

---

## **Modèles conjoints avec risques concurrents :** analyse de données longitudinales de qualité de vie en oncologie en présence de différents types de sorties d'étude

---

Benjamin Cuer (doctorant)  
Encadrement : Caroline Mollevi et Célia Touraine

`benjamin.cuer@icm.unicancer.fr`

Journées de « Statistiques et santé », Paris

11 octobre 2019

# Mesure de la qualité de vie relative à la santé (QdV)

---

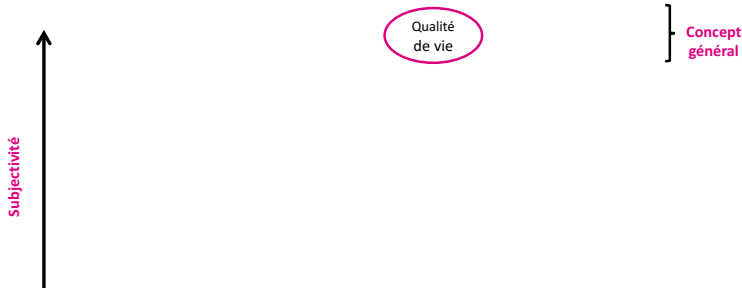
Qualité  
de vie

} Concept  
général

**Une notion complexe**

**Évaluée à l'aide de questionnaires**

## Mesure de la qualité de vie relative à la santé (QdV)



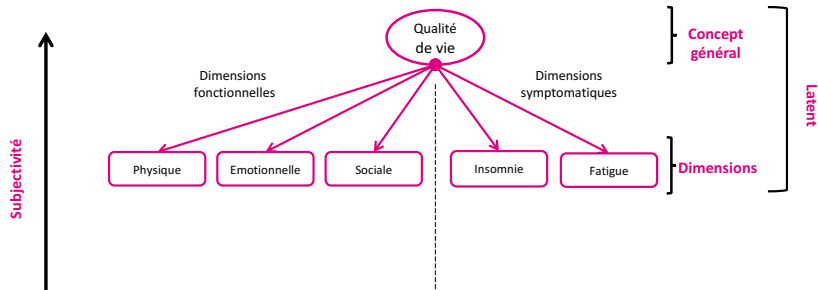
**Une notion complexe**

► Subjective

**Évaluée à l'aide de questionnaires**

► Auto-administrés

# Mesure de la qualité de vie relative à la santé (QdV)



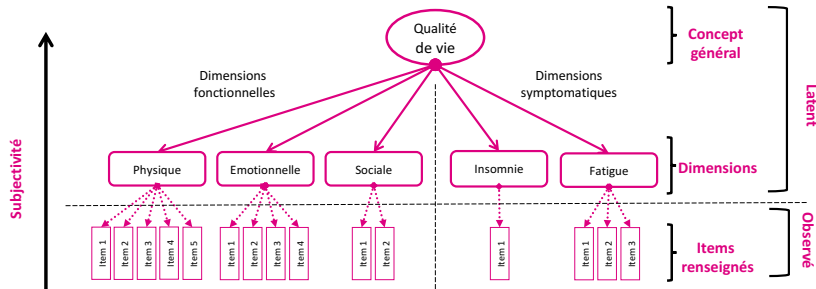
## Une notion complexe

- Subjective
- Multidimensionnelle

## Évaluée à l'aide de questionnaires

- Auto-administrés

# Mesure de la qualité de vie relative à la santé (QdV)



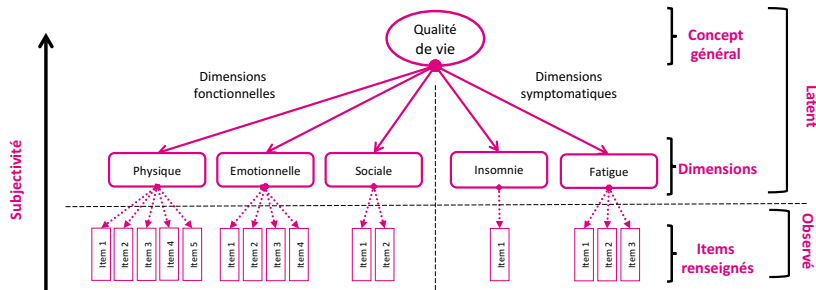
## Une notion complexe

- Subjective
- Multidimensionnelle

## Évaluée à l'aide de questionnaires

- Auto-administrés
- Items regroupés par dimension

# Mesure de la qualité de vie relative à la santé (QdV)



## Une notion complexe

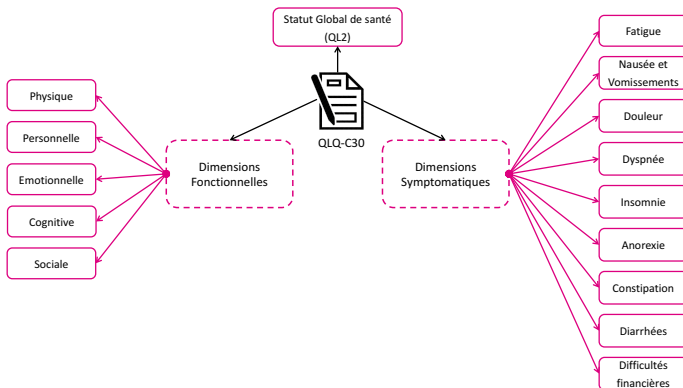
- Subjective
- Multidimensionnelle
- Dynamique

## Évaluée à l'aide de questionnaires

- Auto-administrés
- Items regroupés par dimension
- Plusieurs évaluations au cours du temps

## Questionnaire EORTC QLQ-C30

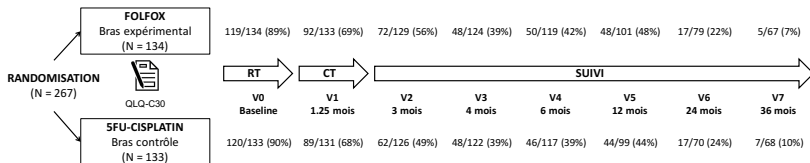
- 30 items regroupés en **15 échelles** :



- Pour chaque échelle :  
1 ou plusieurs variables qualitatives ordinales → **Score de 0 à 100**

# Essai clinique PRODIGE5/ACCORD17

- ▶ Essai randomisé de phase II-III
- ▶  $N = 267$  patients avec un cancer de l'oesophage localement avancé traité par (radio)-chimiothérapie
  - FOLFOX : bras expérimental
  - 5FU-Cisplatine : bras contrôle
- ▶ **Critère principal** : PFS
  - Pas de différence entre les 2 bras de traitement<sup>1</sup>
- ▶ **Critère secondaire** : QdV (mesurée par le QLQ-C30)
  - Compliance au questionnaire :



- Analyse de la QdV par des modèles linéaires mixtes<sup>2</sup>

1. Conroy et al., Lancet Oncology, 2014  
2. Mollevi et al., EJC, 2017



# Analyse des données longitudinales de QdV

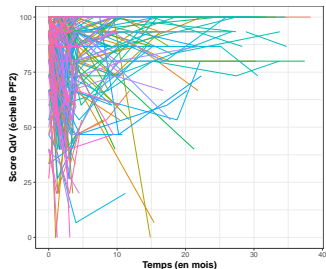
## Modèle linéaire mixte

Le score de QdV du patient  $i$  au temps  $t$  s'écrit :

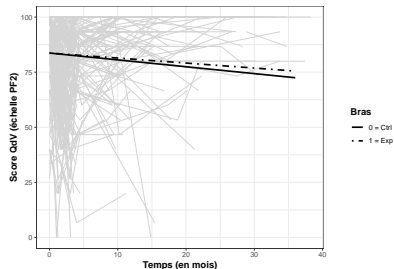
$$y_i(t) = \underbrace{\beta^T X_i(t)}_{\text{Trajectoire moyenne}} + \underbrace{b_i^T Z_i(t)}_{\text{Déviations individuelles}} + \varepsilon_i(t),$$

avec  $\beta$  le vecteur des effets fixes et  $b_i$  celui des effets aléatoires

Trajectoires individuelles observées



Trajectoires moyennes prédites



# Données manquantes dans les analyses longitudinales

---

## Types de données manquantes

- ▶ **MCAR/MAR** : le mécanisme de données manquantes est **indépendant** de la QdV non observée  $\Rightarrow$  Données manquantes non informatives
- ▶ **MNAR** : le mécanisme de données manquantes **peut dépendre** de la QdV non observée  $\Rightarrow$  Données manquantes informatives

# Données manquantes dans les analyses longitudinales

## Types de données manquantes

- ▶ **MCAR/MAR** : le mécanisme de données manquantes est **indépendant** de la QdV non observée  $\Rightarrow$  Données manquantes non informatives
- ▶ **MNAR** : le mécanisme de données manquantes **peut dépendre** de la QdV non observée  $\Rightarrow$  Données manquantes informatives

## Sorties d'étude

- ▶ Données manquantes de structure monotone

Patient	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
1	83.3	100	66.7	66.7	×
2	91.7	25.0	25.0	×	×
3	66.7	66.7	×	×	×
4	50.0	×	×	×	×

# Données manquantes dans les analyses longitudinales

## Types de données manquantes

- ▶ **MCAR/MAR** : le mécanisme de données manquantes est **indépendant** de la QdV non observée  $\Rightarrow$  Données manquantes non informatives
- ▶ **MNAR** : le mécanisme de données manquantes **peut dépendre** de la QdV non observée  $\Rightarrow$  Données manquantes informatives

## Sorties d'étude

- ▶ Données manquantes de structure monotone
- ▶ Non liées à la QdV (e.g. déménagement)  
 $\Rightarrow$  **non informatives**

Patient	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5
1	83.3	100	66.7	66.7	×
2	91.7	25.0	25.0	×	×
3	66.7	66.7	×	×	×
4	50.0	×	×	×	×

# Données manquantes dans les analyses longitudinales

## Types de données manquantes

- ▶ **MCAR/MAR** : le mécanisme de données manquantes est **indépendant** de la QdV non observée  $\Rightarrow$  Données manquantes non informatives
- ▶ **MNAR** : le mécanisme de données manquantes **peut dépendre** de la QdV non observée  $\Rightarrow$  Données manquantes informatives

## Sorties d'étude

- ▶ Données manquantes de structure monotone
- ▶ Non liées à la QdV (e.g. déménagement)  
 $\Rightarrow$  **non informatives**
- ▶ Liées à la QdV (e.g. sortie d'étude suite à un événement clinique)  
 $\Rightarrow$  **informatives**

Patient	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Cause
1	83.3	100	66.7	66.7	×	
2	91.7	25.0	25.0	×	×	
3	66.7	66.7	×	×	×	Décès
4	50.0	×	×	×	×	Décès

# Problématique et objectifs

---

## Problématique

- ▶ Biais des estimations du modèle mixte si sorties d'étude informatives
- ▶ Prendre en compte l'association entre la QdV et les sorties d'étude :

# Problématique et objectifs

---

## Problématique

- ▶ Biais des estimations du modèle mixte si sorties d'étude informatives
- ▶ Prendre en compte l'association entre la QdV et les sorties d'étude :

⇒ Utilisation d'un **modèle conjoint**

= Modèle linéaire mixte + modèle de temps jusqu'à événement

# Problématique et objectifs

---

## Problématique

- ▶ Biais des estimations du modèle mixte si sorties d'étude informatives
- ▶ Prendre en compte l'association entre la QdV et les sorties d'étude :

⇒ Utilisation d'un **modèle conjoint**

= Modèle linéaire mixte + modèle de temps jusqu'à événement

- ↪ Sorties d'étude suite au décès = supposées plus informatives
- ↪ Distinguer **2 causes de sorties d'étude** ⇒ **Risques concurrents**



# Problématique et objectifs

---

## Problématique

- ▶ Biais des estimations du modèle mixte si sorties d'étude informatives
- ▶ Prendre en compte l'association entre la QdV et les sorties d'étude :

⇒ Utilisation d'un **modèle conjoint**

= Modèle linéaire mixte + modèle de temps jusqu'à événement

- ↪ Sorties d'étude suite au décès = supposées plus informatives
- ↪ Distinguer **2 causes de sorties d'étude** ⇒ **Risques concurrents**

## Objectifs

- ▶ Evaluer la performance d'un modèle conjoint qui distingue les causes de sorties d'étude
  - Modèle 1 = conjoint simple (sans distinguer les causes de sorties d'étude)
  - Modèle 2 = conjoint avec risques concurrents (sortie d'étude liée ou non liée au décès)
- 1. Application aux données de l'essai clinique PRODIGE5/ACCORD17 pour analyser les données de QdV
- 2. Etude de simulations pour comparer les 2 modèles

## Modèles conjoints

---

### Modélisation des données longitudinales du score de QdV

Le score de QdV du patient  $i$  au temps  $t$  s'écrit :

$$\begin{aligned}
 y_i(t) &= y_i^*(t) + \varepsilon_i(t) \\
 &= \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 \{t \times \text{bras}_i\} + b_{0i} + b_{1i} t + \varepsilon_i(t)
 \end{aligned}$$

$$\begin{pmatrix} b_{0i} \\ b_{1i} \end{pmatrix} \sim \mathcal{N}(0, \Sigma) \text{ avec } \Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{b_0}^2 & \sigma_{b_0 b_1} \\ \sigma_{b_0 b_1} & \sigma_{b_1}^2 \end{pmatrix} \text{ et } \varepsilon_i(t) \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$$

### Modélisation du temps jusqu'à événement

Modèle de survie avec comme risque instantané pour  $t \geq 0$  :

$$h_i(t) = h_0(t) \exp\{\gamma \text{bras}_i + \alpha y_i^*(t)\} \tag{M1}$$

## Modèles conjoints

### Modélisation des données longitudinales du score de QdV

Le score de QdV du patient  $i$  au temps  $t$  s'écrit :

$$\begin{aligned} y_i(t) &= y_i^*(t) + \varepsilon_i(t) \\ &= \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 \{t \times \text{bras}_i\} + b_{0i} + b_{1i} t + \varepsilon_i(t) \end{aligned}$$

$$\begin{pmatrix} b_{0i} \\ b_{1i} \end{pmatrix} \sim \mathcal{N}(0, \Sigma) \text{ avec } \Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{b_0}^2 & \sigma_{b_0 b_1} \\ \sigma_{b_0 b_1} & \sigma_{b_1}^2 \end{pmatrix} \text{ et } \varepsilon_i(t) \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$$

### Modélisation du temps jusqu'à événement

Modèle de survie avec comme risque instantané pour  $t \geq 0$  :

$$h_i(t) = h_0(t) \exp\{\gamma \text{bras}_i + \alpha y_i^*(t)\} \quad (\text{M1})$$

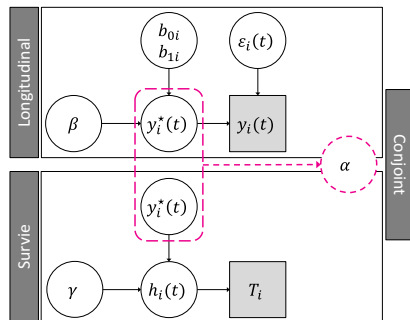
Modèle à 2 risques concurrents avec comme risques instantanés pour  $t \geq 0$  :

$$\begin{aligned} h_{i1}(t) &= h_{01}(t) \exp\{\gamma_1 \text{bras}_i + \alpha_1 y_i^*(t)\}, & \text{cause 1} \\ h_{i2}(t) &= h_{02}(t) \exp\{\gamma_2 \text{bras}_i + \alpha_2 y_i^*(t)\}, & \text{cause 2} \end{aligned} \quad (\text{M2})$$

# Représentation et interprétation des modèles

## Modèle conjoint (M1)

$$\begin{aligned}
 y_i(t) &= y_i^*(t) + \varepsilon_i(t) \\
 &= \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 \{t \times \text{bras}_i\} \\
 &\quad + b_{0i} + b_{1i}t + \varepsilon_i(t) \\
 h_i(t) &= h_0(t) \exp\{\gamma \text{bras}_i + \alpha y_i^*(t)\}
 \end{aligned}$$



- ▶  $\beta_1$  : **pente** = changement par unité de temps dans le bras contrôle
- ▶  $\beta_2$  : **effet d'interaction** = différence de pente entre le bras expérimental et le bras contrôle
- ▶  $\gamma$  : **effet du bras** sur le risque de sortie d'étude
- ▶  $\alpha$  : degré d'**association** entre QdV et risque de sortie d'étude

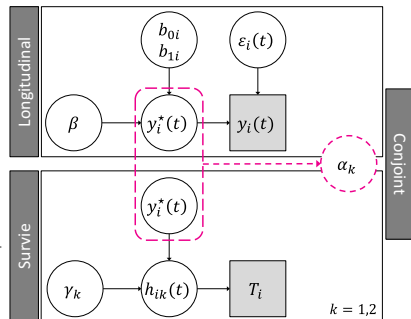
# Représentation et interprétation des modèles

## Modèle conjoint avec risques concurrents (M2)

$$y_i(t) = y_i^*(t) + \varepsilon_i(t)$$

$$= \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 \{t \times \text{bras}_i\} + b_{0i} + b_{1i}t + \varepsilon_i(t)$$

$$h_{ik}(t) = h_{0k}(t) \exp\{\gamma_k \text{bras}_i + \alpha_k y_i^*(t)\}$$



- $\beta_1$  : **pente** = changement par unité de temps dans le bras contrôle
- $\beta_2$  : **effet d'interaction** = différence de pente entre le bras expérimental et le bras contrôle
- $\gamma_k$  : **effet du bras** sur le risque de sortie d'étude pour chaque cause
- $\alpha_k$  : degré d'**association** entre QdV et risque de sortie d'étude pour chaque cause

## Estimation des modèles

---

### Estimation du modèle conjoint

- ▶ Utilisation du logiciel R, package JM, fonction `jointModel`<sup>a</sup>
- ▶ Formes non-paramétriques pour les risques instantanés de base  $h_0$  (M1) et  $h_{0k}$  (M2) pour  $k = 1, 2$  estimées par des B-splines
- ▶ Méthode adaptative de Gauss-Hermite pour approximer les intégrales sur les effets aléatoires (9 quadratures)
- ▶ Estimation par maximum de vraisemblance de la distribution conjointe du score de QdV et du temps de sorties d'étude



Tous les paramètres des deux sous-modèles sont estimés conjointement

---

a. D. Rizopoulos, Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data : With Applications in R. CRC Press, 2012.

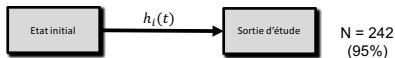
# Essai clinique PRODIGE5/ACCORD17

## Application des modèles conjoints

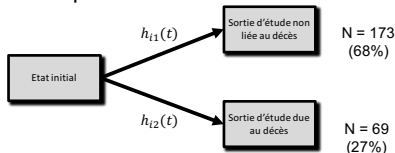
- Analyse de l'échelle **fonction physique**
- Données longitudinales QdV mesurées à 8 visites entre 0 et 36 mois

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4

## Modèle 1 sans distinguer les causes possibles de sorties d'étude



## Modèle 2 en distinguant 2 causes possibles de sorties d'étude



## Résultats

	Modèle 1		Modèle 2	
	Estimation [IC 95 %]	$p$	Estimation [IC 95 %]	$p$
Score QdV				
$\beta_1$	<b>-0.516 [-0.93;-0.10]</b>	<b>0.016</b>	<b>-0.523 [-0.96;-0.08]</b>	<b>0.020</b>
$\beta_2$	0.069 [-0.42;0.56]	0.779	0.077 [-0.42;0.57]	0.759
Risque de sortie d'étude				
$\gamma$	-0.053 [-0.31;0.20]	0.685	-	-
$\gamma_1$	-	-	-0.088 [-0.39;0.21]	0.567
$\gamma_2$	-	-	-0.110 [-0.46;0.68]	0.704
$\alpha$	<b>-0.02 [-0.03;-0.01]</b>	<b>&lt;0.001</b>	-	-
$\alpha_1$	-	-	<b>-0.014 [-0.03;0.00]</b>	<b>0.030</b>
$\alpha_2$	-	-	-0.008 [-0.03;0.02]	0.474

## Interprétation des résultats

- Diminution de la QdV au cours du temps ( $\hat{\beta}_1$ ) et pas de différence de QdV entre les deux bras de traitement ( $\hat{\beta}_2$ )
- Pas de différence entre les deux bras sur le(s) risque(s) de sorties d'étude ( $\hat{\gamma}, \hat{\gamma}_1, \hat{\gamma}_2$ )



## Résultats

	Modèle 1		Modèle 2	
	Estimation [IC 95 %]	$p$	Estimation [IC 95 %]	$p$
Score QdV				
$\beta_1$	<b>-0.516 [-0.93;-0.10]</b>	<b>0.016</b>	<b>-0.523 [-0.96;-0.08]</b>	<b>0.020</b>
$\beta_2$	0.069 [-0.42;0.56]	0.779	0.077 [-0.42;0.57]	0.759
Risque de sortie d'étude				
$\gamma$	-0.053 [-0.31;0.20]	0.685	-	-
$\gamma_1$	-	-	-0.088 [-0.39;0.21]	0.567
$\gamma_2$	-	-	-0.110 [-0.46;0.68]	0.704
$\alpha$	<b>-0.02 [-0.03;-0.01]</b>	<b>&lt;0.001</b>	-	-
$\alpha_1$	-	-	<b>-0.014 [-0.03;0.00]</b>	<b>0.030</b>
$\alpha_2$	-	-	-0.008 [-0.03;0.02]	0.474

## Interprétation des résultats

- ▶ Diminution de la QdV au cours du temps ( $\hat{\beta}_1$ ) et pas de différence de QdV entre les deux bras de traitement ( $\hat{\beta}_2$ )
- ▶ Pas de différence entre les deux bras sur le(s) risque(s) de sorties d'étude ( $\hat{\gamma}, \hat{\gamma}_1, \hat{\gamma}_2$ )
- ▶ ↘ de 10 points du score de QdV courant correspond :
  - ↗ de  $e^{-10\hat{\alpha}} = 22\%$  du risque de sortie d'étude (M1)

## Résultats

	Modèle 1		Modèle 2	
	Estimation [IC 95 %]	$p$	Estimation [IC 95 %]	$p$
Score QdV				
$\beta_1$	<b>-0.516 [-0.93;-0.10]</b>	<b>0.016</b>	<b>-0.523 [-0.96;-0.08]</b>	<b>0.020</b>
$\beta_2$	0.069 [-0.42;0.56]	0.779	0.077 [-0.42;0.57]	0.759
Risque de sortie d'étude				
$\gamma$	-0.053 [-0.31;0.20]	0.685	-	-
$\gamma_1$	-	-	-0.088 [-0.39;0.21]	0.567
$\gamma_2$	-	-	-0.110 [-0.46;0.68]	0.704
$\alpha$	<b>-0.02 [-0.03;-0.01]</b>	<b>&lt;0.001</b>	-	-
$\alpha_1$	-	-	<b>-0.014 [-0.03;0.00]</b>	<b>0.030</b>
$\alpha_2$	-	-	-0.008 [-0.03;0.02]	0.474

## Interprétation des résultats

- ▶ Diminution de la QdV au cours du temps ( $\hat{\beta}_1$ ) et pas de différence de QdV entre les deux bras de traitement ( $\hat{\beta}_2$ )
- ▶ Pas de différence entre les deux bras sur le(s) risque(s) de sorties d'étude ( $\hat{\gamma}, \hat{\gamma}_1, \hat{\gamma}_2$ )
- ▶ ↘ de 10 points du score de QdV courant correspond :
  - ↗ de  $e^{-10\hat{\alpha}} = 22\%$  du risque de sortie d'étude (M1)
  - ↗ de  $e^{-10\hat{\alpha}_1} = 15\%$  du risque de sortie d'étude non lié au décès (M2)

## Etude de simulations

---

$M = 1000$  jeux de données générés avec  $n = 500$  patients chacun

### Simulation d'un modèle conjoint avec risques concurrents

- ▶  $y_i$  : scores QdV du patient  $i$ ,  $i = 1, \dots, n$  générés selon un modèle linéaire mixte
- ▶  $T_i = \min(T_{i1}^*, T_{i2}^*, C_i)$ , le temps observé pour le patient  $i$  avec  $T_{ik}^*$  le temps d'événement pour la cause  $k = 1, 2$  et  $C_i$  le temps de censure

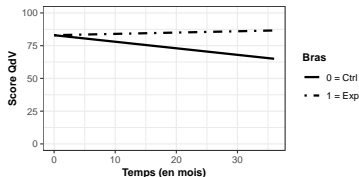
Modèle du temps jusqu'à sortie d'étude pour générer  $T_{ik}^*$  :

$$h_{ik}(t) = h_{0k}(t) \exp\{\gamma_k \text{bras}_i + \alpha_k y_i^*(t)\}, \quad k = 1, 2$$

avec  $h_{0k}(t) = \phi \lambda t^{\phi-1}$  pour  $k = 1, 2$  les risques de base selon une distribution de Weibull, de paramètres  $\phi$  (forme) et  $\lambda$  (échelle) fixés

# Description des scénarios (1/2)

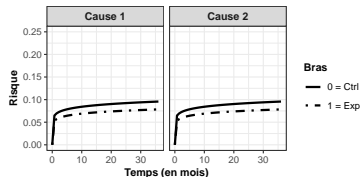
## Modèle longitudinal



Qualité de vie qui se détériore pour le bras contrôle contrairement au bras expérimental :

$$\beta_1 = -0.5 \quad \beta_2 = 0.6$$

## Modèle temps jusqu'à événement

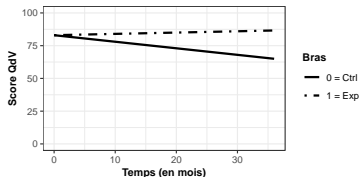


Augmentation du risque similaire selon chaque cause et effet protecteur du bras expérimental :

$$\gamma_1 = \gamma_2 = -0.2$$

# Description des scénarios (1/2)

## Modèle longitudinal



Qualité de vie qui se détériore pour le bras contrôle contrairement au bras expérimental :

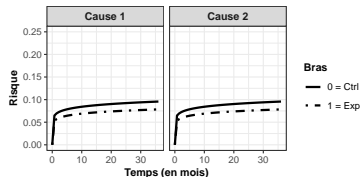
$$\beta_1 = -0.5 \quad \beta_2 = 0.6$$

## Idées des scénarios

Augmenter le degré d'association entre QdV et risque de sortie d'étude :

⇒ 3 scénarios différents

## Modèle temps jusqu'à événement



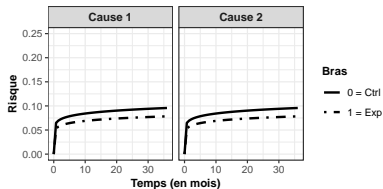
Augmentation du risque similaire selon chaque cause et effet protecteur du bras expérimental :

$$\gamma_1 = \gamma_2 = -0.2$$

## Description des scénarios (2/2)

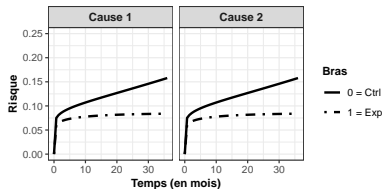
### ► Scénario 1

$$\alpha_1 = \alpha_2 = 0$$



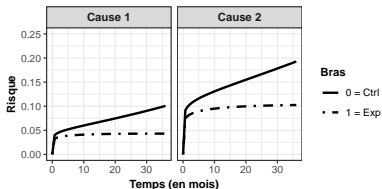
### ► Scénario 2

$$\alpha_1 = \alpha_2 = -0.02$$



### ► Scénario 3

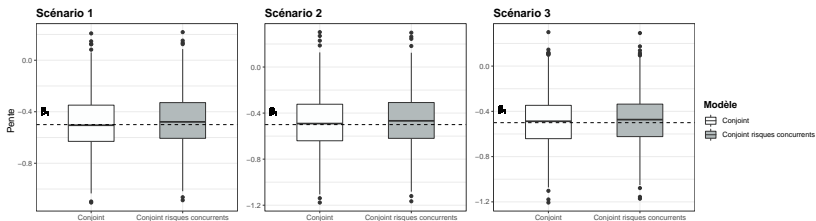
$$\alpha_1 = -0.03, \alpha_2 = -0.02$$



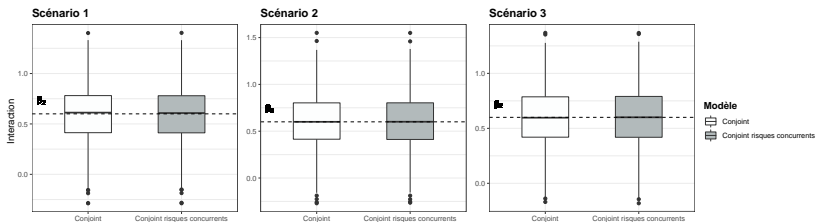
⇒ Terme d'association qui différencie les risques

# Résultats sur les paramètres du modèle longitudinal

## ► Coefficient de pente $\beta_1$ :

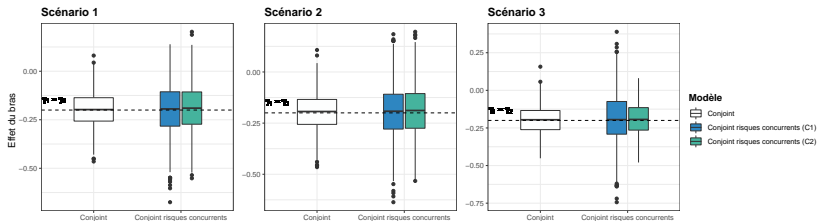


## ► Coefficient d'interaction $\beta_2$ :



# Résultats sur les paramètres du modèle de survie

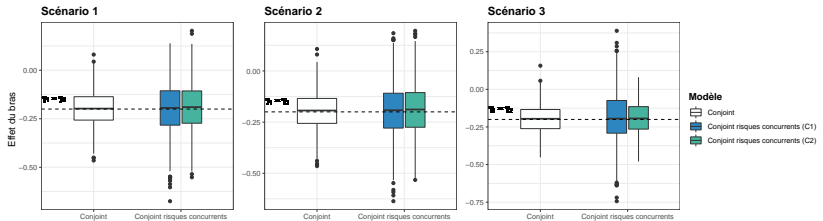
- Effet du bras sur le risque de sortie d'étude  $\gamma$ ,  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$  :



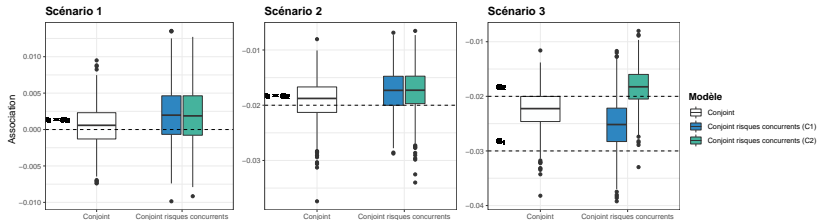


# Résultats sur les paramètres du modèle de survie

## ► Effet du bras sur le risque de sortie d'étude $\gamma$ , $\gamma_1$ et $\gamma_2$ :



## ► Coefficients d'association $\alpha$ , $\alpha_1$ et $\alpha_2$ :



## Conclusion sur les simulations

---

### Comparaison des 2 modèles

- ▶ Paramètres de pente et d'interaction ( $\beta_1$  et  $\beta_2$ ) + effet du bras sur le(s) risque(s) de sorties d'étude ( $\gamma$ ,  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$ ) bien estimés par les 2 modèles
- ▶ **Modèle 2** distingue lorsqu'il y a 2 associations différentes selon la cause de sortie d'étude mais semblent mal estimer  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$

## Conclusion sur les simulations

---

### Comparaison des 2 modèles

- ▶ Paramètres de pente et d'interaction ( $\beta_1$  et  $\beta_2$ ) + effet du bras sur le(s) risque(s) de sorties d'étude ( $\gamma$ ,  $\gamma_1$  et  $\gamma_2$ ) bien estimés par les 2 modèles
- ▶ **Modèle 2** distingue lorsqu'il y a 2 associations différentes selon la cause de sortie d'étude mais semblent mal estimer  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$

### Perspectives

- ▶ Risques de base simulés de Weibull mais estimés avec B-splines :  
 ↳ `merlin` (Stata) permet d'estimer selon Weibull
- ▶ **Sensibilité** des résultats et problème de robustesse :
  - Nombre et placement des noeuds pour les B-splines
  - Nombre de quadrature pour approximer les intégrales des effets aléatoires
- ▶ Considérer d'autres **scénarios complémentaires**
  - D'autres paramètres pour les Weibull
  - Ajouter un effet du bras sur le risque de sortie d'étude

## Conclusions générales

---

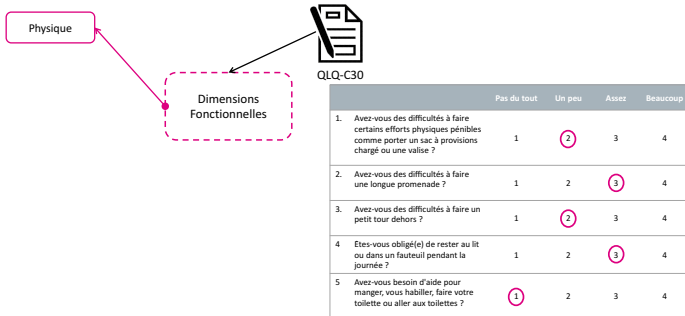
### En amont

- ▶ Éviter les données manquantes
- ▶ Lorsqu'elles surviennent → essayer de collecter la raison de sortie d'étude  
↪ Considérer différentes causes de sortie d'étude

### Lors de l'analyse

- ▶ Modèles conjoints pour QdV en présence de sorties d'étude
- ▶ Modèles à risques concurrents :  
↪ Théoriquement mieux mais plus difficile à mettre en oeuvre

# Questionnaire EORTC QLQ-C30



► Exemple de la dimension *Fonction Physique* :

- **Variable qualitative** (Pas du tout / Un peu / Assez / Beaucoup)
- **Variable d'intérêt quantitative** (score de 0 à 100)

$$S = \left[ 1 - \frac{(\frac{1}{J} \sum y_j) - 1}{M - 1} \right] \times 100 = 60$$

## Critère d'évaluation lors des simulations

---

Pour les 3 approches, pour chaque jeu de données  $m$  et pour chaque paramètre  $\theta$ ,

$$\text{Biais}(\theta) = \frac{\hat{\theta}_m - \theta^*}{\theta^*} \times 100$$

- ▶  $\theta^*$  la vraie valeur du paramètre  $\theta$
- ▶  $\hat{\theta}_m$  l'estimation de  $\theta$  dans le jeu de données  $m$