

# Les Modèles à Effets Aléatoires

## Une introduction

Lionel RIOU FRANÇA

INSERM U669

Septembre 2008

# Sommaire

- 1 Preliminaires
  - Effets Fixes
  - Effets Aleatoires
- 2 Essais multicentriques
  - Analyse Classique
  - Effets aleatoires
    - Efficacite homogene
    - Efficacite heterogene
- 3 Aspects calculatoires
  - Estimation du modele
  - Inférence
- 4 Mesures repetees
  - Beat the Blues
  - Modele à effets aleatoires
  - Modele marginal

# Le modèle de régression linéaire

Il s'agit d'étudier la liaison statistique entre une variable quantitative continue  $Y$  et des variables explicatives  $X$  non aléatoires. Soit  $y_i$  la réponse de l'individu  $i$  et  $x_i$  les valeurs prises par les variables explicatives pour cet individu.

La relation entre  $Y$  et  $X$  peut s'écrire sous la forme :

$$y_i = \alpha + \beta x_i + \epsilon_i$$

où  $\epsilon_i$  est une variable aléatoire distribuée selon une loi normale d'espérance nulle :  $\epsilon_i \hookrightarrow N(0, \sigma^2)$

# Les hypothèses du modèle

- *Homogénéité de la variance* : Les erreurs ont la même variance  $\sigma^2$ ,
- *Linéarité* : La moyenne de chaque distribution de  $Y$ ,  $E(y_i|x_i)$ , se situe sur une droite,
- *Indépendance* : Les erreurs sont indépendantes,
- Les erreurs  $\epsilon_i$  sont distribuées selon une loi normale.

On notera que les erreurs du modèle linéaire sont supposées être i.i.d. (indépendantes et identiquement distribuées), de loi normale.

# Violation des hypotheses

Cas où les erreurs  $\epsilon$  ne sont pas i.i.d. :

- Processus d'échantillonnage :
  - essais multicentriques,
  - cluster trials,
  - données structurées (modèles multiniveaux) – ex : des classes dans des écoles dans des villes,
  - ...
- *Méta-analyses* : l'individu statistique est l'essai, pas les patients le composant.
- Données *Longitudinales* : plusieurs mesures, pour un même individu, à différents temps.

On peut alors supposer que les erreurs issues de la même unité d'échantillonnage seront corrélées entre elles.

## Le modèle à intercept aléatoire

L'idée est de décomposer la variance. Pour chaque individu statistique  $i$  dans le groupe  $j$  :

$$y_{ij} = \alpha + \beta x_i + \epsilon_{ij} + u_j$$

$u_j$  est l'effet aléatoire. On a  $\epsilon_{ij} \hookrightarrow N(0, \sigma_\epsilon^2)$  et  $u_j \hookrightarrow N(0, \sigma_u^2)$ .  
 $\text{Var}(y_{ij}) = \text{Var}(u_j + \epsilon_{ij}) = \sigma_u^2 + \sigma_\epsilon^2$ .

La corrélation entre deux individus  $i$  et  $k$  du même groupe  $j$  est alors de :

$$\text{Cor}(u_j + \epsilon_{ij}, u_j + \epsilon_{kj}) = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_\epsilon^2 + \sigma_u^2}$$

Il s'agit d'un coefficient de corrélation intra classe (ICC), qui mesure la part de variation résiduelle qui est due à la variation entre les groupes.

## Exemple d'application (Agresti)

Soit un essai clinique sur 8 centres comparant une crème antiseptique à un Placebo. Le critère de jugement est la guérison d'une infection.

Centre	Traitement	Réponse	
		Succès	Echec
1	Crème	11	25
	Placebo	10	27
2	Crème	16	4
	Placebo	22	10
3	Crème	14	5
	Placebo	7	12
4	Crème	2	14
	Placebo	1	16
5	Crème	6	11
	Placebo	0	12
6	Crème	1	10
	Placebo	0	10
7	Crème	1	4
	Placebo	1	8
8	Crème	4	2
	Placebo	6	1

## Exemple d'application : Les donnees

```
> Succès <- c(11,10,16,22,14, 7, 2, 1, 6, 0, 1, 0,1,1,4,6)
> Echecs <- c(25,27, 4,10, 5,12,14,16,11,12,10,10,4,8,2,1)
> Multi <- data.frame(Centre=factor(sort(rep(1:8,2))),
+                     Traitement=factor(rep(1:0,8)),
+                     labels=c("Placebo","Crème")),
+                     Succès=Succès,Echecs=Echecs)
> rm(Succès,Echecs)
> Multi[1:4,]
```

	Centre	Traitement	Succès	Echecs
1	1	Crème	11	25
2	1	Placebo	10	27
3	2	Crème	16	4
4	2	Placebo	22	10



## Exemple d'application : Analyse classique

Dans la plupart des essais cliniques publiés, on ignore totalement l'effet centre. Le modèle est  $\text{logit}(P_i) = \alpha + \beta X_i$ , où  $X$  est le traitement et  $P$  la probabilité de succès.

```
> fitCl <- glm(cbind(Succès,Echecs)~Traitement,data=Multi,family=binomial)
> round(summary(fitCl)$coefficients,digits=4)
```

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-0.7142	0.1780	-4.0118	0.0001
TraitementCrème	0.4040	0.2514	1.6071	0.1080

```
> (icOR <- exp(confint(fitCl)["TraitementCrème",]))
```

	2.5 %	97.5 %
	0.9162059	2.4583682

Dans cette analyse, l'OR du traitement est de 1.50, son intervalle de confiance à 95 % de [0.92 – 2.46]. La crème n'est pas significativement plus efficace que le placebo.

# Hypotheses sous-jacentes

En ignorant l'appartenance des patients aux centres (analyse poolée), nous faisons l'hypothèse de l'homogénéité entre les centres :

- de l'effet du traitement,
- de la probabilité de guérison.

# Test de Cochran-Mantel-Haenszel : Indépendance conditionnelle I

Ce test permet de juger de l'effet du traitement, conditionnellement aux centres. Il faut commencer par faire une table de 8 tableaux de contingence, un par centre :

```
> Multi2 <- array(dim=c(2,2,8),  
+                 dimnames=list(Traitement=levels(Multi$Traitement),  
+                               Réponse=c("Succès","Echec"),  
+                               Centre=levels(Multi$Centre)))  
> for (i in 1:8) {  
+   b <- 2*i-1  
+   Multi2[1,1,i] <- Multi$Succès[b]  
+   Multi2[1,2,i] <- Multi$Echecs[b]  
+   Multi2[2,1,i] <- Multi$Succès[b+1]  
+   Multi2[2,2,i] <- Multi$Echecs[b+1]  
+ }  
> Multi2[, ,1:2]
```

# Test de Cochran-Mantel-Haenszel : Indépendance conditionnelle II

, , Centre = 1

	Réponse	
Traitement	Succès	Echec
Placebo	11	25
Crème	10	27

, , Centre = 2

	Réponse	
Traitement	Succès	Echec
Placebo	16	4
Crème	22	10

On peut ensuite procéder au test :

```
> mantelhaen.test(Multi2, correct=FALSE)
```

# Test de Cochran-Mantel-Haenszel : Indépendance conditionnelle III

Mantel-Haenszel chi-squared test without continuity correction

```
data: Multi2
```

```
Mantel-Haenszel X-squared = 6.3841, df = 1, p-value = 0.01151
```

```
alternative hypothesis: true common odds ratio is not equal to 1
```

```
95 percent confidence interval:
```

```
1.177590 3.869174
```

```
sample estimates:
```

```
common odds ratio
```

```
2.134549
```

Il s'agit d'un test d'indépendance conditionnelle. En l'occurrence, de l'indépendance entre le traitement et la réponse, conditionnellement au centre.

## Test de Cochran-Mantel-Haenszel : Indépendance conditionnelle IV

On rejette ici l'hypothèse d'indépendance conditionnelle (la réponse dépend du traitement, connaissant le centre) et on estime à 2.13 l'OR commun à tous les centres (à comparer avec l'estimation initiale de 1.50, obtenue en ignorant les centres).

# Approche par regression logistique I

On peut egalement integrer directement l'effet centre dans la regression :

```
> fitCl2 <- glm(cbind(Succes,Echecs)~Traitement+Centre,  
+ data=Multi,family=binomial)  
> round(summary(fitCl2)$coefficients,digits=4)
```

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
(Intercept)	-1.3220	0.3165	-4.1775	0.0000
TraitementCrème	0.7769	0.3067	2.5333	0.0113
Centre2	2.0554	0.4201	4.8929	0.0000
Centre3	1.1529	0.4246	2.7155	0.0066
Centre4	-1.4185	0.6636	-2.1376	0.0326
Centre5	-0.5199	0.5338	-0.9740	0.3301
Centre6	-2.1469	1.0614	-2.0228	0.0431
Centre7	-0.7977	0.8149	-0.9789	0.3276
Centre8	2.2079	0.7195	3.0687	0.0022

L'effet du traitement devient significatif, l'OR commun est estime à 2.17.

## Approche par regression logistique II

```
> drop1(fitCl2,test="Chisq")
```

Single term deletions

Model:

```
cbind(Succès, Echecs) ~ Traitement + Centre
```

	Df	Deviance	AIC	LRT	Pr(Chi)
<none>		9.746	66.136		
Traitement	1	16.415	70.805	6.669	0.009811 **
Centre	7	90.960	133.350	81.214	7.788e-15 ***

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

L'effet centre est significatif également.



## L'effet du traitement est-il homogene ?

Il est possible de calculer l'OR du traitement pour chacun des centres :

```
> OR <- NULL
> for (i in 1:8) {
+   b <- 2*i-1
+   OR <- c(OR,Multi$Succes[b]*Multi$Echecs[b+1]/
+           (Multi$Echecs[b]*Multi$Succes[b+1]))
+ }
> round(OR,digits=2)
```

```
[1] 1.19 1.82 4.80 2.29 Inf Inf 2.00 0.33
```

Il y a donc d'importantes variations d'un centre à l'autre, même si ce n'est que dans le centre 8 que le sens de l'effet s'inverse. Face à de telles variations, on est tentés de tester si l'OR est homogène sur tous les centres.

# Les OR sont-ils homogènes ? I

Le test de Cochran-Mantel-Haenszel part du principe que dans chaque centre, l'effet du traitement est de même sens. On peut alternativement tester l'effet du traitement, en admettant que celui-ci puisse varier d'une strate à l'autre.

```
> fitCl0 <- update(fitCl2, ~.-Traitement)
> fitCl3 <- update(fitCl2, ~.+Centre:Traitement)
> anova(fitCl0, fitCl3, test="Chisq")
```

## Analysis of Deviance Table

Model 1: cbind(Succès, Echecs) ~ Centre

Model 2: cbind(Succès, Echecs) ~ Traitement + Centre + Traitement:Centre

	Resid. Df	Resid. Dev	Df	Deviance	P(> Chi )
1	8	16.4151			
2	0	4.984e-10	8	16.4151	0.0368

## Les OR sont-ils homogènes ? II

Même en autorisant l'effet du traitement à varier d'un centre à l'autre, on est amenés à rejeter l'hypothèse d'indépendance entre le traitement et la guérison.

On peut tester formellement l'hypothèse d'homogénéité des OR à partir du test de Woolf :

```
> library(vcd)
> woolf_test(Multi2)
```

```
Woolf-test on Homogeneity of Odds Ratios (no 3-Way assoc.)
```

```
data: Multi2
X-squared = 5.818, df = 7, p-value = 0.5612
```

L'hypothèse d'homogénéité des OR n'est pas rejetée.

## Limites de l'approche

Les analyses classiques permettent, en introduisant les centres comme variables explicatives et en autorisant des interactions, de traiter le cas des essais multicentriques. Cependant :

- Lorsque le nombre de centres devient important, les introduire dans le modele devient problematique,
- Puisqu'un centre sert de centre de reference, on ne connait pas les ecart de chaque centre a la moyenne,
- Le plus souvent, les centres participant a l'essai ne sont qu'un echantillon d'une population plus large de centres administrant le traitement, et on peut souhaiter des previsions pour un centre n'ayant pas participe a l'essai,
- On aimerait pouvoir disposer d'une mesure d'heteroгенeite entre les centres.

## Approche alternative

Une approche possible est de penser que l'effet du traitement dans un centre particulier provient d'une distribution  $N(\mu, \sigma^2)$ , où  $\mu$  est l'effet du traitement dans la population. Un tel modèle permet à la fois d'estimer l'effet du traitement dans la population, et la variabilité de cet effet d'un centre à l'autre. De plus, il permet d'inférer sur l'effet du traitement dans n'importe quel centre, pas seulement ceux échantillonnés.

On se place alors dans le cadre d'un modèle à effets aléatoires.

## Le modele a intercept aleatoire

Dans le cas de donnees binaires, le plus classique est le modele logistique-normal : on ajoute un effet aleatoire distribue normalement.

$$\text{logit}(P_{ij}) = \alpha + \beta x_{ij} + u_j (+\epsilon_{ij})$$

et

$$u_j \leftrightarrow N(0, \sigma_u^2)$$

Dans ce modele, on a toujours un effet du traitement ( $\beta$ ) homogene entre les centres, mais par contre la probabilite de succes peut varier d'un centre a l'autre.  $\sigma_u^2$  mesure l'heterogeneite entre les centres par rapport a la probabilite de succes.

## Exemple d'application : Intercept aleatoire I

Il existe plusieurs fonctions dans R pour les modeles a effets aleatoires, nous utiliserons la plus classique.

```
> library(lme4)
> fitIA <- lmer(cbind(Succes,Echecs)~Traitement+(1|Centre),
+             data=Multi,family=binomial)
> summary(fitIA)
```

Generalized linear mixed model fit by the Laplace approximation

Formula: cbind(Succes, Echecs) ~ Traitement + (1 | Centre)

Data: Multi

AIC BIC logLik deviance

41.81 44.13 -17.91 35.81

Random effects:

Groups Name Variance Std.Dev.

Centre (Intercept) 1.9313 1.3897

Number of obs: 16, groups: Centre, 8

Fixed effects:

## Exemple d'application : Intercept aleatoire II

```
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -1.1965    0.5471  -2.187   0.0287 *
TraitementCrème  0.7382    0.2963   2.491   0.0127 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
Correlation of Fixed Effects:
      (Intr)
TraitmntCrèm -0.283
```

Dans cette analyse, l'OR du traitement est de 2.09. La crème est significativement plus efficace que le placebo.

Les résultats sont à comparer avec les estimations SAS : l'effet du traitement est estimé à  $\hat{\beta} = 0,739$ , sa variance à 0,300. Il est possible d'accéder à la fois aux effets fixes et aux effets aléatoires du modèle :



## Exemple d'application : Intercept aléatoire III

```
> fixef(fitIA)
```

```
(Intercept) TraitementCrème  
-1.1964829      0.7381853
```

```
> ranef(fitIA)
```

```
$Centre
```

```
(Intercept)  
1 -0.09974443  
2  1.84772369  
3  0.98968944  
4 -1.29268734  
5 -0.55773975  
6 -1.59634708  
7 -0.70286263  
8  1.73186555
```

## Exemple d'application : Intercept aleatoire IV

On voit que l'effet du traitement est homogene pour tous les centres, mais que l'intercept (permettant de calculer la probabilite d'efficacite) varie d'un centre a l'autre autour de sa moyenne, de -1.20.

## Le modele a intercept et coefficient aleatoire

Si l'on veut modeliser l'heterogeneite des OR, on peut rajouter un effet aleatoire au log-OR  $\beta$  :

$$\text{logit}(P_{ij}) = \alpha + u_j + (\beta + b_j) x_{ij} (+\epsilon_{ij})$$

et

$$u_j \hookrightarrow N(0, \sigma_u^2)$$

$$b_j \hookrightarrow N(0, \sigma_b^2)$$

Le log-OR dans chaque centre et donc distribue selon  $N(\beta, \sigma_b^2)$ .  $\sigma_b$  mesure l'heterogeneite des effets du traitement entre les centres. Dans ce modele, on estime donc quatre parametres :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\sigma_u$  et  $\sigma_b$ .

# Exemple d'application : Intercept et coefficient aleatoire I

```
> fitICA <- lmer(cbind(Succès,Echecs)~Traitement+(Traitement|Centre),  
+               data=Multi,family=binomial)  
> summary(fitICA)
```

Generalized linear mixed model fit by the Laplace approximation

Formula: cbind(Succès, Echecs) ~ Traitement + (Traitement | Centre)

Data: Multi

AIC BIC logLik deviance

45.27 49.13 -17.64 35.27

Random effects:

Groups Name	Variance	Std.Dev.	Corr
-------------	----------	----------	------

Centre (Intercept)	2.63348	1.62280	
--------------------	---------	---------	--

TraitementCrème	0.22187	0.47103	-0.821
-----------------	---------	---------	--------

Number of obs: 16, groups: Centre, 8

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z )
--	----------	------------	---------	----------

(Intercept)	-1.3238	0.6329	-2.091	0.0365 *
-------------	---------	--------	--------	----------

# Exemple d'application : Intercept et coefficient aléatoire II

```
TraitementCrème  0.8872    0.3549    2.500    0.0124 *  
---  
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1  
  
Correlation of Fixed Effects:  
      (Intr)  
TratmntCrèm -0.616
```

Dans cette analyse, l'OR du traitement est de 2.43. La crème est significativement plus efficace que le placebo.

Les résultats sont à comparer avec les estimations SAS : l'effet du traitement est estimé à  $\hat{\beta} = 0,746$ , sa variance à 0,325. Dans SAS, on a  $\hat{\sigma}_b = 0,15$ . Dans R, ce paramètre est de 0.47.

Il est possible d'accéder à la fois aux effets fixes et aux effets aléatoires du modèle :

```
> fixef(fitICA)
```

## Exemple d'application : Intercept et coefficient aleatoire III

(Intercept)	TraitementCrème
-1.3238063	0.8872237

```
> ranef(fitICA)
```

```
$Centre
```

	(Intercept)	TraitementCrème
1	0.07658463	-0.18062609
2	2.07198963	-0.44586469
3	1.04967323	-0.09818885
4	-1.44424841	0.29276054
5	-0.80278837	0.28367134
6	-1.88365702	0.41815718
7	-0.72790944	0.14970977
8	2.10228450	-0.53952878

Cette fois, à la fois l'intercept et le log-OR varient d'un centre à l'autre.

On peut prédire les OR pour chacun des centres :

# Exemple d'application : Intercept et coefficient aléatoire IV

```
> OR <- rbind(OR,exp(fixef(fitICA)["TraitementCrème"]+  
+ raneff(fitICA)$Centre[, "TraitementCrème"]))  
> colnames(OR) <- paste("Centre",1:8)  
> rownames(OR) <- c("Brut", "EA")  
> round(OR,digits=2)
```

	Centre 1	Centre 2	Centre 3	Centre 4	Centre 5	Centre 6	Centre 7	Centre 8
Brut	1.19	1.82	4.8	2.29	Inf	Inf	2.00	0.33
EA	2.03	1.55	2.2	3.25	3.22	3.69	2.82	1.42

Plus  $\sigma_b$  est proche de 0, moins il y a d'hétérogénéité entre les centres.

Si  $\sigma_b = 0$ , l'OR estimé pour tous les centres sera le même.

Si  $\sigma_b = \infty$ , il y a hétérogénéité maximale entre les centres, l'OR estimé sera celui calculé sur les données brutes.

Ici,  $\sigma_b$  est plutôt faible, et les OR estimés par le modèle sont proches de l'OR global.

# Au commencement etait l'ANOVA (Faraway) I

Nous voulons savoir si la brillance du papier depend de la machine l'ayant produit.

```
> data(pulp, package="faraway")  
> summary(pulp)
```

```
      bright      operator  
Min.   :59.80    a:5  
1st Qu.:60.00    b:5  
Median :60.50    c:5  
Mean   :60.40    d:5  
3rd Qu.:60.73  
Max.   :61.00
```



## Au commencement etait l'ANOVA (Faraway) II

Nous avons donc une mesure quantitative et une variable qualitative à 5 facteurs, d'effectifs équilibrés. Le modèle s'écrit donc :

$$y_{ij} = \mu + \alpha_j + \epsilon_{ij}$$

$j$  désigne les opérateurs ( $j = 1, \dots, 4$ ) et  $i$  les individus.

les  $\alpha$  et les  $\epsilon$  ont tous deux pour moyenne 0, pour écart-type  $\sigma_\alpha$  et  $\sigma_\epsilon$ .

Pour obtenir ce modèle dans R, il faut contraindre le codage des opérateurs, de manière à ce que la somme des contrastes soit nulle :

```
> op <- options(contrasts=c("contr.sum", "contr.poly"))  
> lmod <- aov(bright~operator, pulp)  
> summary(lmod)
```

## Au commencement etait l'ANOVA (Faraway) III

```
      Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
operator    3 1.34000  0.44667   4.2039 0.02261 *
Residuals  16 1.70000  0.10625
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

> coef(lmod)

(Intercept)  operator1  operator2  operator3
      60.40      -0.16      -0.34       0.22

> options(op)
```

## Au commencement etait l'ANOVA (Faraway) IV

On a  $\mu = 60.40$ ,  $\alpha_1 = -0.16$ . L'effet du quatrieme operateur se calcule en sachant que  $\sum \alpha_j = 0$ .

La variance residuelle est de  $\sigma_\epsilon^2 = 0.106$ . L'effet de l'operateur est significatif ( $p=0.023$ ).

À partir de ces resultats d'ANOVA, il est possible d'estimer manuellement la valeur de  $\sigma_\alpha$ . On a en effet la propriété :

$$\sigma_\alpha^2 = \frac{MSA - MSE}{n} = \frac{0.447 - 0.106}{5} = 0.0682$$

# Modèle à effets aléatoires I

Nous pouvons estimer directement le modèle à effets aléatoires :

```
> mmod <- lmer(bright~1+(1|operator),pulp)
> summary(mmod)
```

Linear mixed model fit by REML

Formula: bright ~ 1 + (1 | operator)

Data: pulp

AIC BIC logLik deviance REMLdev

24.63 27.61 -9.313 16.64 18.63

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
--------	------	----------	----------

operator	(Intercept)	0.06808	0.26092
----------	-------------	---------	---------

Residual		0.10625	0.32596
----------	--	---------	---------

Number of obs: 20, groups: operator, 4

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	t value
--	----------	------------	---------

(Intercept)	60.4000	0.1494	404.2
-------------	---------	--------	-------

## Modele a effets aleatoires II

On retombe sur des resultats tres proches du modele ANOVA (car effectifs equilibres).

## Modele a effets aleatoires III

Par defaut, la methode d'estimation est la REML (Restricted Maximum Likelihood), parce que la methode du maximum de vraisemblance produit des estimations biaisees des ecart-type. Il est possible d'utiliser tout de meme cette methode :

```
> smod <- lmer(bright~1+(1|operator),pulp,REML=FALSE)
> summary(smod)
```

```
Linear mixed model fit by maximum likelihood
```

```
Formula: bright ~ 1 + (1 | operator)
```

```
Data: pulp
```

```
AIC BIC logLik deviance REMLdev
```

```
22.51 25.5 -8.256 16.51 18.74
```

```
Random effects:
```

```
Groups Name Variance Std.Dev.
```

```
operator (Intercept) 0.04575 0.21389
```

```
Residual 0.10625 0.32596
```

```
Number of obs: 20, groups: operator, 4
```

## Modele a effets aleatoires IV

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	t	value
(Intercept)	60.4000	0.1294	466.7	

On voit que l'estimation de  $\sigma_{\alpha}^2$  est plus basse. Le biais depend de la taille  $n$  des operateurs.

# Test des effets fixes I

Il n'est pas possible de faire un test du maximum de vraisemblance pour comparer deux modeles imbriques en estimant les effets aleatoires par REML : cette methode estime les effets aleatoires independamment des effets fixes, et une modification des effets fixes fait que les vraisemblances des deux modeles ne seront pas directement comparables.

Il faut donc utiliser la methode du maximum de vraisemblance pour faire ensuite des tests du rapport de vraisemblance. Ces tests auront tendance a produire des p-values trop faibles, et a surestimer l'effet des variables explicatives. Il est possible de contourner le probleme en utilisant le bootstrap.



## Test des effets fixes II

Les tests  $F$  et  $t$  se font eux conditionnellement aux effets aleatoires, et supposent ceux-ci connus, et non estimes egalement a partir des donnees.

## Test des effets aleatoires

Il s'agit de tester  $H_0 : \sigma^2 = 0$ .

Le test du rapport de vraisemblance, basé sur une distribution du  $\chi^2$  asymptotique, n'est valable que lorsque la valeur du paramètre testé se trouve à l'intérieur de l'espace des paramètres. En testant la valeur 0 pour une variance, ces conditions sont violées. Le test sera trop conservateur et produira en général des p-values plus importantes qu'elles ne le devraient. Une fois encore, on peut avoir recours au bootstrap.

# Application I

Nous avons vu dans l'ANOVA que l'effet operateur etait significatif.  
Comment conclure a partir d'un modele a effets aleatoires ?  
Pour employer des tests du maximum de vraisemblance, il ne faut pas employer l'estimation par REML. Il faut donc commencer par estimer le modele nul :

```
> nullmod <- lm(bright~1,pulp)
```

On calcule ensuite le rapport de vraisemblance :

```
> ( s <- as.numeric(2*(logLik(smod)-logLik(nullmod))) )
```

```
[1] 2.568371
```

```
> pchisq(s,1,lower=FALSE)
```

```
[1] 0.1090199
```

## Application II

La p-value est cette fois bien au dessus du seuil de 5 %. Nous pouvons opter pour une approche de bootstrap paramétrique. Nous cherchons à estimer la probabilité, si le modèle nul est correct, d'observer un rapport de vraisemblance d'au moins 2.57. Nous estimons donc des valeurs tirées du modèle nul :

```
> y <- simulate(nullmod)
```

À partir de ces données, nous estimons le modèle nul et le modèle à effets aléatoires, pour calculer le rapport de vraisemblance :

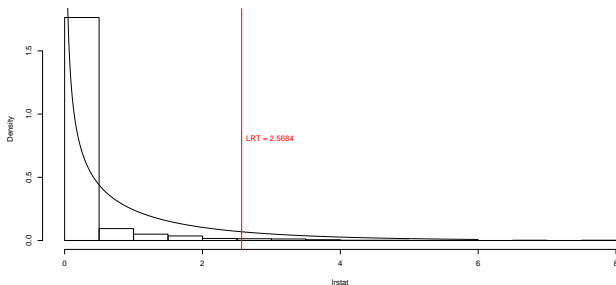
```
> B <- 1000  
> lrstat <- numeric(B)  
> for (i in 1:B) {  
+   y <- unlist(simulate(nullmod))  
+   bnull <- lm(y~1)  
+   balt <- lmer(y~1+(1|operator),pulp,method="ML")  
+   lrstat[i] <- as.numeric(2*(logLik(balt)-logLik(bnull)))  
+ }
```

## Application III

On peut s'intéresser à la distribution des statistiques de test :

```
> hist(lrstat,probability=TRUE,main="")  
> lines(seq(0,6,by=0.01),dchisq(seq(0,6,by=0.01),1))  
> abline(v=s,col="red")  
> text(s,0.8,paste("LRT =",round(s,digits=4)),col="red",pos=4)
```

## Application IV



Une large proportion de statistiques de test sont proches de 0 :

```
> mean(lrtstat<0.00001)
```

```
[1] 0.815
```

## Application V

Nous n'avons clairement pas affaire à une distribution du  $\chi^2$ .  
La simulation nous permet d'obtenir une p-value estimée :

```
> mean(lrstat>=s)
```

```
[1] 0.018
```

Avec suffisamment de simulations, la p-value estimée tendrait vers celle issue de l'ANOVA.

# Beat the Blues (Everitt et Hothorn) I

L'essai BtB a pour but d'evaluer un traitement sur ordinateur base sur les therapies comportementalistes au traitement courant de la depression.

Le critere de jugement est le score BDI (Beck depression inventory), mesure avant la randomisation, puis 2, 3, 5 et 8 mois apres l'initiation du traitement. Deux variables d'ajustement sont mesurees : la prise ou non d'antidepresseurs, et la duree de la depression.

On peut se faire une idee des donnees a partir des 5 premiers patients :

```
> data(BtheB, package="HSAUR")  
> BtheB[1:5,]
```



# Beat the Blues (Everitt et Hothorn) II

	drug	length	treatment	bdi.pre	bdi.2m	bdi.4m	bdi.6m	bdi.8m
1	No	>6m	TAU	29	2	2	NA	NA
2	Yes	>6m	BtheB	32	16	24	17	20
3	Yes	<6m	TAU	25	20	NA	NA	NA
4	No	>6m	BtheB	21	17	16	10	9
5	Yes	>6m	BtheB	26	23	NA	NA	NA

# Caracteristiques des donnees longitudinales

Dans les essais longitudinaux, les variables a expliquer ou explicatives peuvent etre *mesurees a differents temps* pour chaque individu.

L'objectif des analyses peut etre de deccrire l'evolution d'une variable, et d'identifier les variables les plus associees a cette evolution.

Puisque plusieurs mesures sont faites sur le meme individu, il faut s'attendre a observer une correlation entre ces mesures.

## Le modèle

Dans le cas de données longitudinales, il faut prendre le temps en compte. En notant  $i$  le patient et  $j$  l'observation :

$$y_{ij} = \alpha + \beta t_j + u_i + \epsilon_{ij}$$

Les résidus sont ainsi décomposés en une partie,  $u_i$ , qui est spécifique à l'individu et constante du temps, et une partie,  $\epsilon_{ij}$ , variant au cours du temps.

$$u_i \hookrightarrow N(0, \sigma_u^2)$$

$$\epsilon_{ij} \hookrightarrow N(0, \sigma_\epsilon^2)$$

# Estimation du modele I

Pour pouvoir faire les analyses, il faut changer de tableau de donnees :

```
> BtheB$subject <- factor(rownames(BtheB))  
> BtheBl <- reshape(BtheB, idvar = "subject",  
+                   varying = c("bdi.2m", "bdi.4m", "bdi.6m", "bdi.8m"),  
+                   direction = "long")  
> BtheBl$time <- rep(c(2,4,6,8), rep(nrow(BtheB), 4))  
> BtheBl[BtheBl$subject %in% c("1", "2"),]
```

	drug	length	treatment	bdi.pre	subject	time	bdi
1.2m	No	>6m	TAU	29	1	2	2
2.2m	Yes	>6m	BtheB	32	2	2	16
1.4m	No	>6m	TAU	29	1	4	2
2.4m	Yes	>6m	BtheB	32	2	4	24
1.6m	No	>6m	TAU	29	1	6	NA
2.6m	Yes	>6m	BtheB	32	2	6	17
1.8m	No	>6m	TAU	29	1	8	NA
2.8m	Yes	>6m	BtheB	32	2	8	20

## Estimation du modèle II

Une fois les données au bon format, on peut estimer le modèle :

```
> fit1 <- lmer(bdi~bdi.pre+time+treatment+drug+length+(1|subject),  
+             data=BtheBl,REML=FALSE)  
> summary(fit1)
```

Linear mixed model fit by maximum likelihood

Formula: bdi ~ bdi.pre + time + treatment + drug + length + (1 | subject)

Data: BtheBl

AIC BIC logLik deviance REMLdev

1887 1916 -935.3 1871 1866

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
--------	------	----------	----------

subject	(Intercept)	48.300	6.9498
---------	-------------	--------	--------

Residual		25.129	5.0128
----------	--	--------	--------

Number of obs: 280, groups: subject, 97

Fixed effects:

Estimate	Std. Error	t value
----------	------------	---------

## Estimation du modèle III

(Intercept)	5.94371	2.24915	2.643
bdi.pre	0.63819	0.07759	8.225
time	-0.71703	0.14606	-4.909
treatmentBtheB	-2.37311	1.66369	-1.426
drugYes	-2.79786	1.71993	-1.627
length>6m	0.25639	1.63213	0.157

Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	bdi.pr	time	trtmBB	drugYs	
bdi.pre		-0.678				
time		-0.264	0.023			
treatmentBtheB		-0.389	0.121	0.022		
drugYes		-0.071	-0.237	-0.025	-0.323	
length>6m		-0.238	-0.242	-0.043	0.002	0.158

## Estimation du modele IV

En raison des difficultes d'interpretation des tests  $t$ , la fonction ne presente pas les  $p$ -values associees. On peut neanmoins conclure que l'effet du BDI pre-traitement et du temps est significatif, et que l'effet des trois autres variables ne l'est pas.

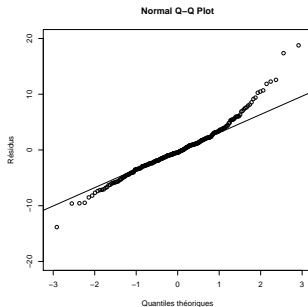
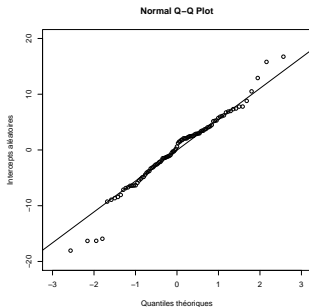
# Validation du modele I

Il faut verifier la normalite des residus et des effets aleatoires :

```
> ui <- ranef(fit1)$subject[["(Intercept)"]]
> eij <- residuals(fit1)
> par(mfrow=c(1,2))
> qqnorm(ui,ylab="Intercepts aleatoires",xlab="Quantiles theoriques",
+        xlim=c(-3,3),ylim=c(-20,20))
> qqline(ui)
> qqnorm(eij,ylab="Residus",xlab="Quantiles theoriques",
+        xlim=c(-3,3),ylim=c(-20,20))
> qqline(eij)
```



## Validation du modèle II



L'examen des résidus et des intercepts aléatoires ne montre pas une violation forte de la normalité.

## Modélisation alternative

Les Generalized Estimating Equations (GEE) dérivent des modèles linéaires généralisés (GLM). Ils permettent de traiter le cas de données corrélées en modélisant séparément la matrice de corrélations. Il existe plusieurs formes pour ces matrices de corrélations :

- *Matrice identité.* On considère alors les mesures répétées pour un même individu comme indépendantes.
- *Exchangeable correlation.* La corrélation entre deux mesures répétées est constante, quelles que soient les mesures (corrélations interchangeables).
- *Autoregressive correlation.*  $\text{corr}(y_i, y_k) = \vartheta^{|k-j|}$ . Si  $\vartheta < 1$ , on modélise une situation où plus deux mesures sont éloignées dans le temps, plus leur corrélation est faible.
- *Unstructured correlation.* Chaque paire de mesures a sa propre corrélation. Ceci implique l'estimation d'un grand nombre de paramètres.

# Estimation du modele I

Il faut avant tout trier les donnees par sujet :

```
> BtheB1 <- BtheB1[order(as.integer(BtheB1$subject)),]
```

Une fois les donnees au bon format, on peut estimer un premier modele, avec la matrice de correlation identite (independance des mesures repetees) :

```
> library(gee)
```

```
> fitG1 <- gee(bdi~bdi.pre+treatment+length+drug,  
+             data=BtheB1,id=subject,family=gaussian,corstr="independence")
```

(Intercept)	bdi.pre	treatmentBtheB	length>6m	drugYes
3.5686314	0.5818494	-3.2372285	1.4577182	-3.7412982

```
> summary(fitG1)
```

## Estimation du modele II

GEE: GENERALIZED LINEAR MODELS FOR DEPENDENT DATA  
gee S-function, version 4.13 modified 98/01/27 (1998)

Model:

Link: Identity  
Variance to Mean Relation: Gaussian  
Correlation Structure: Independent

Call:

```
gee(formula = bdi ~ bdi.pre + treatment + length + drug, id = subject,  
    data = BtheBl, family = gaussian, corstr = "independence")
```

Summary of Residuals:

	Min	1Q	Median	3Q	Max
	-21.6497810	-5.8485100	0.1131663	5.5838383	28.1871039

Coefficients:

## Estimation du modèle III

	Estimate	Naive S.E.	Naive z	Robust S.E.	Robust z
(Intercept)	3.5686314	1.4833349	2.405816	2.26947617	1.5724472
bdi.pre	0.5818494	0.0563904	10.318235	0.09156455	6.3545274
treatmentBtheB	-3.2372285	1.1295569	-2.865928	1.77459534	-1.8242066
length>6m	1.4577182	1.1380277	1.280916	1.48255866	0.9832449
drugYes	-3.7412982	1.1766321	-3.179667	1.78271179	-2.0986557

Estimated Scale Parameter: 79.25813

Number of Iterations: 1

Working Correlation

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]
[1,]	1	0	0	0
[2,]	0	1	0	0
[3,]	0	0	1	0
[4,]	0	0	0	1

## Estimation du modele IV

L'ecart-type robuste est calcule selon une methode (Huber/White) qui permet de prendre en compte les ecart a l'indpendance des residus dans un modele de regression. La difference importante entre les ecart-types naifs et robustes dans ce modele indique que l'hypothese d'indpendance n'est pas raisonnable. On peut donc estimer le modele GEE le plus simple :

```
> fitG2 <- gee(bdi~bdi.pre+treatment+length+drug,  
+             data=BtheBl,id=subject,family=gaussian,corstr="exchangeable")
```

(Intercept)	bdi.pre	treatmentBtheB	length>6m	drugYes
3.5686314	0.5818494	-3.2372285	1.4577182	-3.7412982

```
> summary(fitG2)
```

# Estimation du modele V

GEE: GENERALIZED LINEAR MODELS FOR DEPENDENT DATA  
gee S-function, version 4.13 modified 98/01/27 (1998)

Model:

Link: Identity  
Variance to Mean Relation: Gaussian  
Correlation Structure: Exchangeable

Call:

```
gee(formula = bdi ~ bdi.pre + treatment + length + drug, id = subject,  
    data = BtheBl, family = gaussian, corstr = "exchangeable")
```

Summary of Residuals:

	Min	1Q	Median	3Q	Max
	-23.955980	-6.643864	-1.109741	4.257688	25.452310

Coefficients:

# Estimation du modèle VI

	Estimate	Naive S.E.	Naive z	Robust S.E.	Robust z
(Intercept)	3.0231602	2.30390185	1.31219140	2.23204410	1.3544357
bdi.pre	0.6479276	0.08228567	7.87412417	0.08351405	7.7583066
treatmentBtheB	-2.1692863	1.76642861	-1.22806339	1.73614385	-1.2494854
length>6m	-0.1112910	1.73091679	-0.06429596	1.55092705	-0.0717577
drugYes	-2.9995608	1.82569913	-1.64296559	1.73155411	-1.7322940

Estimated Scale Parameter: 81.7349

Number of Iterations: 5

Working Correlation

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]
[1,]	1.0000000	0.6757951	0.6757951	0.6757951
[2,]	0.6757951	1.0000000	0.6757951	0.6757951
[3,]	0.6757951	0.6757951	1.0000000	0.6757951
[4,]	0.6757951	0.6757951	0.6757951	1.0000000



## Estimation du modèle VII

Cette fois, les écarts-type naïfs (issus du modèle) et robustes sont proches, signe que le modèle est pertinent. Les coefficients estimés sont proches de ceux issus du modèle à effets aléatoires :

```
> summary(fit1)
```

```
Linear mixed model fit by maximum likelihood
```

```
Formula: bdi ~ bdi.pre + time + treatment + drug + length + (1 | subject)
```

```
Data: BtheBl
```

```
AIC BIC logLik deviance REMLdev
```

```
1887 1916 -935.3 1871 1866
```

```
Random effects:
```

```
Groups Name Variance Std.Dev.
```

```
subject (Intercept) 48.300 6.9498
```

```
Residual 25.129 5.0128
```

```
Number of obs: 280, groups: subject, 97
```

```
Fixed effects:
```

```
Estimate Std. Error t value
```

## Estimation du modèle VIII

(Intercept)	5.94371	2.24915	2.643
bdi.pre	0.63819	0.07759	8.225
time	-0.71703	0.14606	-4.909
treatmentBtheB	-2.37311	1.66369	-1.426
drugYes	-2.79786	1.71993	-1.627
length>6m	0.25639	1.63213	0.157

### Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	bdi.pr	time	trtmBB	drugYs	
bdi.pre		-0.678				
time		-0.264	0.023			
treatmentBtheB		-0.389	0.121	0.022		
drugYes		-0.071	-0.237	-0.025	-0.323	
length>6m		-0.238	-0.242	-0.043	0.002	0.158

## Estimation du modele IX

Ceci parce que, implicitement, le modele a effets aleatoires estime un ecart-type unique pour l'intercept aleatoire, et est donc proche du modele GEE estime, qui fait la meme hypothese.

La correlation entre les observations dans le modele GEE est estimee a 0.676. Cette estimation est tres proche du coefficient de correlation intra classe issu du modele a effets aleatoires :

$$ICC = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_\epsilon^2} = \frac{6.950^2}{6.950^2 + 5.013^2} = 0.658$$