

Feuille de Travaux Dirigés n° 4

Analyse de la covariance

Les exercices 1 et 2 sont tirés du livre *Modèle linéaire : Comparaison de groupes et régression* de B. Prum aux Éditions de l'INSERM

Exercice IV.1. Cancer du sein

On étudie la durée de survie Y de femmes atteintes de cancer du sein soumises à trois traitements, A , B et C . Ces durées figurent dans le tableau suivant dans les colonnes *Survie* ; on a aussi indiqué l'âge X d'apparition d'un cancer.

Traitement A		Traitement B		Traitement C	
Âge	Survie	Âge	Survie	Âge	Survie
32,7	6,5	33,3	8,5	30,3	11,9
37,2	8,8	40,4	5,6	31,7	9,1
37,3	10,0	41,6	9,1	31,9	7,9
39,8	8,7	43,4	7,4	33,9	9,9
42,6	8,4	44,5	4,1	36,2	8,7
44,2	4,1	46,5	5,9	39,9	9,8
45,4	6,1	47,8	7,7	41,4	9,5
47,0	5,6	47,9	6,4	42,6	7,6
47,4	3,7	49,2	5,8	43,3	7,7
47,6	8,0	52,3	6,3	43,6	5,2
49,3	6,4	52,8	5,7	43,6	8,5
50,2	5,2	52,8	3,3	44,1	7,4
50,4	7,4	53,0	2,7	44,5	5,1
51,4	4,0	55,2	4,0	45,9	5,7
51,8	7,0	56,1	3,2	46,5	7,3
52,0	6,8	56,4	4,3	48,8	4,6
53,5	4,6	56,5	3,8	49,0	6,8
53,6	4,7	56,6	1,5	49,2	5,8
55,8	4,7			50,4	8,6
56,4	4,7			50,7	5,1
58,7	4,3			52,7	6,5
59,4	3,8				
63,3	2,1				

1. Récupérer les données dans R en exécutant les instructions suivantes¹.

```
> options(contrasts=c("contr.sum","contr.poly"))
> setwd("C:\\\\...")
> CancerSein <- read.table("CancerSein.CSV",sep=";",dec=".",
+                           quote="\\"",header=T)
```

2. Représenter graphiquement les données à l'aide d'un nuage de points où l'on spécifiera le traitement reçu. On pourra obtenir la représentation ci-dessous. Calculer la durée moyenne de survie dans chaque groupe sans tenir compte de l'âge d'apparition du cancer, tester l'existence d'un effet traitement.

```
> layout(c(1,2))
> plot(Survie~Traitement, data=CancerSein)
> plot(Age~Traitement, data=CancerSein)
> layout(1)
> tapply(CancerSein$Age,CancerSein$Traitement,mean)
```

	A	B	C
	49.00000	49.23889	42.86667

```
> aov1 <- aov(Survie~Traitement,data=CancerSein)
> shapiro.test(residuals(aov1))
```

Shapiro-Wilk normality test

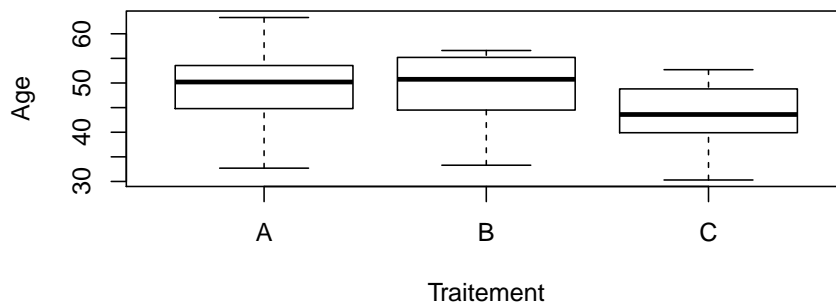
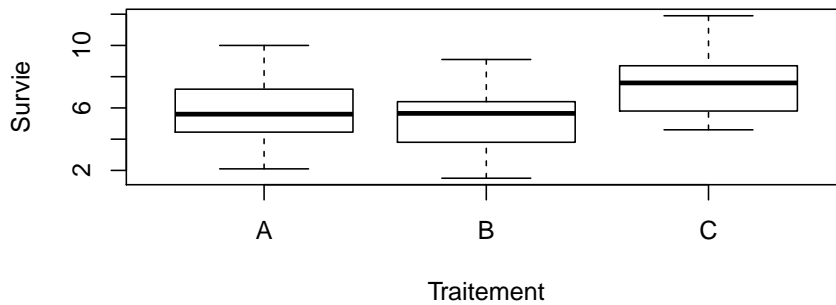
```
data: residuals(aov1)
W = 0.9784, p-value = 0.3434
```

```
> library(car)
> bartlett.test(residuals(aov1),CancerSein$Traitement)
```

Bartlett test of homogeneity of variances

```
data: residuals(aov1) and CancerSein$Traitement
Bartlett's K-squared = 0.12452, df = 2, p-value = 0.9396
```

1. Il faut remplacer "C:\\\\..." par le répertoire dans lequel vous avez enregistré le fichier que vous souhaitez ouvrir.



```
> summary(aov1)
```

```
          Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
Traitement  2  55.13  27.567    6.895 0.00204 **
Residuals 59 235.89   3.998
```

```
---
```

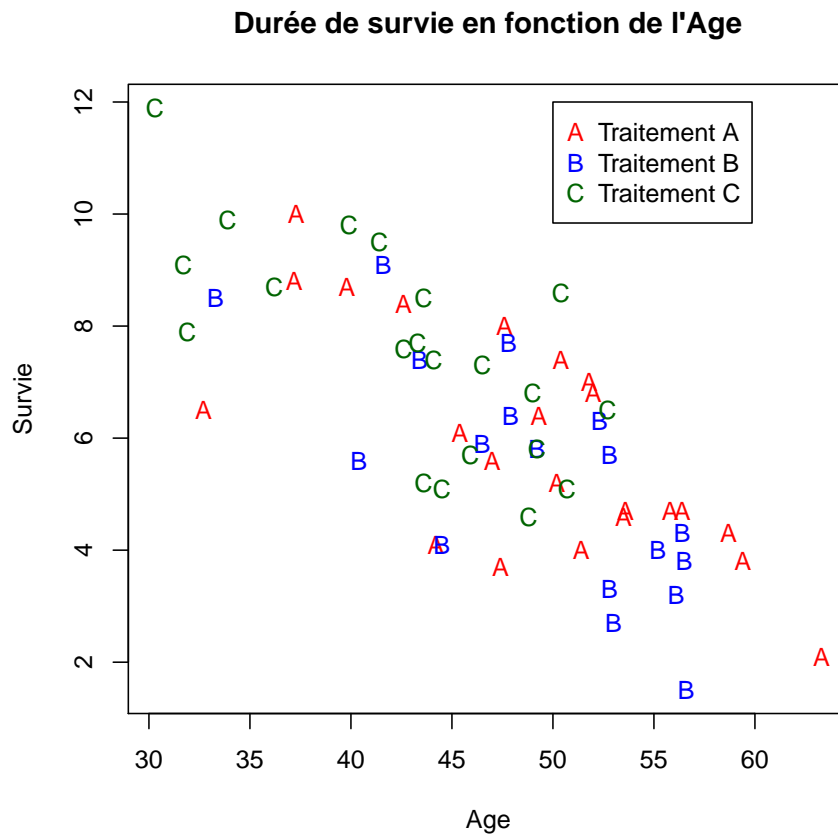
```
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Traitement	2	55.13	27.57	6.89	0.0020
Residuals	59	235.89	4.00		

3. Représenter graphiquement les données à l'aide d'un diagramme de la durée de survie en fonction de l'Age où l'on spécifiera de surcroît le traitement reçu.

```
> plot(Survie~Age, main = "Durée de survie en fonction de l'Age",
+       data=CancerSein, type = "n")
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="A"),
+        col="red", pch="A")
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="B"),
+        col="blue", pch="B")
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="C"),
+        col="darkgreen", pch="C")
```

```
> legend(50, 12, c("Traitement A", "Traitement B", "Traitement C"),
+       pch = "ABC", col = c("red", "blue", "darkgreen"), cex = 1)
```



4. On soupçonne un lien entre l'Age d'apparition et la durée de survie, quels modèles peut-on envisager ? Étudier en particulier les modèles qui comportent les termes suivants :

a. Effet linéaire de l'Age.

```
> (mod1 <- lm(Survie~Age, data=CancerSein))
Call:
lm(formula = Survie ~ Age, data = CancerSein)
```

Coefficients:

```
(Intercept)      Age
  16.6739      -0.2211
```

```
> shapiro.test(residuals(mod1))
Shapiro-Wilk normality test
```

```
data: residuals(mod1)
W = 0.97094, p-value = 0.1482
```

b. Effet linéaire de l'Age et effets principaux des traitements.

```
> (mod2 <- lm(Survie~Age+Traitement, data=CancerSein))
```

```
Call:
lm(formula = Survie ~ Age + Traitement, data = CancerSein)
```

```
Coefficients:
(Intercept)      Age  Traitement1  Traitement2
  15.86782    -0.20450    0.04838    -0.50398
```

```
> shapiro.test(residuals(mod2))
      Shapiro-Wilk normality test
```

```
data: residuals(mod2)
W = 0.97105, p-value = 0.1501
```

- c. Effets linéaires de l'Age différents en fonction des traitements et effets principaux des traitements. Ce modèle permet de savoir si au sein de chacun des groupes le facteur Age est significatif.

```
> (mod3 <- lm(Survie~Traitement+Age:Traitement, data=CancerSein))
```

```
Call:
lm(formula = Survie ~ Traitement + Age:Traitement, data = CancerSein)
```

```
Coefficients:
      (Intercept)      Traitement1      Traitement2  TraitementA:Age
      16.0771      -0.9649      0.8304      -0.1881
TraitementB:Age  TraitementC:Age
      -0.2359      -0.2019
```

```
> shapiro.test(residuals(mod3))
      Shapiro-Wilk normality test
```

```
data: residuals(mod3)
W = 0.96826, p-value = 0.1085
```

- d. Effets linéaires de l'Age commun pour tous les groupes plus un terme correctif pour chacun des groupes et effets principaux des traitements. Ce modèle permet de savoir si l'on peut considérer que l'intensité de la dépendance du temps de survie est associée au traitement ou simplement aux individus indépendamment des traitements qu'ils ont reçus.

```
> (mod4 <- lm(Survie~Age+Traitement+Age:Traitement, data=CancerSein))
```

```
Call:
lm(formula = Survie ~ Age + Traitement + Age:Traitement, data = CancerSein)
```

```
Coefficients:
      (Intercept)      Age      Traitement1      Traitement2
      16.07709      -0.20861      -0.96486      0.83044
Age:Traitement1  Age:Traitement2
      0.02052      -0.02724
```

```
> shapiro.test(residuals(mod4))
```

Shapiro-Wilk normality test

```
data: residuals(mod4)
W = 0.96826, p-value = 0.1085
```

5. Pour déterminer le modèle à utiliser nous utilisons le critère AIC :

```
> step(mod4)
Start: AIC=48.82
Survie ~ Age + Traitement + Age:Traitement

              Df Sum of Sq   RSS   AIC
- Age:Traitement  2     1.0879 113.37 45.419
<none>                                112.28 48.821
```

```
Step: AIC=45.42
Survie ~ Age + Traitement
```

```
              Df Sum of Sq   RSS   AIC
<none>                                113.37 45.419
- Traitement  2     7.986 121.36 45.639
- Age         1    122.520 235.89 88.846
```

```
Call:
lm(formula = Survie ~ Age + Traitement, data = CancerSein)
```

```
Coefficients:
(Intercept)      Age  Traitement1  Traitement2
 15.86782    -0.20450    0.04838   -0.50398
```

Nous retenons donc le modèle du **3.b.**. Nous étudions plus précisément les résultats qui découlent de ce choix.

```
> summary(mod2)
Call:
lm(formula = Survie ~ Age + Traitement, data = CancerSein)
```

```
Residuals:
      Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.77726 -0.82660  0.07026  0.94607  2.58343
```

```
Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) 15.86782    1.22797  12.922 < 2e-16 ***
Age         -0.20450    0.02583  -7.917 8.43e-11 ***
Traitement1  0.04838    0.25051   0.193  0.8475
Traitement2 -0.50398    0.26700  -1.888  0.0641 .
---

```

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

Residual standard error: 1.398 on 58 degrees of freedom
 Multiple R-squared: 0.6104, Adjusted R-squared: 0.5903
 F-statistic: 30.3 on 3 and 58 DF, p-value: 6.504e-12

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	15.8678	1.2280	12.92	0.0000
Age	-0.2045	0.0258	-7.92	0.0000
Traitement1	0.0484	0.2505	0.19	0.8475
Traitement2	-0.5040	0.2670	-1.89	0.0641

```
> anova(mod2)
```

Analysis of Variance Table

Response: Survie

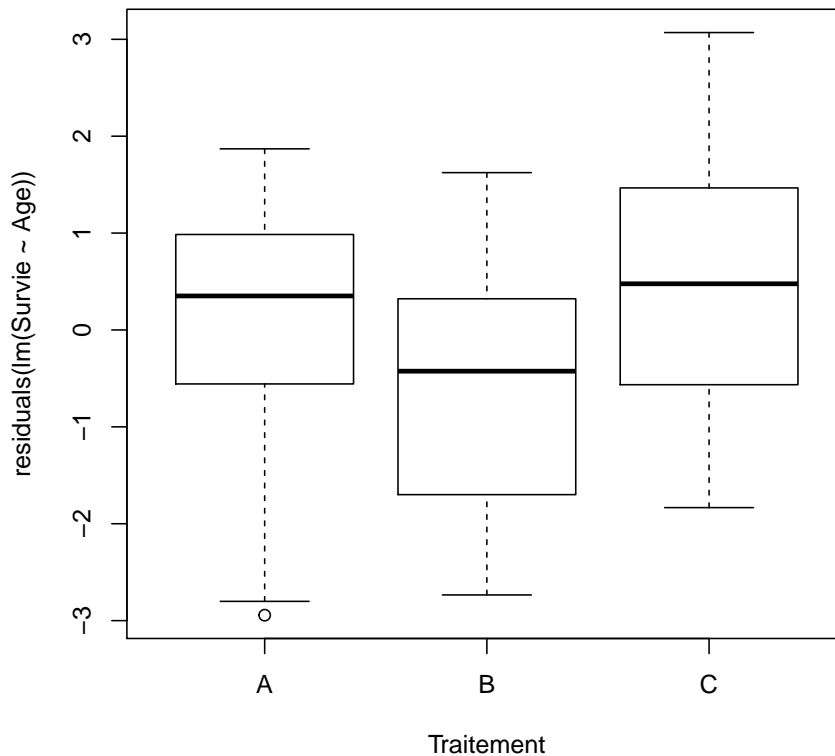
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Age	1	169.667	169.667	86.8010	3.998e-13 ***
Traitement	2	7.986	3.993	2.0429	0.1389
Residuals	58	113.371	1.955		

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

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Age	1	169.67	169.67	86.80	0.0000
Traitement	2	7.99	3.99	2.04	0.1389
Residuals	58	113.37	1.95		

Que dire des résultats obtenus à la question 1., en particulier de la significativité des effets des traitements? On pourra représenter la boîte à moustaches des effets des traitements ajustés pour les variations de l'Age. Quelles sont les différences avec les boîtes à moustaches construites en 1.?

```
> plot(residuals(lm(Survie~Age))~Traitement,data=CancerSein)
```



6. En utilisant le modèle du **3.d.**, déterminer s'il y a une dépendance de l'intensité de l'effet de l'Age par rapport au traitement utilisé? On décidera de la significativité de cette dépendance à un seuil de $\alpha = 5\%$ puis on construira les représentations graphiques ci-dessous à l'aide des valeurs prédites par le modèle du **3.d.** pour chacun des groupes et des observations puis à l'aide des valeurs prédites par le modèle du **3.b.** pour chacun des groupes et des observations. Interpréter ces graphiques à l'aide des résultats du test précédent.

```
> summary(mod4)
```

```
Call:
```

```
lm(formula = Survie ~ Age + Traitement + Age:Traitement, data = CancerSein)
```

```
Residuals:
```

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.6985	-0.8347	0.1017	1.0374	2.5638

```
Coefficients:
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	16.07709	1.27591	12.600	< 2e-16 ***
Age	-0.20861	0.02683	-7.775	1.82e-10 ***
Traitement1	-0.96486	1.70402	-0.566	0.574


```
Traitement2    0.83044    1.95730    0.424    0.673
Age:Traitement1 0.02052    0.03520    0.583    0.562
Age:Traitement2 -0.02724    0.04017   -0.678    0.500
```

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

Residual standard error: 1.416 on 56 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.6142, Adjusted R-squared: 0.5797

F-statistic: 17.83 on 5 and 56 DF, p-value: 1.551e-10

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	16.0771	1.2759	12.60	0.0000
Age	-0.2086	0.0268	-7.77	0.0000
Traitement1	-0.9649	1.7040	-0.57	0.5735
Traitement2	0.8304	1.9573	0.42	0.6730
Age :Traitement1	0.0205	0.0352	0.58	0.5623
Age :Traitement2	-0.0272	0.0402	-0.68	0.5005

```
> anova(mod4)
```

Analysis of Variance Table

Response: Survie

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Age	1	169.667	169.667	84.6199	8.616e-13 ***
Traitement	2	7.986	3.993	1.9916	0.1460
Age:Traitement	2	1.088	0.544	0.2713	0.7634
Residuals	56	112.283	2.005		

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

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Age	1	169.67	169.67	84.62	0.0000
Traitement	2	7.99	3.99	1.99	0.1460
Age :Traitement	2	1.09	0.54	0.27	0.7634
Residuals	56	112.28	2.01		

```
> plot(Survie~Age, main="Durée de survie en fonction de l'Age",
+       data=CancerSein,type="n", sub="Modèle 3.d")
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="A"),
+        col="red", pch="A")
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="B"),
+        col="blue", pch="B")
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="C"),
+        col="darkgreen", pch="C")
> (mod5 <- lm(Survie~Traitement+Age:Traitement-1, data=CancerSein))
```

Call:

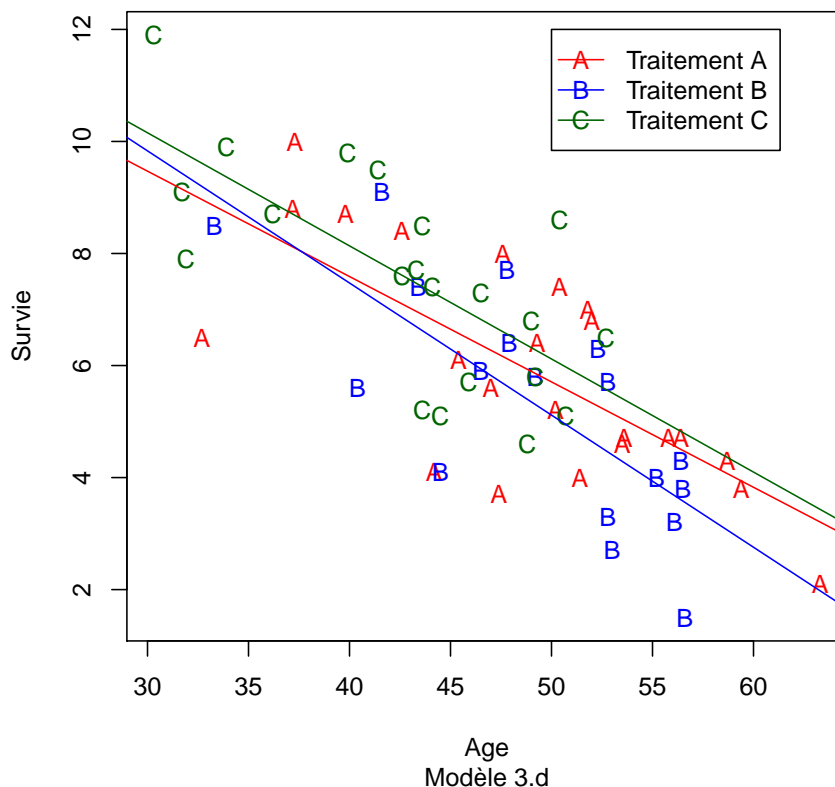
```
lm(formula = Survie ~ Traitement + Age:Traitement - 1, data = CancerSein)
```

Coefficients:

TraitementA	TraitementB	TraitementC	TraitementA:Age
15.1122	16.9075	16.2115	-0.1881
TraitementB:Age	TraitementC:Age		
-0.2359	-0.2019		

```
> coe <- coefficients(mod5)
> abline(coe[1],coe[4],col="red")
> abline(coe[2],coe[5],col="blue")
> abline(coe[3],coe[6],col="darkgreen")
> legend(50, 12, c("Traitement A", "Traitement B", "Traitement C"),
+       pch = "ABC", lty=c(1,1,1),
+       col = c("red", "blue", "darkgreen"), cex = 1)
```

Durée de survie en fonction de l'Age



```
> plot(Survie~Age, main="Durée de survie en fonction de l'Age",
+      data=CancerSein,type="n", sub="Modèle 3.b")
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="A"),
+       col="red", pch="A")
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="B"),
+       col="blue", pch="B")
```

```

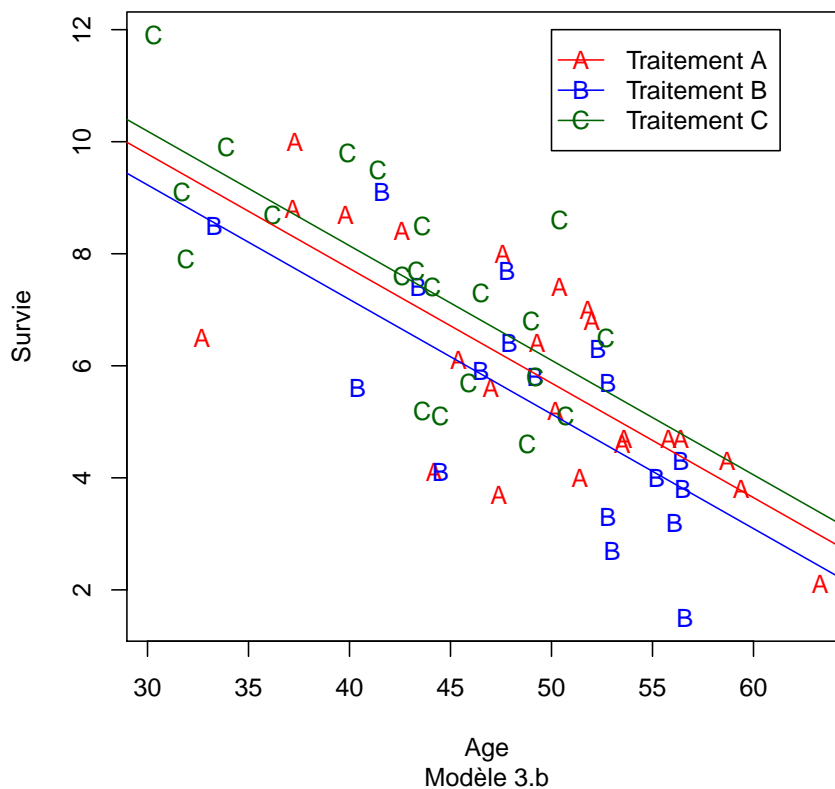
> points(Survie~Age, data=subset(CancerSein,Traitement=="C"),
+        col="darkgreen", pch="C")
> (mod6 <- lm(Survie~Traitement+Age-1, data=CancerSein))
Call:
lm(formula = Survie ~ Traitement + Age - 1, data = CancerSein)

Coefficients:
TraitementA TraitementB TraitementC      Age
  15.9162    15.3638    16.3234   -0.2045

> coe2 <- coefficients(mod6)
> abline(coe2[1],coe2[4],col="red")
> abline(coe2[2],coe2[4],col="blue")
> abline(coe2[3],coe2[4],col="darkgreen")
> legend(50, 12, c("Traitement A", "Traitement B", "Traitement C"),
+        pch = "ABC", lty=c(1,1,1),
+        col = c("red", "blue", "darkgreen"), cex = 1)

```

Durée de survie en fonction de l'Age



.....

Exercice IV.2. Le SIDA du chat

On mesure le taux de leucocytes T4 chez le chat X_2 jours après avoir inoculé à l'animal le virus FeLV, analogue au HIV. On appelle Y le logarithme népérien de ce taux. Le tableau ci-dessous donne les mesures faites sur 17 chats mâles et 15 chats femelles. Le facteur *Sexe* est noté X_1 .

Mâles		Femelles	
Jours	Ln(Taux de T4)	Jours	Ln(Taux de T4)
44	4,66	84	3,45
317	3,08	47	3,89
292	1,28	20	3,79
179	3,17	209	3,79
39	5,59	106	3,81
257	2,88	343	0,61
354	1,60	325	2,04
349	3,48	346	0,41
195	3,39	151	2,67
245	3,47	267	0,89
270	3,20	80	4,39
166	2,90	249	2,56
57	4,83	341	0,28
198	2,96	189	2,43
20	5,17	50	3,85
187	3,44		
270	3,18		

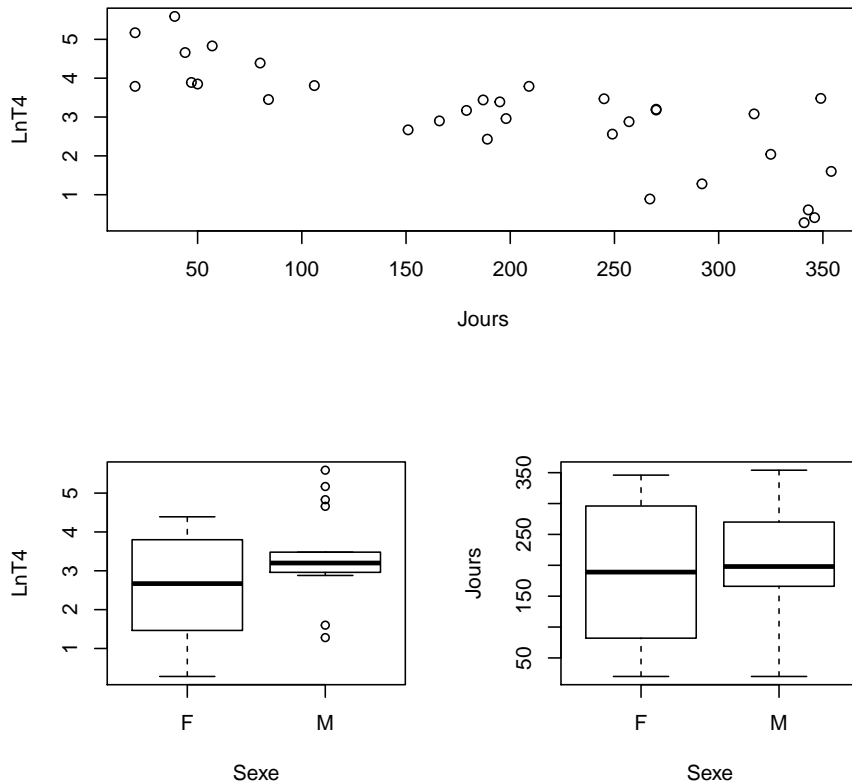
1. Récupérer les données dans R en exécutant les instructions suivantes².

```
> setwd("C:\\\\...")
> options(contrasts=c("contr.sum", "contr.poly"))
> SidaChat <- read.table("SidaChat.CSV", sep=";", dec=".", quote="\"",
+                         header=T)
```

2. Quelle est la nature de chaque facteur ? Étudier les données par rapport à chacun des facteurs.

```
> layout(matrix(c(1, 1, 2, 3), byrow=T, nrow=2))
> plot(LnT4~Jours, data=SidaChat)
> plot(LnT4~Sexe, data=SidaChat)
> plot(Jours~Sexe, data=SidaChat)
> layout(1)
```

² Il faut remplacer "C:\\\\..." par le répertoire dans lequel vous avez enregistré le fichier que vous souhaitez ouvrir.



2. On s'intéresse désormais à des modèles utilisant les deux facteurs simultanément. On peut envisager chacun des cas suivants :

a. On considère une droite dont la pente ne dépend pas du sexe du chat mais dont l'ordonnée à l'origine dépend du sexe du chat.

$$\alpha. Y_{i,j} = \alpha_i + \beta_1 X_{2,i,j} + \epsilon_{i,j}$$

b. On considère deux droites dont les pentes dépendent du sexe du chat mais dont l'ordonnée à l'origine ne dépend pas du sexe du chat.

$$\beta. Y_{i,j} = \beta_0 + \beta_{2,i} X_{2,i,j} + \epsilon_{i,j}$$

c. On considère deux droites de régression, l'une pour les chats mâles, l'autre pour les chats femelles.

$$\gamma. Y_{i,j} = \alpha_i + \beta_{2,i} X_{2,i,j} + \epsilon_{i,j}$$

d. On considère deux droites dont les pentes ne dépendent pas du sexe du chat mais dont l'ordonnée à l'origine dépend du sexe du chat comme un écart à une valeur moyenne commune aux deux sexes.

$$\delta. Y_{i,j} = \beta_0 + \alpha_i + \beta_1 X_{2,i,j} + \epsilon_{i,j}$$

e. On considère deux droites dont les pentes dépendent du sexe du chat comme un écart par rapport à une valeur de la pente que l'on prendrait comme commune aux deux sexes et dont l'ordonnée à l'origine dépend du sexe du chat comme un écart à une valeur moyenne commune aux deux sexes.

$$\epsilon. Y_{i,j} = \beta_0 + \alpha_i + \beta_1 X_{2,i,j} + \beta_{2,i} X_{2,i,j} + \epsilon_{i,j}$$

- f. On considère deux droites dont les pentes dépendent du sexe du chat comme un écart par rapport à une valeur de la pente que l'on prendrait comme commune aux deux sexes et dont l'ordonnée à l'origine ne dépend pas du sexe du chat.

$$\phi. Y_{i,j} = \beta_0 + \beta_1 X_{2,i,j} + \beta_{2,i} X_{2,i,j} + \epsilon_{i,j}$$

Pour alléger les notations on a noté de manière identique les paramètres dans chacun des modèles, leur valeur réelle dépendant en fait du modèle $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \phi$ considérés ?

Chacune des équations ci-dessus est valable pour $1 \leq i \leq 2$, $1 \leq j \leq n_i$ avec $n_1 = 17$ et $n_2 = 15$.

Associer à chacune des formes mathématiques des modèles ci-dessous son interprétation graphique parmi celles qui figurent dans la liste ci-dessous. Puis reproduire ces graphiques avec R. Vous pourrez compléter les instructions suivantes :

```
> plot(LnT4~Jours, main="LnT4 en fonction du nombre de jours",
+      data=SidaChat, type="n")
> text(SidaChat$Jours, SidaChat$LnT4 ,
+      ifelse(SidaChat$Sexe=="F", "\\VE", ""), col="blue",
+      vfont=c("serif", "plain"), cex=1.25)
> text(SidaChat$Jours, SidaChat$LnT4 ,
+      ifelse(SidaChat$Sexe=="M", "\\MA", ""), col="red",
+      vfont=c("serif", "plain"), cex=1.25)
> legend(250, 5, c("Femelle", "Male"), pch = "", lty=c(1,1),
+      col = c("blue", "red"), cex = 1)
```

Call:

```
lm(formula = LnT4 ~ Sexe + Jours - 1, data = SidaChat)
```

Coefficients:

SexeF	SexeM	Jours
4.398791	5.382846	-0.009662

Call:

```
lm(formula = LnT4 ~ Jours:Sexe, data = SidaChat)
```

Coefficients:

(Intercept)	Jours:SexeF	Jours:SexeM
4.85795	-0.01173	-0.00738

Call:

```
lm(formula = LnT4 ~ Sexe + Jours:Sexe - 1, data = SidaChat)
```

Coefficients:

SexeF	SexeM	SexeF:Jours	SexeM:Jours
4.597225	5.155408	-0.010723	-0.008538

Call:

```
lm(formula = LnT4 ~ Sexe + Jours, data = SidaChat)
```

Coefficients:

(Intercept)	Sexe1	Jours
4.890818	-0.492028	-0.009662

Call:

```
lm(formula = LnT4 ~ Sexe + Jours + Jours:Sexe, data = SidaChat)
```

Coefficients:

(Intercept)	Sexe1	Jours	Sexe1:Jours
4.876317	-0.279091	-0.009630	-0.001092

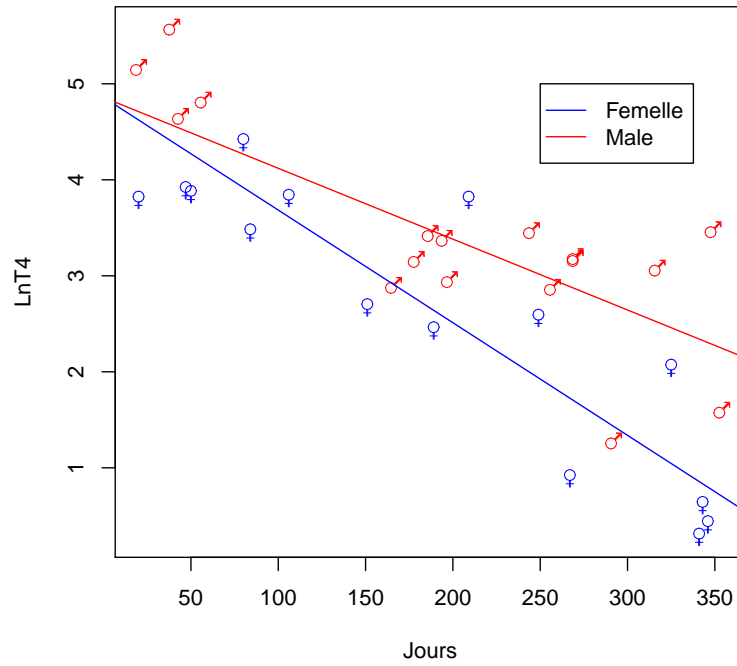
Call:

```
lm(formula = LnT4 ~ Jours + Jours:Sexe, data = SidaChat)
```

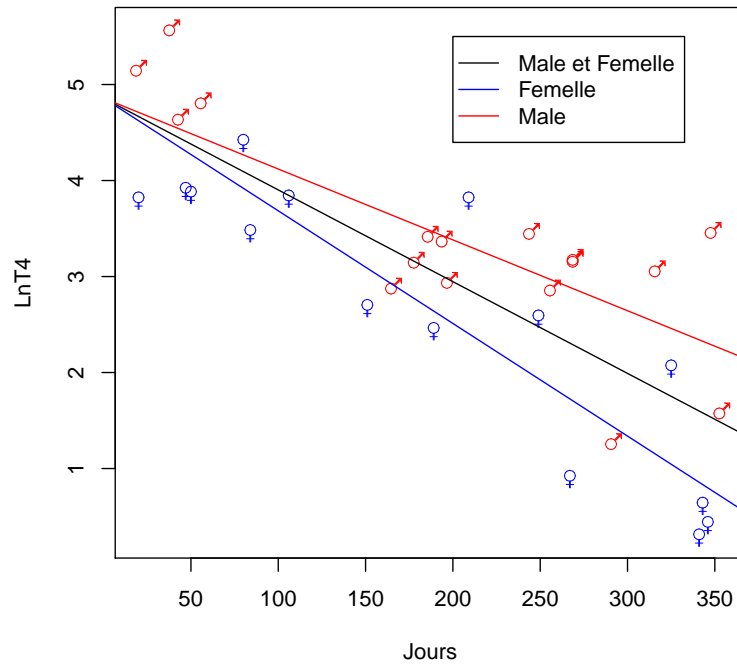
Coefficients:

(Intercept)	Jours	Jours:Sexe1
4.857946	-0.009556	-0.002176

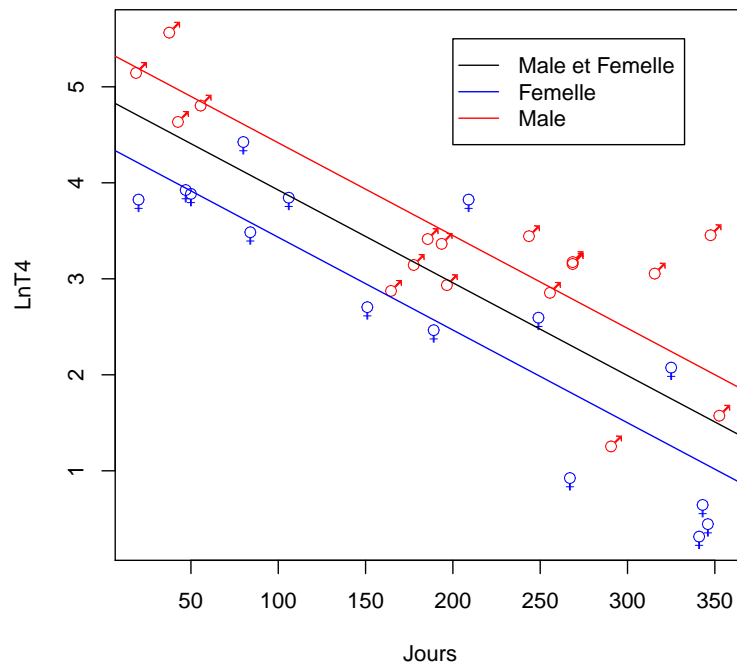
LnT4 en fonction du nombre de jours



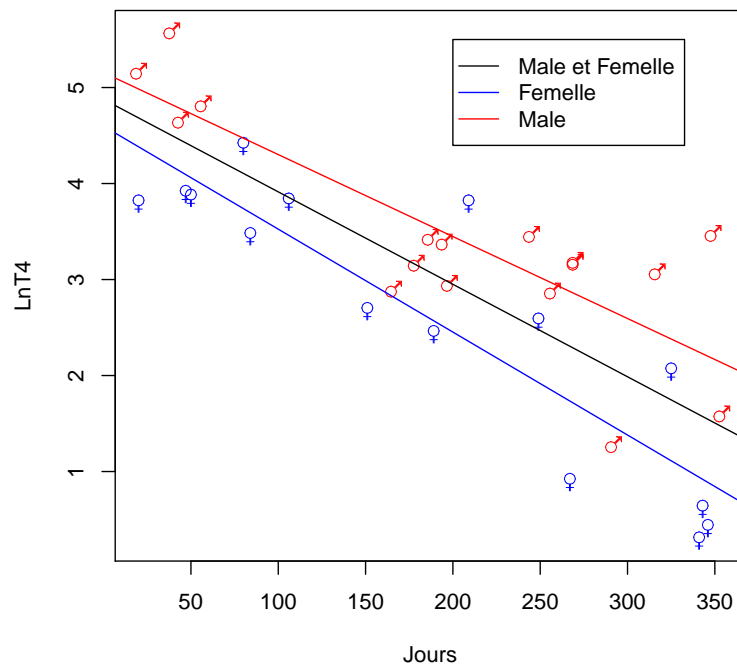
LnT4 en fonction du nombre de jours

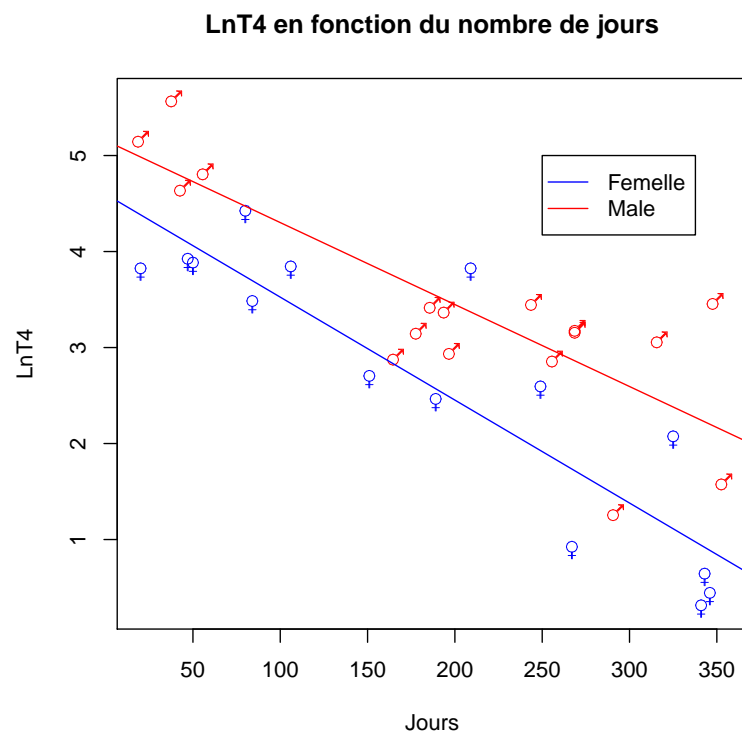
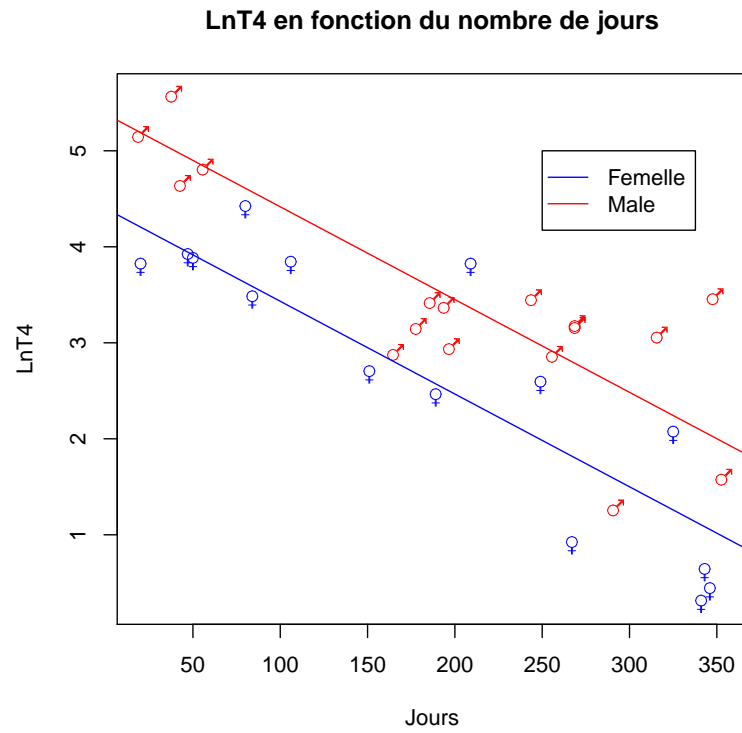


LnT4 en fonction du nombre de jours



LnT4 en fonction du nombre de jours





On fait les hypothèses classiques sur les erreurs : elles sont indépendantes et de même loi. Leur loi commune étant une loi normale centrée de variance σ^2 , la valeur de σ^2 dépendant elle aussi du modèle $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \phi$ considéré.

On pensera donc à bien vérifier que les conditions d'utilisation de chacun des modèles sont bien vérifiées.

3. Déterminer quels sont les modèles pertinents qui comportent le moins de termes superflus pour procéder à l'étude du SIDA du chat.
4. On constate que le modèle ϵ est un des modèles à retenir. L'évolution du SIDA du chat est-il lié au sexe du chat ? Interpréter ce résultat à l'aide de la représentation graphique associée à ce modèle.
5. Le modèle δ peut être considéré comme un sous-modèle du modèle ϵ . En utilisant la commande `anova`, déterminer si l'on peut faire l'hypothèse que les droites peuvent avoir une ordonnée à l'origine commune. Interpréter cette hypothèse, puis obtenir la représentation graphique suivante. Nous choisissons donc finalement le modèle δ . Confirmer ce choix à l'aide de la fonction `step`. L'évolution du SIDA du chat est-il lié au sexe du chat ?

.....