Une introduction au problème des tests multiples

E. Roquain[1]

[1] Laboratory LPMA - Université Paris 6

Workshop Atlas, 10 September 2009

Plan

Plan

Etudes cliniques [Paterson et al. (1993)]

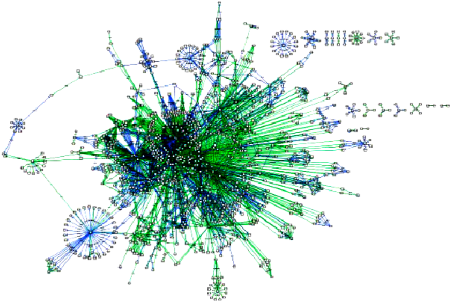
173 patients cancer du sein: test d'un traitement (clodronate)

18 caractéristiques	p-values (traitement VS placebo)
survival	> 0.05
side effects	> 0.05
...	> 0.05
hypercalcemic episodes	$< .01$
term. hypercalcemic episodes	$< .05$
incidence vertebral fractures	$< .025$
rate vertebral deformity	$< .001$

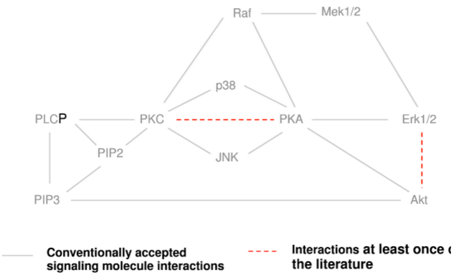
Caractéristiques cliniques influencées par le traitement ?

Réseaux d'interaction

E. coli

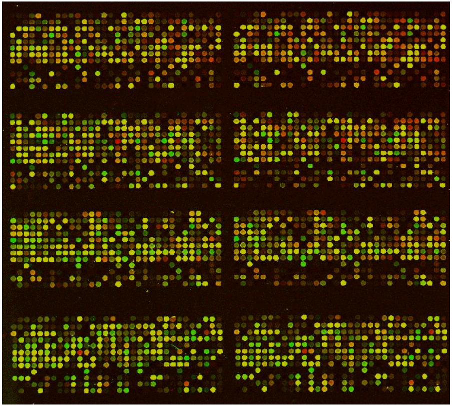


Homo sapiens [Sachs et al. (2005)]



Relations entre les gènes / relations entre les protéines ?

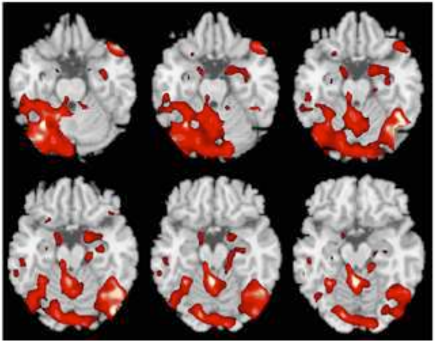
Données de puces à ADN



- quels gènes ont un niveau d'expression significativement élevé ou différencié?
- dizaines de milliers de gènes

Données d'imagerie fonctionnelle

- quelles régions du cerveau sont-elles significativement actives?
- tout point du cerveau (pixel) peut être examiné



Analyse des motifs d'un génome

Séquence ADN $\Rightarrow$ motifs fonctionnels ?

AGGTTGCTATATCGCATTTCATCTATAAAAGCTCCAGAACAACGACTAGCTGGACCAATCGGTCCGATTATAGAGGACAAGTTCCTACAAGAAAGAGAG-GGTCATCCACCCGCTTATTTTATAGCTGGAATTCCTCTCCGGCTATAACTATATAGTGTAAGGATGTAGC...

Idée : motifs avec une fréquence particulièrement grande ?

Par ex motifs de taille 8 chez E.coli ($4^8 = 65536$) :

motifs	$N^{obs}(\mathbf{w})$	$\mathbf{E}N(\mathbf{w})$	Rang p-value
...	...	...	...
taggccgg	94	31.286	10
gcatccgg	311	168.855	9
tgtaggcc	121	46.338	8
gctggtgg	499	306.998	7
caggccta	115	38.693	6
aggcctac	95	28.575	5
cggatgcg	294	144.206	4
ggataagg	173	67.054	3
cgcatccg	311	154.729	2
cggataag	214	90.266	1

Où s'arrêter dans la liste de motifs ?

Analyse des motifs d'un génome

Séquence ADN $\Rightarrow$ motifs fonctionnels ?

AGGTTGCTATATCGCATTTCATCTATAAAAGCTCCAGAACAACGACTAGCTGGACCAATCGGTCCGATTATAGAGGACAAGTTCCTACAAGAAAGAGAG-

GGTCATCCACCCGCTTATTTTATAGCTGGAATTCCTCTCCGGCTATAACTATATAGTGTAAGGATGTAGC...

Idée : motifs avec une fréquence particulièrement grande ?

Par ex motifs de taille 8 chez E.coli ($4^8 = 65536$) :

motifs	$N^{obs}(\mathbf{w})$	$\mathbf{E}N(\mathbf{w})$	Rang p-value
...	...	...	...
taggccgg	94	31.286	10
gcatccgg	311	168.855	9
tgtaggcc	121	46.338	8
gctggtgg	499	306.998	7
caggccta	115	38.693	6
aggcctac	95	28.575	5
cggatgcg	294	144.206	4
ggataagg	173	67.054	3
cgcatccg	311	154.729	2
cggataag	214	90.266	1

Où s'arrêter dans la liste de motifs ?

Analyse des motifs d'un génome

Séquence ADN $\Rightarrow$ motifs fonctionnels ?

AGGTTGCTATATCGCATTTCATCTATAAAAGCTCCAGAACAACGACTAGCTGGACCAATCGGTCCGATTATAGAGGACAAGTTCCTACAAGAAAGAGAG-

GGTCATCCACCCGCTTATTTTATAGCTGGAATTCCTCTCCGGCTATAACTATATAGTGTAAGGATGTAGC...

Idée : motifs avec une fréquence particulièrement grande ?

Par ex motifs de taille 8 chez E.coli ($4^8 = 65536$) :

motifs	$N^{obs}(\mathbf{w})$	$\mathbf{E}N(\mathbf{w})$	Rang *p*-value
...	...	...	...
taggccgg	94	31.286	10
gcatccgg	311	168.855	9
tgtaggcc	121	46.338	8
gctggtgg	499	306.998	7
caggccta	115	38.693	6
aggcctac	95	28.575	5
cggatgcg	294	144.206	4
ggataagg	173	67.054	3
cgcatccg	311	154.729	2
cggataag	214	90.266	1

Où s'arrêter dans la liste de motifs ?

Plan

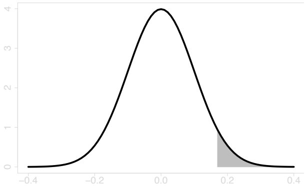
Test simple

Soit $X = (X_1, ..., X_n)$ i.i.d. avec $X_i \sim \mathcal{N}(\mu, 1)$.
Test H_0 : "$\mu = 0$" (pas de signal) contre H_1 : "$\mu > 0$" (signal) ?
Rejet de H_0 si $T(X) = \overline{X}_n = n^{-1} \sum_{i=1}^n X_i > c$.

- Erreur de type I = $\mathbf{P}_{H_0}(T(X) > c)$ (faux positif)
- Puissance = $\mathbf{P}_{H_1}(T(X) > c)$ (vrai positif)

Neyman-Pearson

1. Erreur de type I $\leq \alpha$
2. Maximisation puissance



Ici : c = quantile d'ordre $1 - \alpha$ d'une $\mathcal{N}(0, n^{-1})$ (loi de $T(X)$ sous H_0).

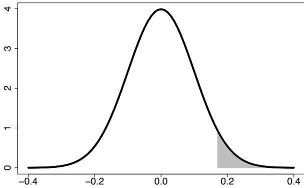
Test simple

Soit $X = (X_1, ..., X_n)$ i.i.d. avec $X_i \sim \mathcal{N}(\mu, 1)$.
Test H_0 : "$\mu = 0$" (pas de signal) contre H_1 : "$\mu > 0$" (signal) ?
Rejet de H_0 si $T(X) = \overline{X}_n = n^{-1} \sum_{i=1}^n X_i > c$.

- Erreur de type I = $\mathbf{P}_{H_0}(T(X) > c)$ (faux positif)
- Puissance = $\mathbf{P}_{H_1}(T(X) > c)$ (vrai positif)

Neyman-Pearson

1. Erreur de type I $\leq \alpha$
2. Maximisation puissance



Ici : c = quantile d'ordre $1 - \alpha$ d'une $\mathcal{N}(0, n^{-1})$ (loi de $T(X)$ sous H_0).

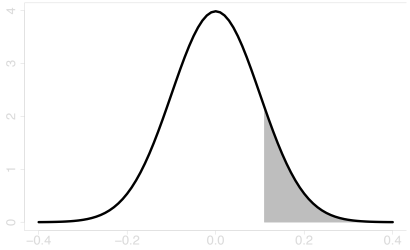
p-value

p-value $p(X)$: une normalisation particulière de $T(X)$ telle que :

- Sous H_0, $p(X) \sim U(0,1)$
- Sous H_1, $p(X)$ plutôt "proche" de 0

Alors : rejet si $p(X) \leq \alpha$ donne erreur de type I $\leq \alpha$

Constrution de $p(X)$: à partir de $T(X)$ et loi de $T(X)$ sous H_0 :



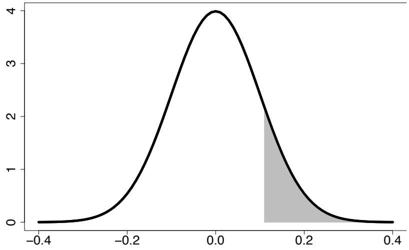
p-value

p-value $p(X)$: une normalisation particulière de $T(X)$ telle que :

- Sous H_0, $p(X) \sim U(0, 1)$
- Sous H_1, $p(X)$ plutôt "proche" de 0

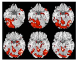
Alors : rejet si $p(X) \leq \alpha$ donne erreur de type I $\leq \alpha$

Constrution de $p(X)$: à partir de $T(X)$ et loi de $T(X)$ sous H_0 :



Hypothèses nulles et données

$H_{1,0}, \dots, H_{m,0}$ hypothèses nulles à tester à partir de données $\mathbf{X} = (\mathbf{X}^1, \cdots, \mathbf{X}^n)$.
$\mathbf{X}^i \in \mathbb{R}^m$, $\mathbf{X}^i \sim \mathcal{N}(\mu, \Sigma)$ et pour tout k, test de $H_{k,0}$: "$\mu_k = 0$"

Par exemple, $\mathbf{X}^i$ =  $H_{k,0}$: = "pas de signal dans la région k"

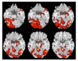
Le cadre :

- n expériences ;
- m candidats ;
- Grande dimension $m \gg n$;
- Dépendances potentiellement complexes entre les candidats (Σ)

Notation : $H_{k,0} = H_k$.

Hypothèses nulles et données

$H_{1,0}, ..., H_{m,0}$ hypothèses nulles à tester à partir de données $\mathbf{X} = (\mathbf{X}^1, \cdots, \mathbf{X}^n)$.
$\mathbf{X}^i \in \mathbb{R}^m$, $\mathbf{X}^i \sim \mathcal{N}(\mu, \Sigma)$ et pour tout k, test de $H_{k,0}$: "$\mu_k = 0$"

Par exemple, $\mathbf{X}^i$ =  $H_{k,0}$: = "pas de signal dans la région k"

Le cadre :

- n expériences ;
- m candidats ;
- Grande dimension $m \gg n$;
- Dépendances potentiellement complexes entre les candidats (Σ)

Notation : $H_{k,0} = H_k$.

Distinguer le vrai du faux

Selon la loi de $\mathbf{X}$, deux types d'hypothèses nulles :

- hypothèses vraies (pas de signal)
  $\mathcal{H}_0 = \{k \in \{1, ..., m\}$, tel que H_k vérifiée $\}$
- hypothèses fausses (signal)

Proportion d'hypothèses vraies $\pi_0 = |\mathcal{H}_0|/m$:
mesure l'importance du "bruit de fond" ($\neq$ signal).

Procédure de tests multiples :

- Pour chaque $k \in \{1, ..., m\}$, $\mathbf{X} \to$ rejeter H_k ou non
- Formellement : fonction R (mesurable)

$$\text{Observation } \mathbf{X} \to \text{Hypothèses rejetées } R(\mathbf{X}) \subset \{1, ..., m\}$$

De sorte que

$$\begin{aligned} k \in R(\mathbf{X}) &\Longleftrightarrow H_k \text{ rejetée par } R(\mathbf{X}) \\ &\Longleftrightarrow R(\mathbf{X}) \text{ déclare le } k\text{-ième candidat significatif.} \end{aligned}$$

Distinguer le vrai du faux

Selon la loi de $\mathbf{X}$, deux types d'hypothèses nulles :

- hypothèses vraies (pas de signal)
  $\mathcal{H}_0 = \{k \in \{1, ..., m\}$, tel que H_k vérifiée $\}$
- hypothèses fausses (signal)

Proportion d'hypothèses vraies $\pi_0 = |\mathcal{H}_0|/m$:
mesure l'importance du "bruit de fond" ($\neq$ signal).

Procédure de tests multiples :

- Pour chaque $k \in \{1, ..., m\}$, $\mathbf{X} \to$ rejeter H_k ou non
- Formellement : fonction R (mesurable)

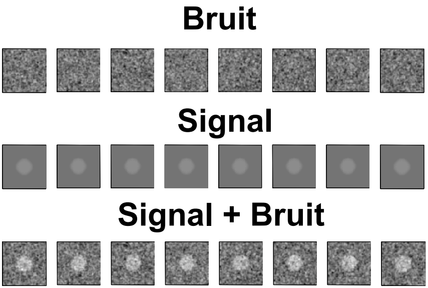
$$\text{Observation } \mathbf{X} \to \text{Hypothèses rejetées } R(\mathbf{X}) \subset \{1, ..., m\}$$

De sorte que

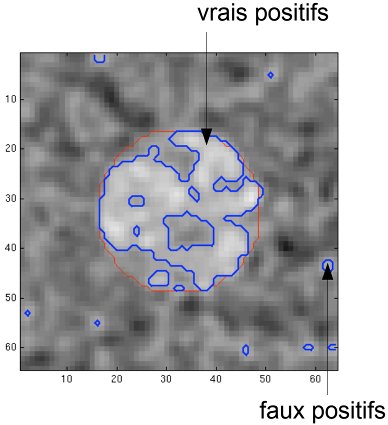
$$\begin{aligned} k \in R(\mathbf{X}) &\iff H_k \text{ rejetée par } R(\mathbf{X}) \\ &\iff R(\mathbf{X}) \text{ déclare le } k\text{-ième candidat significatif.} \end{aligned}$$

Illustration [Linnemann]

Données **X** :



Procédure R :



Critères de qualité pour R

- Probabilité que R fasse au moins un faux positif

$$\mathrm{FWER}(R) = \mathbb{P}\left[\exists k : k \in R \text{ et } H_k \text{ vraie}\right]$$

Pourquoi être pénalisé avec une étude plus informative ?

- Taux moyen de faux positifs [Benjamini and Hochberg (1995)]

$$\mathrm{FDR}(R) = \mathbb{E}\left[\frac{|\{k : k \in R \text{ et } H_k \text{ vraie }\}|}{|R| \vee 1}\right]$$

Propriété : invariance par changement d'échelle

- si 20 positifs, 1 faux positif (en moyenne)
- si 1000 positifs, 50 faux positifs (en moyenne)

Critères de qualité pour R

- Probabilité que R fasse au moins un faux positif

$$\mathrm{FWER}(R) = \mathbb{P}\left[\exists k : k \in R \text{ et } H_k \text{ vraie}\right]$$

  Pourquoi être pénalisé avec une étude plus informative ?

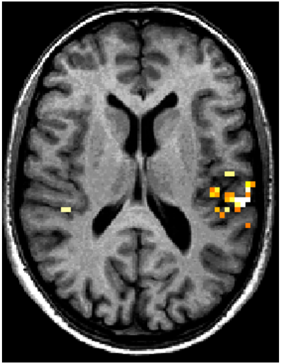
- Taux moyen de faux positifs [Benjamini and Hochberg (1995)]

$$\mathrm{FDR}(R) = \mathbb{E}\left[\frac{|\{k : k \in R \text{ et } H_k \text{ vraie }\}|}{|R| \vee 1}\right]$$

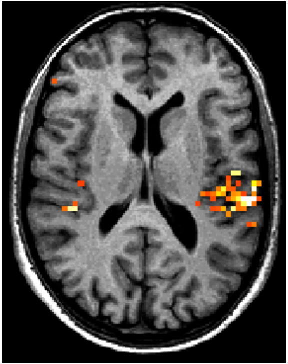
  Propriété : invariance par changement d'échelle
  - si 20 positifs, 1 faux positif (en moyenne)
  - si 1000 positifs, 50 faux positifs (en moyenne)

FWER VS FDR

[Linnemann]



FWER ≤ 0.05



FDR ≤ 0.05

Choix du critère ?

Construction d'une procédure

- Pour chaque k, test individuel de l'hypothèse H_k, avec une p-value p_k
- Procédures de tests multiples R fonctions de $\mathbf{p} = (p_k, 1 \leq k \leq m)$:

$$\text{Données } \mathbf{X} \rightarrow p\text{-values } \mathbf{p} \rightarrow R(\mathbf{p}) \subset \{1, ..., m\}$$

- Rejet des p-values plus petites qu'un seuil,

$$R(\mathbf{p}) = \left\{ k \in \{1, ..., m\} : p_k \leq \widehat{t} \right\}.$$

- Seuil $\widehat{t}$ à choisir pour contrôler FWER ou FDR ou autre au niveau α.

Plan

Modèle

Le jeu

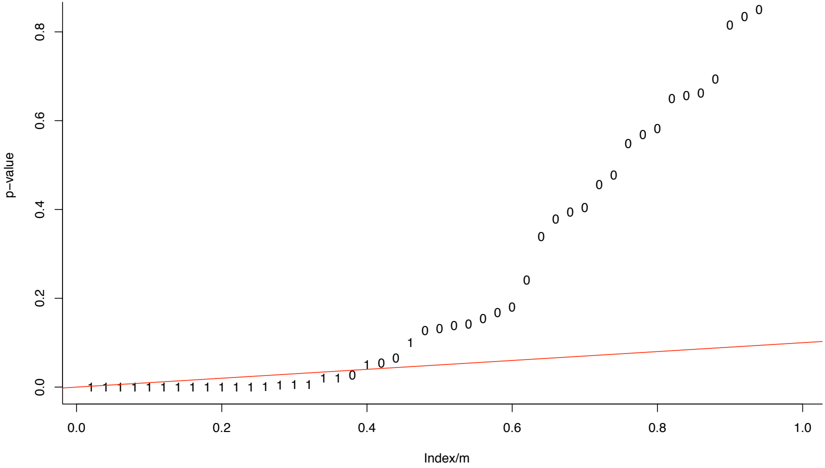
- On observe $\mathbf{p} = (p_1, ..., p_m) \in [0,1]^m$ de loi notée P
- On sait pour $k \in \mathcal{H}_0$ on a $p_k \sim U(0,1)$
- L'ensemble $\mathcal{H}_0 \subset \{1, ..., m\}$ est inconnu !
- On veut $R \subset \{1, ..., m\}$ avec $\forall P$, $\mathrm{FWER}(R) \leq \alpha$ ou $\mathrm{FDR}(R) \leq \alpha$.

Paramètre P

- $\mathcal{H}_0$ ensemble variables uniformes
  (π_0 proportion de variables uniformes)
- F_k loi de p_k pour $k \in \mathcal{H}_1$
- dépendances entre les p_k

$\Rightarrow$ Plusieurs façon de jouer (et de tricher !)

Le jeu en image



Choix du seuil ? de la fonction seuil ?

Contrôle du FWER

Pour un seuillage $R = \{k : p_k \leq t\}$:

$$\begin{aligned} \text{FWER}(R) &= \mathbb{P}\left[\exists k : k \in R \text{ et } H_k \text{ vraie}\right] \\ &= \mathbb{P}\left[\exists k : p_k \leq t \text{ et } H_k \text{ vraie}\right] \\ &= \mathbb{P}\left[\inf_{k : H_k \, vraie} \{p_k\} \leq t\right]. \end{aligned}$$

- Majoration la plus simple : $\text{FWER}(R) \leq \sum_{k:H_k \, vraie} \mathbb{P}[p_k \leq t] \leq \pi_0 m t$.
- Procédure de Bonferroni $t = \alpha/m$:

$$R = \{k : p_k \leq \alpha/m\} .$$

- Contrôle le FWER au niveau $\pi_0 \alpha$
- Vrai quelques soient π_0, F_k et dépendances !

Contrôle du FWER

Pour un seuillage $R = \{k : p_k \leq t\}$:

$$\begin{aligned} \text{FWER}(R) &= \mathbb{P}\left[\exists k : k \in R \text{ et } H_k \text{ vraie}\right] \\ &= \mathbb{P}\left[\exists k : p_k \leq t \text{ et } H_k \text{ vraie}\right] \\ &= \mathbb{P}\left[\inf_{k : H_k \, vraie} \{p_k\} \leq t\right]. \end{aligned}$$

- Majoration la plus simple : $\text{FWER}(R) \leq \sum_{k : H_k \, vraie} \mathbb{P}\left[p_k \leq t\right] \leq \pi_0 m t$.
- Procédure de Bonferroni $t = \alpha/m$:

$$R = \{k : p_k \leq \alpha/m\} .$$

- Contrôle le FWER au niveau $\pi_0\alpha$
- Vrai quelques soient π_0, F_k et dépendances !

Contrôle adaptatif du FWER

Seuil α/m "brut" : pire cas pour les para π_0, F_k et dépendances

Plus puissant : "deviner" l'un de ces para dans le seuil

- **Proc. adaptatives à π_0 :**
  Bonferroni contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  $\rightarrow$ procédures step-down [Holm 1979], $\widehat{\pi}_0$ [Finner et Gontscharuk 2009]
- **Proc. adaptatives aux F_k :**
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de Bonferroni pondérée : si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$,

  $$R = \{k : p_k \leq \alpha\pi_k/m\} .$$

  [Wasserman et Roeder 2006] donnent $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances :**
  Si toutes les p-values sont égales il faut prendre $t = \alpha$!
  $\rightarrow$ techniques de rééchantillonnage et de permutations pour apprendre la loi de $\inf_{k:H_k \text{vraie}}\{p_k\}$ [Westfall et Young 1993], [Romano et Wolf 2005]

Dans chaque cas : contrôle du FWER à montrer !

Contrôle adaptatif du FWER

Seuil α/m "brut" : pire cas pour les para π_0, F_k et dépendances

Plus puissant : "deviner" l'un de ces para dans le seuil

- **Proc. adaptatives à π_0 :**
  Bonferroni contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  $\rightarrow$ procédures step-down [Holm 1979], $\widehat{\pi}_0$ [Finner et Gontscharuk 2009]
- **Proc. adaptatives aux F_k :**
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de Bonferroni pondérée : si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$,

$$R = \{k : p_k \leq \alpha\pi_k/m\} .$$

  [Wasserman et Roeder 2006] donnent $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances :**
  Si toutes les p-values sont égales il faut prendre $t = \alpha$!
  $\rightarrow$ techniques de rééchantillonnage et de permutations pour apprendre la loi de $\inf_{k:H_k \text{vraie}}\{p_k\}$ [Westfall et Young 1993], [Romano et Wolf 2005]

Dans chaque cas : contrôle du FWER à montrer !

Contrôle adaptatif du FWER

Seuil α/m "brut" : pire cas pour les para π_0, F_k et dépendances

Plus puissant : "deviner" l'un de ces para dans le seuil

- **Proc. adaptatives à π_0 :**
  Bonferroni contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  $\rightarrow$ procédures step-down [Holm 1979], $\widehat{\pi}_0$ [Finner et Gontscharuk 2009]
- **Proc. adaptatives aux F_k :**
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de Bonferroni pondérée : si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$,

  $$R = \{k : p_k \leq \alpha\pi_k/m\} .$$

  [Wasserman et Roeder 2006] donnent $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances :**
  Si toutes les p-values sont égales il faut prendre $t = \alpha$!
  $\rightarrow$ techniques de rééchantillonnage et de permutations pour apprendre la loi de $\inf_{k:H_k \text{vraie}}\{p_k\}$ [Westfall et Young 1993], [Romano et Wolf 2005]

Dans chaque cas : contrôle du FWER à montrer !

Contrôle adaptatif du FWER

Seuil α/m "brut" : pire cas pour les para π_0, F_k et dépendances

Plus puissant : "deviner" l'un de ces para dans le seuil

- **Proc. adaptatives à π_0** :
  Bonferroni contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  $\rightarrow$ procédures step-down [Holm 1979], $\widehat{\pi}_0$ [Finner et Gontscharuk 2009]
- **Proc. adaptatives aux F_k** :
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de Bonferroni pondérée : si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$,

  $$R = \{k : p_k \leq \alpha\pi_k/m\} \ .$$

  [Wasserman et Roeder 2006] donnent $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances** :
  Si toutes les p-values sont égales il faut prendre $t = \alpha$!
  $\rightarrow$ techniques de rééchantillonnage et de permutations pour apprendre la loi de $\inf_{k:H_k vraie}\{p_k\}$ [Westfall et Young 1993], [Romano et Wolf 2005]

Dans chaque cas : contrôle du FWER à montrer !

Contrôle adaptatif du FWER

Seuil α/m "brut" : pire cas pour les para π_0, F_k et dépendances

Plus puissant : "deviner" l'un de ces para dans le seuil

- **Proc. adaptatives à π_0** :
  Bonferroni contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  $\rightarrow$ procédures step-down [Holm 1979], $\widehat{\pi}_0$ [Finner et Gontscharuk 2009]
- **Proc. adaptatives aux F_k** :
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de Bonferroni pondérée : si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$,

$$R = \{k : p_k \leq \alpha\pi_k/m\} .$$

  [Wasserman et Roeder 2006] donnent $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances** :
  Si toutes les p-values sont égales il faut prendre $t = \alpha$!
  $\rightarrow$ techniques de rééchantillonnage et de permutations pour apprendre la loi de $\inf_{k:H_k \text{vraie}}\{p_k\}$ [Westfall et Young 1993], [Romano et Wolf 2005]

Dans chaque cas : contrôle du FWER à montrer !

Contrôle du FDR

Pour un seuillage $R = \{k : p_k \leq t\}$,

$$\begin{aligned}\mathrm{FDR}(R) &= \mathbb{E}\left[\frac{|\{k : k \in R \text{ et } H_k \text{ vraie }\}|}{|R|}\right]\\ &= \sum_{k : H_k \text{vraie}} \mathbb{E}\left[\frac{\mathbf{1}\{p_k \leq t\}}{|R|}\right]\\ &\simeq \sum_{k : H_k \text{vraie}} \mathbb{E}\left[t/|R|\right]\\ &= \pi_0 \alpha,\end{aligned}$$

pour $t = \widehat{t}$ satisfaisant

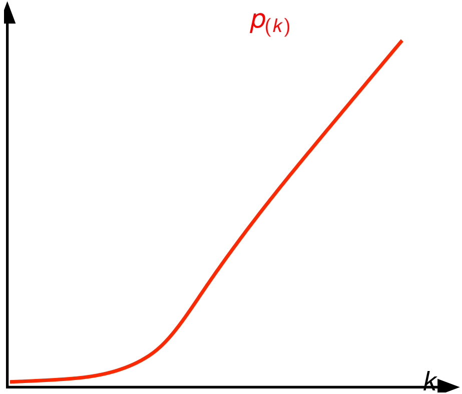
$$t = |\{k : p_k \leq t\}|\alpha/m$$

par exemple pour $t = \alpha\widehat{k}/m$ avec

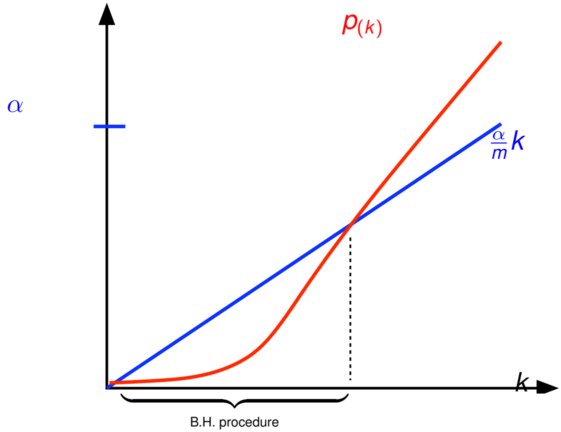
$$\widehat{k} = \max\{k : p_{(k)} \leq \alpha k/m\}.$$

"Self-consistency condition" [Blanchard et R. 2008], [Finner et al. 2009].

Contrôles classiques du FDR



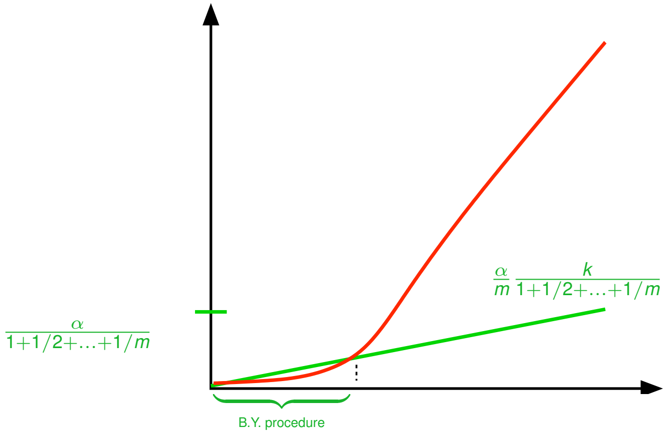
Contrôles classiques du FDR



Théorème : [Benjamini and Hochberg (1995)]

Sous indép. (ou dep. pos.) des p-values FDR(BH) $\leq \pi_0\alpha$.

Contrôles classiques du FDR



Théorème : [Benjamini and Yekutieli (2001)]

$\forall P$, FDR(BY) $\leq \pi_0 \alpha$.

Contrôle adaptatif du FDR

Plus puissant : "deviner" l'un des para π_0, F_k et dépendances

- **Proc. adaptatives à** π_0 :
  BH contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  [Benjamini et al. 2006], [Finner et al. 2009], [Blanchard et R. to appear]...
- **Proc. adaptatives aux** F_k :
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de BH pondérées: si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$, $p_k \leftrightarrow p_k/\pi_k$
  [R. et van de Wiel 2009] donne $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances** :
  Plus compliqué ... BH déjà bien !
  [Romano et al. 2008] rééchantillonnage, D-U, asymptotique en n

Dans chaque cas : contrôle du FDR à montrer !

Contrôle adaptatif du FDR

Plus puissant : "deviner" l'un des para π_0, F_k et dépendances

- **Proc. adaptatives à π_0** :
  BH contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  [Benjamini et al. 2006], [Finner et al. 2009], [Blanchard et R. to appear]...
- **Proc. adaptatives aux F_k** :
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de BH pondérées: si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$, $p_k \leftrightarrow p_k/\pi_k$
  [R. et van de Wiel 2009] donne $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances** :
  Plus compliqué ... BH déjà bien !
  [Romano et al. 2008] rééchantillonnage, D-U, asymptotique en n

Dans chaque cas : contrôle du FDR à montrer !

Contrôle adaptatif du FDR

Plus puissant : "deviner" l'un des para π_0, F_k et dépendances

- **Proc. adaptatives à π_0 :**
  BH contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  [Benjamini et al. 2006], [Finner et al. 2009], [Blanchard et R. to appear]...
- **Proc. adaptatives aux F_k :**
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de BH pondérées: si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$, $p_k \leftrightarrow p_k/\pi_k$
  [R. et van de Wiel 2009] donne $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances :**
  Plus compliqué ... BH déjà bien !
  [Romano et al. 2008] rééchantillonnage, D-U, asymptotique en n

Dans chaque cas : contrôle du FDR à montrer !

Contrôle adaptatif du FDR

Plus puissant : "deviner" l'un des para π_0, F_k et dépendances

- **Proc. adaptatives à π_0** :
  BH contrôle au niveau $\pi_0 \alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  [Benjamini et al. 2006], [Finner et al. 2009], [Blanchard et R. to appear]...
- **Proc. adaptatives aux F_k** :
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de BH pondérées: si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$, $p_k \leftrightarrow p_k/\pi_k$
  [R. et van de Wiel 2009] donne $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances** :
  Plus compliqué ... BH déjà bien !
  [Romano et al. 2008] rééchantillonnage, D-U, asymptotique en n

Dans chaque cas : contrôle du FDR à montrer !

Contrôle adaptatif du FDR

Plus puissant : "deviner" l'un des para π_0, F_k et dépendances

- **Proc. adaptatives à** π_0 :
  BH contrôle au niveau $\pi_0\alpha \ll \alpha$ pour π_0 petit !
  [Benjamini et al. 2006], [Finner et al. 2009], [Blanchard et R. to appear]...
- **Proc. adaptatives aux** F_k :
  Si $F_k \neq F_{k'}$ les p-values ne sont plus interchangeables !
  Procédure de BH pondérées: si $\pi_1 + ... + \pi_m = m$, $p_k \leftrightarrow p_k/\pi_k$
  [R. et van de Wiel 2009] donne $(\pi_k)_k$ optimal fct des $(F_k)_k$.
- **Proc. adaptatives aux dépendances** :
  Plus compliqué ... BH déjà bien !
  [Romano et al. 2008] rééchantillonnage, D-U, asymptotique en n

Dans chaque cas : contrôle du FDR à montrer !

Généralisation BY [Blanchard et Fleuret 2007]

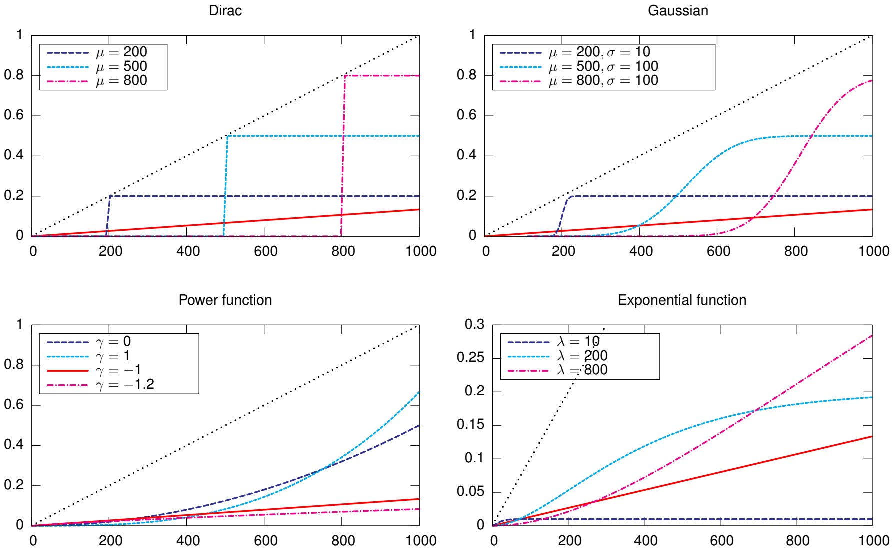


Illustration BH [Linnemann] - extension du signal

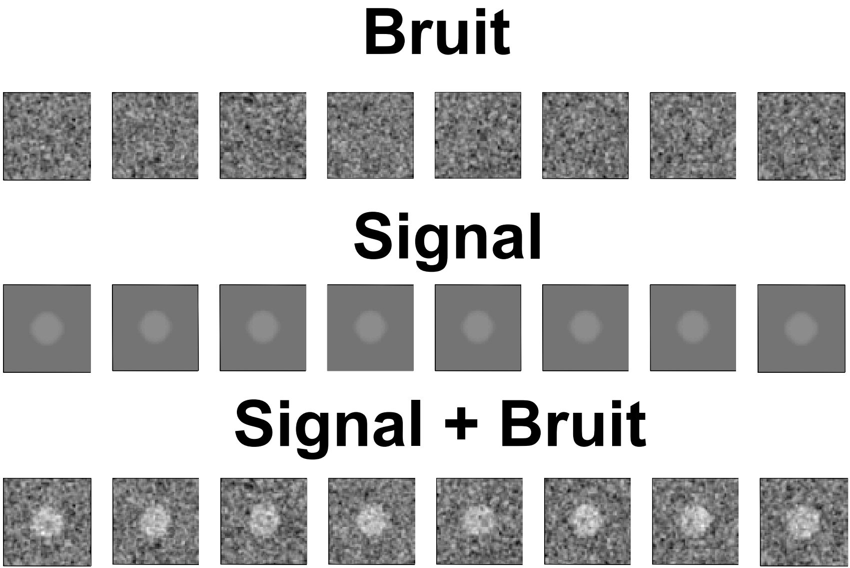
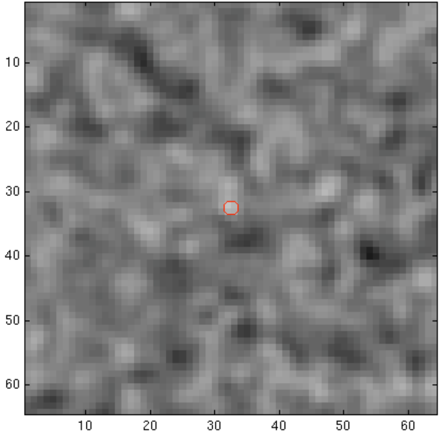


Illustration BH [Linnemann] - extension du signal



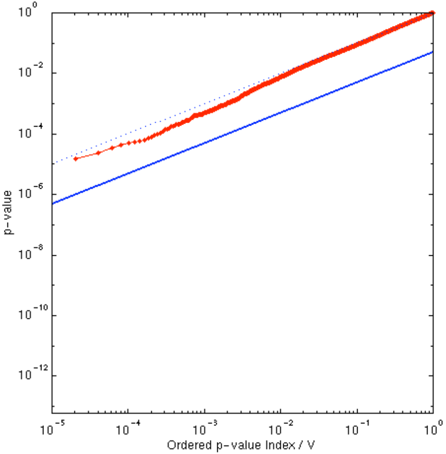
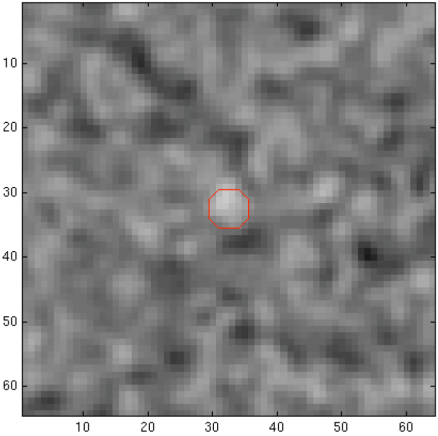


Illustration BH [Linnemann] - extension du signal



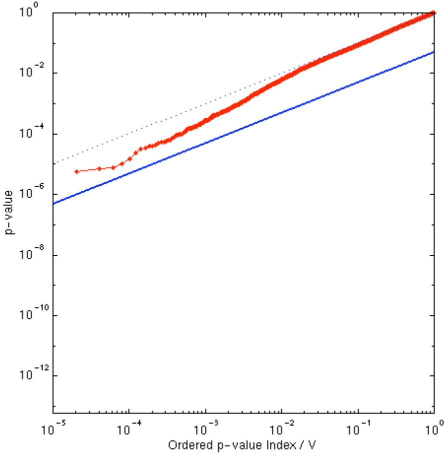
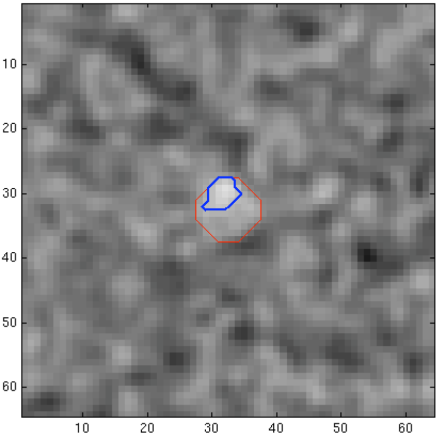


Illustration BH [Linnemann] - extension du signal



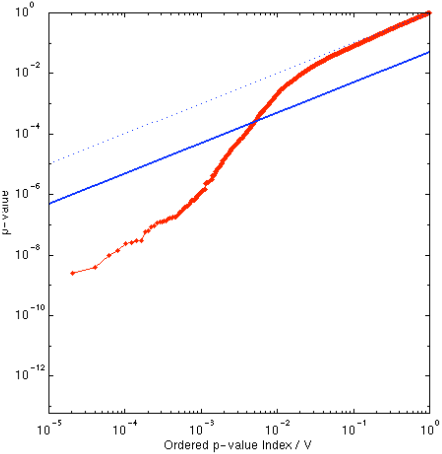
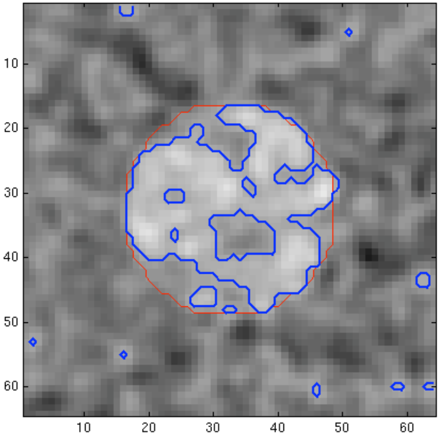


Illustration BH [Linnemann] - extension du signal



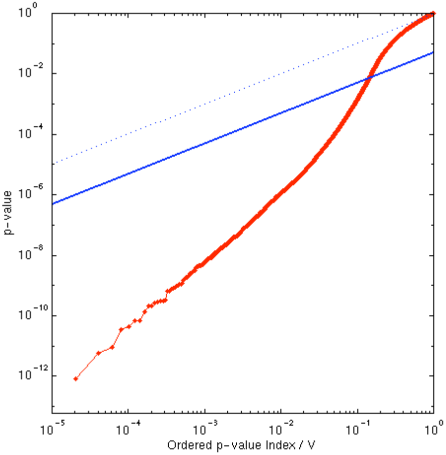
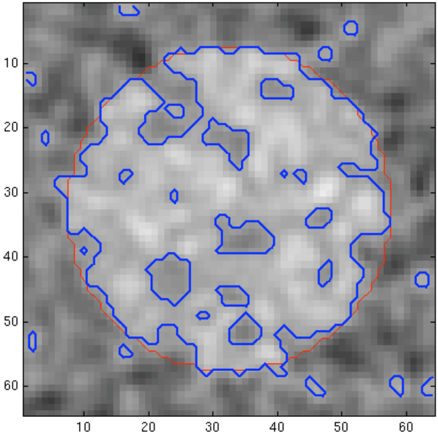
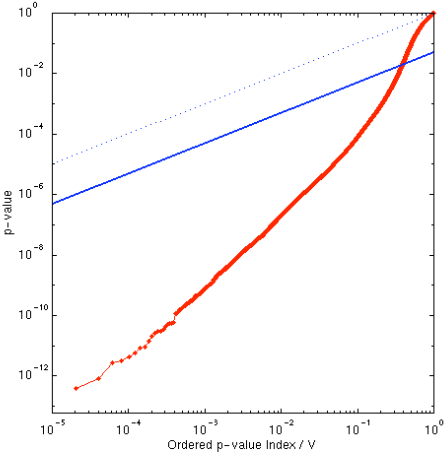


Illustration BH [Linnemann] - extension du signal





Autres points de vue

- Estimation du "FDR" : H_k i.i.d. $\pi_0 = \mathbb{P}[H_k \text{ vraie }]$, alors au seuil t

$$pFDR(t) = P(H_k \text{ vraie } | p_k \leq t) = \frac{\pi_0 t}{\pi_0 t + (1-\pi_0)F(t)}$$

$$locFDR(t) = P(H_k \text{ vraie } | p_k = t) = \frac{\pi_0}{\pi_0 + (1-\pi_0)f(t)}$$

  Puis estimation des paramètres [Storey 2003], [Robin et al. 2007], [Efron 2007], ...

- Classification avec des données "contaminées" [Scott et Blanchard 2009]

- Cas particuliers H_k tous égaux : adaptation à l'alternative [Baraud et al. 2003], [Villers et Verzelen 2009], ...

Autres points de vue

- Estimation du "FDR" : H_k i.i.d. $\pi_0 = \mathbb{P}[H_k \text{ vraie }]$, alors au seuil t

$$pFDR(t) = P(H_k \text{ vraie } | p_k \leq t) = \frac{\pi_0 t}{\pi_0 t + (1 - \pi_0) F(t)}$$

$$locFDR(t) = P(H_k \text{ vraie } | p_k = t) = \frac{\pi_0}{\pi_0 + (1 - \pi_0) f(t)}$$

  Puis estimation des paramètres [Storey 2003], [Robin et al. 2007], [Efron 2007], ...

- Classification avec des données "contaminées" [Scott et Blanchard 2009]

- Cas particuliers H_k tous égaux : adaptation à l'alternative [Baraud et al. 2003], [Villers et Verzelen 2009], ...

Autres points de vue

- Estimation du "FDR" : H_k i.i.d. $\pi_0 = \mathbb{P}[H_k \text{ vraie }]$, alors au seuil t

$$pFDR(t) = P(H_k \text{ vraie } | p_k \leq t) = \frac{\pi_0 t}{\pi_0 t + (1-\pi_0)F(t)}$$
$$locFDR(t) = P(H_k \text{ vraie } | p_k = t) = \frac{\pi_0}{\pi_0 + (1-\pi_0)f(t)}$$

  Puis estimation des paramètres [Storey 2003], [Robin et al. 2007], [Efron 2007], ...

- Classification avec des données "contaminées" [Scott et Blanchard 2009]

- Cas particuliers H_k tous égaux : adaptation à l'alternative [Baraud et al. 2003], [Villers et Verzelen 2009], ...

Plan

Bilan

Pour faire une procédure de tests multiples :

- Choix des hypothèses
- Choix des tests individuels
- Choix du critère de type I à contrôler
- Choix de la procédure pour combiner les tests individuels

Concernant le FDR :

- Critère attractif pour de nombreuses applications
- Effet de la dépendance encore mal étudié
- Le FDR n'est qu'une moyenne !

Bilan

Pour faire une procédure de tests multiples :

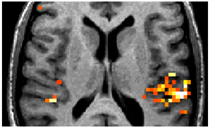
- Choix des hypothèses
- Choix des tests individuels
- Choix du critère de type I à contrôler
- Choix de la procédure pour combiner les tests individuels

Concernant le FDR :

- Critère attractif pour de nombreuses applications
- Effet de la dépendance encore mal étudié
- Le FDR n'est qu'une moyenne !

Quelques problèmes ouverts

- Hypothèses/critères bien définis sous des corrélations locales fortes ?



  Clustering/Testing sur les mêmes données

- Etude de la puissance/optimalité ?
  Cas d'une seule hypothèse nulle pour commencer

- Faut il abandonner le "point de vue *p*-values" ?
  Classification

Merci !