

REVUE DE STATISTIQUE APPLIQUÉE

J. MACCARIO

J. R. DIDRY

J. L. AUGET

Une méthode de comparaison des courbes doses/réponses dans le cas où les paramètres ne sont pas estimables

Revue de statistique appliquée, tome 28, n° 4 (1980), p. 51-61

http://www.numdam.org/item?id=RSA_1980__28_4_51_0

© Société française de statistique, 1980, tous droits réservés.

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

NUMDAM

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

UNE METHODE DE COMPARAISON DES COURBES DOSES/REPONSES DANS LE CAS OU LES PARAMETRES NE SONT PAS ESTIMABLES

J. MACCARIO, J.R. DIDRY et J.L. AUGET

Centre d'Etudes Pharmaceutiques,
rue J.B. Clément, 92290 Chatenay-Malabry

RESUME

Dans cet article nous montrons la supériorité de l'utilisation du Rapport de Vraisemblance (R.V.) sur les méthodes classiques dérivant du χ^2 minimum ou du Maximum de Vraisemblance (M.V.), nécessitant l'estimation effective des paramètres.

Dans un premier temps nous obtenons une condition suffisante d'existence et d'unicité des solutions M.V.. Un examen détaillé des cas ne satisfaisant pas cette condition permet d'aboutir à une condition nécessaire et suffisante qui montre les limites de l'estimation par points, alors que les comparaisons par R.V. sont toujours possibles.

Il est ensuite obtenu, par simulation, une évaluation de la puissance des tests, ainsi qu'une indication de leur comportement asymptotique. La comparaison des résultats se fait encore à l'avantage de la méthode du R.V. .

1. INTRODUCTION

La situation expérimentale envisagée est la suivante : pour différentes valeurs d'un stimulus (dose de toxique, charge de rupture, différence de potentiel, . . .) on teste des lots d'individus dont les réponses sont de types binaires (mort/survie, rupture/résistance, réagit/ne réagit pas, . . . etc.). Pour chaque valeur du stimulus, on obtient en définitive une réponse qui est la proportion $p = k/n$ de "succès".

Pour alléger le vocabulaire, nous appellerons dans la suite les niveaux de stimulus des "doses" et les proportions p des "réponses".

Il est généralement admis que la courbe décrivant l'évolution de la réponse p en fonction des doses, ou de leur logarithme, est une sigmoïde. Dans les cas rencontrés couramment en Biologie, l'intérêt se porte essentiellement sur la valeur de la dose donnant la réponse 50 % ou dose d'efficacité 50 % (DE50) ; le nombre de doses utilisées est de l'ordre de la dizaine et le nombre d'essais par dose n'est qu'exceptionnellement supérieur à 30. Dans ces conditions Finney (Finney 1971) a montré qu'il était à peu près équivalent d'utiliser la sigmoïde gaussienne, la sigmoïde logistique, la transformation angulaire ou même la distribution uniforme. Nous avons suivi l'usage le plus répandu qui est d'adopter la sigmoïde gaussienne.

Les méthodes classiques de détermination de la DE50 dérivent plus ou moins directement soit du χ^2 minimum, soit du Maximum de Vraisemblance (M.V.). On

pourra trouver dans Finney (1971) et Cornfield et Mantel (1950) une large bibliographie et une description des principales techniques dans Morice (1961).

Notations

Nous désignerons par $x_i, i = 1, 2, \dots, N$ les valeurs des "doses" (ou de leur logarithme). A chacune de ces N doses on procède à n_i essais dont k_i sont positifs, donnant une réponse expérimentale

$$p_i = k_i/n_i$$

Les valeurs théoriques P_i des réponses sont données par :

$$P_i = P(x_i) = \int_{-\infty}^{y_i} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp(-t^2/2) dt = \int_{-\infty}^{y_i} g(t) dt \quad (1a)$$

où
$$y_i = ax_i + b = \frac{x_i - m}{\sigma} \quad (1b)$$

Des deux formules (1b) liant y_i à x_i nous choisirons la première pour des raisons de commodité de dérivation.

La vraisemblance conjointe des réponses (p_i) observées est donnée par

$$V(a, b) = \prod_{i=1, N} \binom{n_i}{k_i} P_i^{k_i} Q_i^{n_i - k_i} ; Q_i = 1 - P_i \quad (2)$$

dont le logarithme est

$$L(a, b) = \sum_{1 < i < N} k_i \ln P_i + (n_i - k_i) \ln Q_i + f(n_i, k_i)$$

où f ne dépend ni de a , ni de b .

Les équations de Maximum de Vraisemblance seront donc :

$$D\vec{L}(a, b) = \begin{pmatrix} \partial L / \partial a \\ \partial L / \partial b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum n_i \frac{g_i}{P_i Q_i} \xi_i x_i \\ \sum n_i \frac{g_i}{P_i Q_i} \xi_i \end{pmatrix} = \vec{0} \quad (3)$$

où
$$\xi_i = (p_i - P_i) \quad \text{et} \quad g_i = g(y_i) \quad (\text{cf. } 1a)$$

2. ESTIMATION PAR POINT. CONDITION NECESSAIRE ET SUFFISANTE DE L'EXISTENCE ET DE L'UNICITE DE LA SOLUTION

2.1. Une condition suffisante d'existence et d'unicité

Un résultat classique est que la convexité de la fonction $L(a, b)$ est une condition suffisante de l'existence et de l'unicité de la solution de (3). Cette convexité est elle-même équivalente à :

$$\det \{D^2 L(a, b)\} \neq 0 \quad \forall a, b \quad (4)$$

où $D^2 L$ est la matrice des dérivées secondes de $L(a, b)$.

En posant :

$$\phi_i = \frac{g_i^2}{P_i Q_i} + \frac{g_i^2}{P_i^2 Q_i^2} (1 - 2P_i) \xi_i + \frac{g_i}{P_i Q_i} y_i \xi_i$$

nous avons

$$D^2 L = \begin{pmatrix} -\sum \phi_i x_i^2 n_i & -\sum \phi_i x_i n_i \\ -\sum \phi_i x_i n_i & -\sum \phi_i n_i \end{pmatrix}$$

et son déterminant :

$$\det (D^2 L) = \{\sum \phi_i n_i\} \{\sum \phi_i x_i^2 n_i\} - \{\sum \phi_i x_i n_i\}^2$$

que par un jeu d'écriture, on ramène à :

$$\det (D^2 L) = \sum_{1 < i < j < N} \phi_i \phi_j (x_i - x_j)^2 n_i n_j \quad (5)$$

Etude de la fonction ϕ

L'étude de la condition (4) passe par celle de la fonction ϕ , que l'on note :

$$\phi(P, p) = \frac{g^2}{PQ} + \frac{g^2}{P^2 Q^2} (1 - 2P)(p - P) + \frac{gy}{PQ} (p - P)$$

pour remarquer que :

(i) $\phi(P, p)$ est linéaire en p , sa surface représentative dans le repère (P, p) est donc une surface réglée parallèlement au plan (p, ϕ) , i.e. pour $P = \text{Cste}$.

(ii) $\phi(P, p) = \phi(1 - P, 1 - p)$

Ces deux remarques nous permettent de nous limiter à l'étude de :

$$\phi(P, p = 0) = \frac{g}{Q} \left(\frac{g}{Q} - y \right)$$

et en particulier à son comportement lorsque P tend vers 0 ou 1.

Lorsque $P \rightarrow 0$, on a

$$Q \rightarrow 1 ; y \rightarrow -\infty ; g \rightarrow 0 \text{ et } gy \rightarrow 0$$

d'où

$$\phi(0, 0) = \lim_{P \rightarrow 0} \phi(P, 0) = 0$$

Lorsque $P \rightarrow 1$, le comportement de $\phi(P, 0)$, moins évident, nécessite l'utilisation du développement asymptotique (Handbook of mathematical functions)

$$Q = \frac{g}{y} \left\{ 1 - \frac{1}{y^2} + \frac{3}{y^4} + 0(y^{-6}) \right\}$$

d'où

$$\frac{g}{Q} = y + \frac{1}{y} - \frac{2}{y^3} + 0(y^{-5})$$

et
$$\left(\frac{g}{Q} - y\right) = \frac{1}{y} - \frac{2}{y^3} + 0(y^{-5})$$

soit en définitive, pour P voisin de 1

$$\phi(P, 0) = 1 - \frac{1}{y^2} + 0(y^{-4})$$

et
$$\phi(1, 0) = 1$$

Le graphe de $\phi(P, 0)$ est représenté sur la figure 1. De ce dernier, à l'aide des remarques (i) et (ii) ci-dessus on déduit la représentation de $\phi(P, p)$ (fig. 2). On note alors que $\phi(P, p)$ est partout strictement positive sauf aux points :

$$(P = p = 0) \quad \text{et} \quad (P = p = 1)$$

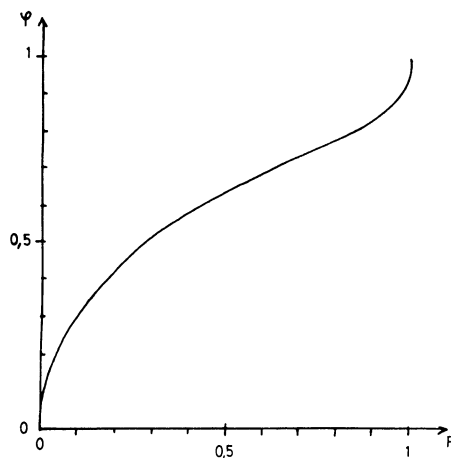


Figure 1. - Courbe représentative de $\phi(P, p)$.

On en tire deux implications qui nous seront utiles dans la suite, à des moments différents de la démonstration.

$$(p \neq 0 \text{ ou } 1) \Rightarrow \phi \neq 0 \tag{6a}$$

et
$$(P \neq p) \Rightarrow \phi \neq 0 \tag{6b}$$

Etude de $\det(D^2L)$

Il est clair, d'après l'écriture de $\det(D^2L)$ (5), que, si l'expérience comprend au moins 2 doses distinctes, on a l'équivalence :

$$\det(D^2L) \neq 0 \Leftrightarrow \text{deux, au moins, des } \phi_i \neq 0$$

le deuxième terme de cette équivalence est entraîné, cf. condition 6a, par la condition :

$$\text{deux, au moins, des } p_i \neq 0 \text{ ou } 1 \tag{7}$$

qui devient donc la condition suffisante d'existence et d'unicité de la solution M.V. (Eq. 3). Nous allons étudier les cas particuliers ne répondant pas à la condition (7). Leur examen montrera que cette condition (7), qui n'est que suffisante, peut être complétée en une condition nécessaire et suffisante.

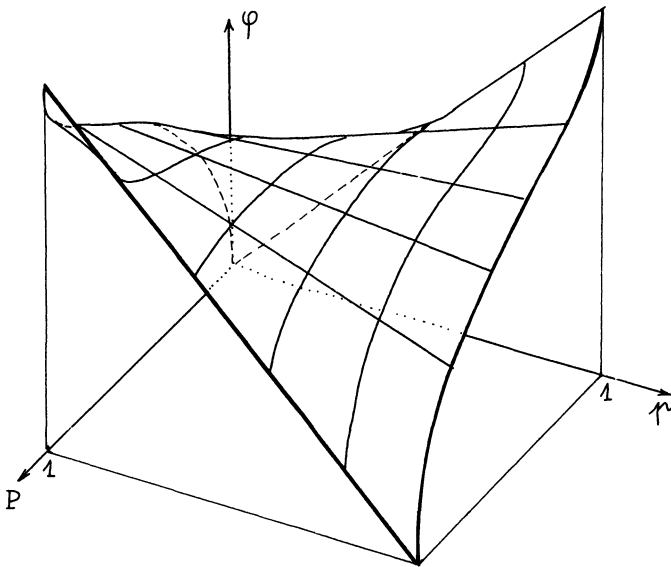


Figure 2. — Surface représentative de $\phi(P, p)$.

2.2. Etude des cas particuliers

On peut aisément se convaincre que ces cas particuliers, définis par “tous les p_i égaux à 0 ou 1, sauf un au plus” sont au nombre de 6. Ils sont représentés sur la figure 3 pour $N = 4$ doses, la généralisation à un nombre quelconque de doses est immédiate. Pour discuter plus simplement ces cas ramenons d’abord le problème de l’estimation M.V. à la forme intuitive :

“peut-on faire passer une sigmoïde par les réponses expérimentales p_i ?”

Dans tous les cas on peut faire passer une sigmoïde au milieu des points expérimentaux. Mais dans les cas des figures 3a, b, c et e il existe une sigmoïde

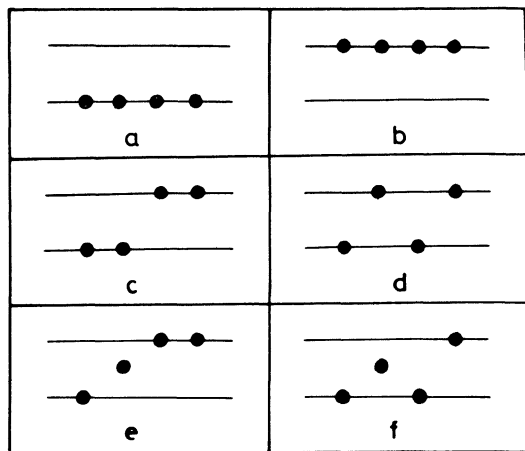


Figure 3. — Les cas particuliers.

a) Tous les p_i égaux à 0 ; b) Tous les p_i égaux à 1 ; c) Tous les p_i égaux à 0 ou 1, réponses monotones d) Tous les p_i égaux à 0 ou 1, réponses non monotones et e) et f) Un seul des p_i différent de 0 ou 1, réponses monotones ou non.

qui passe exactement par les points expérimentaux. C'est celle qui réalise la vraisemblance maximale. Par contre ces cas correspondent à des impossibilités d'estimation des paramètres de la sigmoïde :

$$\begin{aligned} \text{fig. 3a : } \hat{a} &= \text{indéterminé, } \hat{b} = +\infty \\ \text{fig. 3b : } \hat{a} &= \text{indéterminé, } \hat{b} = -\infty \\ \text{fig. 3c : } \hat{a} &= +\infty, \hat{b} = \text{indéterminé} \\ \text{fig. 3e : } \hat{a} &= +\infty, \hat{b} = \text{indéterminé} \end{aligned}$$

Nous reviendrons sur les indéterminations à la section suivante. Mais on peut, en ce qui concerne ces cas, conclure à l'absence de solutions finies. Par contre, pour ces quatre cas, l'estimation de la vraisemblance est possible, elle est clairement égale à 1 dans les cas 3a, b et c. Le cas 3e sera examiné plus loin.

Restent les cas des figures 3d et 3f, où le caractère non monotone des réponses expérimentales, opposé à la monotonie de la sigmoïde impose :

$$P \neq p$$

pour au moins deux points, ce qui, grâce à la condition (6b), assure l'existence et l'unicité de la solution dans ces cas.

En définitive, nous avons la condition nécessaire et suffisante (CNS) d'existence et d'unicité des estimations des paramètres

- ou bien deux au moins des p_i expérimentaux sont différents de 0 ou 1
 - ou bien les p_i ne sont pas monotones.
- (8)

Mais nous avons vu que le calcul de la vraisemblance est, lui, toujours possible.

2.3. Les cas particuliers et le choix des paramètres

Dans les cas des figures 3c et 3e, l'indétermination de \hat{b} est le résultat du choix de (a, b) au lieu de (m, σ) , cf (16). En effet pour ce dernier couple de paramètres on obtient :

$$\begin{aligned} \text{fig. 3c : } \hat{\sigma} &= 0 ; \hat{m} \text{ quelconque entre } x_2 \text{ et } x_3 \\ \text{fig. 3e : } \hat{\sigma} &= 0 ; \hat{m} = x_2 \end{aligned}$$

On pourrait alors penser que le couple (m, σ) serait un choix plus judicieux que (a, b) . Il n'en est malheureusement rien comme le montre l'examen du cas : $N = 3$ doses ; $p_1 = p_2 = p_3 = 0,5$

qui conduit respectivement à

$$\begin{aligned} \hat{a} &= 0 & \hat{b} &= x_2 \\ m &= \text{indéterminé} & \hat{\sigma} &= +\infty \end{aligned}$$

De plus une étude par simulation, assez étendue, n'a pas montré de supériorité nette d'un couple de paramètres sur l'autre, en particulier quant à leurs comportements asymptotiques.

Enfin, l'utilisation que nous proposons du rapport de vraisemblance (R.V), permet de dépasser la question du choix des paramètres le plus approprié, car dans tous les cas une évaluation de la vraisemblance maximale est possible.

Dans le cas général, la connaissance de la solution (\hat{a}, \hat{b}) des équations M.V. (3) permet le calcul (1a et 2) de la vraisemblance maximum.

Dans les cas des figures 3a, 3b et 3c on a clairement $V = 1$, avec, par exemple pour la figure 3c, $\hat{P}_1 = \hat{P}_2 = 0$ et $\hat{P}_3 = \hat{P}_4 = 1$.

Enfin, le cas de la figure 3e admet pour vraisemblance maximum

$$\binom{k_2}{n_2} \left(\frac{k_2}{n_2}\right)^{k_2} \left(\frac{n_2 - k_2}{n_2}\right)^{n_2 - k_2}$$

3. TESTS

La construction des zones de confiance, comme les tests, repose sur l'hypothèse de normalité de la distribution des paramètres. Cette normalité n'est atteinte qu'asymptotiquement, mais comme nous le verrons, on s'en approche plus ou moins vite selon la technique utilisée.

3.1. Les méthodes classiques

Dans ces méthodes on probabilise l'espace des paramètres (a, b) à l'aide d'une loi normale $N(M, \Sigma)$ (Bartlett, 1953).

- soit directement avec $M = (\hat{a}, \hat{b})$ et $\Sigma = \{E(-D^2 L)\}^{-1}$
- soit par l'intermédiaire du gradient $\bar{D}L$ (eq. 3) et alors $M = (0, 0)$ et $\Sigma = E(-D^2 L(\hat{a}, \hat{b}))$.

Dans un cas comme dans l'autre, l'estimation de la matrice de covariance au moyen de $D^2 L$ exige la résolution de l'équation (3), et donc que la CNS (8) soit vérifiée.

Nous avons déterminé le nombre d'expériences rendues inexploitable par le non respect de cette CNS dans un cas simple :

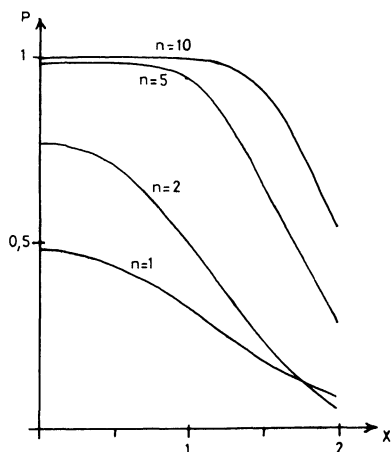


Figure 4. - Proportion d'expériences exploitables par le M.V. $N = 5$ doses, n essais par doses, écart de $0,5 \sigma$ entre deux doses.

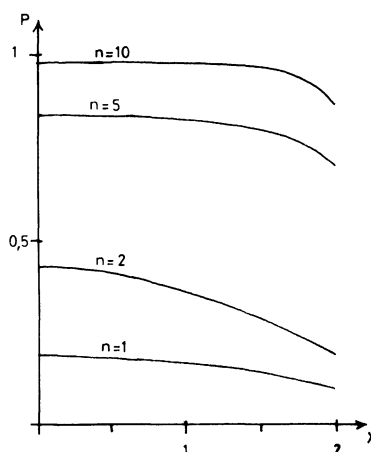


Figure 5. - Proportion d'expériences exploitables par le M.V. $N = 5$ doses, n essais par dose, écart de $1,0 \sigma$ entre deux doses.

- $a = 1, b = 0$
- $N = 5$ doses, n essais par doses, n variant de 1 à 10
- écarts entre les doses = 0,5 ou 1

les résultats sont représentés sur les figures 4 et 5, où x représente la valeur de la dose centrale, et P le pourcentage d'expériences vérifiant la CNS.

On constate un effet de censure important pour $n < 10$, et même pour $n = 10$ une censure sensible, si la DE50 ne se trouve pas dans l'intervalle des doses utilisées.

3.2. Le rapport de Vraisemblance (R.V.)

Cette technique utilise la statistique χ^2 M.V. définie par

$$\chi^2 \text{ MV} = 2 \ln \frac{V_{\max}}{V(a, b)} = 2 \ln \frac{V(\hat{a}, \hat{b})}{V(a, b)}$$

qui suit asymptotiquement une loi du χ^2 à 2 ddl. Or nous avons vu que dans les cas où le calcul explicite des solutions $MV(\hat{a}, \hat{b})$ est impossible on peut néanmoins évaluer la vraisemblance maximale, V_{\max} . Par conséquent cette technique permet la construction de zones de confiance et la réalisation de test quelque soit le résultat expérimental.

Pour l'application du R.V. à des cas plus complexes que ceux exposés ici, nous renvoyons à Kendall (Tome II, 1963), en particulier pour la détermination du ddl. La méthode R.V. paraît donc supérieure à l'estimation M.V. quant à ses possibilités d'application. Il reste à évaluer leurs mérites respectifs dans l'exécution de tests.

Les critères de comparaison de zones de confiance n'étant pas définis de façon absolue : on peut utiliser la surface (ou le volume), le diamètre, la densité de probabilité maximum sur la frontière, . . . etc. , il nous a paru plus simple et tout aussi démonstratif de traiter un exemple de test et de l'étudier par simulation.

3.3. Un exemple de test

Nous nous sommes placés dans la situation courante de comparaison de toxiques caractérisés par les paramètres (a_1, b_1) et (a_2, b_2) (cf. eq. 1b) de leurs courbes (log) doses/réponses, et où l'hypothèse à tester H_0 est de la forme :

$$H_0 : (a_1 = a_2) \quad \text{et} \quad (b_1 = b_2)$$

Dans ce cas le χ^2 MV suit asymptotiquement une loi du χ^2 à 2 ddl.

Les paramètres de la simulation

- les deux toxiques sont supposés être essayés aux mêmes doses.
- $a_1 = a_2 = 1$
- $b_1 = 0, b_2$ variable de 0 à 2 avec un pas de 0,25
- $N_1 = N_2 = 3$ ou 5 doses
- n nombre d'animaux (essais) par dose étant le même pour toute les doses
- pour chaque valeur de b_2 il a été procédé à 2 000 simulations de l'expérience de comparaison.

Les résultats ont été exploités de la façon suivante :

1. Pour les méthodes classiques :

Pour chaque tirage, nous avons calculé, lorsque la CNS (8) était satisfaite, la statistique :

$$\chi_C^2 = (a_1 - a_2, b_1 - b_2)^t (E(-D^2L))^{-1} (a_1 - a_2, b_1 - b_2)$$

- Si $\chi_C^2 > \chi^2$ ($\alpha = 5 \%$, 2 ddl) on a effectué au tirage un score de 1
- si la CNS (8') n'était pas satisfaite ou si $\chi_C^2 < \chi^2$ ($\alpha = 5 \%$, 2 ddl) le score du tirage a été nul.

Le rapport somme des scores/nombre de tirages donne une évaluation de ce que l'on pourrait appeler la *puissance effective* du test qui est la composition des probabilités des événements (CNS (8) satisfaite) et ($\chi_C^2 > \chi^2$).

Cette puissance effective correspond à une probabilité qui a un sens pratique : c'est la probabilité qu'a, a priori, un expérimentateur de mettre une différence en évidence, et en dernière analyse, la seule qui l'intéresse.

2. Pour le rapport de vraisemblance :

L'absence de censure nous a permis d'évaluer la puissance standard, c'est à dire la probabilité de rejet de H_0 en fonction des valeurs de b_2 . En l'absence de censure la puissance effective se confond évidemment avec la puissance standard.

Résultats

Les courbes des variations en fonction de b_2 des puissances standard et effective sont représentées sur les figures 6 et 7 pour $N = 3$ et $N = 5$ respectivement.

Le R.V. montre une nette supériorité sur la méthode classique pour au moins trois points :

- (i) Le seuil de confiance effectif du test, $P(b_2 = 0)$, reste dans tous les cas voisin de 5 % pour le R.V. alors qu'il subit des variations surprenantes avec la méthode classique, surtout pour $N = 3$ (fig. 6).
- (ii) la monotonie des courbes de puissances.
- (iii) la valeur de cette puissance lorsque b_2 , c'est à dire la différence $b_2 - b_1$, augmente.

Pour les deux derniers points il convient de noter, par comparaison avec les figures 4 et 5, que l'effet de censure ne peut seul expliquer les pertes de puissance de la méthode classique.

Il faut aussi invoquer les surestimations, parfois importantes, qu'entraîne l'estimation de la matrice de covariance par $(E(-D^2L))^{-1}$ dans les cas où $\det(D^2L)$, sans être nul, est néanmoins très faible.

On constate qu'il faut atteindre une expérience avec $N = 5$ doses et $n = 20$ essais par doses pour que les deux méthodes donnent des résultats identiques. Leur équivalence asymptotique étant connue, on peut proposer ces valeurs ($N = 5$, $n = 20$) comme des valeurs pratiquement assimilables à l'infini, sous réserve que les doses soient sensiblement symétriques autour de la DE 50.

Un autre critère, également approximatif, du comportement asymptotique est l'évolution du risque de 1ère espèce : $P(0)$. On constate alors, fig. 6 et 7, que la valeur $P(0) = 0,05$ n'est jamais atteinte par le M.V. lorsque $N = 3$ doses, et ne l'est, si $N = 5$ doses, que pour $n = 20$. Le R.V. par contre y atteint pour $n = 10$.

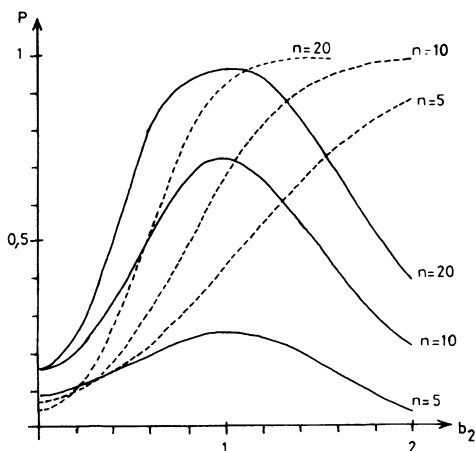


Figure 6. — Puissance et puissance effective.
 $N = 3$ doses
 (——) M.V., (-----) R.V.

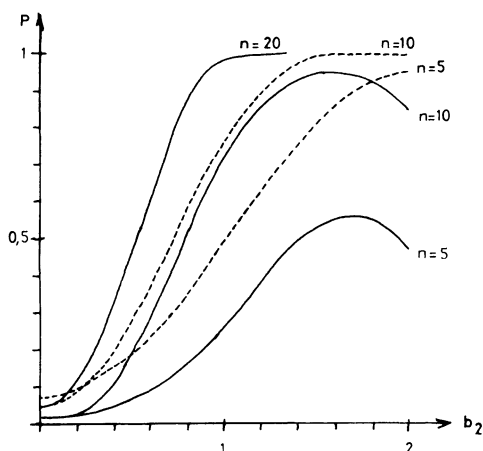


Figure 7. — Puissance et puissance effective.
 $N = 5$ doses
 (——) M.V., (-----) R.V.

4. CONCLUSION

L'obtention d'une condition nécessaire et suffisante d'existence et d'unicité permet de n'entreprendre la résolution itérative du système (3) qu'à bon escient. Mais, cet avantage n'est peut être que de peu d'importance comparé à l'examen plus rationnel des résultats expérimentaux qu'il permet.

Ainsi l'étude de la proportion d'expériences inexploitable nous a appris que, dans les conditions expérimentales usuelles en Biologie : faible nombre de doses et d'essais par dose, l'estimation effective des paramètres est fréquemment impossible. Or notre expérience de consultants nous a montré que, croyant se prémunir de cet accident qu'ils assimilent à une erreur de manipulation, les expérimentateurs ont tendance à développer des protocoles pointilleux à l'excès, ou encore à rejeter purement et simplement des résultats qui ne sont pas vides d'information.

L'utilisation du R.V. permet l'utilisation de cette information, en particulier pour la comparaison de courbes doses/réponses, dans tous les cas envisageables ; contrairement aux méthodes usuelles qui supposent l'obtention préalable d'une estimation des paramètres, qui n'est pas toujours possible.

BIBLIOGRAPHIE

BARTLETT M.S. — "Approximate confidence interval", *Biometrika*, 40, 306-317, 1953.

- CORNFIELD J. et MANTEL N. — “Some new aspects of the application of the Maximum Likelihood to the calculation of the dose-response curve”, *J.Amer. Statist. Ass.*, 45-210, 181-210, 1950.
- FINNEY D.J. — *Probit Analysis*, Cambridge University Press, 1971.
Handbook of Mathematical Functions, M. Abramowitz et I.A. Stegun, National Bureau of Standards, Applied Mathematical Series, 55, 1964.
- KENDALL M.G. et STUART A. — *The Advanced Theory of Statistics*, Griffin & Co, Ltd, London, 1967.
- MORICE E. — “Méthode de l’analyse des observations par “tout ou rien”,” *Revue de Stat. Appli.*, 9-3, 33-46, 1961.