Étude de la significativité d'une variable d'intérêt après multiples transformations dans le modèle de Cox et contrôle du FWER

Benoit Liquet [1,2] Jérémie Riou [3] Marine Roux [4]

[1] LMAP, UMR CNRS 5142, Université de Pau,France

[2] University of Queensland, Brisbane, Australia

[3] MINT UMR INSERM 1066, CNRS 6021, Université d'Angers, France

[4] Laboratoire HIFIH, UPRES 3859, SFR 4208, Université d'Angers, France

GDR « Statistiques et Santé »
11 Octobre 2019

Contents

Données de survie

- On considère le n-échantillon,

$$(Y_i, \delta_i, Z_i, X_i), i = 1, \ldots, n,$$

où

$$Y_i = \min(T_i, C_i) \quad \text{et} \quad \delta_i = \mathbb{1}_{\{T_i \le C_i\}},$$

avec T_i temps de survie d'intérêt, C_i temps de censure à droite, δ_i indicateur de censure, $Z_i \in \mathbb{R}^q$ vecteur de variables d'ajustement et X_i covariable d'intérêt pour l'individu i.

- Hypothèse : pour tout $i \in \{1, \ldots, n\}$, C_i est indépendant de T_i.

Données de survie

- On considère le n-échantillon,

$$(Y_i, \delta_i, Z_i, X_i)\,, i = 1, \ldots, n,$$

où

$$Y_i = \min(T_i, C_i) \quad \text{et} \quad \delta_i = \mathbb{1}_{\{T_i \leq C_i\}},$$

avec T_i temps de survie d'intérêt, C_i temps de censure à droite, δ_i indicateur de censure, $Z_i \in \mathbb{R}^q$ vecteur de variables d'ajustement et X_i covariable d'intérêt pour l'individu i.

- Hypothèse : pour tout $i \in \{1, \ldots, n\}$, C_i est indépendant de T_i.

Modèle de Cox

Le modèle de Cox suppose pour tout $i \in \{1, \ldots, n\}$,

$$\lambda_i\left(t|Z_i, X_i\right) = \lambda_0(t)\exp\left(\beta^T Z_i + \gamma X_i\right),$$

où

- $\lambda_0(\cdot)$ est une fonction du temps positive (paramétrique ou non paramétrique),
- $\beta = \left(\beta_1, \ldots, \beta_q\right)^T$ vecteur des coefficients de régression (inconnus) associé aux variables d'ajustement $Z_{i,1}, \ldots, Z_{i,q}$,
- γ coefficient de régression (inconnu) associé à la variable d'intérêt X_i.

Hypothèse de log-linéarité

- Que faire lorsque la relation entre la variable d'intérêt et la variable à expliquer n'est pas linéaire ?
- Transformer cette variable d'intérêt : en utilisant par exemple des polynômes fractionnaires [Royston et Sauerbei, 2008].

Hypothèse de log-linéarité

- Que faire lorsque la relation entre la variable d'intérêt et la variable à expliquer n'est pas linéaire ?

- Transformer cette variable d'intérêt : en utilisant par exemple des polynômes fractionnaires [Royston et Sauerbei, 2008].

Contents

Définition

Soient $a_0 = 0$ et **a**$= (a_1, \ldots, a_m)$ tel que $a_1 \leq \ldots \leq a_m$.

Un polynôme fractionnaire PF_m de degré m associé à **a** est défini par

$$\mathrm{PF}_m\,(x; \mathbf{a}) = \sum_{j=1}^{m} \beta_j h_j(x)$$

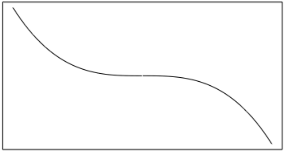
où

$$h_j(x) = \begin{cases} x^{a_j} & \text{si } a_j \neq a_{j-1} \\ h_{j-1}(x) log(x) & \text{si } a_j = a_{j-1} \end{cases} ,$$

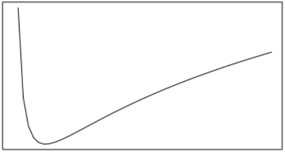
avec $a_j \in \{-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2, 3\}$, $j = 1, \ldots, m$.

Exemples

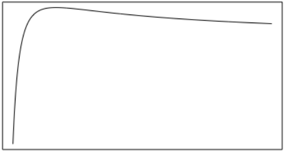
$$-x^3 + \frac{3}{x}$$



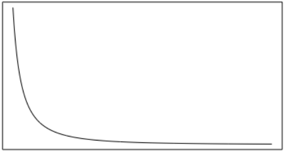
$$\frac{1}{\sqrt{(x)}} + 2log(x)$$



$$\frac{1}{x} + \frac{1}{x}log(x)$$



$$\frac{1}{x} - \frac{1}{x}log(x)$$



Choix du polynôme fractionnaire

- 8 PF_1 et 36 PF_2.

- Comment choisir un polynôme fractionnaire en pratique ?

Choix du polynôme fractionnaire

- 8 PF_1 et 36 PF_2.
- Comment choisir un polynôme fractionnaire en pratique ?

Problème de multiplicité !

Contents

Définition : FamilyWise Error Rate (FWER)

- Supposons tester K hypothèses nulles et notons $\mathcal{R}$ l'ensemble des hypothèses nulles rejetées. Le FWER est donné par

$$\text{FWER}(\mathcal{R}) = \mathbb{P}(Q > 0) \quad \text{où} \quad Q = \frac{|\mathcal{R} \cap \mathcal{H}_0|}{|\mathcal{R}| \vee 1}.$$

- Dans notre contexte,
  $\mathcal{H}_0 \equiv$ « l'ensemble des polynômes fractionnaires à tester » et,
  FWER $\equiv$ « déclarer au moins un polynôme fractionnaire significatif à tort ».

Perte de contrôle du FWER

- Tester chaque polynôme fractionnaire au niveau α ne suffira pas à garantir un FWER d'au plus α.

- Par exemple, supposons tester simultanément (et indépendamment) 10 transformations non significatives au niveau 5%. Alors,

$$\begin{aligned}
\text{FWER} &= \mathbb{P}(\text{« déclarer au moins une transformation significative à tort »}) \\
&= 1 - \mathbb{P}(\text{« ne déclarer aucune une transformation significative »}) \\
&= 1 - (1 - 0.05)^{10} \\
&\simeq 40\%.
\end{aligned}$$

- Perte de contrôle du FWER sensible au nombre de test et à la corrélation entre les tests.

Perte de contrôle du FWER

- Tester chaque polynôme fractionnaire au niveau α ne suffira pas à garantir un FWER d'au plus α.

- Par exemple, supposons tester simultanément (et indépendamment) 10 transformations non significatives au niveau 5%. Alors,

$$\begin{aligned}\text{FWER} &= \mathbb{P}(\text{« déclarer au moins une transformation significative à tort »})\\ &= 1 - \mathbb{P}(\text{« ne déclarer aucune une transformation significative »})\\ &= 1 - (1 - 0.05)^{10}\\ &\simeq 40\%.\end{aligned}$$

- Perte de contrôle du FWER sensible au nombre de test et à la corrélation entre les tests.

Perte de contrôle du FWER

- Tester chaque polynôme fractionnaire au niveau α ne suffira pas à garantir un FWER d'au plus α.

- Par exemple, supposons tester simultanément (et indépendamment) 10 transformations non significatives au niveau 5%. Alors,

$$\begin{aligned}\text{FWER} &= \mathbb{P}(\text{« déclarer au moins une transformation significative à tort »})\\ &= 1 - \mathbb{P}(\text{« ne déclarer aucune une transformation significative »})\\ &= 1 - (1 - 0.05)^{10}\\ &\simeq 40\%.\end{aligned}$$

- Perte de contrôle du FWER sensible au nombre de test et à la corrélation entre les tests.

Solutions

- Correction de [Bonferroni, 1935] : effectuer chaque test au niveau α/K.
  $\Longrightarrow$ prise en compte du nombre de tests.

- [Royston et Sauerbrei, 2008] : *closed test procedure* (FSP).
  $\Longrightarrow$ prise en compte du nombre de tests et amélioration de la puissance grâce à une procédure *stepwise*.

- MAIS non prise en compte de la corrélation entre les tests.

Solutions

- Correction de [Bonferroni, 1935] : effectuer chaque test au niveau α/K.
  $\Longrightarrow$ prise en compte du nombre de tests.

- [Royston et Sauerbrei, 2008] : *closed test procedure* (FSP).
  $\Longrightarrow$ prise en compte du nombre de tests et amélioration de la puissance grâce à une procédure *stepwise*.

- MAIS non prise en compte de la corrélation entre les tests.

Solutions

- Correction de [Bonferroni, 1935] : effectuer chaque test au niveau α/K.
  $\Longrightarrow$ prise en compte du nombre de tests.
- [Royston et Sauerbrei, 2008] : *closed test procedure* (FSP).
  $\Longrightarrow$ prise en compte du nombre de tests et amélioration de la puissance grâce à une procédure *stepwise*.
- MAIS non prise en compte de la corrélation entre les tests.

Contents

Cadre mathématique

On considère K transformations de la variable d'intérêt X. Pour tout $i \in \{1, \dots, n\}$, pour tout $k \in \{1, \dots, K\}$,

$$\lambda_{i,k}(t|Z_i, X_i(k)) = \lambda_0(t) \exp\left(\beta^T Z_i + \gamma(k) X_i(k)\right), \; k = 1, \dots, K.$$

Objectif : Tester

$$H_{0,k} : \gamma(k) = 0 \quad \text{contre} \quad H_{1,k} : \gamma(k) \neq 0,$$

simultanément pour tout $k \in \{1, \dots, K\}$. On note $T_1, \dots, T_K$ les K tests associés aux hypothèses $H_{0,1}, \dots, H_{0,K}$ respectivement.

Test d'union-intersection

- Correction de la multiplicité par un test d'union-intersection :

$$H_0 : \bigcap_{k=1}^{K} H_{0,k} \quad \text{contre} \quad H_1 : \bigcup_{k=1}^{K} H_{1,k}.$$

- $$p^{maxT}(y) = \mathbb{P}_{H_0}\left(T^{maxT}(Y) \geq T^{maxT}(y)\right),$$

  où $T^{maxT}(\cdot) = \max_{1 \leq k \leq K} \{|T_k(\cdot)|\}$.

- $$p^{minP}(y) = \mathbb{P}_{H_0}\left(p^{minP}(Y) \leq p^{minP}(y)\right),$$

  où $p^{minP}(\cdot) = \min_{1 \leq k \leq K} \{p_k(\cdot)\}$.

Test d'union-intersection

- Correction de la multiplicité par un test d'union-intersection :

$$H_0 : \bigcap_{k=1}^{K} H_{0,k} \quad \text{contre} \quad H_1 : \bigcup_{k=1}^{K} H_{1,k}.$$

- $$p^{maxT}(y) = \mathbb{P}_{H_0}\left(T^{maxT}(Y) \geq T^{maxT}(y)\right),$$

  où $T^{maxT}(\cdot) = \max_{1 \leq k \leq K} \{|T_k(\cdot)|\}$.

- $$p^{minP}(y) = \mathbb{P}_{H_0}\left(p^{minP}(Y) \leq p^{minP}(y)\right),$$

  où $p^{minP}(\cdot) = \min_{1 \leq k \leq K} \{p_k(\cdot)\}$.

Test d'union-intersection

- Correction de la multiplicité par un test d'union-intersection :

$$H_0 : \bigcap_{k=1}^{K} H_{0,k} \ \text{ contre } \ H_1 : \bigcup_{k=1}^{K} H_{1,k}.$$

- $$p^{maxT}(y) = \mathbb{P}_{H_0}\left(T^{maxT}(Y) \geq T^{maxT}(y)\right),$$

  où $T^{maxT}(\cdot) = \max_{1 \leq k \leq K} \{|T_k(\cdot)|\}$.

- $$p^{minP}(y) = \mathbb{P}_{H_0}\left(p^{minP}(Y) \leq p^{minP}(y)\right),$$

  où $p^{minP}(\cdot) = \min_{1 \leq k \leq K} \{p_k(\cdot)\}$.

Calcul de la p-valeur

- Loi asymptotique : si $T_k \equiv$ test du score, [Hashemi,Commenges, 2002] ont établi la distribution jointe asymptotique de $(T_1, \ldots, T_K)$.
  $\Longrightarrow$ Valable uniquement pour les polynômes fractionnaires de degré 1.
- Méthodes de rééchantillonnage :
  - Bootstrap,
  - Permutation
    $\Longrightarrow$ Requiert l'hypothèse d'échangeabilité.

Calcul de la p-valeur

- Loi asymptotique : si $T_k \equiv$ test du score, [Hashemi,Commenges, 2002] ont établi la distribution jointe asymptotique de $(T_1, \ldots, T_K)$.
  $\Longrightarrow$ Valable uniquement pour les polynômes fractionnaires de degré 1.
- Méthodes de rééchantillonnage :
  - Bootstrap,
  - Permutation
    $\Longrightarrow$ Requiert l'hypothèse d'échangeabilité.

Contents

Données simulées

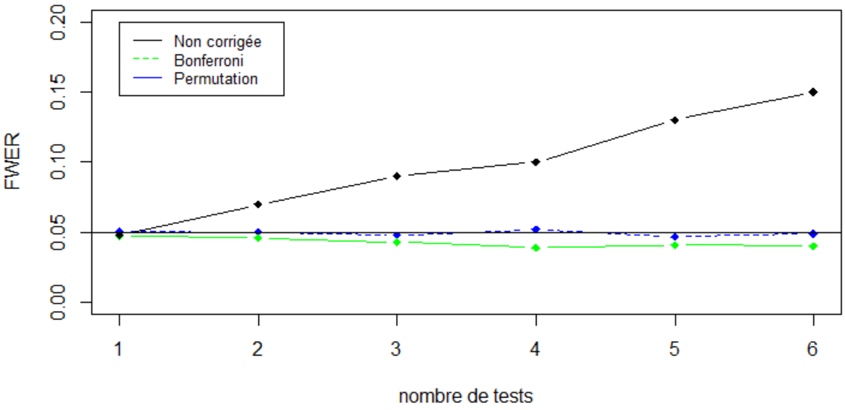
- Simulation du modèle de Cox suivant

$$\lambda\left(t|Z,X\right) = bct^{c-1}\exp\left(\beta^{T}Z\right),$$

où $Z = (Z_1, Z_2)$ avec $Z_1 \sim \mathcal{N}(10, 1)$ et $Z_2 \sim \mathcal{N}(5, 1)$.

- Paramètres : $n = 1000$, $b = 2$, $c = 3$, $\beta^T = (2, 1)$, taux de censure $= 5\%$, nombre de permutations $= 1000$, niveau du test $= 0.05$, FWER évalué sur 500 simulations.

Contrôle du FWER



Données simulées

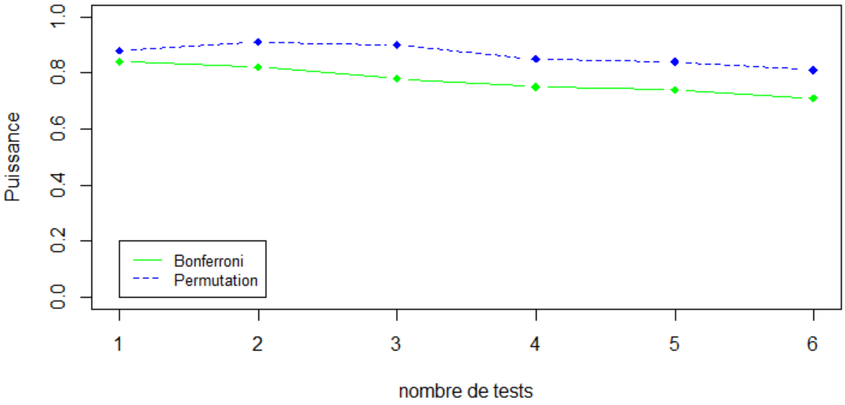
- Simulation du modèle de Cox suivant

$$\lambda(t|Z,X) = bct^{c-1}\exp\left(\beta^T Z + \gamma^T X\right),$$

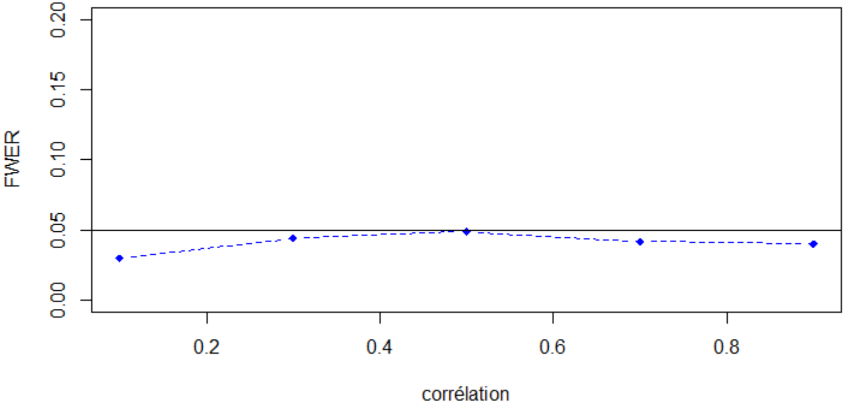
où $Z = (Z_1, Z_2)$ avec $Z_1 \sim \mathcal{N}(10,1)$, $Z_2 \sim \mathcal{N}(5,1)$ et $X = (u, u^2)$ avec $u = \rho Z_1 + \epsilon$ avec $\epsilon \sim \mathcal{N}(0,1)$.

- Paramètres : $n = 1000$, $b = 2$, $c = 3$, $\beta^T = (2,1)$, $\gamma^T = (2,1)$, $\rho = 0$, taux de censure = 5%, nombre de permutations = 1000, niveau du test = 0.05, puissance évaluée sur 500 simulations.

Puissance


Puissance
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Bonferroni
Permutation
1
2
3
4
5
6
nombre de tests

Hypothèse d'échangeabilité



Contents

Conclusion

- L'hypothèse de log-linéarité est souvent non vérifiée en pratique clinique $\Longrightarrow$ une transformation de la variable d'intérêt.
- Le prix à payer pour la recherche d'une transformation optimale est celui de la multiplicité $\Longrightarrow$ nécessité de la corriger.
- Mise en place d'une procédure de sélection plus puissante que celle établie dans [Royston, Sauerbrei, 2008] $\Longrightarrow$ développement d'un package R.