



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

MASTER DE BIOSTATISTIQUES

Mémoire de stage

ANALYSE DE DONNÉES LONGITUDINALES DE QUALITÉ DE VIE RELATIVE À LA SANTÉ EN ONCOLOGIE

Auteur :

Cassandra LEPERCQUE

Rapporteur :

Benoîte DE SAPORTA

Sous la direction de :

Célia TOURAINE

Institut du Cancer Montpellier

Jury :

Gilles DIDIER

Elodie BRUNEL

12 juillet 2021

Remerciements

Je souhaite remercier Monsieur Nicolas MOLINARI, professeur à l'Université de Montpellier et praticien hospitalier en biostatistique au CHU de Montpellier, de m'avoir permis d'effectuer mon stage au sein de l'IDESP.

Je remercie tout particulièrement ma tutrice Madame Célia TOURAINÉ, biostatisticienne, pour son encadrement, ses précieux conseils et sa patience. Cela m'a permis une meilleure compréhension, ainsi que l'assimilation des outils et du travail attendus dans le domaine de la biostatistique.

Enfin, je tiens aussi à remercier Madame Caroline MOLLEVI, biostatisticienne, d'avoir pris de son temps pour me fournir ses estimables conseils et de son enthousiasme lors des différents échanges que nous avons eu.

Résumé

Alors qu'avant, la prise de décision médicale ne reposait quasiment que sur des critères "objectifs", c'est-à-dire qu'elle ne prenait pas en compte la représentation qualitative [2], à présent la qualité de vie d'un patient rentre de plus en plus en ligne de compte. La qualité de vie possède différentes significations telle que l'expérience, les valeurs et la connaissance de chaque individu. Dans le secteur de la santé, la qualité de vie relative à la santé, représente une indication sur les effets qu'ont des traitements et maladies chez un patient. Cette dernière étant multidimensionnelle, elle englobe alors les principaux domaines comme le domaine physique, symptomatique, psychologique, social et environnemental.

Ce mémoire réalisé dans le cadre de mon stage de fin d'études à l'Institut Desbrest d'Épidémiologie et de Santé Publique de Montpellier, consiste en une analyse approfondie des données longitudinales de qualité de vie relative à la santé dans un essai clinique. L'objectif de mon stage était d'appliquer les modèles longitudinaux d'analyse de la qualité de vie classiquement utilisés en oncologie et d'explorer les hypothèses sous-jacentes à ces modèles. Un autre aspect de mon stage a consisté à étudier des modèles plus adaptés aux données de qualité de vie.

La première partie de mon stage a porté sur l'analyse des scores de plusieurs dimensions de qualité de vie en utilisant des modèles linéaires mixtes usuels et d'autres plus flexibles qui utilisent les splines. Une des hypothèses de ces modèles étant la normalité, la seconde partie de mon stage a été de vérifier si l'application des modèles sur les données validait cette hypothèse. La troisième partie de mon stage a consisté en une application d'un modèle moins usité, le modèle mixte curvilinéaire qui prend en compte la curvilinearité (sensibilité aux changements) et la vérification de l'hypothèse de normalité.

Table des matières

Remerciements	i
Résumé	i
1 Introduction et contexte	1
1.1 L'Institut Desbrest d'Epidémiologie et de Santé Publique (IDESP)	1
1.2 Les essais cliniques	2
1.3 Les critères de jugement et la Qualité de vie en cancérologie	3
1.4 EORTC : le questionnaire QLQ-C30	3
1.5 Le scoring par l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)	5
1.6 Problématique	7
2 Les différents modèles	9
2.1 Les modèles linéaires mixtes	9
2.1.1 Trajectoires linéaires	9
2.1.2 Trajectoires splines	10
2.1.3 Estimations	10
2.1.4 Tests	11
2.2 Validité des modèles	12
2.3 Le modèle mixte curvilinéaire	13
2.3.1 Notion de curvilinéarité	13
2.3.2 Définition du modèle	13
2.3.3 Les hypothèses du modèle mixte curvilinéaire	15
3 Applications à l'essai APAD	17
3.1 Présentation de l'essai APAD	17
3.2 Les premiers résultats	18
4 Modèles linéaires mixtes : applications à l'essai APAD	21
4.1 Le modèle linéaire mixte avec trajectoires linéaires	21
4.2 Le modèle linéaire mixte avec trajectoires splines	23
4.3 Vérifications des hypothèses	26
4.3.1 L'histogramme des résidus	26
4.3.2 Le QQ-plot	26
4.3.3 Le graphique des résidus	28
4.3.4 Le test de Shapiro-Wilk	28
5 Modèles mixtes curvilinéaires : applications à l'essai clinique APAD	31
5.1 Le modèle mixte curvilinéaire avec des trajectoires linéaires	31
5.2 Le modèle mixte curvilinéaire à trajectoires splines	32
5.3 Vérifications des hypothèses	34

5.3.1	L'histogramme des résidus	34
5.3.2	Le QQ-plot	35
5.3.3	Le graphique des résidus	36
5.3.4	Le test de Shapiro-Wilk	37
5.3.5	L'étude de la curvilinearité	38
6	Conclusions	41
6.1	Discussion de l'étude	41
6.2	Conclusion personnelle	42
	Bibliographie	43
7	Annexes	45
7.1	Questionnaire QLQ-C30	45
7.2	Graphiques du modèle curvilinéaire à trajectoires linéaires et fonction de lien linéaire	46
7.3	Les graphiques des résidus pour le modèle mixte curvilinéaire	47

Liste des abréviations

APAD Adapted Physical Activity and Diet

CHU Centre Hospitalier Universitaire

EORTC European Organization of Research and Treatment of Cancer

FDA Food and Drug Administration

ICM Institut du Cancer de Montpellier

IDESP Institut Desbrest d'Epidémiologie et de Santé Publique

ITT intention de traiter

IURC Institut Universitaire de Recherche Clinique

LMM Linear Mixed Models

MFI-20 Multidimensional Fatigue Inventory

ML Maximum Likelihood

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PROs Patient-Reported Outcomes

QdV Qualité de Vie relative à la santé

REML REstricted Maximum Likelihood

SG Survie Globale

Table des figures

1.1	Localisation <i>Google maps</i> de l'Institut Universitaire de Recherche Clinique (à gauche) et son bâtiment (à droite).	1
1.2	Les différentes étapes d'un essai clinique. (crédit : [7])	2
1.3	Organigramme de présentation du QLQ-C30.	4
2.1	Diagramme représentant un modèle mixte pour toute équation d'observations entre un processus latent d'intérêt et un score pour un questionnaire de qualité de vie. . .	14
3.1	Les cinq phases de l'essai randomisé interventionnel randomisé, contrôlé, monocentrique comportant 2 bras. (ref. [5])	18
3.2	Diagramme de compliance dans les deux groupes, à gauche l'expérimental avec le programme APAD et à droite le groupe témoin avec les soins standard, en fonction des temps de visites. (V = Visite)	19
4.1	Graphiques des trajectoires linéaires du LMM; Statut globale de santé (en haut) et Fonction physique (en bas), sur le score moyen prédit en fonction du temps.	22
4.2	Graphiques des trajectoires linéaires du LMM; Fonction personnelle (en haut) et Fonction sociale (en bas), sur le score moyen prédit en fonction du temps.	23
4.3	Graphiques des trajectoires splines du LMM; Statut globale de santé (en haut) et Fonction physique (en bas), sur le score moyen prédit en fonction du temps.	25
4.4	Graphiques des trajectoires splines du LMM; Fonction personnelle (en haut) et Fonction sociale (en bas), sur le score moyen prédit en fonction du temps.	26
4.5	Histogramme des résidus du modèle linéaire mixte pour les deux types de trajectoire sur les quatre échelles choisies; Statut globale de santé et les Fonctions physique, personnelle et sociale.	27
4.6	Graphique QQ-plot du modèle linéaire mixte pour les deux types de trajectoires sur chacune des échelles choisies; Statut global de santé et Fonctions physique, personnelle et sociale.	28
4.7	Graphique des résidus du modèle linéaire mixte pour les deux types de trajectoire pour les quatre dimensions; Statut global de santé et Fonctions physique, personnelle et sociale.	29
5.1	Graphiques des trajectoires prédites linéaires (en pointillés) du modèle mixte curvilinéaire et des trajectoires linéaires (en traits pleins) du Linear Mixed Models (LMM) pour les 4 échelles choisies.	33
5.2	Graphiques des trajectoires prédites linéaires (en pointillés) du modèle mixte curvilinéaire et des trajectoires linéaires (en traits pleins) du Linear Mixed Models (LMM) pour les 4 échelles choisies.	34
5.3	Histogrammes des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (à gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires (à droite) pour les 4 échelles choisies. La courbe rouge représente la densité de la loi normale. . . .	35

5.4	Histogrammes des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires splines (à gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires splines (à droite) pour les 4 échelles choisies. La courbe rouge représente la densité de la loi normale.	36
5.5	Graphiques QQ-plot des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (à gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires (à droite) pour les 4 échelles choisies.	37
5.6	Graphiques QQ-plot des modèles linéaires mixtes à trajectoires splines (à gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires splines (à droite) pour les 4 échelles choisies.	38
5.7	Transformations linéaires ou à splines prédites pour lier le score de Qualité de Vie relative à la santé (QdV) au processus latent sous-jacent pour les 4 échelles choisies.	39
7.1	Questionnaire de l'EORTC, le QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire - Core 30). .	45
7.2	Graphiques des trajectoires prédites linéaires à fonction de lien linéaire (en pointillés) du modèle mixte curvilinéaire et des trajectoires linéaires (en traits pleins) du Linear Mixed Models (LMM) pour les 4 échelles choisies.	46
7.3	Graphiques des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (haut gauche) et splines (bas gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires et fonction de lien spline (haut droit) et trajectoires splines a fonction de lien spline (bas droit) pour l'échelle Statut global de santé.	47
7.4	Graphiques des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (haut gauche) et splines (bas gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires et fonction de lien spline (haut droit) et trajectoires splines a fonction de lien spline (bas droit) pour l'échelle Fonction physique.	48
7.5	Graphiques des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (haut gauche) et splines (bas gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires et fonction de lien spline (haut droit) et trajectoires splines a fonction de lien spline (bas droit) pour l'échelle Fonction personnelle.	49
7.6	Graphiques des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (haut gauche) et splines (bas gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires et fonction de lien spline (haut droit) et trajectoires splines a fonction de lien spline (bas droit) pour l'échelle Fonction sociale.	50

Liste des tableaux

1.1	Questionnaire European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 : caractérisation selon les différentes échelles et items correspondants. . .	5
1.2	Toutes les valeurs possibles du score que peuvent prendre chaque échelle avec leurs nombres (N) associés et les écarts entre les valeurs adjacentes pour chaque échelle.	6
4.1	Résultats des estimations de paramètres pour β_1 et β_2 pour le modèle linéaire mixte à trajectoires linéaires avec les visites traduites en mois. (IC = Intervalle de Confiance)	22
4.2	Résultats des $p - value$ du LR test, pour les modèles linéaires mixtes basés sur les splines cubiques naturelles, par la méthode ML.	24
4.3	Résultats des estimations des paramètres pour les modèles linéaires mixtes basés sur les splines cubiques naturelles, par la méthode ML; échelles : Statut global de santé et Fonction physique.	24
4.4	Résultats des estimations des paramètres pour les modèles linéaires mixtes basés sur les splines cubiques naturelles, par la méthode ML; échelles : Fonction personnelle et sociale.	24
4.5	Résultats des estimations de p-value pour le test de Shapiro-Wilk pour les modèles linéaires mixtes sur les deux types de trajectoires et sur les 4 échelles choisies. . . .	30
5.1	Résultats des estimations de paramètres pour β_1 et β_2 pour le modèle mixte curvilinéaire à trajectoires linéaires, avec les visites traduites en mois.	31
5.2	Résultats des estimations des paramètres pour les modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires splines, par la méthode ML; échelles : Statut global de santé et Fonction physique.	32
5.3	Résultats des estimations des paramètres pour les modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires splines, par la méthode ML; échelles : Fonction personnelle et sociale. .	33
5.4	Résultats des estimations de p-value pour le test de Shapiro-Wilk pour le modèle mixte curvilinéaire sur les deux types de trajectoires et sur les 4 échelles choisies. .	37

Chapitre 1

Introduction et contexte

1.1 L'Institut Desbrest d'Épidémiologie et de Santé Publique (IDESP)

J'ai réalisé mon stage au sein de l'équipe de l'Institut Desbrest d'Épidémiologie et de Santé Publique (IDESP) qui est une unité multidisciplinaire. Elle est dirigée par M. DEMOLY Pascal (Professeur à l'Université de Montpellier, Coordonnateur du Département hospitalo-universitaire de Pneumologie et Addictologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier) et codirigée par M. MOLINARI Nicolas (Professeur à l'Université de Montpellier et praticien hospitalier en biostatistique au CHU de Montpellier) et M. NINOT Grégory (Professeur à l'Université de Montpellier et chargé de recherche à l'Institut du Cancer de Montpellier). Composée de 83 membres dont 29 habilités à diriger des recherches, elle comprend des chercheurs et praticiens de l'INSERM, de l'INRIA, du CHU de Montpellier et de Nîmes, de l'Université de Montpellier, du Département Universitaire de Médecine Générale de Montpellier et de L'Institut du Cancer de Montpellier (ICM). Cette unité se situe sur le campus santé de l'Université de Montpellier, à côté de la nouvelle faculté de médecine, dans le bâtiment de l'Institut Universitaire de Recherche Clinique (IURC) (cf Photo 1.1).

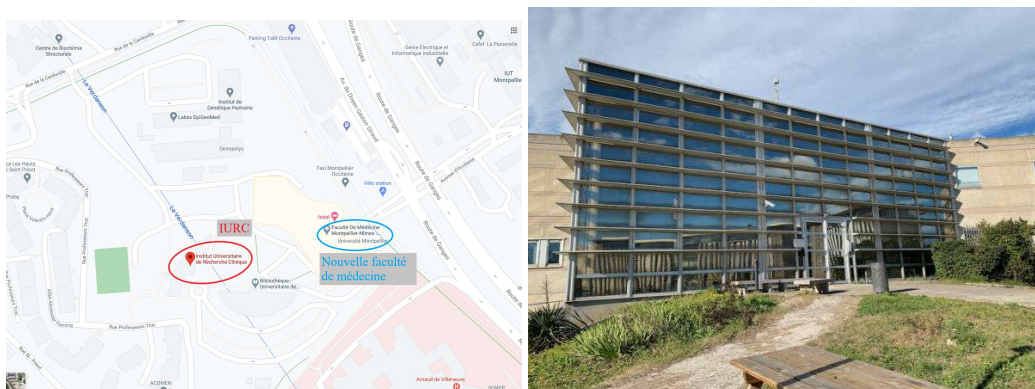


FIGURE 1.1 – Localisation *Google maps* de l'Institut Universitaire de Recherche Clinique (à gauche) et son bâtiment (à droite).

L'objectif de l'IDESP est de comprendre le développement et l'évolution des maladies chroniques qui touchent plus de 30% de la population française et qui englobent 80% des dépenses de soins. C'est en tenant compte d'une nouvelle approche de l'environnement (au sens large), des trajectoires de soins à travers des marqueurs multimodaux et exposomiques¹ (cliniques, comportementaux, biologiques, etc...) et en se basant sur l'importance des mathématiques sur des jeux de données gran-

1. l'exposome est un concept correspondant à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie.

dissants, que l'unité cherche à répondre à son aspiration. Leur but final est de pouvoir adapter un parcours de soin et de prévention à des patients spécifiques. Les premières modélisations ont été sur des maladies allergiques et respiratoires, le diabète, l'obésité, les maladies rénales, vasculaires, les rhumatismes inflammatoires et les cancers. L'IDESP se sert des bases de données de santé de patients souffrant de maladie chronique du CHU de Montpellier, du CHU de Nîmes et de l'Institut du Cancer de Montpellier et, aussi, de celles environnementales nationales et européennes pour concevoir de nouvelles bases de données spécifiques. Elle est engagée dans des collaborations internationales en hébergeant, par exemple, le Centre Collaborateur (de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)) de soutien scientifique aux classifications ou encore, la plateforme universitaire Collaborative d'Evaluation des programmes de Prévention et de Soins du support.

1.2 Les essais cliniques

L'objectif d'un essai clinique est d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un produit de santé (médicament, procédure thérapeutique, etc...) sur des volontaires sains ou malades. Cette évaluation se fait sous quatre phases, distinctes les unes des autres et successivement. Avant ces phases cliniques, il y a une phase préclinique qui permet d'évaluer une molécule sur des cellules en culture (in vitro) et chez l'animal (in vivo). Les quatre phases sont les suivantes (cf Figure 1.2) :

- La phase I : Elle est réalisée sur un petit groupe de volontaires, sains ou malades, en fonction de la molécule évaluée. C'est dans cette phase qu'il y a une première administration chez l'Homme afin de poser les limites de la toxicité et d'étudier les réactions chez l'Homme afin de connaître la dose minimale active, pour laquelle les effets indésirables sont minimes ou inobservables, et la cinétique du médicament.
- La phase II : Elle est réalisée sur des volontaires malades. C'est dans cette phase que l'on étudie l'efficacité pharmacologique (ou de l'activité antitumorale en oncologie). La dose minimale efficace est alors administrée sur un groupe de 100 à 300 malades pour trouver un bénéfice thérapeutique. Ces essais sont réalisés en milieu hospitalier.
- La phase III : Cette phase a pour but d'évaluer l'intérêt thérapeutique du médicament sur un échantillon de patients allant de quelques centaines à des milliers. Elle est réalisée sur des volontaires qui sont généralement séparés en deux groupes dans le but de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo (substance neutre).

À l'issue de ces essais, les autorités sanitaires décident de délivrer (ou non) une autorisation de mise sur le marché au médicament testé.

- La phase IV : Il s'agit d'une phase de pharmacovigilance, c'est-à-dire qu'elle permet de suivre l'utilisation du médicament à long terme. Elle est réalisée en condition réelle d'utilisation, et a pour but de surveiller les effets indésirables rares, les complications tardives ou les biais de prescription ou mauvais usage.

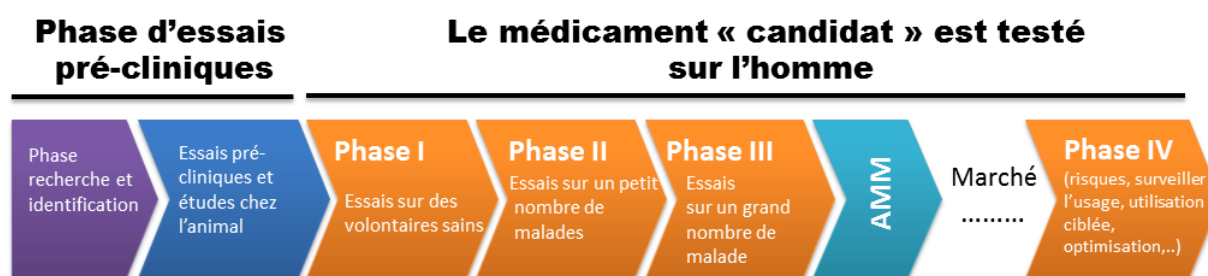


FIGURE 1.2 – Les différentes étapes d'un essai clinique. (crédit : [7])

1.3 Les critères de jugement et la Qualité de vie en cancérologie

Dans les essais cliniques en oncologie, le choix du critère de jugement principal est fondamental pour la pertinence clinique des résultats. Ce critère de référence est défini, généralement, par la Food and Drug Administration (FDA) comme étant la Survie Globale (SG) lorsqu'il s'agit d'évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement. La SG correspond au temps entre l'inclusion du patient dans l'essai (par exemple par randomisation) et le décès quelle qu'en soit la cause. Ce critère est objectif, universel et complètement défini. En revanche, concernant certaines pathologies comme le cancer du sein, les traitements allongent considérablement la durée de vie des patients. Afin de pouvoir conclure de la plus value ou non d'un traitement expérimental sur un traitement de référence, il est nécessaire d'augmenter la durée de l'étude et la taille de l'échantillon pour avoir un nombre d'observations de décès raisonnable.

La FDA et l'American Society of Clinical Oncology préconise d'utiliser la Qualité de Vie relative à la santé (QdV) comme critère de jugement secondaire en l'absence d'effet sur la SG [3]. Selon l'OMS, la QdV est « la perception par le malade du retentissement physique, psychologique et social, des conséquences sur sa vie quotidienne et sur son sentiment de bien-être, non seulement de sa maladie mais aussi de la prise en charge thérapeutique qui lui est associée ». L'évaluation de la qualité de vie ne peut pas être réduite à celle de la santé puisque cette dernière ne suffit pas à expliquer les différences de niveau de qualité de vie ; par exemple, plusieurs patients dont le statut fonctionnel et le niveau de santé sont définis comme excellents mais ont une qualité de vie déplorable, ou inversement [17]. Il y a également quelques conséquences indirectes de la maladie qui peuvent être prises en compte comme les difficultés financières ou la perte d'un emploi. Même s'il n'existe pas d'accord autour de la définition de la QdV, elle est communément considérée comme un concept multidimensionnel qui comprend au moins le bien-être physique, psychologique, et social mais aussi les symptômes liés à la maladie. La QdV n'est pas considérée comme directement mesurable, il faut passer par une évaluation intermédiaire. De plus, elle fait partie des « Patient-Reported Outcomes (PROs) » [10], autrement dit que les mesures de l'état de santé d'un patient sont retranscrites par le patient lui-même [8].

1.4 EORTC : le questionnaire QLQ-C30

Le but de ce questionnaire est de créer un outil de mesure de qualité de vie le plus universel possible, générique et multidimensionnel. L'une des conditions indispensables au développement et à l'optimisation de méthodes d'analyses descriptives ou comparatives, est la standardisation des moyens de mesure. Un groupe de l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) a alors développé et validé l'auto-questionnaire sur la QdV nommé QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire - Core 30) (ref. Annexe 7.1). Il est spécifique à la cancérologie [1] et est compréhensible et facile à compléter pour le patient. Il a, de plus, été vérifié et validé psychométriquement pour pouvoir l'utiliser dans de nombreuses études et avoir des résultats comparables. Ce questionnaire comprend 30 items (ou questions) et permet d'évaluer 15 échelles de la QdV (cf. Annexe 7.1) qui sont les suivantes :

- 5 échelles fonctionnelles : *physique, personnelle, émotionnelle, cognitive et sociale*
- 9 échelles symptomatiques : *fatigue, nausée et vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficulté financière*
- 1 échelle sur le *statut global de santé*

Les items qui vont de 1 à 28 sont construits selon une échelle de Likert à quatre choix de réponses possibles :

- 1 : « Pas du tout »,
- 2 : « Un peu »,
- 3 : « Assez »,
- 4 : « Beaucoup ».

Les items 29 et 30 sont construits sur une échelle à sept choix de réponses possibles allant de l'état 1 : « Très mauvais » à l'état 7 : « Excellent ». Cela permet de mesurer, respectivement, l'état physique et la QdV globale de la personne malade. Pour chacune des échelles, les scores unis ou multi-items obtenus permettent d'évaluer, de façon indirecte, la qualité de vie du patient. Le tableau 1.1 et la Figure 1.3 résument le nombre et le numéro des items correspondant à chaque échelle du questionnaire QLQ-C30.

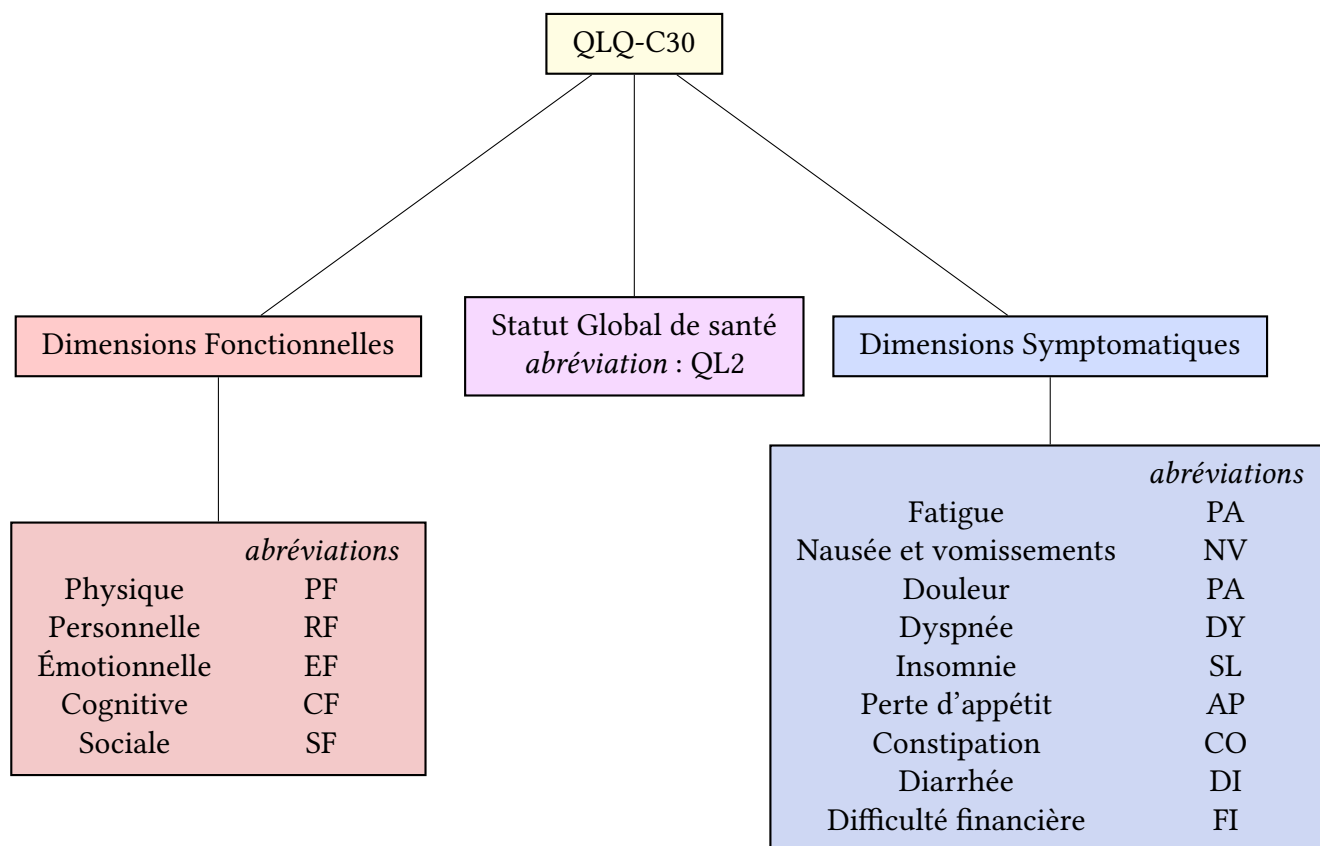


FIGURE 1.3 – Organigramme de présentation du QLQ-C30.

Dans le but de mieux appréhender la qualité de vie des patients ayant des pathologies spécifiques, d'autres modules complémentaires ont été créés par localisation cancéreuse en addition avec le QLQ-C30. Comme par exemple, le questionnaire EORTC QLQ-BR23 qui est spécifique du cancer du sein. Il contient 23 items permettant d'évaluer quatre dimensions fonctionnelles (*images corporelles, fonctionnement sexuel, plaisir sexuel et perspectives futures*) et quatre dimensions symptomatiques (*dû aux traitements, localisés au bras, au niveau du sein, inquiétude liée à la perte de cheveux*) spécifiques du cancer du sein et de ses modalités de traitement.

Un autre exemple est le Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) qui a été créé pour mesurer la sévérité et l'impact de la fatigue chez des patients cancéreux et d'autres atteints de fatigue chronique selon 5 échelles telles que la *fatigue générale, la fatigue physique, la fatigue mentale, la réduction d'activité* et la *réduction de motivation* [18]. Ce questionnaire comprend 20 affirmations vis-à-vis desquelles les patients se positionnent sur une échelle à 5 paliers en fonction de la fatigue ressentie la veille de l'évaluation. Les positions vont de « Pas du tout d'accord » valant 1 point à « Tout à fait d'accord » valant 5 points.

	Nombre d'items	Nombre de modalités	Items
Échelles fonctionnelles			
<i>Fonctions physiques</i>	5	4	Questions 1 à 5
<i>Fonctions personnelles</i>	2	4	Questions 6 et 7
<i>Fonctions émotionnelles</i>	4	4	Questions 21 à 24
<i>Fonctions cognitives</i>	2	4	Questions 20 et 25
<i>Fonctions sociales</i>	2	4	Questions 26 et 27
Échelles symptomatiques			
<i>Fatigue</i>	3	4	Questions 10, 12 et 18
<i>Nausée et vomissement</i>	2	4	Questions 14 et 15
<i>Douleur</i>	2	4	Questions 9 et 19
<i>Dyspnée</i>	1	4	Question 8
<i>Insomnie</i>	1	4	Question 11
<i>Perte d'appétit</i>	1	4	Question 13
<i>Constipation</i>	1	4	Question 16
<i>Diarrhée</i>	1	4	Question 17
<i>Difficulté financière</i>	1	4	Question 28
Statut global de santé			
<i>Statut global de santé</i>	2	7	Questions 29 et 30

TABLE 1.1 – Questionnaire EORTC QLQ-C30 : caractérisation selon les différentes échelles et items correspondants.

1.5 Le scoring par l'EORTC

Tout d'abord il faut savoir que la QdV est une variable dite latente, autrement dit, il s'agit d'une variable indirectement mesurable. Pour pouvoir l'évaluer, il faut passer par un modèle de mesure permettant de transformer les réponses aux différents items pour obtenir un score final correspondant à la mesure [12].

L'EORTC a proposé une « procédure de scoring » qui permet de résumer les items d'une échelle donnée par un score [9]. Ce score brut est alors déterminé par la moyenne des items liés à l'échelle associée et ensuite chaque score est standardisé sur une échelle de 0 à 100. Ainsi, un score élevé représente pour une échelle fonctionnelle une qualité de vie élevée, de même pour l'état global de santé, en revanche pour une échelle symptomatique, cela représente une qualité de vie médiocre, puisque cela veut dire qu'il y a une forte présence de symptômes. Et inversement, un score faible représente pour une échelle fonctionnelle une qualité de vie médiocre, de même pour l'état global de santé, mais pour une échelle symptomatique cela représente une qualité de vie élevée puisque cela traduit l'absence (totale ou partielle) de symptômes. L'EORTC préconise qu'au moins la moitié des items de l'échelle donnée soient remplis de façon qu'un score puisse être estimé pour cette échelle, sinon le score est défini comme manquant. La procédure propose de calculer le score avec les items manquants par une simple estimation de la moyenne des items renseignés.

Soit n le nombre d'items pour chaque échelle considérée et soit I_1, I_2, \dots, I_n les réponses obtenues. Le score brut est calculé ainsi :

$$RawScore = RS = \frac{(\sum_{k=1}^n I_k)}{n} .$$

Soit *range* la différence entre la valeur maximale possible de RS et la valeur minimale possible, le QLQ-C30 a été conçu pour que tous les items de n'importe quelle échelle aient la même plage de valeurs. Par exemple, la plupart des items sont évalués entre 1 et 4 donc *range* = 3. En appliquant une transformation linéaire de 0 à 100, le calcul pour obtenir le score S est défini par :

- Échelles fonctionnelles :

$$S = \left(1 - \frac{(RS - 1)}{range}\right) \times 100 ,$$

- Échelles symptomatiques et statut global de santé :

$$S = \left(\frac{(RS - 1)}{range}\right) \times 100 .$$

Avec cette procédure, le score ne peut avoir qu'un nombre fini et connu de valeurs pour chaque échelle. De plus, ces valeurs sont séparées par un même écart pour une échelle donnée. Le tableau 1.2 est un résumé de ces valeurs.

	Valeurs possibles	<i>N</i>	Écart entre valeurs adjacentes
Échelles fonctionnelles			
<i>Fonctions physiques</i>	{0, 6.67, 13.33, 20, 26.67, 33.33, 40, 46.67, 53.33, 60, 66.67, 73.33, 80, 86.67, 93.33, 100}	16	6.67×15
<i>Fonctions personnelles</i>	{0, 16.67, 33.33, 50, 66.67, 83.33, 100}	7	16.67×6
<i>Fonctions émotionnelles</i>	{0, 8.33, 16.67, 25, 33.33, 41.67, 50, 58.33, 66.67, 75, 83.33, 91.67, 100}	13	8.33×12
<i>Fonctions cognitives</i>	{0, 16.67, 33.33, 50, 66.67, 83.33, 100}	7	16.67×6
<i>Fonctions sociales</i>	{0, 16.67, 33.33, 50, 66.67, 83.33, 100}	7	16.67×6
Échelles symptomatiques			
<i>Fatigue</i>	{0, 11.11, 22.22, 33.33, 44.44, 55.56, 66.67, 77.78, 88.89, 100}	10	11.11×9
<i>Nausée et vomissement</i>	{0, 16.67, 33.33, 50, 66.67, 83.33, 100}	7	16.67×6
<i>Douleur</i>	{0, 16.67, 33.33, 50, 66.67, 83.33, 100}	7	16.67×6
<i>Dyspnée</i>	{0, 33.3, 66.67, 100}	4	33.33×3
<i>Insomnie</i>	{0, 33.3, 66.67, 100}	4	33.33×3
<i>Perte d'appétit</i>	{0, 33.3, 66.67, 100}	4	33.33×3
<i>Constipation</i>	{0, 33.3, 66.67, 100}	4	33.33×3
<i>Diarrhée</i>	{0, 33.3, 66.67, 100}	4	33.33×3
<i>Difficulté financière</i>	{0, 33.3, 66.67, 100}	4	33.33×3
Statut global de santé			
<i>Statut global de santé</i>	{0, 8.33, 16.67, 25, 33.33, 41.67, 50, 58.33, 66.67, 75, 83.33, 91.67, 100}	13	8.33×12

TABLE 1.2 – Toutes les valeurs possibles du score que peuvent prendre chaque échelle avec leurs nombres (*N*) associés et les écarts entre les valeurs adjacentes pour chaque échelle.

1.6 Problématique

La qualité de vie est un critère secondaire dans les essais cliniques en oncologie et est évaluée de façon longitudinale au cours du traitement et du suivi. L'objectif de ce stage est de modéliser les données longitudinales de score de QdV en sachant que les modèles utilisés en pratique ne sont pas forcément les plus adaptés à ce type de données et que la validité des hypothèses sous-jacentes à ces modèles n'est généralement pas étudiée. Nous pouvons alors nous demander, quel modèle est le plus adapté à notre type de données ? Et c'est à cette question que je vais essayer de répondre durant ce stage.

Tout d'abord, les études longitudinales se caractérisent comme des études dans lesquelles la variable dépendante est mesurée plusieurs fois pour chaque individu, ce sont des mesures dites répétées. Ces dernières, qui sont recueillies à différents temps pour un même individu, ne sont pas indépendantes et demandent l'utilisation de modèles statistiques spécifiques pour étudier l'évolution de la variable d'intérêt, qui est ici la qualité de vie relative à la santé [11]. Dans les essais cliniques, les questionnaires de QdV sont collectés à différentes visites prédéfinies dans le protocole de l'étude (à l'inclusion, durant le traitement et durant le suivi). L'objectif est de modéliser l'évolution de la QdV au cours du temps et d'étudier l'impact du traitement sur celle-ci. Plusieurs modèles ont déjà été proposés dans la littérature dans le cadre de l'analyse longitudinale de données de qualité de vie dans les essais cliniques en oncologie.

Le modèle linéaire mixte (Linear Mixed Models (LMM)) reste la méthode statistique la plus utilisée pour l'analyse longitudinale de la qualité de vie relative à la santé (nous y reviendrons plus en détails dans la suite du rapport). Comme il est basé sur le principe du modèle linéaire classique pour les données longitudinales, le LMM donne une estimation robuste de l'évolution moyenne du score au cours du temps et fournit aussi une réponse précise sur la significativité que l'effet bras du traitement expérimental peut avoir. Une des grandes hypothèses du LMM est l'hypothèse de normalité réalisée sur la distribution du score de QdV. En revanche, cette dernière n'est généralement pas valide pour les données de QdV et cette absence de validité remettrait en cause les résultats du LMM. Un autre point important est la notion de curvilinearité, qui correspond à une sensibilité aux changements. Cela signifie que la perte d'un point n'a pas le même sens selon la valeur du score. De plus, un autre problème survient avec la distribution discrète de la variable de score. En effet, le LMM prend en compte que la variable de score suit une loi gaussienne et donc continue, mais le score est calculé de façon à ce qu'il ne puisse prendre qu'un nombre fini de valeurs différentes.

Nous allons dans le chapitre 2, entrer en détail dans les différents modèles que nous allons utiliser et leurs hypothèses associées. Dans ce même chapitre, nous nous intéresserons à deux types de modèles : le modèle linéaire mixte et un autre moins utilisé, le modèle mixte curvilinéaire. Dans le chapitre 3, nous ferons une description de l'essai clinique APAD sur lequel nous travaillons, puis dans le chapitre 4, nous appliquerons les modèles linéaires mixtes sur ces données. Ensuite, dans le chapitre 5, nous appliquerons les modèles mixtes curvilinéaires à l'essai APAD. Enfin, nous concluons sur les modèles utilisés et la validité des hypothèses de chacun des modèles.

Les codes R qui m'ont permis de générer les figures et obtenir les différents résultats sont rassemblés dans un dépôt git disponible sur GitHub à l'adresse suivante :

https://github.com/cassandrelepercque/Stage_M2_biostat

Chapitre 2

Les différents modèles

2.1 Les modèles linéaires mixtes

Jusqu'à maintenant, la méthode statistique la plus utilisée pour l'analyse longitudinale de la QdV dans les essais cliniques reste le modèle linéaire mixte basé sur le score de la QdV. Dans une population de n patients, soit le vecteur $Y_i = (Y_i(t_{i1}), \dots, Y_i(t_{in_i}))$ avec $Y_i(t_{ij})$ la variable aléatoire d'un score de QdV du patient i mesurée au temps t_{ij} pour $j = 1, \dots, n_i$, où n_i est le nombre de mesures répétées du patient i . Le modèle linéaire à effets aléatoires (ou modèle linéaire mixte) s'écrit comme suit :

$$Y_i = X_i\beta + Z_i b_i + \varepsilon_i, \quad (2.1)$$

avec

- X_i qui est la matrice de dimension $n_i \times p$ de variables explicatives associée au vecteur d'effets fixes β ,
- Z_i qui est une sous-matrice de X_i de dimension $n_i \times q$ (avec $q \leq p$, le nombre d'effets aléatoires) associée au vecteur d'effets aléatoires b_i ,
- et, $\varepsilon_i = (\varepsilon_{i1}, \dots, \varepsilon_{in_i})$ qui est le vecteur des erreurs de mesures.

2.1.1 Trajectoires linéaires

Le modèle linéaire mixte avec des trajectoires linéaires est le modèle le plus communément utilisé. Le modèle à trajectoires linéaires appliqué ici, a un effet aléatoire associé au patient (« intercept » aléatoire) et un effet aléatoire lié au temps (« pente aléatoire ») [6]. Le modèle représente ainsi le score de QdV du patient i au temps t_{ij} (où $j = 1, \dots, n_i$) et est alors défini tel que :

$$Y_i(t_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 \times t_{ij} + \beta_2(bras_i \times t_{ij}) + b_{0i} + b_{1i} \times t_{ij} + \varepsilon_i(t_{ij}), \quad (2.2)$$

avec $bras_i$ la covariable représentant le bras de traitement et qui est codé 0 pour les patients faisant partis du groupe contrôle et 1 pour le groupe expérimental. De plus, $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ et

$$\begin{pmatrix} b_{0i} \\ b_{1i} \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left(\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_{b_0}^2 & \sigma_{b_0 b_1} \\ \sigma_{b_0 b_1} & \sigma_{b_1}^2 \end{pmatrix} \right).$$

Les β_0, β_1 et β_2 sont les effets fixes, les b_0 et b_1 sont les effets aléatoires et ε_i représente le terme d'erreur. Plus précisément,

- β_0 représente le score de QdV à l'inclusion,
- β_1 représente la pente dans le bras contrôle (évolution moyenne par unité de temps),
- $\beta_1 + \beta_2$ représente la pente dans le bras expérimental (évolution moyenne par unité de temps),

- β_2 représente l'effet interaction entre le bras et le temps (différence de pente entre le groupe expérimental et le groupe contrôle),
- b_{0i} représente l'intercept aléatoire spécifique à chaque patient,
- b_{1i} représente la pente aléatoire spécifique à chaque patient.

A noter que, dans la suite, le β_0 ne sera pas utile puisque nous serons dans un essai clinique randomisé et donc nous partirons du même point à l'inclusion.

2.1.2 Trajectoires splines

Nous avons également utilisé le modèle linéaire mixte avec des trajectoires splines pour avoir quelque chose de mieux ajusté aux données. Plus précisément, nous avons utilisé les splines cubiques naturelles. Faisons un petit rappel sur les splines (ref. [13]). Soient $t_1 < \dots < t_n$, n points d'un intervalle $[a, b]$, et une fonction g définie sur $[a, b]$ est une spline cubique si les deux conditions suivantes sont satisfaites :

1. Sur chaque intervalle $(a, t_1), (t_1, t_2), \dots, (t_n, b)$, g est un polynôme cubique ;
2. La fonction g est deux fois continûment différentiable sur $[a, b]$ (et donc g et ses dérivées d'ordre 1 et 2 sont continues aux points t_i).

Les points t_i sont appelés des « noeuds ». Il y a de nombreuses façons essentiellement équivalentes de définir des splines cubiques. La façon la plus naturelle est d'exprimer :

$$g(t) = d_i(t - t_i)^3 + c_i(t - t_i)^2 + b_i(t - t_i) + a_i, \quad t_i \leq t \leq t_{i+1},$$

où $a_i, b_i, c_i, d_i, i \in \{0, \dots, n\}$ sont des constantes ; on définit dans la suite $t_0 = a$ et $t_{n+1} = b$. La continuité de g et de ses deux dérivées impliquent différentes relations entre les coefficients. Par exemple, la continuité de g au point t_{i+1} implique que, pour $i \in \{0, \dots, n-1\}$,

$$d_i(t_{i+1} - t_i)^3 + c_i(t_{i+1} - t_i)^2 + b_i(t_{i+1} - t_i) + a_i = a_{i+1}.$$

Une spline cubique sur l'intervalle $[a, b]$ sera dite *naturelle* si les dérivées d'ordre 2 et 3 au point a et b sont nulles.

Le modèle basé sur les splines, pour le score longitudinal de qualité de vie relative à la santé est défini tel que :

$$Y_i(t_{ij}) = (\beta_0 + b_{0i}) + (\beta_1 + b_{1i})B_n(t_{ij}, \lambda_1) + (\beta_2 + b_{2i})B_n(t_{ij}, \lambda_2) + (\beta_3 + b_{3i})B_n(t_{ij}, \lambda_3) + \beta_4\{bras_i \times B_n(t_{ij}, \lambda_1)\} + \beta_5\{bras_i \times B_n(t_{ij}, \lambda_2)\} + \beta_6\{bras_i \times B_n(t_{ij}, \lambda_3)\} + \varepsilon_i(t_{ij}), \quad (2.3)$$

où $\{B_n(t_{ij}, \lambda_k); k = 1, 2, 3\}$ désigne une base B-spline pour une spline cubique naturelle.

2.1.3 Estimations

Pour ce qui est des résultats du LMM nous nous intéressons communément à l'estimation des effets fixes puisqu'ils déterminent la trajectoire moyenne du score donnée par le modèle. Des tests peuvent être réalisés pour tester la significativité des β_j , autrement dit si le paramètre est significativement non nul. Cette significativité est estimée pour chaque paramètre des effets fixes.

L'estimation des paramètres est plus complexe pour le modèle linéaire mixte que pour le modèle linéaire simple. Il faut estimer les effets fixes (*i.e.* les β_j) et les paramètres de variance-covariance des effets aléatoires. L'estimation de ces paramètres est généralement réalisée par la méthode du maximum de vraisemblance ou celle du maximum de vraisemblance restreinte.

L'utilisation du maximum de vraisemblance (Maximum Likelihood (ML)) se fait quand l'hypothèse porte sur un effet fixe et le maximum de vraisemblance restreint (REstricted Maximum Likelihood (REML)) quand l'effet porte sur un effet aléatoire. L'idée du REML vient de la réalisation que l'estimateur des paramètres de variance-covariance donné par le ML est biaisé. En effet, le REML fournit, en général, des estimateurs des composantes de la variance ayant de meilleures propriétés que les estimateurs du ML. *Zuur et al.* [19] suggèrent d'utiliser l'estimation ML et non REML pour comparer des modèles emboîtés différents par leurs effets fixes mais ayant la même structure aléatoire. Dans la partie application, nous avons utilisé la fonction `lme` du package R `nlme` qui utilise par défaut le maximum de vraisemblance restreinte (REML) mais qui peut être modifiée avec la méthode du maximum de vraisemblance (ML).

2.1.4 Tests

Test de Wald

Le test de Wald fonctionne en testant l'hypothèse nulle selon laquelle un ensemble de paramètres est égal à une certaine valeur. Dans le modèle testé ici, l'hypothèse nulle est que le coefficient d'intérêt est égal à zéro. Le but du test de Wald est d'évaluer l'influence de X_i sur Y_i . Nous considérons alors l'hypothèse nulle suivante :

$$\mathcal{H}_0 : \beta_j = 0 .$$

La procédure du test de Wald est basée sur le quantile d'une loi du χ^2 à un degré de liberté. Nous décidons de ne pas rejeter l'hypothèse \mathcal{H}_0 si la *p-value* est supérieure au seuil de 5%. Ce seuil correspond à la probabilité de faire une erreur de première espèce, *i.e.* rejeter à tort \mathcal{H}_0 . Ce test permet de tester la significativité des composantes de la variance dans les modèles linéaires mixtes. Dans R, ce test est automatiquement réalisé lorsque nous regardons le `summary` d'une fonction `lme` qui permet de coder un modèle linéaire mixte du package `nlme`.

Test du rapport de vraisemblance

Un autre test que nous avons aussi réalisé, pour nos modèles à trajectoire splines, est le test de rapport de vraisemblance. Il est effectué en estimant deux modèles et en comparant l'ajustement d'un modèle par rapport à un autre et il le fait en comparant les log-vraisemblance de ces deux modèles, si cette différence est significative alors le modèle le moins restrictif (celui avec le plus de variables) est censé mieux ajuster les données que le modèle le plus restrictif. En posant, M_a un modèle avec a variables et M_b qui en comprend b avec $a < b$, et avec comme contrainte que toutes ses variables se retrouvent dans M_a puisque que ce sont des modèles emboîtés. La statistique de test s'écrit alors :

$$\begin{aligned} LR &= -2 \times \ln \left(\frac{L(M_b)}{L(M_a)} \right) \\ &= -2 \times l(M_b) - (-2 \times l(M_a)) \\ &= D_b - D_a . \end{aligned}$$

Avec $L(M)$ la vraisemblance, $l(M)$ la log-vraisemblance et D la déviance de chaque modèle. La sortie de cette statistique de test suit une distribution du χ^2 avec des degrés de liberté égaux au nombre de (paramètres - 1) qui sont contraints. Dans notre cas, avec les modèles splines, ce test permet de vérifier que l'effet du bras est significatif ou non. Sous R, la fonction `lrtest` permet de réaliser ce test sur nos données.

2.2 Validité des modèles

Un modèle linéaire mixte, s'appuie sur plusieurs hypothèses telles que :

- La normalité : les effets aléatoires du modèles sont supposés suivre une loi gaussienne et cela se vérifie sur les résidus du modèle,
- L'homoscédasticité : la variance est supposée constante et cela se vérifie sur les résidus du modèle,
- Une sensibilité au changement constante pour toutes les valeurs du score : la variation d'un point du score de QdV sur chacune des échelles est supposée constante.

Cette dernière hypothèse sera expliquée plus en détail lorsque nous parlerons d'un modèle mixte curvilinéaire dans la prochaine section. De plus, nous pouvons aussi dire que le « modèle est robuste pour l'hypothèse 1 si l'hypothèse 3 est respectée »[14].

Nous allons, à présent, énoncer les hypothèses de **normalité** et d'**homoscédasticité**.

Quand les résidus suivent une loi normale de moyenne nulle et que la variance est supposée identique entre chaque résidu, nous nous intéressons de manière générale aux résidus standardisés r_{ij} , c'est-à-dire aux résidus divisés par l'estimation de leur écart-type. En effet, $e_i(t_{ij}) = Y_i(t_{ij}) - \hat{Y}_i(t_{ij})$ représente les résidus de l'observation i au temps (t_{ij}) et est une approximation du terme d'erreur ε_i . De plus, \hat{Y}_i est appelée valeur prédite de Y_i par le modèle et est définie par :

$$\hat{Y}_i(t_{ij}) = X_i\hat{\beta} + \varepsilon_i(t_{ij}) .$$

Nous avons alors les résidus standardisés qui sont définis par $r_{ij}(t_{ij}) = \frac{e_i(t_{ij})}{s(e_i)}$, avec $s(e_i)$ l'écart-type des résidus (et une estimation de σ dans nos modèles). Si les deux hypothèses sont vérifiées alors les résidus standardisés doivent suivre une loi normale centrée réduite et le test de ces hypothèses prend la forme :

$$\begin{aligned}\mathcal{H}_0 : t_{ij} &\sim \mathcal{N}(0, 1) \\ \mathcal{H}_1 : t_{ij} &\approx \mathcal{N}(0, 1) .\end{aligned}$$

Afin de valider graphiquement les hypothèses d'un modèle, nous utilisons l'histogramme des résidus, le graphique `qqplot` et celui des résidus.

- L'histogramme des résidus permet de vérifier l'allure gaussienne de la densité des résidus standardisés.
- Le graphique `qqplot`, ou diagramme Quantile-Quantile, permet d'évaluer la pertinence d'ajustement d'une distribution donnée par rapport à un modèle théorique. Ici, nous tracerons les quantiles empiriques des résidus standardisés en fonction des quantiles d'une loi normale centrée-réduite. Si les valeurs obtenues sont proches de la droite diagonale alors elles suivent une distribution normale.
- Le graphique des résidus permet d'avoir les résidus standardisés en fonction des valeurs prédites. Nous savons que si les résidus suivent une loi normale centrée-réduite alors 95% des valeurs appartiennent à l'intervalle $[-2, 2]$. Cet intervalle est défini ainsi, car c'est une approximation de l'intervalle $[-1.96, 1.96]$ où 1.96 est la valeur approximative du centile 97.5 de la distribution de la loi normale. Il permet aussi de voir les différences de variance selon la valeur prédite, si la variance des résidus standardisés est identique nous ne devons pas détecter de forme particulière.
- Il existe des tests permettant de tester ces hypothèses de normalité comme celui de Shapiro-Wilk ou celui de Kolmogorov. Nous utiliserons celui de Shapiro-Wilk sur les résidus des modèles.

2.3 Le modèle mixte curvilinéaire

2.3.1 Notion de curvilinéarité

Dans le cas des mesures subjectives dans le domaine de la santé, comme les questionnaires de QdV, nous avons en général des variables bornées. En effet, le score maximal d'un questionnaire QLQ-C30 est 100 et le minimum est 0. Cependant, ces mesures présentent fréquemment un effet plafond (ou plancher) qui définit le fait qu'à partir d'un certain niveau de QdV, la variable de score ne pourra plus aller au delà de 100 (ou passer en dessous 0) si le niveau de QdV augmente (ou diminue), c'est à dire que nous ne pourrions mesurer sa variance. Elles peuvent aussi présenter de la curvilinéarité.

La curvilinéarité se caractérise par un écart n'ayant pas une signification constante entre deux niveaux successifs de l'échelle. Par exemple, la perte de 5 points, sur une échelle de QdV du questionnaire QLQ-C30, en passant de 90 à 85 et en passant de 15 à 10 n'a pas forcément même signification. En effet, le passage de 15 à 10 pourrait correspondre à une diminution mineure de qualité de vie tandis que le passage de 90 à 85 pourrait mettre en évidence une diminution majeure (ou inversement).

A noter que, l'hypothèse sous-entendue dans le modèle linéaire mixte est de dire qu'un écart entre deux valeurs a la même signification sur toute l'étendue du score de qualité de vie en supposant que nous ayons des effets constants des prédicteurs.

Malheureusement, cette propriété est en réalité rarement démontrée, et est fausse pour beaucoup de tests psychométriques [15] et nous nous demandons si cela se vérifie sur des questionnaires de qualité de vie. De plus, si la curvilinéarité est non prise en compte cela implique des estimations biaisées et une mise en évidence de fausses associations, surtout s'il y a une association entre la variable d'intérêt et le niveau initial [16]. En revanche, comme les essais cliniques randomisés permettent d'assurer une comparabilité initiale, alors à l'inclusion l'impact de cette curvilinéarité serait similaire dans les deux bras. En effet, si nous partons d'un même point à l'inclusion de l'essai, la perte ou le gain d'un point de QdV a la même valeur selon le bras. Néanmoins, nous pouvons nous demander si cette sensibilité au changement est la même lorsque la valeur du score évolue. Cette hypothèse peut se vérifier graphiquement, en traçant les transformations estimées du modèle mixte curvilinéaire grâce à la fonction `lcmm` du package du même nom. Pour coder cette fonction, nous reprenons la même syntaxe que pour les LMM (cf. avec la fonction `lme`), en remplaçant `lme` par `lcmm` et en y ajoutant la fonction de lien choisie (ici, linéaire ou spline) et la commande `wich = "linkfunction"` et enfin de faire un `plot`. La sortie graphique nous montrera plusieurs courbes qui suivront ou non une droite linéaire et si c'est le cas alors notre échelle ne possède pas de curvilinéarité. En revanche, si ce n'est pas le cas, cela signifie que l'échelle a de la curvilinéarité dans ses données.

Un modèle qui peut prendre en compte cette sensibilité au changement et permettrait de résoudre ce problème serait le modèle mixte curvilinéaire.

2.3.2 Définition du modèle

La première fois que ce modèle a été proposé est présenté dans un article datant de 2006 [15], et qui traite de la sensibilité de quatre tests lorsqu'il faut mesurer les changements cognitifs. Afin de mieux comprendre comment fonctionne le modèle mixte curvilinéaire, nous l'avons présenté schématiquement dans la Figure 2.1 et qui est tiré de l'article de *Cecile Proust-Lima et al.* [16].

Nous introduisons alors le modèle mixte curvilinéaire qui prend en compte ce problème de curvilinéarité et qui, par rapport au LMM, prend en compte l'écart à la normalité. Il modélise le score de QdV latent à chaque temps t qui sous-tend la variable de score du questionnaire QLQ-C30. En reprenant les notations du modèle linéaire mixte (cf. (2.1)), il est défini pour la patiente i où $i = 1, \dots, n_i$ par :

$$h(Y_i; \eta) = X_i\beta + Z_ib_i + \epsilon_i, \quad (2.4)$$

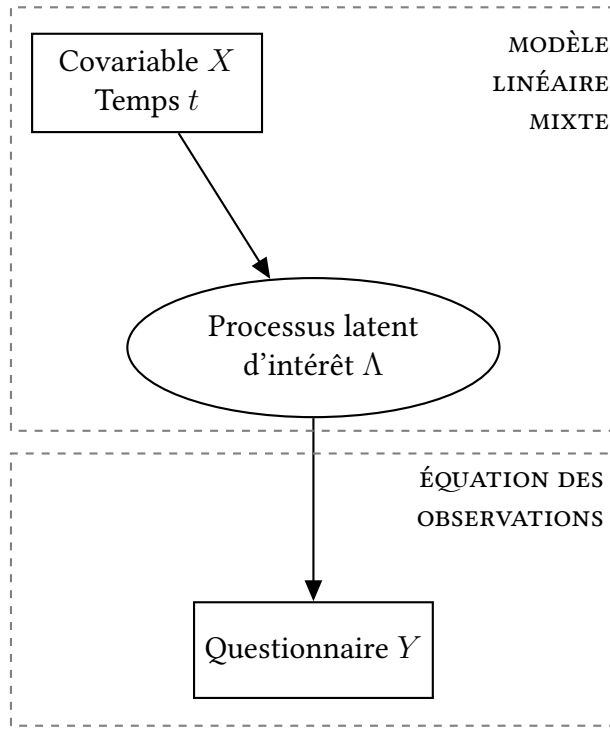


FIGURE 2.1 – Diagramme représentant un modèle mixte pour toute équation d'observations entre un processus latent d'intérêt et un score pour un questionnaire de qualité de vie.

avec,

- h est une fonction lien paramétrée par le vecteur η ,
- X_i qui est la matrice de dimension $n_i \times p$ de variables explicatives associée au vecteur d'effets fixes β ,
- Z_i qui est une sous-matrice de X_i de dimension $n_i \times q$ (avec $q \leq p$, le nombre d'effets aléatoires) associée au vecteur d'effets aléatoires b_i ,
- $\epsilon_i = (\epsilon_{i1}, \dots, \epsilon_{in_i})^T \sim \mathcal{N}(0, \Sigma_i)$.

Dans ce modèle, nous pouvons diviser les erreurs ϵ_i en un processus w_i Gaussien de variance-covariance R_i et des erreurs de mesures indépendantes e_i Gaussiennes de variance $\sigma^2 I_{n_i}$ et nous avons alors que $\epsilon_i = w_i + e_i$ et $\sigma_i = R_i + \sigma^2 I_{n_i}$.

Nous rappelons que dans une population de n patientes, soit le vecteur $Y_i = (Y_i(t_{i1}), \dots, Y_i(t_{in_i}))$ avec $Y_i(t_{ij})$ la variable aléatoire d'un score de QdV de la patiente i mesurée au temps t_{ij} pour $j = 1, \dots, n_i$ où n_i est le nombre de mesures répétées de la patiente i . Nous allons par la suite appliquer les modèles suivants :

- Pour retomber sur le LMM classique à trajectoires linéaires, il nous suffit de prendre une fonction h^{-1} linéaire à une contrainte d'identifiabilité prés.
- Pour obtenir une plus grande flexibilité dans la forme du lien entre la variable observée et sa version « normalisée » ($\tilde{Y}_i = X_i \beta + Z_i b_i + \epsilon_i$), le choix de la fonction de lien h^{-1} se fait dans une famille de fonctions monotones croissantes souples. Nous avons alors pour ce qui est du modèle à trajectoires splines, une approche de la fonction de lien h^{-1} par une base de I-splines avec m noeuds, $(B_n^I)_{n=1, m+1}$. La fonction de lien est définie telle que :

$$h^{-1}(Y_i; \eta) = \eta_0 + \sum_{n=1}^{m+1} \eta_n^2 B_n^I(Y_i) \quad .$$

Le choix du nombre de noeuds doit être raisonnablement faible pour avoir une famille de fonctions de lien souple et relativement peu coûteuse en nombre de paramètres.

Pour pouvoir appliquer ces modèles dans R, nous utilisons la fonction `lcmm` du package du même nom. Dans cette fonction, il existe d'autres fonctions de lien, comme celle de Beta mais nous ne l'utiliserons pas, car lorsque nous traçons les trajectoires prédites sur R, nous obtenons les mêmes trajectoires que celles de la fonction de lien `spline`. De plus, pour pouvoir comparer ces modèles et les LMM, nous utiliserons la fonction `predictY()` du package `lcmm` qui permet d'obtenir des estimations des prédictions du modèle avec une transformation à l'échelle d'origine. Cela est possible grâce à une méthode de Monte-Carlo.

Nous décrivons le changement dans le temps du score de la QdV en fonction du groupe (variable binaire *bras*) et du temps t pour la patiente i ($i = 0, \dots, n$) avec l'équation 2.4, comme nous l'avons fait pour les LMM, avec des trajectoires linéaires puis des trajectoires splines. Les notations restent les mêmes que pour les LMM.

2.3.3 Les hypothèses du modèle mixte curvilinéaire

Dans ce modèle, les hypothèses sont identiques à celles du modèle linéaire mixte classique, avec en plus une prise en compte de la curvilinéarité. De plus, par rapport au modèle linéaire mixte classique, il consiste en une transformation permettant d'obtenir une version normalisée de Y_i .

Chapitre 3

Applications à l'essai APAD

3.1 Présentation de l'essai APAD

Les données Adapted Physical Activity and Diet (APAD) sont issues d'une étude clinique promue par l'ICM dans le cancer du sein en situation adjuvante [5]. C'est une étude de phase III sur la réduction de la fatigue par un programme d'activité physique adaptée et un conseil diététique chez des patientes recevant un traitement adjuvant au cancer du sein. Le critère principal d'évaluation de cet essai est le score de fatigue mesuré par le questionnaire MFI avant et à la fin de chaque traitement (chimiothérapie et radiothérapie), à 6 mois et 1 an après la fin des traitements. Pour ce qui est du critère de jugement secondaire, il s'agit de la QdV telle que mesurée par le QLQ-C30 et c'est sur quoi nous allons travailler.

Le protocole vise à étudier la réduction de la fatigue par un programme d'Activité Physique Adaptée et un conseil Diététique (« APAD ») chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en cours de traitement par chimiothérapie adjuvante¹ suivie de radiothérapie. Son objectif principal est de montrer que chez ces patientes, un programme d'activités physiques aérobies et de renforcement musculaire associé à un conseil nutritionnel sera associé à une diminution de la fatigue et à une amélioration de la qualité de vie. Le plan expérimental est basé sur un essai interventionnel randomisé, contrôlé et monocentrique comportant deux bras :

- Un bras interventionnel APAD : programme d'Activités Physiques Adaptées et de conseil Diététiques spécifiques pendant l'hospitalisation et à domicile durant les 27 semaines de traitement adjuvant (chimiothérapie et radiothérapie),
- Un bras contrôle (ou témoin) : prise en charge standard.

Ce protocole a été réalisé de décembre 2010 à juin 2014. De plus la durée pour l'inclusion (avant traitement) était de décembre 2010 à décembre 2012. Le critère d'inclusion de l'étude a été défini sur des porteuses d'un cancer du sein HER2² négatif, âgées de moins de 75 ans, traitées par chimiothérapie adjuvante suivie de radiothérapie, informées et consentantes. Il était défini d'inclure 120 patientes dans chaque bras, ce qui ne sera finalement pas le cas, comme nous le verrons dans la prochaine section. Pour ce qui est de l'évaluation, l'étude comportera cinq visites, dont trois pendant la durée du traitement et deux en suivi de ce même traitement (cf. Figure 3.1).

- T_0 : Évaluation de base réalisée entre $J-8$ et $J-3$ avant le premier jour de chimiothérapie adjuvante ($J1$)
- T_1 : Évaluation intermédiaire à 4 mois par rapport à $J1$ (par MFI uniquement)

1. Situation dans laquelle un traitement est administré une fois que la tumeur a été totalement ou en grande partie enlevée par la chirurgie.

2. Un cancer du sein est HER2 positif quand les cellules cancéreuses fabriquent trop de copies (surexpression) du gène HER2.

- T_2 : Évaluation intermédiaire à 6 mois par rapport à $J1$, ± 2 semaines (*i.e.*, à la fin de la radiothérapie)
- T_3 : Évaluation intermédiaire à 1 an par rapport à $J1$, ± 2 semaines soit environ à 6 mois à compter de la fin de la radiothérapie (± 2 semaines)
- T_4 : Évaluation finale réalisée à 1 an et demi ($\pm 1,5$ ans) par rapport à $J1$, ± 2 semaines soit environ à 1 an à compter de la fin de la radiothérapie (± 2 semaines)

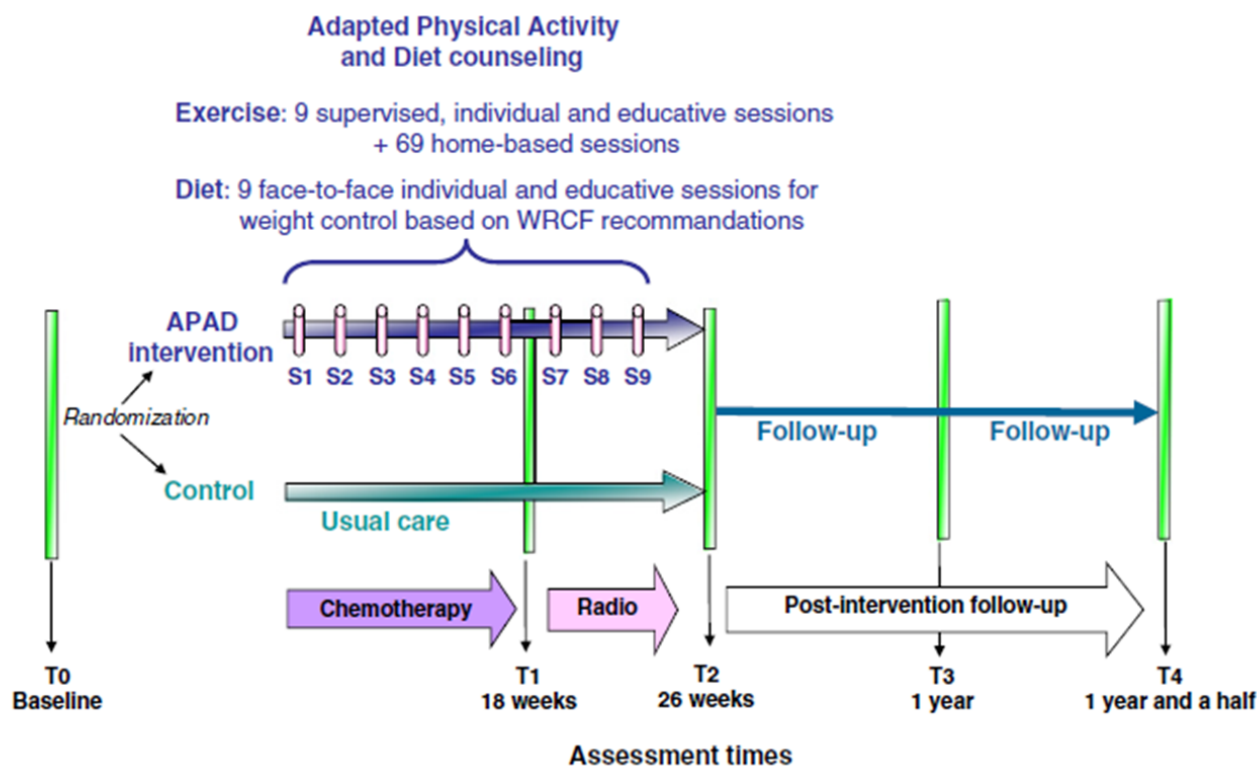


FIGURE 3.1 – Les cinq phases de l’essai randomisé interventionnel randomisé, contrôlé, monocentrique comportant 2 bras. (ref. [5])

Pour ce protocole les résultats attendus sont d’observer une diminution de la fatigue et une amélioration de la qualité de vie des patientes ayant suivi le programme d’activités physiques adaptées et de conseil nutritionnel. Avec une obtention de résultats positifs, le but de cet essai est de proposer des guides de bonnes pratiques sur l’activité physique et le conseil nutritionnel pour les médecins, associations de patients et familles.

3.2 Les premiers résultats

Dans un premier article datant de 2013, un résumé du protocole a été présenté. Dans un second article de 2019 [4], des résultats ont été publiés. Tout d’abord, l’intervention du programme APAD a eu des effets bénéfiques significatifs sur tous les PROs (*i.e.*, la fatigue, la qualité de vie, l’anxiété, la dépression) à 4 et 6 mois. L’effet significatif sur la fatigue et la qualité de vie a continué jusqu’au 1 an de suivi du traitement. Ensuite, des diminutions significatives de l’indice de masse corporelle, de la masse grasse et une augmentation de l’endurance musculaire et de la flexibilité cognitive ont été observées à 6 mois, mais n’ont pas persisté par la suite. Enfin, l’activité physique a été améliorée dans le groupe APAD par rapport au groupe témoin à 4 et 6 mois de traitement. En revanche, aucun effet significatif de l’intervention n’a été trouvé sur les apports majeurs en macronutriments³.

3. Les macronutriments sont les éléments majoritaires de l’alimentation. Ils apportent, entre autres, de l’énergie à l’organisme sous forme de calories. Ce sont les protéines, lipides et glucides.

Au total, ce sont 143 patientes qui seront incluses dans cet essai, 71 pour le bras contrôle et 72 pour le bras expérimentale (APAD). L'analyse de cet essai est fait en intention de traiter (ITT) (« Intent To Treat »), cela signifie qu'aucune des patientes n'est exclues et que les patientes sont analysées selon le schéma de randomisation. Autrement dit, de manière générale dans un essai clinique, cette analyse inclut tous les patients inclus même s'il s'avère que le patient n'a jamais pris le traitement attribué ou en a modifié le rythme, la posologie ou la durée ou a quitté l'étude prématurément. La principale raison d'utiliser une population en intention de traiter est de pouvoir maintenir la comparaison de base établie par la randomisation et de mieux estimer ce qui se produit sur le terrain où le traitement sera utilisé. Pour pouvoir travailler sur l'analyse longitudinale de la QdV, il est important de regarder le taux de compliancé du questionnaire QLQ-C30. On le définit comme le nombre de questionnaires complétés, complètement ou partiellement, à chaque visite par rapport au nombre de questionnaires attendus (cf. Figure 3.2).

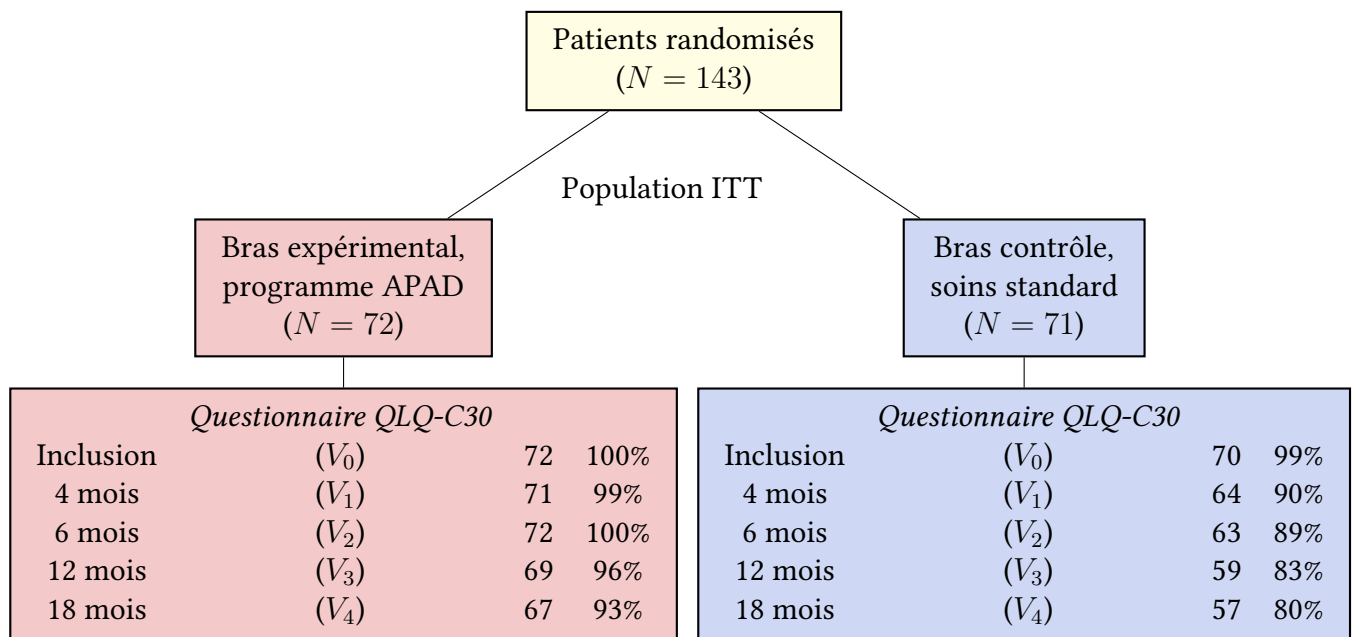


FIGURE 3.2 – Diagramme de compliancé dans les deux groupes, à gauche l'expérimental avec le programme APAD et à droite le groupe témoin avec les soins standard, en fonction des temps de visites. (V = Visite)

Nous pouvons remarquer que pour le bras contrôle, un questionnaire à l'inclusion est manquant. Il s'agit de la patiente n°62 qui a rendu son questionnaire complété qu'à la visite des 12 mois (V₃).

Chapitre 4

Modèles linéaires mixtes : applications à l'essai APAD

Notre objectif est de comparer l'évolution de la qualité de vie entre les deux groupes et de vérifier si un gain de qualité de vie était associé à l'intervention (groupe expérimental). Nous avons dans un premier temps, vérifié à l'aide du test de Student que les moyennes de scores ne soient pas significativement différentes entre les bras. Cela nous permet de pouvoir appliquer les modèles en supposant que les scores à l'inclusion sont les mêmes. Autrement dit, qu'il n'y ait pas d'effet bras au temps $t = 0$.

4.1 Le modèle linéaire mixte avec trajectoires linéaires

Nous avons appliqué le LMM à trajectoires linéaires, à chaque dimension de nos données, les résultats sont présentés dans le tableau 4.1. Nous remarquons qu'il y a plus d'effets significatifs ($< 5\%$) pour les dimensions fonctionnelles qui sont mis en évidence par rapport aux dimensions symptomatiques. L'effet interaction (β_2) représente la majorité des effets significatifs de ce modèle. Avec des $p - \text{value} < 5\%$, nous pouvons dire que nous rejetons \mathcal{H}_0 et donc que la QdV est meilleure dans le groupe APAD que dans le groupe contrôle. Nous pouvons alors remarquer que le bras expérimental a un effet significatif sur 4 échelles, il s'agit des fonctions physiques, personnelles, sociales et du statut global de santé. De plus, comme le paramètre $\hat{\beta}_2$ représente l'effet interaction, cela veut dire que si la valeur associée à ce paramètre est positive alors la différence de pente entre le bras expérimental et le bras contrôle est positive. Autrement dit, ici, les valeurs des paramètres associées à ces échelles sont positives et donc la QdV est meilleure dans le groupe APAD par rapport au groupe contrôle. Pour les fonctions émotionnelles et cognitives, nous remarquons que seul le temps a un effet significatif sur ces dimensions.

Dans la suite, nous allons nous intéresser plus spécifiquement aux 4 échelles significatives : le statut global de santé et les fonctions physiques, personnelles et sociales. Pour visualiser l'évolution du score de QdV de ces 4 échelles, nous avons tracé les trajectoires linéaires, du modèle linéaire mixte, représentant le score moyen prédit en fonction du temps dans les Figures 4.1 et 4.2. Tout d'abord pour la Figure 4.1 nous illustrons les trajectoires des dimensions **Statut global de santé** et **Fonction physique** et nous pouvons remarquer que le score moyen prédit de QdV se dégrade au cours du temps pour le bras contrôle. En effet, le paramètre β_1 qui représente l'évolution moyenne dans le temps du bras contrôle est égal à -0.09 pour le Statut global de santé et -0.122 pour la Fonction physique. Pour ce qui est du bras APAD, nous pouvons remarquer que le score moyen augmente au cours du temps, puisque le β_2 représente la différence de pente entre le groupe expérimental et le groupe contrôle, nous voyons que les valeurs de ces échelles sont positives dans le tableau 4.1. Pour ce qui est de la Figure 4.2, nous illustrons les dimensions **Fonction personnelle** et **Fonction sociale** et nous pouvons remarquer que le score moyen prédit augmente dans les deux bras.

Modèle à trajectoires linéaires							
Dimensions	$\hat{\beta}_1$	IC à 95%	p-value	$\hat{\beta}_2$	IC à 95%	p-value	$\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2$
Fonctionnelles							
Fonctions physiques	-0.122	[-0.317 ; 0.074]	0.223	0.317	[0.067 ; 0.568]	0.013	0.195
Fonctions personnelles	0.205	[-0.036 ; 0.445]	0.096	0.315	[0.028 ; 0.602]	0.032	0.52
Fonctions émotionnelles	0.282	[0.021 ; 0.543]	0.035	0.192	[-0.137 ; 0.521]	0.253	0.474
Fonctions cognitives	-0.235	[-0.466 ; -0.003]	0.048	0.189	[-0.113 ; 0.491]	0.22	-0.045
Fonctions sociales	0.066	[-0.241 ; 0.373]	0.675	0.533	[0.156 ; 0.911]	0.006	0.599
Symptomatiques							
Fatigue	-0.073	[-0.375 ; 0.228]	0.634	-0.345	[-0.72 ; 0.029]	0.072	-0.419
Nausée et vomissement	-0.113	[-0.284 ; 0.059]	0.198	-0.054	[-0.245 ; 0.136]	0.576	-0.167
Douleur	0.187	[-0.205 ; 0.579]	0.35	-0.376	[-0.872 ; 0.12]	0.138	-0.188
Dyspnée	0.261	[-0.043 ; 0.565]	0.093	-0.308	[-0.702 ; 0.087]	0.127	-0.047
Insomnie	0.062	[-0.322 ; 0.447]	0.751	-0.383	[-0.875 ; 0.109]	0.128	-0.321
Perte d'appétit	-0.184	[-0.439 ; 0.071]	0.158	-0.077	[-0.389 ; 0.235]	0.63	-0.261
Constipation	0.169	[-0.161 ; 0.499]	0.316	-0.166	[-0.604 ; 0.272]	0.458	0.003
Diarrhée	-0.075	[-0.298 ; 0.147]	0.507	-0.076	[-0.335 ; 0.182]	0.561	-0.152
Difficulté financière	-0.152	[-0.283 ; 0.263]	0.942	-0.356	[-0.711 ; -0.001]	0.05	-0.366
Statut global de santé							
Statut global de santé	-0.09	[-0.339 ; 0.158]	0.478	0.522	[0.208 ; 0.835]	0.001	0.432

TABLE 4.1 – Résultats des estimations de paramètres pour β_1 et β_2 pour le modèle linéaire mixte à trajectoires linéaires avec les visites traduites en mois. (IC = **Intervalle de Confiance**)

En effet, les paramètres β_1 et β_2 sont positifs dans les deux échelles et comme β_2 est positif, nous savons que le groupe APAD a une pente qui est supérieure à celle du bras contrôle. Enfin, dans les 4 échelles, nous pouvons voir que le score prédit est meilleur dans le bras APAD que dans le bras contrôle.

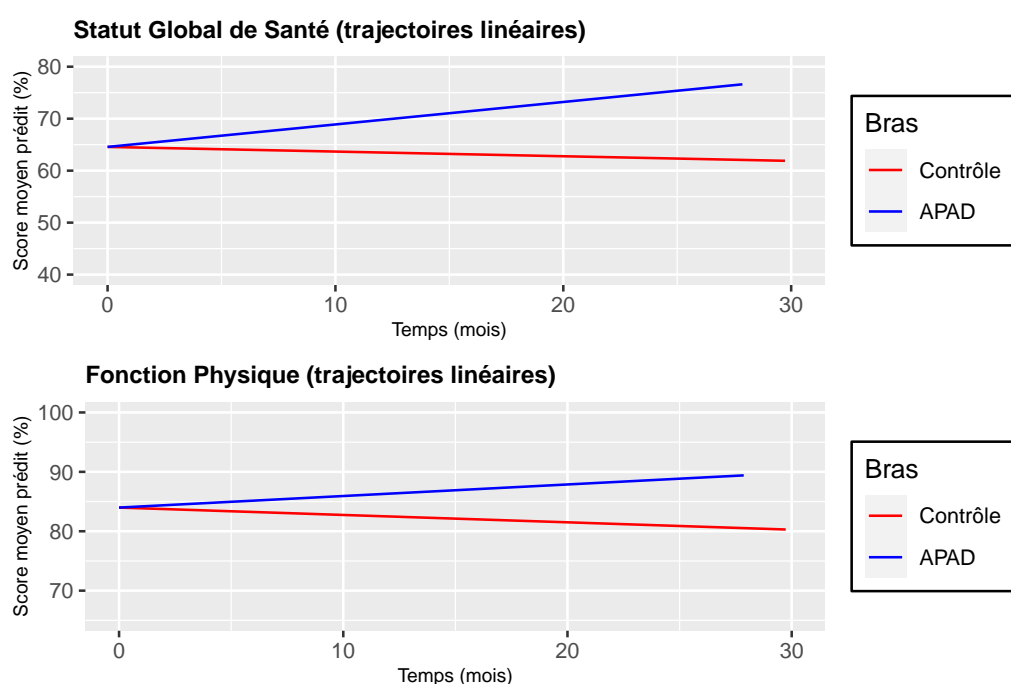


FIGURE 4.1 – Graphiques des trajectoires linéaires du LMM; Statut globale de santé (en haut) et Fonction physique (en bas), sur le score moyen prédit en fonction du temps.

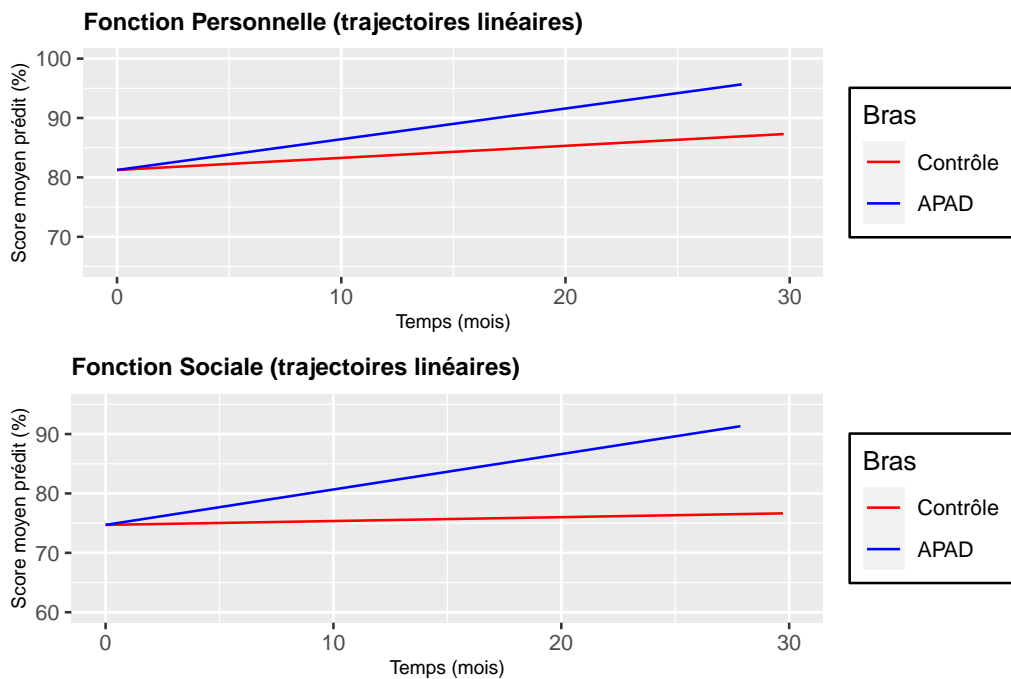


FIGURE 4.2 – Graphiques des trajectoires linéaires du LMM ; Fonction personnelle (en haut) et Fonction sociale (en bas), sur le score moyen prédit en fonction du temps.

En conclusion, le groupe APAD présente une meilleure qualité de vie pour les dimensions du statut global de santé et des fonctions physiques, personnelles et sociales et une qualité de vie similaire à celle du groupe standard pour les autres.

4.2 Le modèle linéaire mixte avec trajectoires splines

Il n'est pas évident que la trajectoire de la qualité de vie soit linéaire au cours du temps, il se produit souvent une détérioration de la QdV pendant le traitement puis une récupération des fonctions et une diminution des symptômes au cours du suivi. Ainsi, nous avons ensuite appliqué le LMM à trajectoires splines à chaque dimension de nos données et les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau 4.2. Les résultats obtenus sont similaires aux précédents, c'est à dire que seules les fonctions physiques, personnelles, sociales et statut global de santé sont significatives. De plus, l'hypothèse \mathcal{H}_0 de ce test est de dire que les paramètres représentant les effets d'interaction entre les bras sont égaux à 0, autrement dit qu'il n'y ait pas de différence d'écart dans les courbes entre le groupe contrôle et celui de APAD. Or, cette hypothèse est rejetée par les 4 échelles énoncées précédemment, ce qui signifie qu'il y a bien une différence de pente significative entre les deux bras.

Nous allons alors regarder de plus près les paramètres estimés dans les 4 échelles ayant une $p - \text{value}$ inférieures à 5%. Et nous résumons cela dans les tableaux 4.3 et 4.4.

Les Figures 4.3 et 4.4 représentent les échelles du statut global de santé et des fonctions physiques, personnelles et sociales. Tout d'abord, nous pouvons faire la constatation que le modèle à trajectoire spline permet de détecter, plus de variation du score de QdV que le modèle à trajectoire linéaire. Pour la Figure 4.3, qui illustre les trajectoires des dimensions **Statut global de santé** et **Fonction physique**, nous pouvons remarquer que, dans les deux groupes, pour les trajectoires des splines une dégradation de la QdV est présente sur les 5 premiers mois ce qui correspond à la période où les patientes sont en traitement par la chimiothérapie et par la radiothérapie. Nous voyons qu'ensuite la QdV augmente jusqu'à environ 15 mois pour rechuter ensuite, cette période correspond au suivi post traitement.

LR test pour " $\beta_4 = \beta_5 = \beta_6 = 0$ " (cf. (2.3))	
Dimensions	$p - value$
Fonctionnelles	
<i>Fonctions physiques</i>	0.0065
<i>Fonctions personnelles</i>	0.0033
<i>Fonctions émotionnelles</i>	0.232
<i>Fonctions cognitives</i>	0.058
<i>Fonctions sociales</i>	0.0101
Symptomatiques	
<i>Fatigue</i>	0.2421
<i>Nausée et vomissement</i>	0.9145
<i>Douleur</i>	0.1896
<i>Dyspnée</i>	0.4445
<i>Insomnie</i>	0.3017
<i>Perte d'appétit</i>	0.6235
<i>Constipation</i>	0.9117
<i>Diarrhée</i>	0.5119
<i>Difficulté financière</i>	0.251
Statut global de santé	
<i>Statut global de santé</i>	0.0024

TABLE 4.2 – Résultats des $p - value$ du LR test, pour les modèles linéaires mixtes basés sur les splines cubiques naturelles, par la méthode ML.

	Statut global de santé			Fonction physique		
	Estimation	(SE)	$p - value$	Estimation	(SE)	$p - value$
$B_n(t, \lambda_1)$	11.41	(4.78)	0.017	9.92	(3.76)	0.009
$B_n(t, \lambda_2)$	-19.70	(5.48)	0.0004	-20.68	(4.34)	0.000
$B_n(t, \lambda_3)$	-11.50	(7.67)	0.134	-9.83	(5.71)	0.085
$B_n(t, \lambda_1) \times bras$	19.54	(4.74)	0.000	5.97	(3.63)	0.101
$B_n(t, \lambda_2) \times bras$	-5.0	(5.48)	0.362	-1.98	(4.22)	0.638
$B_n(t, \lambda_3) \times bras$	-9.75	(7.60)	0.20	0.77	(5.39)	0.89

TABLE 4.3 – Résultats des estimations des paramètres pour les modèles linéaires mixtes basés sur les splines cubiques naturelles, par la méthode ML; échelles : Statut global de santé et Fonction physique.

	Fonction personnelle			Fonction sociale		
	Estimation	(SE)	$p - value$	Estimation	(SE)	$p - value$
$B_n(t, \lambda_1)$	16.53	(4.47)	0.0002	26.88	(6.81)	0.0001
$B_n(t, \lambda_2)$	-12.14	(5.62)	0.031	-38.32	(7.91)	0.000
$B_n(t, \lambda_3)$	-4.40	(7.27)	0.546	-21.87	(11.77)	0.064
$B_n(t, \lambda_1) \times bras$	7.23	(4.42)	0.103	19.57	(6.24)	0.0018
$B_n(t, \lambda_2) \times bras$	12.33	(5.57)	0.0272	-8.65	(7.16)	0.228
$B_n(t, \lambda_3) \times bras$	7.96	(7.11)	0.264	8.54	(10.14)	0.4

TABLE 4.4 – Résultats des estimations des paramètres pour les modèles linéaires mixtes basés sur les splines cubiques naturelles, par la méthode ML; échelles : Fonction personnelle et sociale.

Cette décroissance pour le bras APAD correspond aussi à la période où le programme passe en autonomie à domicile. Pour ce qui est de la Figure 4.4, qui montre les trajectoires des dimensions **Fonction personnelle** et **Fonction sociale**, nous pouvons remarquer que les courbes varient de manière similaire, excepté pour le bras APAD de la fonction personnelle qui augmente au cours du temps. De plus, pour le bras APAD de la fonction sociale, nous remarquons que la courbe décroît jusqu'à 5 mois pour ensuite croître jusqu'au 15 mois pour ensuite décroître de nouveau. Ces temps correspondent respectivement à la période où les patientes sont en traitement (chimiothérapie + radiothérapie) et à la période correspondant au suivi post traitement. Pour les mêmes raisons que pour la Figure 4.3, cette décroissance dans le bras APAD, correspond aussi au fait que le programme soit à domicile et en autonomie. Nous avons aussi, pour le bras contrôle, dans les deux échelles, une diminution du score moyen prédit jusqu'au 5ème mois, puis une augmentation jusqu'au 15ème mois et de nouveau une chute de ce score. De plus, grâce aux tableaux 4.3 et 4.4, nous voyons que pour la différence d'écart entre la courbe du groupe contrôle et le groupe APAD, dès que la $p - value$ est inférieure à 5% on a bien une valeur positive de l'estimation et donc le groupe APAD a une meilleure QdV que le groupe contrôle dans ces échelles. Nous voyons aussi que, les estimations des paramètres $B_n(t, \lambda_1)$ sont positives puis que celles des paramètres $B_n(t, \lambda_2)$ sont négatives, ce qui montre des variations dans les courbes.

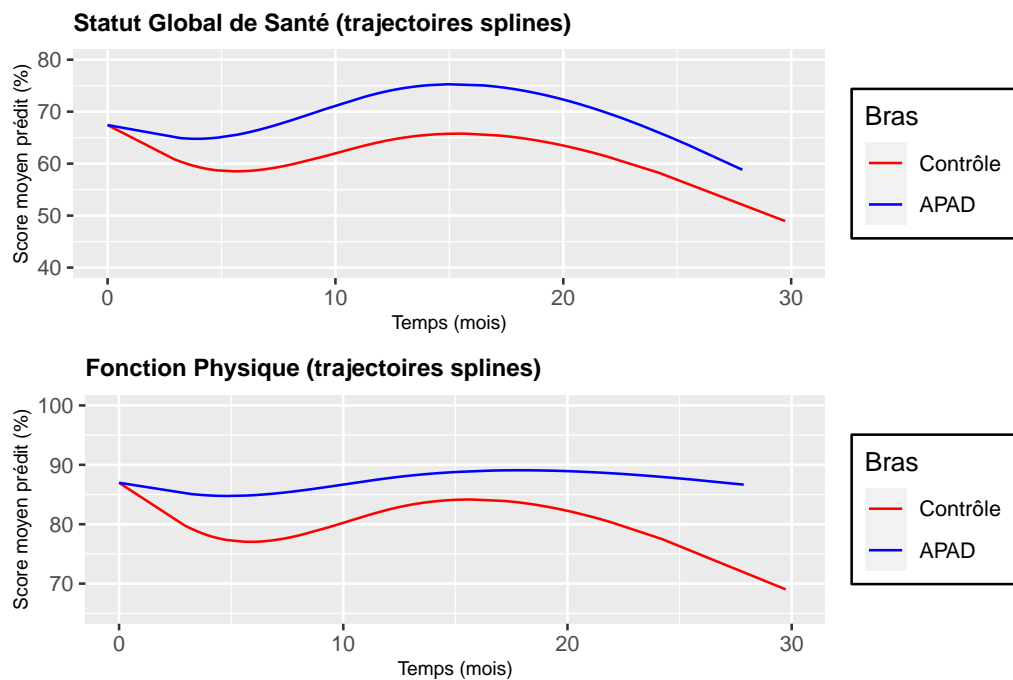


FIGURE 4.3 – Graphiques des trajectoires splines du LMM ; Statut global de santé (en haut) et Fonction physique (en bas), sur le score moyen prédit en fonction du temps.

Les conclusions sont similaires avec celles du modèle à trajectoires linéaires : le groupe APAD présente également une meilleure qualité de vie pour les dimensions du statut global de santé et des fonctions physiques, personnelles et sociales par rapport au groupe contrôle. De plus, les trajectoires splines nous montrent plus de détails dans l'interprétation des scores moyens prédits en fonction du temps que pour les trajectoires linéaires.

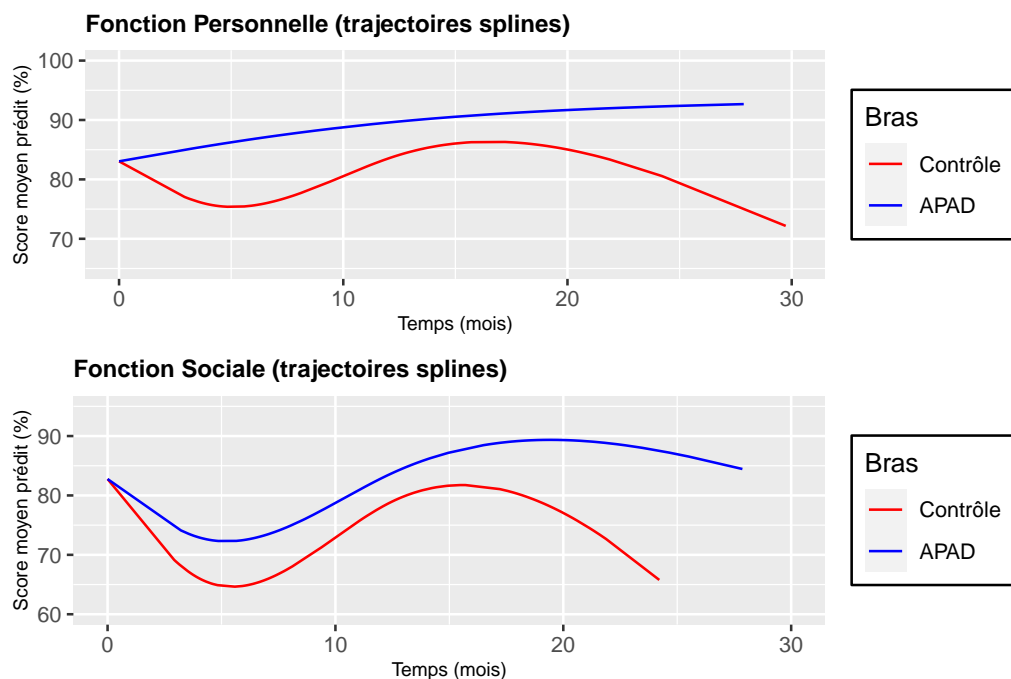


FIGURE 4.4 – Graphiques des trajectoires splines du LMM ; Fonction personnelle (en haut) et Fonction sociale (en bas), sur le score moyen prédit en fonction du temps.

4.3 Vérifications des hypothèses

Nous allons vérifier les hypothèses du modèle linéaire mixte sur les deux types de trajectoires

4.3.1 L'histogramme des résidus

Dans un premier temps, dans la Figure 4.5, nous avons regroupé les histogrammes des résidus pour chacune des quatre dimensions choisies et les deux types de trajectoires. Nous pouvons remarquer que les histogrammes suivent plus ou moins une densité de la loi normale dans les deux types de trajectoires. Cependant, les résidus ne s'ajustent pas totalement à la courbe rouge, qui représente la densité de la loi normale. Nous remarquons également une légère asymétrie de la distribution des résidus standardisés par rapport à l'axe des ordonnées. Les résidus des quatre échelles ne sont pas complètement aberrants, néanmoins nous ne pouvons pas dire qu'ils suivent une distribution de la loi normale.

4.3.2 Le QQ-plot

Dans la Figure 4.6, nous montrons les différents qqplot pour chaque dimensions et les deux types de trajectoires. Nous remarquons que pour toutes les dimensions, les points sortent de l'intervalle de confiance à gauche, que ce soit dans la trajectoire linéaire ou spline. Cela signifie que la distribution des résidus a des queues qui ne sont pas normalement bornées. Cela veut dire que les résidus ne sont pas normalement distribués dès le début du test. Même si, après, les points ont l'air de suivre une distribution normale. Pour chaque dimension, nous remarquons aussi que les points des résidus sont semblables dans les trajectoires linéaires et celles des splines, à l'exception des points les plus à droites dans la Fonction personnelle qui suivent mieux la distribution normale dans la trajectoire spline que dans la linéaire.

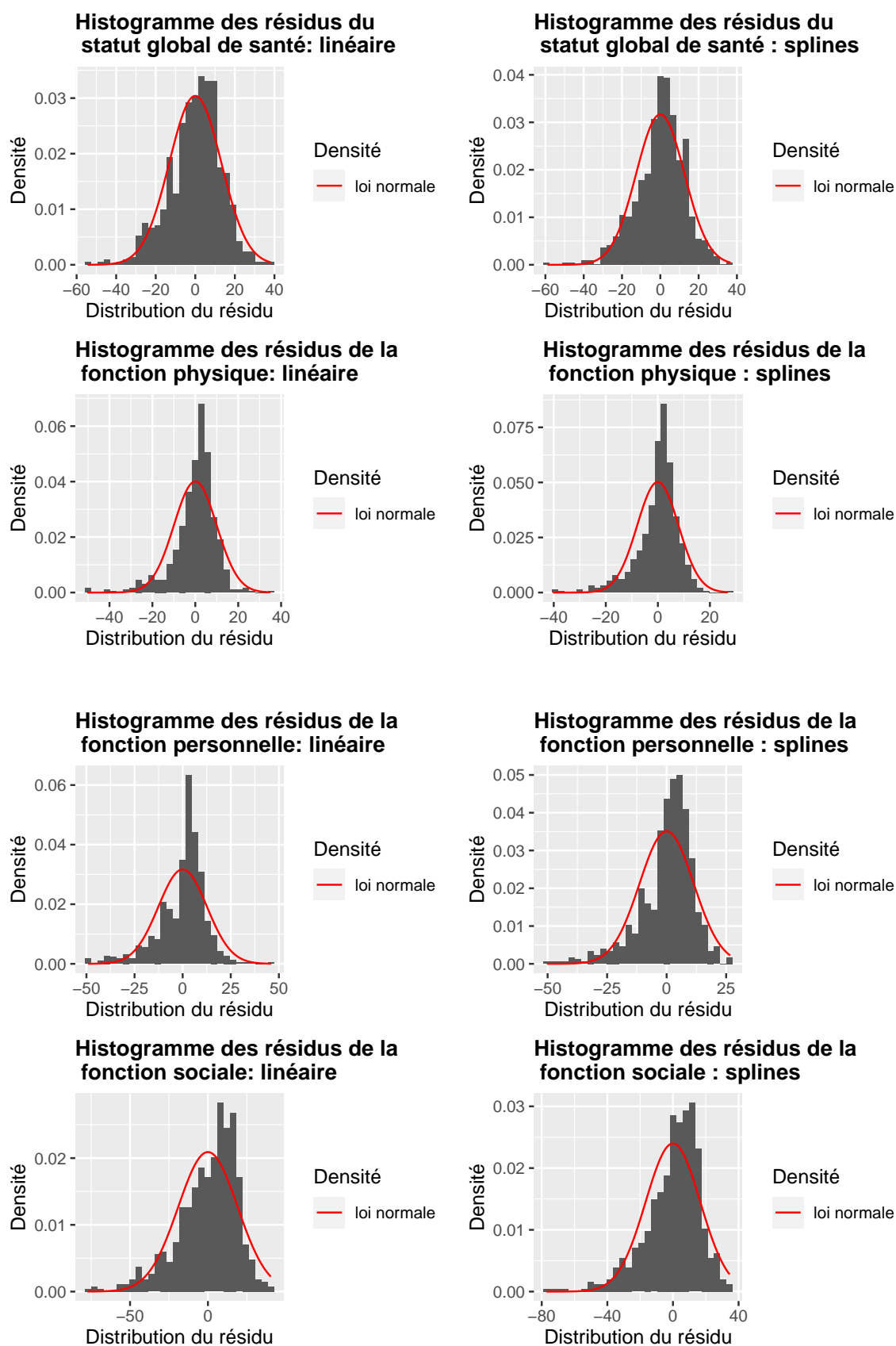


FIGURE 4.5 – Histogramme des résidus du modèle linéaire mixte pour les deux types de trajectoire sur les quatre échelles choisies; Statut globale de santé et les Fonctions physique, personnelle et sociale.

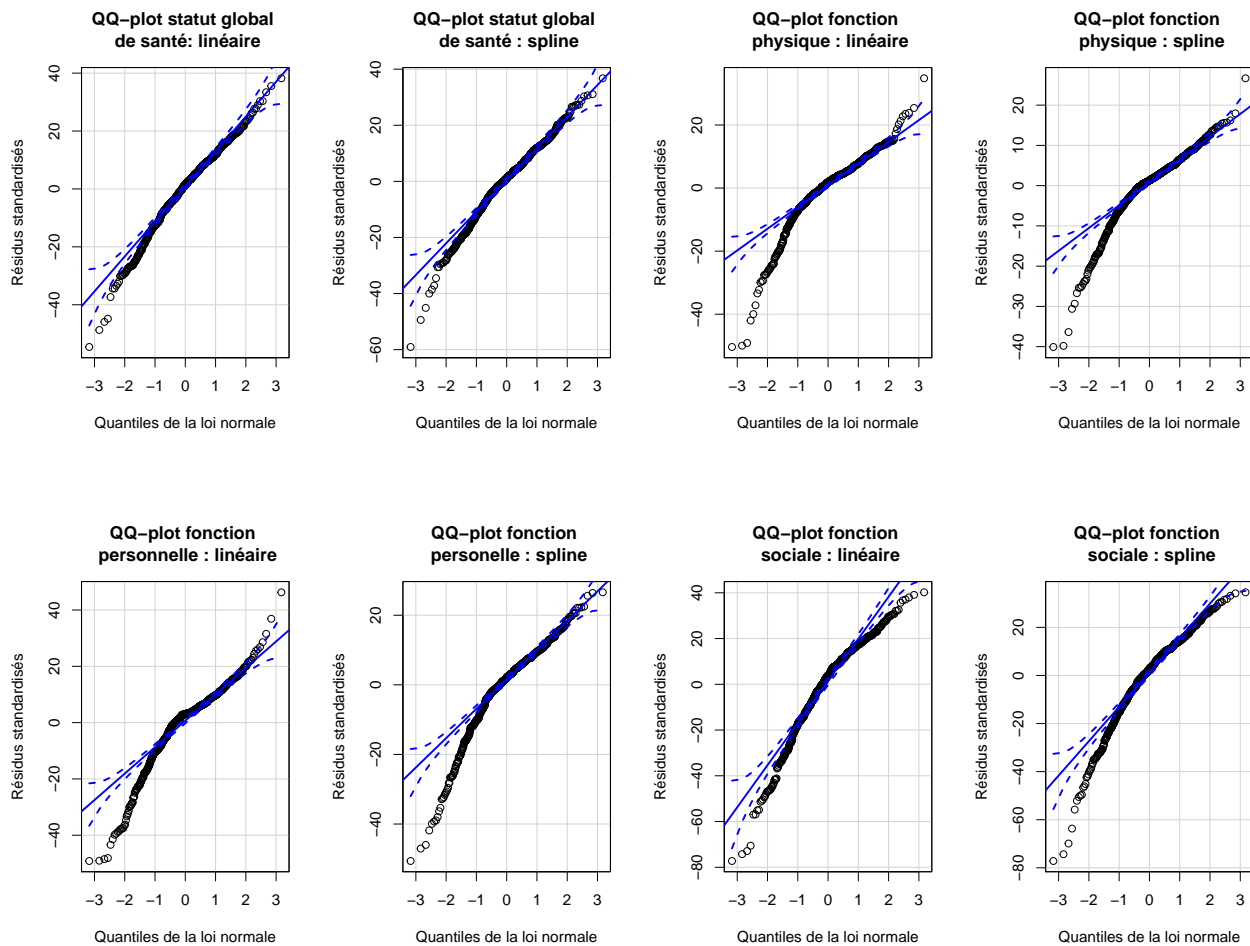


FIGURE 4.6 – Graphique QQ-plot du modèle linéaire mixte pour les deux types de trajectoires sur chacune des échelles choisies; Statut global de santé et Fonctions physique, personnelle et sociale.

4.3.3 Le graphique des résidus

Pour ce qui est du graphique des résidus (cf. Figure 4.7, en bas), nous remarquons que 95% des résidus sont bien compris entre -2 et 2 par rapport à l'axe des ordonnées et cela pour chaque échelles. De plus, la représentation semble uniformément répartie en fonction de l'axe des abscisses, ce qui confirmerait l'hypothèse d'homoscédasticité. A noter que, comme les observations de score ne peuvent prendre qu'un nombre fini de valeur, les résidus ne peuvent prendre aussi qu'un nombre fini de valeur (axe des ordonnées) pour une valeur prédite (axe des abscisses). Nous pouvons aussi faire la remarque que les points sur les graphiques des trajectoires splines sont plus rassemblés que pour les trajectoires linéaires, et ce pour chaque échelle. Mais nous remarquons aussi que les inclinaisons restent identiques dans les trajectoires linéaires et spline pour chacune des échelles.

4.3.4 Le test de Shapiro-Wilk

Enfin, nous avons réalisé un test de Shapiro-Wilk sur les 4 échelles choisies. Ce test teste l'hypothèse nulle selon laquelle l'échantillon est issu d'une population normalement distribuée. Si la $p - value$ est inférieure à 0.05 alors nous rejetons l'hypothèse nulle et nous pouvons en conclure que l'échantillon est issu d'une population qui n'est pas normalement distribuée. Nous avons alors le résumé des résultats de ce test sur les résidus dans le tableau 4.5. Nous voyons bien qu'ici toutes les $p - value$ sont inférieures à 0.05, donc nous rejetons l'hypothèse nulle. Cela nous conforte dans l'idée que nos données ne sont pas issues d'une population normalement distribuée.

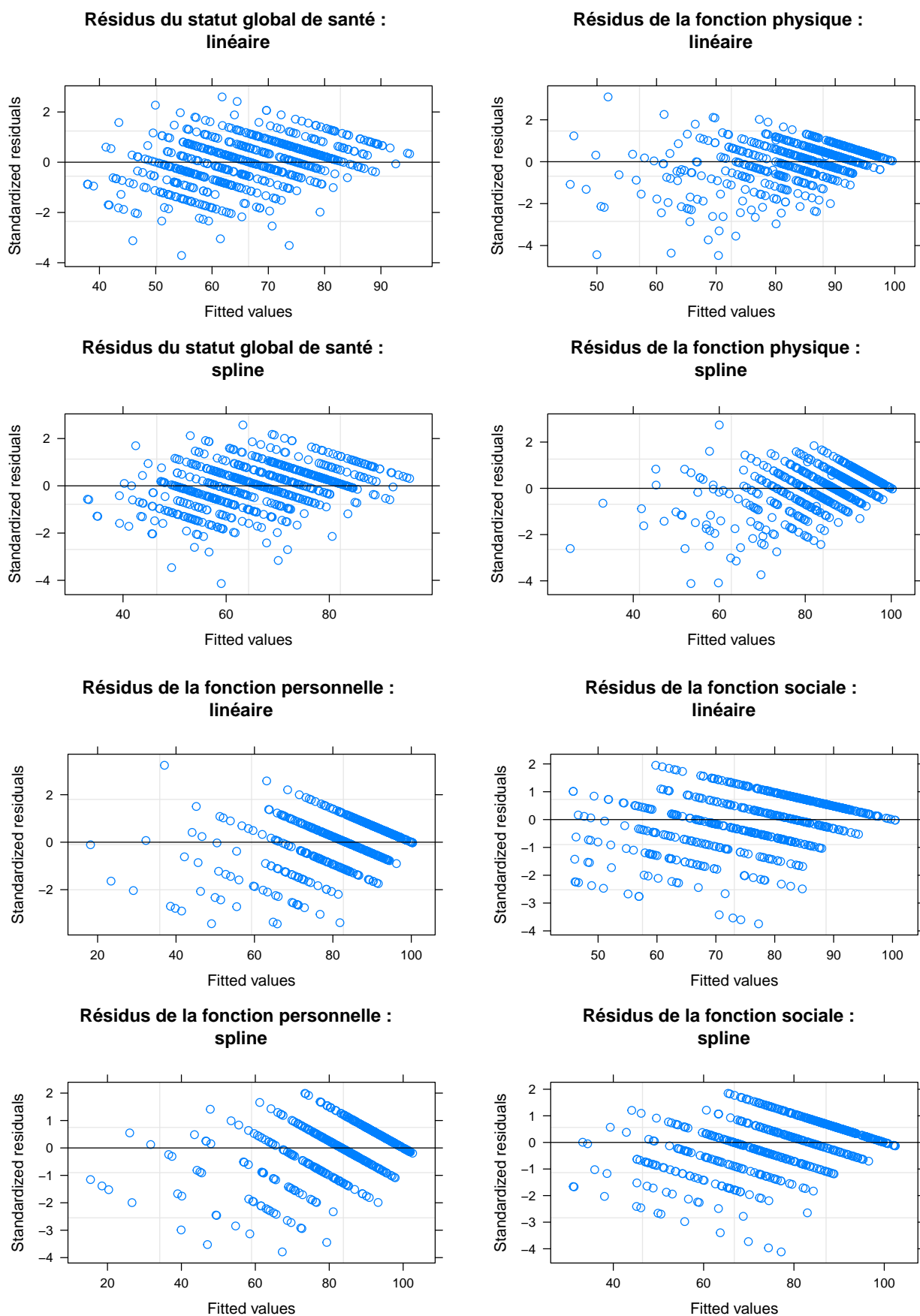


FIGURE 4.7 – Graphique des résidus du modèle linéaire mixte pour les deux types de trajectoire pour les quatre dimensions; Statut global de santé et Fonctions physique, personnelle et sociale.

Dimensions	Trajectoire linéaire : $p - value$	Trajectoire spline : $p - value$
Statut global de santé	3.5×10^{-7}	1.16×10^{-7}
Fonction physique	4.25×10^{-20}	6.07×10^{-19}
Fonction personnelle	7.24×10^{-18}	3.55×10^{-17}
Fonction sociale	1.14×10^{-14}	4.94×10^{-15}

TABLE 4.5 – Résultats des estimations de p-value pour le test de Shapiro-Wilk pour les modèles linéaires mixtes sur les deux types de trajectoires et sur les 4 échelles choisies.

Une conclusion sur la vérification des hypothèses pour les deux types de trajectoires et pour les quatre échelles choisies, est que les histogrammes des résidus ne nous donnent pas complète satisfaction sur l'hypothèse de normalité. De plus, le tableau 4.5 nous conforte dans l'idée que les données ne seraient pas normalement distribuées. Pour ce qui est de l'hypothèse de l'homoscédasticité, les graphiques nous mènent à penser que celle-ci semble validée.

Chapitre 5

Modèles mixtes curvilinéaires : applications à l'essai clinique APAD

Dans un premier temps, nous avons modélisé les trajectoires du modèle mixte curvilinéaire à trajectoires linéaires ayant une fonction de lien linéaire et nous sommes retombés sur les mêmes trajectoires linéaires que pour le modèle linéaire mixte, ce qui confirme le fait que ces deux modèles sont semblables à une contrainte d'identifiabilité près. Les figures correspondantes sont à retrouver en Annexe 7.2.

5.1 Le modèle mixte curvilinéaire avec des trajectoires linéaires

Nous avons appliqué le modèle, avec une fonction de lien spline, aux quatre échelles afin de voir si ce modèle est plus adapté que le précédent. Nous avons présenté les résultats dans le tableau 5.1 et nous voyons déjà que les p – *value* de l'effet interaction (β_2) sont tous inférieurs à 5%. En revanche, il faut faire attention aux valeurs des effets fixes puisqu'ils sont estimés dans l'échelle du processus latent sous-jacent au score moyen prédit, c'est-à-dire à la qualité de vie normalisée. Donc l'interprétation des coefficients ne peut pas être mis en comparaison avec ceux du LMM. Nous pouvons alors remarquer que le coefficient représentant l'écart entre les courbes des groupes contrôle et APAD est positif dans les quatre échelles, ce qui veut dire que le groupe APAD a un meilleur score de QdV que le groupe contrôle. De plus, pour le coefficient de l'évolution moyenne dans le temps du bras contrôle, nous voyons que les valeurs sont négatives pour le **Statut global de santé** et la **Fonction physique** ce qui montre une décroissance de la courbe, puis pour les **Fonctions personnelle** et **sociale** nous avons des valeurs positives qui montrent l'évolution croissante de ces courbes.

Modèle à trajectoires linéaires				
Dimensions	$\hat{\beta}_1$	p-value	$\hat{\beta}_2$	p-value
Statut global de santé	-0.005	0.563	0.036	0.002
Fonctions physiques	-0.007	0.476	0.025	0.038
Fonctions personnelles	0.013	0.154	0.025	0.026
Fonctions sociales	0.006	0.397	0.023	0.011

TABLE 5.1 – Résultats des estimations de paramètres pour β_1 et β_2 pour le modèle mixte curvilinéaire à trajectoires linéaires, avec les visites traduites en mois.

Nous avons tracé les trajectoires des prédicteurs linéaires à fonction de lien spline pour essayer de voir si le modèle mixte curvilinéaire pouvait mieux appréhender les problèmes liés à la normalité et à la sensibilité au changement par rapport au LMM, celles-ci se trouvent sur la Figure 5.1. Nous les avons tracer dans leurs échelles d'origines pour pouvoir les comparer avec les courbes du LMM.

Nous pouvons alors remarquer que pour le **Statut global de santé**, les deux types de trajectoires sont quasiment identiques. En revanche, pour les trois autres échelles, nous remarquons que ces trajectoires diffèrent entre les deux modèles. Nous voyons bien que l'estimation par le modèle mixte curvilinéaire donne plus de variation dans les trajectoires que le LMM. Pour le groupe APAD, dans les 4 graphiques nous remarquons que la courbe est croissante tout au long du temps dans les deux types de trajectoire. Nous pouvons aussi remarquer que pour la dimension **Fonction personnelle** la trajectoire du LCMM fait une prédiction supérieure à celle du LMM jusqu'à environ 15 mois pour ensuite passer en dessous et décroître. Pour les trois autres dimensions, nous remarquons que les trajectoires se confondent jusqu'à 10 ou 15 mois pour ensuite passer en dessous de la trajectoire du LMM. Pour ce qui est du groupe contrôle, nous pouvons remarquer que pour la dimension **Statut global de santé**, les courbes se confondent, tandis que pour l'échelle **Fonction sociale** nous avons une courbe au-dessus de celle du LMM. Ce nouveau modèle qui tente de régler le problème lié à une certaine sensibilité au changement, est plus flagrant sur les dimensions de fonctions physique, personnelle et sociale que pour le statut global de santé. Par exemple, nous pouvons remarquer que pour la **Fonction physique**, dans le groupe contrôle, le score prédit est constant jusqu'à 5 mois, ce qui correspond au moment où la patiente est admise en radiothérapie, pour ensuite décroître. Tandis que dans le groupe APAD, ce score augmente même si sur la fin de l'essai il commence à stagner. Pour la **Fonction sociale**, nous remarquons que dans les deux bras, le score prédit augmente et pour la **Fonction personnelle**, nous voyons que pour le bras APAD, le score est en augmentation tout le long de l'essai tandis que pour le bras contrôle, nous voyons que le score augmente jusqu'à 20 mois, ce qui correspond à 1 an et demi après le début de l'essai pour ensuite décroître jusqu'à la fin. Pour les dimensions **Fonction physique** et **personnelle**, nous avons des courbes supérieures à celle du LMM jusqu'à, respectivement, 25 et 20 mois. Nous pouvons aussi remarquer que comme pour les LMM, nous avons de meilleures qualité de vie pour le groupe APAD que pour le groupe contrôle.

5.2 Le modèle mixte curvilinéaire à trajectoires splines

Nous avons appliqué le modèle, avec une fonction de lien spline, aux quatre échelles et nous avons répertorié les résultats obtenus dans les tableaux 5.2 et 5.3. Ces résultats sont des estimations réalisées dans l'échelle du processus latent. Avec ces tableaux, nous avons une estimation positive lorsqu'une $p - value$ inférieure à 5% est obtenue dans le coefficient de la différence d'écart entre la courbe du groupe contrôle et le groupe APAD, ce qui montre que le groupe interventionnel APAD a une meilleur QdV que le groupe contrôle dans ces échelles. Aussi, nous voyons que pour les valeurs des estimations des paramètres $B_n(t, \lambda_1)$ sont positives alors que celles des paramètres $B_n(t, \lambda_2)$ sont négatives, cela veut dire qu'il y a des variations dans les courbes dans l'échelle du processus latent.

	Statut global de santé			Fonction physique		
	Estimation	(SE)	$p - value$	Estimation	(SE)	$p - value$
$B_n(t, \lambda_1)$	0.90	(0.347)	0.009	0.826	(0.35)	0.019
$B_n(t, \lambda_2)$	-1.49	(0.44)	0.001	-1.67	(0.46)	0.0002
$B_n(t, \lambda_3)$	-0.98	(0.61)	0.112	-0.62	(0.63)	0.32
$B_n(t, \lambda_1) \times bras$	1.46	(0.34)	0.000	0.61	(0.34)	0.074
$B_n(t, \lambda_2) \times bras$	-0.41	(0.42)	0.33	-0.29	(0.43)	0.512
$B_n(t, \lambda_3) \times bras$	-0.78	(0.59)	0.181	0.07	(0.60)	0.910

TABLE 5.2 – Résultats des estimations des paramètres pour les modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires splines, par la méthode ML ; échelles : Statut global de santé et Fonction physique.

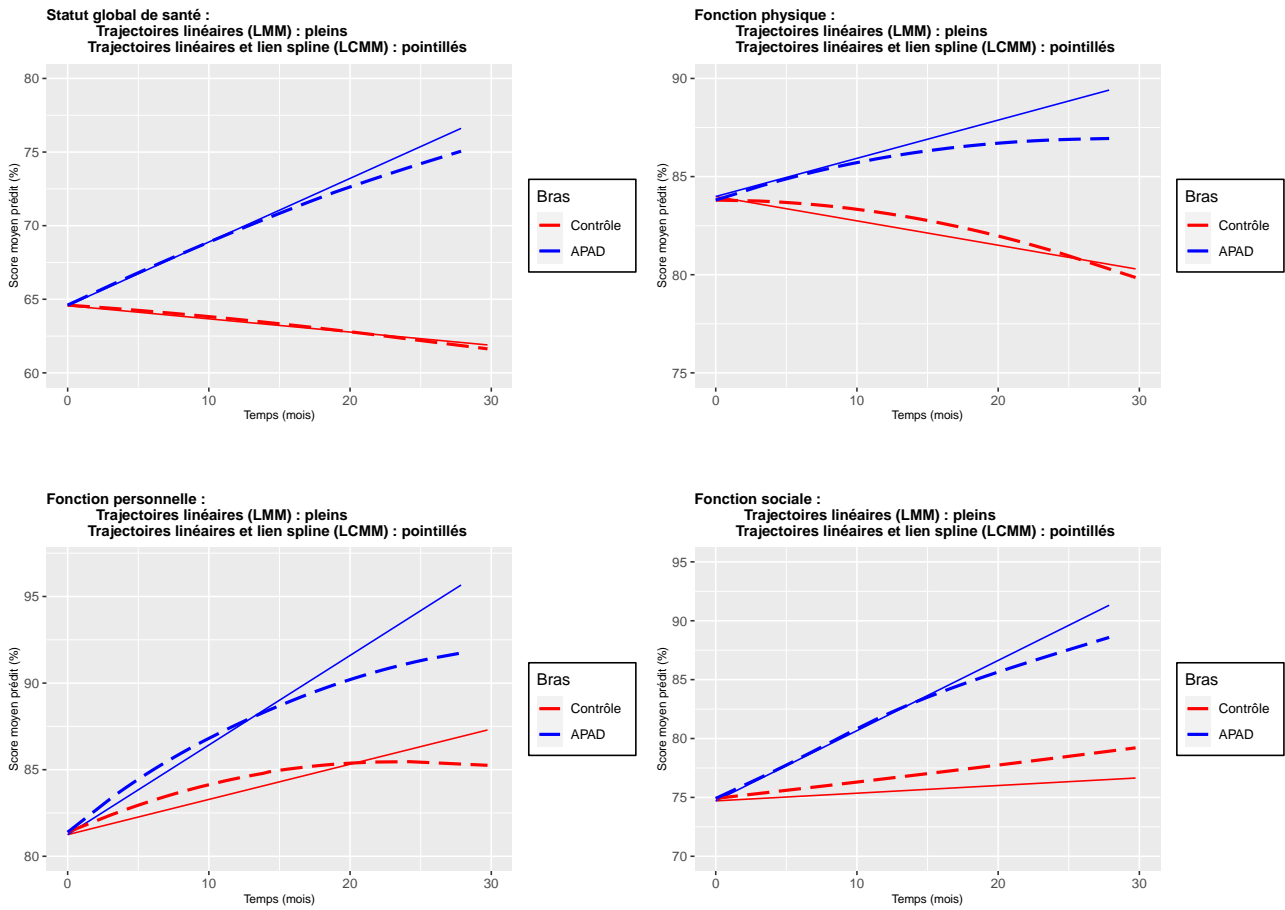


FIGURE 5.1 – Graphiques des trajectoires prédites linéaires (en pointillés) du modèle mixte curvilinéaire et des trajectoires linéaires (en traits pleins) du LMM pour les 4 échelles choisies.

	Fonction personnelle			Fonction sociale		
	Estimation	(SE)	<i>p</i> – <i>value</i>	Estimation	(SE)	<i>p</i> – <i>value</i>
$B_n(t, \lambda_1)$	0.98	(0.32)	0.002	1.31	(0.37)	0.0003
$B_n(t, \lambda_2)$	-0.69	(0.37)	0.063	-1.84	(0.45)	0.00004
$B_n(t, \lambda_3)$	-0.01	(0.48)	0.983	-0.90	(0.66)	0.172
$B_n(t, \lambda_1) \times bras$	0.49	(0.34)	0.148	1.29	(0.33)	0.0001
$B_n(t, \lambda_2) \times bras$	0.90	(0.42)	0.032	-0.74	(0.40)	0.061
$B_n(t, \lambda_3) \times bras$	0.91	(0.59)	0.124	0.26	(0.56)	0.639

TABLE 5.3 – Résultats des estimations des paramètres pour les modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires splines, par la méthode ML ; échelles : Fonction personnelle et sociale.

Nous avons tracé les trajectoires prédites splines avec une fonction de lien spline pour voir si la différence entre le modèle mixte curvilinéaire et celui du LMM est significative ou non et celles-ci se trouvent sur la Figure 5.2. Nous les avons tracé dans leurs échelles d’origines pour pouvoir les comparer à celles du LMM. Nous pouvons alors remarquer que les trajectoires prédites du modèle mixte curvilinéaire (en pointillés) suivent les mêmes tendances que celles du modèle linéaire mixte (en traits pleins). Les courbes des trajectoires prédites du modèle mixte curvilinéaire sont légèrement décalées par rapport à celles du LMM, ce qui pourrait montrer que les hypothèses soient plus respectées. Ce que nous pouvons dire est que le groupe APAD reste toujours celui avec les meilleurs score prédits dans les 4 échelles.

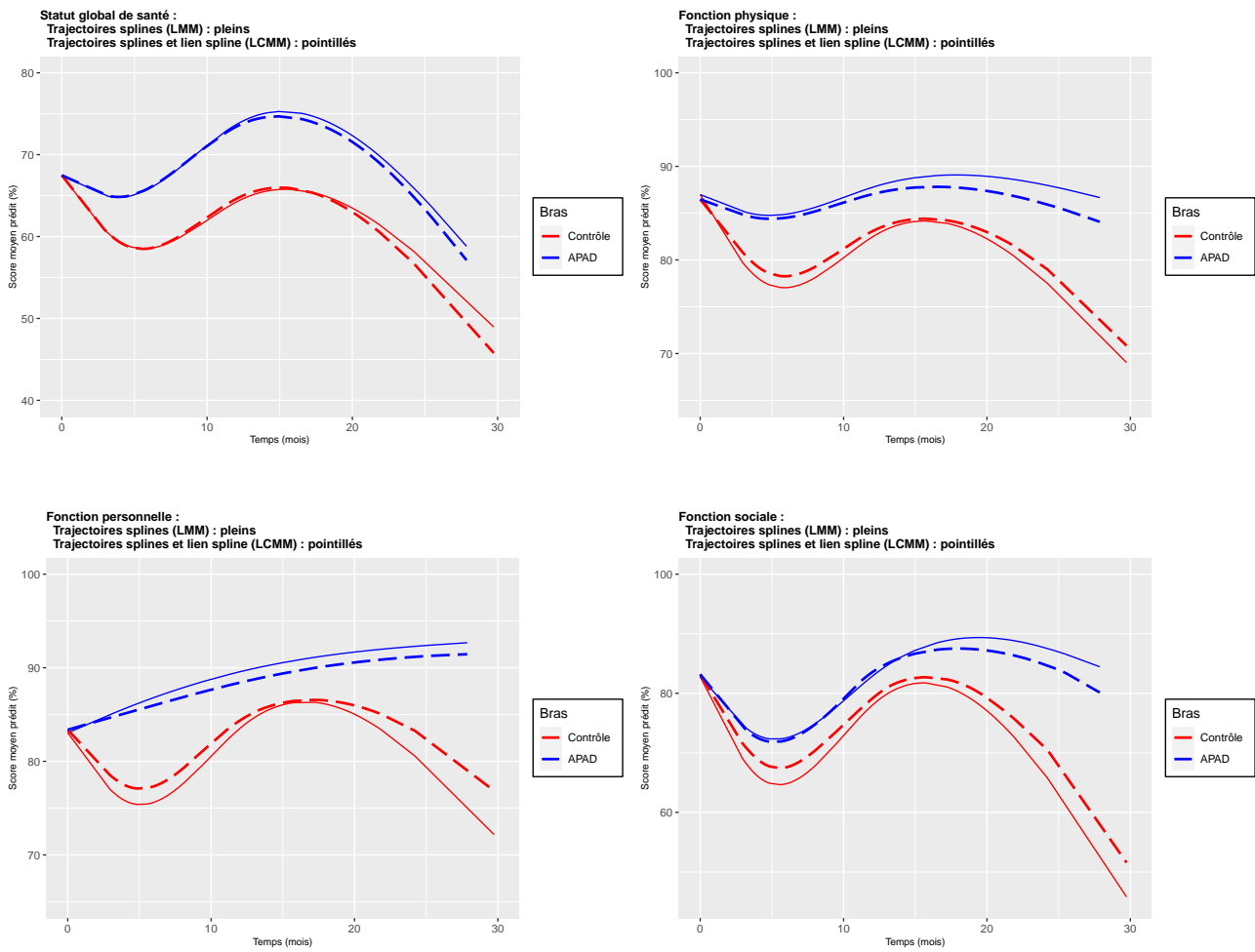


FIGURE 5.2 – Graphiques des trajectoires prédites linéaires (en pointillés) du modèle mixte curvilinéaire et des trajectoires linéaires (en traits pleins) du LMM pour les 4 échelles choisies.

5.3 Vérifications des hypothèses

Nous allons à présent mettre en perspective la différence entre les hypothèses des deux types de modèle : le modèle mixte curvilinéaire et le modèle linéaire mixte.

Notons que pour ce qui est du modèle curvilinéaire à trajectoires linéaires et fonction de lien linéaire, nous obtenons des résultats semblables dans toutes les vérifications d'hypothèses comme pour le LMM à trajectoires linéaires.

5.3.1 L'histogramme des résidus

Dans la Figure 5.3, nous avons mis en évidence les histogrammes des résidus pour chacune des quatre échelles choisies. Nous avons mis côte à côte les histogrammes du LMM à trajectoires linéaires (à gauche) et ceux du modèle mixte curvilinéaire à trajectoires linéaires. Nous remarquons alors que les histogrammes du modèle mixte curvilinéaire à trajectoires linéaires a des résidus bien plus ajustés à la densité de la loi normale (courbe rouge) que ceux du LMM à trajectoires linéaires. Nous remarquons qu'il reste malgré tout, quelques anomalies dans les résidus qui montrent que nous n'avons pas assurément une distribution normale. Nous ne pouvons toujours pas dire avec certitude si les résidus suivent une distribution de la loi normale ou non.

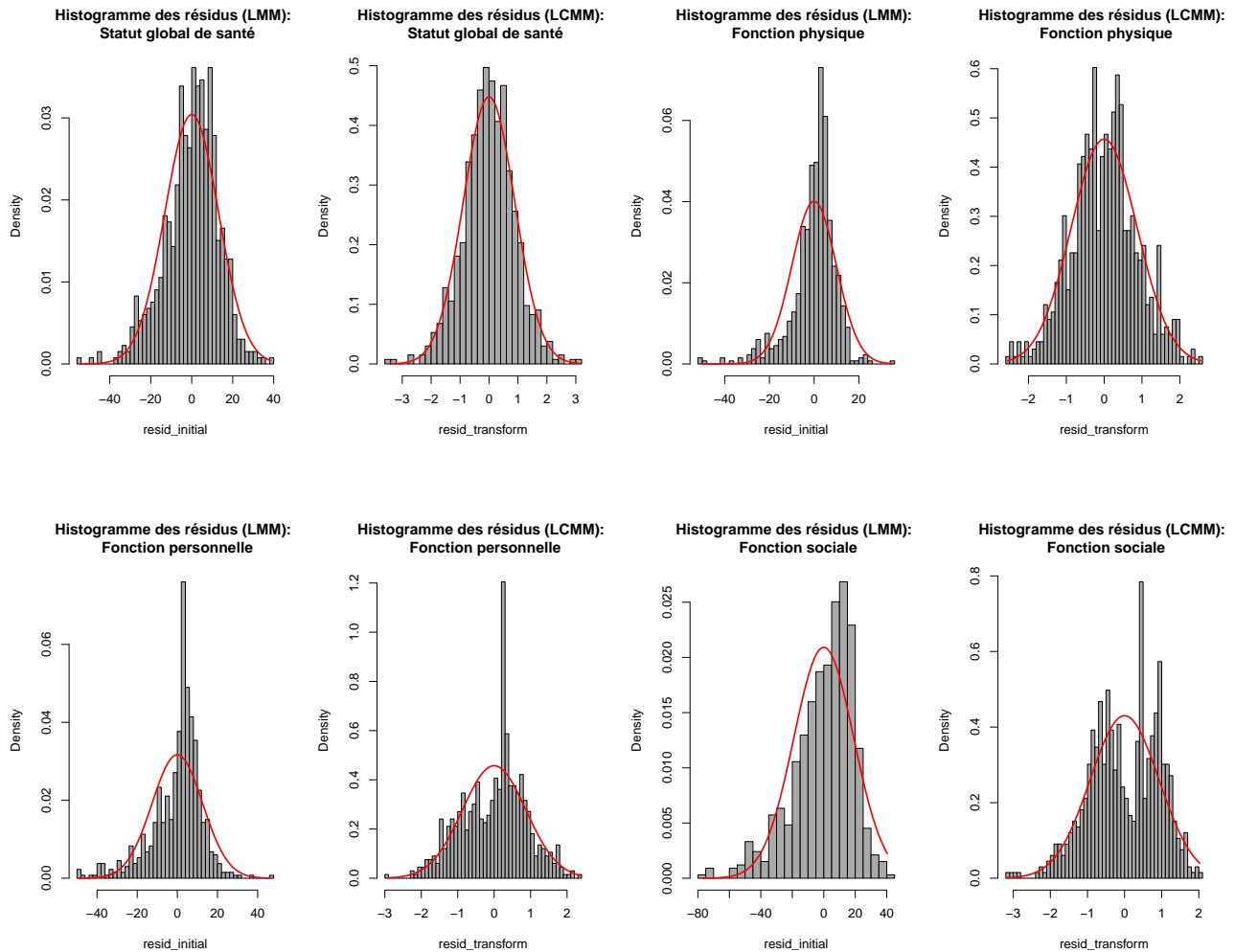


FIGURE 5.3 – Histogrammes des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (à gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires (à droite) pour les 4 échelles choisies. La courbe rouge représente la densité de la loi normale.

Dans la Figure 5.4, nous avons mis en évidence les histogrammes des résidus pour chacune des quatre échelles choisies. Comme pour la Figure 5.3, les résidus semblent plus adaptés dans ce nouveau modèle que dans le LMM. De plus, par rapport aux histogrammes de la Figure 5.3, ceux du modèle mixte curvilinéaire sont plus adaptés à une distribution de la loi normale pour les trajectoires splines que pour les trajectoires linéaires. Néanmoins, nous voyons bien qu'il reste quelques points aberrants. Nous ne pouvons alors, toujours pas dire avec certitude si les résidus suivent une distribution de la loi normale ou non.

5.3.2 Le QQ-plot

Dans la Figure 5.5, nous avons présenté les différents qq-plot pour chaque échelle. Nous voulons montrer la différence entre ceux du LMM à trajectoires linéaires (à gauche) et ceux du modèles mixte curvilinéaire à trajectoires linéaires (à droite). Nous pouvons alors remarquer que, pour les 4 échelles, les distributions des résidus du modèle curvilinéaire ont tendance à suivre beaucoup plus une distribution normale que celles du LMM. Même si pour la dimension **Statut global de santé** la différence est beaucoup moins flagrante que pour les échelles **Fonction physique** et **Fonction personnelle**.

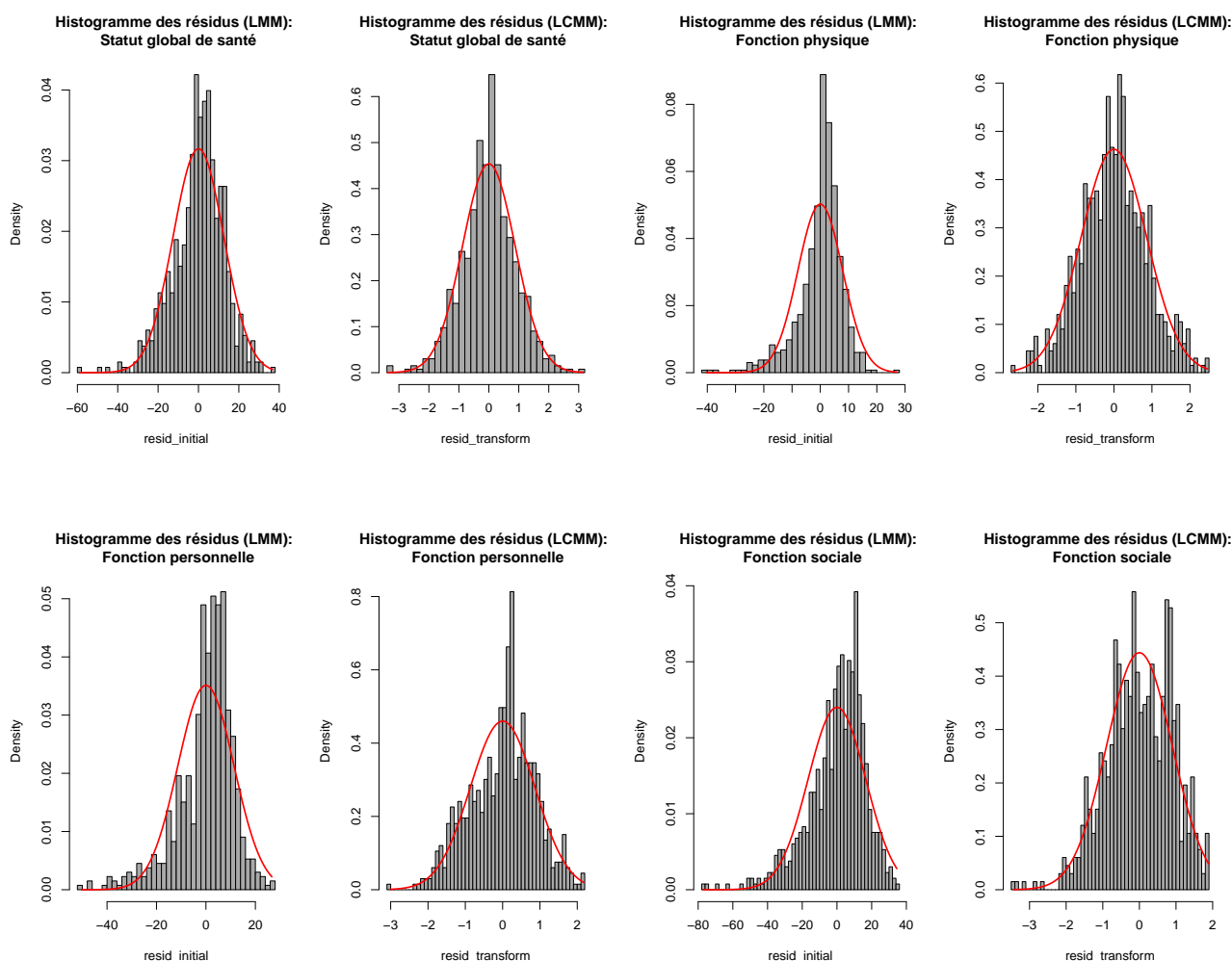


FIGURE 5.4 – Histogrammes des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires splines (à gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires splines (à droite) pour les 4 échelles choisies. La courbe rouge représente la densité de la loi normale.

Dans la Figure 5.6, nous avons présenté les différents qq-plot pour chaque échelle. Nous avons alors les mêmes constatations que dans la Figure 5.5. Nous remarquons aussi que par rapport à la Figure 5.5, ici les qq-plot du modèle curvilinéaire sont encore plus susceptibles de suivre une distribution normale.

5.3.3 Le graphique des résidus

Pour ces graphiques des résidus, nous avons obtenu sensiblement la même chose entre les modèles mixtes curvilinéaires et les modèles linéaires mixtes, pour chacune des échelles. Nous avons alors la même conclusion qui est que comme 95% des résidus sont compris entre -2 et 2 par rapport à l'axe des ordonnées, dans chaque échelle, et comme nous avons des formes dessinées qui semblent uniformément réparties en fonction de l'axe des abscisses alors l'hypothèse d'homoscédasticité paraît validée. Les Figures sont à retrouver en Annexe 7.3.

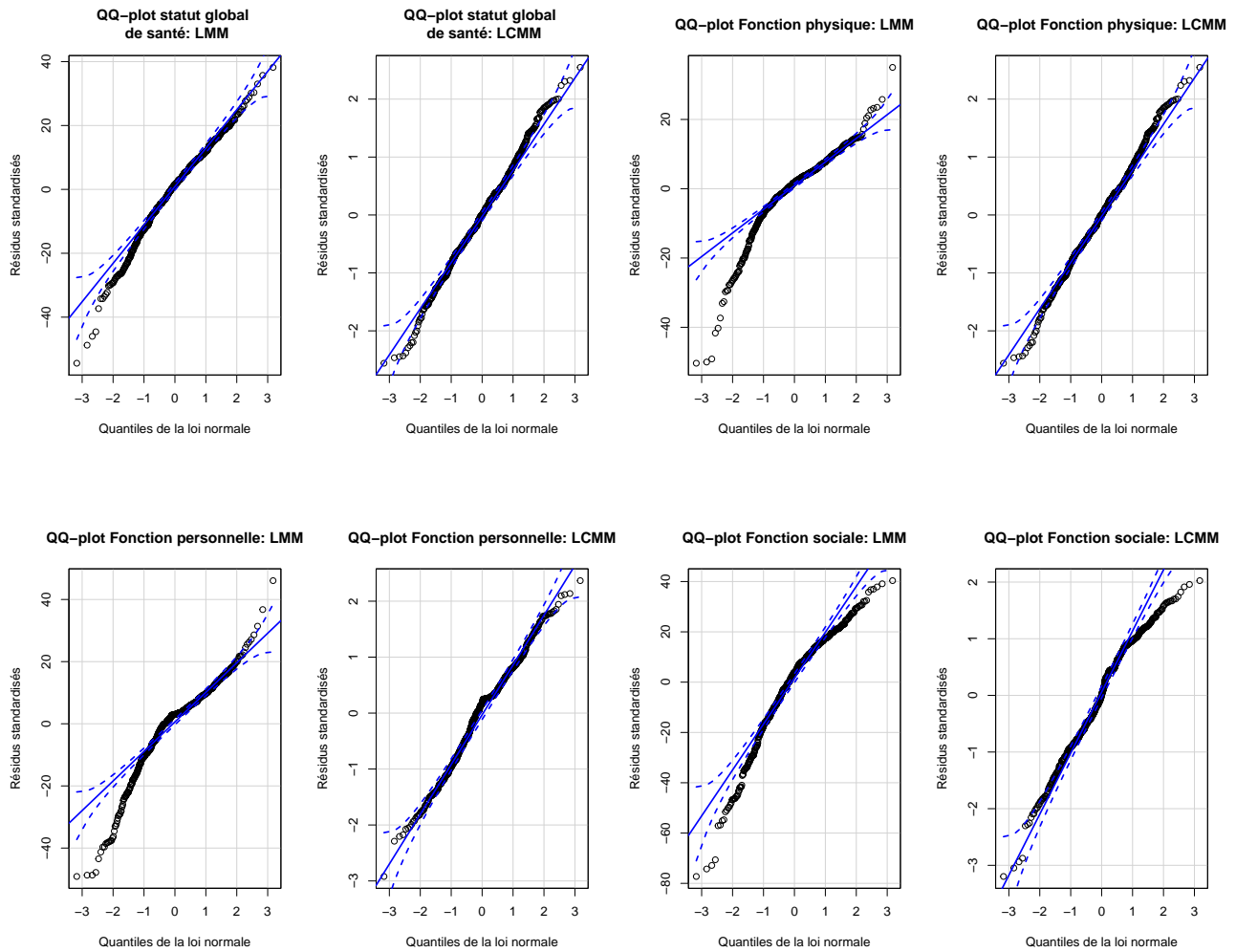


FIGURE 5.5 – Graphiques QQ-plot des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (à gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires (à droite) pour les 4 échelles choisies.

5.3.4 Le test de Shapiro-Wilk

Nous avons réalisé un test de Shapiro-Wilk, afin de vérifier si notre nouveau modèle corrigeait le problème lié à des résidus qui ne sont pas normalement distribués, et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5.4. Nous remarquons alors que 3 des 4 échelles rejettent l'hypothèse \mathcal{H}_0 tandis que la **Fonction physique** ne la rejette pas. Nous pouvons aussi remarquer que par rapport au tableau 4.5, les p -values ont largement diminuées. Nous pouvons alors dire que le modèle mixte curvilinéaire a plus ou moins été bénéfique sur l'hypothèse de normalité par rapport au LMM.

Dimensions	Trajectoire linéaire : p - value	Trajectoire spline : p - value
Statut global de santé	0.036	0.012
Fonction physique	0.213	0.352
Fonction personnelle	3.9×10^{-5}	0.0003
Fonction sociale	6.41×10^{-8}	8.39×10^{-6}

TABLE 5.4 – Résultats des estimations de p-value pour le test de Shapiro-Wilk pour le modèle mixte curvilinéaire sur les deux types de trajectoires et sur les 4 échelles choisies.

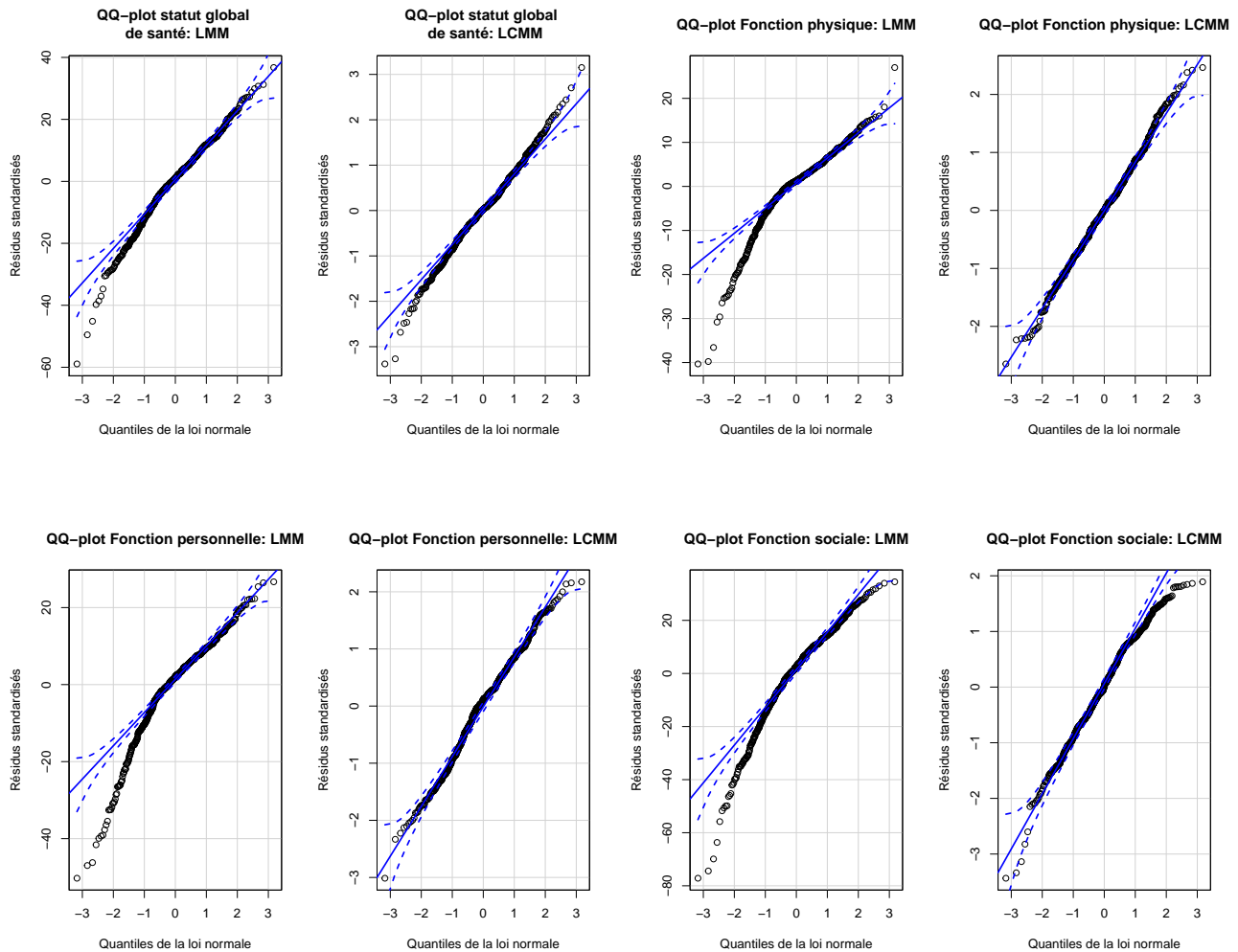


FIGURE 5.6 – Graphiques QQ-plot des modèles linéaires mixtes à trajectoires splines (à gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires splines (à droite) pour les 4 échelles choisies.

5.3.5 L'étude de la curvilinearité

Les transformations estimées, que nous pouvons voir sur la Figure 5.7, sont obtenues avec les modèles mixtes curvilinéaires avec fonctions de lien linéaires et splines. Nous rappelons que le modèle avec la fonction de lien linéaire correspond au LMM et qui donc ne peut pas capter une relation curvilinéaire s'il y en a une. Ces transformations, qui représentent les fonctions de lien pour chaque échelle, mettent en évidence la propriété de curvilinearité du score prédit de la QdV. Nous pouvons remarquer que pour le **Statut global de santé**, il n'y a pas vraiment de variation dans la perte ou le gain de point dans le score de QdV, tandis que pour les trois autres, nous voyons bien une différence entre les trajectoires prédites linéaires et les deux autres.

Cela signifie que dans l'échelle Statut global de santé, nous n'avons pas de curvilinearité alors que pour les autres échelles il y en a. Donc ce modèle mixte curvilinéaire prend bien en compte cette curvilinearité dans ses estimations. Nous remarquons aussi que les courbes bleues et vertes suivent le même mouvement même si elles ne se superposent pas, ce qui peut montrer que le modèle à trajectoires splines prend en considération la sensibilité au changement des données. Nous voyons bien que dans les graphiques des dimensions **Fonction physique**, **personnelle** et **sociale**, un point de score prédit de QdV dans les très basses valeurs de la dimension (entre 0 et 10 par exemple) constitue un changement différent dans l'échelle du processus latent qu'un point dans les valeurs hautes (entre 90 et 100 par exemple).

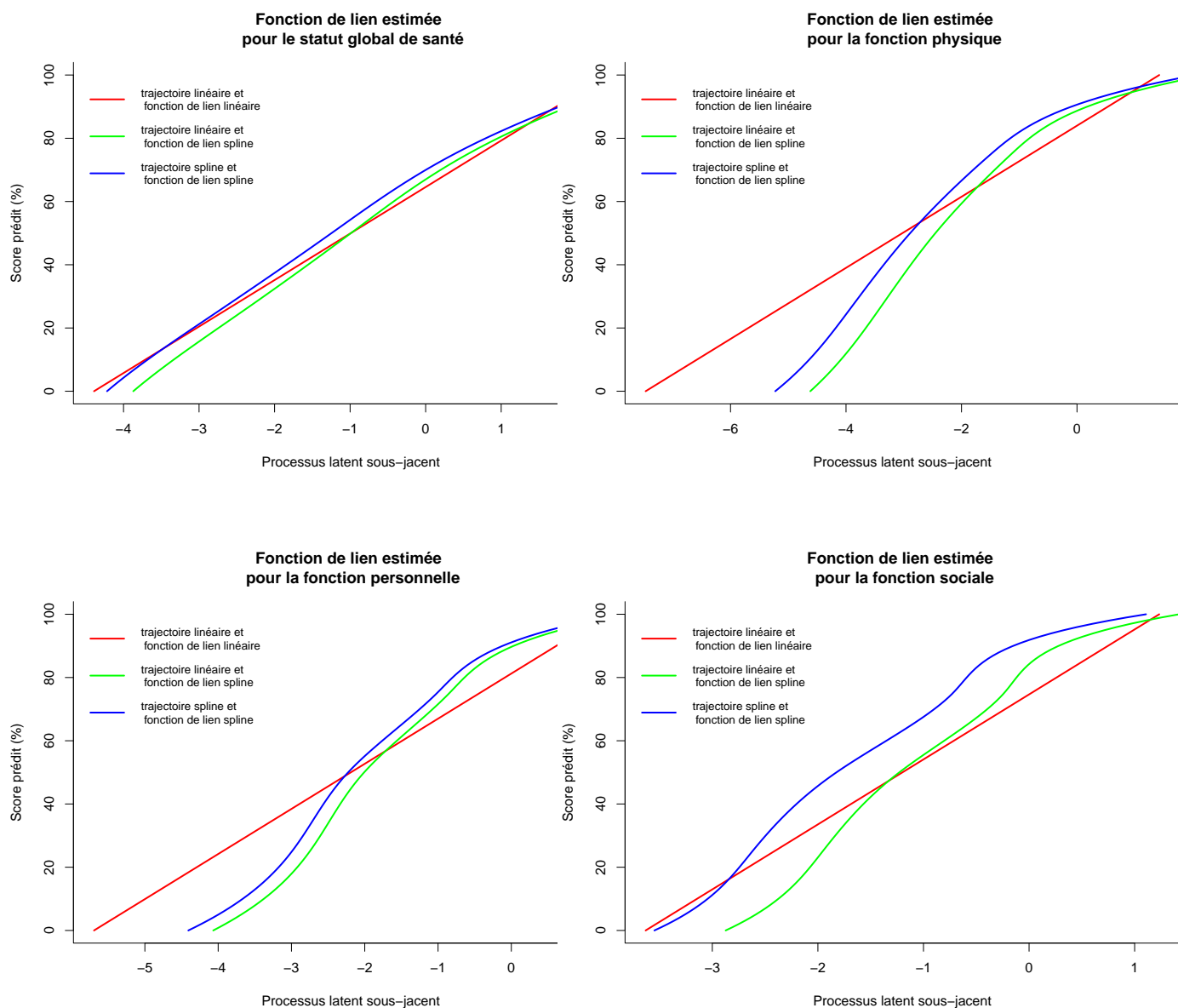


FIGURE 5.7 – Transformations linéaires ou à splines prédites pour lier le score de QdV au processus latent sous-jacent pour les 4 échelles choisies.

Chapitre 6

Conclusions

6.1 Discussion de l'étude

Dans le contexte d'un essai clinique randomisé ayant pour critère secondaire l'analyse de la QdV, nous avons réalisé une étude de données longitudinales de score de QdV. Nous avons dans un premier temps, appliqué le LMM à nos données, puisque c'est un modèle fréquemment utilisé et qui est dit robuste. De plus, nous l'avons réalisé avec deux types de trajectoires, une trajectoire linéaire et une trajectoire spline, afin de mettre en évidence les variations qu'il y a dans nos données. Ce modèle est basé sur une hypothèse importante de normalité mais qui n'est que très peu vérifiée en pratique, ce qui peut remettre en cause les résultats obtenus.

Dans le but d'utiliser un modèle plus adapté à nos données, nous avons appliqué le modèle mixte curvilinéaire. Ce modèle qui peut être vu comme une extension du modèle linéaire mixte pour analyser des données quantitatives souffrant de curvilinéarité. En ce qui concerne les résultats obtenus, nous remarquons que le modèle mixte curvilinéaire permettrait de résoudre le problème de curvilinéarité mais l'inconvénient est que l'interprétation des paramètres est compliquée. En effet, nous ne sommes plus dans l'échelle naturelle mais dans celle du processus latent sous-jacent à la dimension considérée. Or, pour pouvoir choisir le modèle le plus adapté à nos données, nous avons besoin d'être dans la même échelle. Le modèle linéaire mixte à trajectoires splines nous a apporté beaucoup plus d'informations sur l'essai que celui à trajectoire linéaire. De plus ces informations obtenues sont confirmées par le modèle mixte curvilinéaire pour les deux types de trajectoires bien que l'hypothèse de normalité ne soit toujours pas totalement valide. Ce qui montre que dans notre cas des données longitudinales de qualité de vie, l'hypothèse de normalité n'a pas forcément un grand impact sur les résultats obtenus dans tous les modèles testés. Néanmoins, nous avons vu que la curvilinéarité a bien été prise en compte dans le modèle mixte curvilinéaire mais que ce n'est pas forcément grave d'en avoir dans notre analyse.

Une autre alternative qui sera traité dans une seconde partie du stage, est de considérer nos données comme étant ordinales. Cela pourra être mis en oeuvre avec le modèle linéaire mixte à processus latent, qui est en faite le modèle mixte curvilinéaire mais avec une fonction de lien « seuil ». Nous pourrions aussi utiliser un modèle linéaire mixte généralisé qui traite aussi ce genre de données.

En conclusion, le LMM à trajectoires splines apporte beaucoup plus de flexibilité et d'information par rapport au LMM à trajectoires linéaires. De plus, le modèle mixte curvilinéaire nous a apporté une légère amélioration au niveau de la vérification des hypothèses mais l'interprétation des coefficients dans le modèle mixte curvilinéaire est plus compliqué. Dans la suite du stage, nous allons nous intéresser à d'autres modèles qui traitent des données ordinales afin de trouver quelle méthode est la meilleure.

6.2 Conclusion personnelle

Grâce à ce stage de fin d'études, j'ai pu mettre en pratique mes connaissances et mes compétences apprises tout au long de mon parcours universitaire afin de les appliquer au domaine de la recherche clinique en oncologie. Cette expérience professionnelle est enrichissante puisque j'ai été confrontée à des modèles statistiques que je ne connaissais pas comme le modèle mixte curvilinéaire et d'autres auxquels je me confronterai dans la suite de ce stage. J'ai pu également perfectionner mon utilisation du logiciel R, qui me sera sûrement nécessaire dans la suite de ma vie professionnelle. Cependant, malgré les visioconférences régulières pendant la période de confinement, la période de télétravail a été difficile mais m'a permis de beaucoup gagner en autonomie et développer ma confiance en moi.

Finalement, ces 4 mois d'expérience dans ce domaine de la recherche clinique me permettent de mieux comprendre le métier de biostatisticien et de mieux appréhender ma future carrière.

Bibliographie

- [1] NK Aaronson, S Ahmedzai, B Bergman, M Bullinger, A Cull, NJ Duez, and al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 : a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Natl. Cancer Inst., 85(5) :365–76, 3 march 1993.
- [2] P Auquier. Qualité de vie liée à la santé : outil d'évaluation et évaluation de l'outil. Actual. Doss. En. Santé Publique, 17, 1996.
- [3] J Beitz, C Gnecco, and R Justice. Quality-of-life end points in cancer clinical trials : the U.S. Food and Drug Administration perspective. J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 20 :7–9, 1996.
- [4] M Carayol, G Ninot, P Senesse, J-P Bleuse, S Gourgou, C Sari, and al. Short and long term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy : the apad1 randomized controlled trial. Open access, 19 :1–20, 2019.
- [5] M Carayol, G Romieu, J-P Bleuse, P Senesse, S Gourgou-Bourgade, C Sari, and al. Adapted physical activity and diet (APAD) during adjuvant breast cancer therapy : design and implementation of a prospective randomized controlled trial. Contemp. Clin. Trials., 36(2) :531–43, 2013.
- [6] A Cnaan, NM Laird, and P. Slasor. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. Stat. Med., 16(20) :2349–80, oct. 1997.
- [7] Crédit de la figure des phases des essais cliniques. <https://www.hnfc.fr/la-recherche/recherche-clinique/la-recherche-clinique-a-l-hnfc,340,438.html?>
- [8] LC Doward and SP McKenna. Defining patient-reported outcomes. Value. Health. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res., 1 :S4–8, oct. 2004.
- [9] PM Frayers, NK Aaronson, K Bjordal, K Groenvold, D Curran, and A Bottomley. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels, 2001.
- [10] CC Gotay, CT Kawamoto, A Bottomley, and F Efficace. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol., 26(8) :1355–63, 10 march 2008.
- [11] Z Hamidou, TS Dabakuyo, M Mercier, J Fraisse, S Causeret, H Tixier, and al. Time to Deterioration in Quality of Life Score as a Modality of Longitudinal Analysis in Patients with Breast Cancer. The Oncologist., 16(10) :1458–68, oct. 2011.
- [12] A Kramar and S Mathoulin-Pélissier. Méthodes biostatistiques appliquées à la recherche clinique en cancérologie. JOHN LIBBEY EUROTEXT, 2011.

- [13] E Moulines. Etude de cas régression non paramétrique. <https://www.math.univ-angers.fr/~loustau/rnp.pdf>. page 3.
- [14] Thibault Mura. Effet plafond, effet plancher, curvilinearité et analyses de données longitudinales. https://www.youtube.com/watch?v=Fmp3KqBCbQA&t=2s&ab_channel=SESSTIM. Webinar QuanTIM, (8 minutes).
- [15] C Proust-Lima, H Amieva, J-F Dartigues, and H. Jacqmin-Gadda. Sensivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies. American Journal of Epidemiology, 165(93) :344–350, 2006.
- [16] C Proust-Lima, J-F Dartigues, and H. Jacqmin-Gadda. Misuse of the linear mixed model when evaluating risk factors of cognitive decline. American Journal of Epidemiology, 174(9) :1077–1088, 2011.
- [17] WJ Rejeski and SL Mihalko. Physical activity and quality of life in older adults. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 56(2) :23–35, oct. 2001.
- [18] E.M.A Smets, B Garssen, B Bonke, and J.C.J.M Dahan. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) Psychometric properties of an instrument to asses fatigue. Journal of Psychometric Research, 39 :315–25, 1995.
- [19] A Zuur, EN Ieno, N Walker, AA Saveliev, and GM Smith. Modèles à effets mixtes et extensions en écologie avec R. Springer, 2009.

Chapitre 7

Annexes

7.1 Questionnaire QLQ-C30

**QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE
EORTC QLQ-C30 version 3**

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

<p>Au cours de la semaine passée</p> <p>1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?</p> <p>2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?</p> <p>3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?</p> <p>4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?</p> <p>5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?</p> <p>6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?</p> <p>7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?</p>	<p>Pas du tout Un peu Assez Beaucoup</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p>	<p>14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?</p> <p>15. Avez-vous vomi ?</p> <p>16. Avez-vous été constipée ?</p> <p>Au cours de la semaine passée</p> <p>17. Avez-vous eu de la diarrhée ?</p> <p>18. Etiez-vous fatiguée ?</p> <p>19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?</p> <p>20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?</p> <p>21. Vous êtes-vous sentie tendue ?</p> <p>22. Vous êtes-vous fait du souci ?</p> <p>23. Vous êtes vous sentie irritable ?</p> <p>24. Vous êtes vous sentie déprimée ?</p> <p>25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?</p> <p>26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie FAMILIALE ?</p> <p>27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)</p> <p>28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?</p>	<p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>Pas du tout Un peu Assez Beaucoup</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p>
--	---	---	---

<p>Au cours de la semaine passée</p> <p>8. Avez-vous eu le souffle court ?</p> <p>9. Avez-vous eu mal ?</p> <p>10. Avez-vous eu besoin de repos ?</p> <p>11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?</p> <p>12. Vous êtes-vous sentie faible ?</p> <p>13. Avez-vous manqué d'appétit ?</p>	<p>Pas du tout Un peu Assez Beaucoup</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p> <p>1 2 3 4</p>	<p>POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ REpondre EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION.</p> <p>29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>Très mauvais Excellent</p> <p>30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>Très mauvais Excellent</p>
--	--	---

FIGURE 7.1 – Questionnaire de l'EORTC, le QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire - Core 30).

7.2 Graphiques du modèle curvilinéaire à trajectoires linéaires et fonction de lien linéaire

La Figure 7.2.

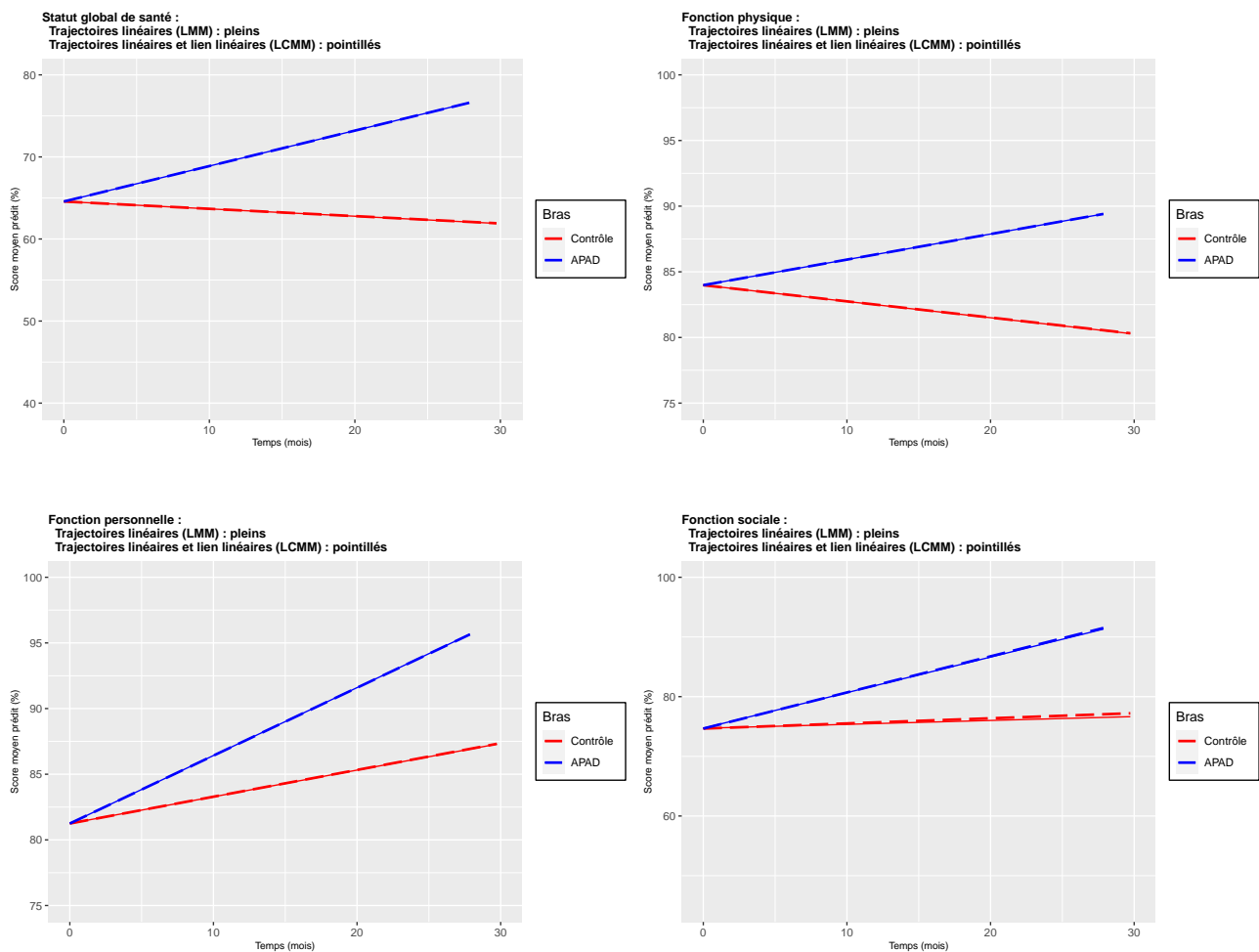


FIGURE 7.2 – Graphiques des trajectoires prédites linéaires à fonction de lien linéaire (en pointillés) du modèle mixte curvilinéaire et des trajectoires linéaires (en traits pleins) du LMM pour les 4 échelles choisies.

7.3 Les graphiques des résidus pour le modèle mixte curvili- néaire

Les Figures 7.3, 7.4, 7.5 et 7.6.

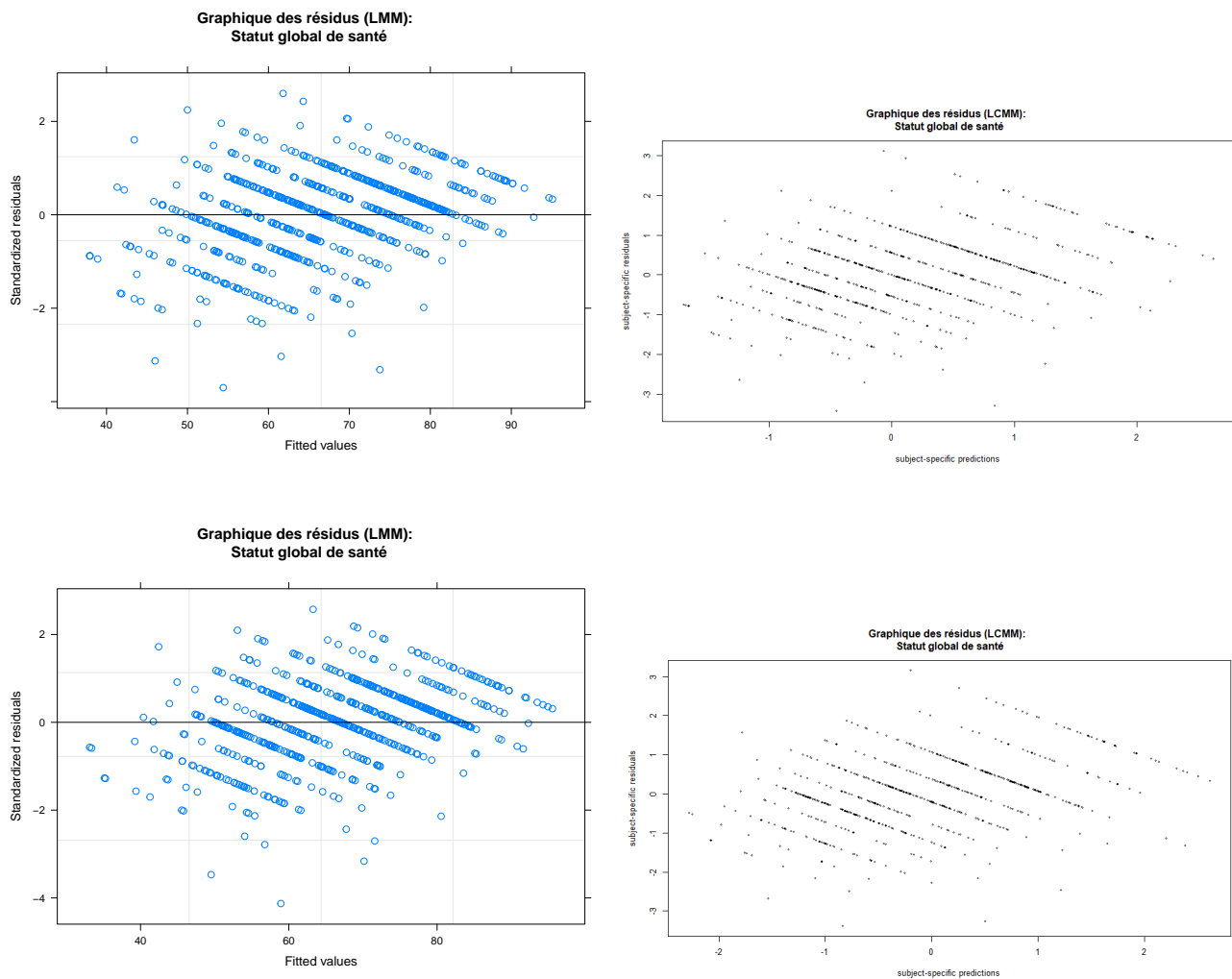


FIGURE 7.3 – Graphiques des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (haut gauche) et splines (bas gauche) et des modèles mixtes curvilinéaires à trajectoires linéaires et fonction de lien spline (haut droit) et trajectoires splines a fonction de lien spline (bas droit) pour l'échelle Statut global de santé.

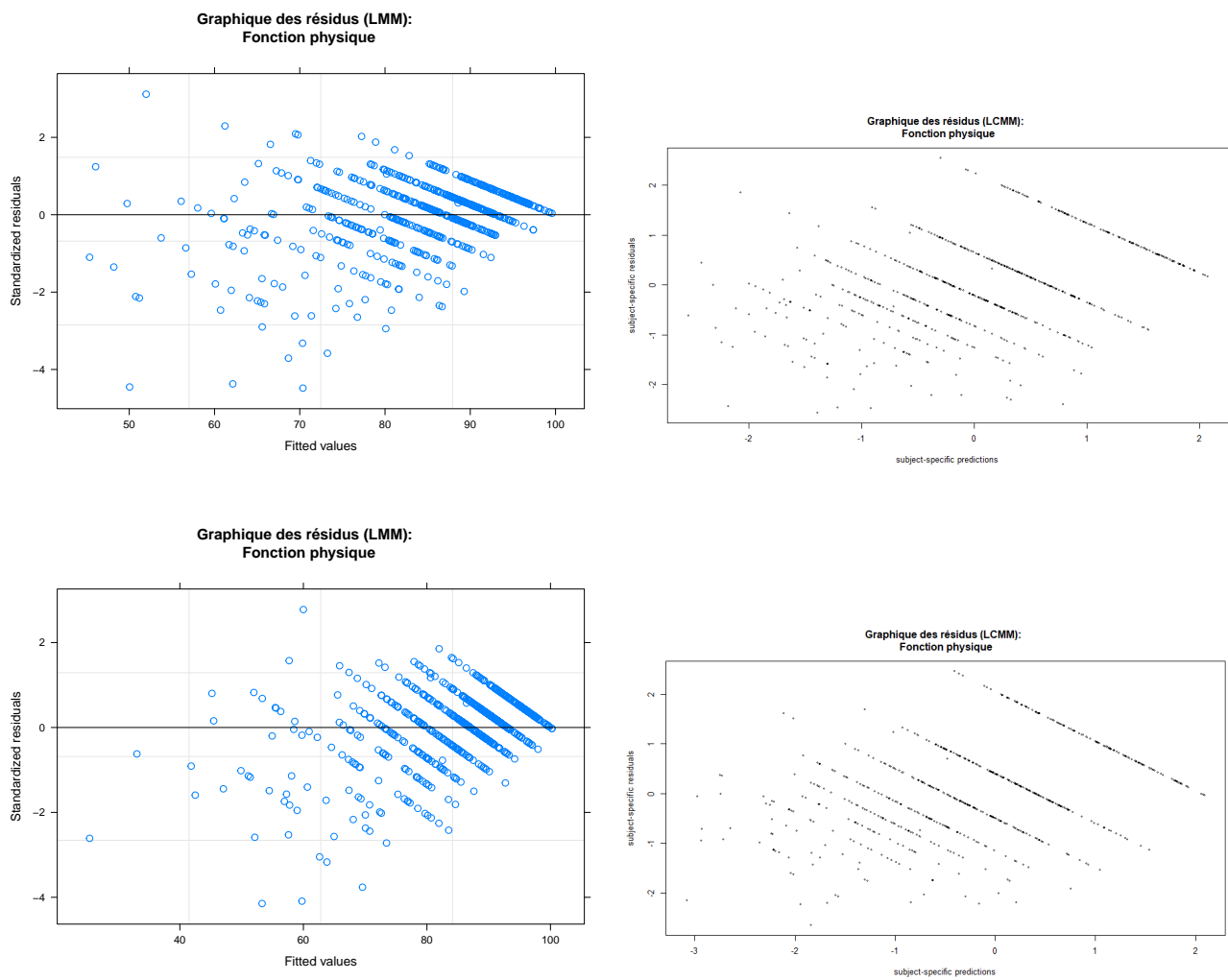


FIGURE 7.4 – Graphiques des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (haut gauche) et splines (bas gauche) et des modèles mixtes cuvilinéaires à trajectoires linéaires et fonction de lien spline (haut droit) et trajectoires splines a fonction de lien spline (bas droit) pour l'échelle Fonction physique.

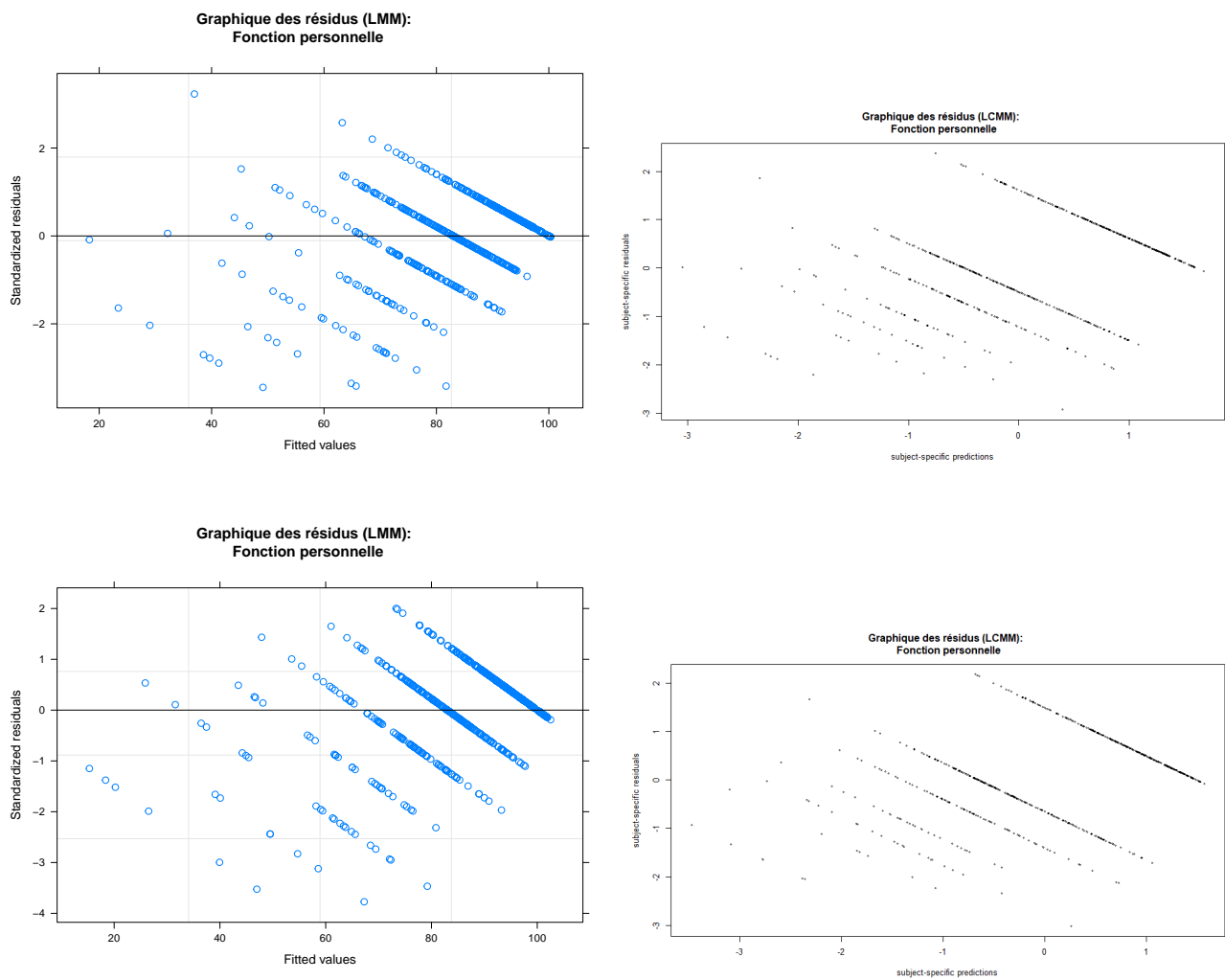


FIGURE 7.5 – Graphiques des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (haut gauche) et splines (bas gauche) et des modèles mixtes cuvilinéaires à trajectoires linéaires et fonction de lien spline (haut droit) et trajectoires splines a fonction de lien spline (bas droit) pour l'échelle Fonction personnelle.

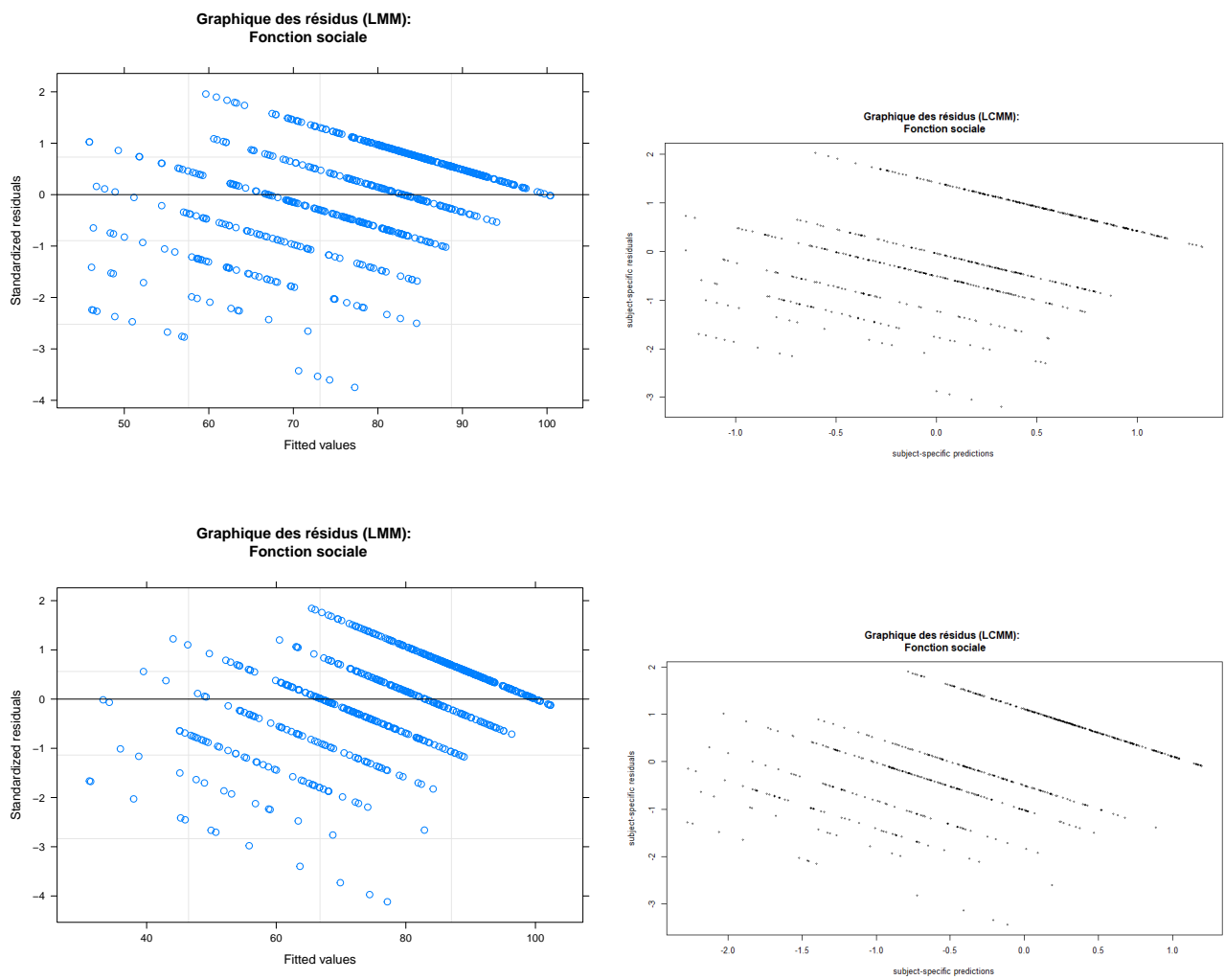


FIGURE 7.6 – Graphiques des résidus des modèles linéaires mixtes à trajectoires linéaires (haut gauche) et splines (bas gauche) et des modèles mixtes cuvilinéaires à trajectoires linéaires et fonction de lien spline (haut droit) et trajectoires splines a fonction de lien spline (bas droit) pour l'échelle Fonction sociale.