
Translations of Abstracts

BIOMETRIC METHODOLOGY

M. J. Meyer, B. A. Coull, F. Versace, P. Cinciripini, and J. S. Morris **563**
Bayesian Function-on-Function Regression for Multilevel Functional Data

La recherche en médecine et en santé publique génère de plus en plus fréquemment des données complexes de grande dimension. En particulier, on obtient souvent des données fonctionnelles – où l'unité d'observation est une courbe ou un ensemble de courbes échantillonnées sur un maillage fin. De plus, les chercheurs échantillonnent souvent plusieurs courbes par personne, ce qui produit des mesures fonctionnelles répétées. La question qui se pose alors est comment analyser la relation entre deux variables fonctionnelles. Nous proposons un modèle général de régression fonction-sur-fonction, pour des données fonctionnelles répétées sur maillage fin, dans le cadre d'un modèle simple puis d'un modèle mixte plus flexible. Nous introduisons plusieurs procédures bayésiennes d'inférence fonctionnelle prenant en compte la multiplicité des tests. Nous étudions les modèles proposés par simulations et nous les appliquons aux données issues d'une étude utilisant les mesures de potentiels évoqués (ERP) pour explorer comment le cerveau traite différents types d'images.

H. Quick, S. Banerjee, and B. P. Carlin **575**
Bayesian Modeling and Analysis for Gradients in Spatiotemporal Processes

Des modèles de processus stochastiques sont couramment utilisés pour analyser des données spatiotemporelles dans diverses disciplines scientifiques incluant, entre autres, le suivi environnemental, les systèmes écologiques, les forêts, l'hydrologie, la météorologie et la santé publique. À la suite d'inférences sur un processus spatiotemporel appliqué à un ensemble défini de données, on peut chercher à évaluer des taux d'évolution, ou *gradients*, dans l'espace et dans le temps. Cet article présente une inférence relative à des gradients spatiotemporels, entièrement modélisée, dans un espace et un cadre temporel continu. Notre contribution offre, sous un modèle flexible de processus spatiotemporel, un cadre pour estimer des gradients directionnels arbitraires sur un espace considéré en n'importe quel point du temps, des dérivées temporelles en n'importe quel point de l'espace et, finalement, des gradients spatiotemporels mixtes qui reflètent un changement rapide de gradient spatial en fonction du temps et, à l'inverse un changement de gradient temporel en fonction du point de l'espace. Nous réalisons cette inférence sans altérer la flexibilité ni la richesse du modèle de processus spatiotemporel, et en préservant la possibilité d'utiliser des structures de covariance non séparables. La méthodologie est illustrée sur des données simulées et ensuite appliquée à des données de concentration de microparticules dans l'air (MP 2,5) observées en Californie. L'analyse met en évidence les effets de la topographie particulière de la Californie sur la pollution et détecte les conséquences d'une série de feux de forêt dévastateurs.

Les relations de régulation des gènes et de leurs produits sont représentées par des réseaux de régulation qui sont importants pour définir et explorer les processus biologiques sous-jacents des systèmes cellulaires. Nous développons un nouveau cadre pour retrouver la structure de ces réseaux de régulation non linéaire au moyen de graphes acycliques orientés (DAG) utilisant des modèles semi-paramétriques basés sur des splines. Notre utilisation d'un tel modèle mixte de splines pénalisées permet, par sa flexibilité, de rendre compte des relations non-linéaires et de contrôler le sur-paramétrage par le shrinkage. Nous proposons une nouvelle loi à priori sur le paramètre de lissage des splines qui permet la sélection simultanée des relations linéaires et non-linéaires et introduit de la parcimonie dans la sélection des arêtes du graphe. Une étude par simulation montre que les performances de nos méthodes sont supérieures à celles de plusieurs méthodes existantes en termes de reconstruction du réseau et de sélection fonctionnelle. Nous appliquons nos méthodes à des données d'expression de gènes de glioblastome multiforme où nous mettons en évidence plusieurs relations non-linéaires intéressantes et biologiquement pertinentes.

Les méthodes actuelles pour détecter des associations génétiques ne considèrent pas complètement les effets sous-jacents d'expositions environnementales. Les récents développements prenant en compte ces expositions consistent en des régressions logistiques avec des interactions gènes-environnement. Dans cet article, nous développons un test d'association génétique; il englobe un large spectre de modèle de risque y compris les modèles linéaires, logistiques et probits afin de spécifier l'effet conjoint de facteurs génétiques et d'expositions environnementales. Nous avons obtenu ce test statistique par maximisation parmi une classe de scores de tests, chacun d'eux s'appuie sur une version modifiée par une fonction de poids des tests standards d'association génétique. Cette fonction de poids reflète l'hétérogénéité potentielle de l'effet génétique par niveau d'exposition environnementale pour un certain modèle. Des simulations montrent une puissance robuste de ces méthodes pour détecter des associations génétiques pour plusieurs scénarios. Ces méthodes sont illustrées par l'analyse de données à l'échelle du génome pour l'étude du lien entre diabète de type 2, indice de masse corporelle, risques de cancer du poumon et tabagisme.

Les études d'association pangénomiques avec marqueurs longitudinaux de maladies chroniques (e.g. pression artérielle, indice de masse corporelle) permettent d'explorer comment des variations génétiques affectent les caractéristiques au cours du temps à

partir d'une trajectoire complète de résultats longitudinaux. Comme ces caractéristiques sont vraisemblablement influencées par l'effet combiné de plusieurs variations génétiques dans un gène, une analyse jointe de ces variations intégrant des déséquilibres de liaison peut aider à expliquer la variation phénotypique additionnelle. Dans cet article, nous proposons modèle de champs aléatoire génétique longitudinal pour tester l'association entre un phénotype mesuré de manière répétée au cours d'une étude d'observation et un ensemble de variations génétiques. Des tests de score généralisé sont développés et nous montrons qu'ils sont robustes à une mauvaise spécification de corrélation intra-sujets, ce qui est important dans le cadre d'une étude longitudinale. Nous proposons de plus un test incluant les interactions temps-gène. Des progrès computationnels sont faits pour l'implémentation des méthodes proposées dans le cadre d'études d'association à grande échelle. Les méthodes proposées sont évaluées par simulations intensives et illustrées sur des données de l'étude multi-ethnique d'athérosclérose. Nos résultats de simulation indiquent un gain substantiel de puissance en utilisant notre modèle en comparaison à deux alternatives communément utilisées : (i) les tests pour marqueurs simple utilisant des sorties longitudinales et (ii) des tests basés sur les gènes existants utilisant une valeur moyennes des mesures répétées comme sortie.

J. Qiu and L. Wu

616

A Moving Blocks Empirical Likelihood Method for Longitudinal Data

Dans l'analyse de données longitudinales ou de panel, ne pas prendre en compte les corrélations entre les mesures répétées d'un même sujet peut conduire à une inférence inefficace. En particulier, lorsque le nombre de mesures répétées est grand, il peut être souhaitable de modéliser les corrélations de façon plus générale. Une approche intéressante consiste à modéliser les corrélations de manière non paramétrique. Dans cet article, nous proposons une méthode de vraisemblance empirique à blocs mobiles pour des équations d'estimation généralisées. Des résultats asymptotiques sont dérivés sous des limites séquentielles.

Des études de simulation sont réalisées pour étudier les performances des méthodes proposées sur des échantillons finis et les comparer avec les méthodes de vraisemblance empirique élément par élément et intra sujet de Wang et al. (2010) et la méthode de vraisemblance empirique par bloc de You et al. (2006). Une application à partir d'une étude longitudinale sur le sida est présentée.

C. Li, N. M. Dowling, and R. Chappell

625

Quantile Regression with a Change-Point Model for Longitudinal Data: An Application to the Study of Cognitive Changes in Preclinical Alzheimer's Disease

Un déclin cognitif progressif et insidieux qui interfère avec la vie quotidienne est la caractéristique déterminante de la maladie d'Alzheimer (MA). Des études épidémiologiques ont montré que le processus pathologique de la MA commence des années avant qu'un diagnostic clinique soit fait et peut être très variable au sein d'une population donnée. Caractériser le déclin cognitif dans la phase préclinique de la MA est essentiel pour le développement de stratégies d'intervention précoce lorsque les traitements médicamenteux peuvent être les plus efficaces. Dans la dernière décennie, il y a eu un intérêt accru pour l'application de modèles avec point de changement à des données longitudinales d'un résultat cognitif avant et après diagnostic. La plupart de la

méthodologie statistique proposée pour décrire le déclin repose sur des hypothèses de distribution qui ne peuvent être tenues. Dans cet article, nous introduisons une régression quantile avec un modèle avec un point de changement pour des données longitudinales de la fonction cognitive chez les personnes développant une MA. Un point de changement dans notre modèle reflète la transition entre le déclin cognitif dû à un vieillissement normal à la baisse accélérée en raison de la progression de la maladie. La régression quantile évite les hypothèses classiques sur la distribution des résultats cognitifs et permet aux effets de covariables et au point de changement de varier pour différents quantiles de la réponse. Nous avons fourni une approche pour estimer les paramètres du modèle, y compris le point de changement, et présenté les procédures d'inférence basée sur les propriétés asymptotiques des estimateurs. Une étude de simulation a montré que l'estimation et les procédures d'inférence étaient relativement bonnes pour des échantillons finis. L'utilisation pratique de notre modèle a été illustrée par une application aux résultats longitudinaux de la mémoire épisodique à partir de deux études de cohortes de vieillissement et MA.

M. P. Wallace and E. E. M. Moodie

636

Doubly-Robust Dynamic Treatment Regimen Estimation Via Weighted Least Squares

La médecine personnalisée est un domaine de recherche en santé rapidement expansif, dans laquelle le niveau d'information du patient est utilisé pour choisir leur traitement. Les régimes dynamiques de traitement (DTR) sont un moyen de formaliser la séquence des décisions de traitement qui caractérisent les schémas d'organisation personnalisés. L'identification du DTR qui optimise le résultat attendu d'un patient est d'un intérêt évident et de nombreuses méthodes ont été proposées pour cela. Nous présentons une nouvelle approche construite sur deux méthodes bien établies : le Q-apprentissage et la G-estimation, offrant ainsi la double robustesse de la deuxième, mais avec la plus grande facilité d'implémentation due à la première. Nous décrivons la théorie sous-jacente, fournissons des études par simulation qui démontrent la double robustesse et les propriétés d'efficacité de notre approche, et nous illustrons son utilisation sur des données provenant de l'essai d'intervention sur la promotion de l'allaitement.

Y. Xu, M. Yu, Y.-Q. Zhao, Q. Li, S. Wang, and J. Shao

645

Regularized Outcome Weighted Subgroup Identification for Differential Treatment Effects

Pour faciliter la sélection comparative de traitement lorsqu'existe une hétérogénéité substantielle d'efficacité de traitement, il est important d'identifier les sous-groupes qui présentent des différences d'effets de traitement. Les approches existantes modélisent directement l'objectif et ensuite définissent les sous-groupes selon les interactions entre traitement et covariables. Les objectifs étant affectés et par les interactions covariable-traitement et par les effets principaux des covariables, la modélisation directe de l'objectif peut être difficile en raison de mauvaise spécification du modèle, particulièrement en présence de plusieurs covariables. Alternativement, on peut travailler directement avec l'estimation de la différence d'effet de traitement. Nous proposons une méthode de ce type, qui approxime une fonction cible dont la valeur reflète directement l'affectation correcte de traitement aux patients. La fonction est pondérée par les objectifs des patients. Par conséquent notre méthode peut traiter de la même façon des objectifs

binaires, ou continus, ou de type temps à l'événement, ou même des objectifs contaminés. Nous nous concentrons d'abord sur la seule identification d'estimations directionnelles à partir de règles linéaires caractérisant des sous-groupes importants. Nous considérons ensuite l'estimation des effets comparés des traitements pour les sous-groupes identifiés. Nous montrons les avantages de notre méthode par des études de simulation et dans l'analyse de deux ensembles de données réelles.

C. Wang, F. Dominici, G. Parmigiani, and C. M. Zigler

654

Accounting for Uncertainty in Confounder and Effect Modifier Selection When Estimating Average Causal Effects in Generalized Linear Models

Sélection de facteurs de confusion et ajustement sont les éléments essentiels pour évaluer l'effet causal d'une exposition ou d'un traitement dans des études d'observation. À partir des travaux de Wang & al. (2012) et Lefèvre & al. (2014) nous proposons et évaluons une méthode Bayésienne pour estimer les effets causaux moyens dans des études avec un nombre de facteurs de confusion potentiels assez grand relativement à un petit nombre d'observations, probablement des interactions entre les facteurs de confusion et l'exposition intéressante, et une incertitude sur le fait d'inclure des termes de confusion et d'interaction.

Notre méthode est applicable sur toutes les expositions et résultats qui peuvent être manipulés avec des modèles linéaires généraux. Dans ce cadre général, l'estimation de l'effet causal moyen est différente de l'estimation du coefficient d'exposition dans le modèle de sortie dû à la non-collapsibilité. Nous développons une procédure bootstrap Bayésienne pour intégrer sur la distribution des facteurs de confusion potentiels et estimer l'effet causal. Notre méthode permet l'estimation à la fois de l'effet causal global de la population et des effets dans des sous-populations spécifiques fournissant une claire caractérisation des effets de l'exposition hétérogène qui peuvent varier considérablement à travers les différents profils des covariables.

Des études de simulation montrent que la méthode proposée est bien performante dans les situations d'échantillons de petite taille avec 100 à 150 observations et 50 covariables. La méthode est appliquée à des données de 15060 bénéficiaires de l'assurance maladie US sur lesquels on a diagnostiqué une tumeur maligne du cerveau entre 2000 et 2009 pour évaluer si la chirurgie réduit les réadmissions à l'hôpital dans un délai de 30 jours depuis le diagnostic.

S. Li and Y. Ning

666

Estimation of Covariate-Specific Time-Dependent ROC Curves in the Presence of Missing Biomarkers

Quand certaines covariables influencent la performance d'un test diagnostique, on utilise souvent les courbes ROC dépendant du temps pour évaluer la valeur diagnostique d'un biomarqueur prédictif du délai de survenue d'un événement. Dans de nombreuses études cliniques, les mesures du biomarqueur sont incomplètes en raison de leur coût ou de contraintes techniques. Nous nous intéressons à l'estimation de courbes ROC dépendant du temps quand l'observation du biomarqueur est incomplète. Nous supposons que le délai de survenue de l'événement dépend d'un modèle des risques proportionnels dépendant du biomarqueur et de covariables et que la distribution du biomarqueur en fonction des covariables est fournie par un modèle semi paramétrique. En présence de

biomarqueurs incomplets, nous proposons de modéliser les courbes ROC à l'aide d'un estimateur pondéré dont les poids sont inversement proportionnels aux probabilités d'observation. Nous proposons également un estimateur pondéré augmenté qui utilise l'information fournie par les sujets incomplets. Cet estimateur pondéré augmenté bénéficie de la propriété de double robustesse, c'est-à-dire qu'il est convergent à la seule condition que l'une des deux composantes du modèle, processus d'observation du biomarqueur ou distribution des données manquantes conditionnellement aux données observées soit correctement spécifiée. Nous développons les propriétés asymptotiques des estimateurs puis nous évaluons leurs performances à distance finie à l'aide de simulations. Nous utilisons les données de l'étude ADNI sur la valeur prédictive de la neuroimagerie vis-à-vis de la survenue d'une maladie d'Alzheimer pour illustrer ces approches.

F. Eriksson and T. Scheike

677

Additive Gamma Frailty Models with Applications to Competing Risks in Related Individuals

Les études épidémiologiques d'individus liés entre eux sont souvent compliquées par le fait que le suivi de l'événement d'intérêt peut être incomplet dû à la présence d'événement concurrents. Nous proposons une classe de modèle à fragilité avec une fonction de risque spécifique à la cause pour des événements compétitifs corrélés chez des individus non indépendants. Les termes de fragilité sont basés sur des sommes de variables distribuées selon une loi gamma, cela permet d'avoir une expression analytique des intensités d'observation. Nous proposons une procédure d'estimation avec un estimateur récursif au temps de base et nous démontrons ses propriétés en grands échantillons. L'estimateur proposé permet de prendre en compte la censure à gauche par groupes telle qu'elle existe par exemple dans le registre des jumeaux nordique. Les performances pour de petits échantillons sont évaluées par simulations et nous illustrons la méthode par l'étude du cancer de la prostate chez des jumeaux.

F. Eriksson, J. Li, T. Scheike, and M.-J. Zhang

687

The Proportional Odds Cumulative Incidence Model for Competing Risks

Nous proposons un estimateur pour le modèle des risques proportionnels de l'incidence cumulative pour les données de risques concurrents. Le principal avantage de ce modèle est que les paramètres de la régression ont l'interprétation simple et utile de l'odds-ratio. Le modèle a été considéré par de nombreux auteurs, mais il est rarement utilisé en pratique en raison de l'absence de procédures d'estimation fiables. Nous suggérons de telles procédures et nous montrons que leur performance améliore considérablement celles des méthodes existantes. Nous proposons également un test de qualité d'ajustement pour tester l'hypothèse des cotes proportionnelles. Nous en dérivons les propriétés pour de grands échantillons et nous fournissons des estimateurs de la variance asymptotique. La méthode est illustrée par une application dans une étude de greffe de moelle osseuse et les propriétés pour des échantillons de taille finie sont évaluées par simulations.

Ø. Borgan and Y. Zhang

696

Using Cumulative Sums of Martingale Residuals for Model Checking in Nested Case-Control Studies

L'utilisation habituelle de la régression de Cox nécessite le recueil de l'information fournie par les covariables pour tous les individus, même lorsque seulement une petite fraction d'entre eux aboutit à l'événement d'intérêt (l'échec). Ceci peut s'avérer très coûteux pour de larges cohortes. De plus dans les études de biomarqueurs, ceci implique la perte d'un matériel biologique intéressant que l'on pourrait vouloir garder pour de futures études. Une étude cas-contrôle emboîtée offre une alternative utile. Pour ce schéma, l'information des covariables est requise seulement pour les individus « en échec » (les cas) et un échantillon de contrôles est sélectionné à partir des ensembles de cas « à risque ». des méthodes basées sur les résidus de martingales sont utiles pour tester l'ajustement du modèle de régression de Cox pour ces données de cohorte. Mais des méthodes de cetype n'ont jusqu'à présent pas été développées pour des données cas-contrôle emboîtées. Dans cet article nous décrivons comment on définit les résidus de martingales pour les données cas-contrôle emboîtées, et on montre comment les diagrammes et les tests basés sur les sommes cumulatives des résidus de martingales peuvent être utilisés pour tester l'ajustement du modèle. Les diagrammes et les tests peuvent s'obtenir aisément à partir des softwares disponibles.

Y. Wang, S. Wang, and R. J. Carroll

704

The Direct Integral Method for Confidence Intervals for the Ratio of Two Location Parameters

Dans une analyse de risque relatif du genre, concernant le cancer colorectal, basée sur des scores nutritionnels, nous montrons que la comparaison de risques relatifs pour hommes et femmes basée sur un indice en somme pondérée de scores nutritionnels variés se ramène à la formation d'un intervalle de confiance pour le rapport de deux variables aléatoires (asymptotiquement) normalement distribuées, qui est un vieux problème avec une littérature abondante. Cependant nos résultats de simulation suggèrent que les méthodes existantes souvent soit aboutissent à des probabilités de recouvrement inexactes, soit conduisent à une probabilité strictement positive de produire des intervalles de confiance de longueur infinie. Motivés par ce problème, nous avons développé une nouvelle méthodologie que nous appelons la Méthode Intégrale Directe pour des Rapports (DIMER), qui, au contraire des autres méthodes, est basée directement sur la distribution du rapport. Nous comparons cette méthode à plusieurs autres par des simulations. Ces simulations montrent que, généralement, DIMER atteint plus précisément le niveau de confiance nominal, et que dans les autres cas où les autres méthodes atteignent les niveaux nominaux alors DIMER a des longueurs d'intervalles de confiance comparables. Nous appliquons ensuite notre méthodologie à un ensemble de données réelles avec des simulations de suivi.

C. P. Schmertmann

714

Adjusting for Population Shifts and Covariates in Space–Time Interaction Tests

Les tests statistiques pour l'étude des schémas d'épidémie utilisent des mesures de classes d'évènements espace-temps et recherchent des hauts niveaux d'agglomération qu'il est peu probable de voir apparaître au hasard si les évènements sont indépendants. Des approches standards telles que le test de Knox (1964), sont biaisées quand la distribution spatiale de la population change avec le temps, ou quand il y a une

interaction espace-temps sur des variables importantes du contexte. En particulier, le test de Knox est trop sensible à des coïncidences de classes d'évènements dans de telles circonstances, et trop vraisemblablement va déclencher de fausses alarmes.

Kulldorff et Hjalmarsson (1999) ont proposé une variante du test de Knox pour contrôler le biais causé par les décalages de la population. Dans cet article je démontre que ce test est généralement biaisé, dans une direction inconnue. Je suggère une approche alternative qui tient compte des changements à l'exposition tout en conditionnant sur les marges spatiales et temporelles des comptages des évènements, comme dans le test d'origine de Knox. La nouvelle approche utilise l'échantillonnage de permutations de Metropolis, et est sans biais sous des conditions plus générales. Je démontre comment la nouvelle méthode peut aussi inclure des contrôles pour les effets de constitution des classes des covariables.

F. Toukara and L.-P. Rivest

721

Mixture Regression Models for Closed Population Capture–Recapture Data

Dans les études de capture-recapture, l'utilisation de covariables individuelles est recommandée pour obtenir des estimations stables de taille de population (N). Une hétérogénéité résiduelle peut cependant persister, et ignorer cette hétérogénéité pourrait conduire à sous-estimer N . Dans cet article, pour estimer N , nous explorons deux nouveaux modèles, dans lesquels les probabilités de capture dépendent des deux covariables et d'effets aléatoires non observés. Des techniques d'inférence utilisant l'estimateur Horowitz-Thompson sont utilisées et les intervalles de confiance de la taille de population sont obtenus. Le choix du modèle est basé sur le critère d'information de Aikake (AIC).

En premier lieu, nous étendons le modèle à effets aléatoires de Darroch & al. (1993) pour prendre en compte les covariables d'unité et nous discutons de ses limitations. La deuxième approche est une généralisation du modèle binomial traditionnel à troncature zéro incluant un effet aléatoire pour prendre en compte l'hétérogénéité non observée. Cette approche fournit des outils utiles pour inférer N , puisque des valeurs-clés telles que moments, fonctions de vraisemblance, estimées de N et leur erreur-standard ont des expressions de forme fermée. Plusieurs modèles d'hétérogénéité non observée sont disponibles et la probabilité marginale de capture s'exprime à l'aide de la fonction Logit et de fonctions de lien complémentaires Log-Log. La sensibilité de l'inférence au modèle choisi est aussi étudiée par simulation. Un exemple numérique est donné. Nous comparons la performance de l'estimateur proposé à celui qu'on obtient sous le modèle Mk de Higgins (1991).

731

P. Breheny

The Group Exponential Lasso for Bi-Level Variable Selection

Dans beaucoup d'applications, les covariables possèdent une structure de groupe pouvant être incorporée dans l'analyse pour sélectionner des groupes importants, aussi bien que des membres notables de ces groupes. Un exemple important est donné par les études d'association génétique, où les gènes peuvent avoir plusieurs variants aptes à contribuer à une maladie. Une approche de régression pénalisée idéale sélectionnerait des variables en équilibrant à la fois l'évidence directe de l'importance de la caractéristique et l'évidence

indirecte issue de la structure de groupe. Ce travail propose une nouvelle approche, que nous appelons le « lasso exponentiel de groupe » qui représente un paramètre de décroissance contrôlant le degré de couplage interne de la sélection représentée au sein des groupes. Nous montrons que le lasso exponentiel de groupe possède nombre d'avantages statistiques et calculatoires sur d'autres pénalités de groupes proposées jusqu'ici, telles que le lasso de groupe, le pont de groupe et le MCP composé. Enfin, nous appliquons ces méthodes au problème de la détection de variants rares dans une étude d'association génétique.

H. Shu, B. Nan, and R. Koeppe

741

Multiple Testing for Neuroimaging via Hidden Markov Random Field

Les procédures traditionnelles de tests multiples par niveaux de voxel en neuroimagerie, généralement basées sur des p -valeurs, ignorent le plus souvent les corrélations spatiales entre voxels voisins entraînant ainsi une perte substantielle de puissance. Nous étendons la procédure locale originellement développée pour des modèles de chaînes de Markov cachées, basée sur un indice de significativité, qui vise à minimiser le taux de faux négatifs sous contrainte d'un taux de faux positifs, à des données tridimensionnelles de neuroimagerie en utilisant un modèle de champ aléatoire markovien caché. Nous proposons un algorithme EM généralisé pour maximiser la vraisemblance pénalisée dans l'estimation des paramètres du modèle. Des simulations extensives montrent que l'approche proposée a une meilleure puissance que les procédures conventionnelles par taux de faux positif. Nous appliquons la méthode à la comparaison entre un trouble cognitif léger (MCI), état pathologique à risque accru de développement d'une maladie d'Alzheimer ou d'autres démences, et des contrôles normaux dans l'étude FDG-PET d'imagerie de l'Initiative de Neuroimagerie pour la Maladie d'Alzheimer.

BIOMETRIC PRACTICE

**C. B. Fogarty, M. P. Fay, J. A. Flegg, K. Stepniewska, R. M. Fairhurst, and
D. S. Small**

751

*Bayesian Hierarchical Regression on Clearance Rates in the Presence of “Lag” and
“Tail” Phases with an Application to Malaria Parasites*

Nous présentons ici les principes d'une nouvelle technique pour l'estimation des effets de covariables sur les taux d'élimination du parasite responsable du paludisme en présence de phase de latence et de phase finale dans les données, au moyen d'un modèle linéaire bayésien hiérarchique. L'approche hiérarchique nous permet d'inclure dans le modèle l'incertitude liée à l'estimation de l'élimination du parasite chez les patients et d'évaluer l'impact potentiel de covariables sur ces taux dans les intervalles postérieurs produits pour les paramètres associés à chaque covariable. De plus, elle nous permet d'inclure des informations sur les individus pour lesquels une seule observation est disponible avant troncation, ce qui élimine un biais systématique survenant quand ces individus sont retirés de l'analyse. Nous utilisons un modèle de détection de changements pour prendre en compte à la fois la phase de latence initiale et la phase finale. Nos estimations du taux d'élimination du parasite sont donc basées uniquement sur les données observées pendant la phase de décroissance. L'approche bayésienne nous permet de traiter les seuils entre phase initiale, phase de décroissance et phase finale du profil d'élimination du parasite

d'un patient comme des variables aléatoires, et donc de prendre en compte l'incertitude sur ces limites entre phases. Nous comparons notre méthode à des méthodes utilisées habituellement dans la communauté de la recherche sur le paludisme à l'aide de simulations, et montrons que notre méthode possède des propriétés fréquentistes nécessaires pour faire de l'inférence. Nous utilisons notre méthode pour mesurer l'impact de plusieurs covariables sur le taux d'élimination de *Plasmodium falciparum* pour des jeux de données collectées en 2009 et 2010. Bien que notre méthode ait été développée avec pour objectif cette application particulière, elle peut aisément être appliquée à tout système biologique posant les mêmes obstacles à l'estimation.

M. de Castro, M.-H. Chen, and Y. Zhang

760

Bayesian Path Specific Frailty Models for Multi-State Survival Data with Applications

Les modèles multi-états peuvent être vus comme des généralisations des modèles de survie standard ou à risques compétitifs. De nombreux travaux publiés récemment étudient les modèles pour données multi-états. Motivés par des données de greffe de moelle osseuse, nous proposons un modèle bayésien utilisant les intervalles de temps entre deux événements successifs dans une séquence d'événements subis par un sujet. Nous introduisons des fragilités spécifiques par trajectoire pour déterminer la structure de dépendances entre intervalles de temps, dans des trajectoires à deux états ou plus. A partir de distributions *a priori* impropres, nous vérifions la pertinence des distributions *a posteriori*. Nous développons un échantillonneur de Gibbs efficace pour le tirage d'échantillons dans la distribution *a posteriori*. Nous menons une étude approfondie par simulations pour examiner la performance empirique de l'approche proposée. Nous analysons en détail des données de greffe de moelle osseuse pour exposer plus complètement la méthodologie proposée.

J. Zee and S. X. Xie

772

Nonparametric Discrete Survival Function Estimation with Uncertain Endpoints Using an Internal Validation Subsample

Lorsque le véritable point terminal de survie ne peut être établi pour certains sujets, un point terminal alternatif, qui mesure le véritable point terminal avec erreur, peut être recueilli, ce qui est souvent le cas lorsque l'obtention du véritable point terminal est trop invasive ou trop coûteuse. Nous développons une fonction de vraisemblance estimée pour la situation dans laquelle on dispose à la fois de points terminaux incertains pour tous les sujets, et des véritables points terminaux pour un sous-ensemble des sujets. Nous proposons un estimateur non paramétrique au maximum de la vraisemblance estimée pour la fonction de survie discrète du temps du point terminal réel. Nous montrons que l'estimateur proposé est consistant et asymptotiquement gaussien. Nous démontrons à partir de simulations extensives que l'estimateur proposé a un faible biais comparé à l'estimateur « naïf » de Kaplan-Meier pour l'estimation de la fonction de survie, qui utilise seulement les points terminaux incertains, et plus efficace avec une absence de données modérée comparativement à l'estimation de Kaplan-Meier en cas complet pour la fonction de survie qui utilise seulement les points terminaux exacts disponibles. Enfin, nous appliquons la méthode proposée à un ensemble de données issu du Projet de Neuroimagerie dans la Maladie d'Alzheimer, pour estimer le risque de développement d'une maladie d'Alzheimer.

Les moments de progression d'une maladie sont censurés par intervalle lorsque l'état de la progression n'est connu que par une série de dates d'évaluation. Cette situation survient fréquemment dans les essais cliniques et les études de cohorte lorsque les événements suivis se sont détectables que par imagerie, test sanguin ou examen clinique approfondi. Nous envisageons le problème de la sélection de biomarqueurs importants du pronostic à partir d'un vaste ensemble de candidats lorsque l'état de progression de la maladie est seulement connu à des dates irrégulièrement espacées et spécifiques de l'évaluation de l'individu. Des techniques de régression pénalisée (telles que LASSO, LASSO adaptatif, ou SCAD) sont adaptées pour traiter la censure par intervalle du temps de progression de la maladie. Un algorithme EM est décrit dont nous montrons empiriquement les bonnes performances. Nous donnons une application à une étude, motivation de notre travail, sur le développement de l'arthrite mutilante chez des patients atteints d'arthrite psoriasique et plusieurs variables HLA importantes sont identifiées pour des études ultérieures.

La perfusion tomodensitométrie (CTp) est une nouvelle modalité d'imagerie fonctionnelle qui utilise des modèles physiologiques pour quantifier des caractéristiques relatives au passage du fluide à travers les vaisseaux sanguins. Les caractéristiques de perfusion fournissent des corrélations physiologiques pour la néovascularisation induite par l'angiogenèse tumorale. Ainsi la CTp offre la perspective d'un outil d'imagerie non-invasif, quantitatif et fonctionnel pour la détection d'un cancer, pour son pronostic et pour le suivi de son traitement. Dans cet article, nous développons un cadre probabiliste bayésien pour la classification supervisée simultanée d'objets multidimensionnels corrélés utilisant des covariances séparables. L'approche par classification est appliquée pour discriminer des régions du foie qui contiennent des métastases pathologiquement vérifiées du tissu hépatique normal à l'aide de cinq caractéristiques de perfusion. Les régions hépatiques ont tendance à être fortement corrélées à cause d'une vascularisation commune. Nous démontrons que la classification bayésienne simultanée donne des améliorations spectaculaires dans la performance en présence d'une forte corrélation entre les unités intra-sujet, et reste encore compétitive avec les méthodes classiques en présence de faible ou pas de corrélation.

Dans ce papier nous proposons un modèle hiérarchique bayésien pour l'identification de gènes exprimés différemment pour des organismes *Daphnia Magna*, exposés à des composés chimiques, notamment par des polluants de munition dans l'eau. Le modèle

que nous proposons constitue l'une des premières tentatives d'une modélisation rigoureuse des effets biologiques de la purification de l'eau. Nous avons des données acquises à partir d'un système de purification qui comprend quatre étapes consécutives de purification que nous appelons des « étangs », d'eau de plus en plus contaminée. Nous modélisons l'expression attendue du gène dans un étang, comme la somme de la moyenne du même gène dans l'étang précédent plus une différence spécifique gène-étang. Nous incorporons un mécanisme de sélection de variables pour l'identification des expressions différentielles, avec une distribution a priori de la probabilité d'un changement qui prend en compte l'information disponible de la concentration de composants chimiques présents dans l'eau. Nous effectuons une inférence a posteriori via des techniques de recherche MCMC. Dans l'application, nous réduisons la complexité des données en groupant des gènes selon leurs caractéristiques fonctionnelles, basées sur une base de données KEGG pathway. Cela augmente également l'interprétation biologique des résultats. Notre modèle identifie successivement un nombre de voies qui montrent des expressions différentielles entre les étapes de purification successives. Nous trouvons également que les changements dans la réponse transcriptionnelle sont plus fortement associés à la présence de certains composants, les autres contribuant dans une moindre mesure. Nous discutons de la sensibilité de ces résultats aux paramètres du modèle qui mesure l'influence de l'information a priori sur l'inférence a posteriori.

W.-Y. Hua and D. Ghosh

812

Equivalence of Kernel Machine Regression and Kernel Distance Covariance for Multidimensional Phenotype Association Studies

Associer des marqueurs génétiques à un phénotype multidimensionnel est un problème important et difficile. Dans ce travail, nous établissons l'équivalence entre deux méthodes bien connues : régression par machines à noyaux (KMR pour kernel-machine regression en anglais) et covariance par distance et noyaux (KDC pour kernel distance covariance en anglais). La méthode KMR est une régression semi paramétrique dans laquelle les effets des covariables sont modélisés de manière paramétrique et les marqueurs génétiques sont modélisés de manière non paramétrique alors que la méthode KDC représente une classe de méthode incluant la covariance des distances et le critère d'indépendance de Hilbert-Schmidt, qui sont des tests non paramétriques d'indépendance. Nous montrons que l'équivalence entre le test de score de KMR et la statistique KDC sous certaines conditions peut conduire à une nouvelle généralisation de KDC qui inclue des covariables. Notre contribution est triple : (1) l'établissement de l'équivalence entre KMR et KDC, (2) la démonstration que les principes de la régression par machine à noyaux peut être appliqué à l'interprétation de KDC (3) le développement d'une classe plus large de statistiques KDC, dont les éléments sont des statistiques basées sur différentes combinaisons de noyaux. Enfin, nous réalisons des simulations et une analyse sur données réelles de l'étude Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). L'étude ADNI suggère que les SNPs de FLJ16124 montrent des effets d'interaction fortement corrélés aux changements de volumes de régions du cerveau.

J. D. Raffa and J. A. Dubin

821

Multivariate Longitudinal Data Analysis with Mixed Effects Hidden Markov Models

On collecte souvent des réponses longitudinales multiples afin de saisir les traits pertinents d'un résultat d'intérêt véritable, souvent masqué et non directement observable. Nous décrivons une approche qui modélise ces réponses longitudinales comme étant engendrées par un processus pathologique caché. Nous proposons une classe de modèles utilisant un modèle de Markov caché avec des effets aléatoires séparés mais corrélés, entre les réponses longitudinales multiples. Cette approche a été suggérée par un essai clinique sur l'arrêt du tabac, dans lequel une réponse longitudinale bivariée impliquant une réponse continue et une réponse binomiale avait été collectée pour chaque participant afin de surveiller le comportement vis-à-vis du tabac. Une méthode bayésienne utilisant une approche MCMC est utilisée. Nous avons entrepris la comparaison des modèles de réponses séparées univariées au modèle de réponse bivarié. Nos méthodes sont appliquées aux données de l'essai clinique sur l'arrêt du tabac et les propriétés de notre approche sont examinées au travers d'études de simulation extensives.

S. R. Lipsitz, G. M. Fitzmaurice, D. Sinha, N. Hevelone, E. Giovannucci, and J. C. Hu **832**

Testing for Independence in $J \times K$ Contingency Tables with Complex Sample Survey Data

Le test d'indépendance de variables en lignes et en colonnes dans un tableau de contingence (JxK) est un test statistique largement utilisé dans de nombreux domaines d'application. Pour des échantillons d'enquêtes complexes, l'utilisation du test standard du chi-deux de Pearson est inappropriée en raison de la corrélation entre les unités au sein d'une même grappe. Rao et Scott (1981) ont proposé une approche dans laquelle la statistique standard du chi-deux de Pearson est multipliée par un effet dû au plan d'échantillonnage pour tenir compte du caractère complexe de l'enquête. Malheureusement, ce test ne peut pas s'appliquer lorsque l'effectif observé d'une des cellules du tableau est égal à zéro. Même avec les grands échantillons typiques de nombreuses enquêtes complexes, un effectif nul dans une cellule peut se rencontrer pour des événements rares, de petits domaines, ou des tableaux de contingence avec un grand nombre de cellules. Nous proposons ici des statistiques de Wald et du score pour le test de l'indépendance sur la base d'équations d'estimation par les moindres carrés pondérés. Contrairement à la statistique de test de Rao-Scott, les tests statistiques de Wald et du score existent toujours. Dans les simulations, le test du score se comporte mieux pour l'erreur de type I. La méthode proposée est motivée par, et appliquée à, des données de complications post-chirurgicales dans l'enquête complexe des hôpitaux en 2008 aux États-Unis, la « Nationwide Inpatient Sample (NIS) ».

J. Zhang, Y. Kang, Y. Yang, and P. Qiu **841**
Statistical Monitoring of the Hand, Foot and Mouth Disease in China

Dans une période commençant autour de 2007, le syndrome pied-main-bouche (HFMD) est devenu largement répandu en Chine, et la santé publique chinoise en a été sérieusement menacée. Pour prévenir la survenue de maladies infectieuses telles que HFMD, des systèmes de surveillance efficace de la maladie sont particulièrement utiles pour donner des signaux de son émergence, aussi précocement que possible. Les cartes de Contrôle Statistique de Qualité (SPC) fournissent un outil statistique essentiel en qualité de contrôle industriel pour la détection de produits défectueux au long du temps.

Dans les années récentes, les cartes SPC ont été utilisées pour la surveillance de maladies. Cependant les données de surveillance de maladies ont souvent des structures beaucoup plus complexes que les données recueillies sur les lignes de production industrielles. Des questions essentielles, incluant le manque de données sur le contrôle, des effets saisonniers complexes, et des corrélations spatio-temporelles rendent les données de surveillance difficiles à traiter. Dans cet article, nous proposons une procédure en trois étapes pour l'analyse des données de surveillance, et notre procédure est appliquée en utilisant les données HFMD collectées en 2008-2009 en Chine. Notre méthode utilise des méthodes non-paramétriques longitudinales et d'analyse de séries temporelles pour éliminer l'impact possible de la saisonnalité, et de la corrélation temporelle avant de contrôler séquentiellement l'incidence de la maladie par une carte SPC. Au niveau provincial comme au niveau national, la méthode que nous proposons détecte effectivement la tendance à l'accroissement de l'incidence de la maladie, avant que la maladie ne s'étende largement.

I. R. Silva and M. Kulldorff

851

Continuous Versus Group Sequential Analysis for Post-Market Drug and Vaccine Safety Surveillance

L'utilisation d'analyses statistiques séquentielles augmente rapidement lorsqu'on surveille la sécurité d'utilisation après mise sur le marché d'un produit. On utilise aussi bien des analyses en continu que par groupes, mais il n'y a pas de consensus sur les indications de l'une ou l'autre méthode. Nous comparons ces deux genres de méthodes en terme de valeur de l'erreur de type I, de puissance, de temps d'attente du rejet de l'hypothèse nulle et de tailles d'échantillon nécessaires à l'achèvement de la surveillance sans rejet de l'hypothèse nulle. Nous présentons un modèle mathématique qui montre que pour toute analyse séquentielle par groupes il existe un plan d'analyse continu qui lui est uniformément supérieur. Une conséquence est que plus la fréquence de test est grande, meilleur est le résultat. De plus nous comparons les performances de ces plans d'analyse continu ou par groupes, avec un modèle Poissonien et une frontière supérieure de rejet avec un rapport de vraisemblance constant. Par un calcul exact, nous montrons que, pour le jeu de paramètres utilisés, il y a toujours un plan d'analyse continu qui donne un signal d'arrêt plus précoce que le meilleur des plans d'analyse par groupes. Les deux points saillants sont (i) que tout système de surveillance après mise sur le marché doit s'efforcer d'obtenir les données aussi fréquemment que possible et (ii) que les analyse séquentielles doivent être réalisées au fur et à mesure de l'arrivée des données sans attendre l'arrivée de données supplémentaires.

READER REACTION

S. Zhu, Y. Yang, and M. Zhou

859

A Note on the Empirical Likelihood Confidence Band for Hazards Ratio with Covariate Adjustment

Dans les études médicales comparant deux traitements en présence de données censurées, le modèle de Cox stratifié est un outil important qui permet de s'adapter à la situation de risques non proportionnels de façon flexible et autorise un ajustement parcimonieux sur des covariables. Afin de rendre compte de l'effet cumulé des traitements, le rapport entre

les risques cumulés de base de chaque traitement est souvent utilisé comme mesure de l'effet des traitements. La combinaison d'estimations ponctuelles de ce rapport et d'estimations des intervalles de confiance ponctuels à chaque temps et de bandes de confiance simultanées sur l'ensemble des temps permettent de fournir un tableau d'ensemble de l'évolution de l'effet des traitements au cours du temps. Récemment, Doug et Matthews (2012, *Biometrics* 68, 408-418) ont proposé la construction d'un intervalle de confiance ponctuel pour ce rapport en utilisant une approche de vraisemblance empirique de type « plug-in ». Cependant, le résultat de ces auteurs concernant la distribution limite du rapport de vraisemblance empirique est en général incorrect et l'intervalle de confiance qui en résulte a une probabilité de recouvrement asymptotiquement trop faible. Dans cet article, nous développons la distribution limite correcte pour la statistique du rapport de vraisemblance. Nous présentons également des simulations pour démontrer l'efficacité de notre approche.