de la PE et PEC en supposant que $\theta \sim \mathcal{N}(0.56, 0.34)$	29
2.2	La distribution a priori uniforme $\mathcal{U}(-0.06, 1.18)$	31
2.3	La courbe de la puissance classique, PE et PEC en partant du principe que $\theta \sim \mathcal{U}(-0.06, 1.18)$	32
2.4	Illustration de la puissance conditionnelle	34
3.1	La PE et PEC pour différents hyper-paramètres de la loi a priori uniforme (voir le programme 2 pour un test unilatéral dans Annexe B).	40
3.2	PE et PEC pour différents hyper-paramètres de l'a priori normale (voir le programme 1 pour un test unilatéral dans Annexe B).	41
3.3	La Puissance prédictive avec une a priori normale(ligne continue) et une a priori uniforme (ligne en pointillée), dans 3 analyses intermédiaires (voir, le programme 6 dans l'annexe B).	42
3.4	La puissance prédictive avec une a priori normale (ligne continue) et a priori uniforme (ligne en pointillée), pour différentes valeurs de σ (voir le programme 6 dans l'annexe B)	43
3.5	La puissance conditionnelle et la puissance prédictive pour une distribution normale et une a priori conjuguée.	44
3.6	Loi Normale Centrée Réduite	48

Introduction générale

Les essais cliniques sont généralement réalisés dans le but de déterminer la thérapie la plus efficace. Lorsque les cliniciens consultent les résultats d'un essai, leur objectif est d'estimer la probabilité que les conclusions tirées des données soient réellement correctes. Ceci est en fonction de la plausibilité des résultats, de la qualité de la conception de l'étude et de l'analyse des données.

La validation des résultats, considérée comme une étape très importante dans les essais cliniques, repose sur des méthodes fréquentiste telles que les tests d'hypothèses classiques et les valeurs de p . Cependant ces dernières ne fournissent pas de résultats significatifs, ce qui a offert la possibilité de réaliser des recherches pour améliorer ces méthodes.

Plusieurs auteurs ont proposé des approches hybrides (fréquentiste - Bayésienne) pour évaluer la probabilité de réussite des essais cliniques, qui utilisent des informations a priori pour améliorer l'analyse. ces approches ont donné naissance à plusieurs nouvelles puissances comme la puissance espérée et la puissance espérée conditionnelle introduites par Ciarleglio(2015). Ces puissances sont basées sur l'intégration de la puissance classique et des informations a priori pour choisir une estimation de l'effet de traitement; et la puissance prédictive et conditionnelle introduites par Halperin et al.(1982). La puissance prédictive se base sur l'intégration des informations a posteriori.

L'objectif de ce mémoire est de répondre à la question suivante : " Compte tenu des données actuelles, quelle est la probabilité que le résultat final soit concluant, ou au contraire non concluant ?" Cette question est inconditionnelle en ce qu'elle nécessite toutes les valeurs possibles des paramètres. Alors que la méthode fréquentiste traditionnelle ne répond pas à cette question, l'approche bayésienne donne une réponse directe et naturelle en utilisant ses différentes lois : a priori, a posteriori et prédictive. Pour répondre à cette question, on va mettre l'accent sur l'importance de différentes puissances hybrides dans la planification et la conception des essais cliniques, en indiquant leurs avantages et leurs

limites de calcul. On consolide notre analyse par des exemples réels et des calculs de simulations.

Pour répondre à cette problématique, ce mémoire s'organise autour de trois chapitres, à savoir :

Dans le premier chapitre, nous allons décrire les principales notions utilisées dans cette recherche. Nous allons ensuite introduire la méthodologie des essais cliniques et les principes des tests d'hypothèses, ainsi que les fondements de l'approche bayésienne.

Dans le deuxième chapitre, nous définissons les différentes puissances, qui sont : La puissance espérée, la puissance espérée conditionnelle, la puissance conditionnelle et la puissance prédictive, ainsi que leurs fonctionnements.

Dans le dernier chapitre, nous mettons la théorie en pratique, par la simulation des quatre puissances ; discutées dans le deuxième chapitre avec des données que nous avons générées à cet effet.

Chapitre 1

Utilité des tests d'hypothèses dans les essais cliniques

La recherche clinique comprend l'étude des traitements médicaux proposés, l'évaluation des avantages relatifs des traitements concurrents et l'établissement des groupes de traitement optimaux. La recherche clinique a utilisé des méthodes statistiques pour fournir une comptabilité formelle des sources de variance dans les réponses des patients à un traitement, notamment, la statistique inférentielle qui est importante pour prouver l'efficacité des médicaments et permet aux cliniciens-chercheurs de tirer des conclusions raisonnables et précises à partir des informations recueillies et de prendre des décisions éclairées, en cas d'incertitude. La maîtrise des concepts statistiques peut éviter de nombreuses erreurs et biais dans la recherche médicale [12].

Dans ce chapitre, on donne la définition des essais cliniques et ses différentes phases, ainsi, l'application des tests d'hypothèses pour évaluer ces études et finalement on termine par représenter l'approche bayésienne notamment le concept de la prédiction.

1.1 Essais cliniques

Les essais cliniques sont des études visant à tester de nouveaux médicaments, des médicaments déjà approuvés, des dispositifs ou d'autres formes de traitement. De nombreux essais cliniques portent sur de nouveaux moyens de détecter, de diagnostiquer ou de mesurer l'étendue d'une maladie. Certains cherchent, même, des moyens d'empêcher les maladies de survenir. Les chercheurs utilisent toujours des volontaires humains pour

tester ces méthodes, et les mêmes règles de protocole des essais cliniques s'appliquent [30].

Les médecins ont recours aux essais cliniques pour savoir si un nouveau médicament, un nouveau traitement ou une nouvelle combinaison de médicaments est efficace et si son utilisation est sans danger pour la population. Les essais cliniques sont importants pour développer des nouveaux traitements. Il existe plusieurs phases dans les essais cliniques selon l'objectif de diagnostique.

1.1.1 Différentes phases dans les essais cliniques

Les essais cliniques passent par quatre phases pour tester un traitement, trouver le dosage approprié et rechercher les effets secondaires, chaque phase est conçue pour répondre à certaines questions. Il est important de connaître la phase de l'essai clinique car elle peut donner une idée de l'état des connaissances sur le traitement étudié [16].

Études de phase I

Les personnes qui participent aux études de phase I sont généralement des volontaires sains, n'utilise que quelques petites doses d'un nouveau médicament chez un petit nombre des personnes pour détecter comment le médicament agit dans le corps humain et d'estimer quelle dose peut être administrée avant que les patients ne présentent une toxicité inacceptable, avec l'identification de ses effets secondaires.

Études de phase II

Ces essais portent sur un groupe plus important de personnes et incluent le plus souvent des patients atteints de l'affection visée par le médicament ou l'instrument. Les chercheurs étudient l'efficacité du traitement et les dosage appropriés. Souvent, au cours de cette phase la performance du médicament à l'étude est analysée au moyen d'une comparaison entre deux groupes l'un recevant le médicament actif et l'autre un placebo. Elle est composée de deux phases : la phase IIA (appelée parfois phase II précoce) et la phase IIB.

- **La phase IIA :**

Les études IIA est spécifiquement axée sur les exigences en matière de dosage. Un petit nombre de patients se voient administrer le médicament en différentes quantités afin

d'évaluer s'il existe une relation dose-réponse, c'est-à-dire, une augmentation de la réponse qui correspond à des incréments croissants de la dose et dans cette phase, la molécule est évaluée chez un nombre limité de patients (100-200).

• **La phase IIB :**

Les études IIB sont des études multi-bras pour comparer l'efficacité du nouveau médicament par rapport aux médicaments standard ou d'autres médicaments expérimentaux, s'intéressent généralement à des indications spécifiques afin de valider l'efficacité du médicament chez un plus grand nombre de patients (de 100 à plus de 300 patients).

Études de phase III

Il s'agit d'essais impliquant une population beaucoup plus importante pour confirmer les dosages efficaces, à détecter les éventuels effets secondaires et à comparer les résultats à ceux des traitements actuellement utilisés.

Études de phase IV

Ces essais sont menés après la phase de commercialisation pour surveiller les effets à long terme du médicament.

1.2 Principes généraux des tests d'hypothèses

Un test d'hypothèse fournit un mécanisme permettant de prendre des décisions quantitatives sur un ou plusieurs processus [29].

Le but est de faire des inférences sur les paramètres de la population en analysant les différences entre la statistique observée de l'échantillon et les résultats qu'on s'attend à obtenir si une certaine hypothèse sous-jacente est vraie. Cette comparaison peut porter sur une seule valeur observée par rapport à une quantité hypothétique ou sur deux ou plusieurs groupes, par exemple en comparant l'effet du nouveau traitement avec l'absence d'effet ou un nouveau traitement avec un placebo ou traitement de référence. Le choix du test d'hypothèse dépend de la nature des données et de la conception de l'étude.

Neyman et Pearson ont proposé ce processus pour contourner la pratique subjective

de Fisher consistant à évaluer la force des preuves contre l'effet nul [2]. Dans sa forme habituelle, deux hypothèses sont avancées : une hypothèse nulle (généralement un énoncé de l'effet nul) et une hypothèse alternative (généralement l'opposé de l'hypothèse nulle).

1.2.1 Hypothèses

L'hypothèse c'est une prédiction spécifique et vérifiable dans le but de la confirmer ou de l'infirmer. Il existe deux types d'hypothèses, une seule s'applique :

-L'hypothèse nulle, noté H_0 , c'est l'hypothèse que l'on cherche à vérifier ;

$$H_0 : \theta \in \Theta_0$$

-L'hypothèse, qui diffère de l'hypothèse nulle, est dite l'hypothèse alternative, noté H_1 .

$$H_1 : \theta \in \Theta_1$$

selon H_0 et H_1 , on définit plusieurs types de tests d'hypothèses dans la phase IIB.

Test d'égalité

Visant à détecter, s'il existe une différence, tel qu'il existe une différence statistiquement significative entre le médicament testé et le placebo :

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \quad \text{contre} \quad H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

où μ_1 et μ_2 sont la réponse moyenne de la variable de résultat pour le médicament testé et le placebo, respectivement. Nous montrons d'abord que l'existence de cette différence en rejetant l'hypothèse nulle, puis nous démontrons qu'il y a de fortes chances de détecter correctement une différence cliniquement significative, si cette différence existe réellement [7].

Test de non-infériorité

Dans les essais cliniques, on a tendance à vouloir prouver d'efficacité du médicament testé en étant qu'un agent actif ou qu'un traitement standard. Dans ce cas, Blackwelder (1982) a suggéré de tester les hypothèses suivantes :

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 \geq \delta \quad H_1 : \mu_1 - \mu_2 < \delta$$

où μ_1 la moyenne pour une thérapie standard et δ est une différence d'importance clinique. Le concept est de rejeter l'hypothèse nulle et de conclure que la différence entre le médicament testé et la thérapie standard est inférieure à une différence cliniquement significative δ et donc que le médicament testé est aussi efficace que la thérapie standard.

Cet objectif d'étude n'est pas rare dans les essais cliniques, surtout lorsque le médicament testé est considéré comme moins toxique, plus facile à administrer ou moins coûteux que le traitement standard établi [7].

Test de supériorité

Pour démontrer la supériorité d'un médicament testé par rapport à un agent de contrôle actif ou à un traitement standard, nous pouvons considérer les hypothèses suivantes :

$$H_0 : \mu_1 - \mu_2 \leq \delta \quad H_1 : \mu_1 - \mu_2 > \delta$$

Le rejet de l'hypothèse nulle ci-dessus suggère que la différence entre le médicament testé et le traitement standard est supérieure à une différence cliniquement significative. Par conséquent, nous pouvons conclure que le médicament à l'essai est supérieur à la thérapie standard en rejetant l'hypothèse nulle.

Test d'équivalence

En pratique, à moins d'avoir des connaissances préalables sur le médicament à tester, nous ne connaissons, généralement, pas les performances de ce dernier par rapport au traitement standard. Par conséquent, les hypothèses de test de supériorité et de non-infériorité ne sont pas préférables parce qu'elles ont prédéterminé la performance du médicament à tester par rapport au traitement standard. Comme alternative, les hypothèses suivantes pour l'équivalence thérapeutique sont habituellement considérées :

$$H_0 : |\mu_1 - \mu_2| \geq \delta \quad H_1 : |\mu_1 - \mu_2| < \delta$$

Nous concluons, alors, que la différence entre le médicament à tester et le traitement standard n'a pas d'importance clinique si l'hypothèse nulle est rejetée.

Définition 1.2.1. *La statistique de test c'est une variable aléatoire calculée à partir d'un échantillon qui donne la décision de rejeter ou accepter l'hypothèse nulle qu'on veut tester. On l'a choisit de façon de pouvoir calculer sa loi sous H_0 .*

Définition 1.2.2. *La région critique est un ensemble de valeurs de la statistique calculée qui appartient à la zone de rejet de l'hypothèse nulle avec un risque d'erreur donné, notée R .*

1.2.2 Taux d'erreur

Le but de la recherche clinique est de tester la validité de l'hypothèse, c'est-à-dire, les tests d'hypothèses vous obligent à choisir entre les possibilités H_0 et H_1 , mais le point important est que nous ne pouvons jamais être sûrs d'avoir raison d'accepter ou rejeter une hypothèse. Parfois, on prend des décisions qui ne correspondent pas à la réalité parce qu'il y a un risque de se tromper.

Le tableau (1.1) illustre les quatre différents cas possibles qui sont :

		Solution vraie (la réalité)	
		H_0 est vraie	H_0 est fausse
La décision	Rejeter H_0	<ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise décision - Erreur de type I(α) -α=risque de première espèce 	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne décision -Puissance $1 - \beta$ - Probabilité de rejeter H_0 alors que H_0 est fausse.
	Accepter H_0	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne décision ($1 - \alpha$) - Probabilité de ne pas rejeter H_0 alors que H_0 est vraie 	<ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise décision - Erreur de type II(β) -β= risque de deuxième espèce. -Probabilité d'accepter H_0 alors que H_0 est fausse.

TABLE 1.1 – Table de décision d'un test d'hypothèse.

D'après la table (1.1) on remarque qu'il existe deux types d'erreurs :

- L'erreur de type I qui rejette à tort l'hypothèse nulle alors que l'hypothèse nulle est vraie (l'effet existe mais en réalité n'existe pas),

$$\alpha = P\{\text{rejeter } H_0/H_0 \text{ est vrai}\}$$

elle s'appelle aussi le risque de première espèce ou seuil de signification noté α et doit être fixé à priori suffisamment petit et ses valeurs typiques sont : 5%, 1%, 10%. Dans les études médicales elle est généralement pris avec 5%.

- L'erreur de type II qui accepte de manière incorrecte l'hypothèse nulle alors que l'hypothèse nulle est fausse (l'effet n'existe pas mais en réalité il existe),

$$\beta = P\{\text{accepter } H_0/H_0 \text{ est fausse}\}$$

elle s'appelle aussi le risque de deuxième espèce noté β et lors de la planification d'une étude, (elle est choisit généralement à 20 % ou 10 %).

La Figure (1.1) illustre la relation entre ces deux erreurs dans le cas des tests d'équivalences.

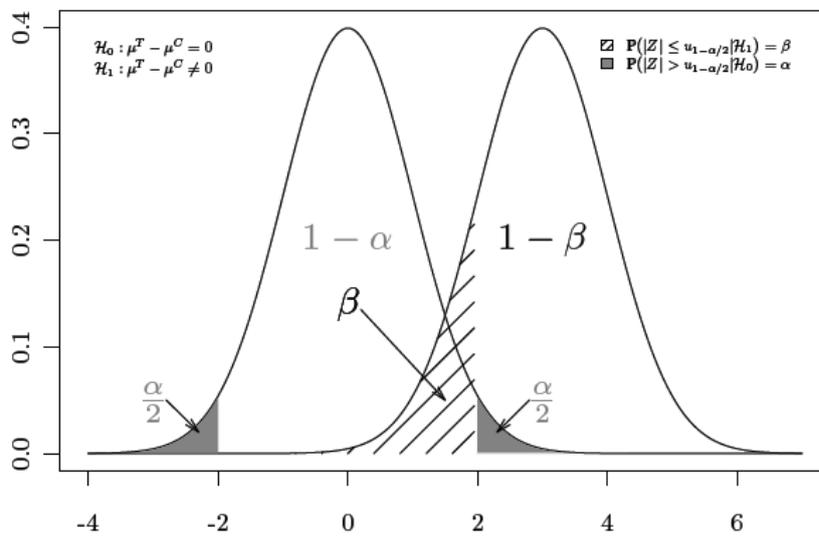


FIGURE 1.1 – La relation entre l'erreur de type I (α) et l'erreur de type II (β) [24].

Remarque 1.2.1. Dans le domaine médical, il est souhaitable que l'erreur de type I (α) et l'erreur de type II (β) soient aussi faibles que possible pour que l'inférence soit proche de la situation réelle.

Exemple 1.2.1. Test de non-infériorité pour deux espérances

On compare un antihypertenseur expérimental (A) avec un antihypertenseur de référence (B), le critère de jugement est la variation de tension artérielle avant/après traitement (mmHg) et on considère que ce caractère pour les deux traitements suit une loi normale, de même variance.

Comme on l'a vu, on définit les hypothèses $\begin{cases} H_0 : \mu_1 - \mu_2 \geq \delta \\ H_1 : \mu_1 - \mu_2 < \delta \end{cases}$

La statistique de test est :

$$T = \frac{\bar{X}_B - \bar{X}_A - \delta}{s \cdot \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}} \text{ avec } s = \sqrt{\frac{(n_B - 1) \cdot s_B^2 + (n_A - 1) \cdot s_A^2}{n_B + n_A - 2}}$$

pour le calcul de la statistique de test, la borne d'équivalence δ choisie est 2 mmHg et on a les Données :

n_A	\bar{X}_A	s_A	n_B	\bar{X}_B	s_B
140	13.1	7.8	138	12	8

donc, la valeur de T égale à -3.27. La zone de rejet au seuil de signification $\alpha = 5\%$ étant environ $]-\infty, -1.65[$, alors, on rejette l'hypothèse nulle et on affirme que le nouvel antihypertenseur n'est pas inférieur au contrôle employé.

1.2.3 P-value

La probabilité critique (P-value), c'est une valeur de probabilité pour laquelle on peut rejeter l'hypothèse nulle, cette valeur est calculée a posteriori et peut prendre n'importe quelle valeur entre 0 et 1, si on note R^α la région de rejet du test au seuil α , alors :

$$P - value = \inf\{\alpha \in]0, 1[, x \in R^\alpha\}$$

Règle de décision

Le rejet de l'hypothèse nulle est réalisée si la valeur de P-value est inférieure à α

$$P - value < \alpha$$

et on accepte H_0 si

$$P - value \geq \alpha.$$

Exemple 1.2.2. *Un test d'hypothèse est réalisé pour tester l'hypothèse $H_0 : \theta = 0$ contre $H_1 : \theta \neq 0$, pour $X \sim \mathcal{N}(0, 1)$, et puisque la région critique (c-à-d, la région de rejet de H_0 du test) est de la forme $R^\alpha = \{|x| > k\}$, la p -valeur est donnée par :*

$$\begin{aligned} P - \text{value} &= \inf\{\alpha, x \in R^\alpha\} \\ &= P(|X| > |x|) \quad ; \quad X \sim \mathcal{N}(0, 1) \\ &= 2[1 - \Phi(|x|)]; \end{aligned}$$

où $\Phi(\cdot)$ est la fonction de répartition de la loi normale standard.

Par conséquent,

- si $x = 1.68$, P -value = 0.10 et avec un seuil de signification $\alpha = 0.05$, on accepte l'hypothèse nulle.
- si $x = 1.96$, P -value = 0.05, au niveau de signification $\alpha = 0.1$, on rejette H_0 .

1.2.4 Puissance

La puissance du test est définie comme la probabilité de rejeter correctement l'hypothèse nulle lorsque celle-ci est fautive, qui est égale à $1 - \beta$.

La puissance dépend de la taille d'effet (voir section 1.2.5) qu'on veut détecter et la taille de l'échantillon. Cette probabilité doit être la plus grande possible afin d'être suffisamment rassuré sur la probabilité de trouver un effet de traitement statistiquement significatif, lorsqu'il existe. Dans la pratique, la puissance souhaitée est généralement de 80% ou 90%. Un manque de puissance peut entraîner diverses erreurs.

1.2.5 Taille d'effet et Taille d'échantillon

La taille d'effet

La taille de l'effet (ES) est la différence minimale que l'investigateur veut détecter entre les groupes d'étude, il est souvent nécessaire d'estimer la taille de l'effet avant de commencer la recherche pour calculer le nombre de sujets nécessaires, afin d'éviter une erreur de type II [28].

Si la taille de l'effet de l'intervention est importante, il est possible de détecter un tel effet dans des échantillons plus petits, alors qu'une taille d'effet plus faible nécessitera des échantillons plus grands.

En d'autres termes, on doit déterminer le nombre de sujets de l'étude qui sera suffisant pour garantir (à un degré de certitude particulier) que l'étude a une puissance acceptable pour soutenir l'hypothèse nulle.

Pour une population d'étude de moyenne μ et d'écart type σ , la taille d'effet à partir de la méthode de Cohen [9] se calcule avec la formule suivante :

Dans le cas d'un test unilatéral

$$d = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma}$$

et dans le cas d'un test bilatéral

$$d = \frac{|\mu_1 - \mu_2|}{\sigma}$$

où μ_1 et μ_2 sont les moyennes des populations du traitement à tester et du témoin (ou de l'agent de contrôle), respectivement.

Cohen a suggéré que $d = 0.2$ soit considéré comme une "petite" taille d'effet, 0.5 comme une taille d'effet "moyenne" et 0.8 comme une "grande" taille d'effet.

Exemple 1.2.3. [5] *Supposons qu'un investigateur souhaite mener un essai clinique avec 5 analyses pour comparer un médicament testé avec un placebo, en utilisant un test d'hypothèse avec une puissance de 85% et un niveau de signification $\alpha = 0.025$.*

D'après les informations obtenues lors d'une étude pilote, les données du médicament testé et du placebo semblent avoir une variance commune, c'est à dire, $\sigma^2 = \sigma_1^2 = \sigma_2^2 = 4$ avec $\mu_1 - \mu_2 = 1$, où μ_1 et μ_2 sont la réponse moyenne de la variable de résultat pour le médicament testé et le placebo, respectivement. En supposant que ces valeurs observées soient vraies, alors, la taille d'effet donnée par :

$$d = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma} = \frac{1}{2} = 0.5.$$

Donc, la taille d'effet pour une puissance de 85% est 0.5 qui est considéré comme une taille d'effet moyenne.

La taille d'échantillon

Une partie importante de la planification des essais cliniques consiste à déterminer combien de personnes doivent être dépistées pour atteindre un objectif de recherche [12].

Pour calculer la taille de l'échantillon, on doit préciser le choix de la taille de l'effet, le niveau de signification, et la puissance souhaitée.

Supposons que nous voulons effectuer un test pour évaluer la validité d'un nouveau traitement, pour ce faire, on compare ce traitement avec un produit de référence et on suppose, aussi, que la taille d'échantillon entre les deux groupes est égale et que la distribution de la variable Y suit une loi normale pour chacun des deux groupes $Y_1 \sim \mathcal{N}(\mu_1, \sigma)$,

$Y_2 \sim \mathcal{N}(\mu_2, \sigma)$, alors les hypothèses sont de la forme suivante :
$$\begin{cases} H_0 : \theta = 0 \\ H_1 : \theta \neq 0 \end{cases}$$

où θ est définie comme la différence entre les moyennes des deux groupes $\theta = \mu_1 - \mu_2$ avec μ_1 et μ_2 sont les moyennes des groupes de traitement et de référence (respectivement).

Ainsi la statistique de test Z est définie par :

$$Z \sim \mathcal{N}\left(\theta, \frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}}\right)$$

La puissance de test est comme suit :

$$1 - \beta = P(\text{rejet } H_0 | H_1 \text{ est vrai})$$

$$= P\left(-\infty < Z < -z_{1-\alpha/2} \frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}} \mid H_1 \text{ est vrai}\right) + P\left(z_{1-\alpha/2} \frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}} < Z < +\infty \mid H_1 \text{ est vrai}\right)$$

On peut supposer que l'une des deux probabilités est plus faible que l'autre et peut être ignorée dans les calculs ultérieurs, donc

$$\begin{aligned} 1 - \beta &\approx P\left(Z \geq z_{1-\alpha/2} \frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}}\right) \\ &\approx P\left(\frac{Z - \theta_A}{\frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}}} \geq \frac{z_{1-\alpha/2} \frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}} - \theta_A}{\frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}}} \mid \theta = \theta_A\right) \end{aligned}$$

Telle que θ_A est une certaine différence qu'on souhaite détectée.

$$\begin{aligned} 1 - \beta &\approx P\left(\frac{Z - \theta_A}{\frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}}} \geq z_{1-\alpha/2} - \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2}\sigma} \mid \theta = \theta_A\right) \\ &= 1 - P\left(\frac{Z - \theta_A}{\frac{\sqrt{2}\sigma}{\sqrt{n}}} \leq z_{1-\alpha/2} - \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2}\sigma}\right) \\ &= 1 - \Phi\left[z_{1-\alpha/2} - \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2}\sigma}\right]. \end{aligned}$$

Sachant que $\Phi(-x) = 1 - \Phi(x)$, on déduit :

$$1 - \beta = \Phi \left[-z_{1-\alpha/2} + \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2}\sigma} \right];$$

donc, nous pouvons extraire la taille de l'échantillon à partir de la puissance souhaitée de la manière suivante :

$$\begin{aligned} 1 - \beta &= \Phi \left[-z_{1-\alpha/2} + \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma\sqrt{2}} \right] \\ \Rightarrow \Phi^{-1}(1 - \beta) &= z_{1-\beta} = -z_{1-\alpha/2} + \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma\sqrt{2}} \end{aligned}$$

d'où

$$n = 2 \left(\frac{\sigma}{\theta_A} \right)^2 (z_{1-\beta} + z_{1-\alpha/2})^2 \quad (1.1)$$

Remarque 1.2.2.

Pour un test unilatéral, on remplace $(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})$ par $(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})$.

Exemple 1.2.4. *Charan, J. and Biswas, T(2013) ont donné comment un chercheur peut évaluer l'effet d'une intervention. Supposons qu'il étudie l'effet d'un médicament antihypertenseur. Il va donc sélectionner deux groupes, un groupe recevra un médicament antihypertenseur et un autre groupe recevra un placebo(Phase IIB). Après avoir administré ces médicaments, pendant une période déterminée, la pression artérielle des deux groupes sera mesurée et la pression artérielle moyenne des deux groupes sera comparée pour voir si la différence est significative ou non. Le chercheur pense que si ce nouveau médicament réduit la pression artérielle de 10 mm-Hg par rapport au placebo, alors cela devrait être considéré comme cliniquement significatif. Supposons que l'écart type trouvé dans les études précédentes était de 25 mm-Hg et que le chercheur choisisse un niveau de signification de 5 % et une puissance d'étude de 80 %.*

On utilise dans ce cas un test bilatéral, alors à partir du tableau de la loi normale :

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96 \text{ et } Z_{1-\beta} = 0.842$$

D'après la formule (1.1), la taille de l'échantillon, sera, donc :

$$n = 2 \left(\frac{25}{10} \right)^2 (1.96 + 0.842)^2 = 98$$

Alors, dans ce cas, le chercheur a besoin de 98 sujets par groupes.

1.2.6 Tests séquentiels

Le test d'hypothèse séquentiel est une analyse statistique où la taille de l'échantillon n'est pas fixée à l'avance. En général, on peut définir trois régions à chaque étape m de la procédure séquentielle :

R_m^1 : accepter H_1

R_m^0 : accepter H_0

R_m : la région de continuation, c'est-à-dire procéder à un tirage supplémentaire.

Ces tests sont explicitement intéressants par ce qu'ils permettent, pour des raisons éthiques, d'exposer le moins de sujets possible aux traitements les moins efficaces et ils sont plus économes concernant le temps et le coût que les tests classiques. On les applique couramment dans les essais cliniques ces dernières années car les résultats obtenus sont toujours plus efficaces. Pratiquement, pour pouvoir appliquer ce type de test d'hypothèses, il faut définir une règle d'arrêt ;

Règle d'arrêt

D'après Robert, (2006), une règle d'arrêt τ peut être définie comme suit :

Si les expériences ξ_i produisent des observations $x_i \in \mathcal{X}_i$, avec $x_i \sim f(x_i|\theta)$, considérons la suite correspondante $\mathcal{A}_i \subset \mathcal{X}_1 \times \dots \times \mathcal{X}_i$ telle que le critère τ prend la valeur n si $(x_1, \dots, x_n) \in \mathcal{A}_n$, c-à-d, l'expérience s'arrête après la n^{eme} observation seulement si les n premières observations sont dans \mathcal{A}_n . La vraisemblance de (x_1, \dots, x_n) est alors :

$$f(x_1, \dots, x_n|\theta) = f(x_1|\theta)f(x_2|x_1, \theta) \dots f(x_n|x_1, x_2, \dots, x_{n-1}, \theta) 1_{\mathcal{A}_n}(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

et, donc, dépend seulement de τ via l'échantillon x_1, \dots, x_n . Ceci implique le principe suivant :

Principe de la règle d'arrêt

Si une suite d'expériences, ξ_1, ξ_2, \dots , admet une règle d'arrêt, τ , qui implique quand doivent s'arrêter les expériences, l'inférence sur θ ne doit dépendre de τ qu'à travers l'échantillon résultant [13].

Remarque 1.2.3. *En générale, ces règles d'arrêt sont définies dans les essais cliniques par des approches hybrides : fréquentiste-bayésienne, c-à-d, faire des tests d'hypothèses fréquentistes dans un cadre bayésienne.*

Pour cela, il faut définir l'approche bayésienne et notamment la prédiction.

1.3 Prédiction bayésienne

L'approche bayésienne a été développée par Pierre-Simon Laplace (1749-1827) et Thomas Bayes (1702-1761) [4]. C'est une approche spécifique de la statistique inférentielle qui propose une réponse à la fois unitaire et globale au problème inférentiel. L'approche bayésienne peut être présentée comme une généralisation de l'approche classique, elle est cohérente avec la théorie des probabilités et résulte d'une simple application du théorème de Bayes, elle se distingue des approches dites "classiques" par la construction et l'utilisation d'une loi de probabilité sur l'ensemble des notions pouvant faire l'objet d'une inférence [23].

Dans cette section, on donnera non seulement la stratégie bayésienne de l'inférence mais aussi, les différentes lois associées à cette approche, notamment la loi prédictive.

1.3.1 Loi a priori

La loi a priori est la loi de probabilité qui résume toutes les informations disponibles sur un paramètre d'intérêt θ , notée par $p(\theta)$, et choisie par le statisticien.

Le choix de cette probabilité est une étape fondamentale en statistique bayésienne. Différents choix peuvent être motivés par différentes perspectives, car une fois cette loi a priori est connue, l'inférence peut être conduite d'une façon quasi mécanique en minimisant le coût a posteriori, en calculant les régions de confiance (de plus forte probabilité de la densité a posteriori) ou en intégrant par rapport aux paramètres pour obtenir la distribution prédictive. Le choix peut se baser sur des expériences du passé, sur la faisabilité des calculs, ou sur une intuition ou une idée que le praticien a du phénomène aléatoire qu'il étudie.

Il existe plusieurs types de loi a priori que nous expliquons brièvement ci-dessous, pour plus de détails voir [6].

A) Loi a priori conjuguée

L'une des difficultés de l'approche bayésienne est le calcul de la loi a posteriori, ce calcul sera plus facile lorsque la loi a priori et la loi a posteriori sont de la même famille. On parle dans ce cas de loi a priori conjuguée et ce type de lois a priori est utilisé quand l'information a priori disponible sur le modèle est trop vague ou peu faible.

Définition 1.3.1. *On dit qu'une famille de loi \mathcal{F} est une famille conjuguée pour une vraisemblance $f(x|\theta)$ si, pour tout a priori $p(\theta) \in \mathcal{F}$ et la loi a posteriori $p(\cdot|X)$ appartient également à \mathcal{F} , quelle que soit la valeur de X observée.*

L'avantage des familles conjuguées est avant tout de simplifier les calculs. Avant le développement des outils de calcul numérique, ces familles étaient pratiquement les seules qui permettaient de faire aboutir des calculs. Un autre intérêt est que la mise à jour de la loi se fait à travers les paramètres de la loi et donc l'interprétation est souvent bien plus facile.

Le tableau suivant contient quelques lois a priori conjuguées usuelles :

$p(x/\theta)$	$\pi(\theta)$	$\pi(\theta/x)$
Normale $\mathcal{N}(\theta, \sigma^2)$	Normale $\mathcal{N}(\mu, r^2)$	$\mathcal{N}(\rho(\sigma^2\mu + r^2x), \rho\sigma^2r^2)$ $\rho = \frac{1}{(\sigma^2+r^2)}$
Poisson $\mathcal{P}(\theta)$	Gamma $\mathcal{G}(\alpha, \beta)$	$\mathcal{G}(\alpha + x, \beta + 1)$
Gamma $\mathcal{G}(\nu, \theta)$	Gamma $\mathcal{G}(\alpha, \beta)$	$\mathcal{G}(\alpha + \nu, \beta + x)$
Binomiale $\mathcal{B}(n, \theta)$	Beta $\mathcal{B}e(\alpha, \beta)$	$\mathcal{B}e(\alpha + x, \beta + n - x)$
Normale $\mathcal{N}(\mu, \frac{1}{\theta})$	Gamma $\mathcal{G}(\alpha, \beta)$	$\mathcal{G}(\alpha + \frac{1}{2}, \beta + \frac{(\mu-x)^2}{2})$
Multinomiale $M_k(\theta_1, \dots, \theta_k)$	Dirichet $D(\alpha_1, \dots, \alpha_k)$	$D(\alpha_1 + x_1, \dots, \alpha_k + x_k)$
Binomiale(-) $\mathcal{N}eg(m, \theta)$	Beta $\mathcal{B}e(\alpha, \beta)$	$\mathcal{B}e(\alpha + m, \beta + x)$

TABLE 1.2 – Lois a priori conjuguées usuelles [6].

B) Loi a priori impropre

L'approche bayésienne peut être généralisée aux lois impropres, ce qui est notamment utile dans les modèles non informatives, elle permettent une bonne description du manque d'information a priori.

Définition 1.3.2. *Soit une distribution a priori $p(\theta)$ de Θ dans $]0, +\infty[$ est appelée im-*

propre (ou généralisée) si

$$\int_{\Theta} p(\theta) d\theta = +\infty$$

ou

$$\sum_{\Theta} p(\theta) = +\infty$$

Pour un paramètre θ continue ou discret, respectivement.

La difficulté pratique dans l'utilisation des lois impropres est de vérifier la condition d'intégrabilité,

$$\int_{\Theta} f(x|\theta)p(\theta)d\theta < +\infty$$

C) Loi a priori non-informative

Une loi non informative est une loi qui porte une information sur le paramètre à estimer dont le poids dans l'inférence est réduit. Certains auteurs la définissent également lorsque aucune information a priori n'est disponible sur le paramètre d'intérêt.

Ce choix repose sur l'équiprobabilité des valeurs possibles, du paramètre θ , sur son domaine de définition.

Les techniques les plus populaires dans la construction des lois a priori non informatives sont :

- Loi a priori de Laplace.
- Loi a priori de Jeffreys.
- Loi a priori invariante.
- Loi a priori de référence.

Par exemple, dans le cas où l'espace des paramètres est discret et fini de taille n , $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n)$, alors, une loi a priori non informative pourra être une loi de la forme :

$$p(\theta_i) = \frac{1}{n}, \quad \forall i = \overline{1, n}$$

1.3.2 Loi a posteriori

Un modèle Bayésien est la donnée pour une variable aléatoire d'une loi conditionnelle $f(x|\theta)$ et d'une loi a priori $p(\theta)$.

À partir de ce modèle on peut calculer une loi a posteriori sur θ et on la note :

$$p(\theta|x) = \frac{\varphi(\theta, x)}{m(x)}$$

où $\varphi(x, \theta)$ c'est la distribution jointe de θ et x , telle que :

$$\varphi(\theta, x) = f(x|\theta)p(\theta)$$

et $m(x)$ est la distribution marginale de x :

$$m(x) = \int \varphi(x, \theta)d\theta = \int f(x|\theta)p(\theta)d\theta$$

alors

$$p(\theta|x) = \frac{f(x|\theta)p(\theta)}{\int f(x|\theta)p(\theta)d\theta}$$

Exemple 1.3.1. Supposons, $X \sim \mathcal{N}(n\theta, n\sigma^2)$, le paramètre d'intérêt θ , $\theta \sim \mathcal{N}(\mu, \tau^2)$.

Ainsi, nous avons

$$\begin{aligned} p(\theta|x) &\propto f(x|\theta)p(\theta) \\ &\propto e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-n\theta}{\sqrt{n}\sigma}\right)^2} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\theta-\mu}{\tau}\right)^2} \\ &\propto e^{-\frac{1}{2}\left[\frac{\theta^2(n\tau^2+\sigma^2)-2\theta(x\tau^2+\mu\sigma^2)+\tau^2x^2+n\sigma^2\mu^2}{\sigma^2\tau^2} + \frac{\tau^2x^2+n\sigma^2\mu^2}{n\sigma^2\tau^2}\right]} \\ &\propto e^{-\frac{1}{2}\left[\left(\frac{n\tau^2+\sigma^2}{\sigma^2\tau^2}\right)\left[\theta^2-2\theta\left(\frac{x\tau^2+\mu\sigma^2}{n\tau^2+\sigma^2}\right)+\left(\frac{x\tau^2+\mu\sigma^2}{n\tau^2+\sigma^2}\right)^2\right]-\left(\frac{n\tau^2+\sigma^2}{\sigma^2\tau^2}\right)\left(\frac{x\tau^2+\mu\sigma^2}{n\tau^2+\sigma^2}\right)^2+\left(\frac{x^2\tau^2+n\mu^2\sigma^2}{n\tau^2\sigma^2}\right)\right]} \\ &\propto e^{-\frac{1}{2}\left[\frac{\theta-\frac{x\tau^2+\mu\sigma^2}{n\tau^2+\sigma^2}}{\frac{\sigma^2\tau^2}{n\tau^2+\sigma^2}}\right]^2} e^{-\frac{1}{2}\left[-\left(\frac{n\tau^2+\sigma^2}{\sigma^2\tau^2}\right)\left(\frac{x\tau^2+\mu\sigma^2}{n\tau^2+\sigma^2}\right)^2+\left(\frac{x^2\tau^2+n\mu^2\sigma^2}{n\tau^2\sigma^2}\right)\right]} \\ &\propto \mathcal{N}\left(\frac{x\tau^2+\mu\sigma^2}{n\tau^2+\sigma^2}, \frac{\sigma^2\tau^2}{n\tau^2+\sigma^2}\right) \end{aligned}$$

on pose : $\rho = \frac{1}{n\tau^2+\sigma^2}$, alors :

$$p(\theta|x) \propto \mathcal{N}(\rho(x\tau^2 + \mu\sigma^2), \rho(\sigma^2\tau^2))$$

Exemple 1.3.2. Supposons que x suit une distribution binomiale avec la probabilité de succès θ , $X \sim \mathcal{B}(n, \theta)$, et que le paramètre d'intérêt $\theta \sim \mathcal{Be}(\alpha, \beta)$. Ainsi, la distribution a priori est donnée par :

$$p(\theta) = \frac{1}{B(\alpha, \beta)}\theta^{\alpha-1}(1-\theta)^{\beta-1}, \quad 0 \leq \theta \leq 1$$

où

$$B(\alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)}{\Gamma(\alpha + \beta)}$$

De plus,

$$f(x|p) = \binom{n}{x}\theta^x(1-\theta)^{n-x}, \quad x = 0, 1, 2, \dots, n.$$

où $\binom{n}{x} = \frac{n!}{x!(n-x)!}$, ainsi la densité de la distribution jointe de (x, θ) est :

$$\varphi(x, \theta) = \frac{\binom{n}{x}}{B(\alpha, \beta)}\theta^{\alpha+x-1}(1-\theta)^{n-x+\beta-1}$$

et la distribution marginale de x est :

$$\begin{aligned} m(x) &= \frac{\binom{n}{x}}{B(\alpha, \beta)} B(\alpha + x, n - x + \beta) \\ &= \binom{n}{x} \frac{\Gamma(\alpha + \beta) \Gamma(\alpha + x) \Gamma(n - x + \beta)}{\Gamma(\alpha) \Gamma(\beta) \Gamma(\alpha + \beta + n)} \end{aligned}$$

En conséquence, la distribution a posteriori de θ est :

$$p(\theta|x) = \frac{\theta^{\alpha+x-1} (1-\theta)^{n-x+\beta-1}}{B(\alpha+x, n-x+\beta)}$$

qui est une loi bêta $\mathcal{B}e(\alpha + x, \beta + n - x)$.

1.3.3 Loi prédictive

L'analyse prédictive, également appelée logique prédictive est l'un des objectifs fondamentaux de la modélisation statistique. Cette méthode se base sur l'analyse des données historiques et actuelles pour prédire des tendances et des modèles de comportement futurs, et le charme de l'approche bayésienne, c'est qu'elle peut rendre cette tâche relativement simple.

Dans le pratique, nous somme intéressés par les données de l'expérience future F et on veut utiliser nos reconnaissances sur le paramètre inconnu pour prévoir les probabilités du future échantillon [1].

Le concept des problèmes de prédiction est de trouver la distribution de probabilité d'observation y d'un échantillon future F en donnant l'échantillon x de l'expérience informative E .

Définition 1.3.3. *La fonction de densité prédictive : Pour une expérience futur F de fonction de densité,*

$$\{f(y|\theta) : \theta \in \Theta\} \text{ sur } \mathcal{Y};$$

Une expérience informative E de classe de fonctions de densité

$$\{f(x|\theta) : \theta \in \Theta\} \text{ sur } \mathcal{X};$$

Et une fonction de densité $p(\theta)$ sur Θ , la fonction de densité prédictive $f(y|x)$ pour F est

définie par :

$$\begin{aligned} f(y|x) &= \int f(y|\theta, x)p(\theta|x)d\theta \\ &= \frac{\int_{\theta} f(y|\theta)p(\theta)f(x|\theta)d\theta}{\int p(\theta)f(x|\theta)d\theta} \end{aligned}$$

Un avantage de l'approche bayésienne est la capacité de considérer les probabilités des résultats non encore observées [13].

Exemple 1.3.3. Supposons que Z suit une distribution normale, $X = \sum_{i=1}^n Z_i \sim \mathcal{N}(n\theta, n\sigma^2)$, et supposons également, $Y = \sum_{i=1}^m Z_i \sim \mathcal{N}(m\theta, m\sigma^2)$, et le paramètre θ suit une distribution impropre uniforme $p(\theta) = 1$.

la distribution a posteriori est donné par :

$$\begin{aligned} p(\theta|x) &\propto f(x|\theta)p(\theta) \\ &\propto e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{(x-n\theta)^2}{n\sigma^2}\right)} \propto e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{(\frac{x}{n}-\theta)^2}{\frac{\sigma^2}{n}}\right)} \\ &\propto \mathcal{N}\left(\frac{x}{n}, \frac{\sigma^2}{n}\right) \end{aligned}$$

ensuite, on calcul la distribution prédictive. nous avons

$$\begin{aligned} f(y|x) &= \int f(y|\theta)p(\theta|x)d\theta \\ &= \int \frac{1}{\sigma\sqrt{m}\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{1}{2}\frac{(y-m\theta)^2}{m\sigma^2}} \frac{1}{\sigma\frac{1}{\sqrt{n}}\sqrt{2\pi}}e^{-\frac{1}{2}\frac{(\theta-\frac{x}{n})^2}{\frac{\sigma^2}{n}}} d\theta \\ &= \int \frac{1}{2\pi\sigma^2\frac{\sqrt{m}}{\sqrt{n}}}e^{-\frac{1}{2}\left[\frac{(y-m\theta)^2}{m\sigma^2} + \frac{(\theta-\frac{x}{n})^2}{\frac{\sigma^2}{n}}\right]} d\theta \end{aligned}$$

on pose

$$\begin{aligned} D(\theta) &= \frac{(y-m\theta)^2}{m\sigma^2} + \frac{(\theta-\frac{x}{n})^2}{\frac{\sigma^2}{n}} \\ &= \frac{(nm^2+n^2m)(\theta^2-2\theta(\frac{mny+mnx}{nm^2+n^2m}))}{mn\sigma^2} + \frac{ny^2+mx^2}{mn\sigma^2} \\ &= \frac{nm^2+n^2m}{mn\sigma^2} \left[\theta^2 - 2\theta \left(\frac{mny+mnx}{nm^2+n^2m} \right) + \left(\frac{mny+mnx}{nm^2+n^2m} \right)^2 \right] \\ &\quad - \left(\frac{nm^2+n^2m}{mn\sigma^2} \right) \left(\frac{mny+mnx}{nm^2+n^2m} \right)^2 + \frac{ny^2+mx^2}{mn\sigma^2} \\ D(\theta) &= \frac{(\theta-\frac{x+y}{m+n})^2}{\frac{\sigma^2}{m+n}} - \frac{(x+y)^2}{\sigma^2(m+n)} + \frac{ny^2+mx^2}{mn\sigma^2} \end{aligned}$$

alors ;

$$f(y|x) = \int \frac{1}{2\pi\sigma^2\frac{\sqrt{m}}{\sqrt{n}}} e^{-\frac{1}{2}\left[\frac{\left(\theta - \frac{x+y}{m+n}\right)^2}{\frac{\sigma^2}{m+n}}\right]} e^{-\frac{1}{2}\left(-\frac{(x+y)^2}{\sigma^2(m+n)} + \frac{ny^2+mx^2}{mn\sigma^2}\right)} d\theta$$

on pose $u = \frac{\theta-k}{L}$, où $k = \frac{x+y}{m+n}$, $L = \frac{\sigma}{\sqrt{m+n}}$

et $u = \frac{\theta-k}{L} \Rightarrow du = \frac{1}{L}d\theta \Rightarrow d\theta = Ldu$

donc

$$f(y|x) = \frac{1}{2\pi\sigma^2\frac{\sqrt{m}}{\sqrt{n}}} e^{-\frac{1}{2}\left(-\frac{(x+y)^2}{\sigma^2(m+n)} + \frac{ny^2+mx^2}{mn\sigma^2}\right)} \int e^{-\frac{1}{2}u^2} \frac{du}{L}$$

et comme $\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{u^2}{2}} du = 1$, on en déduit :

$$f(y|x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}\sqrt{(m+n)\left(\frac{m}{n}\right)}} e^{-\frac{1}{2}\left(-\frac{(x+y)^2}{\sigma^2(m+n)} + \frac{ny^2+mx^2}{mn\sigma^2}\right)}$$

posons :

$$\begin{aligned} R &= \frac{-(x+y)^2}{\sigma^2(m+n)} + \frac{ny^2+mx^2}{mn\sigma^2} \\ &= \frac{1}{\sigma^2} \left(\frac{x^2(-mn+m(m+n)) + y^2(-mn+n(m+n)) - 2mnxy}{mn(m+n)} \right) \\ &= \frac{1}{\sigma^2} \left(\frac{\left(y - \frac{m}{n}x\right)^2}{\frac{mn(m+n)}{n^2}} \right) = \frac{1}{\sigma^2} \frac{\left(y - \frac{m}{n}x\right)^2}{(m+n)\left(\frac{m}{n}\right)} \end{aligned}$$

alors, la distribution prédictive est donné par :

$$f(y|x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}\sqrt{(m+n)\left(\frac{m}{n}\right)}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\left(y - \frac{m}{n}x\right)^2}{\sigma^2(m+n)\left(\frac{m}{n}\right)}\right)}$$

c'est à dire,

$$Y|X \sim \mathcal{N}\left(\frac{m}{n}x, \sigma^2(m+n)\left(\frac{m}{n}\right)\right)$$

1.4 Principe des méthodes de monte-carlo

Les méthodes de Monte-Carlo sont des techniques algorithmiques, visant à calculer une valeur numérique approchée en utilisant d'échantillonnage aléatoire numériques. Ces méthodes sont particulièrement utilisées pour calculer des intégrales [17].

Le principe de ce méthode est de mettre sous forme d'une espérance la quantité que l'on cherche à évaluer.

Soit $\theta \in \mathbb{R}$ de densité $p(\theta)$ et on cherche à calculer :

$$I = \int g(\theta)p(\theta)d\theta = E_p(g(\theta))$$

où $g(\theta)$ est un réel. Et pour ce faire, il est souhaitable de simuler une suite de v.a. $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n$, *i.i.d* selon la loi de θ , avec les quelles on estime I par :

$$\bar{g}_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n g(\theta_i), \text{ lorsque } n \rightarrow \infty$$

Propriétés

— Par la loi des grands nombres, avec probabilité 1

$$\bar{g}_n = E_p(g)$$

— A la condition que $E_p(g^2)$ soit finie

$$V(\bar{g}_n) = \frac{1}{n} V(g(\theta)) = \frac{1}{n} \int g^2(\theta)p(\theta)d\theta - E_p^2(g(\theta))$$

— Sous la même condition, par le théorème de la limite centrale

$$\frac{\bar{g}_n - 1}{\sqrt{V(g(\theta))}} \rightarrow \mathcal{N}(0, 1)$$

Ces techniques seront surtout utiles dans les problèmes en grandes dimension, où les méthodes numériques traditionnelles perdent de leur efficacité. La difficulté sera de trouver une façon de générer efficacement un échantillon de variables *i.i.d* de densité p .

Chapitre 2

Différentes puissances dans les essais cliniques

Tout essais thérapeutiques doit faire état du calcul préalable du nombre de patients nécessaire et de la puissance de l'essai, ce dernier joue un rôle essentiel dans la planification, la conception et le déroulement d'une étude car la puissance la plus faible d'une expérience conduit à des conclusion invalides sur les résultats.

Dans ce chapitre, on présentera l'utilité de l'approche hybride (fréquentiste - bayésienne) pour amélioré la qualité de planification des expériences, surtout en phase II des essais cliniques, en intégrant les informations disponibles sur le paramètre inconnu via la loi a priori ou la loi a posteriori.

2.1 Puissance classique

Dans de nombreux cas, il est raisonnable, de supposer une distribution d'échantillonnage normale ou approximativement normale pour une statistique récapitulative calculée à partir de n observations.

$$Y_n \sim \mathcal{N}(\theta, \sigma/\sqrt{n})$$

Le paramètre d'intérêt θ représente un effet de traitement, qui est la différence entre deux groupe.

Supposons qu'un test de signification fréquentiste est réalisé pour tester l'hypothèse nulle, $H_0 : \theta = 0$, par rapport à l'hypothèse alternative, $H_1 : \theta \neq 0$, ou $\theta > 0$ pour montrer l'utilité du traitement expérimental.

ainsi, la règle de décision pour rejeter l'hypothèse nulle au seuil de signification α est :

$$|Y_n| > -z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Pour détecter une différence de taille $\theta = \theta_A$, on peut calculer la puissance classique de ce test par :

$$\begin{aligned} 1 - \beta &= P(\text{rejeter } H_0 | H_1 \text{ est vrai}) \\ &= P(D_1 | \theta = \theta_A) \\ &= P\left(Y_n > -z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right) \\ &= P\left(Z > \frac{-z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} - \theta_A}{\sigma/\sqrt{n}}\right) \\ &= P\left(Z > -z_{\alpha/2} - \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma}\right) \\ &= 1 - P\left(Z < -z_{\alpha/2} - \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma}\right) \\ &= 1 - \Phi\left(-z_{\alpha/2} - \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma}\right) \end{aligned}$$

sachant que $\Phi(-x) = 1 - \Phi(x)$, on déduit que la puissance est sous la forme :

$$P(D_1 | \theta = \theta_A) = \Phi\left[z_{\alpha/2} + \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma}\right] \quad (2.1)$$

où D_1 est l'événement ou une conclusion positive se produit et c'est équivalent à :

$$Y_n > -z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

et $\Phi(\cdot)$ c'est la fonction de distribution cumulative normale standard et cette probabilité est généralement tracée en fonction de θ .

Par conséquent, La puissance classique est souvent fixée à un niveau cible de $1-\beta$. Puisqu'on s'intéresse par la détection d'un résultat positif, Ciarleglio et al.(2015) ont considéré, uniquement, la courbe de puissance classique qui donne les probabilités associées à une conclusion positive [11].

Dans un test bilatéral, la contribution à la puissance statistique dans la direction de l'effet néfaste du traitement, $\Phi\left[z_{\alpha/2} - \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma}\right]$ est négligeable.

D'après la formule (1.1), la taille de l'échantillon nécessaire pour obtenir un niveau élevé de puissance (par exemple, $1 - \beta = 0.8$ à 0.9) pour détecter un effet au moins de la taille θ_A sera,

$$n = \frac{(z_{1-\beta} - z_{\alpha/2})^2 \sigma^2}{\theta_A^2} \quad (2.2)$$

pour tout l'échantillon, car :

$$1 - \beta = \Phi \left[z_{\alpha/2} + \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma} \right]$$

$$z_{\alpha/2} + \theta_A \frac{\sqrt{n}}{\sigma} = \Phi^{-1}(1 - \beta) = z_{1-\beta}$$

La courbe de puissance classique ne tient pas en compte l'incertitude associée à l'effet du traitement θ et n'indique pas si la taille de l'échantillon prévue est adéquate, compte tenu de cette incertitude.

Pour résoudre ce problème, Ciarleglio et al.(2015), ont utilisé l'approche bayésienne et ont introduit les informations disponibles sur le paramètre inconnu θ pour prévoir l'obtention d'une conclusion positive à la fin de l'étude.

2.2 Cas des tests d'hypothèses non séquentiels

Dans cette section, on donne les alternatives bayésiennes de la puissance fréquentiste qui prennent en considération l'incertitude sur θ .

2.2.1 Puissance espérée

L'idée de la "puissance espérée" a été introduite comme un moyen d'utiliser la distribution a priori sur l'effet du traitement pour fournir une probabilité globale de prédiction d'une conclusion positive, s'appelle aussi la puissance moyenne.

La puissance espérée (PE) est la moyenne de la courbe de puissance classique $P(D_1|\theta)$, sur le support plausible de θ en utilisant la distribution a priori $p(\theta)$, comme poids de la moyenne et qui est donnée par :

$$P(D_1) = \int P(D_1|\theta)p(\theta)d\theta \quad (2.3)$$

Cela donne la "puissance" inconditionnelle ou la probabilité marginale que l'étude aboutisse à une conclusion positive (de rejeter H_0). La puissance espérée est la puissance prédictive au début de l'essai, en supposant qu'aucune donnée n'a encore été observée,

et peut être calculée en utilisant la distribution prédictive de Y_n . La puissance ajustée en fonction de la priori est la moyenne de la courbe de puissance classique en utilisant la distribution a priori comme poids de la moyenne sur l'espace où $\theta > 0$, donnant la probabilité conjointe d'une conclusion positive correcte et cette probabilité est approximativement égale à la puissance espérée lorsque l'on considère la courbe de puissance classique pour la supériorité ou lorsque $P(\theta < 0)$ est faible.

$$P(D_1, \theta > 0) = \int_{\theta > 0} P(D_1|\theta)p(\theta)d\theta.$$

Exemple 2.2.1. *Considérons une conception de groupe parallèle de deux bras (voir[5]) comparant un traitement d'essai et une thérapie standard ou un agent de contrôle actif. Sous l'essai de deux bras, soit $\varepsilon = \frac{\theta_A}{\sigma}$ la taille d'effet, alors, la puissance d'un test unilatérale au niveau $\alpha = 0.025$ (c-à-d, $z_{1-\alpha} = 1.96$) peut s'écrire comme suit :*

$$1 - \beta = \Phi [-z_{1-\alpha} + \sqrt{n}\varepsilon]$$

On suppose que la distribution a priori de ε est $p(\varepsilon)$, alors d'après la formule (2.3), la puissance espérée est donnée par :

$$PE = \int \Phi [-z_{1-\alpha} + \sqrt{n}\varepsilon] p(\varepsilon)d\varepsilon$$

Après l'étude, on a remarqué que l'a priori de ε est défini par

$$p(\varepsilon) = \begin{cases} \frac{1}{3}, & \varepsilon = 0.1 ; 0.25 ; 0.4 \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}$$

Par convention, on utilise la moyenne de la taille d'effet $\bar{\varepsilon} = 0.25$, pour concevoir l'essai et effectuer le calcul de la taille de l'échantillon, en supposant que $\bar{\varepsilon} = 0.25$ est la taille réelle de l'effet.

Pour le design à deux bras balancé, avec $\beta = 0.2$, ou la puissance=80%, la formule (2.2) dans le cas d'un test unilatéral donne la taille de l'échantillon suivante :

$$n = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{\varepsilon^2} = \frac{(1.96 + 0.842)^2}{(0.25)^2} = 125$$

La puissance espérée est :

$$\begin{aligned}
 PE &= \frac{1}{3} \left[\Phi \left[-z_{1-\alpha} + 0.1\sqrt{n} \right] + \Phi \left[-z_{1-\alpha} + 0.25\sqrt{n} \right] + \Phi \left[-z_{1-\alpha} + 0.4\sqrt{n} \right] \right] \\
 &= \frac{1}{3} \left[\Phi \left[-1.96 + 0.1\sqrt{125} \right] + \Phi \left[-1.96 + 0.25\sqrt{125} \right] + \Phi \left[-1.96 + 0.4\sqrt{125} \right] \right] \\
 &= \frac{1}{3} \left[\Phi(-0.8419) + \Phi(0.8350) + \Phi(2.5121) \right] \\
 &= \frac{1}{3} [0.2005 + 0.7967 + 0.9940] = 0.6637 \\
 &= 66\%
 \end{aligned}$$

Donc, la puissance espérée (66%) est inférieure à la puissance désirable de 80%.

2.2.2 Puissance espérée conditionnelle

La puissance espérée conditionnelle (PEC) est égale à la puissance espérée à condition que le traitement étudié soit supérieur et sa formule est donnée par :

$$\begin{aligned}
 P(D_1 | \theta > 0) &= \int P(D_1 | \theta) p(\theta | \theta > 0) d\theta \\
 &= \frac{1}{P(\theta > 0)} \int_{\{\theta > 0\}} P(D_1 | \theta) p(\theta) d\theta \\
 &= \frac{P(D_1, \theta > 0)}{P(\theta > 0)}
 \end{aligned}$$

où

$$P(\theta | \theta > 0) = \frac{P(\theta, \theta > 0)}{P(\theta > 0)}$$

alors

$$PEC = \frac{1}{P(\theta > 0)} \int_{\theta > 0} \Phi \left[Z_{\alpha/2} + \theta \left(\frac{Z_{1-\beta} - Z_{\alpha/2}}{\theta_A} \right) \right] p(\theta) d\theta \quad (2.4)$$

Remarque 2.2.1.

- Si la distribution a priori place toute sa masse en un seul point positif, le test d'hypothèse devient à être un test avec une hypothèse alternative ponctuelle classique. Dans ce cas la PE et PEC se réduisent à la formulation traditionnelle de la puissance.
- Pour une distribution a priori qui donne $P(\theta < 0) > 0$, alors la PEC sera plus grande que PE, avec PEC se rapproche de 1 et PE se rapproche de $P(\theta > 0)$ lorsque $n \rightarrow \infty$ ($\theta_A \rightarrow 0$).

En utilisant l'équation (2.4) on peut trouver la valeur de θ_A pour une distribution a priori et une erreur de type I (α) données, qui donne une puissance espérée conditionnelle égale à un certain niveau souhaité. Considérons le seuil souhaité pour la puissance espérée conditionnelle est la puissance classique de $(1 - \beta)$. On note θ^* La valeur de θ_A qui atteint ce niveau souhaité.

Nous trouvons la courbe de puissance classique qui permet à la fois d'atteindre la puissance $1-\beta$ pour détecter θ^* et lorsqu'elle est moyennée sur la distribution a priori conditionnelle, donne également :

$$PEC = 1 - \beta.$$

En d'autres termes, sur la base de la distribution a priori, θ^* est l'effet de traitement pour lequel la puissance classique correspond à la valeur espérée de la puissance conditionnelle.

L'effet de traitement θ^* actualise la taille de l'échantillon de l'étude (la formule(2.2)) en fixant $\theta_A = \theta^*$, qui sera noté par n^* .

Alors,

$$PEC = \frac{1}{P(\theta > 0)} \int_{\theta > 0} \Phi \left[Z_{\alpha/2} + \frac{\theta\sqrt{n^*}}{\sigma} \right] p(\theta)d\theta$$

Cependant, étant donné que l'idée de la différence cliniquement pertinente est un concept important dans la conception d'une étude, trouver la valeur θ^* qui donne une forte probabilité de détecter l'effet existant, sur la base d'informations a priori, fournit une estimation précieuse qui peut servir de base à une discussion sur la faisabilité de l'étude :

- θ^* peut indiquer qu'une étude est infaisable si elle nécessite une taille d'échantillon trop importante pour être détectée.
- θ^* peut représenter un effet de traitement qui n'est pas considéré comme cliniquement pertinent, ce qui suggère que la conception de l'étude devrait être modifiée pour prendre en compte une population cible ou un critère d'évaluation différents.

2.2.3 Choix de la distribution a priori

Nous savons que la distribution a priori $p(\theta)$ reflète les connaissances actuelles sur l'effet du traitement θ avant la réalisation de l'essai. Nous allons donc, présenter la puissance

espérée conditionnelle pour deux distributions a priori qui sont la distribution normale et uniforme, où μ_0 est la moyenne et τ_0 est l'écart-type de la distribution a priori conjuguée normale.

Distribution a priori normale

On suppose une distribution a priori normale pour θ , $\theta \sim \mathcal{N}(\mu_0, \tau_0)$, soit :

$$p(\theta) = \frac{1}{\tau_0 \sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-(\theta - \mu_0)^2}{2\tau_0^2}\right)$$

La distribution a priori est centrée sur $\mu_0 > 0$, indiquant la croyance avant l'essai d'un effet positif de l'intervention testée, en moyenne. L'écart de la distribution a priori τ_0 décrit la variabilité de l'information a priori. Puisque l'écart de la distribution a priori peut être estimée empiriquement à partir de données historiques, il y a une autre façon de le calculer. En effet, posons $P(\theta < 0) = \alpha_0$ et étant donné μ_0 , alors :

$$\begin{aligned} P\left(\frac{\theta - \mu_0}{\tau_0} < \frac{-\mu_0}{\tau_0}\right) &= \alpha_0 \\ \Rightarrow \Phi\left(-\frac{\mu_0}{\tau_0}\right) &= \alpha_0 \Rightarrow -\frac{\mu_0}{\tau_0} = \Phi^{-1}(\alpha_0) \Rightarrow \tau_0 = \frac{-\mu_0}{\Phi^{-1}(\alpha_0)}. \end{aligned}$$

Ainsi, soit en utilisant l'écart de la distribution a priori, ou α_0 suffisamment large pour intégrer des informations sur le paramètre inconnue dans la conception de l'essai. Parce que nous supposons une distribution a priori normale, l'augmentation de l'écart de la distribution autour d'un μ_0 optimiste augmentera la puissance espérée conditionnelle, puisque la distribution a priori donne un poids positif aux plus grandes valeurs de $\theta > \mu_0$ [11].

Remarque 2.2.2. *En augmentant α_0 pour τ_0 fixe, donne moins de poids aux grandes valeurs de θ .*

Dans le cas de la distribution a priori normale, pour un θ_A fixe, la PEC est :

$$P(D_1 | \theta > 0) = \frac{1}{\Phi(\mu_0/\tau_0)} \int_0^{+\infty} \Phi\left[Z_{\alpha/2} + \theta \left(\frac{Z_{1-\beta} - Z_{\alpha/2}}{\theta_A}\right)\right] p(\theta) d\theta. \quad (2.5)$$

où

$$\begin{aligned} P(\theta > 0) &= P\left(\frac{\theta - \mu_0}{\tau_0} > \frac{0 - \mu_0}{\tau_0}\right) \\ &= 1 - \Phi\left(\frac{-\mu_0}{\tau_0}\right) \\ &= \Phi\left(\frac{\mu_0}{\tau_0}\right) \end{aligned}$$

Le calcul de l'intégrale se fait par la méthode de Monte-Carlo (section 1.4), et les programmes sont écrits dans R et présentés en annexe B.

Exemple 2.2.2. Prenons l'exemple de [11], supposons que nous concevions un essai pour un nouveau traitement du cancer dont on espère qu'il fera passer le taux de survie à 5 ans de 20% à 40%. Supposons un test d'hypothèse révèle trois rapports de risque logarithmique hypothétiques (log hazard ratios), en utilisant un test bilatérale avec une puissance de 80% et un niveau de significative $\alpha = 0.05$.

À un rapport de risque de $HR = \frac{\ln(0.20)}{\ln(0.40)} = 1.75$, on a l'effet de traitement $\theta_A = \ln(HR) = 0.56$ et d'après la formule(2.2), la taille d'échantillon nécessaire sera 100. On fait de même si $\theta_A = 0.423$ ($HR=1.53$), $n=176$ et si $\theta_A = 1$ ($HR=2.72$), $n=32$.

Nous supposons une distribution a priori normale pour θ avec une moyenne a priori $\mu_0 = 0.56$ et $P(\theta < 0) = \alpha_0 = 0.05$ ce qui donne :

$$\tau_0 = -\mu_0/\Phi^{-1}(\alpha_0) = 0.34. \text{ c-à-d, } \theta \sim \mathcal{N}(0.56, 0.34).$$

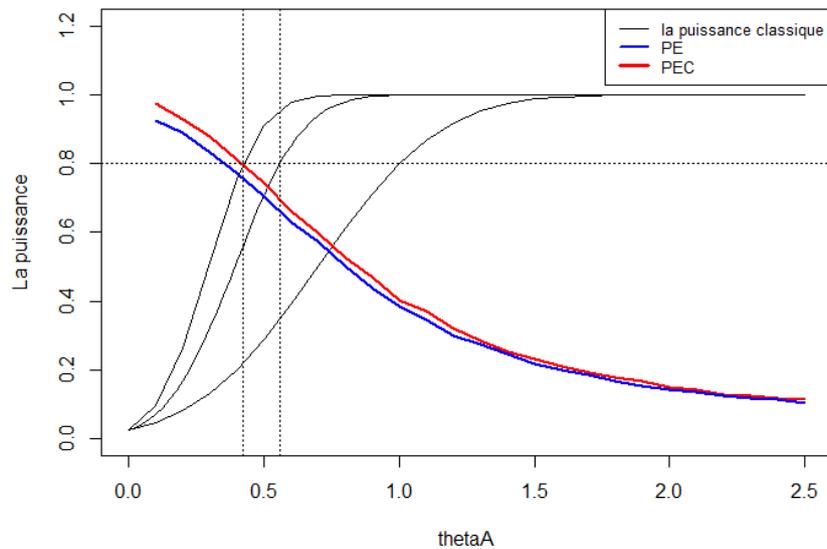


FIGURE 2.1 – Les courbes de puissances classiques pour $\theta_A = (0.423, 0.56, 1)$, et les courbes de la PE et PEC en supposant que $\theta \sim \mathcal{N}(0.56, 0.34)$.

La Figure(2.1) montre les courbes de la puissance classique, la puissance espérée et la puissance espérée conditionnelle (voir, le programme 1 dans l'annexe B).

- À $\theta_A = 0.56$, la courbe de puissance classique moyenne est opérationnelle, et PE et PEC sont respectivement de 66.7% et 70%.
- À $\theta_A = 0.423$, la PE et la PEC augmentent (76% et 80%, respectivement).

- À $\theta_A = 1$, la PE et PEC diminuent (38.5% et 41%, respectivement).

On conclut que, en se basant sur la puissance classique, on peut trouver plusieurs valeurs d'effet de traitement θ_A qui vérifie la puissance désirée tandis que, la PE et la PEC varie d'une façon importante entre les différentes valeurs. Ce qui donne une alternative efficace du choix de θ_A significative dans la conception des tests non séquentiels.

La valeur θ^* correspond à la valeur de θ_A où la courbe rouge PEC croise le niveau de puissance prédéfini de $1 - \beta = 0.8$. Dans cet exemple, $\theta^* = 0.423$ (HR = 1.53), ce qui est inférieur à l'effet a priori moyen, $\mu_0 = 0.56$ (HR = 1.75). Ainsi, étant donné les données historiques décrites par la distribution a priori, si l'on devait fixer $\theta_A = \mu_0$, le calcul traditionnel de la puissance serait trop optimiste puisqu'il n'est pas égal à la valeur attendue de la puissance conditionnelle.

Distribution a priori uniforme

On suppose maintenant une distribution a priori uniforme pour θ , $\theta \sim \mathcal{U}(a, b)$. La distribution a priori uniforme est constante sur l'intervalle (a, b) et ne fournit pas autant d'informations que la distribution a priori normale sur la plausibilité relative de différentes valeurs de θ . Cette loi a priori serait appropriée si on veut définir un ensemble plausible d'effets de traitement et si on pense que toutes les valeurs de cet ensemble sont également probables. Pour pouvoir comparer l'impact de choix de l'a priori sur la PE et PEC, on peut estimer les limites de la distribution uniforme par la méthode donnée dans [11] et qui est comme suit :

On fixe $P(\theta < 0) = \alpha_0$, alors :

$$P(\theta < 0) = \alpha_0 \Rightarrow \frac{-a}{b-a} = \alpha_0 \Rightarrow a = \frac{\alpha_0 b}{\alpha_0 - 1}$$

et étant donné $\mu_0 = \frac{a+b}{2}$, $b = 2\mu_0 - a$, et on déduit que

$$a = \frac{\alpha_0(2\mu_0 - a)}{\alpha_0 - 1} = \frac{\mu_0 \alpha_0}{\alpha_0 - 0.5}$$

D'autre part,

$$b = 2\mu_0 - a = 2\mu_0 - \frac{\mu_0 \alpha_0}{\alpha_0 - 0.5} = \frac{\mu_0(\alpha_0 - 1)}{\alpha_0 - 0.5}$$

Donc, les limites sont :

$$\begin{cases} a = \frac{\mu_0 \alpha_0}{\alpha_0 - 0.5} \\ b = \frac{\mu_0(\alpha_0 - 1)}{\alpha_0 - 0.5} \end{cases} \quad (2.6)$$

Dans le cas où la distribution a priori uniforme pour un θ_A fixe avec $b > 0$, la PEC est :

si $a > 0$

$$P(D_1|\theta > 0) = \frac{1}{b-a} \int_a^b \Phi \left[Z_{\alpha/2} + \theta \left(\frac{Z_{1-\beta} - Z_{\alpha/2}}{\theta_A} \right) \right] d\theta. \quad (2.7)$$

sinon

$$P(D_1|\theta > 0) = \frac{1}{b} \int_0^b \Phi \left[Z_{\alpha/2} + \theta \left(\frac{Z_{1-\beta} - Z_{\alpha/2}}{\theta_A} \right) \right] d\theta. \quad (2.8)$$

Exemple 2.2.3. Reprenons l'exemple précédent pour un seul log ratio, $\theta_A=0.56$ ($HR=1.75$), avec une puissance classique de 80 % et un seuil de signification $\alpha=0.05$. En supposant que $\sigma = 2$, avec une taille d'échantillon égale à 100 nécessaire pour détecter l'effet. Nous supposons une loi a priori Uniforme pour θ avec une moyenne $\mu_0 = 0.56$ et $P(\theta < 0) = \alpha_0 = 0.05$ ce qui donne d'après la formule(2.6) :

$$a = \frac{\mu_0 \alpha_0}{\alpha_0 - 0.5} = \frac{(0.56)(0.05)}{0.05 - 0.5} = -0.0622$$

$$b = \frac{\mu_0(\alpha_0 - 1)}{\alpha_0 - 0.5} = \frac{0.56(0.05 - 1)}{0.05 - 0.5} = 1.182$$

C-à-d, $\theta \sim \mathcal{U}(-0.06, 1.18)$.

La Figure (2.2) présente la courbe de la loi a priori et la Figure (2.3) représente les courbes de PE et PEC pour cette distribution a priori (voir, le programme 2 en annexe B).

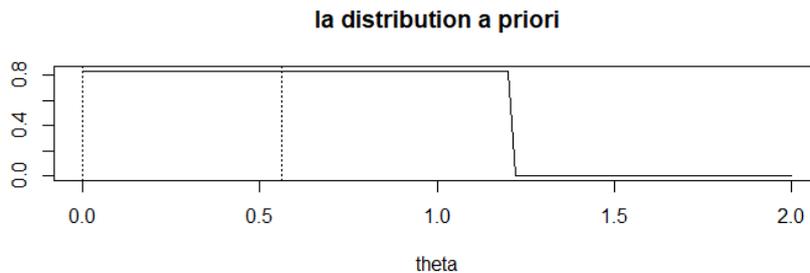


FIGURE 2.2 – La distribution a priori uniforme $\mathcal{U}(-0.06, 1.18)$.

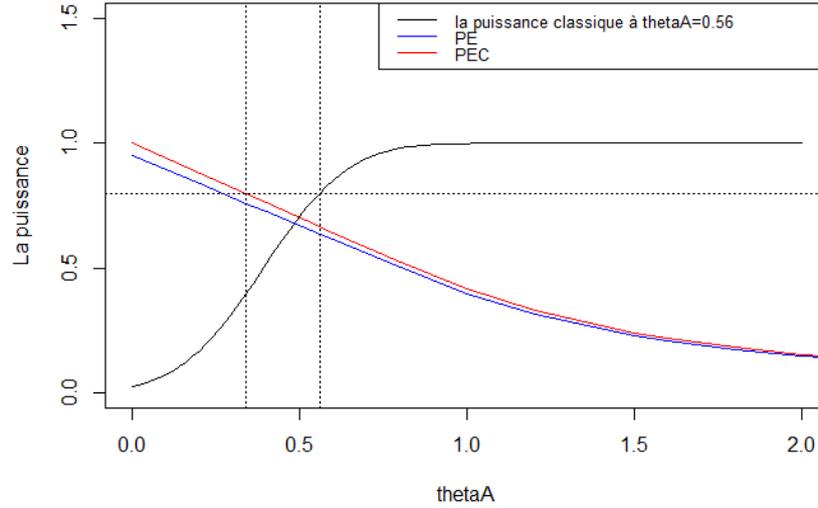


FIGURE 2.3 – La courbe de la puissance classique, PE et PEC en partant du principe que $\theta \sim \mathcal{U}(-0.06, 1.18)$.

À partir de la Figure (2.3), pour $\theta_A = 0.56$, on trouve la PE = 63.4% et la PEC = 66.7%. La valeur θ^* qui donne 80% de puissance espérée conditionnelle est $\theta^* = 0.336$ (HR = 1.40).

Si nous fixons plutôt $\mu_0 = 0.56$ et $\tau_0 = 0.34$, cela change les limites de la distribution uniforme à :

$$a = \frac{\mu_0 \alpha_0}{\alpha_0 - 0.5} = \frac{(0.56)(0.025)}{0.025 - 0.5} = -0.03$$

$$b = \frac{\mu_0(\alpha_0 - 1)}{\alpha_0 - 0.5} = \frac{0.56(0.025 - 1)}{0.025 - 0.5} = 1.15$$

C-à-d, $\theta \sim \mathcal{U}(-0.03, 1.15)$, pour $\alpha_0 = 0.025$.

Pour cette a priori, à $\theta_A = 0.56$, on a : PE = 64.2% et PEC = 65.8%. La valeur θ^* qui donne une puissance espérée conditionnelle de 80% est maintenant $\theta^* = 0.327$ (HR = 1.39). Ainsi, la valeur θ^* qui donne 80% de PEC peut être affectée par le choix de α_0 puisqu'elle détermine la dispersion de la distribution (τ_0).

Remarque 2.2.3. Une plus grande pondération (c'est-à-dire, une réduction) de la moyenne de la priori est nécessaire pour obtenir une égalité entre la puissance classique et la puissance espérée conditionnelle.

2.3 Cas des tests séquentiels

Lan et al (1982) ont proposé une méthode pour arrêt précoce de l'essai en faveur de l'hypothèse nulle, déclarant effectivement l'étude futile, par le calcul de la probabilité conditionnelle qui est la puissance conditionnelle de rejeter l'hypothèse nulle à la fin de l'essai compte tenu des données observées et d'une hypothèse spécifique sur les données futures via la distribution des données futures sachant les données observées.

Le défaut de cette méthode est que la puissance conditionnelle est calculer pour des valeurs θ particuliers qui peuvent ne pas être supporter par les données actuelles. Pour cela, Herson (1979); Choi, Smith et Becker (1985); and Spiegelhalter, Freedman et Blackburn (1986) ont proposé de calculer la puissance prédictive, à une analyse intermédiaire, qui est la moyenne pondérée de la puissance conditionnelle par rapport à la distribution a posteriori de l'effet du traitement, étant donné les observations, cette approche de puissance conditionnelle est réalisée d'une manière étroitement liée aux méthodes de test séquentiel ou test séquentiel de groupe.

2.3.1 Puissance conditionnelle

Pour présenter le concept avec rigueur et clarté statistique, considérons le cadre statistique du test d'une moyenne normale dans lequel de nombreux essais cliniques peuvent

être formulés. Nous avons les hypothèses
$$\begin{cases} H_0 : \theta = 0 \\ H_1 : \theta > 0 \end{cases}$$

où θ désigne le paramètre d'effet du traitement.

Par exemple, considérons l'élévation moyenne de la pression artérielle diastolique au-dessus de 90 *mmHg* [31]. Soit m la taille maximale de l'échantillon et la taille des données actuelles est $n(n < m)$. De plus, soit X_i la pression sanguine diastolique au-dessus de 90 mm Hg du ième sujet observée. Ainsi, $X_i \sim \mathcal{N}(\theta, \sigma^2)$.

Les données courantes sont résumées par la statistique exhaustive, $S_n = \sum_{i=1}^n X_i$. Alors, $S_n \sim \mathcal{N}(n\theta, n\sigma^2)$. Supposons que $\sigma = 28.3 \text{ mmHg}$ sur la base des données préliminaires.

Nous souhaitons détecter une différence cliniquement importante de 10 *mmHg* à un niveau de signification α (par exemple 0.025) avec une puissance de $(1 - \beta)$ (par exemple 0.90). Le plan d'échantillonnage nécessite une taille $m = 86$ sujets, formule(2.2) dans le

cas d'un test unilatéral, et l'hypothèse nulle serait rejetée si :

$$Z_m \geq z_\alpha$$

sachant que $Z_m = S_m/\sigma\sqrt{m}$ et z_α est le quantile de la loi normale $\mathcal{N}(0, 1)$ inférieur à α .
ou de manière équivalente si :

$$s_m \geq s_0,$$

où $s_0 = z_\alpha\sigma\sqrt{m}$.

Par conséquent, la puissance conditionnelle est évaluée sous la distribution conditionnelle suivante :

$$s_m|\theta, s_n \sim \mathcal{N}((m-n)\theta + s_n, (m-n)\sigma^2) \quad (2.9)$$

(voir, [19]).

et qui est donnée par :

$$\begin{aligned} P_n(\theta) &= P_\theta\{\text{Rejeter } H_0|s_n\} \\ &= P_\theta(s_m \geq z_\alpha\sigma\sqrt{m}|s_n) \\ &= 1 - P_\theta(s_m \leq z_\alpha\sigma\sqrt{m}|s_n) \\ &= 1 - \Phi\left(\frac{z_\alpha\sigma\sqrt{m} - s_n - (m-n)\theta}{\sigma\sqrt{m-n}}\right) \end{aligned}$$

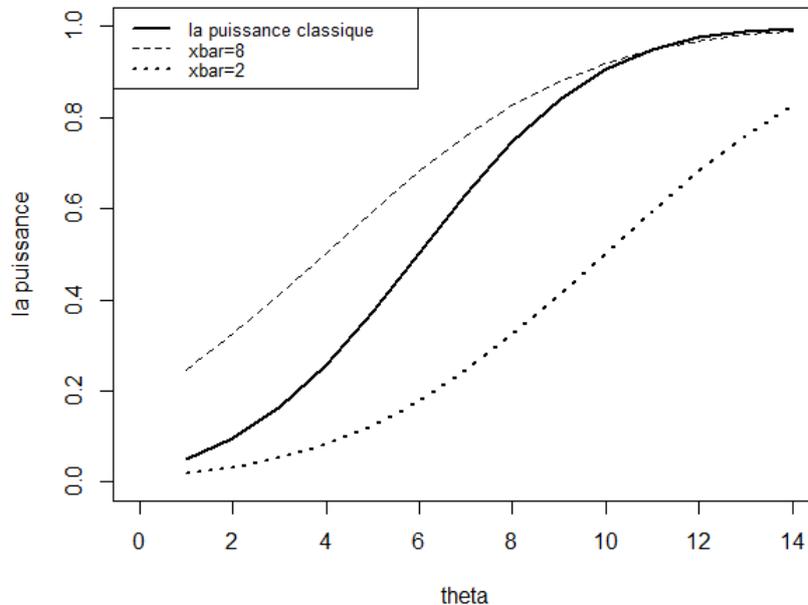


FIGURE 2.4 – Illustration de la puissance conditionnelle

Puisque la puissance conditionnelle dépend du paramètre inconnu de l'effet réel du traitement θ , différentes valeurs hypothétiques de θ sont données pour évaluer la puissance

conditionnelle. Considérer les trois valeurs suivantes : $\theta = 0$, la valeur sous l'hypothèse alternative que l'étude est conçue pour détecter $\theta = 10$, et $\bar{x}_n = \frac{S_n}{n}$.

La Figure (2.4), présente la puissance conditionnelle pour ces trois valeurs (voir, le programme 5 dans l'annexe B).

Si, à une analyse intermédiaire $n = 43$, par exemple, l'élévation moyenne de la pression artérielle (\bar{x}_n dans la figure) est de 8 *mmHg*, c'est-à-dire, $S_n = 43 \times 8 = 344$ et que le véritable effet du traitement θ est de 10 *mmHg*, alors la puissance conditionnelle $P_n(\theta) = 92\%$, ce qui implique qu'il y a de bonnes chances que l'hypothèse nulle soit rejetée à la fin prévue de l'essai.

En revanche, si l'élévation moyenne est de 2, alors la puissance conditionnelle $P_n(\theta) = 50\%$.

La puissance conditionnelle a été utilisée comme un indice de futilité. Si la puissance conditionnelle de l'hypothèse alternative est trop faible (par exemple, moins de 0.20), alors l'essai n'a pas de chance d'atteindre la signification statistique, ce qui constitue un argument en faveur d'une interruption précoce de l'essai à cause de futilité.

2.3.2 Puissance prédictive

L'un des problèmes de l'approche de la puissance conditionnelle est la réduction des erreurs de type II et une autre difficulté est qu'il n'est pas toujours clair quelle hypothèse doit être faite sur les données futures, par conséquent, supposons qu'un test de référence F de $H_0 : \theta = 0$ est désigné avec une erreur de type I (α) et de puissance $(1 - \beta)$ à $\theta = \theta_1$ dans le cas d'un test unilatéral ou à $\theta = \theta_1$ et θ_2 pour un test bilatéral. Au lieu d'utiliser la puissance conditionnelle à des valeurs θ particulières, la puissance prédictive c'est la moyenne pondérée de la puissance conditionnelle par rapport à la distribution a posteriori de l'effet du traitement étant donné les données observées est une alternative plus efficace dans l'analyse intermédiaire et définit comme suit :

$$\begin{aligned} P_n &= P(\text{Rejeter } H_0 | S_n) \\ &= \int P_n(\theta) p(\theta | S_n) d\theta \end{aligned} \tag{2.10}$$

Calcul de la puissance prédictive

Si on choisit une a priori impropre et non informatif $p(\theta) = 1$, alors, d'après l'exemple (1.3.3), la distribution a posteriori de $\theta|S_n$ est normal avec une moyenne $\frac{s_n}{n}$ et une variance $\frac{\sigma^2}{n}$.

$$\theta|s_n \sim \mathcal{N}\left(\frac{s_n}{n}, \frac{\sigma^2}{n}\right)$$

Puis, à partir de l'équation (2.9), la distribution marginale de $S_m|S_n$ est donné par :

$$\begin{aligned} f(s_m|s_n) &= \int f(s_m|\theta, s_n)p(\theta|s_n)d\theta \\ &= \int \frac{1}{\sigma\sqrt{m-n}\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\frac{(s_m - ((m-n)\theta + s_n))^2}{(m-n)\sigma^2}} \frac{1}{\sigma\frac{1}{n}\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\frac{(\theta - \frac{s_n}{n})^2}{\frac{\sigma^2}{n}}} d\theta \\ &= \int \frac{1}{2\pi\sigma^2\sqrt{\frac{m-n}{n}}} e^{-\frac{1}{2}\left[\frac{(s_m - ((m-n)\theta + s_n))^2}{(m-n)\sigma^2} + \frac{(\theta - \frac{s_n}{n})^2}{\frac{\sigma^2}{n}}\right]} d\theta \end{aligned}$$

on pose

$$\begin{aligned} D(\theta) &= \frac{(s_m - ((m-n)\theta + s_n))^2}{(m-n)\sigma^2} + \frac{(\theta - \frac{s_n}{n})^2}{\frac{\sigma^2}{n}} \\ &= \frac{nm(m-n)(\theta^2 - 2\theta\frac{s_m}{m})}{n\sigma^2(m-n)} + \frac{ns_m^2 + ms_n^2 - 2ns_ms_n}{n\sigma^2(m-n)} \\ &= \frac{nm(m-n)}{n\sigma^2(m-n)} \left[\theta^2 - 2\theta\frac{s_m}{m} + \left(\frac{s_m}{m}\right)^2 \right] - \frac{nm(m-n)}{n\sigma^2(m-n)} \left(\frac{s_m}{m}\right)^2 + \frac{ns_m^2 + ms_n^2 - 2ns_ms_n}{n\sigma^2(m-n)} \\ &= \frac{(\theta - \frac{s_m}{m})^2}{\frac{\sigma^2}{m}} - \frac{s_m^2}{m\sigma^2} + \frac{ns_m^2 + ms_n^2 - 2ns_ms_n}{n\sigma^2(m-n)} \end{aligned}$$

alors

$$f(s_m|s_n) = \int \frac{1}{2\pi\sigma^2\sqrt{\frac{m-n}{n}}} e^{-\frac{1}{2}\left[\frac{(\theta - \frac{s_m}{m})^2}{\frac{\sigma^2}{m}}\right]} e^{-\frac{1}{2}\left[-\frac{s_m^2}{m\sigma^2} + \frac{ns_m^2 + ms_n^2 - 2ns_ms_n}{n\sigma^2(m-n)}\right]}$$

On fait un changement de variable :

- $t = \frac{\theta - \frac{s_m}{m}}{\frac{\sigma}{\sqrt{m}}} = \frac{\theta - k}{L}$ avec $k = \frac{s_m}{m}$ et $L = \frac{\sigma}{\sqrt{m}}$
- $dt = \frac{1}{L} d\theta$

donc

$$f(s_m|s_n) = \frac{1}{2\pi\sigma^2\sqrt{\frac{m-n}{n}}} e^{-\frac{1}{2}\left[-\frac{s_m^2}{m\sigma^2} + \frac{ns_m^2 + ms_n^2 - 2ns_ms_n}{n\sigma^2(m-n)}\right]} \int e^{-\frac{t^2}{2}} \frac{dt}{L}$$

et comme $\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{t^2}{2}} dt = 1$, on en déduit :

$$f(s_m|s_n) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}\sqrt{(m-n)\left(\frac{m}{n}\right)}} e^{-\frac{1}{2}\left[-\frac{s_m^2}{m\sigma^2} + \frac{ns_m^2 + ms_n^2 - 2ns_ms_n}{n\sigma^2(m-n)}\right]}$$

on pose

$$\begin{aligned} N &= -\frac{s_m^2}{m\sigma^2} + \frac{ns_m^2 + ms_n^2 - 2ns_ms_n}{n\sigma^2(m-n)} \\ &= \frac{1}{\sigma^2} \left(\frac{(s_m - \frac{m}{n}s_n)^2}{\frac{m}{n}(m-n)} \right) \end{aligned}$$

donc

$$\begin{aligned} f(s_m|s_n) &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}\sqrt{(m-n)\left(\frac{m}{n}\right)}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{(s_m - \frac{m}{n}s_n)^2}{\sigma^2 \frac{m}{n}(m-n)}\right)} \\ S_m|S_n &\sim \mathcal{N}\left(\frac{m}{n}s_n, \sigma^2 \frac{(m-n)m}{n}\right) \end{aligned}$$

La puissance prédictive est donc simplement :

$$\begin{aligned} P_n &= P(s_m > z_\alpha \sigma \sqrt{m} | s_n) \\ &= 1 - P(s_m < z_\alpha \sigma \sqrt{m} | s_n) \\ &= 1 - \Phi\left(\frac{z_\alpha \sigma \sqrt{m} - \frac{m}{n}s_n}{\sigma \sqrt{\frac{(m-n)m}{n}}}\right) \end{aligned}$$

Le calcul de la puissance prédictive se fait à l'aide de la méthode numérique Monte-carlo, voir section(1.4) dans le premier chapitre.

2.4 Puissance conditionnelle et puissance prédictive comme règle d'arrêt

Plusieurs chercheurs ont utilisé la puissance prédictive et la puissance conditionnelle comme règle d'arrêt précoce pour futilité/efficacité dans la conception des essais cliniques comme suit :

a) Puissance conditionnelle

La difficulté dans la planification des essais cliniques est de savoir quel θ choisir car il peut être difficile d'anticiper une tendance future. Une procédure de réduction stochas-

tique peut être dérivée en utilisant la puissance conditionnelle de test non séquentiel [31] ; étant donné S_n et certaines valeurs plausibles des effets du traitement, nous pouvons dériver un test séquentiel formel avec une limite supérieure a_n et une limite inférieure b_n , sachant que les limites séquentielles sont :

$$\begin{cases} a_n = z_\alpha \sqrt{\frac{m}{n}} + z_{1-\gamma_0} \sqrt{\frac{m-n}{n}} \\ b_n = z_\alpha \sqrt{\frac{m}{n}} - z_{1-\gamma_1} \sqrt{\frac{m-n}{n}} - \frac{\theta(m-n)}{\sigma\sqrt{n}} \end{cases}$$

où

- On rejette l'hypothèse nulle H_0 , si $Z_n \geq a_n$.
- Ou on accepte H_0 , si $Z_n \leq b_n$.

Si la puissance conditionnelle à $\theta = 0$ est supérieure à γ_0 , alors H_0 est rejeté, où γ_0 est une constante spécifiée appelée l'indice de futilité avec une valeur strictement comprise entre 0.5 et 1 (généralement les indices de futilité de 0.8 ou 0.9 sont recommandés).

De même, si la puissance conditionnelle à $\theta = \theta_A$ est inférieure à $1 - \gamma_1$, alors H_0 est accepté, où γ_1 une autre constante spécifiée entre 0.5 et 1.

b) Puissance prédictive

On adapte la même méthode précédente en utilisant la puissance prédictive, c'est-à-dire, on rejette l'hypothèse nulle si $P_n \geq \gamma_0$, et on l'accepte, si $P_n \leq 1 - \gamma_1$. Ce critère aboutit à la procédure d'analyse intermédiaire de bornes suivantes :

$$\begin{cases} a_n = z_\alpha \sqrt{\frac{n}{m}} + z_{1-\gamma_0} \sqrt{\frac{m-n}{m}} \\ b_n = z_\alpha \sqrt{\frac{n}{m}} - z_{1-\gamma_1} \sqrt{\frac{m-n}{m}} \end{cases}$$

Malheureusement, aucune relation simple ne relie les erreurs de type I et II de la procédure avec la puissance prédictive [26].

Chapitre 3

L'impact de la loi a priori sur les différentes puissances

Nous considérons une étude de phase II, en comparant un traitement d'essais avec un agent de contrôle actif, en utilisant un test unilatéral.

On définit l'hypothèse :
$$\begin{cases} H_0 : \theta = 0 \\ H_1 : \theta > 0 \end{cases}$$

En supposant que la taille d'échantillon $m = 616$ (à partir de la formule(2.2), dans le cas d'un test unilatéral) est nécessaire pour détecter un effet de traitement souhaité $\theta_A = 0.1$ avec une puissance traditionnelle de 80% et un niveau de signification $\alpha = 0.05$, $\sigma = 1$ et nous estimons l'effet du traitement en choisissant deux distributions a priori normale (conjuguée naturelle), et uniforme(non informative).

Le calcul de différentes puissances par l'approche bayésienne est considéré, dans les deux cas : test non séquentiel et test séquentiel de groupe.

3.1 Résultats de simulations de la puissance espérée et espérée conditionnelle

Considérons un test classique et comparons la puissance espérée et la puissance espérée conditionnelle pour ces deux a priori pour les mêmes valeurs des hyper paramètres, en utilisant la procédure de Ciarleglio (2015) [11] indiquée dans la section (2.2), (les programmes écrits en R sont indiqués dans **l'annexe B**).

• Pour une a priori uniforme, $\mathcal{U}(a, b)$:

1) $a = -0.02$, $b = 1.02$

thetaA	0.1	0.3	0.6	1	1.5	2
PE	0.9169390	0.7883337	0.5955177	0.3769831	0.2337920	0.1692761
PEC	0.9343231	0.8029638	0.6062942	0.3834434	0.2374286	0.1716397

2) $a = -0.04$, $b = 1.32$

thetaA	0.1	0.3	0.6	1	1.5	2
PE	0.9219089	0.8238624	0.6762777	0.4856167	0.3150406	0.2238726
PEC	0.9492483	0.8477448	0.6954924	0.4989643	0.3231721	0.2292171

3) $a = -0.01$, $b = 0.89$

thetaA	0.1	0.3	0.6	1	1.5	2
PE	0.9148843	0.7660914	0.5448309	0.3244295	0.2009617	0.1483006
PEC	0.92472778	0.7741833	0.5504142	0.3275272	0.2026674	0.1494122

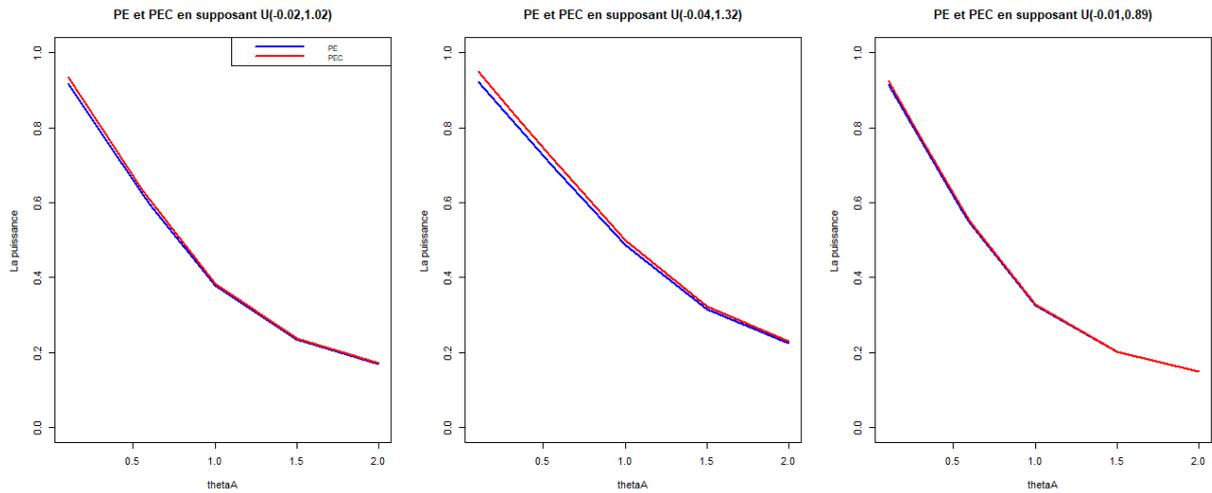


FIGURE 3.1 – La PE et PEC pour différents hyper-paramètres de la loi a priori uniforme (voir le programme 2 pour un test unilatéral dans Annexe B).

• Pour une a priori normale, $\mathcal{N}(\mu_0, \tau_0)$:

1) $\mu_0 = 0.50$, $\tau_0 = 0.30$

thetaA	0.1	0.3	0.6	1	1.5	2
PE	0.9253994	0.8207504	0.6002032	0.368841	0.231617	0.1659036
PEC	0.969561	0.8642728	0.6345889	0.3926442	0.2405708	0.1751074

2) $\mu_0 = 0.64$, $\tau_0 = 0.39$

thetaA	0.1	0.3	0.6	1	1.5	2
PE	0.9281769	0.8577384	0.7011365	0.4815486	0.3103029	0.2190319
PEC	0.9777156	0.9059037	0.7301441	0.5077691	0.3289787	0.2327737

3) $\mu_0 = 0.44$, $\tau_0 = 0.26$

thetaA	0.1	0.3	0.6	1	1.5	2
PE	0.9253392	0.7981816	0.5418023	0.3230823	0.1973265	0.1461892
PEC	0.9660348	0.8311511	0.5675109	0.3345829	0.2073443	0.1538803

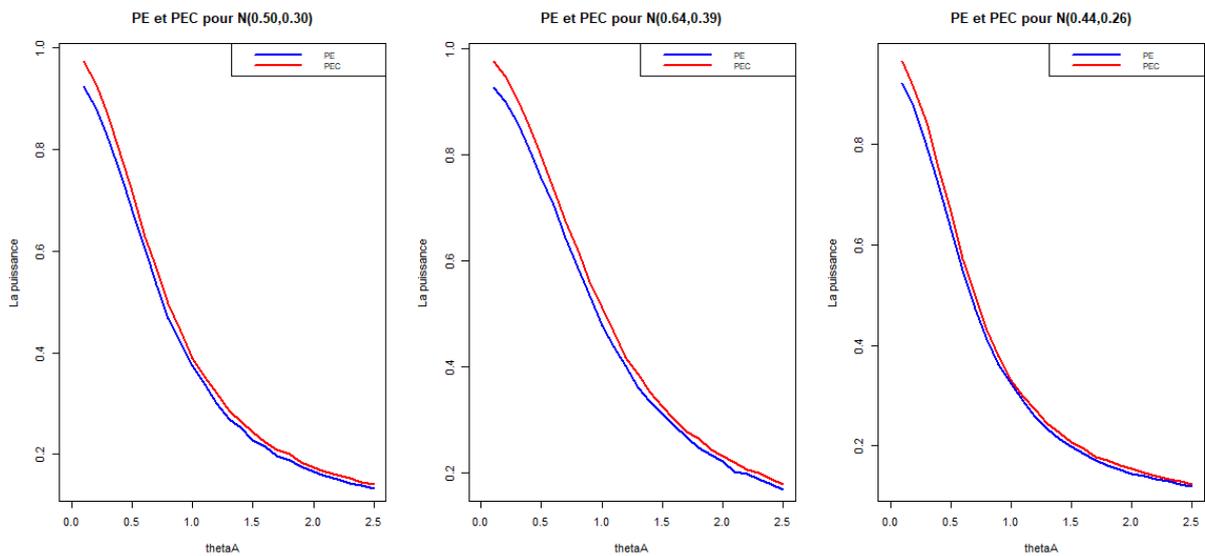


FIGURE 3.2 – PE et PEC pour différents hyper-paramètres de l'a priori normale (voir le programme 1 pour un test unilatéral dans Annexe B).

Discussion :

D'après la Figure(3.1), on remarque que lorsque la loi a priori est uniforme (distribution non informative), il n'y a pas une différence entre la puissance espérée et la puissance espérée conditionnelle. Ceci est expliqué par le fait que le paramètre est inconnu. Mais, on remarque que lorsque, nous avons des informations sur le paramètre θ présentées par l'a priori gaussienne, la puissance espérée conditionnelle plus grande que la puissance espérée(Figure(3.2)), ce qui prouve que l'existence d'information est utile lors des calculs.

3.2 Résultats de simulations de la puissance prédictive

Pour les tests séquentiels et séquentiels de groupes, il est préférable d'utiliser la puissance conditionnelle et la puissance prédictive pour prévoir la significativité du traitement à tester.

Dans cette section, on compare la puissance prédictive pour les deux a priori indiquées normale (conjuguée naturelle) et l'apriori impropre $p(\theta) = 1$, dans deux cas :

1^{er} cas :

Soit $\theta \sim \mathcal{N}(0.50, 0.30)$ ou pour θ suit une loi impropre $p(\theta) = 1$ et pour une taille d'échantillon maximale $m = 616$, faisons des analyses intermédiaires lorsque $n = 154$, $n = 205$ et pour $n = 308$.

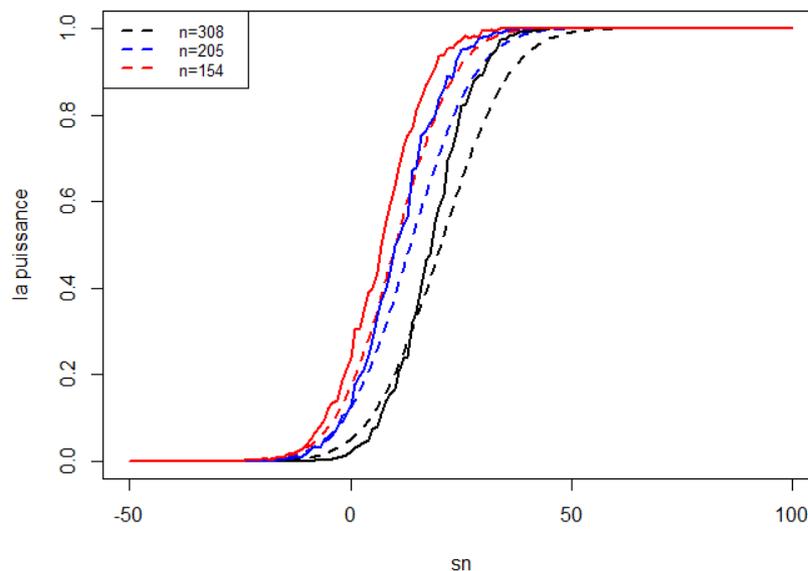


FIGURE 3.3 – La Puissance prédictive avec une a priori normale (ligne continue) et une a priori uniforme (ligne en pointillée), dans 3 analyses intermédiaires (voir, le programme 6 dans l'annexe B).

Discussion :

On remarque que, plus qu'on a d'informations (n augmente), plus que la puissance prédictive diminue pour les deux a priori normale et impropre (voir la Figure(3.3)).

2^{eme} cas :

De même, on fixe $\theta_A = 0.1$ et la taille de l'échantillon ($m = 616, n = 308$) et varions : $\sigma = 1, \sigma = 2$ et $\sigma = 5$.

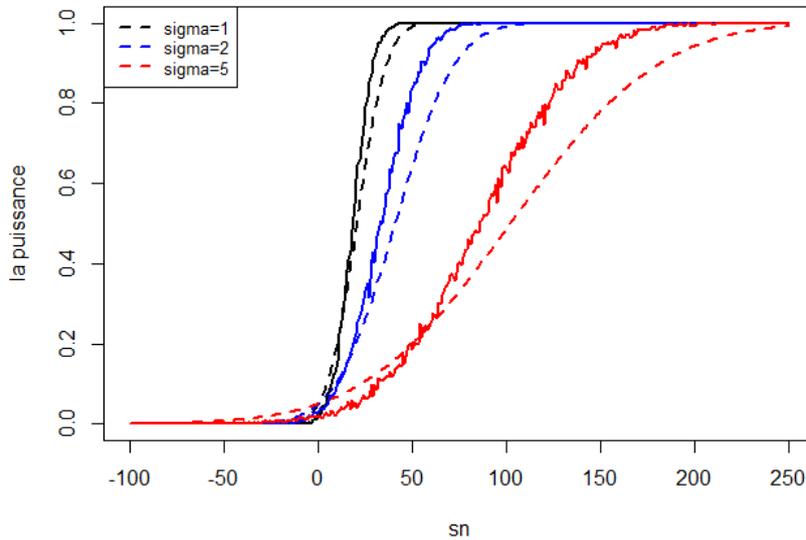


FIGURE 3.4 – La puissance prédictive avec une a priori normale (ligne continue) et a priori uniforme (ligne en pointillée), pour différentes valeurs de σ (voir le programme 6 dans l'annexe B)

Discussion :

On remarque que lorsque la dispersion augmente, la convergence de la puissance prédictive diminue pour les deux a priori. Aussi, l'augmentation de la dispersion influe sur la courbe de la puissance prédictive ce qui nous ramène à utiliser le mouvement brownien [31].

3.3 Comparaison entre les puissances conditionnelle et prédictive

On fait une comparaison entre la puissance conditionnelle et la puissance prédictive dans l'analyse intermédiaire, en utilisant l'a priori conjuguée normale pour $\theta, \theta \sim \mathcal{N}(0.50, 0.30), m = 616, n = 308, \alpha = 0.05, \theta_A = 0, \sigma = 1$ (pour les autres valeurs de θ_A et σ , ça revient au cas où $\theta = 0$ et $\sigma = 1$ en faisant un simple changement de variable).

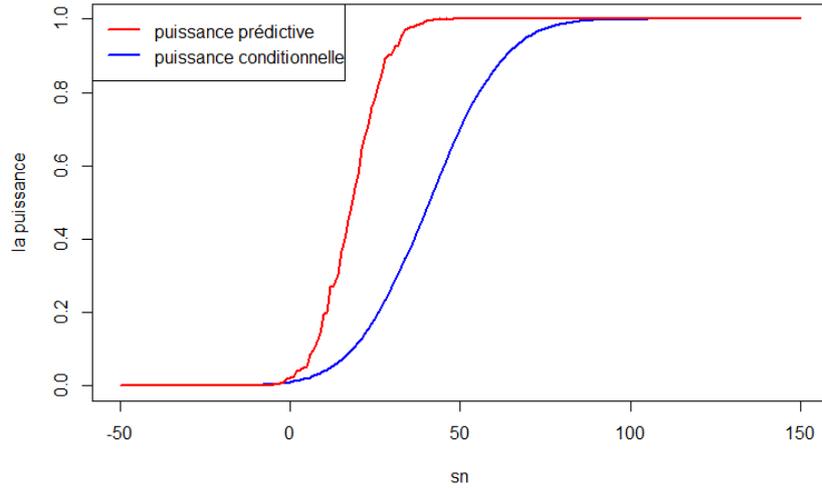


FIGURE 3.5 – La puissance conditionnelle et la puissance prédictive pour une distribution normale et une a priori conjuguée.

Discussion :

Il est clair que la puissance prédictive est toujours plus grande que la puissance conditionnelle car la puissance prédictive est la moyenne de la puissance conditionnelle par rapport à toutes les valeurs de θ selon la loi a posteriori.

Remarque 3.3.1. *Le graphe n'est pas lisse car il est bien connu et largement utilisé, dans le suivi des essais cliniques, que la statistique du test, dans la plupart des essais cliniques, courants de phase II, peut être formulée dans le cadre général du mouvement brownien [31].*

En d'autres termes, la statistique de test peut être remise à l'échelle en une statistique $B_t = Z_n\sqrt{t}$ sachant que ($0 \leq t \leq 1$) qui suit approximativement un mouvement brownien avec un paramètre de dérive μ . Ainsi, μ peut représenter la variation avant-après, ou un odds ratio logarithmique ou un hazard ratio logarithmique [31].

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons présenté les différentes méthodes formelles qui incorporent la variabilité inhérente aux données historiques. Cette variabilité est induite lors de la sélection de l'effet du traitement à détecter dans un essai clinique et le calcul de la taille de l'échantillon fréquentiste ultérieur.

Nous avons souligné la pertinence des procédures bayésiennes qui apportent une contribution importante à l'inférence et à l'analyse des données. Dans cette perspective, les probabilités a posteriori et les probabilités prédictives bayésiennes peuvent être utilisées pour la planification et la surveillance intermédiaire des essais cliniques, afin d'estimer la probabilité d'observer un résultat statistiquement significatif, si l'essai devait se poursuivre jusqu'à la taille maximale prédéfinie de l'échantillon. Alors, l'utilisation de l'approche hybride a conduit à de nouvelles puissances qui peuvent être utiles dans la planification et la conduite des essais cliniques.

Nous avons donné la méthodologie ainsi que les situations où utiliser chacune d'elle sans oublier les avantages et les limites d'application. Notre étude a été consolidée par des exemples réels et nous avons ensuite étudié l'impacte de la loi a priori sur la variation de ces puissances.

On conclut que ces méthodes Hybrides, pour la surveillance intermédiaire, sont des méthodes cohérentes, efficaces et flexibles qui pourraient être utiles dans les essais cliniques, dans la conception de phase, afin d'évaluer les bornes d'arrêt (futilité/efficacité).

Résumé

Nous avons commencé ce travail par expliquer la logique des tests d'hypothèses dans la recherche clinique, en particulier dans les essais cliniques de phase II.

Ensuite, nous avons étudié les différentes puissances à l'aide de l'approche hybride (fréquentiste-bayésienne) et montré l'importance de celles-ci dans la conception des études dans les essais cliniques. Parmi ces puissances nous avons abordé la puissance espérée, la puissance espérée conditionnelle, la puissance conditionnelle ainsi que la puissance prédictive.

Enfin, nous avons consolidé et renforcé notre travail par une simulation des quatre puissances en utilisant des données que nous avons générées pour évaluer l'impact des choix d'une loi a priori.

Mots clés : Tests d'hypothèse, Approche bayésienne, Essais cliniques, Puissance.

Abstract

We began this work by explaining the logic of hypothesis testing in clinical research, particularly in Phase II clinical trials.

Then, we studied the different powers using the hybrid approach (frequentist-Bayesian) and showed the importance of these in the design of studies in clinical trials. Among these powers, we discussed the expected power, the conditional expected power, the conditional power and the predictive power.

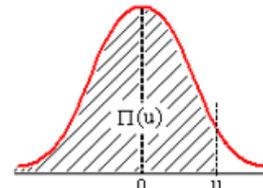
Finally, we consolidated and reinforced our work by simulating the four powers using data that we generated to evaluate the impact of the choice of an a priori law.

Mots clés : Hypothesis tests, Bayesian approach, Clinical trials, Power.

Annexe A

La table de la loi normale centrée réduite

Table de Loi Normale
 $P(x < u)$



	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,0	0,5000	0,5040	0,5080	0,5120	0,5160	0,5199	0,5239	0,5279	0,5319	0,5359
0,1	0,5398	0,5438	0,5478	0,5517	0,5557	0,5596	0,5636	0,5675	0,5714	0,5753
0,2	0,5793	0,5832	0,5871	0,5910	0,5948	0,5987	0,6026	0,6064	0,6103	0,6141
0,3	0,6179	0,6217	0,6255	0,6293	0,6331	0,6368	0,6406	0,6443	0,6480	0,6517
0,4	0,6554	0,6591	0,6628	0,6664	0,6700	0,6736	0,6772	0,6808	0,6844	0,6879
0,5	0,6915	0,6950	0,6985	0,7019	0,7054	0,7088	0,7123	0,7157	0,7190	0,7224
0,6	0,7257	0,7291	0,7324	0,7357	0,7389	0,7422	0,7454	0,7486	0,7517	0,7549
0,7	0,7580	0,7611	0,7642	0,7673	0,7704	0,7734	0,7764	0,7794	0,7823	0,7852
0,8	0,7881	0,7910	0,7939	0,7967	0,7995	0,8023	0,8051	0,8078	0,8106	0,8133
0,9	0,8159	0,8186	0,8212	0,8238	0,8254	0,8289	0,8315	0,8340	0,8365	0,8389
1,0	0,8413	0,8438	0,8461	0,8485	0,8508	0,8531	0,8554	0,8577	0,8599	0,8621
1,1	0,8643	0,8665	0,8686	0,8708	0,8729	0,8749	0,8770	0,8790	0,8810	0,8830
1,2	0,8849	0,8869	0,8888	0,8907	0,8925	0,8944	0,8962	0,8980	0,8997	0,9015
1,3	0,9032	0,9049	0,9066	0,9082	0,9099	0,9115	0,9131	0,9147	0,9162	0,9177
1,4	0,9192	0,9207	0,9222	0,9236	0,9251	0,9265	0,9279	0,9292	0,9306	0,9319
1,5	0,9332	0,9345	0,9357	0,9370	0,9382	0,9394	0,9406	0,9418	0,9429	0,9441
1,6	0,9452	0,9463	0,9474	0,9484	0,9495	0,9505	0,9515	0,9525	0,9535	0,9545
1,7	0,9554	0,9564	0,9573	0,9582	0,9591	0,9599	0,9608	0,9616	0,9625	0,9633
1,8	0,9641	0,9649	0,9656	0,9664	0,9671	0,9678	0,9686	0,9693	0,9699	0,9706
1,9	0,9713	0,9719	0,9726	0,9732	0,9738	0,9744	0,9750	0,9756	0,9761	0,9767
2,0	0,9772	0,9778	0,9783	0,9788	0,9793	0,9798	0,9803	0,9808	0,9812	0,9817
2,1	0,9821	0,9826	0,9830	0,9834	0,9838	0,9842	0,9846	0,9850	0,9854	0,9857
2,2	0,9861	0,9864	0,9868	0,9871	0,9875	0,9878	0,9881	0,9884	0,9887	0,9890
2,3	0,9893	0,9896	0,9898	0,9901	0,9904	0,9906	0,9909	0,9911	0,9913	0,9916
2,4	0,9918	0,9920	0,9922	0,9925	0,9927	0,9929	0,9931	0,9932	0,9934	0,9936
2,5	0,9938	0,9940	0,9941	0,9943	0,9945	0,9946	0,9948	0,9949	0,9951	0,9952
2,6	0,9953	0,9955	0,9956	0,9957	0,9959	0,9960	0,9961	0,9962	0,9963	0,9964
2,7	0,9965	0,9966	0,9967	0,9968	0,9969	0,9970	0,9971	0,9972	0,9973	0,9974
2,8	0,9974	0,9975	0,9976	0,9977	0,9977	0,9978	0,9979	0,9979	0,9980	0,9981
2,9	0,9981	0,9982	0,9982	0,9983	0,9984	0,9984	0,9985	0,9985	0,9986	0,9986
3,0	0,9987	0,9987	0,9987	0,9988	0,9988	0,9989	0,9989	0,9989	0,9990	0,9990
3,1	0,9990	0,9991	0,9991	0,9991	0,9992	0,9992	0,9992	0,9992	0,9993	0,9993
3,2	0,9993	0,9993	0,9994	0,9994	0,9994	0,9994	0,9994	0,9995	0,9995	0,9995
3,3	0,9995	0,9995	0,9995	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9996	0,9997
3,4	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9997	0,9998

FIGURE 3.6 – Loi Normale Centrée Réduite

Annexe B

Programme 1 : PE et PEC pour la loi normale

```
> #Puissance classique à thetaA=0.56
> n=100, tau=0.34 ; mu=0.56 ; alpha=0.05 ;beta=0.2 ; thetaA=0.56
> theta=rnorm(n,mu,tau) ;zb=qnorm(1-beta) ; za=qnorm(alpha/2)
> z=function(theta)pnorm( za + (theta * ((zb -za)/thetaA)))
> plot(z,xlim=c(0,2.5),ylim=c(0,1.2),ylab="La puissance",xlab="thetaA")
> # Puissance classique à thetaA=0.423
> n=176 ; thetaA=0.423 ; theta=rnorm(n,mu,tau)
> z=function(theta)pnorm( za + (theta * ((zb -za)/thetaA)))
> x=seq(0,2.5,by=0.1)
> density=0
> for(i in 1 :length(x)){
print(i)
density[i]=z(x[i])}
> density > points(x,density,type="l")
> # thetaA=1
> n=32 ; thetaA=1 ; theta=rnorm(n,mu,tau)
> z=function(theta)pnorm( za + (theta * ((zb -za)/thetaA)))
> x=seq(0,2.5,by=0.1)
> density=0
> for(i in 1 :length(x)){
print(i)
density[i]=z(x[i])}
> density
> points(x,density,type="l")
```

```

> # La PE et PEC
> tau=0.34; mu=0.56; alpha=0.05;beta=0.2
> t= mu/tau; m=1/pnorm(t); zb=qnorm(1-beta); za=qnorm(alpha/2)
> # la puissance esperee avec monte carlo
> pix=function(thetaA){ a= (zb-za)/ thetaA
N=5000
V=runif(N, pnorm(-t),1)
Z=qnorm(V)
px=(1-pnorm(-t))*mean(pnorm(Z*(a*tau)+(a*mu+ za)))
px
}
> # exemple pour thetaA=0.5
> density=pix(0.5)
> density
[1] 0.7045281
> # la puissance esperee conditionnelle avec monte carlo
> pi=function(thetaA){
a= (zb-za)/ thetaA
N=5000
V=runif(N, pnorm(-t),1)
Z=qnorm(V)
px=mean(pnorm(Z*(a*tau)+(a*mu+ za)))
px
}
> # tracer les puissances
> # esperee conditionnelle
> x=seq(0,2.5,by=0.1)
> density1=0
> for(i in 1 :length(x)){
print(i)
density1[i]=pi(x[i]) }
> density1 [1] NaN 0.9752231 0.9292023 0.8775366 0.8185331 0.7393362 0.6647813
[8] 0.5899177 0.5249210 0.4676319 0.4028000 0.3610308 0.3264932 0.2869410
[15] 0.2551682 0.2305454 0.2122900 0.1903596 0.1748970 0.1627462 0.1490322
[22] 0.1390549 0.1325273 0.1250986 0.1170743 0.1123241

```

```

> points(x,density1,type="l",lty=4,lwd=2,ylab="probabilité",xlab="thetaA")
> # esperee
> x=seq(0,2.5,by=0.1)
> density=0
> for(i in 1:length(x)){
print(i)
density[i]=pix(x[i])}
> density
[1] NaN 0.9262462 0.8859760 0.8393000 0.7774717 0.7074159 0.6308166
[8] 0.5613943 0.5018821 0.4324312 0.3868278 0.3465008 0.3034252 0.2757823
[15] 0.2406167 0.2197524 0.1999242 0.1818229 0.1658421 0.1524262 0.1427279
[22] 0.1330285 0.1250391 0.1193290 0.1123408 0.1071858
> points(x,density,type="l",lwd=2)
> abline(h=0.8,lty=3)
> abline(v=0.42,lty=3)
> abline(v=0.56,lty=3)

```

Programme 2 : PE et PEC pour une distribution uniforme

```

> # la puissance classique a thetaA=0.56
> n=100;a=-0.06;b=1.18;alpha=0.05;beta=0.2;thetaA=0.56
> theta=runif(n,a,b);zb=qnorm(1-beta);za=qnorm(alpha/2)
> z=function(theta){pnorm( za + (theta * ((zb -za)/thetaA)))}
> plot(z,xlim=c(0,2),ylim=c(0,1.5),ylab="probabilité",xlab="thetaA")
> # la puissance esperee conditionnelle et esperee, uniforme(-0.06,1.18)
> # puissancec esperee
> res=NULL
> count=1
> value=c(0,0.2,0.34,0.4,0.56,0.6,0.8,1,1.2,1.5,1.6,1.8,2,2.2,2.5)
> for(thetaA in value){
z=function(theta){pnorm( za + (theta * ((zb -za)/thetaA)))}
i=integrate(z,a,b)
res[count]=as.double(i[1])*(1/(b-a))
count=count+1 }
> res
[1] 0.9516177 0.8387319 0.7595638 0.7256059 0.6350071 0.6123569 0.5002559

```

```

[8] 0.3975813 0.3142505 0.2270074 0.2059534 0.1725088 0.1476957 0.1289347
[15] 0.1084488
> # puissance esperee conditionnelle
> cep=NULL
> count=1
> value=c(0,0.2,0.34,0.4,0.56,0.6,0.8,1,1.2,1.5,1.6,1.8,2,2.2,2.5)
> for(thetaA in value){
z=function(theta){pnorm( za + (theta * ((zb -za)/thetaA)) )}
i=integrate(z,0,b)
cep[count]=as.double(i[1])*(1/b)
count=count+1 }
> cep
[1] 1.0000000 0.8808538 0.7974514 0.7617076 0.6663921 0.6425700 0.5246940
[8] 0.4167501 0.3291481 0.2374337 0.2153002 0.1801398 0.1540527 0.1343276
[15] 0.1127876
> points(value,res,type="l",col="blue",ylim=c(0,1))
> points(value,cep,type="l",col="red")
> abline(v=0.56,lty=3)
> abline(h=0.8,lty=3)
> abline(v=0.34,lty=3)
> legend(x="topright", legend=c("la puissance classique à thetaA=0.56", "PE", "PEC"),col=c("black",
"blue", "red"), lty=1 :1, cex=0.8)
> # graph de la priori uniforme
> x=c(0,2)
> curve(dunif(x, min = 0, max = 1.2), 0, 2,xlab = "theta", ylab="", main="la distribu-
tion a priori" )
> abline(v=0.56,lty=3)
> abline(v=0,lty=3 )
> abline(v=0.56,lty=3)

```

Programme 3 : la puissance prédictive pour une distribution normale

```

> # Les données
> n=308 ; m=616 ;tau=0.30 ;mu=0.50 ; alpha=0.05 ; beta=0.2 ;sigma=1 ; theta=0.1

```

```

> zb=qnorm(1-beta); za=qnorm(1-alpha)
> x=rnorm(n,theta,sigma)
> sn=sum(x)
> sn
> # la puissance predictive avec monte carlo
> pix=function(sn){
a= (sn*tau^2 + mu*sigma^2)/ (n*tau^2 + sigma^2)
b= (sigma^2 * tau^2)/ (n*tau^2 + sigma^2)
N=1000
V=runif(N,0,1)
w=qnorm(V)
px= mean(1-pnorm( (w*(sqrt(b))*(n-m))+ za*sigma*sqrt(m) - sn - a*(m-n))/ sigma*sqrt(m-
n)))
px
}
> # tracer la puissance
> sn=seq(-50,150,by=0.01)
> density=0
> for(i in 1:length(sn)){
density[i]=pix(sn[i])
}
density
> plot(sn,density,type="l",lty=2,xlab="sn",ylab="la puissance",ylim=c(0,1))

```

Programme 4 :la puissance prédictive pour un distribution uniforme

```

> #la puissance prédictive
> m=616; n=308; sigma=1; theta=0.1
> x=rnorm(n,theta,sigma)
> sn=sum(x)
> pre=function(sn){
+ alpha=0.05
+ za=qnorm(1-alpha)
+ z=pnorm((za*sigma*sqrt(m) - (m/n)*sn) / (sigma*sqrt((m^2-n*m)/n)))
+ pred=1-z
+ pred
+ }

```

```

> # Exemple
> pre(50)
[1] 0.8497654
> pre(10)
[1] 0.1337588
> #
> sn=seq(-50,150,by=1)
> density=0
> for(i in 1 :length(sn)){
+ density[i]=pre(sn[i])
+ density
+ }
> plot(sn,density,lty=2,type="l",xlab="sn",ylab="la puissance")

```

Programme 5 : la puissance conditionnelle

```

> # la puissance conditionnelle pour xbar=8
> sigma=28.3;m=86;n=43;alpha=0.025;sn=344
> za=qnorm(1-alpha)
> res=NULL
> for(theta in 1 :14){
+ z=pnorm(((za*sqrt(m)*sigma) - sn - (m-n)*theta)/(sigma*sqrt(m-n)))
+ cp=1-z
+ cp
+ res[theta]=cp
+ }
> res
[1] 0.4048668 0.4963863 0.5880974 0.6752169 0.7536676 0.8206351 0.8748250
[8] 0.9163930 0.9466194 0.9674546 0.9810690 0.9895020 0.9944537 0.9972099
> plot(res,lty=2,type="l",xlim=c(0,14),ylim=c(0,1),xlab="theta",ylab="la puissance")
> # la puissance conditionnelle pour xbar=2
> sigma=28.3;m=86;n=43;alpha=0.025;sn=86
> za=qnorm(1-alpha)
> res=NULL
> for(theta in 1 :14){
+ z=pnorm(((za*sqrt(m)*sigma) - sn - (m-n)*theta)/(sigma*sqrt(m-n)))

```

```

+ cp=1-z
+ cp
+ res[theta]=cp
+ }
> res [1] 0.05144099 0.08085734 0.12148079 0.17466114 0.24065628 0.31829159
[7] 0.40486676 0.49638634 0.58809736 0.67521693 0.75366760 0.82063512
[13] 0.87482503 0.91639302
> points(res,lty=3,type="l",xlim=c(0,14),ylim=c(0,1),lwd=2)
> # la puissance classique
> k=NULL
> for(theta in 1 :14){
+ p=1- pnorm( za - (sqrt(m)*theta / sigma) )
+ k[theta]=p
+ }
> k
[1] 0.09389184 0.16121559 0.25405466 0.36915400 0.49744474 0.62600263
[7] 0.74182250 0.83563223 0.90394349 0.94866482 0.97498650 0.98891442
[13] 0.99554010 0.99837372
> points(k, type="l",xlim=c(0,14),ylim=c(0,1),lwd=2)

```

Programme 6 : la puissance prédictive dans 3 analyses intermédiaires

```

> #la loi uniforme
> #la puissance prédictive pour n=308
> sigma=1 ; m=616 ; n=308 ; theta=0.1
> x=rnorm(n,theta,sigma)
> sn=sum(x)
> pre=function(sn){
alpha=0.05
za=qnorm(1-alpha)
z=pnorm((za*sigma*sqrt(m) - (m/n)*sn ) / (sigma* sqrt((m^2-n*m) /n)))
pred=1-z
pred}
> sn=seq(-50,100,by=1)
> density=0
> for(i in 1 :length(sn)){

```

```

density[i]=pre(sn[i])
density}
> plot(sn,density,lty=2,lwd=2,type="l",xlab="sn",ylab="la puissance")
> #pour n=205
> sigma=1 ; m=616 ; n=205 ; theta=0.1
> x=rnorm(n,theta,sigma)
> sn=sum(x)
> pre=function(sn){
alpha=0.05
za=qnorm(1-alpha)
z=pnorm((za*sigma*sqrt(m) - (m/n)*sn ) / (sigma* sqrt((m^2-n*m) /n)))
pred=1-z
pred}
> sn=seq(-50,100,by=1)
> density=0
>for(i in 1 :length(sn)){
density[i]=pre(sn[i])
density}
> points(sn,density,lty=2,lwd=2,col="blue",type="l",xlab="sn",ylab="la puissance")
> # pour n=154
> sigma=1 ; m=616 ; n=154 ; theta=0.1
> x=rnorm(n,theta,sigma)
> sn=sum(x)
> pre=function(sn){
alpha=0.05
za=qnorm(1-alpha)
z=pnorm((za*sigma*sqrt(m) - (m/n)*sn ) / (sigma* sqrt((m^2-n*m) /n)))
pred=1-z
pred}
> sn=seq(-50,100,by=1)
> density=0
> for(i in 1 :length(sn)){
density[i]=pre(sn[i])
density}
> points(sn,density,lty=2,lwd=2,col="red",type="l",xlab="sn",ylab="la puissance")

```

```

> legend(x="topleft",lwd=2, legend=c("n=308", "n=205","n=154"),col=c("black", "blue","red"),
lty=2, cex=0.8)
> # la loi normale
> # les donnés
> m=616 ;n=308 ;tau=0.30 ;mu=0.50 ; alpha=0.05 ;beta=0.2 ;sigma=1
> zb=qnorm(1-beta) ; za=qnorm(1-alpha) ;theta=0.1
> x=rnorm(n,theta,sigma)
> sn=sum(x)
> sn
> #la puissance predictive avec monte carlo
> pix=function(sn){
a= (sn*tau^2 + mu*sigma^2)/ (n*tau^2 + sigma^2)
b= (sigma^2 * tau^2)/ (n*tau^2 + sigma^2)
N=1000
V=runif(N,0,1)
w=qnorm(V)
px= mean(1-pnorm( (w*(sqrt(b))*(n-m))+ za*sigma*sqrt(m) - sn - a*(m-n))/ sigma*sqrt(m-
n)))
px}
> # tracer la puissance
> sn=seq(-50,100,by=1)
> density=0
> for(i in 1 :length(sn)){
density[i]=pix(sn[i])}
> density
> points(sn,density,lwd=2,type="l",ylim=c(0,1))
> # pour n=205
> m=616 ;n=205 ;tau=0.30 ;mu=0.50 ;alpha=0.05 ;beta=0.2 ;sigma=1
> zb=qnorm(1-beta) ;za=qnorm(1-alpha) ;theta=0.1
> x=rnorm(n,theta,sigma)
> sn=sum(x)
> sn
> #la puissance predictive avec monte carlo
pix=function(sn){
a= (sn*tau^2 + mu*sigma^2)/ (n*tau^2 + sigma^2)

```

```

b= (sigma^2 * tau^2)/ (n*tau^2 + sigma^2)
N=1000
V=runif(N,0,1)
w=qnorm(V)
px= mean(1-pnorm( (w*(sqrt(b))*(n-m))+ za*sigma*sqrt(m) - sn - a*(m-n))/ sigma*sqrt(m-
n)))
px}
> # tracer la puissance
>sn=seq(-50,100,by=1)
> density=0
> for(i in 1 :length(sn)){
density[i]=pix(sn[i])}
> density
> points(sn,density,lwd=2,type="l",col="blue",ylim=c(0,1))
> # pour n =154
> m=616 ;n=154 ;tau=0.30 ;mu=0.50 ;alpha=0.05 ;beta=0.2 ;sigma=1
> zb=qnorm(1-beta) ;za=qnorm(1-alpha) ;theta=0.1
> x=rnorm(n,theta,sigma)
> sn=sum(x)
> sn
#
> pix=function(sn){
a= (sn*tau^2 + mu*sigma^2)/ (n*tau^2 + sigma^2)
b= (sigma^2 * tau^2)/ (n*tau^2 + sigma^2)
N=1000
V=runif(N,0,1)
w=qnorm(V)
px= mean(1-pnorm( (w*(sqrt(b))*(n-m))+ za*sigma*sqrt(m) - sn - a*(m-n))/ sigma*sqrt(m-
n)))
px }
> # tracer la puissance
> sn=seq(-50,100,by=1)
> density=0
> for(i in 1 :length(sn)){
density[i]=pix(sn[i])}

```

```
> density
```

```
> points(sn,density,lwd=2,type="l",col="red",ylim=c(0,1))
```

Bibliographie

- [1] Aitchison, J. and Dunsmore, I.R. (1975). *Statistical Prediction Analysis*. New York : Compridge University Press. ISBN : 978-0-521-20692-1.
- [2] Akakpo, N.(2017). *Tests Statistiques*.Notes De Cours Issues Du Module 4M018 Statistique Appliquée.
- [3] Blackwelder, W.C .(1982). "*Proving the Null Hypothesis*" in *Clinical Trials*. 1-9
- [4] Bunouf, P.(2006). *Lois bayésiennes a priori dans un plan binomial séquentiel*. Thèse de Doctorat, Université de Rouen.
- [5] Chow S.C. and Chang M.(2007). *Adaptive design methods in clinical trials*. Chapman et Hall/CRC Biostatistics Series, USA.
- [6] Christian, P. Robert. (2006). *Le choix bayésien : principes et pratique*, ISBN-10 : 2-287-25173-1 Springer Paris Berlin Heidelberg New York.
- [7] Chow, S.C ; Shao, J ; Wang, H., and Lokhnygina, Y. (2017). *Sample Size Calculations in Clinical Research* : Third Edition. Series : Chapman & Hall/CRC biostatistics series. ISBN : 978-1-315-18308-4
- [8] Champly, S.(2006). *Tests statistiques paramétriques : Puissance, taille d'effet et taille d'échantillon (sous R)*.
- [9] Cohen, J.(1988). *Statistical Power Analysis for the behavioral Science*. 2nd edition.
- [10] Charan, J. and Biswas, T. (2013). *How to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research ? Indian Journal of Psychological Medicine*. 121–126
- [11] Ciarleglio, M.M ; Arendt, C.D ; Makuch, R.W ; and Peduzzi, P.N. (2015). *Selection of the treatment effect for sample size determination in a superiority clinical trial using a hybrid classical and Bayesian procedure*. Contemporary Clinical Trials 41, 160–171.
- [12] Cleophas, T.J ; Zwinderman, A. H ; and Cleophas T. F. (2006). *Statistics Applied to Clinical Trials*, Third Edition. Springer Pharmaceutical Medicine Lyon, France.

- [13] Djeridi, Z. (2019). *Choix de l'a priori en statistique Bayésienne dans les essais expérimentaux*, Thèse de Doctorat Ès-Sciences. Université de Constantine 1.
- [14] Dahiru, T. (2011). *P-Value, a true test of statistical significance ? a cautionary note*. Annals of Ibadan Postgraduate Medicine. 6(1), 21–26
- [15] Faisant, J. (2014). *Les tests d'équivalence et de non-infériorité*. IREM de Caen - BN, groupe « Histoire des probabilités et de la statistique ».
- [16] Friedman, L.M; Furberg, C.D; and DeMets, D.L. (2010). *Introduction to Clinical Trials*. In *Fundamentals of Clinical Trials*, (New York, NY : Springer New York), 1–18.
- [17] Grenon-Godbout, N. (2015). *Rapport de Stage : méthodes MCMC : amélioration d'un algorithme d'adaptation régionale et applications à la climatologie*. Département de mathématiques et statistique, Université de Montréal.
- [18] Halperin, M; Lan, K.K; Ware, J.H; Johnson and Demets, D.L .(1982). An aid to data monitoring in long-term clinical trials. 311-323
- [19] Jennison, C. and Turnbull, B.W. (2000). *Group sequential methods with applications to clinical trials*, Boca Raton : Chapman & Hall/CRC. ISBN : 0-8493-0316-8
- [20] Lewis, R.J; and Wears, R.L. (1993). *An introduction to the Bayesian analysis of clinical trials*. Annals of Emergency Medicine 22, 1328–1336.
- [21] Lalongo, C. (2016). *Understanding the effect size and its measures*. Biochemia Medica, 150–163.
- [22] Prajapati, B; Dunne, M. and Armstrong, R. *Sample size estimation and statistical power analyses*.
- [23] Robert, C.P. (2014). *Des spécificités de l'approche bayésienne et de ses justifications en statistique inferentielle*.
- [24] Riou, J.(2013). *Multiplicité des tests, et calculs de taille d'échantillon en recherche clinique*. Thèse de doctorat, Université de Bordeaux Segalen.
- [25] Shmidli, H; Bretz, F and Racine-Poon, A. (2007). *Bayesian predictive power for interim adaptation in seamless phase II/III trials where the endpoint is survival up to some specified timepoint*. Statist. Med. 26, 4925–4938
- [26] Spiegelhalter, D.J; Abrams, K.R; and Myles, J.P.(2004). *Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation*. ISBN : 0-471-49975-7
- [27] Singh, R; and Saroj, R.K. (2017). *Computation of Conditional Power : A Case Study of Oncology Phase- II Clinical Trial*. 4(2394). 9

- [28] Sullivan, G.M ; and Feinn, R. (2012). *Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough*. Journal of Graduate Medical Education 4, 279–282.
- [29] Tassi, P.(1989). *Méthodes statistiques*, 2 edition, ED. économique, Paris
- [30] The American Cancer Society medical and editorial content team (2020). *Clinical Trials : What You Need to Know*. [https ://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know.html](https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/clinical-trials/what-you-need-to-know.html)
- [31] Tan, M.T .(2014). *Conditional Power in Clinical Trial Monitoring*. Wiley StatsRef : Statistics Reference Online.
- [32] Wu, J. (2018). *Statistical methods for survival trial design : with applications to cancer clinical trials using R*. (Boca Raton, FL : CRC Press / Taylor and Francis Group).
- [33] Yann, T. and Adrien, R. (2018). Introduction aux Statistiques Bayésiennes.