

REVUE DE STATISTIQUE APPLIQUÉE

C. OUDIN

J. LELLOUCH

La comparaison de quelques stratégies dans la conduite des essais thérapeutiques

Revue de statistique appliquée, tome 20, n° 3 (1972), p. 5-21

http://www.numdam.org/item?id=RSA_1972__20_3_5_0

© Société française de statistique, 1972, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Revue de statistique appliquée » (<http://www.sfds.asso.fr/publicat/rsa.htm>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques
<http://www.numdam.org/>

LA COMPARAISON DE QUELQUES STRATÉGIES DANS LA CONDUITE DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

C. OUDIN* et J. LELLOUCH*

I - INTRODUCTION -

Les méthodes rigoureuses de comparaison, sur un groupe de malades, de l'efficacité de deux thérapeutiques T_1 et T_2 datent maintenant de près de 30 ans. Jusqu'à ces toutes dernières années, on a considéré, comme allant de soi, qu'un essai thérapeutique devait être conduit et analysé comme toutes les expériences scientifiques de laboratoire : attribution par tirage au sort de l'un ou l'autre traitement à chaque malade de l'essai, puis celui-ci terminé, analyse des observations par le test approprié de comparaison des résultats dans les deux groupes ; si la différence est significative au risque de première espèce fixé, on conclut qu'un des traitements est supérieur à l'autre ; on ne conclut pas dans le cas contraire. La méthodologie est celle de la théorie des tests de Neyman et Pearson ; l'élément central en est évidemment le risque de première espèce que l'on fixe à une faible valeur (généralement .05), pour se prémunir contre l'erreur de conclure à une différence qui en réalité n'existe pas ; quant à l'effectif sur lequel est réalisé l'essai, il est calculé à partir des risques de première et deuxième espèces désirés, ce dernier étant la probabilité de trouver non significative une différence fixée à l'avance.

Bien entendu, la réalisation d'un tel essai soulève quantité de problèmes qu'il n'y a pas lieu de discuter ici. Signalons simplement les difficultés d'ordre éthique sur lesquelles nous aurons l'occasion de revenir. Elles interviennent à deux moments : d'abord l'attribution par tirage au sort des thérapeutiques aux malades est généralement justifiée par le fait qu'au début de l'essai on pense, en l'absence de toute information qu'elles sont équivalentes, ou que la moins bonne connaissance de l'une d'entre elles, quant à ses effets secondaires nocifs, compense l'espoir que l'on peut avoir en sa supériorité ; ensuite, au cours de l'essai, on peut voir apparaître des différences importantes en faveur de l'un des traitements, ce qui peut rendre éthiquement difficile, voire impossible la poursuite de l'essai jusqu'au nombre fixé initialement, que dans la plupart des circonstances on ne peut réunir d'emblée.

* I.N.S.E.R.M., Unité de Recherches Statistiques, 16 bis avenue Paul-Vaillant Couturier 94 - Villejuif

Pour échapper à ce dernier problème, on a proposé les Essais Séquentiels dont le but est le suivant : arrêter la poursuite de l'essai dès qu'une conclusion peut être raisonnablement prise quant au meilleur traitement. Dans ce type d'essais, les malades sont appariés selon certains critères jugés importants quant à l'évolution (âge, sexe, gravité de la maladie, etc...), et chaque traitement est attribué par tirage au sort à l'un des malades de la paire. Dès que les résultats concernant les éléments de la paire sont connus, on les utilise pour décider soit de faire entrer dans l'essai une paire supplémentaire, soit de stopper cet essai avec la conclusion appropriée (évidemment un tel schéma est le plus intéressant quand la réponse aux traitements est très rapide).

Plusieurs règles d'arrêt de l'essai ont été proposés (par exemple celles de Wald (13) et d'Armitage (2) : les unes et les autres sont basées sur la théorie de Neyman et Pearson, et la considération des risques de première et deuxième espèce. Pratiquement, elles se ramènent à la détermination dans le plan (n, y) où n est le nombre de paires observées et y la somme cumulée des différences entre les traitements, de plusieurs frontières ; on continue l'essai tant qu'aucune de ces frontières n'est traversée, on stoppe avec une conclusion qui dépend de la frontière traversée dans le cas contraire (T_1 supérieur à T_2 , T_2 supérieur à T_1 , T_1 et T_2 ne diffèrent pas significativement).

Si ces essais séquentiels nécessitent en moyenne des nombres de malades inférieurs à ceux des essais à effectifs fixés, et donc paraissent à première vue plus intéressants, ils font en fait beaucoup plus ressortir les difficultés d'ordre éthique : en effet, vers la fin de l'essai, le chemin est bien près de la frontière, ce qui signifie que l'un des malades des dernières paires nécessaires à sa conclusion, va subir un traitement qui, à ce moment, paraît nettement moins bon que l'autre.

Indépendamment des problèmes éthiques qui ne leur sont pas propres, les essais thérapeutiques basés sur la théorie de Neyman et Pearson connaissent depuis peu quelques critiques : à la suite d'Anscombe (1), auquel nous renvoyons pour une discussion plus complète, on a pu dire qu'un essai thérapeutique ne visait pas à répondre à une question de type scientifique (T_1 et T_2 diffèrent-ils ?), mais pragmatique (faut-il prescrire T_1 ou T_2 ?). Si on adopte ce dernier point de vue, on voit que la théorie de Neyman centrée autour du risque de première espèce ne convient plus, car en quoi est-il grave de conclure T_1 meilleur que T_2 (et donc de prescrire T_1), si les deux thérapeutiques sont en fait équivalentes ? Ce n'est plus un problème de test, mais de décision. De plus le regain d'intérêt pour les méthodes Bayésiennes a amené à essayer de prendre en compte et de chiffrer la "connaissance" que l'on peut avoir sur les deux traitements avant de commencer l'essai, ce qui dans la pratique médicale est un élément essentiel.

Nous ne pensons pas qu'il soit possible d'adopter un point de vue définitif sur la façon dont se pose le problème des essais thérapeutiques, test ou décision. Nous estimons au contraire que la réponse dépend de chaque essai particulier, et que même un essai déterminé peut avoir - et le plus souvent a - les deux aspects (11). Cependant, l'aspect "théorie des tests" étant depuis longtemps parfaitement classique, dans toute la suite nous présenterons et comparerons quelques stratégies, vues uniquement sous l'angle de la théorie de la décision. On pourra se reporter utilement à (9) et (12).

II - LE MODELE -

Il s'agit d'un modèle très simplifié, introduit primitivement par Colton (5) et Anscombe (1) puis étudié par Canner (4) et Cornfield (6).

a) le nombre total de malades pour lesquels se pose le problème du choix entre les deux traitements T_1 et T_2 est supposé connu N (ce nombre est généralement appelé "l'horizon").

b) les réponses aux traitements T_1 et T_2 sont dichotomiques : résultats bons (+) ou mauvais (-). Nous admettons de plus que les réponses sont obtenues de façon suffisamment rapide, pour que, quand un malade se présente, on connaisse les résultats pour tous les malades traités antérieurement.

c) on appelle θ_i le pourcentage inconnu de + avec le traitement T_i ; on suppose que θ_i est une variable aléatoire sur $(0,1)$ dont la distribution a priori est une loi bêta de paramètres σ_i, ν_i , donc de densité

$$\frac{1}{B[\sigma_i, \nu_i - \sigma_i]} \theta_i^{\sigma_i - 1} (1 - \theta_i)^{\nu_i - \sigma_i - 1}$$

On sait que la moyenne est $m_i = \frac{\sigma_i}{\nu_i}$
et la variance $V_i = m_i (1 - m_i) \frac{1}{\nu_i + 1}$.

i) si on traite n_i malades par T_i et que l'on observe s_i bons résultats, alors la loi a posteriori de θ_i est encore une loi bêta de paramètres $(\sigma_i + s_i, \nu_i + n_i)$. Autrement dit, la famille des lois bêta est fermée par rapport à la distribution binominale. Cette dernière propriété fait que le choix d'une loi bêta est pratiquement obligatoire comme distribution a priori d'un paramètre inconnu d'une loi binominale.

ii) le paramètre m_i mesure l'efficacité attendue du traitement T_i alors que V_i mesure la part d'inconnu qui s'attache à lui. Par un choix convenable des paramètres on peut exprimer avec une relative facilité la connaissance a priori. Un cas particulier de la loi bêta est la distribution uniforme ($\sigma_i = 1, \nu_i = 2$). On admet généralement qu'il correspond à une connaissance a priori très vague du traitement considéré.

iii) le cas où ν_i est grand correspond à un traitement très bien connu. On envisagera dans la suite le problème de la comparaison de deux traitements dont l'un T_1 est parfaitement connu, c'est-à-dire que θ_1 est une valeur certaine p , la connaissance sur l'autre étant exprimée par une loi bêta.

d) pour chaque malade, le gain vaut 1 si on a un bon résultat, 0 dans le cas contraire.

III - ETHIQUE INDIVIDUELLE ET ETHIQUE COLLECTIVE -

Il est clair que nous devons rechercher des stratégies qui maximisent le gain total, c'est-à-dire le nombre total de + sur le groupe des N malades. C'est pourquoi nous les appellerons stratégie d'éthique collective. Mais il est également clair, comme nous le verrons, que ces stratégies peuvent

nous conduire, au moment où l'on a à traiter un malade particulier, à décider pour lui du traitement qui, à ce moment là, et compte tenu des observations déjà recueillies, paraît le moins bon des deux. Nous dirons donc qu'une stratégie est fondée sur l'éthique individuelle si elle permet de maximiser "le gain" de chaque sujet pris individuellement, au moment où l'on doit le traiter. Ces notions sont discutées dans (8), où l'on fait également remarquer que la totalité des schémas d'essais thérapeutiques proposés à ce jour sont basés sur la notion d'éthique collective, ce qui explique les difficultés que l'on a signalées dans l'introduction.

Dans ce qui suit nous présentons quelques stratégies à effectifs fixés et séquentielles, ainsi que quelques résultats numériques, dans le cadre de l'éthique collective, de l'éthique individuelle et d'une attitude intermédiaire que nous définirons.

IV - ETHIQUE COLLECTIVE -

1) Stratégie à effectifs fixés :

On donne T_1 à n_1 malades et T_2 à n_2 . A la suite de l'essai on adopte l'un des traitements pour les $N - (n_1 + n_2)$ malades restants ; le problème est de déterminer n_1 , n_2 et la règle de choix qui maximisent l'espérance du nombre de succès.

Si l'on a observé s_1 succès pour les n_1 malades traités par T_1 dans l'essai, l'espérance du nombre de succès si on adopte T_1 à la suite de l'essai est

$$s_1 + s_2 + (N - n_1 - n_2) \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1} ;$$

on doit donc adopter le traitement pour lequel $\frac{s_1 + \sigma_1}{v_1 + n_1}$ est le plus grand et l'espérance du nombre de succès est finalement

$$U = E_{s_1, s_2} \left[s_1 + s_2 + (N - n_1 - n_2) \text{Max} \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1} \right]$$

où la distribution de s_1 est la distribution marginale, qui est dans ce cas la loi bêta binomiale (9)

$$\text{Comme} \quad E(s_1) = n_1 \frac{\sigma_1}{v_1}$$

$$U = \sum_{i=1,2} n_i \frac{\sigma_i}{v_i} + (N - n_1 - n_2) E_{s_1, s_2} \text{Max} \left(\frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1} \right)$$

Nous considérons plus en détail dans la suite quelques cas particuliers.

a) les distributions a priori de θ_i sont uniformes sur $(0,1)$ c'est-à-dire $\sigma_i = 1$; $v_i = 2$. Cette hypothèse n'est sûrement pas réaliste car il paraît exclu que l'on ait à choisir entre deux traitements qui seraient tout à fait nouveaux. Elle a cependant l'avantage de conduire à des calculs que l'on peut complètement expliciter.

En effet, à l'optimum, $n_1 = n_2 = n$ par raison de symétrie, et la règle de choix consiste à adopter le traitement qui a donné le plus grand nombre de succès.

U devient $n + \frac{N - 2n}{n + 2} E [\max (s_1, s_2) + 1]$; et comme dans ce cas la distribution marginale de s_1 est uniforme, la masse $\frac{1}{n + 1}$ étant affectée aux points $0, 1 \dots n$, $\Pr [\max (s_1, s_2) = x] = \frac{2x + 1}{(n + 1)^2}$ et $E \max (s_1, s_2) =$

$\frac{4n + 5}{6} \frac{n}{n + 1}$, ce qui conduit au résultat final :

$$U = \frac{2}{3}N - \frac{N + 2n^2}{6(n + 1)}$$

On remarquera que le premier terme, $\frac{2}{3} N$, n'est autre que $N.E \max (\theta_1, \theta_2)$ c'est-à-dire le nombre moyen de + que l'on obtiendrait si, connaissant à chaque fois parfaitement le meilleur des deux traitements, on l'administrerait à la totalité des N sujets. Le deuxième terme $\frac{N + 2n^2}{6(n + 1)}$ apparaît alors comme la perte due à une connaissance imparfaite des états de la nature.

La perte est minimum pour $n = \sqrt{\frac{N + 2}{2}} - 1$, ou si N est grand $n \sim \sqrt{\frac{N}{2}}$;

elle vaut alors $\frac{\sqrt{2}}{3} \sqrt{N} = \frac{2n}{3}$ et ; elle est donc de l'ordre de $N^{1/2}$

Cette perte est en réalité la somme de 2 pertes de nature différente : l'une résulte du fait que, dans l'essai, n sujets recevront certainement le traitement le moins utile ; l'autre exprime que les $(N - 2n)$ malades restants courent le risque de se voir administrer le traitement qui, bien qu'étant apparu le meilleur, est en réalité le moins efficace.

La première de ces pertes vaut tout simplement

$$n E [\theta_1 - \theta_2] = \frac{n}{3} = \frac{\sqrt{N}}{3\sqrt{2}}$$

soit la moitié de la perte totale. Il en résulte que la deuxième perte vaut également, si N est grand, $\frac{n}{3} = \frac{\sqrt{N}}{3\sqrt{2}}$. On retrouve dans ce cas particulier, un résultat plus général [7, formules (2) et (3)].

Ramenés au sujet, ces résultats peuvent s'exprimer de la manière suivante :

un sujet de l'essai encourt une perte de $\frac{n}{3} / 2n$, soit $1/6$; un sujet qui profitera des conclusions de l'essai, encourt une perte voisine de $\frac{1}{3\sqrt{2N}}$. Cette

inégalité dans les risques soulève-t-elle un problème éthique ? Si on disposait d'emblée des N sujets, et qu'ils puissent tous attendre un traitement, comment choisir les $2n$ sujets parmi les N ? Par le volontariat ?, ou la courte paille ? En fait, on ne voit pas comment ce problème pourrait être

évitée. Sans doute a-t-il peu de chances de se poser dans la pratique médicale courante, puisque les malades sont disponibles les uns après les autres et qu'habituellement on ne peut pas surseoir à leur traitement ; alors les 2 n premiers malades arrivés entreront dans l'essai. Il reste toutefois probable qu'il se pose avec plus d'acuité dans certains problèmes où le traitement peut être différé, en médecine préventive par exemple.

b) Comme nous l'avons dit, l'hypothèse de deux lois uniformes pour Θ_1 n'est pas très raisonnable ; en effet, ce genre d'essais entièrement pragmatiques concerne beaucoup plus vraisemblablement un traitement ancien T_1 et un traitement nouveau T_2 que l'on envisage d'adopter à sa place. Pour ce qui est des paramètres m_1 et V_1 qui résument les connaissances a priori des deux traitements, m_2 sera généralement un peu supérieur à m_1 , la différence chiffrant l'espoir mis dans la nouvelle thérapeutique ; par contre V_2 sera très nettement plus grand que V_1 . Sans doute l'un compense-t-il l'autre, mais dans une certaine mesure seulement ; on remarquera que l'on abandonne donc l'idée que les deux traitements sont a priori "équivalents", idée qui n'est pas nécessaire à la justification de l'essai dans l'éthique collective.

c) Si le traitement T_1 est parfaitement connu, la décision dépend du signe de $p - \frac{s_2 + \sigma_2}{n_2 + v_2}$ et on a évidemment $n_1 = 0$ et

$$U = E_{s_2} \left[s_2 + (N - n_2) \max \left(p, \frac{s_2 + \sigma_2}{n_2 + v_2} \right) \right]$$

2) Stratégie séquentielle par paires :

Les malades sont appariés, l'un des éléments de la paire recevant T_1 et l'autre T_2 . La recherche de la meilleure stratégie est basée sur le théorème fondamental d'Arrow, Blackwell et Girshick (3).

Après que n paires ont été traitées, avec s_1 bons résultats pour T_1 , et s_2 pour T_2 , on peut soit décider de traiter une paire supplémentaire, soit d'adopter pour les $N - 2n$ malades restants le traitement qui à ce moment est supérieur.

Appelons $F(n, s_1, s_2)$ l'espérance du nombre de succès ultérieurs quand, à l'étape n, on décide de continuer l'essai, et $G(n, s_1, s_2)$ l'espérance du nombre de succès dans le cas contraire. On a évidemment

$$G(n, s_1, s_2) = (N - 2n) \max \left(\frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1}, \frac{s_2 + \sigma_2}{n_2 + v_2} \right)$$

La décision de stopper l'essai dépend du signe de $F - G$ et la stratégie optimale au point (n, s_1, s_2) conduit à une espérance de succès :

$$H(n, s_1, s_2) = \max [F(n, s_1, s_2), G(n, s_1, s_2)]$$

La stratégie est donc définie en chaque point en fonction des F et des G et elle conduit à une espérance de succès de $H(0,0,0)$.

Le calcul des F se fait par induction à partir de la fin

N étant pair, après l'avant-dernière paire on a :

$$F\left(\frac{N-2}{2}, s_1, s_2\right) = \Theta_1' + \Theta_2' \text{ avec } \Theta = \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1}$$

(probabilité conditionnelle de succès du traitement T_1), tandis que dans le cas général :

$$\begin{aligned} F(n, s_1, s_2) &= \Theta_1' \Theta_2' [2 + H(n+1, s_1+1, s_2+1)] + \\ &\Theta_1' (1 - \Theta_2') [1 + H(n+1, s_1+1, s_2)] + \\ &(1 - \Theta_1') \Theta_2' [1 + H(n+1, s_1, s_2+1)] + \\ &(1 - \Theta_1') (1 - \Theta_2') H(n+1, s_1, s_2) \end{aligned}$$

En effet la probabilité d'avoir en (n, s_1, s_2) un succès avec T_1 et un succès avec T_2 est $\Theta_1' \Theta_2'$, on est ensuite dans la situation $(n+1, s_1+1, s_2+1)$ où l'espérance du nombre de succès est $H(n+1, s_1+1, s_2+1)$ d'où le terme $\Theta_1' \Theta_2' [2 + H(n+1, s_1+1, s_2+1)]$.

On obtient de même les autres termes dans les cas où on a un succès ou zéro succès pour les deux malades.

Les calculs numériques deviennent extrêmement lourds, dès que N atteint quelques dizaines.

3) Stratégie séquentielle optimale :

(i) On peut abandonner la contrainte consistant à donner T_1 et T_2 à un même nombre de malades : alors, devant chaque nouveau malade, il s'agit de choisir le traitement à lui administrer, pour rendre maximum le pourcentage de bons résultats sur les N malades. C'est le fameux problème du bandit à deux bras, posé initialement par Robbins (10). Comme précédemment, le théorème d'Arrow, Blackwell et Girshick permet de trouver la solution. On remarquera que l'essai n'est jamais terminé, en ce qu'une décision définitive n'est jamais adoptée, le choix de T_1 ou T_2 se posant pour chacun des N malades, et que cette stratégie est la meilleure de toutes les stratégies possibles.

Soit $F_1(n_1, s_1, n_2, s_2)$ l'espérance du nombre de succès si au point (n_1, s_1, n_2, s_2) on donne au nouveau malade le traitement T_1 et qu'ensuite on adopte la stratégie optimale, et $G(n_1, s_1, n_2, s_2)$ l'espérance du nombre de succès auquel conduit la stratégie optimale.

Au point (n_1, s_1, n_2, s_2) la décision optimale dépend du signe de $F_1 - F_2$ et $G(n_1, s_1, n_2, s_2) = \max_{1,2} F_i(n_1, s_1, n_2, s_2)$

Les F sont calculés comme précédemment à partir de la fin ; en (n_1, s_1, n_2, s_2) avec $n_1 + n_2 = N - 1$ (un seul malade reste à traiter) on a

$$F_1 = \Theta_1' = \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1}$$

En un point quelconque (n_1, s_1, n_2, s_2) ,

$$F_1(n_1, s_1, n_2, s_2) = \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1} + \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1} G(n_1+1, s_1+1, n_2, s_2) +$$

$$\left(1 - \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1}\right) G(n_1 + 1, s_1, n_2, s_2)$$

Il en est de même pour F_2 , d'où calcul de $G(0,0,0,0)$, espérance du nombre total de succès auquel conduit cette stratégie optimale.

(ii) Dans le cas où l'un des traitements est parfaitement connu (bandit à un bras) le problème se simplifie. En effet, la stratégie en (n_1, s_1, n_2, s_2) est indépendante de s_1 et on a en (n_1, n_2, s_2)

$$\text{si } n_1 + n_2 = N - 1 \quad F_1(n_1, n_2, s_2) = P$$

$$F_2(n_1, n_2, s_2) = \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2}$$

$$\text{et en général} \quad F_1(n_1, n_2, s_2) = p + G(n_1 + 1, n_2, s_2)$$

$$F_2(n_1, n_2, s_2) = \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2} + \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2} G(n_1, n_2 + 1, s_2 + 1) +$$

$$\left(1 - \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2}\right) G(n_1, n_2 + 1, s_2)$$

on peut donc déterminer la stratégie et calculer l'espérance du nombre de succès.

La stratégie possède quelques propriétés simples :

1) elle conduit à essayer T_2 , le nouveau traitement, pendant un certain temps puis éventuellement à l'abandonner, car :

$$F_1(n_1, n_2, s_2) > F_2(n_1, n_2, s_2) \Rightarrow F_1(n_1 + 1, n_2, s_2) > F_2(n_1 + 1, n_2, s_2)$$

en effet, la première inégalité s'écrit aussi ;

$$p + G(n_1 + 1, n_2, s_2) > \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2} + \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2} G(n_1, n_2 + 1, s_2 + 1) +$$

$$\left(1 - \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2}\right) G(n_1, n_2 + 1, s_2) \quad (1)$$

et comme pour tout (n_1, n_2, s_2) on a :

$$G(n_1, n_2, s_2) \geq F_1(n_1, n_2, s_2) = p + G(n_1 + 1, n_2, s_2)$$

on en déduit, en utilisant cette inégalité dans le second membre de (1) :

$$G(n_1 + 1, n_2, s_2) > F_2(n_1 + 1, n_2, s_2) \text{ c.q.f.d.}$$

2) le problème est donc de déterminer si en $(0, n_2, s_2)$ on continue avec T_2 ou on l'abandonne définitivement. La stratégie est complètement décrite si on donne pour chaque valeur de n_2 ($n_2 = 0, \dots, N - 1$) le nombre $s^*(n_2)$ tel qu'on choisit T_2 en $(0, n_2, s_2)$ si et seulement si $s_2 > s^*(n_2)$

Les propriétés suivantes sont faciles à démontrer :

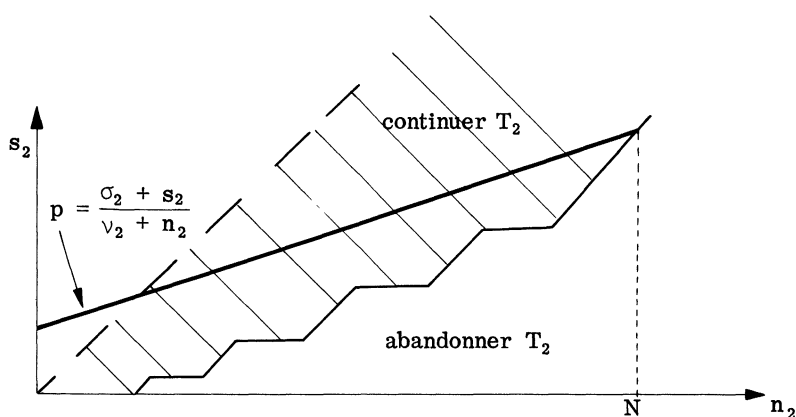
$$\frac{\sigma_2 + s^*(n_2)}{v_2 + n_2} < p \text{ pour tout } n_2$$

$$s^*(n_2) \geq s^*(n_2 + 1) - 1$$

Dans le plan (n_2, s_2) la frontière $(n_2, s^*(n_2))$ divise le plan en deux zones : abandonner T_2 , continuer avec T_2 .

Cette frontière est formée de segments horizontaux et de segments parallèles à la première bissectrice et elle est en dessous de la droite

$$p = \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2}$$



4) Stratégie indépendante du nombre N de malades à traiter.

Toutes les stratégies vues jusqu'à présent dépendent de N. Or ceci pose deux problèmes : d'abord il peut être extrêmement difficile d'avoir une estimation de N : rappelons en effet qu'il s'agit d'avoir une idée du nombre de malades pour lesquels se pose et se posera le problème du choix entre les deux thérapeutiques. Ce nombre est en gros le produit du débit en malades par le nombre d'années pendant lesquelles T_1 et T_2 seront les seuls traitements possibles. Si le premier de ces termes peut être à peu près évalué, il n'en est pas de même pour le second, qui est directement lié à l'apparition de nouvelles thérapeutiques sur le marché.

Ensuite, même si N était connu, dans la plupart des cas (mais pas dans tous) il serait assez important, de l'ordre de plusieurs centaines de malades à quelques dizaines de milliers, et la recherche des stratégies séquentielles décrites précédemment nécessite avec de telles valeurs de N, des calculs qui sont bien au-delà des capacités des plus gros ordinateurs actuels. Aussi avons-nous envisagé la stratégie séquentielle suivante, bien entendu non optimale. (La méthode est présentée dans le cadre du paragraphe 3 précédent, mais elle est identique pour la stratégie séquentielle par paire).

Soit n_0 ($n_0 < N$), on détermine la stratégie séquentielle optimale pour les n_0 premiers malades. Ayant ainsi déterminé la stratégie et une fois les n_0 malades traités et les résultats obtenus, on a une distribution a posteriori des paramètres Θ_1 et Θ_2 et il reste $N - n_0$ malades à traiter.

On prend alors les n_0 malades suivants (ou les $N - n_0$ si $N - n_0 < n_0$) et on recommence, prenant bien entendu pour Θ_1 et Θ_2 les distributions a posteriori.

Le calcul de l'espérance du nombre de succès auquel cette stratégie conduit est assez long. On commence par calculer celle du nombre de succès des n_0 premiers malades comme indiqué au paragraphe 3. On l'appelle g .

Soit k le nombre de situations où l'on peut se trouver après avoir traité les n_0 premiers malades et $P_1, P_2, \dots, P_k$ les probabilités de ces situations notées :

$$(n_1^i, s_1^i, n_2^i, s_2^i) \quad i = 1, 2 \dots k \quad \text{avec} \quad n_1^i + n_2^i = n_0$$

en $(n_1^i, s_1^i, n_2^i, s_2^i)$, Θ_1 et Θ_2 suivent des lois bêta

$$(\nu_1 + n_1^i, \sigma_1 + s_1^i), (\nu_2 + n_2^i, \sigma_2 + s_2^i) ;$$

on peut alors calculer l'espérance du nombre de succès g_i pour les n_0 malades suivants, comme indiqué au paragraphe 3 ; l'espérance du nombre de succès pour les 2 n_0 premiers malades est donc :

$$g + \sum_{i=1}^k P_i g_i$$

et ainsi de suite jusqu'à N malades.

Le calcul des P_i ($i = 1, 2 \dots k$) se fait de la manière suivante :

La méthode du paragraphe 3 permet de déterminer la décision à prendre en tout point (n_1, s_1, n_2, s_2) $n_1 + n_2 < n_0$

On pose :

$$d(n_1, s_1, n_2, s_2) = 0 \text{ si la décision est de donner } T_1$$

$$d(n_1, s_1, n_2, s_2) = 1 \text{ si la décision est de donner } T_2$$

$$d(n_1, s_1, n_2, s_2) = 1/2 \text{ si on tire au sort}$$

Soit $P(n_1, s_1, n_2, s_2)$ la probabilité d'arriver dans la situation

$$(n_1, s_1, n_2, s_2), \quad n_1 + n_2 < n_0$$

$$\text{on a} \quad P(0, 0, 0, 0) = 1$$

$$\text{et} \quad P(n_1, s_1, n_2, s_2) = \pi_1 + \pi_2 + \pi_3 + \pi_4$$

où π_1 est la probabilité d'arriver en (n_1, s_1, n_2, s_2) à partir de

$$(n_1 - 1, s_1 - 1, n_2, s_2)$$

donc $\pi_1 = 0$ si $n_1 = 0$ ou si $s_1 = 0$ ou si $d(n_1 - 1, s_1 - 1, n_2, s_2) = 1$

sinon
$$\pi_1 = \frac{\sigma_1 + s_1 - 1}{v_1 + n_1 - 1} P(n_1 - 1, s_1 - 1, n_2, s_2)$$

de la même manière π_2, π_3 et π_4 sont les probabilités d'arriver en

(n_1, s_1, n_2, s_2) à partir de :

$(n_1 - 1, s_1, n_2, s_2)$, $(n_1, s_1, n_2 - 1, s_2 - 1)$, $(n_1, s_1, n_2 - 1, s_2)$

on peut donc calculer les $P(n_1, s_1, n_2, s_2)$ depuis $n_1 + n_2 = 0$ jusqu'à

$$n_1 + n_2 = n_0$$

et les P_i sont les $P(n_1, s_1, n_2, s_2)$ non nuls avec $n_1 + n_2 = n_0$

V - ETHIQUE INDIVIDUELLE -

(i) On rappelle qu'il s'agit alors de donner à chaque malade, le traitement qui à ce moment paraît le meilleur ; la stratégie est alors bien simple à définir : tant qu'on ne dispose sur les deux traitements d'aucun renseignement autre que la connaissance a priori, s'ils sont équivalents, on les attribue par tirage au sort ; dans le cas contraire, on prescrit le meilleur a priori ; dès que les résultats précédemment obtenus indiquent une probabilité a posteriori de bons résultats plus forte pour l'un des traitements, on l'adopte jusqu'à ce que de nouveaux résultats viennent renverser la tendance. Dans le cas idéal (et considéré ici) où la réponse est immédiate, cette règle peut s'énoncer de la façon suivante : pour le malade numéro 1, prescrire le traitement pour lequel σ_1/v_1 est le plus grand ; pour le malade numéro n , qui a été précédé de n_1 malades T_1 avec s_1 bons résultats, et n_2 malades T_2 avec s_2 bons résultats adopter T_1 tel que $\frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1}$ soit maximum ; dans le cas d'égalité on laisse le sort décider.

Bien entendu, une telle stratégie n'est possible que dans une optique séquentielle, et ne dépend pas de N . L'espérance du nombre de succès auquel elle conduit s'obtient de la façon suivante :

on pose $d(n_1, s_1, n_2, s_2) = 0$ si la stratégie conduit à donner T_1 en

(n_1, s_1, n_2, s_2) c'est-à-dire si $\frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1} > \frac{s_2 + \sigma_1}{n_2 + v_2}$

$d(n_1, s_1, n_2, s_2) = 1$ si on donne T_2

$d(n_1, s_1, n_2, s_2) = 1/2$ si on tire au sort

et on calcule par induction les probabilités $P(n_1, s_1, n_2, s_2)$

d'arriver en (n_1, s_1, n_2, s_2)

depuis $n_1 + n_2 = 0$

jusqu'à $n_1 + n_2 = N$

au moyen de relations identiques à celles du paragraphe IV

l'espérance du nombre total de succès est finalement

$$\sum_{\substack{n_1 + n_2 = N \\ 0 < s_1 < n_1 \\ 0 < s_2 < n_2}} (s_1 + s_2) P(n_1, s_1, n_2, s_2)$$

La stratégie possède la propriété évidente suivante : après un succès avec un traitement, on donne le même traitement au malade suivant. Par contre on ne change pas systématiquement après un échec (règle connue sous le nom de règle du "gagnant" et étudiée par Robbins (10) puis Zelen (14).

(ii) Si l'un des traitements est parfaitement connu, la stratégie conduit à essayer T_2 pendant un certain temps ; on l'abandonne en (n_2, s_2) si on a

$$p > \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2}$$

la stratégie est donc définie dans le plan (n_2, s_2) par la droite frontière

$$p = \frac{\sigma_2 + s_2}{v_2 + n_2}$$

On remarquera que la stratégie d'éthique individuelle conduit à abandonner plus facilement le nouveau traitement que ne le fait la stratégie séquentielle optimale

On pose $d(n_2, s_2) = 0$ si on abandonne T_2 en (n_2, s_2) ,
 $d(n_2, s_2) = 1$ si on continue.

Le nombre moyen de succès se calcule à partir de la probabilité $\pi(n_2, s_2)$ d'arriver en $(0, 0, n_2, s_2)$

on a $\pi(0, 0) = 1$

$$\pi(n_2, s_2) = \pi_1 + \pi_2$$

avec $\pi_1 = 0$ si $n_2 = 0$ ou $s_2 = 0$

sinon $\pi_1 = d(n_2 - 1, s_2 - 1) \frac{s_2 + s_2 - 1}{N_2 + n_2 - 1} \pi(n_2 - 1, s_2 - 1)$

avec $\pi_2 = 0$ si $n_2 = 0$ ou $s_2 = n_2$

sinon $\pi_2 = d(n_2 - 1, s_2) \left(1 - \frac{s_2 + s_2}{N_2 + n_2 - 1}\right) \pi(n_2 - 1, s_2)$;

si on appelle $P(n_2, s_2)$ la probabilité qu'on soit arrivé en (n_2, s_2) et qu'on ait abandonné T_2 , on a :

$$\text{si } n \neq N \quad P(n_2, s_2) = \pi(n_2, s_2) (1 - d(n_2, s_2))$$

$$\text{si } n = N \quad P(n_2, s_2) = \pi(n_2, s_2)$$

l'espérance du nombre de succès est :

$$\sum_{0 \leq n_2 \leq N} P(n_2, s_2) [N - n_2] p + s_2]$$

$$0 \leq s_2 \leq n_2$$

VI - UN INTERMEDIAIRE ENTRE LES DEUX SORTES D'ETHIQUE -

L'éthique collective revient à considérer que chacun des N malades a la même importance, alors que l'éthique individuelle considère que seul a de l'importance le premier malade à traiter. La première optique est en pratique et même d'un point de vue collectif, généralement trop stricte : en effet, si comme cela arrive fréquemment, la maladie, ou les malades, se modifient au cours du temps, il n'est pas raisonnable d'utiliser une stratégie d'optimisation globale sur les N malades, qui conduit à faire courir aux premiers malades un risque dans le but d'acquérir une connaissance destinée à des malades qui seront différents ! D'un autre côté, le médecin ne peut complètement oublier ses futurs malades. Aussi peut-on chercher à maximiser la quantité suivante :

$$E(X_1 + \rho X_2 + \dots + \rho^{N-1} X_N)$$

avec $0 \leq \rho \leq 1$ et où X_i vaut 1 si on observe un succès pour le premier malade et 0 si on observe un échec.

Ceci conduit à une attitude intermédiaire entre les deux éthiques, puisque $\rho = 1$ correspond à l'éthique collective et $\rho = 0$ à l'éthique individuelle. (On peut supposer que la stratégie correspondante dépend moins de N que celle de l'éthique collective).

Pour trouver la stratégie qui maximise $E(X_1 + \rho X_2 + \dots + \rho^{N-1} X_N)$ on procède comme pour la stratégie séquentielle optimale :

On désigne par $F_1(n_1, s_1, n_2, s_2)$ la quantité $E(X_{n_1+n_2+1} + \rho X_{n_1+n_2+2} + \dots$

$\rho^{N-n_1-n_2} X_N)$ sachant que l'on donne T_1 au $n_1 + 1$ ième malade et que l'on procède ensuite de façon à rendre maximum

$$E(X_{n_1+n_2+2} + \rho X_{n_1+n_2+3} + \dots + \rho^{N-n_1-n_2-1} X_N)$$

la stratégie consiste à donner T_1 ou T_2 en (n_1, s_1, n_2, s_2) suivant le signe de $F_1 - F_2$. On pose $G(n_1, s_1, n_2, s_2) = \max_{i=1,2} F_i(n_1, s_1, n_2, s_2)$ et on a :

$$\text{si } n_1 + n_2 = N - 1, F_1(n_1, s_1, n_2, s_2) = \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1}$$

$$\text{et en général } F_1(n_1, s_1, n_2, s_2) = \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1} + \rho \left[\frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1} G(n_1 + 1, s_1 + 1, n_2, s_2) + \left(1 - \frac{s_1 + \sigma_1}{n_1 + v_1}\right) G(n_1 + 1, s_1, n_2, s_2) \right]$$

et une relation analogue pour $F_2 (n_1, s_1, n_2, s_2)$.

On détermine ainsi la décision en chaque point.

Pour pouvoir comparer la stratégie aux stratégies étudiées précédemment, il faut calculer l'espérance du nombre de succès : $E (X_1 + X_2 + \dots X_N)$ qui n'est pas la quantité qu'on rend maximum ; on détermine, comme pour la stratégie d'éthique individuelle, les probabilités $P (n_1, s_1, n_2, s_2)$ des différentes situations à partir de la décision en chaque point, et l'espérance du nombre de succès est :

$$\sum (s_1 + s_2) P (n_1, s_1, n_2, s_2)$$

$$n_1 + n_2 = N$$

$$0 \leq s_1 \leq n_1$$

$$0 \leq s_2 \leq n_2$$

VII - RESULTATS NUMERIQUES -

a) Un traitement parfaitement connu

On donne pour chaque stratégie le pourcentage moyen de succès c'est-à-dire :

$$\frac{\text{espérance du nombre de succès}}{N}$$

On donne également $E_2 \text{ Max } (p, \sigma_2)$ qui est le pourcentage moyen de succès dans le cas idéal où on sait quel est le meilleur traitement.

Tableau 1

N	p	σ_2	v_2	Stratégie à effectifs fixés (n optimal)	Stratégie séquentielle optimale	Stratégie d'éthique individuelle	E Max (p, σ_2)
50 100	.2	1	2	.511 (11) .513 (16)	.513 .513	.507 .507	.520
50 100	.5	1	2	.596 (5) .603 (9)	.607 .613	.594 .595	.625
50 100	.5	3	5	.625 (10) .629 (16)	.630 .634	.623 .624	.644
50 100	.5	50	100	.505 (15) .507 (27)	.507 .509	.504 .504	.520
50 100	.8	1	2	.794 (1) .797	.805 .810	.800 .800	.820

La stratégie du paragraphe IV 4 : optimale pour les n premiers malades puis pour les n_0 suivants, etc, donne pour $N = 50$ $p = .5$ $\sigma_2 = 1$ $v_2 = 2$

si $n_0 = 1$. 594 (stratégie d'éthique individuelle)

si $n_0 = 10$. 596

si $n_0 = 25$.606

si $n_0 = 50$.607 (stratégie séquentielle optimale)

Il semble donc qu'on puisse faire une erreur de moitié sur N sans grande perte pour la stratégie séquentielle optimale.

La stratégie du paragraphe VI : avec un facteur de dégression ρ donne pour $N = 50$ $p = .5$ $\sigma_2 = 1$ $v_2 = 2$

si $\rho = 0$.5936 stratégie d'éthique individuelle

$\rho = .8$.5936

$\rho = .85$.5941

$\rho = .90$.6062

$\rho = .95$.6062

$\rho = 1$.6070 stratégie séquentielle optimale

b) Les traitements sont plus ou moins bien connus.

Dès que N dépasse 50 les calculs sur ordinateurs sont extrêmement longs; aussi nous sommes-nous limités à $N = 50$.

Tableau 2

σ_1	v_1	σ_2	v_2	Stratégie à effectifs fixés (n_1, n_2 optimaux)	Stratégie par paires	séquentielle optimale	Stratégie d'éthique individuelle	E_{θ_2} $\text{Max}(\theta \mid \theta_2)$
1	2	1	2	.615 (4, 4)	.628	.640	.632	.667
50	100	1	2	.594 (1, 5)	.596	.607	.594	.626
50	100	3	5	.622 (1, 10)	.617	.630	.623	.646

Si l'un des traitements : T_1 est bien connu ($v_1 = 100$) on trouve des résultats très voisins de ceux obtenus pour T_1 parfaitement connu.

Les stratégies avec facteur dégressif et de n_0 en n_0 conduisent à des calculs trop longs. Aussi ne présentons-nous pas les résultats numériques correspondants.

VIII - COMMENTAIRES ET CONCLUSION -

Il semble clair que l'attitude de l'éthique individuelle devrait être préférée à celle de l'éthique collective si les pourcentages globaux de bons résultats auxquels l'une et l'autre conduisent étaient très peu différents,

étant bien entendu que celui de l'éthique collective est nécessairement supérieur. Il s'agit donc de comparer les résultats des diverses stratégies. On remarque que les différences atteignent au maximum 2 %.

Le problème est de savoir si de telles différences sont importantes ou non : dans le cadre du modèle que nous nous sommes fixé, la connaissance parfaite de la valeur des deux traitements et le choix de celui qui est le meilleur conduisent à des pourcentages de bons résultats qui, pour les trois hypothèses choisies dans le cas où les traitements sont plus ou moins bien connus, sont de .67, .63, .65 (dernière colonne du tableau 2). D'un autre côté, le choix sans essai de la meilleure a priori des deux thérapeutiques conduit à un pourcentage de .5 pour les deux premières hypothèses et de .60 pour la troisième. C'est cette marge, somme toute étroite, de l'ordre de 15 % pour les premiers cas et 5 % seulement pour le troisième, qu'il s'agit pour le médecin et le statisticien de franchir.

Il apparaît donc que ces quelques centièmes de différence représentent une part importante du gain maximum que l'on peut obtenir ; de plus ils signifient que quelques dizaines ou centaines de succès vont être perdus si on adopte l'éthique individuelle. D'un autre côté cependant, les médecins ont plutôt tendance à comparer des pourcentages globaux que des nombres absolus, et ils considéreront cette différence comme négligeable.

Nous pensons également qu'elles sont peu importantes, surtout vis-à-vis des erreurs inévitables d'estimation de N et des paramètres des lois a priori de Θ_1 et Θ_2 . Faut-il donc conclure que l'on peut adopter notre stratégie d'éthique individuelle ?

Ce serait aller beaucoup trop loin : en effet nous avons admis dans tout ce qui précède que les malades étaient identiques les uns aux autres, la probabilité de succès étant la même pour chacun d'eux. C'est ainsi que l'éthique individuelle consiste à donner à un nouveau malade, le traitement qui à ce moment paraît le meilleur. Pour le médecin cependant, elle consistera plutôt à prescrire le traitement qui paraît le meilleur pour ce malade donné ; le médecin part en effet de l'hypothèse que tous les malades diffèrent et il essaie devant un cas de le rattacher à des cas posés plus ou moins semblables. (Il serait intéressant de développer les modèles présentés dans ce travail pour davantage simuler le raisonnement médical).

De plus, tous les schémas qui ne prévoient pas l'attribution par tirage au sort de l'un des deux traitements à chacun des malades, ont ceci d'éminemment critiquables que, par suite des modifications bien connues au cours du temps des malades et des maladies, la comparaison à chaque instant des deux thérapeutiques porte sur des groupes qui ne sont pas comparables. Or l'on sait que la révolution en matière de comparaison de traitements à justeement consisté en l'introduction de la randomisation ! Mais nous ne pensons pas non plus qu'il faille rejeter définitivement ces stratégies. Il est possible que dans les problèmes de décision qui portent sur des nombres relativement restreints de patients et sans aucune prétention scientifique, elles soient préférables aux schémas (décisionnels ou basés sur la théorie de Neyman et Pearson) où la comparabilité des groupes est assurée par tirage au sort. Ceci nécessite de nouvelles réflexions.

- [1] ANSCOMBE, F.J. (1963) Sequential medical trials. *Journal of the American Statistical Association*, 58, 365-383.
- [2] ARMITAGE, P. (1960) Sequential medical trials. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- [3] BLACKWELL, D., M.A. GIRSHICK (1957) Theory of games and statistical decisions. New York, Wiley.
- [4] CANNER, P.L. (1970) Selecting one of two treatments when the responses are dichotomous. *Journal of the American Statistical Association*, 65, 293-306.
- [5] COLTON, T. (1963) A model for selecting one of two medical treatments. *Journal of the American Statistical Association*, 58, 388-400.
- [6] CORNFIELD, J., M. HALPERIN, S.W. GREENHOUSE (1969) An adaptive procedure for sequential clinical trials. *Journal of the American Statistical Association*, 64, 759-770.
- [7] HALD, A., N. KEIDING (1969) Asymptotic properties of Bayesian decision rules for two terminal decisions and multiple sampling. *The Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 31, 455-471.
- [8] LELLOUCH, J., D. SCHWARTZ (1971) L'essai thérapeutique : éthique individuelle ou éthique collective ? *Revue de l'Institut International de Statistique*, 39, 127-136.
- [9] RAIFFA H., R. SCHLAIFER (1961) Applied statistical decision theory. Division of Research, Graduate School of Business Administration, Harvard University, Boston.
- [10] ROBBINS, H. (1952) Some aspects of sequential design of experiments. *Bulletin of the American Mathematical Society*, 58, 527-535.
- [11] SCHWARTZ, D., FLAMANT, R., LELLOUCH, J. (1969) L'essai thérapeutique chez l'homme. Editions médicales Flammarion, Paris.
- [12] ULMO, J. (1971) La décision statistique dans le cadre bayésien. *Revue de Statistique Appliquée*, vol. XIX, n°3, 27-66.
- [13] WALD, A. (1947) Sequential Analysis, New York, Wiley.
- [14] ZELEN, M. (1969) Play the winner rule and the controlled clinical trial. *Journal of the American Statistical Association*, 64, 131-146.