

DEVOIR 2

Evaluation de l'échelle de dépression de Hamilton

FELDMAN Sarah
M2 MSR – Décembre 2016

Sommaire

INTRODUCTION	3
DESCRIPTIONS PRELIMINAIRES	4
1- VALIDATION DE L'ECHELLE DE HAMILTON A J0 ET J56	4
A- Validation de l'échelle au temps J0.....	5
A1 - Analyse d'items.....	5
A2 - Structure dimensionnelle	7
A3 - Cohérence interne	9
A4 - Validité concourante et divergente	9
B- Validation de l'échelle au temps J56.....	11
B1 - Analyse d'items.....	11
B2 - Structure dimensionnelle	13
B3 - Cohérence interne	14
B4 - Validité concourante et divergente.....	14
Conclusion de la partie 1.....	15
2- COMPARAISON DE L'EVOLUTION DU SCORE DE HAMILTON DANS LES DEUX GROUPES	16
A- Méthode LOCF	16
Méthode.....	16
Conditions de validité:	16
Résultats	17
Discussion	17
B- Modèle mixte à effet sujet aléatoire	18
Méthode.....	18
Conditions de validité.....	18
Résultats	19
Discussion	19
Conclusion de la partie 2.....	19
3- ANALYSE DE SURVIE	19
A-Descriptions préliminaires.....	20
B-Représentation graphique du délai de réponse au traitement en fonction du groupe...	20
Méthode	20
Conditions de validité.....	20

Résultats.....	20
C-Comparaison du délai de réponse au traitement en fonction du groupe : estimation et test d'hypothèse	22
Méthode.....	22
Conditions de validité.....	22
Résultats	23
Discussion	23
Conclusion de la partie 3.....	23
CONCLUSION	24
ANNEXES : SCRIPTS R.....	25

INTRODUCTION

L'échelle de Hamilton a été développée dans la fin des années 1950 dans le but de tester l'efficacité de la première génération d'antidépresseurs et a été publiée pour la première fois en 1960. Hamilton publie en 1967 une version qu'il considère comme définitive et qui, bien que controversée, deviendra le gold standard pour mesurer la sévérité de la dépression dans les essais clinique d'antidépresseurs. Cette version est composée de 17 items qui évalue le mieux selon Hamilton la symptomatologie dépressive et la note globale qui est l'addition de tous les items est censée refléter l'intensité générale du syndrome dépressif.

L'objectif de ce devoir était de comparer l'évolution du score de Hamilton dans deux groupes de patients déprimés. On ne sait cependant pas de quelle population est tirée l'échantillon, s'ils ont été sélectionnés au hasard dans cette population, ni en quoi les deux groupes diffèrent. En lisant l'énoncé on comprend cependant que les groupes reçoivent le même traitement, ils diffèrent donc plutôt au niveau des caractéristiques démographiques dont on ne dispose pas. Les analyses n'ont donc bien sûr aucune valeur scientifique et n'ont qu'un but pédagogique.

Le devoir sera découpé en 3 parties, une première partie revalidant l'échelle de Hamilton pour les 146 patients sélectionnés, une seconde comparant les deux groupes à partir du score brut de Hamilton, par une simple comparaison de moyenne puis par un modèle mixte et une troisième partie comparant les deux groupes à partir d'une analyse de survie, l'évènement étant la chute de 50 % du score de Hamilton.

DESCRIPTIONS PRELIMINAIRES

Nous disposons des scores de Hamilton de 146 patients déprimés, évalués à J0, J4, J7, J14, J21, J28, J42, J56. 75 patients sont dans le groupe 0 et 71 patients dans le groupe 1.

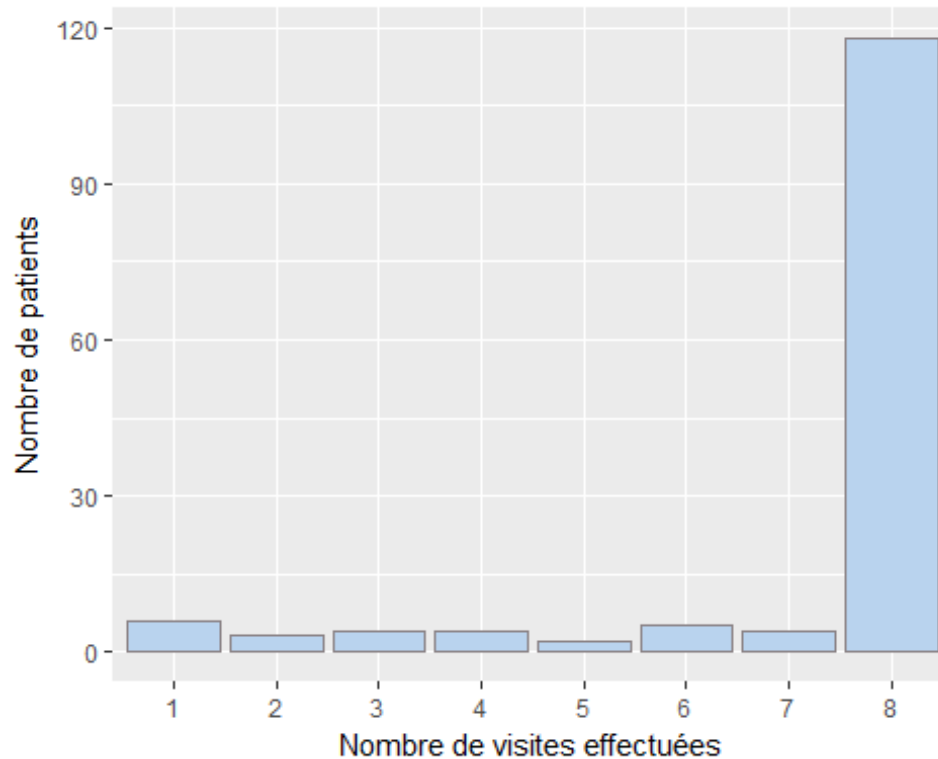


Fig.1 Diagramme de répartition du nombre de visites effectuées par patient.

118 patients ont effectué les 8 visites et 120 patients ont été suivis jusqu'à la visite 56.

1- VALIDATION DE L'ECHELLE DE HAMILTON A J0 ET J56

Plusieurs questions doivent être posées pour revalider une échelle :

- Quel sont les caractéristiques de mon échantillon?
- Que mesure l'échelle?
 - validité de contenu : lecture de l'échelle
 - validité concourante et divergente
- Que vaut la mesure?
 - qualité des items : distribution des réponses et données manquantes
 - structure dimensionnelle
 - reproductibilité/fiabilité : cohérence interne

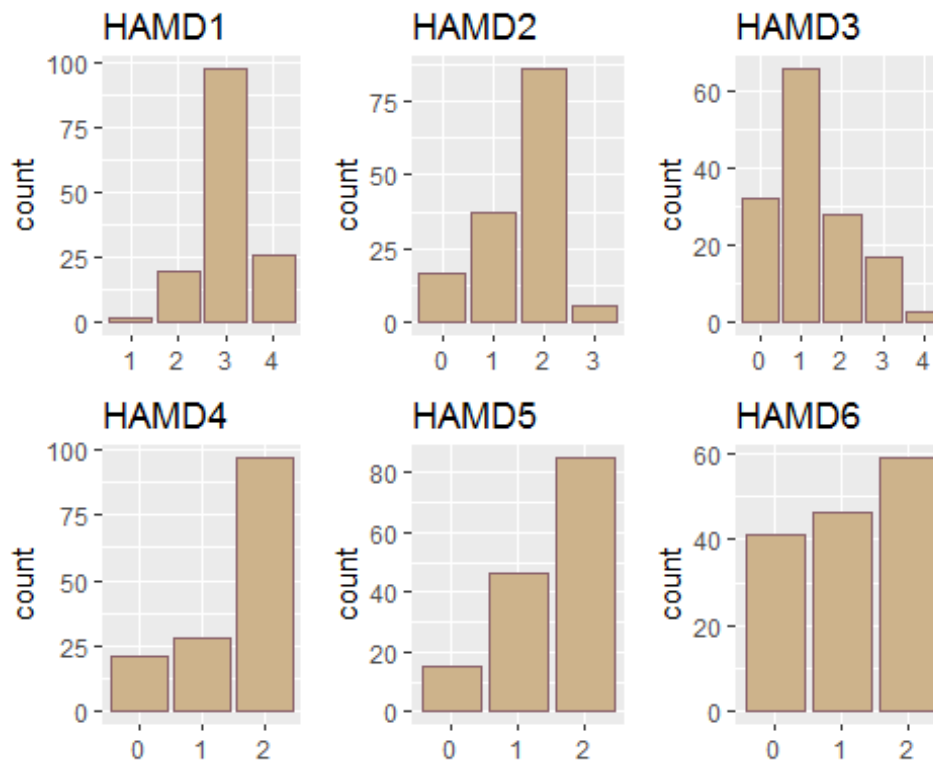
Nous procéderons à une revalidation de l'échelle à J0 et à J56. Pour des raisons pratiques l'ordre de cette validation n'a pas été respecté, j'ai d'abord lu l'échelle puis j'ai répondu à la question "que vaut la mesure ?" afin de me familiariser d'avantage avec l'échelle de Hamilton et l'échantillon dont je dispose. En dernier, j'ai observé la validité concourante et divergente avec l'échelle SCL-90 R.

L'énoncé nous apprend que 146 patients déprimés ont été sélectionnés. C'est un nombre de sujets satisfaisant pour revalider une échelle et l'échelle de Hamilton a justement été construite pour des patients déprimés. En lisant l'échelle de Hamilton, on voit qu'elle comporte 17 items, de prime abord plutôt divers, tous quantitatifs discrets codés de 0 à 2 ou de 0 à 4 (0 = symptôme absent, 2 ou 4 = symptôme sévère). Le score global est une somme de ces items, qui va de 0 à 52. Plus le score global est élevé, plus le syndrome dépressif est sévère.

A- Validation de l'échelle au temps J0

A1 - Analyse d'items

a- Répartition des réponses aux items : effet plancher / effet plafond et valeurs manquantes



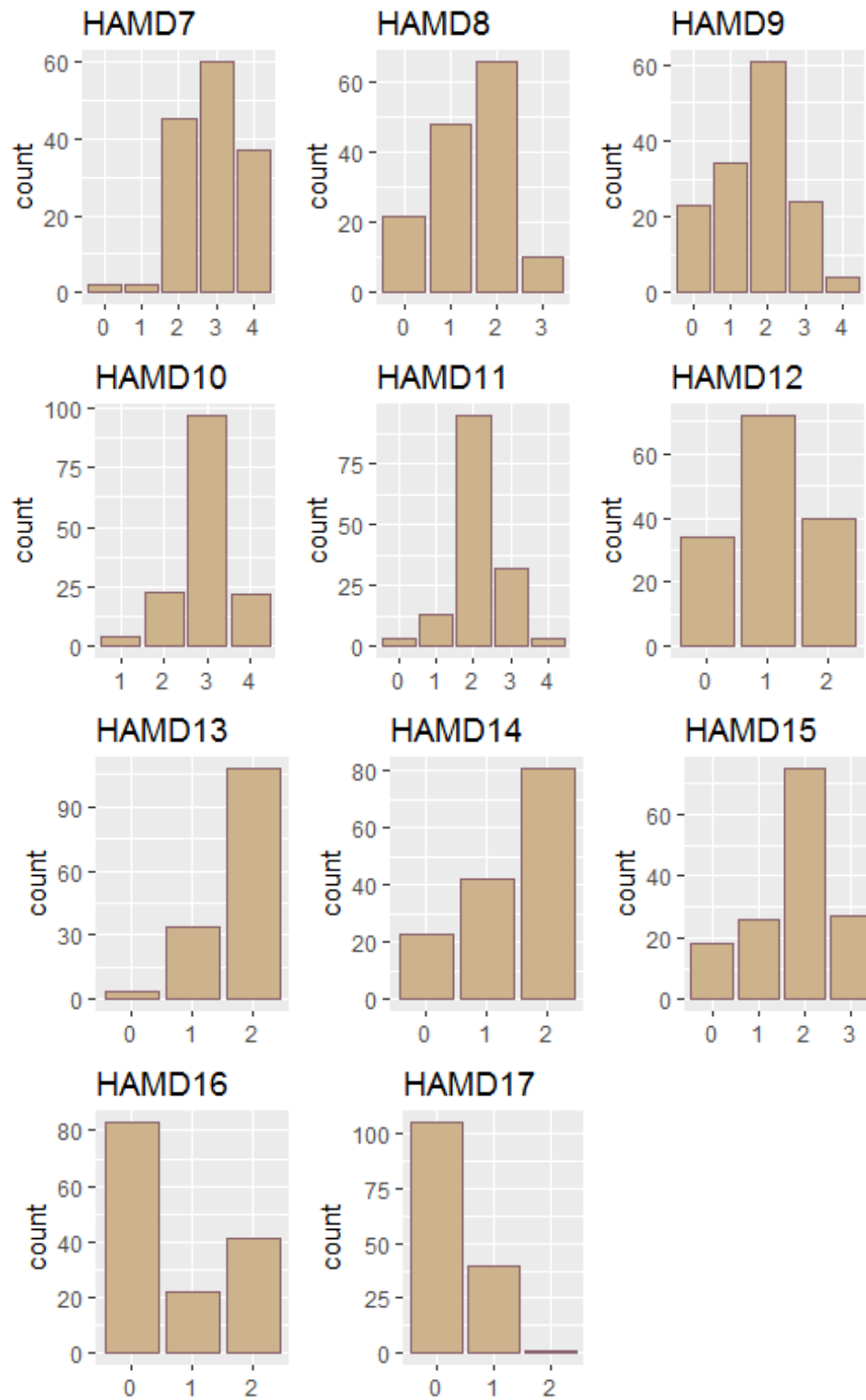


Fig.2 : Diagramme de la distribution des réponses pour chaque item à J0.

La distribution des items nous permet de déceler d'éventuels effet plancher et effet plafond. On observe un effet plancher pour l'items 17 et plafond pour les items 4 et 13, Les réponses aux autres items sont globalement bien réparties. La réponse 0 n'est pas choisie pour la question 1 concernant l'humeur dépressive (0=absence de tristesse), ce qui est attendu pour des individus déprimés. La distribution des réponses aux items s'écarte clairement de la normale pour les items 4, 5, 6, 13, 14, 16 et 17. Pour les autres items, l'allure de la distribution est approximativement normale.

b- Données manquantes

Les échelles des 146 patients sont remplies intégralement à J0. Les items ont donc l'air d'avoir été bien compris et avec une bonne acceptabilité.

c- Redondance des items

On évalue la redondance des items par la corrélation entre item. On réalise des corrélations de Spearman. Aucune condition n'est nécessaire pour calculer une corrélation. 10 couples ont une corrélation entre 0,21 et 0,35 en valeur absolue et un couple a une corrélation de 0,44 (symptômes somatiques gastro-intestinaux et perte de poids). Donc globalement, les items mesurent des aspects distincts de la dépression.

A2 - Structure dimensionnelle

Pour savoir ce que mesure une échelle, et justifier le calcul du score global, il est intéressant de connaître sa structure dimensionnelle. Le score global de l'échelle de Hamilton est calculé à partir de la somme des items, ce qui doit être justifié par une échelle unidimensionnelle. La structure dimensionnelle est appréciée par le diagramme des valeurs propres et par l'analyse factorielle.

a - Diagramme des valeurs propres

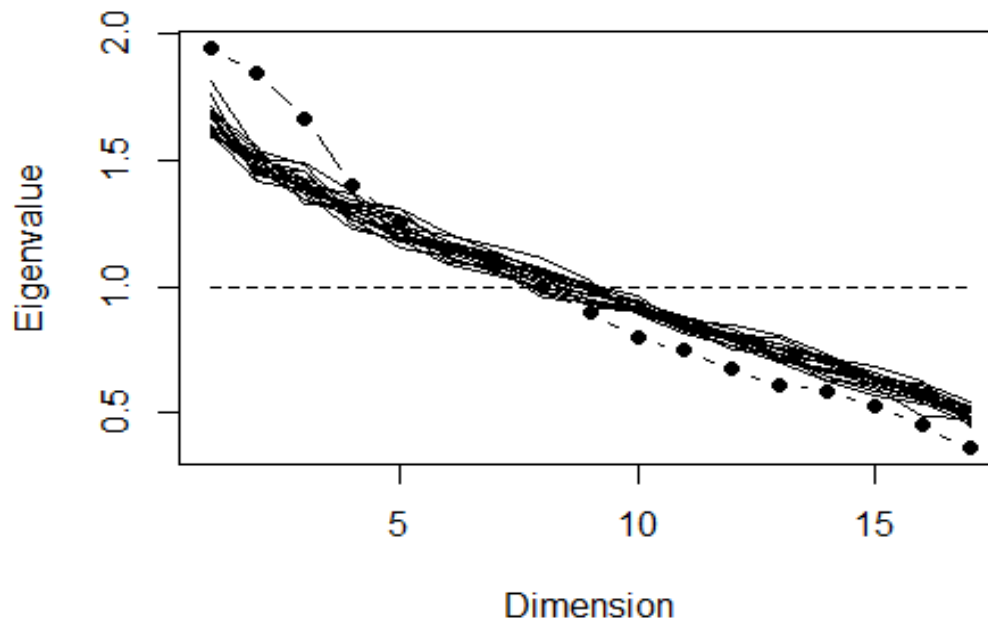


Fig.3 Diagramme des valeurs propres de l'échelle de Hamilton à J0.

Sur ce diagramme des valeurs propres (fig.3) les points correspondent aux valeurs propres représentées par chaque dimension (c'est à dire la longueur de chaque composante principale). Plusieurs méthodes permettent de décider des dimensions à conserver, je choisis celle simulant des diagrammes de valeurs propres au hasard (c'est l'amas de lignes que l'on voit sur le graphique). J'ai 3 dimensions qui ressortent. Pour savoir à peu près à quoi correspondent ces dimensions, et quels items appartiennent à quelle dimension, je réalise une analyse factorielle à 3 facteurs.

b - Analyse factorielle

Méthode

L'analyse factorielle à 3 facteurs est effectuée. J'utilise une rotation varimax (qui suppose que les variables sont indépendantes) car elle est plus simple à interpréter, et nous avons vu de plus que les items sont très peu corrélés entre eux. La condition de validité de l'analyse est la normalité de la distribution des items. Nous avons vu plus haut que les items n'avaient pas tous une distribution normale, mais ça convient pour une analyse exploratoire, en gardant en tête que les résultats de l'analyse ne seront pas très précis.

Résultats

Le modèle à 3 facteurs ne paraît pas satisfaisant : les items sont très peu corrélés avec les facteurs, et la répartition des items dans les différents facteurs ne semble pas cliniquement pertinente.

En réalisant de manière exploratoire toujours une analyse factorielle à 1 facteur, on voit que les items sont encore moins corrélés avec le facteur.

Discussion

L'unidimensionnalité de l'échelle n'est donc pas une hypothèse acceptable avec notre échantillon à J0. Mais une échelle à 3 dimensions ne fait pas non plus sens cliniquement.

Le seul découpage qui pourrait cliniquement faire sens avec les données dont on dispose est une répartition des items selon deux dimensions qui apparaissent lors de l'analyse factorielle à 2 facteurs : une dimension psychique (items 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 15 et 17) et une dimension somatique (items 4, 8, 12, 13, 14 et 16).

Mais pour la suite des calculs je ferai tout de même l'hypothèse de l'unidimensionnalité de l'échelle, sinon faire la somme des items n'a pas de sens.

A3 - Cohérence interne

La cohérence interne des items s'apprécie grâce au coefficient alpha de Cronbach. Comme l'échelle de Hamilton est considérée comme une échelle unidimensionnelle je ne calcule qu'un seul coefficient. Je calcule son intervalle de confiance par bootstrap. Le coefficient alpha de Cronbach est de 0,46, IC95% [0,20-0,61]. Ce coefficient est donc plutôt médiocre surtout pour une échelle censée être unidimensionnelle.

A4 - Validité concourante et divergente

a- Matrice de corrélation entre score de Hamilton et dimensions de la SCL-90 R

Une autre façon de valider une échelle est de voir comment elle corrèle avec d'autres échelles. Les patients de la présente étude ont donc également rempli à chaque temps l'échelle SCL-90 R qui est une échelle formée de 90 phrases courtes décrivant des symptômes divers. Sa structure factorielle comprend plusieurs sous-items ou dimensions dont une dimension reflétant la dépression. Nous en considérerons 9 ici : somatisation, symptômes obsessionnels, sensibilité interpersonnelle ou vulnérabilité, dépression, anxiété, hostilité, phobies, traits paranoïaques et traits psychotiques. Nous avons donc calculé la corrélation (de Spearman) entre le score global de l'échelle de Hamilton et chacune de ces 9 dimensions de l'échelle de SCL-90 R.

A J0, 112 patients ont des données complètes pour SCL-90 R et les 34 questionnaires incomplets ont moins de 12 items manquants. J'ai imputé les items manquants par la médiane pour chaque item.

Dimensions de la SCL-90 R	Corrélation*
Somatisation	0.37
Symptômes obsessionnels	0.32
Dépression	0.28
Anxiété	0.13
Traits paranoïaques	-0.13
Phobies	0.09
Sensitivité interpersonnelle	-0.08
Hostilité	0.05
Traits psychotiques	-0.03

Table 1 Corrélation entre le score de Hamilton et les sous-scores de la SCL-90 R à J0.
*avec le score de Hamilton

Le score de Hamilton corrèle le plus avec les dimensions somatisation ($r=0,37$), symptômes obsessionnels ($r=0,32$) et dépression ($r=0,28$). Les autres dimensions sont très peu corrélées avec le score de Hamilton. La validité concourante et divergente est donc satisfaisante.

b- ACP focalisée entre score de Hamilton et dimensions de la SCL-90 R

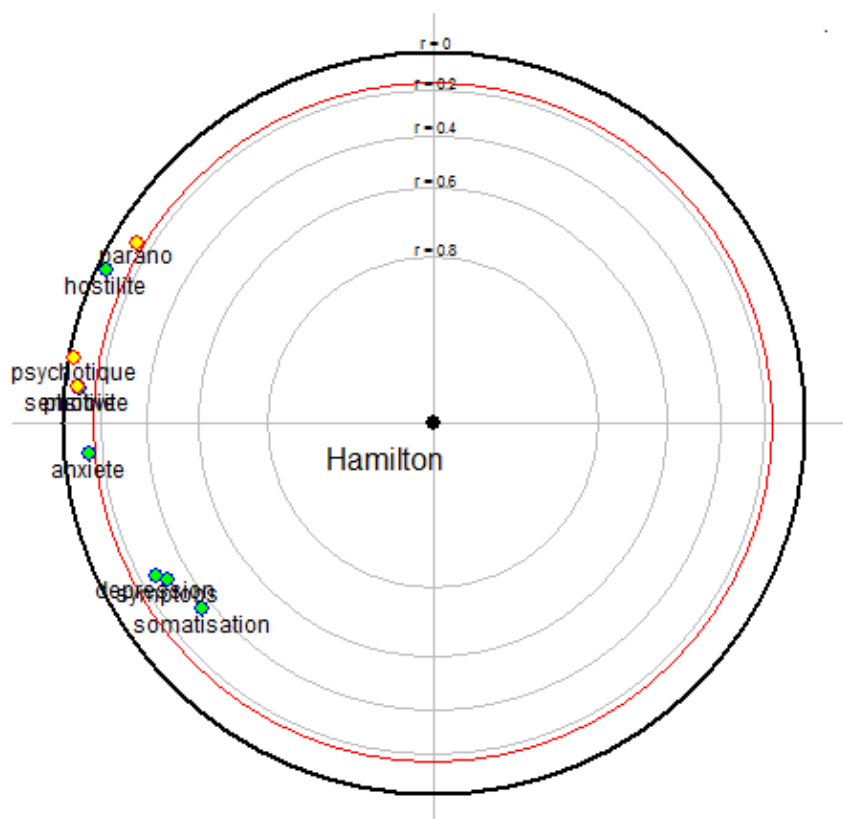


Fig.4 ACP focalisée entre le score de Hamilton et les dimensions du SCL-90 R à J0.

L'ACP focalisée nous permet de représenter la même information de manière plus lisible. La significativité est donnée de manière informative par le cercle rouge (la répartition du score global à J0 est d'allure normal, les conditions du test de corrélation de Spearman sont donc remplies), mais est inutile ici. Le score de Hamilton est d'avantage corrélé aux dimensions somatisation, symptômes obsessionnels et dépression avec des coefficients de corrélations entre 0,2 et 0,4, et ces corrélations sont positives. Je ne m'intéresse pas à la significativité ici.

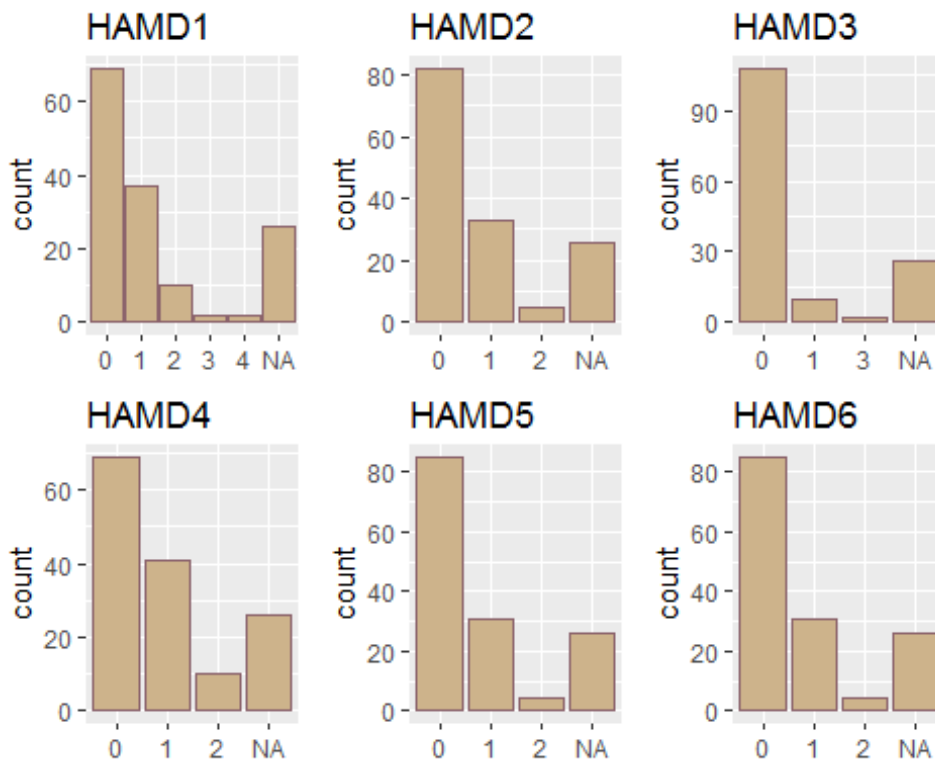
En conclusion, l'échelle est donc globalement valide à J0, avec un score global qui est la somme des 17 items.

B- Validation de l'échelle au temps J56

Les étapes sont les mêmes, j'irai donc plus rapidement.

B1 - Analyse d'items

a- Répartition des réponses aux items : effet plancher / effet plafond et valeurs manquantes



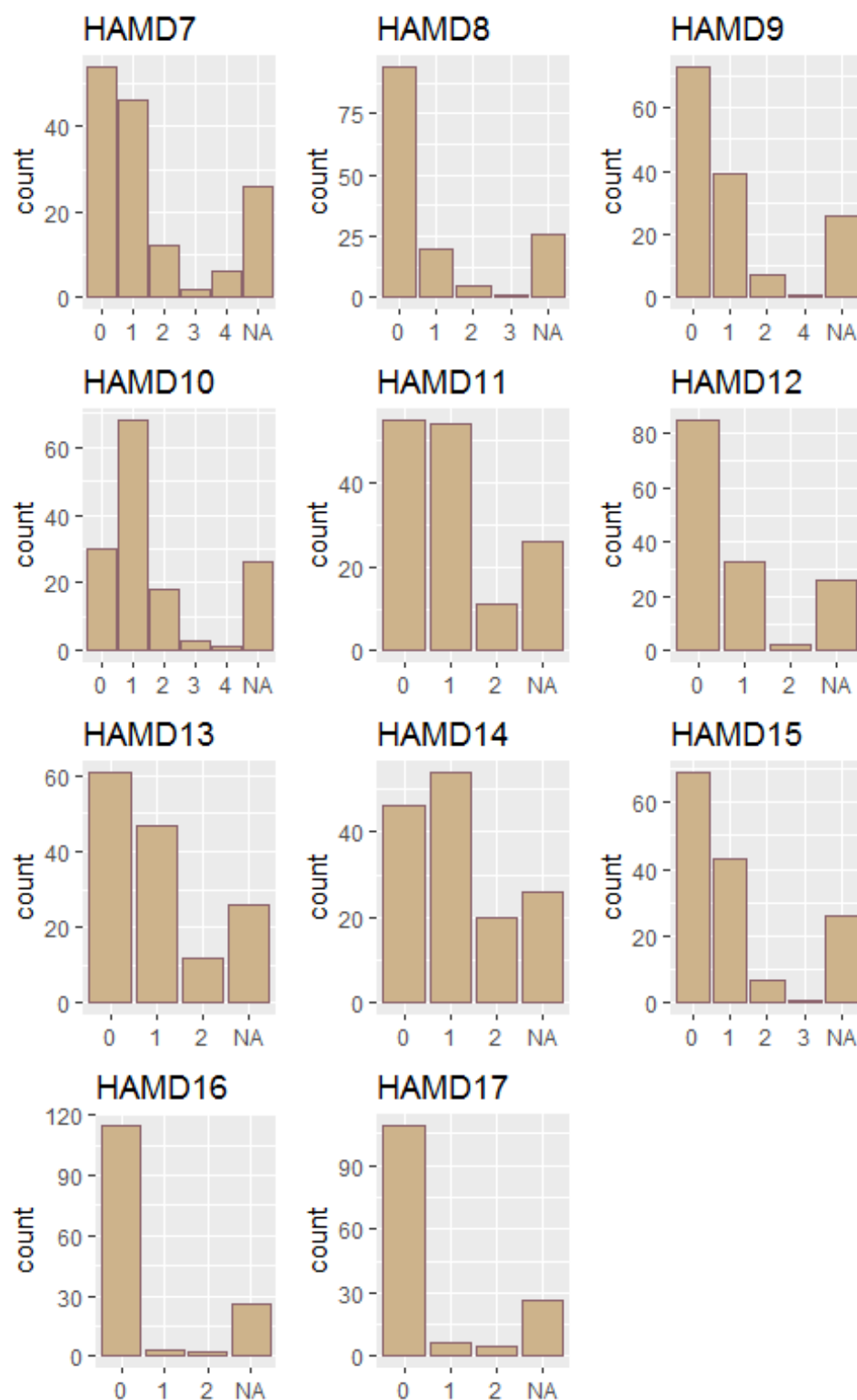


Fig.5 : Diagramme de la distribution des réponses pour chaque item à J56.

La distribution des réponses au sein des items (Fig.5) nous montre que les réponses aux items sont globalement bien réparties à J56 à part les questions 3 8 16 et 17 qui ont un effet plancher. La distribution des items ne suit pas une loi normale.

b- Données manquantes

120 patients ont une échelle complète, 26 patients ont une échelle non remplie (NA aux 17 items). Cela ne change rien à l'acceptabilité ni à la compréhension des items, les 26 non réponses sont des perdus de vu.

c- Redondance des items

On évalue la redondance des items par la corrélation entre item. On réalise des corrélations de Spearman. Aucune condition n'est nécessaire pour calculer une corrélation. 60 couples ont une corrélation entre 0,20 et 0,40 en valeur absolue, 9 couples ont une corrélation entre 0,41 et 0,50 et 6 couples ont une corrélation de plus de 0,50. Donc certains items sont redondants à J56.

B2 - Structure dimensionnelle

a - Diagramme des valeurs propres

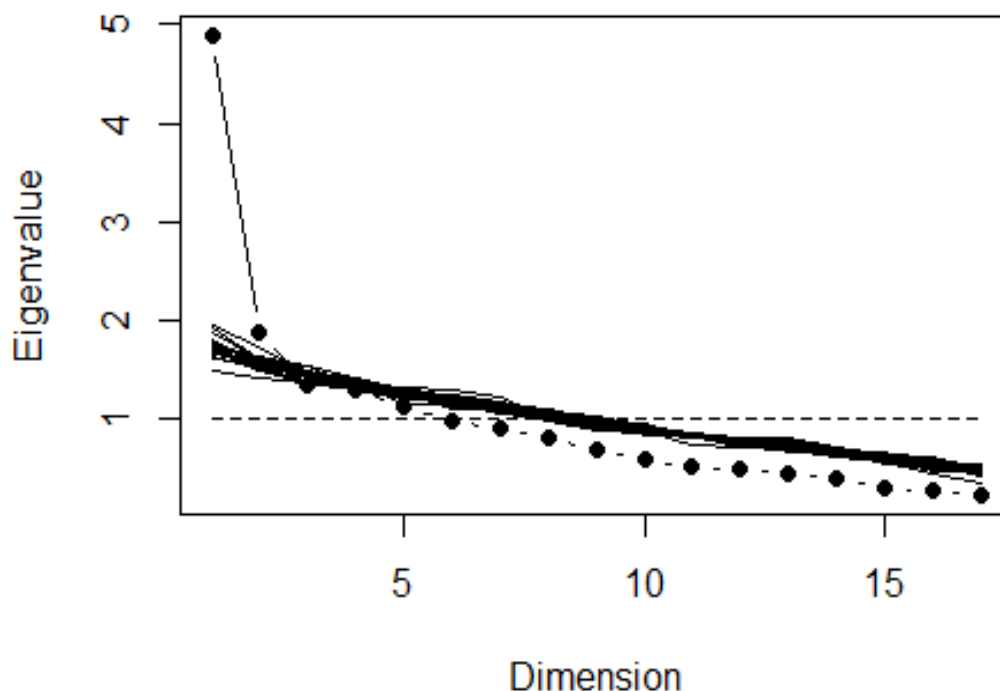


Fig.6 Diagramme des valeurs propres de l'échelle de Hamilton à J56.

Là encore, l'amas de lignes représente les résultats obtenus par le hasard. Une dimension ressort particulièrement. Pour avoir un argument de plus à l'unidimensionnalité de l'échelle, je réalise une analyse factorielle à un facteur.

b - Analyse factorielle

L'analyse factorielle à 1 facteur avec rotation varimax est effectuée. Le modèle paraît plutôt satisfaisant, les corrélations entre la dimension et chaque item sont satisfaisantes. L'échelle paraît donc unidimensionnelle à J56.

B3 - Cohérence interne

Le coefficient alpha de Cronbach est de 0,82, IC95% [0,74-0,86] (intervalle de confiance calculé par bootstrap). Ce coefficient est donc bon. Il n'est pas étonnant qu'il soit meilleur qu'à J0 car les items sont plus corrélés entre eux.

B4 - Validité concourante et divergente

a- Matrice de corrélation entre score de Hamilton et dimensions de la SCL-90 R

A J56, seul 92 patients avaient une scl90 complète, 25 patients avaient un questionnaire incomplet avec moins de 10 items manquants. Pour ces patients, j'ai imputé les données manquantes de chaque question manquante par la médiane pour cette question. 1 patient n'avait pas rempli le questionnaire, je n'ai pas imputé ses réponses.

Dimensions de la SCL-90 R	Corrélation*
Dépression	0.66
Symptômes obsessionnels	0.64
Somatisation	0.62
Traits psychotiques	0.56
Anxiété	0.54
Sensitivité interpersonnelle	0.49
Phobies	0.44
Traits paranoïaques	0.41
Hostilité	0.29

Table 2 Corrélation entre le score de Hamilton et les sous-scores de la SCL-90 R à J56.

*avec le score de Hamilton

Le score de Hamilton corrèle le plus avec la dimension dépression ($r=0.66$). Les autres dimensions sont également corrélées avec le score de Hamilton. La validité concourante est satisfaisante, la validité divergente un peu moins.

b- ACP focalisée entre score de Hamilton et dimensions de la SCL-90 R

L'ACP focalisée nous permet de représenter la même information de manière plus lisible.

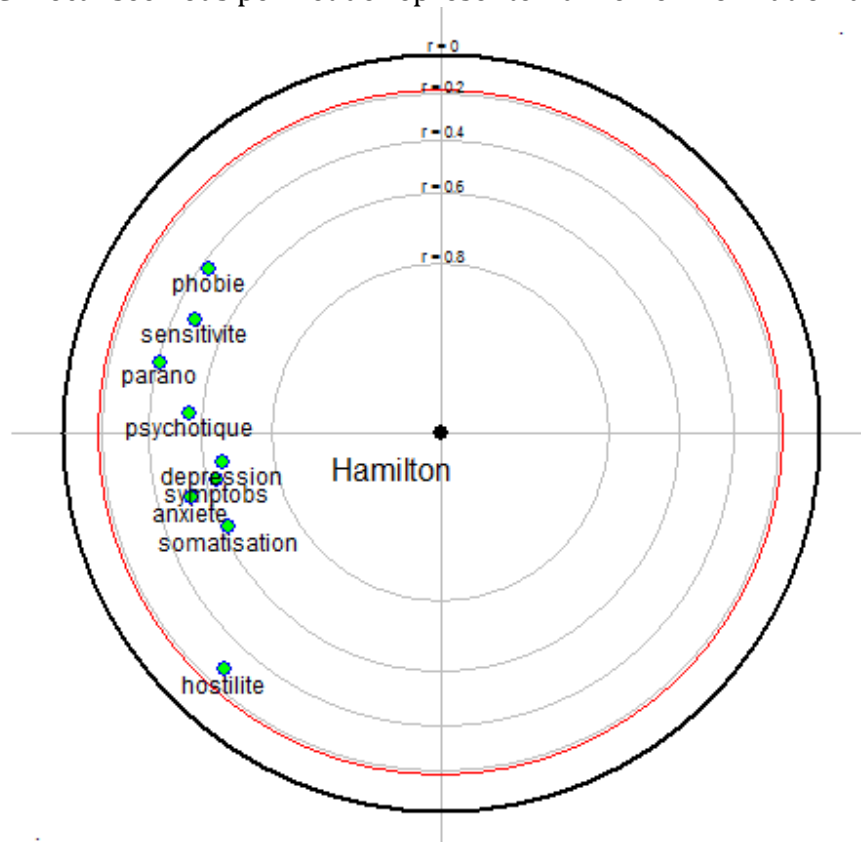


Fig.7 ACP focalisée entre le score de Hamilton et les dimensions du SCL-90 R à J56.

Le score de Hamilton est d'avantage corrélé au sous score de dépression qu'aux autres dimensions à J56. La validité concourante est satisfaisante.

On peut donc conclure avec les données obtenues à J56 que l'échelle de Hamilton est un instrument de mesure unidimensionnelle de bonne qualité.

Conclusion de la partie 1

En procédant à une validation de l'échelle à J0 et J56, on voit que les items sont bien construits sans effet plancher ni plafond et sans données manquante. Les items sont très peu corrélés à J0 mais plus fortement à J56. L'unidimensionnalité n'est pas claire à J0, mais apparaît clairement à J56. La cohérence interne est faible à J0 mais très bonne à J56. La validité concourante et divergente est plutôt bonne à J0 et J56. Donc globalement on peut conclure que l'échelle de Hamilton mesure bien la dépression avec une plus ou moins bonne fiabilité selon la date de visite.

Pour la suite de l'étude nous considérerons que l'échelle est unidimensionnelle, et ainsi la somme des items nous permet de mesurer l'intensité de la dépression.

2- COMPARAISON DE L'EVOLUTION DU SCORE DE HAMILTON DANS LES DEUX GROUPES

Maintenant que l'échelle est validée, nous allons comparer la réponse au traitement dans le groupe 0 et dans le groupe 1. Nous utiliserons 2 méthodes différentes, la méthode LOCF et le modèle mixte à effet sujet aléatoire.

A- Méthode LOCF

Méthode

J'impute les données manquantes par la dernière valeur connue grâce à la méthode LOCF (Last Observation Carried Forward). Je vais ensuite comparer l'évolution du score entre J0 et J56 par une régression linéaire avec pour variable explicative la variable groupe. Comme il n'y a qu'une seule variable explicative, on peut faire un test de Student.

Afin de mieux me représenter la dispersion de la différence des scores entre les groupes, j'ai également réalisé une boîte à moustache.

Conditions de validité:

Pour un test de Student, on vérifie l'égalité des variances de la différence de l'évolution du score entre J0 et J56 dans les deux groupes. C'est vérifié ici (variance de 8.7 dans le groupe 0 et 8.2 dans le groupe 1). On vérifie également la normalité de la distribution de la différence de score.

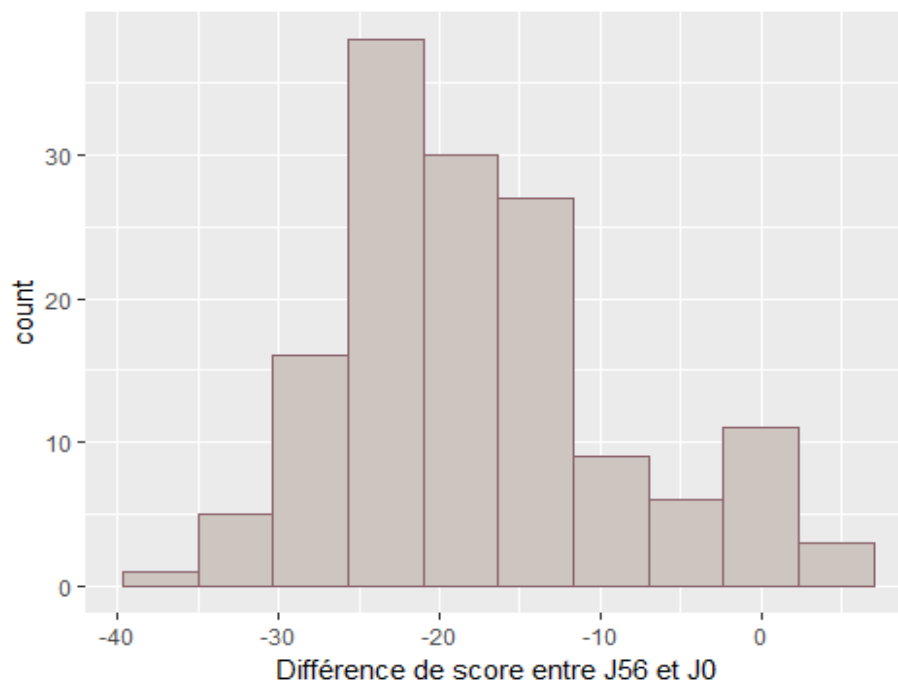


Fig.8 Distribution de la différence de score entre J56 et J0.

On voit sur la figure 8 que l'évolution du score entre J0 et J56 est normale. Toutes les conditions de validité sont donc remplies.

(pour une régression linéaire, on aurait testé la normalité des résidus, après vérification, ils sont normaux)

Résultats

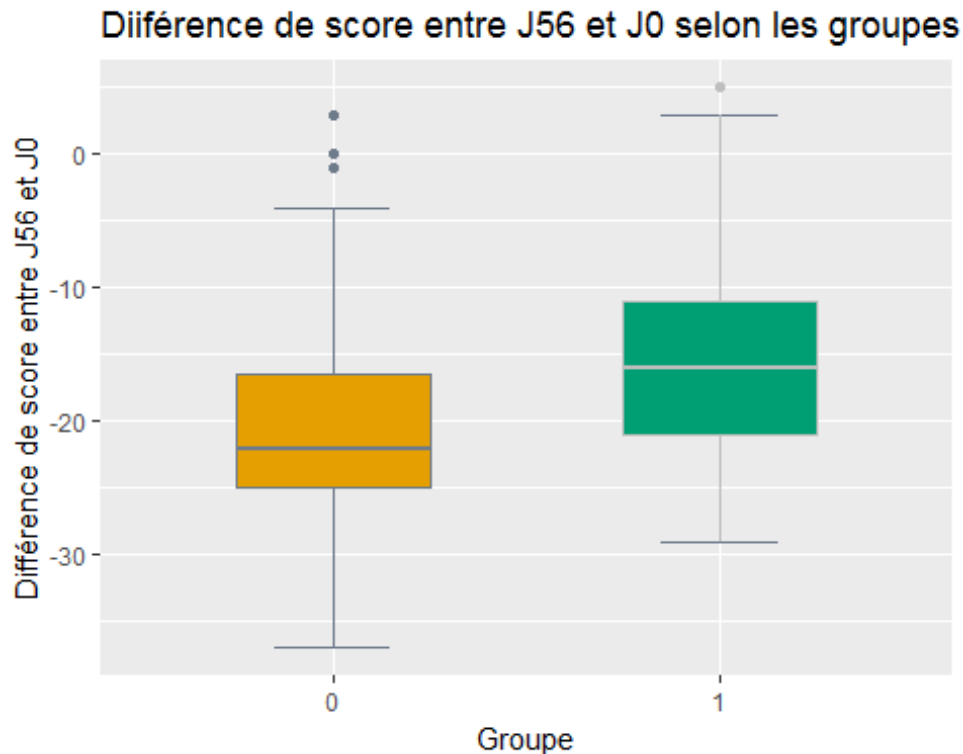


Fig.9 Boîtes à moustaches de la dispersion de la différence des scores entre J56 et J0 dans les deux groupes.

Les boîtes à moustaches nous montrent que la diminution du score a l'air plus important dans le groupe 0. Pour tester cette observation je réalise le test de Student qui va comparer les moyennes obtenus dans chacun des groupes.

Le test de Student est significatif avec un risque de première espèce de 0.05%. Il y a donc une différence d'efficacité du traitement dans les deux groupes, dans le sens d'une efficacité supérieure dans le groupe 0.

Discussion

Ce test conclut à la différence d'efficacité du traitement entre les 2 groupes, dans le sens d'une efficacité supérieure dans le groupe 0. Cependant, la méthode LOCF entraîne un biais et on ne prend pas en compte le fait que les données soient répétées dans le temps ni le fait que le score de départ de chaque sujet est différent.

B- Modèle mixte à effet sujet aléatoire

Méthode

Une autre manière de comparer l'évolution des scores entre les 2 groupes est de comparer la vitesse de décroissance du score.

Soit le modèle : $\text{Score} = a + b \text{ groupe} + c \text{ temps} + d \text{ groupe} * \text{temps} + \text{résidu}$

Si on fait l'analogie avec l'équation de la droite qui relie le score à J0 et le score à J1 dans chaque groupe, équation de la forme $\text{Score} = \alpha + \beta \text{ temps}$ On voit que la pente sera de c dans la groupe 0 et $c+d$ dans le groupe 1, soit une différence de pente de d .

Cependant, ce modèle est faux, il faut rajouter un effet sujet qui prend en compte le fait que l'ordonnée à l'origine est différente selon le sujet (le patient). Un effet fixe étant trop coûteux en variable (145 variables binaires pour 146 sujets), on préfère mettre un effet sujet aléatoire : l'ordonnée à l'origine suit une loi normale.

L'interaction entre visite et groupe est significative, je rajoute donc l'interaction dans mon modèle mixte :

```
mod2 <- lmer(score ~ temps + groupe + temps*groupe +(1|patient), data)
```

Conditions de validité

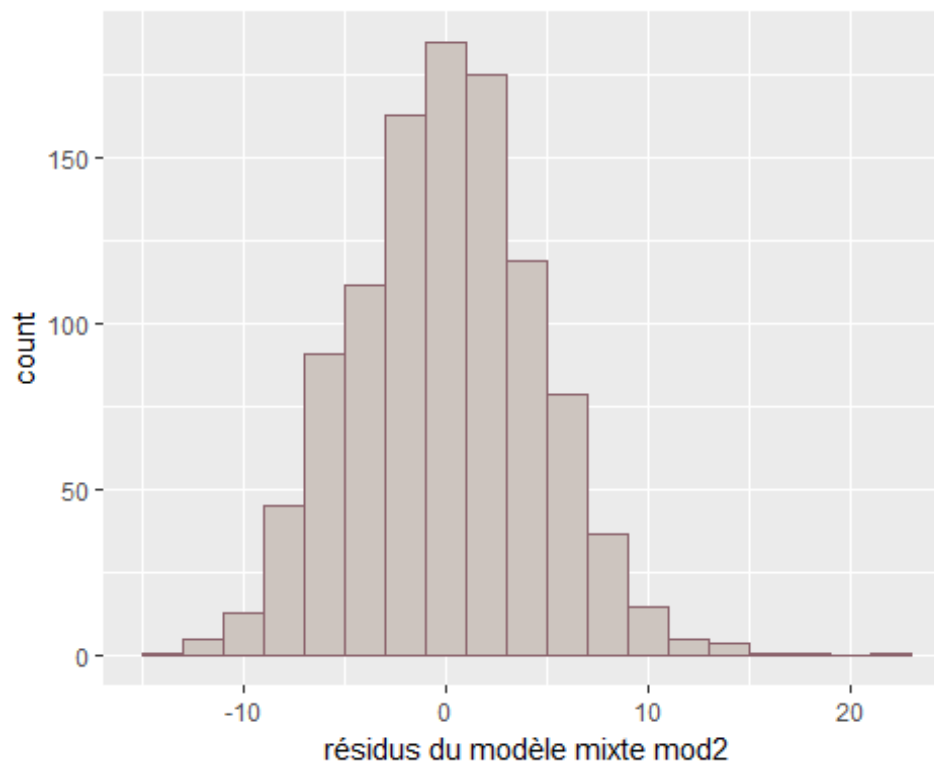


Fig.10 Distribution des résidus du modèle mixte mod2.

Les conditions de validité étant respectées (normalité des résidus), je peux interpréter mes résultats.

Résultats

La différence de pente correspond à l'"estimate" de la variable VISITE*GROUPE qui est un effet fixe. Elle vaut 0,09. Le test de la différence de pente = 0 nous donne une t value de 5,28. Pour interpréter cette t value, je peux faire l'approximation par une loi normale (grand nombre de sujets donc grand nombre de degrés de liberté) et la comparer à 1,96 (valeur de Z pour alpha=5%). $5,28 > 1,96$ donc au risque 5% la pente est significativement différente entre les deux groupes, dans le sens d'une décroissance plus rapide dans le groupe 0 (pente=-0.39) que dans le groupe 1 (pente = $-0.39 + 0.09 = -0.3$).

Discussion

La vitesse de décroissance des courbes est significativement différente entre les deux groupes, dans le sens d'une décroissance plus rapide dans le groupe 0.

Certains package dans r (pbkrtest par exemple) nous permettent d'avoir une approximation du nombre de degré de liberté, afin de pouvoir lire la p value dans la table de Student. Cependant, ce qui nous intéresse est de rejeter ou non l'hypothèse nulle, et la valeur exacte de la p value n'a pas d'intérêt. Il est évident qu'avec une telle valeur de t, l'hypothèse nulle sera de toute façon rejetée.

Conclusion de la partie 2

Le traitement est significativement plus efficace dans le groupe 0 que dans le groupe 1 lorsque l'on compare les scores bruts de Hamilton.

3- ANALYSE DE SURVIE

Il est intéressant d'effectuer une analyse de survie afin de prendre en compte le fait que certains patients sont perdus de vue avant la fin de l'étude.

Contrairement à ce qu'indique le nom "analyse de survie", l'évènement n'est bien sûr pas la mort du patient mais la réponse au traitement du patient. Nous définissons tout d'abord ce qu'est la réponse au traitement : c'est la chute d'au moins 50% du score de Hamilton par rapport à J0.

La durée de suivi est définie comme étant le délai entre J0 et :

- la date de l'évènement le cas échéant
- ou la date de dernière nouvelle pour les perdus de vue
- ou J56 pour les exclus vivants

A-Descriptions préliminaires

En prenant pour seuil de réponse au traitement la chute d'au moins 50% du score de Hamilton par rapport à J0, j'ai 116 évènements au total (sur les 146 patients traités), 65 dans le groupe 0 et 51 dans le groupe 1. Au total, j'ai 2 évènements à J4, 22 à J7, 26 à J14, 21 à J21, 19 à J28, 19 à J42 et 7 à J56.

La médiane de survie globale est de 21 (temps auquel 50% des patients ont eu l'évènement).

B-Représentation graphique du délai de réponse au traitement en fonction du groupe

Méthode

La méthode de Kaplan Meier permet de représenter graphiquement les courbes de survie (une courbe par groupe).

Conditions de validité

Kaplan Meier :

- censure indépendante de la probabilité de survenue de l'évènement
- probabilité de survie indépendante du moment de recrutement dans l'étude
- censure indépendante du groupe Je n'ai pas assez d'information sur le protocole de l'étude et les perdus de vu pour le vérifier.

Résultats

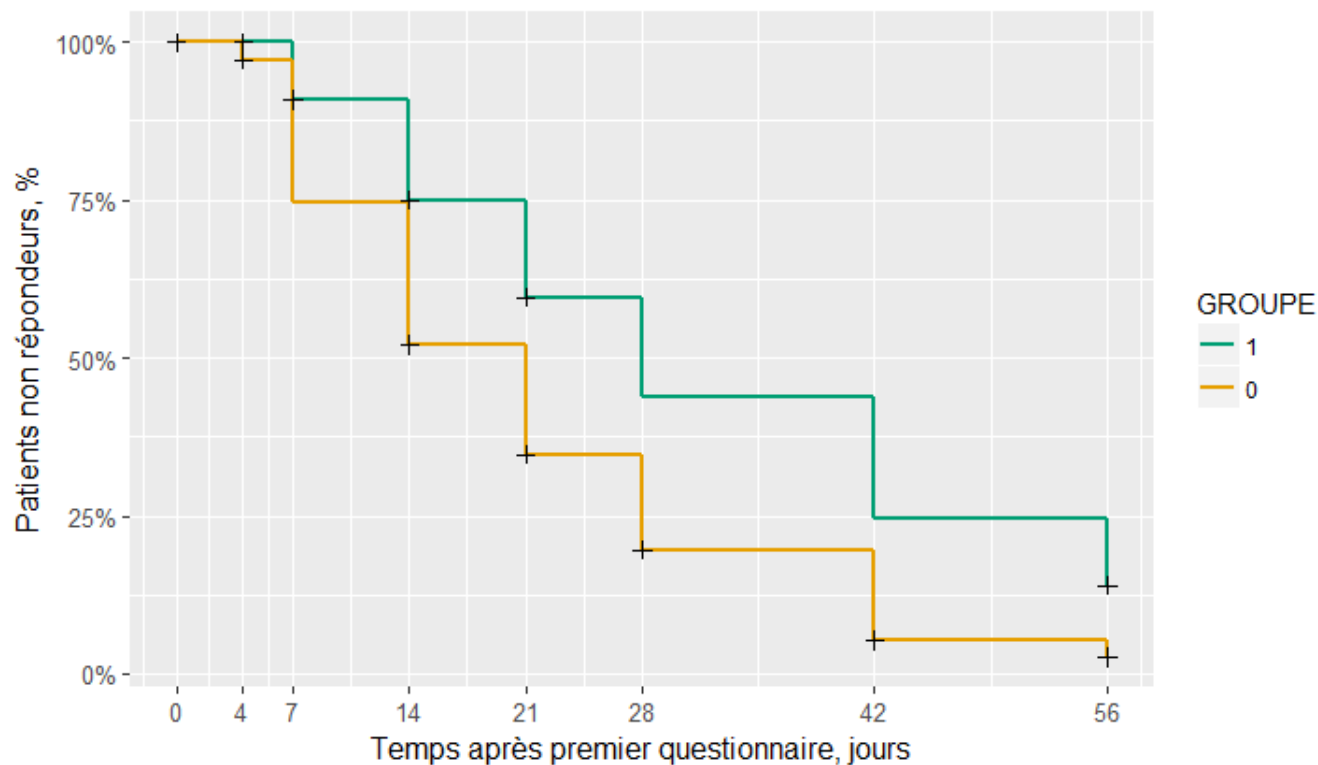


Fig.11 Courbes de survie par la méthode de Kaplan Meier du délai de réponse au traitement en fonction du groupe.

Groupe 0	J0	J4	J7	J14	J21	J28	J42	J56
n.risk	75	72	69	53	36	23	11	2
n.event	0	2	16	16	12	10	8	1
surv	100%	97 %	75 %	52 %	35 %	20 %	5 %	3 %

Table 3 Table de survie du groupe 0

Groupe 1	J0	J4	J7	J14	J21	J28	J42	J56
n.risk	71	71	66	57	44	34	25	14
n.event	0	0	6	10	9	9	11	6
surv	100%	100%	91 %	75 %	60 %	44 %	25 %	14 %

Table 4 Table de survie du groupe 1

On observe 2 courbes de survie, 1 pour le groupe 0 et 1 pour le groupe 1. A chaque temps, les "marches d'escalier" représentent les patients qui ont eu l'évènement, faisant diminuer le nombre de personnes à risque d'évènement (c'est à dire les non répondeurs). Les croix représentent à chaque temps la présence de censure (perdus de vue ou exclus vivant). Par exemple, je passe de 75% de répondeurs à J7 à un peu plus de 50% de répondeurs à J14 dans le groupe 0. Dans la table de survie (table 3) je vois que ça correspond à 16 patients ayant eu l'évènement à J14. Pour le groupe 1, je lis sur la courbe que je passe de 90%

environ à 75% de répondeurs à J14. Dans la table de survie (table 4) cela correspond à 10 patients ayant eu l'évènement.

C-Comparaison du délai de réponse au traitement en fonction du groupe : estimation et test d'hypothèse

Méthode

Pour comparer la survie dans les 2 groupes, j'utilise une régression de Cox me permettant de tester l'hypothèse nulle (la survie est la même dans les 2 groupes) grâce au test du score, et me donnant également le Hazard ratio (rapport des risques instantanés d'évènement) et son intervalle de confiance.

Voici mon modèle de Cox sous R:

```
modcox <- coxph(Surv(time,evt)~GROUPE, data=dws)
```

où time est la durée de suivi et evt la présence ou non de l'évènement.

J'aurai pu également utiliser un test du log rank qui est un cas particulier de la régression de Cox.

Conditions de validité

Régression de Cox:

- Hypothèse des risques proportionnels
- Hypothèse de log linéarité

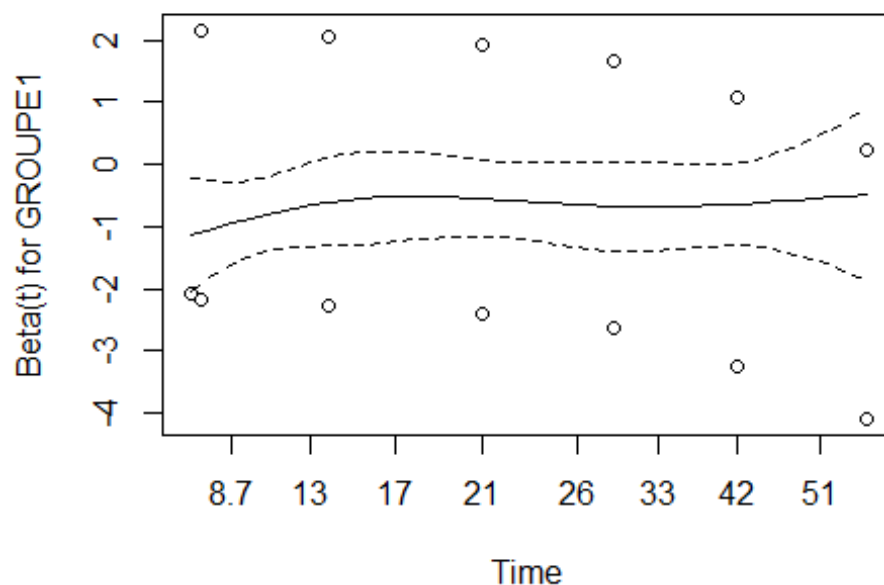


Fig.12 Appréciation graphique de l'acceptabilité de l'hypothèse des risques proportionnels dans le modèle de Cox.

La figure 12 nous montre que l'évolution temporelle des résidus de Shoenfeld est constante (aspect de droite horizontale), l'hypothèse des risques proportionnels est donc vérifiée. Le test associé n'était pas non plus significatif ($p > 0.05$) et donnait donc la même conclusion mais un schéma est plus informatif et lève le doute concernant un éventuel manque de puissance.

Je ne suis pas sûre de bien comprendre comment interpréter l'hypothèse de log linéarité graphiquement quand la variable explicative est unique et binaire et je vais donc devoir supposer qu'elle est respectée.

Test du log-rank:

- Nombreux temps de décès ou nombreux événements à chaque temps. C'est vérifié ici.

Résultats

Le test du score, qui équivaut au test du log rank, nous donne une p value < 0.05 .

Le hazard ratio ou rapport des risques proportionnels de décès (ou d'événements) permet de connaître l'intensité de cette différence. Le modèle de Cox nous donne un hazard ratio avec son intervalle de confiance 0.50 IC95% [0.34-0.72].

Discussion

Donc au risque 5%, la survie du groupe 0 est différente de celle du groupe 1 (la survie étant ici le pourcentage de non réponse). Avec la courbe de survie (figure 11), on peut dire que c'est dans le sens d'un nombre d'événements plus important dans le groupe 0. Donc le groupe 0 répond significativement mieux au traitement. Les patients du groupe 1 ont deux fois moins de chance (ou risque) de répondre au traitement que les patients du groupe 0 ou encore les patients du groupe 0 ont deux fois plus de chance de répondre au traitement que les patients du groupe 1.

Le test du log rank nous donne bien sûr le même résultat, et nous permet également, grâce à la table créée pour le test, de calculer le hazard ratio et son intervalle de confiance à 95% qui est un peu plus large qu'avec un modèle de Cox.

Conclusion de la partie 3

En réalisant une analyse de survie, l'événement étant une diminution d'au moins 50% du score de Hamilton, on peut conclure à nouveau que le traitement est significativement plus efficace dans le groupe 0.

CONCLUSION

Nous avons utilisé l'échelle de Hamilton pour comparer l'efficacité d'un traitement dans 2 groupes différents de patients déprimés. L'échelle a tout d'abord été revalidée dans notre échantillon à la première et dernière visite. Les résultats indiquait que la mesure était plus ou moins reproductible et que l'unidimensionnalité de l'échelle n'était pas toujours certaine, mais nous avons tout de même considéré que le score global reflétait l'intensité de la dépression. Quelque soit la méthode utilisée, LOCF avec comparaison des moyennes de différences de score entre J56 et J0, modèle mixte avec vitesse de décroissance du score, et analyse de survie avec pour évènement la diminution de 50% au moins du score de Hamilton, nous arrivons toujours à la même conclusion : au risque 5% le traitement est significativement plus efficace dans le groupe 0 que dans le groupe 1.


```
#####  
# Informations utiles à la lecture des scripts #  
#####
```

```
#Tout d'abord Voici la façon dont j'organise mon dossier de travail dans explorer:  
#Ma racine nommée outils_git contient le projet Rstudio et plusieurs sous dossier:  
#Un sous dossier "src" qui contient tous mes scripts .R  
#Un sous dossier "data" qui contient les jeux de données de base et les tableaux créés à partir de ceux-ci  
#Un sous dossier "writing" qui contient les exports de graphiques, le document word et le pdf
```

```
#Voici les 4 scripts que j'ai utilisé pour le devoir outils:
```

```
#1. Un script nommé "data_management.r" est l'étape préliminaire me permettant d'obtenir les différents tableaux que  
j'utiliserai au cours du devoir :  
#les tableaux normalisés et dénormalisés, le calcul des scores, les données à J0 et J56 pour hamilton et scl90, mais  
aussi le tableau utilisé  
#pour l'analyse de survie. Tous les tableaux obtenus sont enregistrés au format rds.
```

```
#2. Un script nommé "objects_outils.R" qui exécute le chargement des objets créés dans le script "data_management.r",  
# qui charge toutes les librairies utilisées lors de l'analyse,  
# qui créer les vecteurs utilisés à plusieurs reprises
```

```
#3. Un script nommé "fonctions_outils.R" qui contient les fonctions créées pour le devoir
```

```
#4. Un script nommé "analyses_outils.R" qui exécute d'abord les scripts 2 et 3  
# (c'est à dire qui charge tous les objets nécessaires, les librairies et les fonctions)  
# puis qui fait les analyses statistiques au fur et à mesure
```

```
#J'ai ensuite rédigé sur un script rmarkdown executant les scripts 2 et 3 et j'ai copié les bout de code  
correspondant aux graphiques et tables  
#pour éviter de les exporter un à un et de les réimporter dans mon document word.  
#J'ai par contre du exporter le graphe survie à la main car l'export de l'abscisse ne se fait pas bien pour des  
raisons  
#que j'ignore.
```

```
#####
# data_management.R #
#####

#Je charge les librairies utilisées
library(stringr)
library(dplyr)

#J'importe les 3 fichiers
gpe <- read.csv2("data/groupe.csv")
hdrs <- read.csv2("data/hdrs.csv")
scl <- read.csv2("data/SCL90.csv")

#PREPARATION DES BASES "groupe", "hdrs", ET "scl90" ET MERGE

#NUMERO et GROUPE en numérique
gpe$NUMERO <- as.integer(gpe$NUMERO)
gpe$GROUPE <- as.factor(gpe$GROUPE)
hdrs$NUMERO <- as.integer(hdrs$NUMERO) #pour ne pas avoir des probleme lors des merges
scl$NUMERO <- as.integer(scl$NUMERO) #pour ne pas avoir des probleme lors des merges

#recherche de valeurs aberrantes
summary(hdrs) #pas de valeurs aberrantes
summary(scl) #beaucoup de valeurs aberrantes (superieures à 4)

#HAMILTON : uniformisation des colonnes en numerique
for (i in colnames(hdrs)[grep("HAM",colnames(hdrs))]){
  hdrs[,i] <- as.numeric(as.character(hdrs[,i])) #sinon prend le rang du facteur
}

#SCL90 : uniformisation des colonnes en numerique et gestion des données aberrantes
for (i in colnames(scl)[grep("Q",colnames(scl))]){
  scl[,i] <- as.numeric(as.character(scl[,i])) #"NAs introduce by coercion" car il ya des ND et des ""
  #Je change les valeurs aberrantes (superieures à 4) en NA
  scl[,i] <- ifelse (scl[,i] > 4, NA, scl[,i])
  #J'impute les NA en valeur mediane (ce n'est utilisé que pour des calculs exploratoires donc sans conséquence sur
la conclusion)
  scl[,i] <- ifelse (is.na(scl[,i]), median(scl[,i],na.rm=T), scl[,i])
}

#merge des 3 bases
d <- merge(gpe, hdrs, by="NUMERO",all.x=T)
d <- merge(d, scl, by=c("NUMERO","VISIT"),all.x=T,all.y=T)

#Fusion des questions 16A et 16B de l'echelle de Hamilton
d$HAMD16 <- ifelse (!is.na(d$HAMD16A), d$HAMD16A, d$HAMD16B)
d$HAMD16A <- NULL
d$HAMD16B <- NULL
d <- d[, c( 1:grep("HAMD15",colnames(d)),grep("HAMD16",colnames(d)),(grep("HAMD17",colnames(d)) : (ncol(d)-1)))]

#Je recode VISIT en time(ça me parle plus), et je le met en numérique
#(à refaire, je garderai le nom VISITE pour plus de clareté pour les correcteurs)
d$time <- as.integer(str_sub(d$VISIT,2,-1))
d$VISIT <- NULL
d <- d[, c(1,2,grep("time",colnames(d)),3: (ncol(d)-1))] #Je change l'ordre des colonnes, d'abord numéro et time puis
le reste
d <- d[order(d$time,d$NUMERO),] #Je réordonne mes lignes : selon time puis numéro
#C'est un fichier long : 1 ligne par consultation

#PASSAGE DE LONG EN WIDE ET DE WIDE EN LONG AVEC RESHAPE

#wide : 1 ligne par patient avec les questionnaire aux différents temps sur la même ligne
dw <- reshape (d, direction="wide", timevar = "time", idvar = "NUMERO",
               v.names=c(colnames(d)[grep("HAM",colnames(d))],colnames(d)[grep("Q",colnames(d))]), sep="_")
#long : 1 ligne par consultation (d est déjà en format long mais pour l'exercice, je le refait à partir de dw)
dl <- reshape (dw, direction="long",idvar = "NUMERO",
               varying=c(grep("HAM",colnames(dw)),grep("Q",colnames(dw))), sep="_")

#VERIFICATIONS:
#comparaisons du fichier mergé de base et de celui obtenu par wide puis long
all.equal(d,dl) #beaucoup de différence, notamment parce que la longueur des tableau diffère

#suppression des lignes all NA
dlnoNA <- dl[-which(apply(dl[,c(4:ncol(dl))],1,function(x)sum(is.na(x)))==(ncol(dl)-3)), ]
dlnoNA <- dlnoNA[order(dlnoNA$NUMERO,dlnoNA$time),]
dnoNA <- d[-which(apply(d[,c(4:ncol(d))],1,function(x)sum(is.na(x)))==(ncol(d)-3)), ]
dnoNA <- dnoNA[order(dnoNA$NUMERO,dnoNA$time),]
```

```

#renumérotation des lignes
rownames(dnoNA) <- 1:nrow(dnoNA)
rownames(dlnoNA) <- 1:nrow(dlnoNA)
#comapraison à nouveau
all.equal(dlnoNA[,1],dnoNA[,1])#Les patients sont bien les memes dans le meme ordre
all.equal(dlnoNA[,-1],dnoNA[,-1]) #Je retire cette première colonne pour vérifier le reste, permet de retirer la
section "attributes" liées à reshape)
#TRUE! les tableaux sont identiques

#Je sauvegarde les tableau long (dl) et wide (dw) dans le dossier data
saveRDS(dw,"data/dw.rds")
saveRDS(dl,"data/dl.rds")

#SELECTION DES ECHELLES HAMILTON ET SCL90 à J0 et J56

#Dataset hamilton aux temps 0 et 56 :
dl0 <- dl %>% filter(time==0) %>% select(NUMERO, grep("HAM",colnames(dl)))
dl56 <- dl %>% filter(time==56) %>% select(NUMERO, grep("HAM",colnames(dl)))

#Dataset scl90 aux temps 0 et 56 :
sc0 <- dl %>% filter (time==0) %>% select(NUMERO, grep("Q", colnames(dl)))
sc56 <- dl %>% filter (time==56) %>% select(NUMERO, grep("Q", colnames(dl)))

#calcul des sous scores de scl90
sc0[,dimensions] <- sapply(dimensions,function(x){
  data <- sc0[,get(x)]
  res <- apply(data,1,function(i)sum(i,na.rm=F))#faire une moyenne ou une somme ne change rien
})

sc56[,dimensions] <- sapply(dimensions,function(x){
  data <- sc56[,get(x)]
  res <- apply(data,1,function(i)sum(i,na.rm=F))
})
#Rappel: pour scl90, Na imputés en médiane lorsque au moins un item est renseigné
#(c'est à dire lorsque la ligne était presente dans SCL90)

#Les scores pour dl0 et dl56 seront calculés dans l'analyse, car j'ai besoin des tableaux sans le score au départ

#Je sauvegarde dans data
saveRDS(dl0, "data/dl0.rds")
saveRDS(sc0, "data/sc0.rds")
saveRDS(dl56, "data/dl56.rds")
saveRDS(sc56, "data/sc56.rds")

#CREATION D'UN TABLEAU dwh (d wide hamilton) AVEC LES SCORES de HAMILTON AUX DIFFERENTS TEMPS

# 4 façons:

#façon 1 : utilisation du fichier long
dwh <- unique(dw[,c("NUMERO","GROUPE")])
for (i in as.numeric(names(table(dl$time)))){
  .c <- dl %>% filter(time==i) %>% select(NUMERO, grep("HAM",colnames(dl)))
  .c[, , paste0("tot_",i)] <- apply(.c[,-1],1,sum)
  assign(paste0("h",i),.c)
  dwh <- merge(dwh,.c[, , c("NUMERO",paste0("tot_",i))],by="NUMERO")
}
dwh1 <- dwh
rownames(dwh1) <- 1:nrow(dwh1)

#façon 2 en faisant les merges 1 à 1 (chronophage mais plus sûr) (je réutilise les scores calcules dans la façon 1)
dwh <- merge(h0[,c("NUMERO","tot_0")],h4[,c("NUMERO","tot_4")],by="NUMERO")
dwh <- merge(dwh,h7[,c("NUMERO","tot_7")],by="NUMERO")
dwh <- merge(dwh,h14[,c("NUMERO","tot_14")],by="NUMERO")
dwh <- merge(dwh,h21[,c("NUMERO","tot_21")],by="NUMERO")
dwh <- merge(dwh,h28[,c("NUMERO","tot_28")],by="NUMERO")
dwh <- merge(dwh,h42[,c("NUMERO","tot_42")],by="NUMERO")
dwh <- merge(dwh,h56[,c("NUMERO","tot_56")],by="NUMERO")
dwh <- merge (dwh,gpe,by="NUMERO",all=T)
dwh2 <- dwh[,c(1,10,2:9)]

#façon 3 en utilisant le format wide
time <- as.numeric(names(table(dl$time))) #vecteur contenant tous les temps
dwh <- dw[,!colnames(dw) %in% colnames(dw)[grep("Q",colnames(dw))]]#je supprime l'échelle scl pour aller plus vite
(inutile ici mais utile si on fait du big data)
dwh[, ,paste0("tot_",time)] <- sapply(paste0("_",time), function(i) {
  #res <- apply(dwh[,grep(i,colnames(dwh))],1,sum) #FAUX! attention : grep_4 prend aussi _42...=> utiliser str_sub
.col <- if (nchar(i)==2) str_sub(colnames(dwh),-2,-1)==i else str_sub(colnames(dwh),-3,-1)==i
.col <- colnames(dwh)[.col]
res <- apply(dwh[, ,.col],1,sum)

```

```

    return(res)
  })
  dwh <- dwh[,c("NUMERO","GROUPE",colnames(dwh)[grep("tot_",colnames(dwh))])]
  rownames(dwh) <- 1:nrow(dwh)
  dwh3 <- dwh

#façon 4 : je calcul en une étape dans le fichier long puis reshape
dlh <- dl[,1:20]
dlh$tot <- apply(dlh[,4:ncol(dlh)],1,sum)
dlh <- dlh[,c("NUMERO","GROUPE","time","tot")]
saveRDS (dlh,"data/dlh.rds")
dwh4 <- reshape (dlh, direction="wide", timevar = "time", idvar = "NUMERO",
                 v.names="tot", sep="_") #nb : on peut choisir v.names pour direction long mais pour direction
wide:on reprend le nom de la variable qui varie
dwh4 <- data.frame(dwh4) #pour supprimer attributes "reshapeWide qui empeche la comparaison
rownames(dwh4) <- 1:nrow(dwh4)

saveRDS(dwh3,"data/dwh.rds") #dwh pour data wide hamilton

#CREATION D'UN TABLEAU dws (data, wide, survie) AVEC LE DELAI JUSQU'A LA DIMINUTION D'AU MOINS 50% DU SCORE DE
HAMILTON

#Je pars du tableau dwh qui contient les scores de hamilton à tous les temps.
dws <- dwh

#Création de la variable date_evt qui indique à quelle date l'évènement survient (s'il survient, sinon NA)
date_evt <- lapply(1:nrow(dws), function(i){
  #browser()
  .l <- as.vector(dws[i, grep("tot_",colnames(dws))])
  .l <- .l <= (dws[i, "tot_0"]/2) #version 50% inclu
  #.l <- .l < (dws[i, "tot_0"]/2) #version 50% exclu
  prem_chute <- colnames(dws[,3:ncol(dws)])[head(which(.l==TRUE),1)]
  if (length(prem_chute)==0) res <- NA
  else {
    if (str_sub(prem_chute,-3,-3)=="_") res <- str_sub(prem_chute,-2,-1)
    else res <- str_sub(prem_chute, -1,-1)
  }
  return (res)
})
dws$date_evt <- as.numeric(do.call(rbind,date_evt))

#Création de la variable evt : s'il y a une date d'évènement, alors le patient est evt=1
dws$evt <- ifelse(!is.na(dws$date_evt),1,0)

#création de la vairable ddn pour date des dernières nouvelles

#C'est à dire dernier questionnaire disponible si pas d'evenement ou date de l'evement si evt=1.
#Pour des raisons pratiques, je cherche la date des dernières nouvelles pour tout le monde
#que je modifie pour la date de l'évènement dans le cas echeant.

ddn <- lapply(1:nrow(dws), function(i){
  #browser()
  .l <- as.vector(dwh[i, 3:ncol(dwh)])
  .l <- !is.na(.l)
  ddn <- colnames(.l)[tail(which(.l==TRUE),1)] #dernier questionnaire renseigné
  if (length(ddn)==0) res <- NA
  else {
    if (str_sub(ddn,-3,-3)=="_") res <- str_sub(ddn,-2,-1)
    else res <- str_sub(ddn, -1,-1)
  }
  return (res)
})
dws$ddn <- as.numeric(do.call(rbind,ddn))

#Si il y a eu un evenement alors la ddn est la date de l'evement
dws$ddn <- ifelse (dws$evt==1, dws$date_evt, dws$ddn)

#ici je n'ai pas des dates mais le nombre de jour après le premier questionnaire, donc
#c'est deja des duree de suivie
dws$time <- dws$ddn

#pour une analyse de survie, je n'ai besoin que de l'evt, de la duree de suivi,
#et bien sûr de l'identifiant du patient et de son groupe
dws <- dws[,c("NUMERO","GROUPE","evt","time")]

#Je sauvegarde
saveRDS (dws, "data/dws.rds")

```

```
#####
# objects_outils.R #
#####

#chargement des librairies
library(psy)
library(ggplot2)
library(dplyr)
library(gridExtra) #pour mettre plusieurs plot sur une même page
library(knitr) #pour faire de "belles" tables
library(stringr)
library(survival) #pour les analyses de survie
library(boot) #pour le bootstrap
library(lme4) #pour le modele mixte
library(GGally) #pour faire de beaux plot de survie
#library(survminer) #autre package pour faire de belles courbes de survie, mais moins modifiables qu'avec GGally
library(pbkrtest) #pour estimer le nombre de degrés de libertés d'un modele mixte


#chargement des objets
dw <- readRDS("data/dw.rds")
dl <- readRDS("data/dl.rds")
dl0 <- readRDS("data/dl0.rds") #items hamilton Q1
dl56 <- readRDS("data/dl56.rds") #items hamilton Q1
sc0 <- readRDS("data/sc0.rds") #items scl90 Q1
sc56 <- readRDS("data/sc56.rds") #items scl90 Q1
dwh <- readRDS("data/dwh.rds") #scores de hamilton aux différents temps (Q2 LOCF)
dlh <- readRDS("data/dlh.rds") #scores de hamilton en format long (Q2 modele mixte)
dws <- readRDS("data/dws.rds") #données de survie (Q3)


#Dimensions de scl90
dimensions <-
c("somatisation","symptobs","sensitivite","depression","anxiete","hostilite","phobie","parano","psychotique")
somatisation <- paste0("Q", c(1,4,12,27,42,48,49,52,53,56,58,40))
symptobs <- paste0("Q", c(9,10,28,38,3,4,46,51,55,65))
sensitivite <- paste0("Q", c(6,21,34,36,37,41,61,69,73))
depression <- paste0("Q", c(5,14,15,20,22,26,29,30,31,32,54,71,79))
anxiete <- paste0("Q", c(2,17,23,33,39,57,72,78,80,86))
hostilite <- paste0("Q", c(11,24,63,67,74,81))
phobie <- paste0("Q", c(13,25,47,70,75,82,50))
parano <- paste0("Q", c(8,18,43,68,76,83))
psychotique <- paste0("Q",c(7,16,35,62,77,84,85,87,90,88))
#divers <- paste0("Q",c(19,44,59,60,64,66,89))
```

```
#####  
# functions_outils.R #  
#####
```

```
#POUR AFFICHER LES COUPLES D'ITEMS AVEC UNE CORRELATION SUPERIEURE A 0.2
```

```
get_items_correlation <- function (data){  
  mat <- cor(data[, -1], use="complete.obs")  
  
  couples<-lapply(c(0.2,0.4),function(w){  
    #pour supprimer les doublons  
    mat2<- lower.tri(mat,diag=FALSE)  
    rownames(mat2)<-rownames(mat)  
    colnames(mat2) <- colnames(mat)  
    mat2 <- ifelse(mat2==TRUE,mat,0)  
    #pour chercher les coefficients de corrélation supérieur à w  
    w_r <- which(abs(mat2)>=w )  
    #pour trouver les noms de ligne et colonne de ces coefficients  
  
    which_couple <- lapply(w_r,function(x){  
      k <- arrayInd(x, dim(mat2))  
      d<-data.frame(var1=rownames(mat2)[k[,1]], var2=colnames(mat2)[k[,2]],r=mat2[x])  
      return(d)  
    })  
  
    #Je colle les listes  
    which_couple <- data.frame(do.call(rbind,which_couple))  
    return(which_couple)  
  })  
  
  couples_rename <- couples  
  colnames(couples_rename[[1]])<- c("variable 1","variable 2", "coefficient de corrélation")  
  
  couplesup0.2 <- couples_rename[[1]]#la liste 1 a toutes les corrélations supérieures à 0.2, le 2 a seulement celles  
  sup à 0.4  
  return(couplesup0.2)  
}
```

```
#POUR IMPUTER LES DONNEES MANQUANTES PAR LA DERNIERE VALEUR DISPONIBLE (LOCF)
```

```
getLOCF <- function(line){  
  .l <- line  
  .l <- .l[!is.na(.l)]  
  .l <- if(length(.l)==0) NA else tail(.l,1)  
  return(.l)  
}
```

```
#BOOTSTRAP DE CRONBACH (utilise library(psy))
```

```
#ma fonction statistique  
cronbach.boot<- function(data,indices){  
  .dat<- data[indices,]  
  cron <- cronbach(.dat[, -1])$alpha  
  return(cron)  
}  
#ma fonction de bootstrap  
bootcron<- function (df,n_repet) {  
  .res<-boot(data=df,statistic = cronbach.boot ,R=n_repet)  
  return(.res)  
}  
a <- bootcron(dl0,10)
```

```
#ma fonction d'intervalle de confiance
```

```
BootCronCi <- function(.data,.R) {  
  .bootres <- bootcron (df=.data, n_repet=.R)  
  #browser()  
  .list.ci <- boot.ci(.bootres,index=1,type="perc")  
  .res <- data.frame(t(.list.ci[["percent"]][4:5]))  
  colnames (.res) <- c ("CI_L", "CI_U")  
  .res$est <- as.numeric (.bootres$t0)  
  .res$n <- sum(!is.na(apply(.data[, -1],1,sum,na.rm=F))) #Je fais la somme des items et je regarde si des sommes sont  
  NA  
  .res <- .res[, c (4,3, 1, 2)] #Je réordonne mes colonnes  
  .ans <- round (.res, 2) #fait un arrondi sur chaque valeur  
  .ans <- data.frame (N=.res$n, alpha_CI=paste0 (.ans$est, " [", .ans$CI_L, "-", .ans$CI_U, "]")) #met en forme les  
  valeurs  
  return (.ans)  
}
```

```
#####
# analyses_outils.R #
#####

#Je charge les scripts utilisés:
source ("src/objects_outils.R") #charge les librairies et les objets
source ("src/fonctions_outils.R") #charge les fonctions utilisées


#####
# QUESTION 1 #
#####

#description de la base hdrs:

#nb de visites
a <- dwh
b <- apply(dwh[,grep("tot",colnames(dwh))],2,function(x)!is.na(x))
a$nvites <- apply(b,1,sum)
qplot(as.factor(a[, "nvites"]),xlab="Nombre de visites effectuées", ylab="Nombre de patients", fill=I("slategray2"),
col=I("lavenderblush4"))

#nb de patients à J56
dl %>% filter(time==56 & !is.na(HAMD1)) %>% count

#1/valider hamilton au temps t=0

summary(dl0)
summary(sc0)

#A- analyse d'items:

#A1-diagramme en baton
pl <- lapply(colnames(dl0)[-1], function(.x) qplot(as.factor(dl0[,.x]),xlab=NULL, main=paste("plot",
.x),fill=I("navajowhite3"), col=I("pink4")))
ml <- marrangeGrob(pl,ncol=4,nrow=5,top = NULL)
print(ml)

#A2- nb de NA
#qplot aurait affiché les NA s'il y en avait, mais 2 vérifications valent mieux qu'une
table(apply(apply(dl0[,grep("HAM",colnames(dl0))],2,is.na),1,sum))

#A3- corrélation entre items
couplesup0.2 <- get_items_correlation (dl0)
kable(couplesup0.2[order(abs(couplesup0.2[3])), ])

#B- structure dimensionnelle
#B1- diagramme des valeurs propres
scree.plot(dl0[, -1], simu=20)
scree.plot(dl0[, -1], type="R", simu=20)

#B2-Analyse factorielle
fit.3 <- factanal(dl0[, -1], factors = 3, rotation = "varimax")
print(fit.3, digits=2, cutoff=.1,sort=F)
fit.2 <- factanal(dl0[, -1], factors = 2, rotation = "varimax")
print(fit.2,digits=2, cutoff=.1,sort=F)
fit.1 <-factanal(dl0[, -1], factors = 1, rotation = "varimax")
print(fit.1,digits=2, cutoff=.1,sort=F) #fait une rotation varimax automatiquement

#C- cohérence interne
#Je ne fais qu'un seul cronbach car le score est calculé par la somme de tous les items
set.seed(123) #pour avoir un résultat reproductible
BootCronCi(dl0,100)

#D- validité concourante et divergente

#Description des données manquantes pour sc0

sclbis <- read.csv2("data/SCL90.csv")
for (i in colnames(sclbis)[grep("Q",colnames(sclbis))]){
  sclbis[,i] <- as.numeric(as.character(sclbis[,i])) #"NAs introduce by coercion" car il ya des ND et des ""
  #Je change les valeurs aberrantes (superieures à 4) en NA
  sclbis[,i] <- ifelse (sclbis[,i] > 4, NA, sclbis[,i])
}
sclbis <- sclbis %>% filter (VISIT=="J0")
table(apply(sclbis[,grep("Q",colnames(sclbis))],1,sum),useNA = "a") #112 questionnaires complets
table(apply(apply(sclbis[,grep("Q",colnames(sclbis))],2,is.na),1,sum),useNA = "a") #moins de 12 items manquants par
patient

#combien de questions remplies par combien de patients
```

```

table(apply(apply(sc0[,grep("Q",colnames(sc0))],2,is.na),1,sum))

#calcul du score global de Hamilton
dl0$global <- apply(dl0[,-1],1,sum) #de 0 à 52

#corrélation entre score de hamilton et sous score de scl90:
a <- round(cor(dl0$global,sc0[, dimensions],use="complete.obs"),2)
kable(data.frame(dimensions = dimensions[order(abs(as.numeric(a)),decreasing = T)], correlation = as.numeric(a)
[order(abs(as.numeric(a)),decreasing = T)]))
#le score de hamilton corrèle le plus avec dimension 1(somatisation), 2(symptômes obsessionnels), 4(dépression)

#ACP focalisée:
dlsc0 <- merge(dl0[,c("NUMERO","global")], sc0[, c("NUMERO",dimensions)],by="NUMERO",all.x=T,all.y=F)
dlsc0$Hamilton <- dlsc0$global
fpca(y="Hamilton",x=dimensions,data=dlsc0)

#valider hamilton au temps t=56

summary(dl56)
summary(sc56)

#A- analyse d'items:

#A1-diagramme en baton
pl <- lapply(colnames(dl56)[-1], function(.x) qplot(as.factor(dl56[,.x]),xlab=NULL, main=paste("plot",
.x),fill=I("navajowhite3"), col=I("pink4"))))
ml <- marrangeGrob(pl,ncol=2,nrow=3,top = NULL)
print(ml)

#A2- distribution des NA selon les sujets
table(apply(apply(dl56[,grep("HAM",colnames(dl56))],2,is.na),1,sum))
#120 patients ont une échelle complète, 26 patients ont une échelle non remplie (NA aux 17 items)

#A3- corrélation entre items
couplesup0.2 <- get_items_correlation(dl56)
kable(couplesup0.2[order(abs(couplesup0.2[3])), ])

#B- structure dimensionnelle
#B1- diagramme des valeurs propres
scree.plot(dl56[, -1], simu=20)
scree.plot(dl56[, -1], type="R", simu=20)

#B2-Analyse factorielle
fit.3 <- factanal(dl56[!is.na(dl56$HAMD1), -1], factors = 3, rotation = "varimax") #retire les NA, si 1 item NA ,
tous NA comme vu plus haut
print(fit.3, digits=2, cutoff=.1,sort=F)
fit.2 <- factanal(dl56[!is.na(dl56$HAMD1), -1], factors = 2, rotation = "varimax")
print(fit.2,digits=2, cutoff=.1,sort=F)
fit.1 <-factanal(dl56[!is.na(dl56$HAMD1), -1], factors = 1, rotation = "varimax")
print(fit.1,digits=2, cutoff=.1,sort=F)

#C- cohérence interne
set.seed(1234) #pour avoir un résultat reproductible
BootCronCi(dl56,100)

#D- validité concourrante et divergente

#calcul du score global de Hamilton
dl56$global <- apply(dl56[, -1],1,sum) #de 0 à 52

#Description des données manquantes pour sc56
sclbis <- read.csv2("data/SCL90.csv")
for (i in colnames(sclbis)[grep("Q",colnames(sclbis))]){
  sclbis[,i] <- as.numeric(as.character(sclbis[,i])) #"NAs introduce by coercion" car il ya des ND et des ""
  #Je change les valeurs aberrantes (superieures à 4) en NA
  sclbis[,i] <- ifelse (sclbis[,i] > 4, NA, sclbis[,i])
}
sclbis <- sclbis %>% filter (VISIT=="J56")
table(apply(sclbis[, grep("Q",colnames(sclbis))],1,sum),useNA = "a") #112 questionnaires complets
table(apply(apply(sclbis[, grep("Q",colnames(sclbis))],2,is.na),1,sum),useNA = "a") #moins de 12 items manquants par
patient

#corrélation entre score de hamilton et sous score de scl90:
a <- round(cor(dl56$global,sc56[, dimensions],use="complete.obs"),2) #j'ai bien fait attention à ce que les numero de
dl56 et sc56 soit dans le meme ordre
kable(data.frame(dimensions = dimensions[order(abs(as.numeric(a)),decreasing = T)], correlation = as.numeric(a)
[order(abs(as.numeric(a)),decreasing = T)]))
#le score de hamilton corrèle le plus avec dépression

#ACP focalisée:
dlsc56 <- merge(dl56[,c("NUMERO","global")], sc56[, c("NUMERO",dimensions)],by="NUMERO",all.x=T,all.y=F)
dlsc56$Hamilton <- dlsc56$global

```



```
fpca(y="Hamilton",x=dimensions,data=dlsc56)
```

```
#####  
#  QUESTION 2  #  
#####
```

```
#1- Imputation par LOCF  
table(is.na(h0$tot)) #tous les score sont calculés à h0
```

```
#A-LOCF
```

```
# utilisation du fichier dwh
```

```
# > head(dwh)  
# NUMERO GROUPE tot_0 tot_4 tot_7 tot_14 tot_21 tot_28 tot_42 tot_56  
#      0      1      29      29      29      29      29      29      29      29  
#      3      1      25      27      30      30      30      30      30      30  
#      4      1      28      24      21      20      17      12      12      5  
#      7      0      27      18      15      13      12      8      5      3  
#      8      0      25      21      18      13      12      8      6      4  
#      9      0      26      28      26      23      21      17      9      9
```

```
#NUMERO = identifiant patient  
#tot_0 à 56 : score de hamilton aux temps 0 à 56
```

```
#Création de la fonction getLOCF  
#cf script "fonctions_outils.R"  
#creation d'une variable last qui prend la dernière valeur connue du score  
dwh$last <- apply(dwh[,grep("tot_",colnames(dwh))],1,getLOCF)  
#creation d'une variable qui fait la différence entre le premier score et le dernier connu  
dwh$diff_56_0 <- dwh$last - dwh$tot_0
```

```
#B-visualisation graphique  
ggplot(dwh, aes(y = diff_56_0, x=GROUPE)) +  
  stat_boxplot(geom = "errorbar", width = 0.3, color = "lightsteelblue4") +  
  #geom_boxplot(width = 0.5, fill = c("lightsteelblue2", color = "lightsteelblue4") +  
  geom_boxplot(width = 0.5, fill = c("#E69F00", "#009E73"), color = c("lightsteelblue4", "grey")) +  
  scale_x_discrete() + xlab("Groupe") + ylab("Différence de score entre J56 et J0") + ggtitle ("Diiférence de score  
entre J56 et J0 selon les groupes")
```

```
#C-COMPARAISON
```

```
#méthode 1 : test de student  
#Test de student  
t.test (dwh[dwh$GROUPE=="0", "diff_56_0"], dwh[dwh$GROUPE=="1", "diff_56_0"])  
#normalité de la différence de score  
qplot(dwh$diff_56_0, xlab="Différence de score entre J56 et J0", fill=I("seashell3"), col=I("pink4"), bins=10)  
#égalité des variances  
by(dwh$diff_56_0, dwh$GROUPE, sd, na.rm=T)
```

```
#méthode 2 :régression lineaire (non utilisé dans le manuscrit)  
#Régression linéaire  
summary(moddiff <- lm(diff_56_0~GROUPE, dwh))  
#normalité des résidus  
hist(residuals(moddiff))
```

```
#2- modele mixte :
```

```
# utilisation du fichier dlh
```

```
# > head(dlh)  
# NUMERO GROUPE time tot  
#      0      1      0 29  
#      3      1      0 25  
#      4      1      0 28  
#      7      0      0 27  
#      8      0      0 25  
#      9      0      0 26
```

```
#NUMERO: identifiant patient  
#time : temps de la visite 0=J0 4=J4 etc...  
#tot : score de Hamilton
```

```
#Création du modele mixte  
#recherche d'interaction  
summary(mod1 <- lm(tot~time*GROUPE+NUMERO, dlh)) #interaction significative  
#écriture du modele mixte et  
#lecture la t value de la ligne time:GROUPE1 c'est la différence de pente  
summary(mod2 <- lmer(tot~time*GROUPE+(1|NUMERO), dlh))
```

```
#Je vérifie la normalité des résidus  
qplot(resid(mod2), xlab="résidus du modèle mixte mod2", fill=I("seashell3"), col=I("pink4"), binwidth=2)
```

```

#interpretation de la t value
#approximation du nombre de degrés de libertés : fonction get_ddf_Lb du package pbkrtest
df.KR <- get_ddf_Lb(mod2, fixef(mod2)) #require(pbkrtest)
coefs <- data.frame(coef(summary(mod2)))
#lire la pvalue à partir de la distribution de student avec le nombre de degrés de liberté df.KR ddl
coefs$p.KR <- 2 * (1 - pt(abs(coefs$t.value), df.KR))
#ou alors lire la pvalue dans la distribution normale, par approximation
coefs$p.z <- 2 * (1 - pnorm(abs(coefs$t.value)))
#tableau final:
coefs[4,]

#####
# QUESTION 3 #
#####

#Utilisation de la table dws (cf script data_management.R)

# > head(dws)
# NUMERO GROUPE evt time
#      0      1  0   0
#      3      1  0   7
#      4      1  1  28
#      7      0  1  14
#      8      0  1  21
#      9      0  1  42

#NUMERO= identifiant patient
#evt=diminution d'au moins 50 % du score de hamilton
#time = délai jusqu'à l'évènement ou jusqu'aux dernières nouvelles

#1- Analyses preliminaires

#Nombre d'évènements par groupe
table(dws$evt,dws$GROUPE,deparse.level = 2)
#nombre d'évènements à chaque visite
table(dws$time[dws$evt==1])

#suivi global
suiv <- survfit(Surv(dws$time,1-dws$evt)~1)
#plot du suivi global (non utilisé)
plot(suiv,xscale=1, yscale= 100, xlab="Durée (jours)",xaxt = "n")
axis(1, at = levels(as.factor(dws$time)), cex.axis = 1)
#mediane de suivi
med <- min(suiv$time[suiv$surv<=0.5])

dws %>% filter(time==56 & evt==1)#10 evenement à J56

#survie globale
surv <- survfit(Surv(dws$time,dws$evt)~1, conf.int=.95)
#plot de la survie globale (non utilisé)
plot(surv,xscale=1, yscale= 100, xlab="Durée (jours)",xaxt = "n")
axis(1, at = levels(as.factor(dws$time)), cex.axis = 1)
#mediane de survie
med1 <- min(surv$time[surv$surv<=0.5])

#2- Comparaison de la survie entre les 2 groupes

#A - Courbes de survie
KMcurv <- survfit(Surv(time,evt)~GROUPE, data = dws)
g <- ggssurv(KMcurv, surv.col=c("#E69F00", "#009E73"),size.est=1,cens.col="black") +
  scale_x_continuous(breaks=time) + #permet d'avoir J0 J4 J7 etc... au lieu du nombre de jour de 0 à 50
  scale_y_continuous(labels=percent) + #pour avoir la survie en %
  labs(title =NULL, x = "Temps après premier questionnaire, jours", y = "Patients non répondeurs, %") +
  theme(axis.text=element_text(size=10),
        axis.title=element_text(size=12))
g

#Abis- Tables de survie
at_risk <- summary(KMcurv)
dfrisk <- data.frame(at_risk[c(2:5,7)])
dfrisk$surv <- paste(round(dfrisk$surv,2)*100,"%")

dfrisk0 <- dfrisk[dfrisk$strata=="GROUPE=0",-5]
dfrisk0tab <- data.frame(t(dfrisk0))[-1,]
colnames(dfrisk0tab) <- paste0("J",dfrisk0$time)

```

```

dfrisk0tab$J0 <- c(length(unique(dws$NUMERO[dws$GROUPE==0])), 0, "100%")
dfrisk0tab <- dfrisk0tab[,c(8,1:7)]
kable(dfrisk0tab)

dfrisk1 <- dfrisk[dfrisk$strata=="GROUPE=1",-5]
dfrisk1tab <- data.frame(t(dfrisk1))[-1,]
colnames(dfrisk1tab) <- paste0("J",dfrisk1$time)
dfrisk1tab$J0 <- c(length(unique(dws$NUMERO[dws$GROUPE==1])), 0, "100%")
dfrisk1tab$J4 <- c(length(unique(dws$NUMERO[dws$GROUPE==1])), 0, "100%")
dfrisk1tab <- dfrisk1tab[c(7:8,1:6)]
kable(dfrisk1tab)

#B- Tests
#On peut utiliser un test du log rank qui est non paramétrique et ne fait donc pas d'hypothèse sur la
#distribution de la survie. Comme la comparaison se fait entre 2 groupes, on pourra calculer également le HR.

#B1-Test du logrank (non présenté dans le manuscrit)
sdf <- survdiff(Surv(dws$time,dws$evt)~dws$GROUPE)
p.val <- round(1 - pchisq(sdf$chisq, length(sdf$n) - 1),5) #2e-05

#B2- modèle de Cox et test du score (équivalent du log rank)

modcox <- coxph(Surv(dws$time,dws$evt)~dws$GROUPE)
#conditions :

#1:risques proportionnels
a <- cox.zph(modcox)
#pvalue:
a$table[3]
#non significatif mais peut être manque de puissance => je trace une courbe
plot(a,main="GROUPE")#J'ai essayé de transformer en ggplot2 mais je n'y parviens pas.
#la courbe est à peu près horizontale, j'en conclue donc que la condition est vérifiée

#2:Loglinéarité : ?

#comparaison
b<-summary(modcox)
res <- round(as.numeric(b$sctest[3]),3)

#C- Hazard ratio
#à partir de la table du log rank
HR <- round((sdf$obs[2]/sdf$exp[2])/(sdf$obs[1]/sdf$exp[1]),2)
up95 <- round(exp(log(HR) + qnorm(0.975)*sqrt(1/sdf$exp[2]+1/sdf$exp[1])),2)
low95 <- round(exp(log(HR) - qnorm(0.975)*sqrt(1/sdf$exp[2]+1/sdf$exp[1])),2)
paste0(HR," [",low95,"-",up95,"]")
#à partir du modèle de cox
HR <- round(exp(coef(modcox)),2)
low95 <- round(exp(confint(modcox)),2)[1]
up95 <-round(exp(confint(modcox)),2)[2]
paste0(HR," [",low95,"-",up95,"]")

```