
Translations of Abstracts

BIOMETRIC METHODOLOGY**Jesse Y. Hsu and Dylan S. Small****803***Calibrating Sensitivity Analyses to Observed Covariates in Observational Studies*

Dans les sciences médicales, les analyses statistiques basées sur des études d'observation sont des phénomènes communs. Un danger de tirer des conclusions de l'effet d'un traitement sur des sujets en utilisant des études d'observation est le manque d'attribution randomisée des sujets au traitement. Après ajustement sur les covariables de pré-traitement mesurées, peut-être par correspondance, une analyse de sensibilité examine l'impact d'une covariable non observée, u , dans une étude d'observation. Un type d'analyse de sensibilité utilise deux paramètres de sensibilité pour mesurer le degré de départ d'une étude d'observation à partir d'une attribution randomisée. Un paramètre de sensibilité relie u au traitement et les autres relient u à la réponse. Pour des experts, cela peut être difficile de spécifier les gammes plausibles de valeurs pour les paramètres de sensibilité sur des échelles absolues. Nous proposons une approche qui calibre les valeurs des paramètres de sensibilité aux covariables observées et qui est plus interprétable pour des experts. Nous illustrerons notre méthode en utilisant des données de la Santé nationale américaine et d'une enquête de surveillance de la Nutrition quant à la relation entre le tabagisme et les niveaux de plomb dans le sang.

Dustin M. Long and Michael G. Hudgens**812***Sharpening Bounds on Principal Effects with Covariates*

L'estimation des effets des traitements dans des études randomisées est souvent gênée par de possibles biais induits par le conditionnement ou l'ajustement pour une variable mesurée après randomisation. Une approche pour éviter un tel biais de sélection est d'inférer pour les effets des traitements à l'intérieur de la strate principale, c'est-à-dire les effets principaux. Un problème avec cette approche est que, sans hypothèses fortes, les effets principaux ne sont pas identifiables à partir des données observées. Dans les cadres où de telles hypothèses sont douteuses, on peut préférer comme objectif de l'inférence des bornes identifiables de grands échantillons. En pratique ces bornes peuvent être éloignées et pas particulièrement informatives. Dans ce travail nous cherchons si les bornes des effets principaux peuvent être améliorées par l'ajustement à une covariable discrète de base. Des bornes ajustées que l'on montre n'être jamais plus larges que les bornes non ajustées sont considérées. Des conditions nécessaires et suffisantes sont données pour lesquelles les bornes ajustées seront plus adaptées (c'est-à-dire plus proches) que les bornes non ajustées. Les méthodes sont illustrées par l'utilisation de données à partir d'une importante récente étude d'interventions pour prévenir la transmission mère-enfant du VIH par l'allaitement au sein de la mère. En utilisant une covariable de base indiquant le faible poids de l'enfant à la naissance, les bornes ajustées estimées pour les effets principaux intéressants sont 63% plus proches que les bornes non

ajustées.

David M. Vock, Anastasios A. Tsiatis, Marie Davidian, Eric B. Laber, Wayne M. Tsuang, C. Ashley Finlen Copeland, and Scott M. Palmer **820**
Assessing the Causal Effect of Organ Transplantation on the Distribution of Residual Lifetime

Le nombre de patients en attente de transplantations d'organes dépassant le nombre d'organes disponibles, il est nécessaire de mieux comprendre comment la greffe d'organes affecte la distribution de la durée de vie résiduelle afin d'améliorer l'attribution des organes. Cependant, très peu de travaux ont été réalisés pour évaluer, d'un point de vue de la causalité, le bénéfice sur la survie apporté par la transplantation. De précédentes méthodes développées pour estimer les liens de causalité avec le traitement, en présence de facteurs de confusion dépendants du temps, avaient pour hypothèse que l'attribution du traitement était indépendante entre les patients, ce qui n'est pas le cas pour les transplantations d'organes. Nous développons une version de la méthode de G-estimation qui prend en compte que l'attribution du traitement n'est pas indépendante entre individus afin d'estimer les paramètres d'un modèle de survie emboîté. Les propriétés asymptotiques de notre estimateur ont été déterminées. Des études de simulation ont confirmé que la méthode mène à une estimation valide de l'effet de la transplantation sur la distribution de la durée de vie résiduelle. Nous démontrons notre méthode sur le bénéfice de survie de la transplantation pulmonaire en utilisant des données de l'United Network for Organ Sharing.

Xiaofei Bai, Anastasios A. Tsiatis, and Sean M. O'Brien **830**
Doubly-Robust Estimators of Treatment-Specific Survival Distributions in Observational Studies with Stratified Sampling

Des études observationnelles sont souvent menées pour comparer les effets de deux traitements sur la survie. Pour ces études, nous devons nous préoccuper de la confusion, c'est à dire, quand des covariables influencent à la fois l'attribution du traitement et la distribution de survie. Avec la confusion, l'estimateur habituel de Kaplan-Meier spécifique au traitement peut être un estimateur biaisé de la distribution de survie spécifique au traitement. Cet article a deux objectifs. D'abord, nous utilisons la théorie semi-paramétrique pour dériver un estimateur doublement robuste de la distribution de survie spécifique au traitement dans les cas où l'on croit que tous les facteurs de confusion potentiels sont considérés. Dans les cas où tous les facteurs de confusion potentiels n'ont pas été pris en compte, on peut mener une sous-étude en utilisant un plan d'échantillonnage stratifié pour considérer de potentielles variables de confusion supplémentaires. Le deuxième objectif consiste à dériver un estimateur doublement robuste pour les distributions de survie spécifique au traitement et son estimateur de la variance avec un tel plan d'échantillonnage stratifié. Des études de simulation sont réalisées pour démontrer la cohérence et la double robustesse. Ces estimateurs sont ensuite appliqués aux données de l'étude ASCERT qui ont motivé ce travail.

Guoqing Diao, Donglin Zeng, and Song Yang **840**
Efficient Semiparametric Estimation of Short-Term and Long-Term Hazard Ratios with Right-Censored Data

L'hypothèse de risques proportionnels communément utilisée dans les modèles de Cox pour des données de temps d'évènements censurés est souvent invalide dans les études scientifiques. Yang et Prentice (2005) ont proposé un nouveau modèle semi paramétrique à deux étages qui inclut le modèle à risques proportionnels et le modèle à chances proportionnelles comme sous modèles et permet de prendre en compte des courbes de survie qui se croisent. Ce modèle n'induit pas la spécification des risques au temps de base et les deux paramètres du modèle peuvent être interprétés comme les rapports de risques à courts et longs termes. Les procédures d'inférence développées sont basées sur une approche de pseudo score. Bien que des extensions pour prendre en compte des covariables soient mentionnées, aucune procédure formelle n'a été proposée ni validée. De plus, l'approche par pseudo score peut ne pas être asymptotiquement efficace. Nous étudions l'extension du modèle à rapports de risques de longs termes et de courts termes de Yang et Prentice (2005) pour prendre en compte des covariables potentiellement dépendantes du temps. Nous développons des procédures d'estimation et d'inférence efficaces basées sur la vraisemblance. Nous montrons que les estimateurs du maximum de vraisemblance non paramétrique sont consistants, asymptotiquement normaux et efficaces. De nombreuses études de simulations démontrent que la méthode proposée possède de bonnes propriétés en pratique. Elle capture avec succès les phénomènes de croisements de risques pour des données d'essai clinique en oncologie. De plus, dans des études génétiques sur l'âge de diagnostic d'alcoolisme, elle identifie un marqueur génétique ayant un effet à long terme significatif qui n'est pas mis en évidence avec les modèles classiques à risques proportionnels.

Nan Xuan Lin, Stuart Logan, and William Edward Henley

850

Bias and Sensitivity Analysis When Estimating Treatment Effects from the Cox Model with Omitted Covariates

L'omission de covariables adaptées peut conduire à un biais lors de l'estimation de l'effet d'un traitement ou d'une exposition à partir de données de survie, tant à partir d'essais cliniques randomisés contrôlés que d'études observationnelles. Cet article présente une approche générale pour évaluer le biais dans un modèle de Cox lorsque des covariables sont omises. La méthode proposée est applicable aussi bien pour des études randomisées que pour des études non randomisées. Nous distinguons les effets de trois sources possibles de biais : l'omission d'une covariable équilibrée, la censure des données et une perturbation non mesurée. Des formules asymptotiques de détermination du biais sont obtenues à partir des propriétés de l'estimateur du maximum de vraisemblance sur grand échantillon. Une étude par simulation est utilisée pour montrer la validité des formules de biais et pour caractériser l'influence des différentes sources de biais. Nous montrons que le biais converge vers des limites fixes lorsque l'effet de la variable omise augmente, indépendamment du degré de perturbation. Les formules de biais sont prises comme base de développement d'une nouvelle méthode d'analyse de sensibilité pour évaluer l'impact des covariables omises sur les estimations des effets du traitement ou de l'exposition. Dans les études de simulation, la méthode proposée donne des estimations sans biais pour le traitement et des intervalles de confiance avec une bonne couverture lorsque les véritables paramètres de sensibilité sont connus. Nous décrivons l'application de la méthode à un essai randomisé contrôlé et à une étude non randomisée.

Intégrer l'information génétique dans les méthodes traditionnelles de facteurs de risques cliniques afin de prédire l'issue de maladies pourrait profondément changer les pratiques médicales. Cependant, le grand nombre de marqueurs disponibles et la complexité de leur relation avec la maladie rend difficile de construire des bons modèles prédictifs. Les approches standard pour identifier les marqueurs importants reposent souvent sur des associations marginales ou des hypothèses de linéarité. Ainsi, elles peuvent ne pas capturer les effets d'interactions ou de non linéarités. Ces dernières années de nombreux travaux se sont intéressés à grouper les gènes en voies d'activation biologique ou en réseaux. L'intégration d'une telle connaissance biologique dans des modèles d'apprentissage statistique pourrait améliorer l'interprétation et la fiabilité des modèles. Un approche efficace est l'usage des machines à noyaux (KM) qui peuvent capturer des effets non linéaires si des noyaux non linéaires sont utilisés (Scholkopf and Smola, 2002 ; Liu et al., 2007, 2008). Pour les problèmes de survie, les modèles de régression KM et les procédures de tests ont été construits sous l'hypothèse de risques proportionnels (PH) (Li et Luan, 2003 ; Cai et al. 2011). Dans cet article, en se basant sur les méthodes de tests et de prédiction pour les modèles de régression KM, nous nous intéressons aux modèles de temps de défaillances accélérés, une alternative utile au modèle PH. Nous approximons la distribution sous l'hypothèse nulle de la statistique de test en utilisant des procédures de rééchantillonnage. Quand plusieurs noyaux sont d'intérêt, le choix du noyau pour les tests et les estimations n'est pas toujours évident. Nous proposons un test « omnibus » robuste qui combine l'information de plusieurs noyaux et une approche pour sélectionner le meilleur noyau pour l'estimation. La méthode est illustrée sur des données du cancer du sein.

La nécessité d'évaluer la concordance se pose pour de nombreux scénarios en sciences biomédicales lorsque les mesures sont effectuées par différentes méthodes pour les mêmes sujets. Lorsque les critères de jugement portent sur les délais de survenue d'un événement, l'étude de la concordance devient plus difficile compte tenu des caractéristiques particulières des données de survie. Dans cet article, nous proposons un nouveau cadre pour évaluer la concordance, basé sur les processus de survie qui peuvent être considérés comme une représentation naturelle des temps de survenue d'événements. Notre nouvelle mesure de concordance est formulée comme une concordance corrigée de la chance entre les processus de survie. Elle offre une nouvelle perspective pour l'étude de la relation entre des temps de survie corrélés et propose une interprétation intéressante de la concordance entre temps de survie dans l'échelle de distance absolue. Nous fournissons une extension multivariée de la mesure de concordance proposée pour de multiples méthodes. En outre, le nouveau cadre permet une extension naturelle pour une structure de concordance dépendant du temps. Nous développons une estimation non-paramétrique des nouvelles mesures de concordance. Nos estimateurs s'avèrent fortement consistants et asymptotiquement normaux. Nous évaluons la performance des estimateurs proposés à travers des études de simulation, puis illustrons les méthodes en utilisant un exemple sur des données sur le cancer de la prostate.

Grâce au développement rapide des technologies de génotypage, la cartographie des associations génétiques est devenue un outil apprécié de détection des régions du génome impliquées dans certains phénotypes (de maladies), ceci particulièrement dans les études pharmacogénomiques de phase précoce avec une taille d'échantillon limitée. Pour de telles applications, un bon test d'association se doit d'être (1) applicable à une large gamme de modèles génétiques possibles, incluant mais sans y être limitée la présence d'interactions gène-environnement ou gène-gène et la non linéarité d'un groupe d'effets marqueurs, (2) précis pour des petits échantillons, rapide dans les calculs à l'échelle du génome, et ouvert à des corrections de tests multiples sur grands échantillons, et (3) suffisamment puissant pour localiser les régions du génome impliquées. La méthode à noyau applicable dans les modèles linéaires mixtes fournit une solution viable en transformant le problème vers le test de la nullité de composantes de la variance. Dans cette étude, nous envisageons des tests fondés sur la statistique du score en choisissant une statistique linéaire de la fonction score. Lorsque le modèle, sous l'hypothèse nulle, a un seul paramètre de variance d'erreur, nous développons une nouvelle approximation, basée sur les moments, et qui présente un bon comportement dans les simulations. Au travers de simulations et d'analyse de données réelles, nous montrons que ce nouveau test possède la plupart des propriétés caractéristiques mentionnées ci-dessus, particulièrement lorsqu'on la compare aux tests quadratiques du score ou aux tests de rapport des vraisemblances restreintes existants.

Caractériser les relations entre les périodes de prise de médicaments et les événements indésirables (EIs) affectant la santé des patients constitue le principal objectif de la pharmacovigilance post-marketing. De plus en plus, cette activité de surveillance utilise des bases de données longitudinales observationnelles (BDLOs) de très grande taille, contenant de l'information médicale recensée dans le temps au niveau de chaque patient, et incluant, par conséquent, les périodes d'exposition aux médicaments et les dates de diagnostics de millions de personnes. En plus de se confronter aux problèmes calculatoires inhérents au gigantisme de ces bases de données, les méthodes statistiques d'analyse de ces BDLOs doivent aussi tenir compte des facteurs de confusion et autres biais qui peuvent compliquer l'estimation correcte des effets. Par rapport aux méthodes qui évaluent l'effet médicament en confrontant des groupes de patients différents, les méthodes comparant *intra-patient* les périodes avec et sans médicament présentent des avantages spécifiques. Nous avons donc choisi de généraliser aux BDLOs une méthode, la « Self Controlled Case Series » (SCCS), qui s'inscrit dans cette logique *intra-patient*. Dans la mesure où chaque patient constitue son propre contrôle, la méthode SCCS ajuste implicitement l'estimation du risque sur les valeurs des covariables fixes de la baseline. Qui plus est, ne figurent dans l'analyse que les patients exposés, ce qui constitue un

avantage du point de vue calculatoire. Dans sa version classique, l'approche SCCS est habituellement utilisée pour évaluer un seul médicament à la fois, c'est-à-dire que l'on estime les associations marginales entre les médicaments et des EIs prédéfinis. En ignorant les confusions d'effets et les interactions médicamenteuses, on s'expose cependant à des résultats trompeurs, ce que nous proposons d'éviter par une approche SCCS multiple régularisée capable d'intégrer des milliers de variables – voire davantage – variant dans le temps et qui seraient susceptibles de jouer un rôle de facteurs de confusion (c'est par exemple le cas de l'exposition aux autres médicaments). L'approche gère avec succès la grande dimensionnalité du problème et peut fournir une solution simple via un régulateur L1. Nous présentons les détails du modèle et la procédure d'optimisation associée, ainsi que les résultats d'investigations empiriques.

Nicoleta Serban, Ana-Maria Staicu, and Raymond J. Carroll

903

Multilevel Cross-Dependent Binary Longitudinal Data

Nous proposons une nouvelle méthodologie pour l'analyse de données binaires multi-niveaux longitudinales, lorsque les mesures répétées au cours du suivi sont corrélées. Le modèle proposé est une régression logistique conditionnée par trois processus latents décrivant la variabilité intra et inter et la dépendance croisée entre les mesures longitudinales. Nous estimons les composantes du modèle sans utiliser un modèle à effets mixtes mais en approchant la fonction de lien logistique. Les objectifs premiers de cet article sont de mettre en évidence les défis dans l'estimation des composantes du modèle, pour comparer deux approximations de la fonction de régression logistique, linéaire et exponentielle, et de discuter de leurs avantages et leurs limites. L'approximation linéaire est calcul efficace alors que l'approximation exponentielle s'applique aux événements rares de données fonctionnelles. Nos méthodes sont inspirées et appliquées à une expérience scientifique sur la rétrodiffusion spectrale à partir de données de détection de la lumière infrarouge de longue portée et de télémétrie (LIDAR). Les modèles sont généraux et en rapport avec de nombreux échantillons de données fonctionnelles binaires, avec ou sans dépendance entre les mesures fonctionnelles répétées.

Jaecil Ahn, Suyu Liu, Wenyi Wang, and Ying Yuan

914

Bayesian Latent-Class Mixed-Effect Hybrid Models for Dyadic Longitudinal Data with Non-Ignorable Dropouts

L'analyse des données longitudinales dyadiques est rendue difficile par les corrélations complexes intra et entre dyades, et aussi par la possibilité d'abandons en cours d'expérience qui ne peuvent pas être ignorés. Sur la base d'un modèle mixte composite, nous proposons ici une méthode d'analyse de telles données. La distribution conjointe de la mesure et du processus d'abandon est écrite comme le produit de trois composantes, la distribution marginale des effets aléatoires, la distribution conditionnelle du processus conduisant aux abandons sachant les effets aléatoires, et la distribution conditionnelle du processus à la base de la mesure sachant les effets aléatoires et divers systèmes entraînant l'absence de données. Nous modélisons le processus d'abandon conditionnel à l'aide d'un modèle discret de survie, et le processus à la base de la mesure à l'aide d'un modèle de mélange avec variables latentes. Ces modèles rendent compte de l'interdépendance dyadique, résultant d'effets « acteur » et « partenaire » ainsi que d'effets aléatoires spécifiques de chaque dyade. Nous utilisons l'approche variable latente pour traiter le

problème d'un grand nombre de mécanismes pouvant entraîner l'absence de données dans une structure de données dyadiques. Nous évaluons la performance de la méthode proposée par simulation, et nous en faisons une application à un ensemble de données longitudinales dyadiques tirées d'une étude sur le cancer de la prostate.

Shi Li, Bhramar Mukherjee, Stuart Batterman, and Malay Ghosh

925

Bayesian Analysis of Time-Series Data under Case-Crossover Designs: Posterior Equivalence and Inference

Les schémas cas-croisés sont largement utilisés pour étudier l'effet des expositions à court terme sur le risque d'effets indésirables aigus d'événements de santé. Alors que la littérature fréquentiste sur ce sujet est vaste, il n'y a pas de travaux Bayésien dans ce domaine. La contribution de cet article est double. Tout d'abord, le document établit l'équivalence de l'approche bayésienne en termes de distributions *a posteriori* des paramètres de rapport de risque, définit à partir des lois *a priori*, issues d'un cas-croisés et d'une analyse de séries chronologiques. Deuxièmement, le papier étudie les questions d'inférence pour le cas-croisé dans un cadre bayésien. Traditionnellement, une régression logistique conditionnelle est utilisée pour l'inférence sur les rapports de risque dans les études cas-croisées. Nous considérons une approche plus générale basée sur la vraisemblance complète ce qui conduit à des hypothèses moins restrictives sur les fonctions de risque. La formulation d'une vraisemblance complète conduit à une augmentation du nombre de paramètres proportionnel à la taille de l'échantillon. Nous proposons une approche bayésienne semi-paramétrique utilisant un processus de Dirichlet avant de traiter les paramètres de nuisance aléatoires qui apparaissent dans la formulation de la vraisemblance complète. Nous réalisons une étude de simulation pour comparer les méthodes bayésiennes basées sur la vraisemblance complète et conditionnelle à une approche fréquentiste dans le cadre d'un cas-croisé et d'analyses de séries chronologiques. Les méthodes proposées sont illustrées à travers une étude, Detroit Asthma Morbidity, Air Quality and Traffic Study, qui porte sur l'association entre le risque d'asthme aiguë et les concentrations de polluants dans l'air ambiant.

Christopher C. Drovandi and Anthony N. Pettitt

937

Bayesian Experimental Design for Models with Intractable Likelihoods

Dans ce papier nous présentons une méthodologie pour planifier des expériences afin d'estimer efficacement les paramètres de modèles ayant des vraisemblances non calculables. L'approche combine une méthodologie utilisée couramment pour un plan expérimental robuste, basée sur un échantillonnage de Monte Carlo par chaîne de Markov, avec un calcul bayésien approché (ABC) pour s'assurer qu'aucune évaluation de la vraisemblance ne soit requise. La fonction d'utilité considérée pour l'estimation précise de paramètres est basée sur la précision de la distribution ABC *a posteriori* que nous formons efficacement via l'algorithme de rejet ABC basé sur des simulations de modèles pré-calculées. Nous mettons l'accent sur des modèles stochastiques et en particulier nous étudions la méthodologie pour des modèles de processus markoviens d'épidémies et d'évolution d'une population de macroparasites. L'exemple des macroparasites implique un processus multivarié et nous mesurons la perte d'information en n'observant pas toutes les variables.

Les essais randomisés en cluster avec relativement peu de clusters ont été largement utilisés dans les années récentes pour l'évaluation de stratégies de soins de santé. Le plan pondéré équilibré apparié (BMW) introduit par Xu et Kalbfleisch (2010), applique la technique de l'appariement complet optimal avec contraintes, à un plan randomisé prospectif dans le but de minimiser l'erreur quadratique moyenne (EQM) de l'estimateur de l'effet du traitement. Cela est accompli en considérant M randomisations indépendantes des unités expérimentales, puis en sélectionnant celle qui procure le plus d'équilibre évalué par appariement sur les scores de propensions estimés. Souvent en pratique, les essais cliniques peuvent impliquer plus de deux bras de traitement et les options de traitements multiples doivent être évaluées. Nous considérons donc des extensions de la méthode d'appariement par score de propension de BMW pour les études avec trois bras ou plus. Dans cet article, nous proposons trois approches pour étendre le plan BMW à des essais cliniques avec plus de deux bras et évaluer la propriété de ce plan à partir d'études de simulations.

Certaines méthodes de randomisation s'adaptant aux covariables ont été utilisées dans les essais cliniques depuis longtemps, mais peu de travail théorique a été fait pour tester des hypothèses avec ces méthodes jusqu'à Shao et al. (2010) qui a fourni une théorie avec analyse détaillée des réponses dans le contexte de modèles linéaires. Dans cet article, nous établissons des résultats asymptotiques pour des méthodes biaisées pour des modèles linéaires généralisés avec des fonctions de lien peut-être inconnues. Nous montrons que le test t simple sans utiliser de covariable est conservateur sous une randomisation s'adaptant aux covariables en termes de taux d'erreur de type I, et qu'un test valide en utilisant le bootstrap peut être construit. Ce test bootstrap, en utilisant des covariables dans le schéma de randomisation, est asymptotiquement aussi efficace que le test de Wald en utilisant correctement les covariables dans l'analyse. Ainsi, la perte d'efficacité due au fait de ne pas utiliser covariables dans l'analyse peut être récupéré en utilisant des covariables dans la randomisation. Notre théorie est illustrée avec les deux types les plus populaires de résultats discrets, les réponses binaires et les comptages d'événements dans le cadre du modèle de Poisson, et les réponses continues exponentiellement distribuées. Nous montrons également qu'un test alternatif simple sans utiliser de covariables dans le modèle de Poisson a un taux d'erreur de type I augmenté avec la randomisation simple, mais reste valide avec randomisation. Les effets sur la validité des tests en raison d'une mauvaise spécification du modèle est également discutée. Des études de simulation sur les erreurs de type I et les puissances de plusieurs tests sont présentées pour des réponses à la fois discrètes et continues.

Un des objectifs importants des études IRMf est de décomposer les séries d'images cérébrales, afin d'identifier et de caractériser les réseaux fonctionnels cérébraux sous-jacents. Dans cette optique, l'analyse en composantes indépendantes (ACI) est un outil computationnel puissant. L'ACI classique a été appliquée avec succès à l'analyse de données IRMf pour un sujet unique. Cependant, l'extension de l'ACI à l'inférence de groupes en neuroimagerie constitue un défi, en raison de l'absence d'une matrice de design de groupe pré-spécifiée. En général, les méthodes d'ACI pour études de groupes concatènent les données IRMf de tous les sujets, dans le domaine temporel, puis décomposent les données multi-sujets par une ACI adaptée à un sujet unique. Appliquer de telles méthodes aux analyses de groupes présente un inconvénient majeur : la variabilité inter-sujet dans la distribution spatiale des réseaux fonctionnels cérébraux n'est pas prise en compte. Dans cet article, nous proposons une version hiérarchique de l'ACI, afin de rigoureusement modéliser les effets spécifiques au sujet, à la fois dans le domaine spatial et temporel, lors de la décomposition des données IRMf. La méthode proposée permet l'estimation des réseaux cérébraux fonctionnels, tant au niveau populationnel qu'individuel. Un avantage du modèle hiérarchique est qu'il fournit un cadre statistique rigoureux pour étudier les similarités et différences des réseaux fonctionnels cérébraux entre les sujets : il permet, par exemple, de comparer les sujets atteints de troubles mentaux ou de maladies dégénératives -telles que la maladie de Parkinson- aux sujets sains. Les paramètres du modèle sont estimés par un algorithme EM dont les étapes E et M sont explicites. Nous comparons -sur données simulées- les performances du modèle hiérarchique à deux méthodes d'ACI pour études de groupes utilisées classiquement. Nous illustrons notre méthode sur une étude IRMf de la méditation Zen.

Ori Davidov and Shyamal Peddada

982

Testing for the Multivariate Stochastic Order among Ordered Experimental Groups with Application to Dose-Response Studies

La comparaison d'au moins deux groupes expérimentaux ordonnés, basée sur des données multivariées est commune dans de nombreux domaines, comme la toxicologie, les essais cliniques et le développement de médicaments pour ne citer que quelques exemples. Dans cet article, nous développons une méthodologie non-paramétrique pour analyser de telles données. En particulier, nous proposons un test global non-paramétrique à K échantillons sur l'ordre entre des résultats vectoriels. La procédure de test peut aussi être utilisée comme post-hoc pour répondre à des questions sur l'ordre de sous-groupes et/ou de réponses simples dans tout sous-ensemble de groupes expérimentaux. Une telle méthodologie n'existe pas actuellement. Contrastant avec les méthodologies standard telles que l'analyse de variance multivariée (MANOVA) et ses analogues non-paramétriques, nous ne supposons pas que les groupes ne diffèrent que par un paramètre de position ou que les composantes du vecteur de réponse possèdent les mêmes distributions marginales inter- et intra- groupes, c'est-à-dire que nous permettons que la forme des distributions intra- puisse changer. Nous insistons sur le fait que notre test compare les distributions de résultats, pas seulement les tendances moyennes, et incorpore explicitement les contraintes d'ordre qu'il exploite. De la sorte, il est plus puissant que les tests non ordonnés qui existent. La méthodologie est illustrée en utilisant des données de génotoxicité évaluant l'effet, en dommages sur l'ADN, de l'exposition au peroxide d'hydrogène.

Chez de nombreuses espèces animales longévives, les individus ne se reproduisent pas chaque année, et ne sont pas accessibles en dehors des périodes de reproduction. Les individus qui reviennent à la même colonie ou frayère de reproduction sont dits fidèles au site. Dans les cas où la capture et les recaptures ne sont possibles que sur le site de reproduction, on peut utiliser des modèles d'émigration temporaire, qui supposent que seul un sous-ensemble des animaux vivants est présent sur le site une année donnée. La plupart des modèles d'émigration temporaire nécessitent l'utilisation du plan d'échantillonnage robuste, et leur objectif principal est d'estimer les probabilités de survie annuelle et de transition entre les états "reproducteur" et "non reproducteur". Nous étudions ici les données d'une population fermée d'esturgeons jaunes (*Acipenser fulvecens*), dans laquelle seul un plan d'échantillonnage simple (un seul échantillon par an) est possible : de plus nous souhaitons aussi estimer l'abondance, ainsi que des probabilités de survie et des délais de retour à la reproduction dépendant du genre. En ajoutant à la version d'Arnason-Schwarz du modèle de Jolly-Seber, des paramètres de délai de retour, nous écrivons la vraisemblance d'un nouveau modèle, qui permet d'obtenir des estimateurs plausibles de l'abondance et des paramètres de survie, de transition et de délai de retour. Enfin, l'étude de ce modèle nous permet de constater que l'abondance est surestimée si l'on utilise un modèle de Jolly-Seber en présence d'émigration temporaire Markovienne.

BIOMETRIC PRACTICE

L'étude des facteurs qui déterminent l'issue des combats entre animaux est importante pour comprendre le comportement animal. Dans ce but, des expériences-tournois sur des ensembles d'animaux sont souvent utilisées par les zoologistes. Les résultats de telles expériences sont naturellement analysés selon des modèles de comparaison par paire. L'analyse statistique est compliquée par la dépendance qui existe entre l'issue des combats du fait de l'implication du même animal dans plusieurs combats. Cet article discute de deux modèles pouvant être spécifiés pour tenir compte de cette dépendance entre les différents combats. L'analyse de vraisemblance composite par paire est appliquée dans l'ajustement des données aux modèles. Des équations optimales d'estimation sont obtenues par itération pour les paramètres de régression et la vraisemblance par paire est utilisée pour inférer les paramètres d'association. Cette approche ne requière que la spécification des moyennes et covariances. Pour cette raison, la méthode peut aussi être appliquée si le calcul de la distribution conjointe est complexe ou malaisée. La méthodologie proposée est évaluée par simulation et appliquée à des données réelles concernant le caméléon nain du Cap.

Nous utilisons des méthodes bayésiennes pour étudier l'ajustement par le modèle de von Bertalanffy de données de marquage-recapture. Nous envisageons deux paramétrisations usuelles du modèle de von Bertalanffy. La première modélise les données relatives à l'âge à la première capture ; dans la deuxième, on modélise en termes de longueur à la première capture. En utilisant des données d'une étude sur la truite arc-en-ciel *Oncorhynchus mykiss* nous étudions les relations entre les hypothèses et l'inférence qui en résulte par le moyen de vérification prédictive a posteriori, validation croisée, et simulation. Nous trouvons que des hypothèses hiérarchiques non testables posées sur les paramètres de bruitage dans chaque modèle peuvent influencer l'inférence qui en résulte sur les paramètres d'intérêt. Les chercheurs doivent ainsi soigneusement prendre en compte ces hypothèses en modélisant la croissance à partir de données de marquage-recapture.

Shira Mitchell, Al Ozonoff, Alan M. Zaslavsky, Bethany Hedt-Gauthier, Kristian Lum, and Brent A. Coull **1022**

A Comparison of Marginal and Conditional Models for Capture-Recapture Data with Application to Human Rights Violations Data

Les données sur les droits de l'homme offrent de nombreux défis pour la méthodologie capture-recapture. Les listes d'actes de violence fournies par différents groupes créent de grandes tables de données éparses, pour lesquelles les modèles saturés sont difficiles à ajuster et les modèles simples peuvent être mal spécifiés. Nous analysons les données de meurtres et de disparitions à Casanare, en Colombie, entre 1998 et 2007. Nos estimations diffèrent selon que nous choisissons de modéliser les probabilités marginales reportées et les odds-ratios, ou bien la modélisation du schéma global rapporté dans un modèle log-linéaire conditionnel. Avec 2629 meurtres observés, le modèle marginal que nous envisageons estime environ 9000 assassinats, tandis que les modèles conditionnels pris en compte conduisent à des estimations de 6000-7000 assassinats. Cette dernière estimation est en accord avec de précédentes estimations également obtenues par modèles conditionnels. Nous observons une variation du simple au double entre l'estimation haute de couverture d'échantillonnage à environ 10000 meurtres et l'estimation basse de couverture d'échantillonnage à 5200 meurtres. Nous utilisons une étude de simulation pour comparer le modèle marginal et le modèle conditionnel avec au plus des interactions entre deux facteurs et des estimateurs de couverture d'échantillonnage. Les résultats de la simulation joints aux critères de sélection de modèle nous conduisent à penser que les précédentes estimations du total des assassinats à Casanare peuvent avoir été biaisées négativement, suggérant ainsi que la violence a été pire que l'on ne l'avait pensé. La spécification du modèle est un point important en interprétant les estimations de population à partir d'analyse de capture-recapture et les données de Casanare sont un exemple typique qui en montre les manifestations.

Dankmar Böhning, Alberto Vidal-Diez, Rattana Lerdsuwansri, Chukiat Viwatwongkasem, and Mark Arnold **1033**

A Generalization of Chao's Estimator for Covariate Information

Nous généralisons l'estimateur de Chao de l'effectif d'une population fermée par capture-recapture, au cas où des covariables sont disponibles. L'estimateur de Chao en présence

d'hétérogénéité non observée représente une borne inférieure de l'effectif estimé. Si une hétérogénéité observable est disponible, sous la forme de covariables, nous montrons comment cette information peut être utilisée pour réduire le biais de l'estimateur de Chao. L'élément-clé de ce développement consiste à positionner l'estimateur de Chao dans la vraisemblance d'un modèle Poissonien tronqué. Nous montrons en effet que la vraisemblance (avec le lien Log) d'un modèle de Poisson tronqué aux comptages égaux à un (1) ou deux (2), est équivalente à la vraisemblance binomiale (avec le lien Logit). Ceci permet le développement d'un estimateur de Chao généralisé, égal à l'espérance estimée de la fréquence des zéros (0) dans une régression de Poisson tronquée (tous les comptages étant tronqués sauf les 1 et les 2). Si ce modèle de régression tient bien compte de toute l'hétérogénéité, l'estimateur de Chao généralisé est asymptotiquement sans biais. Nous illustrons par simulations le gain potentiel en termes de réduction de biais. Nous comparons aussi l'estimateur de Chao généralisé avec une approche par régression de Poisson homogène avec troncature des 0. La méthode est enfin appliquée à une étude de surveillance de la complétude des dépôts de carcasses par les fermes britanniques.

M. A. Nicolaie, J. C. van Houwelingen, T. M. de Witte, and H. Putter **1043**
Dynamic Pseudo-Observations: A Robust Approach to Dynamic Prediction in Competing Risks

Dans cet article, nous proposons une nouvelle approche au problème de la prédiction dynamique de données de survie en présence de risques compétitifs, qui est une extension du modèle de référence pour des données de survies ordinaires. Le trait principal de notre méthode est l'introduction de pseudo-observations dynamiques construites à partir des probabilités de prédiction à différents temps de prédiction de référence. Elles traitent spécifiquement du problème de l'estimation des effets des covariables directement sur l'incidence cumulée des risques compétitifs. Un modèle linéaire généralisé souple, basé sur ces pseudo-observations et une approche par équations d'estimation généralisées pour estimer les valeurs de base et les effets des covariables permet d'obtenir les prédictions dynamiques visées et des erreurs standard robustes. Notre approche est intéressante sous plusieurs angles. Elle se concentre directement sur les probabilités de prédictions d'intérêt, évitant de cette façon une modélisation compliquée des risques spécifiques d'une cause ou des risques liés à une sous-distribution. Le résultat est la robustesse vis-à-vis des écarts à ces modèles omnibus. Du point de vue du calcul, un avantage de notre approche est qu'elle peut être adaptée à des packages de calcul statistique existants, et qu'un grand nombre de fonctions de liens et de modèles de régression peuvent être envisagés, une fois que les pseudo-observations dynamiques ont été estimées. Nous illustrons notre approche sur un jeu de données réelles : celui des patients atteints de leucémie myéloïde chronique après transplantation de moelle osseuse.

Fan Xia, Jun Chen, Wing Kam Fung, and Hongzhe Li **1053**
A Logistic Normal Multinomial Regression Model for Microbiome Compositional Data Analysis

Les changements du microbiome humain sont associés à de nombreuses maladies humaines. Les technologies de séquençage de la nouvelle génération ont rendu possible la quantification de la composition microbienne sans recours à une culture en laboratoire.

Un problème important dans l'analyse des données du microbiome est l'identification des covariables environnementales/biologiques associées à différents taxons bactériens. Les données de comptage de taxons dans les études du microbiome sont souvent surdispersées et comprennent de nombreux zéros. Pour prendre en compte de telles surdispersions, nous proposons d'utiliser un modèle de régression multinomial additif logistique normal pour associer les covariables à la composition bactérienne. Le modèle peut naturellement s'adapter aux variantes d'échantillonnage, aux observations de valeur zéro, et il permet également une structure flexible de covariance entre les taxons bactériens. Pour sélectionner les covariables et estimer les coefficients de régression correspondants, nous proposons une méthode d'estimation par vraisemblance pénalisée. Nous développons un algorithme EM pour implémenter l'estimation par vraisemblance pénalisée. Nos résultats de simulation montrent que la méthode proposée surpasse la régression multinomiale logistique pénalisée et les modèles de régression multinomiale de Dirichlet pour la sélection de variables. Nous illustrons les méthodes en utilisant un ensemble de données liant le microbiome humain intestinal aux micro-nutriments dans le but d'identifier ceux associés à l'entérotype du microbiome de l'intestin humain.

Joshua M. Tebbs, Christopher S. McMahan, and Christopher R. Bilder **1064**
Two-Stage Hierarchical Group Testing for Multiple Infections with Application to the Infertility Prevention Project

Le dépistage systématique des maladies sexuellement transmissibles a largement bénéficié de l'utilisation de tests sur groupes, à moindre coût. Avec le développement de tests détectant les infections multiples, les pratiques de dépistage se basent maintenant sur l'étude de groupes d'individus simultanément pour des infections multiples. En nous appuyant sur la recherche d'infections simples par des procédures de tests sur groupes, nous étudions la performance des tests sur groupes pour des infections multiples. Notre travail est motivé par la détection de chlamydia et gonorrhée au sein du Projet de Prévention de l'Infertilité (IPP), un programme national aux Etats-Unis. Nous envisageons un algorithme de regroupement en deux étapes, couramment utilisé pour réaliser la détection pour l'IPP. Tout d'abord nous établissons les caractéristiques opératoires de cet algorithme pour le classement (c'est-à-dire le nombre de tests nécessaires, les probabilités de mauvaise affectation, etc ...), puis nous identifions les tailles de groupes qui minimisent le nombre de tests nécessaires. Nous développons alors un algorithme de type EM pour estimer les probabilités d'infection en utilisant aussi bien les réponses de groupes et les réponses individuelles sur test réappliqué. Notre recherche montre que les tests sur groupes offrent un net avantage de coût pour classer des individus relativement à des infections multiples, et peuvent fournir des estimateurs de prévalence plus efficaces que ceux obtenus à partir de tests individuels.

Michelle F. Miranda, Hongtu Zhu, and Joseph G. Ibrahim **1074**
Bayesian Spatial Transformation Models with Applications in Neuroimaging Data

Le but de cet article est de développer une classe de modèles de transformations spatiales (STM) pour modéliser dans l'espace les associations variables entre des mesures par imagerie dans un volume (3D) tri-dimensionnel ou une surface 2D) et un ensemble de covariables. Le STM proposé inclut un modèle de transformation variable Box-Cox pour s'adapter aux données d'imagerie non normalement distribuées, et un champ aléatoire

markovien gaussien pour incorporer un lissage spatial des données images. Le calcul a posteriori est effectué par un algorithme efficient MCMC. Les simulations et une analyse en données réelles montrent que le STM surpasse significativement le modèle linéaire de type voxel (pixel en 3D) à bruit gaussien dans la récupération de formes géométriques interprétables. Notre STM est capable de révéler des régions cérébrales importantes avec des modifications morphologiques chez des enfants présentant un trouble de l'attention avec hyperactivité.