

# QUARTO BIG NOTES

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Résumé statistique</b>	<b>3</b>
1.1	Position . . . . .	3
1.2	Dispersion . . . . .	3
1.3	Dépendance, liaison et association . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Tests statistiques</b>	<b>12</b>
2.1	Comment les utiliser ? . . . . .	12
2.2	Types de tests . . . . .	12
2.3	Calcul de $\beta$ et du nombre de sujets à inclure . . . . .	17
2.4	Tests uni- ou bilatéraux . . . . .	17
2.5	Intervalle de confiance . . . . .	18
<b>3</b>	<b>Modèles</b>	<b>19</b>
3.1	Modèle linéaire . . . . .	19
3.2	Modèle linéaire mixte . . . . .	22
3.3	Modèles linéaires généralisés (GLM) . . . . .	25
<b>4</b>	<b>Bootstrap</b>	<b>39</b>
4.1	Principe . . . . .	39
4.2	Conditions d'application . . . . .	40
4.3	Avantages . . . . .	40
4.4	Inconvénients . . . . .	40
4.5	Applications courantes . . . . .	41
<b>5</b>	<b>Effet centre</b>	<b>42</b>
5.1	Modèles avec erreurs robustes . . . . .	42
5.2	Modèles linéaires mixtes (LMM) et modèles linéaires généralisés mixtes (GLMM) . . .	43
5.3	Modèle marginal = GEE (Generalized Estimating Equations) . . . . .	44
<b>6</b>	<b>Données manquantes</b>	<b>45</b>
6.1	Types de données manquantes . . . . .	45
6.2	Faire la différence entre MCAR, MAR et MNAR . . . . .	45
6.3	Imputation des données manquantes . . . . .	46

<b>7 Mesures répétées / séries chronologiques</b>	<b>47</b>
7.1 Problème posé . . . . .	47
7.2 Effet sujet . . . . .	47
7.3 Modèles non spécifiques au séries chronologiques . . . . .	48
7.4 Modèles de séries chronologiques = ARIMA (AutoRegressive Integrated Moving Average)	48
<b>8 Comparaisons multiples</b>	<b>52</b>
8.1 Pourquoi ajuster ? . . . . .	52
8.2 Quand ajuster ? . . . . .	52
8.3 Méthodes d'ajustement . . . . .	52
<b>9 Méthodes non supervisées</b>	<b>54</b>
9.1 Groupes homogènes de sujets : clustering . . . . .	54
<b>10 Analyse factorielle</b>	<b>58</b>
10.1 Modèle de l'analyse factorielle . . . . .	58
10.2 Principe dans l'analyse subjective . . . . .	59
<b>11 Clinimétrie</b>	<b>60</b>
11.1 Définition . . . . .	60
11.2 Accord inter-juge . . . . .	60
11.3 Fiabilité des instruments subjectifs . . . . .	64
<b>12 Mesures subjectives</b>	<b>66</b>
<b>13 Méthodes qualitatives</b>	<b>69</b>
13.1 Introduction . . . . .	69
13.2 Théorie ancrée (Grounded Theory) . . . . .	69
13.3 Phénoménologie interprétative (IPA) . . . . .	69
13.4 Comparaison des méthodes . . . . .	70
13.5 Collecte des données . . . . .	71
13.6 Critères de qualité . . . . .	71
<b>14 Méthodes mixtes</b>	<b>72</b>
14.1 Recherche qualitative . . . . .	72
14.2 Clivage quantitatif / qualitatif . . . . .	73
14.3 Stratégie des méthodes mixtes . . . . .	74
14.4 Applications et enjeux . . . . .	74

# 1 Résumé statistique

## 1.1 Position

### 1.1.1 Moyenne

- = centre de gravité des valeurs
- suppose **équivalence de la quantité** : 1 euro voit 1 euro quelque soit sa position sur la droite des réels.

### 1.1.2 Médiane

- Partage la distribution en 2 parts égales
- Si distribution symétrique : moyenne = médiane

### 1.1.3 Mode

- = Valeur la plus fréquente

## 1.2 Dispersion

### 1.2.1 Empan

- = différence entre valeur minimale et valeur maximale

### 1.2.2 Écart interquartile

- = Q3 - Q1

### 1.2.3 Variance

- = Variance = moyenne des carrés des écarts à la moyenne

$$v = \frac{(\text{ecart}_1 - \mu)^2 + (\text{ecart}_2 - \mu)^2 + \dots + (\text{ecart}_n - \mu)^2}{\text{nombre d'observation}}$$

### 1.2.4 Écart type

- = racine carrée de la variance
- = racine carrée des carrés des écarts à la moyenne
- Avantages variances et écarts types :
  - Carrés : positive écarts négatifs et accentue écarts importants
  - Variance de deux variables indépendantes est égale à la somme de leurs variances
  - Dans le cas d'une distribution normale :
    - \* 2/3 des observations se situent dans un intervalle de  $\pm 1$  écart type autour de la moyenne
    - \* 95% des observations se situent dans un intervalle de  $\pm 2$  écart type autour de la moyenne

### 1.2.5 Fonction R pour tout ça :

- `summary()` donne la moyenne, médiane, min, max, 1er et 3e quartile
- `describe()` pas mal de trucs aussi

## 1.3 Dépendance, liaison et association

- Définition de la dépendance : deux variables sont dépendantes si la connaissance de la valeur de l'une permet de mieux prédire la valeur de l'autre
- Par exemple : taille et poids sont dépendantes (plus on est grand, plus on pèse lourd)

### 1.3.1 Variables quantitatives

- 3 types de liaisons entre variables quantitatives :
  - Dépendance : connaître X permet de mieux prédire Y
  - Dépendance monotone : X et Y varient dans le même sens (croissant ou décroissant)
    - \* Dépendance linéaire : relation de proportionnalité entre X et Y
    - \* Corrélation linéaire (coefficient de corrélation linéaire de Pearson) =  $r$  : mesure de la force de la dépendance linéaire entre X et Y
    - \* Coefficient de détermination = variance partagée  $r^2$  : proportion de la variance de Y expliquée par sa projection linéaire sur X (régression linéaire simple)
  - Concordance : X et Y varient dans le même sens mais pas forcément de façon linéaire

- \* Coefficient intraclasse : mesure de la concordance entre plusieurs mesures de la même variable

Mesure	Paramètre	Symbole	Interprétation
Dépendance	Coefficient de corrélation linéaire	$r$	Mesure la direction et la force de la dépendance linéaire entre deux variables quantitatives. Varie entre -1 et 1.
Dépendance	Coefficient de détermination (régression linéaire simple)	$r^2$	Mesure la proportion de la variance de Y expliquée par sa projection linéaire sur X (régression linéaire simple). Varie entre 0 et 1.
Concordance	Coefficient intraclasse	ICC	Mesure la concordance entre plusieurs mesures de la même variable. Varie entre 0 et 1.
Autre	Covariance	$\text{Cov}(X, Y)$	Mesure comment deux variables varient ensemble (positive: ensemble ; négative : sens inverse)

### 1.3.1.1 Dépendance entre variables quantitatives

- Pas de paramètre estimant parfaitement la dépendance ou l'indépendance entre deux variables quantitatives

### 1.3.1.2 Dépendance monotone ou linéaire entre variables quantitatives

- Mesure de la direction dépendance linéaire : coefficient de corrélation linéaire de Pearson ( $\rho$  ou  $r$ )
  - Varie entre -1 ( $X$  et  $Y$  parfaitement négativement corrélées) et 1 ( $X$  et  $Y$  parfaitement positivement corrélées)
  - 0 : pas de corrélation linéaire entre  $X$  et  $Y$  = indépendance linéaire
  - **NB : le coefficient de corrélation ne mesure pas vraiment la force de la dépendance entre  $X$  et  $Y$  mais son type de dépendance !!** en pratique, mesure un peu la force quand même mais il n'y a pas d'unité pour l'exprimer
  - Mesure de la force de la dépendance linéaire : **coefficient de détermination ( $r^2$ )**
    - \* Varie entre 0 (pas de dépendance) et 1 (dépendance parfaite)
    - \* Indique la proportion de la variance de  $Y$  expliquée par sa projection linéaire sur  $X$  (régression linéaire simple)
    - \* Par exemple :  $r = 0.8 \Rightarrow r^2 = 0.64$  : 64% de la variance de  $Y$  est expliquée par sa projection linéaire sur  $X$  (régression linéaire simple) (et ce n'est pas  $r^2$  des valeurs de  $Y$  sont expliquées par  $X$  !!)

Remarque importante :

- Le coefficient  $r^2$  correspond au coefficient de détermination d'une régression linéaire simple de Y sur X.
- Il ne s'agit pas d'une symétrie entre X et Y : seule la variabilité de Y est décomposée.
- La variance de X n'explique jamais directement la variance de Y.

---

Paramètre	Symbole	Interprétation
Coefficient de corrélation linéaire	$r$	Mesure la direction et la force de la dépendance linéaire entre deux variables quantitatives. Varie entre -1 et 1.
Coefficient de détermination (régression linéaire simple)	$r^2$	Mesure la proportion de la variance de Y expliquée par sa projection linéaire sur X (dans le cas d'une régression linéaire simple). Varie entre 0 et 1.
Covariance	$\text{Cov}(X, Y)$	Mesure la tendance conjointe de deux variables à varier ensemble. Peut être positive, négative ou nulle.

---

### 1.3.1.3 Concordance entre variables quantitatives

- Mesure de la concordance entre variables quantitatives : **coefficient intraclasse** (ICC)
- Varie entre 0 (pas de concordance) et 1 (concordance parfaite)
- Indique la proportion de la variance totale attribuable à la variance entre les sujets
- Calcul : 
$$\text{ICC} = \frac{\text{variance entre sujets}}{\text{variance entre sujets} + \text{variance entre examinateurs} + \text{variance résiduelle}}$$
  - En gros :  $\text{ICC} = \frac{\text{vrai signal}}{\text{vrai signal} + \text{bruit}}$
  - Vaut 1 quand aucun bruit (variance examinateurs et résiduelle = 0); vaut 0 quand tout est bruit (variance entre sujets = 0)
  - Par exemple : ICC = 0.75 : 75% de la variance totale est attribuable à la variance entre les sujets
- ICC le plus classiquement utilisé : 2-way random effects, absolute agreement, single rater/measurement

### 1.3.2 Variables catégorielles

#### 1.3.2.1 Dépendance entre variables catégorielles

- Mesure de la dépendance entre variables catégorielles : **chi-carré de Pearson** ( $\chi^2$ )
  - Existe-t-il une association entre deux variables catégorielles ?
  - Le *test du Chi-carré d'indépendance* permet de tester l'hypothèse nulle d'indépendance entre deux variables catégorielles, c'est à dire l'absence de relation entre elles.
  - Méthode :
- Pour évaluer la force de la relation : **transformation normalisée du chi-carré**
  - **Coefficient phi** ( $\phi$ ) :
    - \* Utile surtout pour un tableau  $2 \times 2$  (deux variables binaires)
    - \*  $|\phi| = \sqrt{\chi^2/n}$  où  $n$  = taille de l'échantillon
    - \* Correspond à la corrélation de Pearson entre deux variables binaires codées 0/1 (version signée entre -1 et 1)
  - **V de Cramér** ( $V$ ) :
    - \* Utile pour un tableau  $r \times c$  (variables nominales, possiblement  $> 2$  modalités)
    - \*  $V = \sqrt{\chi^2/(n(k-1))}$  avec  $k = \min(r, c)$
    - \* Varie entre 0 (pas d'association) et 1 (association parfaite)
  - **Coefficient de contingence de Pearson** ( $C$ ) :
    - \*  $C = \sqrt{\chi^2/(\chi^2 + n)}$
    - \* Utilisable pour des tableaux  $r \times c$ , mais l'échelle dépend de la taille du tableau :  $C$  ne peut pas atteindre 1 et n'est pas directement comparable entre tableaux de dimensions différentes
    - \* Varie entre 0 et  $C_{max}$  avec  $C_{max} = \sqrt{(k-1)/k}$  (donc  $C < 1$ ), où  $k = \min(r, c)$
    - \* Lien avec  $\phi$  (cas  $2 \times 2$ ) :  $C$  est juste un re-calage de  $|\phi|$  :  $C = \frac{|\phi|}{\sqrt{1+\phi^2}}$  (donc même ordre/monotonie, mais valeurs plus "compressées")
  - **Coefficient de corrélation de Spearman**  $\rho_s$  :
    - \* Pour des variables **ordinales** (ou une relation **monotone** non linéaire entre deux quantitatives)
    - \* = corrélation de Pearson calculée sur les rangs, varie entre -1 et 1

Mesure	Paramètre	Interprétation
Dépendance	Chi-carré de Pearson	Mesure l'association entre deux variables catégorielles. Valeur plus élevée indique une association plus forte.
Dépendance (2 variables binaires)	Coefficient phi ( $\phi$ )	Varie entre -1 et 1.
Dépendance (variables nominales)	V de Cramér (V)	Mesure la force de l'association entre deux variables nominales. Varie entre 0 et 1.
Dépendance (variables nominales)	Coefficient de contingence (C)	Varie entre 0 et C_max (dépendant de la taille du tableau).
Dépendance (variables ordinales)	Coefficient de corrélation de Spearman ( $\rho_s$ )	Mesure la force et la direction de l'association monotone entre deux variables ordinales. Varie entre -1 et 1.

### 1.3.2.2 Dépendance monotone

- Uniquement pour des variables ordinales (ou une relation monotone non linéaire entre deux quantitatives)
- Mesure de la dépendance monotone entre variables ordinales : **coefficient de corrélation de Spearman ( $\rho_s$ )**
  - = corrélation de Pearson calculée sur les rangs
  - Varie entre -1 (dépendance monotone négative parfaite) et 1 (dépendance monotone positive parfaite)
  - 0 : pas de dépendance monotone entre X et Y = indépendance monotone

### 1.3.2.3 Concordance entre variables catégorielles

- Mesure de la concordance entre variables catégorielles : **kappa de Cohen ( $\kappa$ )**
  - Pour deux évaluateurs classant des sujets dans des catégories (variables nominales ou ordinales)
  - Varie entre -1 (désaccord parfait) et 1 (accord parfait)
  - 0 : accord équivalent au hasard
  - $\kappa = \frac{\text{concordance observée} - \text{concordance due au hasard}}{1 - \text{concordance due au hasard}}$



### 1.3.2.4 OR et RR pour variables binaires

Pour un tableau de contingence  $2 \times 2$  :

	Événement présent	Événement absent
Groupe exposé	a	b
Groupe non exposé	c	d

- **Odds Ratio (OR) :**

- Mesure la force de l'association entre deux variables binaires
- Odds = probabilité qu'un événement se produise / probabilité qu'il ne se produise pas =  $R/(1 - R)$
- = (odds d'un événement dans le groupe exposé) / (odds d'un événement dans le groupe non exposé) =  $\frac{R_1/(1-R_1)}{R_0/(1-R_0)}$
- =  $\frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$
- Interprétation :
  - \* OR = 1 : pas d'association entre exposition et événement
  - \* OR > 1 : exposition associée à une augmentation des odds de l'événement
  - \* OR < 1 : exposition associée à une diminution des odds de l'événement
- Attention 1 : les odds ne sont pas des probabilités !
- Attention 2 : pour des événements fréquents, l'OR peut surestimer la force de l'association par rapport au RR

- **Risque relatif (RR) :**

- Mesure la force de l'association entre deux variables binaires
- = (risque d'un événement dans le groupe exposé) / (risque d'un événement dans le groupe non exposé) =  $R_1/R_0$
- =  $\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$
- Interprétation :
  - \* RR = 1 : pas d'association entre exposition et événement
  - \* RR > 1 : exposition associée à une augmentation du risque de l'événement
  - \* RR < 1 : exposition associée à une diminution du risque de l'événement

- Le RR est souvent plus intuitif que l'OR, surtout pour des événements fréquents
- Cependant, le RR ne peut être estimé directement que dans des études de cohorte ou essais cliniques, pas dans des études cas-témoins
- Rapport entre OR et RR :
  - Pour des événements rares (incidence  $\leq 10\%$ ),  $OR \approx RR$
  - Pour des événements fréquents, OR surestime le RR car les odds augmentent plus rapidement que les probabilités.

#### 1.3.2.4.1 Tableau récapitulatif OR vs RR

	Odds Ratio (OR)	Risque relatif (RR)
Définition	Ratio des odds entre deux groupes	Ratio des risques entre deux groupes
Formule	$(a/b)/(c/d) = (a \times d)/(b \times c)$	$(a/(a+b))/(c/(c+d))$
Interprétation	OR = 1 : pas d'association ; OR > 1 : odds plus élevées ; OR < 1 : odds plus faibles	RR = 1 : pas d'association ; RR > 1 : risque plus élevé ; RR < 1 : risque plus faible
Estimabilité	Études cas-témoins, cohortes, essais cliniques	Cohortes et essais cliniques (pas cas-témoins)

#### 1.3.2.5 Sensibilité et spécificité, VPP et VPN

- Le kappa de Cohen mesure une **concordance globale et symétrique** entre deux évaluateurs, mais ne distingue pas les types d'erreurs (faux positifs vs faux négatifs)
- Pour évaluer la performance d'un test diagnostique binaire, on utilise des mesures spécifiques :
  - Sensibilité = proportion de vrais positifs parmi les cas positifs réels =  $P(Y = 1|X = 1)$
  - Spécificité = proportion de vrais négatifs parmi les cas négatifs réels =  $P(Y = 0|X = 0)$
- Le problème de la sensibilité et spécificité est qu'elles ne tiennent pas compte de la prévalence de la condition dans la population (par exemple, dans le dépistage d'une maladie rare, un test peut avoir une haute sensibilité et spécificité mais produire beaucoup de faux positifs)
  - VPP = proportion de vrais positifs parmi les résultats positifs du test =  $P(X = 1|Y = 1)$
  - VPN = proportion de vrais négatifs parmi les résultats négatifs du test =  $P(X = 0|Y = 0)$

Dans un tableau de contingence  $2 \times 2$  :

	Condition présente	Condition absente
Test positif	a	b
Test négatif	c	d

- Sensibilité =  $a / (a + c)$
- Spécificité =  $d / (b + d)$
- VPP =  $a / (a + b)$
- VPN =  $d / (c + d)$

## 2 Tests statistiques

### 2.1 Comment les utiliser ?

#### 2.1.1 Intérêt

- Outils d'inférence : passer de ce qui est observé sur un échantillon à une affirmation sur une population plus large
- Langage commun de la communauté scientifique

#### 2.1.2 Légitimité

- Usage légitime si répond à une question scientifique précise, formulée a priori
- Usage illégitime si utilisé pour "fouiller" les données à la recherche d'effets significatifs :
  - Test de normalité (Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, etc.) sur chaque variable
  - Tester les caractéristiques des perdus de vue...
- Donc n'est pas un substitut au raisonnement scientifique

### 2.2 Types de tests

#### 2.2.1 Comparaison de pourcentages

##### 2.2.1.1 Test du Chi-carré d'indépendance

- Compare la **répartition des fréquences** observées dans un tableau de contingence à celles attendues sous l'hypothèse d'indépendance entre les variables
- En fait, il teste l'hypothèse nulle d'indépendance entre deux variables catégorielles
- Conditions de validité :
  - Effectifs théoriques  $\geq 5$  dans chaque case des tableaux
  - Observations indépendantes
  - Distribution des effectifs suit une loi du Chi-carré (c'est à dire que les effectifs sont suffisamment grands pour que la distribution asymptotique du Chi-carré soit une bonne approximation de la distribution réelle des effectifs sous l'hypothèse nulle)
- Si conditions non remplies : test exact de Fisher (pour tableaux  $2 \times 2$ )
- Rapport Chi-2 et OR :

- Le test du Chi-carré teste l'hypothèse nulle d'indépendance entre deux variables catégorielles, ce qui est équivalent à tester si l'odds ratio (OR) est égal à 1 dans un tableau de contingence  $2 \times 2$ .
- Donc la p-value du test du chi-carré et celle du test "OR=1" sont identiques.
- Si chi-carré est significatif, ça vaut le coup de calculer l'OR pour quantifier la force de l'association entre les variables.

#### 2.2.1.2 Test exact de Fisher

- Compare la **répartition des fréquences** dans des petits échantillons
- Utilisé quand les effectifs théoriques sont trop petits pour le test du Chi-carré

#### 2.2.1.3 Comparaison d'un pourcentage à une valeur théorique

- Test exact de binomial
- Situation peu fréquente en pratique ! Par exemple équiprobabilité des naissances garçons/filles

#### 2.2.1.4 Comparaison de 3 pourcentages ou plus

- Situation peu fréquente non plus !
- Idem avec un test du Chi-carré d'indépendance
- Le problème pour l'interprétation de la p-value : si significatif, on ne sait pas où est la différence
- Il faut dans ce cas faire un *Chi-carré de tendance*

### 2.2.2 Comparaison de moyennes

- Test t de Student
- test de Welch
- test t de Student apparié
- test non paramétrique de Wilcoxon
  - test de Mann-Whitney pour échantillons indépendants
  - test de Wilcoxon pour échantillons appariés

**i** Note

### Résumé des tests de comparaison de moyennes

- Comparaison de moyennes avec test t de Student :
  - Effectif :  $> 30$  par groupe ou à peu près égaux (11 et 12 par exemple)
  - Distribution : symétrique (approximativement normale) et variances à peu près égales
- Si échantillons appariés : test t apparié, ou Wilcoxon apparié (= signed rank)
- Si distribution très asymétrique : test non paramétrique de Mann-Whitney (= Wilcoxon non apparié = rank sum)
- Si effectifs très inégaux ou variances très différentes : test de Welch

#### 2.2.2.1 Test t de Student

- Compare les moyennes de deux échantillons indépendants
- Conditions de validité :
  - Variable continue
  - Distribution normale dans chaque groupe (en pratique :  $n \geq 30$  par groupe)
  - Homogénéité des variances entre les groupes = homoscedasticité, **appréciée par QQplot** !!
- Si conditions non remplies : test de Welch (si variances inégales) ou test non paramétrique de Mann-Whitney (si distribution non normale)

#### 2.2.2.2 Test de Welch

- Compare les moyennes de deux échantillons indépendants
- Variante du test t de Student qui ne suppose pas l'homogénéité des variances entre les groupes

#### 2.2.2.3 Test t de Student apparié

- Compare les moyennes de deux échantillons appariés (mêmes sujets mesurés deux fois, ou sujets appariés par paires)

#### 2.2.2.4 Test non paramétrique de Wilcoxon

- Compare les distributions de deux échantillons indépendants ou appariés
- Ne suppose pas la normalité des distributions : utilise les rangs des données plutôt que les valeurs brutes
- Échantillons indépendants : test de Mann-Whitney
- Échantillons appariés : test de Wilcoxon

#### 2.2.2.5 Comparaison de 3 moyennes ou plus

- Comparaison pas si fréquente !
- Comparaison de moyennes avec ANOVA :
  - Si une variable à une distribution égale dans plusieurs groupes, alors la variance intra-groupe est proche de la variance inter-groupe
  - On passe par la comparaison des variances car pas de test t pour plus de 2 groupes
  - ANOVA : calcule le ratio de la variance inter-groupe sur la variance intra-groupe
- Conditions de validité :
  - Indépendance des observations
  - Normalité des distributions dans chaque groupe et homogénéité des variances entre les groupes (homoscédasticité appréciée par QQplot)
- Si conditions non remplies : test non paramétrique de Kruskal-Wallis
- Sur R : il faut passer par une régression linéaire (`lm` ou `lmer`) pour faire une ANOVA car :
  - ANOVA est un cas particulier de régression linéaire quand les variables explicatives sont catégorielles
  - La régression linéaire et l'ANOVA utilisent toutes les deux le même principe : analyser la variance totale en variance expliquée par le modèle et variance résiduelle.

### 2.2.3 Test de nullité d'un coefficient de corrélation

- Les coefficients de corrélation (Pearson, Spearman, etc.) mesurent la force et la direction de la relation entre deux variables
- Coefficients de corrélation :
  - Variables quantitatives :
    - \* Coefficient de corrélation linéaire de Pearson (variables continues). Varie entre -1 et 1.
    - \* Coefficient de corrélation de Spearman (variables ordinales). Varie entre -1 et 1. Basé sur les rangs.
  - Variables catégorielles :
    - \* Coefficient phi ( $\phi$ ) pour tableaux  $2 \times 2$ . Varie entre -1 et 1.
    - \* V de Cramér (V) pour tableaux  $r \times c$ . Varie entre 0 et 1.
  - Accord entre évaluateurs :
    - \* Coefficient de corrélation intraclasse (ICC(2,1)). Varie entre  $-\infty$  et 1 (en pratique 0 à 1).
    - \* Kappa de Cohen ( $\kappa$ ). Varie entre -1 et 1.
- Test de nullité d'un coefficient de corrélation :
  - Permet de tester l'hypothèse nulle selon laquelle il n'y a pas de relation entre les variables
  - Coefficient : pas forcément égal à 0 dans la population !!

### 2.2.4 Tests appariés

- Utilisés lorsque les observations sont liées ou dépendantes
- Exemple : mesures répétées sur les mêmes sujets, ou sujets appariés par paires
- Tests appariés courants :
  - Sur des moyennes :
    - \* Test t de Student apparié : compare les moyennes de deux échantillons appariés
    - \* Test de Wilcoxon apparié : compare les distributions de deux échantillons appariés (non paramétrique)
  - Sur des pourcentages :
    - \* Test du Chi2 de McNemar : compare les proportions dans des échantillons appariés (variables binaires)
    - \* Test exact du Chi2 de McNemar : version exacte du test de McNemar pour petits échantillons



## 2.3 Calcul de $\beta$ et du nombre de sujets à inclure

- Dans la théorie de Neyman et Pearson, on fixe un seuil de risque de première espèce ( $\alpha$ ) et un seuil de risque de deuxième espèce ( $\beta$ )
- $\alpha$  : probabilité de rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie (faux positif)
- $\beta$  : probabilité de ne pas rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est fausse (faux négatif)
- La puissance d'un test est égale à  $1 - \beta$  : probabilité de rejeter l'hypothèse nulle quand elle est fausse (vrai positif)
- $\beta$  varie selon :
  - La différence vraie : plus la différence vraie est grande, plus la puissance est élevée (et  $\beta$  faible)
  - Le nombre de sujets inclus : plus le nombre de sujets est grand, plus la puissance est élevée (et  $\beta$  faible)
  - La variabilité des données : plus la variabilité est faible, plus la puissance est élevée (et  $\beta$  faible)
  - $H_1$  choisi : plus  $H_1$  est éloigné de  $H_0$ , plus la puissance est élevée (et  $\beta$  faible).
    - \* S'ils sont proches, il est plus difficile de les distinguer donc  $\beta$  est plus élevé

## 2.4 Tests uni- ou bilatéraux

- Selon Fisher :
  - L'inférence statistique est **bilatérale** par nature :
    - \* on cherche à apprécier l'adéquation entre un échantillon observé et une population hypothétique infinie sous-jacente
    - \* donc test si l'estimateur issu de l'échantillon est supérieur ou inférieur à la valeur hypothétique
- Selon Neyman et Pearson :
  - inférence statistique **unilatérale** ou **bilatérale** selon le choix des hypothèses 0 et 1

## 2.5 Intervalles de confiance

- Définitions :
  - IC = intervalle estimé à partir des données d'un échantillon, qui a une probabilité donnée (le niveau de confiance) de contenir la vraie valeur du paramètre dans la population.
  - IC à 95% = si on répétait l'expérience de prélèvement d'échantillons et de calcul d'IC plusieurs fois, environ 95% des IC ainsi obtenus contiendraient la vraie moyenne de la population.
- **Ça ne veut pas dire "95% des valeurs sont dans l'IC" !!**

## 3 Modèles

### 3.1 Modèle linéaire

#### 3.1.1 Définition

- Modèle statistique qui décrit la relation linéaire entre une variable dépendante (Y) et une ou plusieurs variables indépendantes (X)
- Modèle linéaire = modèle de régression linéaire = régression linéaire.
- Utilisé quand la variable dépendante Y est continue et suit une distribution normale
- Forme générale :  $Y = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \dots + \alpha_p X_p + \epsilon$ 
  - Y : variable dépendante
  - $X_1, X_2, \dots, X_p$  : variables indépendantes (prédicteurs)
  - $\alpha_0$  : intercept (valeur de Y quand toutes les X sont nulles)
  - $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_p$  : coefficients de régression (effet de chaque X sur Y)
  - $\epsilon$  : terme d'erreur (variabilité non expliquée par le modèle)
- Méthode des moindres carrés pour estimer les coefficients : minimise la somme des carrés des écarts entre les valeurs observées et les valeurs prédites par le modèle
  - En gros : estimer les coefficients de régression ( $\alpha_0, \alpha_1, \dots, \alpha_p$ ) pour que la ligne de régression soit la "meilleure" possible, c'est à dire pour que  $\epsilon$  soit le plus petit possible
- Relation avec ANOVA : l'ANOVA est un cas particulier du modèle linéaire où les variables indépendantes sont catégorielles.
- Conditions de validité :
  - Linéarité : relation linéaire entre chaque X et Y
  - Indépendance des erreurs, normalité des erreurs, variance constante des erreurs (erreurs = résidus du modèle)
- Interprétation :
  - Chaque coefficient de régression ( $\alpha_i$ ) représente l'effet moyen d'une unité de changement dans la variable indépendante  $X_i$  sur la variable dépendante Y, en maintenant toutes les autres variables indépendantes constantes.
  - Par exemple, si  $\alpha_1 = 2$ , cela signifie qu'une augmentation de 1 unité de  $X_1$  est associée à une augmentation moyenne de 2 unités de Y, toutes choses égales par ailleurs.

### 3.1.2 Corrélation et modèle linéaire

- Corrélation et régression linéaire décrivent toutes deux une **relation linéaire** entre deux variables quantitatives
- Corrélation linéaire = coefficient de corrélation linéaire de Pearson ( $r$ ) :
  - Mesure descriptive
  - Évalue si X et Y ont une relation linéaire
  - Symétrique :  $\text{corr}(X, Y) = \text{corr}(Y, X)$
  - Varie entre -1 et 1 mais ne permet aucune prédiction chiffrée.
- Régression linéaire simple :
  - Modèle statistique prédictif
  - Décrit la valeur moyenne de Y pour une valeur donnée de X
  - Asymétrique : prédit Y à partir de X, pas l'inverse
  - Fournit une équation de la droite de régression :  $Y = \alpha_0 + \alpha_1 X + \epsilon$
- Relation entre  $r$  et régression linéaire **simple** (donc une seule variable X) :
  - Lorsque la corrélation est parfaite ( $r = \pm 1$ ), la droite de régression passe par tous les points de données (pas d'erreur)
    - \* Y peut être parfaitement prédit à partir de X et il n'y a pas de variabilité résiduelle ( $\epsilon = 0$ )
  - Si la corrélation n'est pas parfaite ( $|r| < 1$ ), la droite de régression minimise la somme des carrés des écarts entre les valeurs observées de Y et les valeurs prédites par le modèle
    - \* Une partie de la variabilité de Y n'est pas expliquée par la relation linéaire avec X = variabilité résiduelle ( $\epsilon \neq 0$ )
    - \* Dans ce cas, la régression linéaire permet de décomposer la variance de Y en deux composantes :
      - Variance expliquée par la relation linéaire avec X
      - Variance résiduelle non expliquée par le modèle
    - \* La proportion de la variance de Y expliquée par X est donnée par le coefficient de détermination ( $r^2$ )
      - $r^2$  = proportion de la variance totale de Y expliquée par la relation linéaire avec X
      - Varie entre 0 (aucune variance expliquée) et 1 (toute la variance expliquée)
    - \* Donc  $r^2$  est mesuré à partir de la régression linéaire simple, mais il est directement lié à la corrélation linéaire entre X et Y DANS LE CAS D'UNE RÉGRESSION LINÉAIRE SIMPLE SEULEMENT

- Dans le cas d'une régression linéaire multiple (plusieurs variables indépendantes), la relation entre la corrélation et la régression est plus complexe.

### 3.1.3 Le test t : un cas particulier du modèle linéaire

- Test t de student : permet de comparer **les moyennes** d'une variable quantitative dans deux groupes (A et B)
- Donc on a une variable dépendante Y (quantitative) et une variable indépendante X (catégorielle binaire : groupe A ou groupe B).
- Modèle :  $Y = \alpha_0 + \alpha_1 \text{groupe}_i + \epsilon_i$
- La commande `summary(lm(age ~ groupe, data = data))` donne une t value et une `Pr(>|t|)` qui correspondent au test t de Student entre les deux groupes
- En résumé : le test t de Student est un cas particulier du modèle linéaire où la variable indépendante est catégorielle binaire.

## 3.2 Modèle linéaire mixte

### 3.2.1 Définition

- Modèle statistique qui étend le modèle linéaire en incluant à la fois des effets fixes et des effets aléatoires
- Utilisé pour des données hiérarchiques ou groupées (mesures répétées, données longitudinales, etc.)

### 3.2.2 Effets fixes et effets aléatoires

- Effets fixes = variables explicatives classiques (variables indépendantes)
- Effets aléatoires = variables de regroupement, modélisant la structure de corrélation des données (variables catégorielles représentant des groupes, sujets, sites, etc.)

#### 3.2.2.1 Effets fixes

- Covariables explicatives classiques, dont on veut estimer l'effet sur la moyenne de la variable dépendante
- Peuvent être quantitatives (âge, poids, etc.) ou catégorielles (groupe de traitement, sexe, etc.)
- L'effet est FIXE, car le même pour tous les patients

#### 3.2.2.2 Effets aléatoires

- Variables de regroupement, représentant des sources de variation non expliquées par les effets fixes
- = variables LATENTES qui modélisent la structure de corrélation des données (mesures répétées sur les mêmes sujets, données groupées par site, etc.)
- On ne s'intéresse pas à l'effet spécifique de chaque niveau de la variable aléatoire, mais à :
  - la variance entre les niveaux (variabilité inter-groupe) et au sein des niveaux (variabilité intra-groupe)
  - la structure de corrélation induite par la variable aléatoire

### 3.2.3 Forme générale du modèle linéaire mixte

- Effets fixes estimés ainsi que leur incertitude (IC, p-value) : effets sur la moyenne de la variable dépendante
- Composantes de la variance, décomposée en
  - Variance de l'effet aléatoire
  - Variance résiduelle
- NB : plusieurs effets aléatoires au sein d'un même modèle sont possibles et induisent une structure de corrélation plus complexe (matrice de variance-covariance)
  - Par exemple, mesures répétées sur des sujets groupés par site

### 3.2.4 Estimateurs

- Objectif de l'estimation des paramètres du modèle linéaire mixte : obtenir les valeurs des effets fixes et des composantes de variance qui maximisent la vraisemblance des données observées
- Méthodes d'estimation :
  - Maximum de vraisemblance (ML) : estime les paramètres en maximisant la vraisemblance des données
    - \* Permet de comparer des modèles avec des effets fixes différents via le ratio de vraisemblance
    - \* Cependant, les estimations des composantes de variance peuvent être biaisées à cause de la présence d'effets fixes dans le modèle
  - Maximum de vraisemblance restreinte (REML) : variante du ML qui ajuste les estimations des composantes de variance pour tenir compte du nombre d'effets fixes dans le modèle
    - \* Fournit des estimations non biaisées des composantes de variance
    - \* Ne permet pas de comparer des modèles avec des effets fixes différents

### 3.2.5 Extensions

- Modèles non linéaires mixtes : pour des relations non linéaires entre variables
  - par exemple modèle logistique, exponentiel...
  - ne s'interprète donc pas comme une différence de moyennes
- Modèles linéaires généralisés mixtes (GLMM) : pour des variables dépendantes non continues (binaires, comptages, etc.)
  - combinent les principes des GLM et des modèles linéaires mixtes
  - permettent de modéliser des données hiérarchiques avec des distributions non normales (binomiale, de Poisson, etc.)



## 3.3 Modèles linéaires généralisés (GLM)

### 3.3.1 Introduction aux GLM

- Les modèles linéaires généralisés reposent sur 3 éléments :
  1. Un prédicteur linéaire : combinaison linéaire des variables indépendantes (comme dans le modèle linéaire classique)
  2. Une fonction de lien : relie le prédicteur linéaire à la moyenne de la variable dépendante
  3. Une structure des erreurs : spécifie la distribution de la variable dépendante (exponentielle famille de distributions)
- Principe : dans les GLM, les données sont transformées afin que les prédictions aient des contraintes identiques à celles de la variable dépendante.

#### 3.3.1.1 Le prédicteur linéaire

- Même principe que dans le modèle linéaire classique
- Les réponses prédites par le modèle le sont à partir d'une combinaison linéaire de variables prédictives
- Correspond à une QUANTITÉ que la FONCTION DE LIEN va transformer pour obtenir la valeur attendue de la variable dépendante
- Effet produit sur la variable dépendante dépend de la fonction de lien choisie
  - Par exemple, avec une fonction de lien logit (régression logistique), le prédicteur linéaire correspond au logarithme des odds de l'événement
  - Avec une fonction de lien log (régression de Poisson), le prédicteur linéaire correspond au logarithme du taux d'événement
  - Avec une fonction de lien identité (régression linéaire), le prédicteur linéaire correspond directement à la moyenne de la variable dépendante

#### 3.3.1.2 La fonction de lien

- Contrairement au modèle linéaire classique, la relation entre le prédicteur linéaire et la moyenne de la variable dépendante n'est pas forcément directe : la fonction de lien transforme le prédicteur linéaire pour obtenir la valeur attendue de la variable dépendante
- Le prédicteur et la fonction de lien sont liés par une équation qui contraint les valeurs prédites par le modèle à respecter certaines propriétés
  - Par exemple, dans une régression logistique, la fonction de lien logit contraint les valeurs prédites à être comprises entre 0 et 1 (probabilités)
  - Dans une régression de Poisson, la fonction de lien log contraint les valeurs prédites à être positives (comptages)

- Dans une régression linéaire, la fonction de lien identité n'impose aucune contrainte particulière
- Synthèse des fonctions de liens :
  - Pour une réponse quantitative continue (régression linéaire) : **fonction de lien identité**
    - \* Domaine des valeurs possibles :  $-\infty$  à  $+\infty$
    - \* Distribution des erreurs : normale = gaussienne
    - \* Moyenne = somme des effets des prédicteurs = effet **additif**.
    - \* Variance constante (homoscedasticité)
  - Pour une réponse binaire (régression logistique) : **fonction de lien logit**
    - \* Domaine des valeurs possibles : 0 à 1 (probabilités)
    - \* Distribution des erreurs : binomiale
    - \* Moyenne (probabilité) après application d'une **fonction "en S"** sur les prédicteurs = effet **multiplicatif** (odds ratio).
    - \* Variance dépend de la probabilité et de sa complémentaire. Si  $p = 50\%$ , la variance est maximale.
  - Pour une réponse de comptage (régression de Poisson) : **fonction de lien log**
    - \* Domaine des valeurs possibles : 0 à  $+\infty$  (comptages)
    - \* Distribution des erreurs : de Poisson
    - \* Moyenne (taux d'événement) après application d'une **fonction exponentielle** sur les prédicteurs = effet **multiplicatif** (taux relatif).
    - \* Variance égale à la moyenne (propriété de la distribution de Poisson)

### 3.3.1.3 La structure des erreurs

- Spécifie la distribution de la variable dépendante
- Et le rapport entre la moyenne prédite par le modèle et la variance des observations
  - Régression linéaire classique : variance constante (homoscedasticité)
  - Régression logistique : variance dépend de la probabilité et de sa complémentaire
  - Régression de Poisson : variance égale à la moyenne

#### 3.3.1.4 Maximum de vraisemblance et déviance

- Les GLM sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance (ML) : on cherche les paramètres du modèle qui maximisent la probabilité d'observer les données
- La vraisemblance est une mesure de la probabilité d'observer les données données les paramètres du modèle
- La déviance est une mesure de la qualité de l'ajustement du modèle aux données : elle compare la vraisemblance du modèle ajusté à celle d'un modèle saturé (modèle parfait)
  - Déviance faible = bon ajustement
  - Déviance élevée = mauvais ajustement
- Objectif : minimiser la déviance pour obtenir le meilleur ajustement possible aux données

### 3.3.2 Régression logistique

#### Tip

##### **Pourquoi on peut pas estimer de RR dans une étude cas-témoins ?**

- Dans une étude cas-témoins, on sélectionne les sujets en fonction de leur statut de cas (malade) ou de témoin (non malade), donc ont  $Y = 1$  ou  $Y = 0$ .
- On ne peut pas estimer directement les probabilités  $P(Y = 1|X = x)$  car la proportion de cas et de témoins dans l'échantillon ne reflète pas la prévalence réelle de la maladie dans la population.
- En revanche, les odds  $P(Y = 1|X = x)/P(Y = 0|X = x)$  peuvent être estimés car ils sont indépendants de la prévalence de la maladie.

#### **3.3.2.1 Principe**

- Objectif : modéliser une variable dépendante binaire (donc suivant une loi de Bernoulli 0/1) en fonction de variables indépendantes (quantitatives ou catégorielles)
- Équation :  $Y = \log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \alpha_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p + \varepsilon$
- Donc modéliser la probabilité que  $Y = 1$  (événement d'intérêt) en fonction des variables explicatives  $X_i$ .
- La probabilité  $p$  doit être comprise entre 0 et 1.

#### **3.3.2.2 Transformation par la fonction de lien logit**

- La fonction de lien logit transforme la probabilité  $p$  en log-odds :  $\log\left(\frac{p}{1-p}\right)$
- Il s'agit d'une transformation logarithmique des odds (cotes) de l'événement qui permet de travailler sur une échelle non bornée ( $-\infty$  à  $+\infty$ )
- Ainsi, on rend compatible la nature bornée de la probabilité avec une régression linéaire
- Attention, dans ce cas on supprime  $\varepsilon$  qui est intégré dans la distribution binomiale des erreurs
- En fait ça estime des OR car la transformation  $\text{logit} = \log\left(\frac{p}{1-p}\right)$  et  $\text{odds} = \frac{p}{1-p}$
- Dans l'équation :  $OR = \exp^{\beta_i}$  pour une augmentation d'une unité de  $X_i$ , toutes choses égales par ailleurs

### 3.3.2.3 Structure des erreurs

- Il est très peu probable que  $\varepsilon$  suive une loi normale car :
  - La variable dépendante  $Y$  est binaire (0/1)
  - Les valeurs à droite varient de  $-\infty$  à  $+\infty$  (log-odds)
- On supprime donc  $\varepsilon$  et on considère que les erreurs suivent une distribution binomiale, c'est à dire que pour chaque combinaison de valeurs des variables indépendantes, le nombre de succès ( $Y=1$ ) suit une loi binomiale

### 3.3.2.4 Multiplicativité des effets et terme d'interaction

- Les coefficients ( $\beta$ ) du modèle logistique sont **additifs sur le log-odds**, donc leurs exponentielles = les OR se **multiplient**.
- Deux facteurs binaires  $X_1$  et  $X_2$  (0/1), sans interaction :
  - $OR_{X_1=1 \text{ vs } 0} = e^{\beta_1}$
  - $OR_{X_2=1 \text{ vs } 0} = e^{\beta_2}$
  - $OR_{X_1=1, X_2=1} = e^{\beta_1+\beta_2} = e^{\beta_1} \times e^{\beta_2} = OR_1 \times OR_2$
  - Exemple (pas d'interaction) :  $OR_{\text{tabac}} = 3$ ,  $OR_{\text{alcool}} = 2 \Rightarrow OR_{\text{tabac+alcool}} = 3 \times 2 = 6$ .
- Attention : dans le cas d'une interaction entre  $X_1$  et  $X_2$  :
  - **Interaction** : on ajoute  $\beta_3(X_1 \times X_2)$  pour autoriser un écart au produit pur.
    - \*  $OR_{X_1=1, X_2=1} = e^{\beta_1+\beta_2+\beta_3} = OR_1 \times OR_2 \times e^{\beta_3}$
    - \* Si  $e^{\beta_3} \neq 1$ , l'effet combiné n'est plus strictement multiplicatif (synergie si  $\beta_3 > 0$ , atténuation si  $\beta_3 < 0$ ).

### 3.3.2.5 Maximum de vraisemblance

- Les paramètres du modèle ( $\alpha_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ ) sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance (c'est à dire qu'on cherche les valeurs des paramètres qui maximisent la probabilité d'observer les données)

### 3.3.2.6 Conditions de validité

- Variable dépendante binaire
- Au moins 10 événements ( $Y=1$ ) par variable indépendante incluse dans le modèle
- L'estimateur  $\beta_i$  est asymptotiquement normal (pour des grands échantillons), donc on peut construire des IC et faire des tests de significativité (test de Wald)

### 3.3.2.7 Test des coefficients 1 par 1 : test de Wald

- Le test de Wald évalue la significativité individuelle de chaque coefficient de régression dans le modèle logistique
- Il teste l'hypothèse nulle selon laquelle le coefficient de régression est égal à zéro (pas d'effet de la variable indépendante sur la variable dépendante)
- Repose sur la standardisation de l'estimateur du coefficient de régression ( $\widehat{\beta}_i$ ) en le divisant par son erreur standard (SE) : permet d'obtenir une statistique de test qui suit une distribution normale sous l'hypothèse nulle
- Le test de Wald forme le ratio  $\widehat{\beta}_i / SE(\widehat{\beta}_i)$ , le compare à une loi normale (ou son carré à un  $\chi^2$  à 1 ddl), et conclut significatif si  $|\widehat{\beta}_i| > 1.96 SE(\widehat{\beta}_i)$  (IC 95% de  $\beta_i$  excluant 0, donc OR dont l'IC 95% exclut 1).
- L'erreur standard du coefficient suit une distribution du Chi-carré avec 1 degré de liberté sous l'hypothèse nulle.
- Globalement, si l'IC de  $\beta_i$  inclut 0, alors son exponentielle  $OR = \exp^{\beta_i}$  inclut 1, donc la variable n'a pas d'effet significatif sur la variable dépendante.
- Précautions avec le test de Wald :
  - Petits échantillons : approximations normales peuvent être inexactes
  - Événements rares : erreurs standards peuvent être surévaluées
  - Effets très grands ou très petits : distribution asymptotique peut être inexacte
  - Séparabilité complète : si une variable prédit parfaitement l'issue, le test de Wald peut être instable

### 3.3.2.8 Intérêt de l'ajout d'une variable et test de rapport de vraisemblance

- Le test du rapport de vraisemblance permet de comparer deux modèles emboîtés (un modèle complet avec toutes les variables et un modèle réduit sans une variable spécifique)
- Il repose sur un test du Chi-carré dans le modèle logistique et évalue si l'ajout de la variable améliore significativement l'ajustement du modèle aux données
- Permet ainsi de tester plusieurs variables simultanément, contrairement au test de Wald qui évalue chaque variable individuellement
- NB : dans une régression linéaire, on utilise un test F (ANOVA) pour comparer les modèles emboîtés en comparant la variance expliquée par chaque modèle

### 3.3.3 Modèle de Poisson

#### 3.3.3.1 Principe

- Objectif : modéliser une variable dépendante de comptage (nombre d'événements) en fonction de variables indépendantes (quantitatives ou catégorielles)
- Problème des données de comptes : ne suivent pas une distribution normale, et leur variance n'est pas constante (variance augmente avec la moyenne)
- Loi de Poisson : probabilité d'observer un certain nombre d'événements dans un intervalle de temps ou d'espace donné, en supposant que les événements se produisent à taux constant (moyenne constante) et indépendamment les uns des autres
- Dans la distribution de Poisson, la moyenne et la variance sont égales :  $E(Y) = \text{Var}(Y) = \lambda$ .
  - Si variance » moyenne : surdispersion (modèle de Poisson inadapté)
  - Plus la moyenne est grande, plus la distribution de Poisson ressemble à une distribution normale

#### 3.3.3.1.1 Données de comptage

- Beaucoup de zéros possibles (ex : nombre de visites à l'hôpital)
- Valeurs entières non négatives (0, 1, 2, ...)
- Distribution asymétrique, souvent avec une longue queue à droite

#### 3.3.3.1.2 Transformation par la fonction de lien log

- La fonction de lien log transforme la moyenne  $\lambda$  en log-moyenne :  $\log(\lambda)$
- Il s'agit d'une transformation logarithmique qui permet de travailler sur une échelle non bornée ( $-\infty$  à  $+\infty$ )
- Ainsi, on rend compatible la nature positive des données de comptage avec une régression linéaire

#### 3.3.3.1.3 Structure des erreurs

- Distribution de Poisson donc variance égale à la moyenne :  $\text{Var}(Y) = \lambda$

#### 3.3.3.1.4 Multiplicativité des effets et terme d'interaction

- Les coefficients ( $\beta$ ) du modèle de Poisson sont **additifs sur le log-moyenne**, donc leurs exponentielles = les taux relatifs se **multiplient**.

#### Tip

- Régression linéaire : moyenne est égale au prédicteur linéaire (donc effet additif sur la moyenne)

- Régression logistique : moyenne est une fonction expit (en S) du prédicteur linéaire (donc effet multiplicatif sur les odds)
- Régression de Poisson : moyenne est une fonction exponentielle du prédicteur linéaire (donc effet multiplicatif sur la moyenne)

### 3.3.3.2 Interprétation des coefficients

- Le coefficient s'interprète comme le **logarithme du risque relatif d'événements** pour une augmentation d'une unité de la variable indépendante, toutes choses égales par ailleurs
- Donc l'exponentielle du coefficient ( $\exp^{\beta_i}$ ) représente le **taux relatif d'événements** associé à une augmentation d'une unité de la variable indépendante  $X_i$ , toutes choses égales par ailleurs
- NB : en réalité il s'agit plutôt d'un **RAPPORT DE MOYENNE** car on modélise la moyenne des comptes et donc pas vraiment un risque relatif
- Les effets sont MULTIPLICATIFS après exponentiation des coefficients (additifs sur le  $\log(\lambda)$ )
  - Par exemple, si  $\exp^{\beta_1} = 1.5$ , cela signifie qu'une augmentation de 1 unité de  $X_1$  est associée à une augmentation de 50% du taux moyen d'événements (comptages), toutes choses égales par ailleurs.
  - Si  $\exp^{\beta_2} = 0.8$ , cela signifie qu'une augmentation de 1 unité de  $X_2$  est associée à une diminution de 20% du taux moyen d'événements, toutes choses égales par ailleurs.

### 3.3.3.3 Conditions de validité

- Variable dépendante de comptage (0, 1, 2, ...)
- Les événements doivent être indépendants
- La moyenne et la variance de la variable dépendante doivent être égales (sinon surdispersion)

### 3.3.3.4 Tests statistiques

- Test de Wald pour évaluer la significativité individuelle de chaque coefficient de régression
  - NB : en cas de surdispersion, la p-value du test de Wald peut être biaisée, il est donc préférable d'utiliser des estimateurs robustes ou des modèles alternatifs
- Test du rapport de vraisemblance pour comparer des modèles emboîtés et évaluer l'intérêt d'ajouter une variable au modèle



### 3.3.3.5 Problèmes fréquents avec le modèle de Poisson

#### 3.3.3.5.1 Surdispersion

- La surdispersion se produit lorsque la variance des données de comptage est supérieure à la moyenne, ce qui viole l'hypothèse fondamentale du modèle de Poisson
- Mesurer la surdispersion : calcul du ratio  $\frac{\text{variance observée}}{\text{variance théorique}} = \frac{\text{variance observée}}{\text{moyenne}}$ 
  - Si ratio > 1 : surdispersion
  - Si ratio ~ 1 : pas de surdispersion
- Conséquences de la surdispersion :
  - Sous-estimation des erreurs standards des coefficients de régression
  - Tests de significativité trop optimistes (risque accru de faux positifs)
- Solutions pour gérer la surdispersion :
  - Utiliser un modèle alternatif :
    - \* Modèle quasi-Poisson : ajuste les erreurs standards en fonction de la surdispersion observée
    - \* Modèle binomial négatif : introduit un paramètre de dispersion supplémentaire pour modéliser la variance excédentaire
  - Ajuster les erreurs standards avec des estimateurs robustes (sandwich estimators)

#### Estimateur robuste de la variance (Sandwich estimator)

- Principe : ajuster les erreurs standards des coefficients de régression pour tenir compte de la surdispersion ou de la corrélation entre les observations
- Calcul : utilise la matrice de variance-covariance des résidus pour ajuster les erreurs standards.
  - La matrice variance-covariance est multipliée par une matrice de correction basée sur les résidus du modèle.
  - Cela permet d'obtenir des erreurs standards plus robustes, qui reflètent mieux la variabilité réelle des données.
- Avantages :
  - Permet d'obtenir des intervalles de confiance et des tests de significativité plus fiables en présence de surdispersion ou de corrélation
  - Facile à implémenter dans la plupart des logiciels statistiques

#### Bootstrap

- Principe : méthode de rééchantillonnage qui permet d'estimer la distribution des estimateurs (comme les coefficients de régression) en générant de nombreux échantillons bootstrap à partir des données originales
- Calcul :
  - Générer un grand nombre d'échantillons bootstrap en tirant au hasard avec remise des observations des données originales
  - Pour chaque échantillon bootstrap, ajuster le modèle de Poisson et calculer les coefficients de régression
  - Utiliser la distribution des coefficients obtenus à partir des échantillons bootstrap pour estimer les erreurs standards, les intervalles de confiance et les p-values
- Avantages :
  - Permet d'obtenir des estimations robustes des erreurs standards et des intervalles de confiance, même en présence de surdispersion ou de structures complexes dans les données
  - Ne nécessite pas d'hypothèses strictes sur la distribution des données
- Inconvénients : peut être computationnellement intensif, surtout pour de grands ensembles de données ou des modèles complexes

#### Modèle quasi-Poisson

- Principe : extension du modèle de Poisson qui permet de modéliser la surdispersion en introduisant un paramètre de dispersion supplémentaire
- Calcul :
  - La moyenne de la variable dépendante est toujours modélisée comme dans le modèle de Poisson
  - La variance est modélisée comme une fonction de la moyenne, mais avec un paramètre de dispersion ( $\phi$ ) qui permet à la variance d'être plus grande que la moyenne :  $\text{Var}(Y) = \phi\lambda$
  - Le paramètre de dispersion est estimé à partir des données, et les erreurs standards des coefficients de régression sont ajustées en conséquence

#### 3.3.3.5.2 Excès de 0

- L'excès de zéros se produit lorsque le nombre de zéros observés dans les données de comptage est supérieur à ce qui serait attendu selon la distribution de Poisson
- Conséquences : mauvais ajustement du modèle, sous-estimation des erreurs standards, tests de significativité biaisés
- Solutions pour gérer l'excès de zéros :
  - Modèles à zéros-inflation (zero-inflated models) :
    - \* Pour les zéros : modèle logistique
    - \* Pour les comptes  $> 0$  : modèle de Poisson ou binomial négatif
  - Modèles hurdle : modélisent séparément le processus de génération des zéros et le processus de génération des comptages positifs

### 3.3.4 Modèle de survie

- Modèles de survie paramétrique : Weibull, exponentiel, log-logistique = Pas au programme\*
- Modèles de survie semi-paramétriques : Modèle de Cox

#### 3.3.4.1 Données de survie / censure

- Données de survie : temps jusqu'à la survenue d'un événement d'intérêt (ex : décès, rechute)
- Soit les patients ont présenté l'événement (décès, rechute) pendant le suivi : on connaît le temps exact de suivi avant l'événement
- Sinon : censure : situation où l'on ne connaît pas le temps exact de l'événement pour certains individus
  - Censure à droite : événement non survenu avant la fin du suivi ou perte de suivi
    - \* Censure administrative : fin de l'étude (par ex survie à 5 ans après traitement du cancer ; les patients vivants à 5 ans sont censurés donc considérés comme ayant survécu au moins 5 ans)
    - \* Perdus de vue : patients qui quittent l'étude avant la fin du suivi (et événement non survenu)
  - Censure à gauche : événement survenu avant le début du suivi (rare) : par exemple si on étudie le temps jusqu'à la guérison d'une maladie, et qu'un patient est déjà guéri au début de l'étude
  - Censure intervalle : événement survenu entre deux points de temps connus

#### 3.3.4.2 Données nécessaires

- Temps de suivi (temps jusqu'à l'événement ou censure)
- Indicateur d'événement (1 si l'événement est survenu, 0 si censuré)

#### 3.3.4.3 Loi de probabilité de T = délai jusqu'à l'événement

- Densité de probabilité  $f(t)$  : probabilité que l'événement survienne exactement au temps t
- Fonction de survie  $S(t)$  : probabilité de survivre au-delà du temps t =  $P(T > t)$
- Fonction de risque instantané (hazard function)  $h(t)$  : taux instantané de survenue de l'événement au temps t, conditionnellement à la survie jusqu'à ce temps =  $h(t) = \frac{f(t)}{S(t)}$ 
  - L'individu jusqu'au temps t.
  - Et on regarde la probabilité que l'événement survienne dans un intervalle de temps infinitésimal après t (sachant qu'il a survécu jusqu'à t).
- Fonction de risque cumulé : correspond au risque total accumulé jusqu'au temps t

- Fonction de répartition : probabilité que l'événement survienne avant ou au temps  $t$ .

#### 3.3.4.4 Principe

- Modèle de Cox = modèle de risques proportionnels de Cox
- Objectif : modéliser le temps jusqu'à la survenue d'un événement (ex : décès, rechute) en fonction de variables explicatives (quantitatives ou catégorielles)
- Caractéristiques principales :
  - Semi-paramétrique : ne fait pas d'hypothèses sur la forme de la fonction de risque de base (non paramétrique), mais modélise l'effet des covariables de manière paramétrique
  - Fonction de risque instantané (hazard function) : taux instantané de survenue de l'événement à un temps donné, conditionnellement à la survie jusqu'à ce temps
  - 2 hypothèses :
    - \* Proportionnalité des risques : rapport des risques reste constant dans le temps : à tout moment du suivi, le risque relatif entre deux individus est le même
    - \* Log-linéarité des covariables continues : l'effet des covariables continues sur le log-risque est linéaire : chaque année supplémentaire d'âge a le même effet proportionnel sur le risque

#### 3.3.4.5 Estimation d'une courbe de survie : méthode non paramétrique de Kaplan-Meier

- Objectif : estimer la fonction de survie  $S(t)$  à partir de données censurées
- Principe : calcule la probabilité de survie à chaque temps où un événement survient, en tenant compte des individus censurés = probabilités conditionnelles
  - Par exemple Probabilité de survivre à 2 ans = probabilité de survivre à 1 an x probabilité de survivre entre 1 et 2 ans

##### 3.3.4.5.1 Comparaison de courbes de survie : test du log-rank

- Objectif : comparer les courbes de survie entre deux ou plusieurs groupes (ex : traitement A vs traitement B)
- Principe : teste l'hypothèse nulle selon laquelle il n'y a pas de différence de survie entre les groupes
  - Compare le nombre d'événements observés dans chaque groupe au nombre d'événements attendus sous l'hypothèse nulle à chaque temps où un événement survient
  - Agrège ces différences sur tous les temps pour obtenir une **statistique de test globale qui suit une distribution du Chi-carré** sous l'hypothèse nulle

### 3.3.4.6 Modèle de Cox : méthode semi-paramétrique

#### 3.3.4.6.1 Principe

- Modélisation de l'effet de variables explicatives sur le risque instantané de survenue de l'événement, sans faire d'hypothèses sur la forme de la fonction de risque de base
- Décris et test la dépendance entre
  - La fonction de risque instantané  $h(t)$
  - Un ensemble de covariables explicatives  $X_1, X_2, \dots, X_p$
- 2 hypothèses :
  - Proportionnalité des risques : le rapport des risques entre deux individus reste constant dans le temps
  - Log-linéarité des covariables continues : l'effet des covariables continues sur le log-risque est linéaire

#### 3.3.4.6.2 Interprétation des coefficients

- Chaque coefficient ( $\beta_i$ ) représente l'effet d'une unité de changement dans la variable indépendante  $X_i$  sur le risque instantané de survenue de l'événement, en maintenant toutes les autres variables indépendantes constantes.
- Obtient des **hazard ratios (HR)** en exponentiant les coefficients :  $HR = \exp^{\beta_i}$ 
  - Si  $HR > 1$  : augmentation du risque avec l'augmentation de  $X_i$
  - Si  $HR < 1$  : diminution du risque avec l'augmentation de  $X_i$
  - Si  $HR = 1$  : pas d'effet de  $X_i$  sur le risque
- Selon le type de variable explicative :
  - Variable binaire (0/1) : HR compare le risque entre les deux groupes (ex : traitement vs contrôle)
  - Variable continue : HR représente le changement proportionnel du risque pour une augmentation d'une unité de la variable
  - Variable catégorielle avec plus de 2 niveaux : chaque niveau est comparé à une catégorie de référence, et HR indique le risque relatif par rapport à cette catégorie

### 3.3.5 Modèle linéaire généralisé mixte (GLMM)

- Extension des modèles linéaires généralisés (GLM) qui intègre des effets aléatoires pour modéliser la dépendance entre les observations
- Utilisé lorsque les données présentent une structure hiérarchique ou de regroupement (ex : mesures répétées sur les mêmes individus, données groupées par centres cliniques)

## 4 Bootstrap

### 4.1 Principe

- Dans un échantillon de taille  $n$ , tirer au hasard avec remise des échantillons de taille  $n$ , parmi les  $n$  observations initiales.
- Estimer la statistique d'intérêt (moyenne, médiane, écart-type, coefficient de corrélation, etc.) pour chaque échantillon bootstrap.
- Répéter cette opération un grand nombre de fois ( $k = 1000$  ou  $10\,000$  itérations) pour obtenir une distribution empirique de la statistique d'intérêt.
- Utiliser cette distribution pour estimer l'incertitude associée à la statistique d'intérêt, par exemple en calculant des intervalles de confiance ou des erreurs standard.
  - On classe les  $k$  estimations obtenues du plus petit au plus grand
  - On retire les 2,5% des valeurs les plus basses et les 2,5% des valeurs les plus hautes pour obtenir un intervalle de confiance à 95%
- Revient à dire *"si je refaisais l'étude plusieurs fois, dans 95% des cas, le résultat serait compris dans cet intervalle"*

Distribution simulée des estimations bootstrap

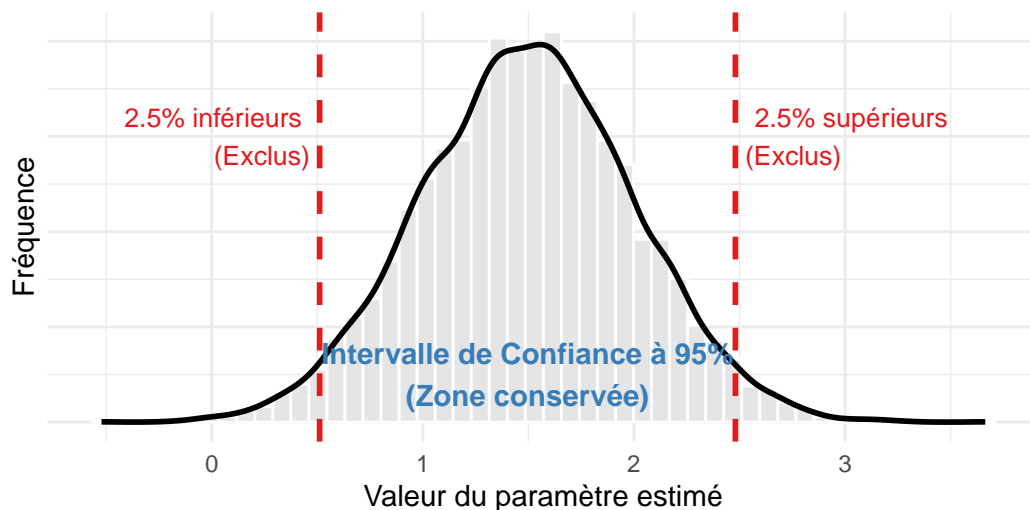


Figure 1: Illustration du principe du Bootstrap (Méthode des percentiles)

## 4.2 Conditions d'application

- Données indépendantes (mais c'est possible sur des données en cluster en adaptant la méthode)
- Nombre suffisant d'observations dans l'échantillon initial (idéalement  $> 30$ )
- Fluctuations CONTINUES et non discrète de la statistique d'intérêt (éviter les statistiques basées sur des comptages très faibles ou sur une médiane) → éviter les distributions "en peigne".

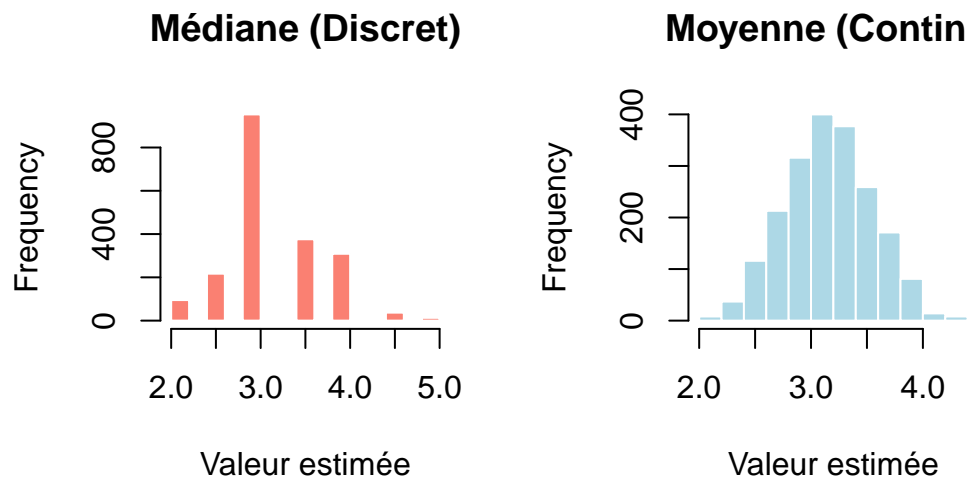


Figure 2: Bootstrap sur médiane (données discrètes) vs Bootstrap sur moyenne (continues)

## 4.3 Avantages

- Ne nécessite pas d'hypothèses strictes sur la distribution des données (non paramétrique)
- Peut être appliqué à une large gamme de statistiques d'intérêt
- Stabilisation asymptotique des estimateurs avec un grand nombre de rééchantillonnages, c'est à dire que les résultats deviennent plus précis à mesure que le nombre d'itérations augmente

## 4.4 Inconvénients

- Peut être computationnellement intensif, surtout pour de grands ensembles de données ou des modèles complexes
- Résultats peuvent être sensibles aux observations extrêmes ou influentes dans l'échantillon initial



## 4.5 Applications courantes

- Estimation des erreurs standards et des intervalles de confiance pour des statistiques complexes (médiane, quantiles, coefficients de régression non linéaires)
- Validation de modèles statistiques (évaluation de la stabilité des coefficients de régression)
- Comparaison de groupes ou de traitements lorsque les hypothèses des tests paramétriques ne sont pas satisfaites

## 5 Effet centre

- Données regroupées par centres (hôpitaux, cliniques, régions, etc.)
- Donc par définition non-indépendantes (patients d'un même centre plus similaires entre eux qu'avec ceux d'autres centres)
- Ignorer la corrélation : risque accru de faux positifs (erreurs standards sous-estimées, p-values trop optimistes)
- Solutions :
  - Modèles de régressions avec erreurs robustes : bootstrap en grappe, estimateurs sandwich
  - Modèles linéaires mixtes (LMM) ou modèles linéaires généralisés mixtes (GLMM) : inclure un effet aléatoire pour le centre
  - Modèles marginaux (GEE) : modéliser la corrélation entre les observations au sein des centres

### 5.1 Modèles avec erreurs robustes

- Sans prise en compte de la structure en grappes (centres) dans le modèle :
  - Biais de confusion par effet de groupe
    - \* Exemple : si un centre a de meilleurs résultats en raison de meilleures pratiques cliniques, et que ce centre a aussi une proportion plus élevée de patients recevant un certain traitement, on pourrait à tort attribuer les meilleurs résultats au traitement plutôt qu'aux pratiques du centre.
    - \* Donc mélange de l'effet du traitement et de l'effet centre.
  - Non-indépendance des observations et des résidus
    - \* Donc sous-estimation des erreurs standards des coefficients de régression
- Solutions : bootstrap en grappe, estimateurs sandwich

### 5.1.1 Bootstrap en grappe = cluster bootstrap

- Tirer des échantillons bootstrap au niveau des grappes (centres) plutôt qu'au niveau des individus
- Pour chaque échantillon bootstrap, ajuster le modèle de régression et calculer les coefficients
- Utiliser la distribution des coefficients obtenus à partir des échantillons bootstrap pour estimer les erreurs standards, les intervalles de confiance et les p-values
- L'intervalle sera presque toujours plus large qu'avec un bootstrap classique (car on prend en compte la variabilité entre les centres)

### 5.1.2 Estimateur robuste de la variance (Sandwich estimator)

- L'estimateur robuste utilise les résidus "réels" du modèle en plus des résidus "théoriques" pour ajuster les erreurs standards
- Si tous les résidus vont dans le même sens, la corrélation est détectée et est prise en compte dans le calcul des erreurs standards.
- La matrice de variance-covariance est ajustée pour refléter la corrélation entre les observations au sein des grappes (centres)
- Mécanisme :  $V_{robuste} = V_{classique} \times Correction \times V_{classique}$ , où *Correction* est une matrice de correction basée sur les résidus du modèle
- Donc les estimations des coefficients restent les mêmes, mais les erreurs standards sont ajustées pour tenir compte de la corrélation intra-groupe !!

## 5.2 Modèles linéaires mixtes (LMM) et modèles linéaires généralisés mixtes (GLMM)

- Inclure un effet aléatoire pour le centre dans le modèle de régression
- Permet de modéliser la variabilité entre les centres et de capturer la corrélation entre les observations au sein d'un même centre
- Structure du modèle :
  - Effets fixes : coefficients de régression pour les variables explicatives
  - Effets aléatoires : variabilité spécifique à chaque centre
- Estimation des paramètres par maximum de vraisemblance ou maximum de vraisemblance restreint (REML)
  - ML : convient pour comparer des modèles avec des effets fixes différents, surtout pour avoir des estimations cohérentes des effets fixes

- REML : convient pour comparer des modèles avec des structures d'effets aléatoires différentes, surtout pour avoir des estimations non biaisées de la variance des effets aléatoires
- GLMM : extension des LMM pour les variables dépendantes non normales (binaire, comptage, etc.)

### 5.3 Modèle marginal = GEE (Generalized Estimating Equations)

- Principe : modéliser la moyenne marginale de la variable dépendante en tenant compte de la corrélation entre les observations au sein des centres
  - D'abord estimation d'à quel point les observations au sein des centres sont corrélées (matrice de corrélation)
  - Ensuite, modélisation de la moyenne marginale via un modèle de régression en utilisant cette matrice de corrélation
- Si peu de structure dans les données (faible corrélation intra-centre), GEE se rapproche d'un modèle classique sans prise en compte de la corrélation.

## 6 Données manquantes

### 6.1 Types de données manquantes

- MCAR : Missing Completely At Random (Manquant complètement au hasard)
  - La probabilité qu'une donnée soit manquante est indépendante des valeurs observées et non observées
  - Exemple : un questionnaire perdu par la poste = **complètement aléatoire**
- MAR : Missing At Random (Manquant au hasard)
  - La probabilité qu'une donnée soit manquante dépend des valeurs observées, mais pas des valeurs non observées
  - Une fois qu'on contrôle pour les variables observées, les données manquantes sont aléatoires
  - Exemple :
    - \* les patients plus âgés sont moins susceptibles de répondre à une question sur leur activité physique, mais parmi les patients du même âge, la probabilité de réponse ne dépend pas de leur niveau d'activité physique = **conditionnellement aléatoire**
    - \* Donc une fois qu'on contrôle pour l'âge, les données manquantes sont aléatoires !
- MNAR : Missing Not At Random (Manquant non au hasard)
  - La probabilité qu'une donnée soit manquante dépend des valeurs non observées elles-mêmes
  - Même après avoir contrôlé pour les variables observées, les données manquantes ne sont pas aléatoires
  - Exemple :
    - \* les patients avec une dépression sévère sont moins susceptibles de répondre à un questionnaire sur leur humeur = **non aléatoire**
    - \* Donc même après avoir contrôlé pour d'autres variables, la probabilité de réponse dépend du niveau de dépression non observé

### 6.2 Faire la différence entre MCAR, MAR et MNAR

- Pas de tests statistiques formels pour distinguer MCAR, MAR et MNAR
- Donc se baser sur les connaissances du domaine et la nature des données

## 6.3 Imputation des données manquantes

### 6.3.1 Imputation simple

- Remplir les valeurs manquantes avec une seule valeur estimée
- Par exemple : moyenne, médiane, mode, ou valeur prédite par un modèle de régression

### 6.3.2 Imputation multiple

#### 6.3.2.1 Principe

1. Imputation des  $n$  valeurs manquantes en prenant une autre valeur de la même colonne.
2. Obtention d'un jeu de données **intermédiaire** permettant de réaliser une régression complète
3. **régressions** sur chaque jeu de données intermédiaire permettant d'obtenir des valeurs estimées pour chacune des  $n$  valeurs manquantes (il faut donc faire  $n$  régressions). Obtention d'un premier jeu de données **imputé** mais pas encore **convergent**
4. Répéter les étapes 1 à 3 jusqu'à obtenir une **convergence** des valeurs imputées (plus on impute, plus les jeu de données se ressemblent) et obtention **d'un premier jeu de données imputé convergent**
5. Répéter les étapes 1 à 4  $m$  fois pour obtenir  $m$  jeux de données imputés convergents. En général,  $m = 5$  ou  $10$ .

#### 6.3.2.2 Analyse des données imputées

- Analyser chaque jeu de données imputé séparément (par exemple, ajuster un modèle de régression sur chaque jeu de données)
- On obtient ainsi  $m$  ensembles de résultats (coefficients, erreurs standards, etc.)
- Combiner les résultats des  $m$  analyses en utilisant les règles de Rubin pour obtenir des estimations globales et des intervalles de confiance qui tiennent compte de l'incertitude liée à l'imputation

#### 6.3.2.3 Règles de Rubin

- Moyenne des estimations : calculer la moyenne des coefficients estimés à partir des  $m$  analyses
- Variance totale : combiner la variance intra-imputation (moyenne des variances des  $m$  analyses) et la variance inter-imputation (variance des coefficients estimés entre les  $m$  analyses) pour obtenir une estimation globale de la variance
- Intervalles de confiance et tests de significativité : utiliser la moyenne des estimations et la variance totale pour construire des intervalles de confiance et effectuer des tests de significativité.

## 7 Mesures répétées / séries chronologiques

### 7.1 Problème posé

- Données collectées à plusieurs moments dans le temps pour les mêmes individus ou unités d'analyse
- Problème : observations non indépendantes (corrélées dans le temps)
- Donc si modèle classique : risque de faux positifs (erreurs standards sous-estimées, p-values trop optimistes) car non-indépendance des résidus.
- Objectif : modéliser une variable à expliquer qui est
  - un processus stationnaire
  - évoluant dans le temps
  - donc pour lequel la corrélation de la mesure entre un temps  $t$  et un temps  $t+k$  dépend de la distance  $k$  entre les deux temps et pas du temps absolu  $t$ .

### 7.2 Effet sujet

- Observations répétées donc non-indépendantes au sein d'un même individu
- "*Effet sujet*" = variabilité entre les individus, différent de l'effet centre !
  - Pour un effet centre, les sujets sont interchangeableables au sein d'un centre
  - Pour un effet sujet, on ne peut pas changer les variables entre un temps et un autre (ex : poids d'un individu à différents moments)
- La corrélation entre les observations dépend de l'écart temporel
- Plusieurs approches sont possibles pour modéliser cette corrélation
  - Modèles linéaires mixtes (LMM) ou modèles linéaires généralisés mixtes (GLMM) : inclure un effet aléatoire pour chaque individu
  - Modèles marginaux (GEE) : modéliser la corrélation entre les observations au sein des individus
  - **Modèles de séries chronologiques : ARIMA, modèles à espace d'état, etc.**

## 7.3 Modèles non spécifiques au séries chronologiques

### 7.3.1 Modèles linéaires mixtes (LMM) et modèles linéaires généralisés mixtes (GLMM)

- Inclure un effet aléatoire pour chaque individu dans le modèle de régression
- Permet de modéliser la variabilité entre les individus et de capturer la corrélation entre les observations répétées pour un même individu
- Structure du modèle :
  - Effets fixes : coefficients de régression pour les variables explicatives
  - Effets aléatoires : variabilité spécifique à chaque individu

### 7.3.2 Modèles marginaux (GEE)

- Principe : modéliser la moyenne marginale de la variable dépendante en tenant compte de la corrélation entre les observations répétées pour chaque individu
  - D'abord estimation de la corrélation entre les observations répétées (matrice de corrélation)
  - Ensuite, modélisation de la moyenne marginale via un modèle de régression en utilisant cette matrice de corrélation

## 7.4 Modèles de séries chronologiques = ARIMA (AutoRegressive Integrated Moving Average)

- Utilisés lorsque les données sont collectées à intervalles réguliers dans le temps
- Capturent les dépendances temporelles entre les observations
- Types de modèles :
  - Modèle AR : variable expliquée par ses propres valeurs passées
  - Modèle MA : variable expliquée par une moyenne mobile des erreurs passées



### 7.4.1 Modèle auto-régressif (AR)

#### 7.4.1.1 Définition et concept

- Valeur actuelle  $Y_i$  est prédite linéairement par la valeur précédente  $Y_{i-1}$  plus un terme de bruit aléatoire
- Le modèle possède une “mémoire” : les erreurs passées influencent les valeurs futures
  - Comme la valeur  $Y_i$  dépend de la valeur  $Y_{i-1}$  + du bruit  $\epsilon_i$
  - Et que la valeur  $Y_{i-1}$  dépend de la valeur  $Y_{i-2}$  + du bruit  $\epsilon_{i-1}$
  - Donc une erreur  $\epsilon_{i-1}$  influence  $Y_{i-1}$ , qui influence  $Y_i$ , et ainsi de suite
- La variance totale du processus est un équilibre entre la variabilité du bruit injecté à chaque instant et la capacité du système à “se souvenir” de ses erreurs passées
- Un “choc” ou une erreur  $\epsilon_i$  survenant à un instant donné se propage dans tout le futur de la série
- La valeur totale du modèle dépend donc de la variabilité du bruit et de la mémoire du système (coefficient  $b$ )
- La valeur de départ importe peu, la série est centrée avant modélisation.

#### 7.4.1.2 Variance totale du processus

- La variance totale de la série dépend globalement de deux facteurs :
  - La variance du bruit aléatoire  $\sigma^2$  : plus le bruit est important, plus la variance totale augmente
  - Le coefficient de mémoire  $b$  : plus  $|b|$  est proche de 1, plus les erreurs passées influencent les valeurs futures, augmentant ainsi la variance totale

#### 7.4.1.3 Processus stationnaire

- Pour que le modèle soit stable, il doit être stationnaire, c’est à dire que sa variabilité doit rester stable dans le temps
- Le coefficient de mémoire  $b$  doit être tel que  $|b| < 1$ , la variance est donc stationnaire.
- Si  $|b| \geq 1$ , ça signifie que les erreurs se cumulent sans limite (marche aléatoire).

#### 7.4.1.4 Structure de la corrélation

- Dans un modèle AR :
  - La corrélation entre deux mesures décroît de façon exponentielle avec l'écart de temps (le lag)
  - Mathématiquement, la corrélation entre  $Y_i$  et  $Y_{i-k}$  est égale à  $b^k$
- Plus les mesures sont éloignées dans le temps, plus le lien linéaire s'affaiblit, ce qui correspond à la réalité clinique des mesures répétées sur un sujet (plus deux mesures sont éloignées dans le temps, moins elles sont corrélées)

#### 7.4.2 Modèle de moyenne mobile (MA)

##### 7.4.2.1 Définition et concept

- Valeur actuelle  $Y_i$  est exprimée comme une combinaison linéaire des erreurs passées
- Dans ce cas, erreur = bruit = part imprévisible de la mesure, celle qui n'est pas expliquée par la structure même de la série
- Donc valeur actuelle = somme du bruit actuel  $\epsilon_i$  + du bruit immédiatement précédent  $\epsilon_{i-1}$  (pour un modèle MA(1))

##### 7.4.2.2 Mémoire "courte"

- La corrélation entre deux mesures successives ( $Y_j$  et  $Y_{j-1}$ ) existe uniquement parce qu'elles partagent le même terme d'erreur  $\epsilon_{j-1}$
- À l'inverse du modèle AR où la corrélation s'estompe lentement, elle devient strictement nulle dès que l'écart (lag) dépasse l'ordre du modèle
  - Pour un MA(1), il n'y a plus aucun terme d'erreur commun entre  $Y_j$  et  $Y_{j-2}$ , rendant leur corrélation égale à zéro
  - Donc la mémoire est très courte : un choc aléatoire influence la mesure du jour et potentiellement celle du lendemain, mais sans effet durable à long terme
- Permet de modéliser des phénomènes où les erreurs sont temporaires et n'ont pas d'impact prolongé
- La corrélation est nulle au delà du lag défini par l'ordre du modèle MA

### 7.4.3 Modèles complexes : ARMA et ARIMA

- Combinaison des modèles AR et MA pour capturer à la fois les dépendances à long terme (AR) et les fluctuations à court terme (MA)
- ARIMA (AutoRegressive Integrated Moving Average) : extension des modèles ARMA qui inclut une étape de différenciation pour rendre la série temporelle stationnaire si nécessaire. I = "Integrated" = dérive au cours du temps.
- SARIMA : extension des modèles ARIMA pour capturer les effets saisonniers dans les données temporelles

### 7.4.4 Identification des paramètres du modèle

- Utilisation d'un **autocorrélogramme** et d'un **autocorrélogramme partiel** pour identifier les ordres AR et MA
- Autocorrélogramme (ACF) : montre la corrélation entre les observations à différents lags
  - Permet d'identifier la partie MA du modèle
  - MA : si décroissance rapide à un lag spécifique
- Autocorrélogramme partiel (PACF) : montre la corrélation entre les observations à différents lags, **en contrôlant pour les lags intermédiaires**
  - Permet d'identifier la partie AR du modèle
  - AR : si décroissance progressive sur plusieurs lags

## 8 Comparaisons multiples

### 8.1 Pourquoi ajuster ?

- Problème : lorsque plusieurs tests statistiques sont effectués simultanément, le risque global d'erreur de type I (faux positifs) augmente
- Fisher : calcul des *p-values* pour chaque comparaison
  - Fait ainsi de **l'inférence inductive** : utilise chacune des *p-values* pour en déduire de nouvelles hypothèses sur la population
  - Observations de départ sont vraies, mais les conclusions sont probables
- Neyman-Pearson ; calcule une seule *p-value* pour l'ensemble des comparaisons
  - Hypothèses nulle  $H_0$  et alternative  $H_1$  sont fixées avant les tests
  - Risque d'erreur de type I ( $\alpha$ ) et de type II ( $\beta$ ) sont fixés à l'avance
  - Si on augmente le nombre d'hypothèses, on augmente aussi le risque d'erreur de type I !

### 8.2 Quand ajuster ?

- Dans les situations Neyman-Pearson, c-à-d les essais cliniques.

### 8.3 Méthodes d'ajustement

#### 8.3.1 Répartition du risque alpha

##### 8.3.1.1 Méthode de Bonferroni = la plus classique

- Principe : diviser le risque alpha par le nombre de comparaisons effectuées
- Si 2 tests,  $\alpha = 0.05/2 = 0.025$  pour chaque test

##### 8.3.1.2 Méthode de Holm

- Principe : ajustement séquentiel
  - Trier les *p-values* par ordre croissant
  - Comparer chaque *p-value* à un seuil ajusté qui diminue avec le rang de la *p-value*
    - \* Pour la *p-value* la plus petite :  $\alpha/n$
    - \* Pour la deuxième *p-value* :  $\alpha/(n-1)$
    - \* Etc.

### 8.3.2 Méthode par hiérarchie

- Principe : définir une hiérarchie des tests avant l'analyse
  - Tester d'abord les hypothèses principales
  - Si elles sont significatives, tester les hypothèses secondaires
  - Si une hypothèse principale n'est pas significative, ne pas tester les hypothèses secondaires associées

## 9 Méthodes non supervisées

- Objectif des méthodes non supervisées : mettre en évidence des groupes homogènes de **sujets** ou de **variables** dans un ensemble de données, sans utiliser d'étiquettes ou de classes prédéfinies
- 2 options :
  - Réduction du nombre de dimensions pour les rendre compatibles avec nos yeux
  - Demander à l'ordinateur de se substituer à nous : nuées dynamiques, classification hiérarchiques...

### 9.1 Groupes homogènes de sujets : clustering

#### 9.1.1 Analyse en composantes principales (ACP)

##### 9.1.1.1 Principe

- But : réduire le nombre de dimensions tout en conservant le maximum d'information
- 1ère composante principale :
  - droite qui **explique le maximum de variance** dans les données = **qui explique au mieux la variabilité des données**.
  - = combinaison linéaire des variables initiales qui maximise la variance projetée
- 2nde composante principale :
  - droite orthogonale à la 1ère qui explique le maximum de variance restante
  - Méthode :
    - \* d'abord projeter les points sur le plan de la 1ère composante principale
    - \* Puis répéter l'opération pour trouver la 2nde composante principale
- Composantes suivantes :
  - Droites orthogonales aux précédentes qui expliquent le maximum de variance restante
  - Répéter jusqu'à obtenir autant de composantes que de variables initiales

### 9.1.1.2 Interprétation

- Des composantes principales :
  - Chaque composante principale est une combinaison linéaire des variables initiales
  - Les coefficients de chaque variable dans la combinaison linéaire indiquent l'**importance de cette variable dans la composante principale**
  - On dit qu'une composante principale explique un pourcentage de la variance totale des données
  - Donc si une variable a un coefficient élevé dans une composante principale qui explique une grande partie de la variance, cette variable est importante pour comprendre la structure des données
- Du "plan principal"
  - Plan principal = projection des données sur les 2 premières composantes principales
  - Permet de visualiser la structure des données en 2D

### 9.1.1.3 Pythagore et la géométrie de l'ACP :

- La méthode des moindres carrés :
  - Comme l'ACP cherche les meilleures combinaisons linéaires pour estimer les coefficients, elle cherche à minimiser les variances résiduelles.
  - Ainsi, les distances entre les points originaux et leurs projections sur chaque composante principale sont minimisées. Cette minimisation garantit que la composante principale capture le maximum de variance possible.
- Donc pour un point de données, on peut former un triangle rectangle avec :
  - Le centre de gravité des données (moyenne générale)
  - Le point original dans l'espace à plusieurs dimensions
  - La projection du point sur la composante principale
- Ces 3 points forment un triangle rectangle où :
  - Hypoténuse = distance du centre au point original (= distance la plus longue = variance totale du point)
  - Premier côté = distance du centre à la projection sur PC1 (= distance intermédiaire = variance expliquée par PC1)
  - Deuxième côté = distance perpendiculaire entre le point et PC1 (= distance la plus courte = variance non expliquée par PC1).
    - \* L'ACP2 permet de capturer cette variance non expliquée par PC1.

- ✱ Elle utilise le même principe pour minimiser les distances perpendiculaires entre les points originaux et leurs projections sur PC2.
- Donc si l'ACP1 maximise le premier côté et l'ACP2 maximise le deuxième côté, l'hypoténuse est minimale  $\square$  minimisation des variances résiduelles.
- Donc dans le plan principal, chaque point peut être vu comme la somme de :
  - La projection sur PC1 (variance expliquée par PC1)
  - La projection sur PC2 (variance expliquée par PC2)
  - La distance perpendiculaire au plan, minimale (variance non expliquée par PC1 et PC2)

#### 9.1.1.4 Relation composantes principales / valeurs propres

- Chacune des composantes principales = un vecteur propre de la matrice de covariance des données.
- La longueur de la composante principale est proportionnelle à la variance expliquée par cette composante et correspond à **la valeur propre associée à ce vecteur propre**.
- En résumé :
  - Vecteur propre = direction de la composante principale
  - Valeur propre = longueur de la composante principale = variance expliquée par la composante principale
- Donc plus la valeur propre est grande, plus la composante principale explique une grande partie de la variance des données.

#### 9.1.1.5 Corrélation entre variables originales et composantes principales (Loadings)

- **Définition** : la "corrélation" en ACP désigne le coefficient de corrélation (au sens statistique) entre chaque variable originale et chaque composante principale
- Ces coefficients s'appellent **loadings** ou **contributions** en anglais
- **Calcul** : pour chaque variable originale et chaque composante principale, on calcule leur coefficient de corrélation linéaire de Pearson
- **Interprétation** :
  - Une corrélation proche de **+1** : la variable et la composante principale varient ensemble dans la même direction
  - Une corrélation proche de **-1** : la variable et la composante principale varient en sens inverse
  - Une corrélation proche de **0** : la variable est indépendante de la composante principale (peu importante dans cette composante)



- **Importance pratique** : permet d'identifier **quelles variables contribuent le plus** à chaque composante principale
  - Exemple : si la variable "âge" a une corrélation de 0.85 avec PC1, et la variable "poids" a une corrélation de 0.15 avec PC1, alors l'âge est beaucoup plus important que le poids pour comprendre ce que PC1 représente
- **Représentation graphique** : ces corrélations sont souvent représentées dans un **cercle de corrélation** (ou "cercle des variables")
  - Chaque variable est placée comme un vecteur partant du centre
  - La position du vecteur indique sa corrélation avec les composantes principales
  - Les variables proches les unes des autres sont corrélées positivement
  - Les variables opposées (antipolaires) sont corrélées négativement

#### 9.1.1.6 Représentation sphérique

- Pour visualiser l'importance des variables dans les composantes principales, on peut utiliser une représentation sphérique
- Chaque variable est représentée par un vecteur partant du centre de la sphère
- Nécessaire donc de **standardiser les variables** avant l'ACP (moyenne = 0, écart-type = 1) par centration-réduction.
  - Permet de donner la même importance à chaque variable, indépendamment de leur échelle initiale
  - La variance totale à répartir = 1 par variable.
- Interprétation :
  - Variables à l'extérieur = vecteurs longs donc valeurs propres élevées = "Loadings" élevés = variables importantes pour la composante principale
  - Variables proches du centre = vecteurs courts donc valeurs propres faibles
- Valeur d'eigen = valeur propre = variance expliquée par la composante principale

## 10 Analyse factorielle

- Objectif : identifier des **facteurs latents** (non observés) qui expliquent les corrélations entre les variables observées
- Utilise aussi des modèles de régression pour estimer les relations entre les variables observées et les facteurs latents
- Super utile pour données subjectives (questionnaires, échelles psychométriques, etc.)
- Différences avec ACP :
  - ACP : méthode descriptive, cherche à réduire la dimensionnalité en maximisant la variance expliquée
  - Analyse factorielle : méthode inférentielle, cherche à modéliser les relations entre variables observées et facteurs latents
- Ne permet pas de conclure
- 2 types principaux :
  - Analyse factorielle exploratoire (AFE) : découvrir la structure factorielle sous-jacente sans hypothèses préalables
  - Analyse factorielle confirmatoire (AFC) : tester des hypothèses spécifiques sur la structure factorielle basée sur des connaissances théoriques préalables

### 10.1 Modèle de l'analyse factorielle

- Chaque variable observée est exprimée comme une combinaison linéaire des facteurs latents plus une erreur spécifique
- On considère des **variables latentes** qu'on **ne peut pas mesurer directement**.
- Et l'analyse factorielle repose sur l'hypothèse qu'il existe une ou plusieurs **caractéristiques communes** à plusieurs variables observées, et que cette caractéristique est la **cause de la corrélation** entre ces variables.

#### 10.1.1 Modélisation par régression linéaire

- L'analyse factorielle inclue un coefficient  $\theta$  pour chaque individu, représentant son niveau sur le facteur latent
- Chaque variable observée est modélisée comme une régression linéaire sur ce facteur latent, avec un coefficient de charge factorielle indiquant l'importance du facteur latent pour cette variable
- Plus le coefficient de charge factorielle est élevé, plus la variable mesure bien le facteur latent

### 10.1.2 Rotation varimax

- La "rotation varimax" est nécessaire pour rendre les résultats de l'analyse factorielle plus interprétables
- Elle maximise la variance des charges factorielles pour chaque facteur, rendant les variables plus clairement associées à un seul facteur
- Rotation : réorganisation des axes factoriels sans changer la structure des données

## 10.2 Principe dans l'analyse subjective

- Objectif de l'analyse factorielle : identifier des **facteurs latents** (non observés) qui expliquent les corrélations entre les variables observées
- Dans le contexte de validation d'instruments subjectifs, l'analyse factorielle vérifie l'**unidimensionnalité** des items, donc répond à la question : **que mesure l'instrument**

### 10.2.1 Validation de la structure

#### 10.2.1.1 Interprétation des *loadings* (charges factorielles)

- Chaque variable observée a une charge factorielle pour chaque facteur latent
- La charge factorielle indique l'importance du facteur latent pour expliquer la variance de la variable observée
- Plus la charge factorielle est élevée, plus la variable mesure bien le facteur latent
- Globalement, une charge factorielle supérieure à 0.4-0.5 est considérée comme significative

#### 10.2.1.2 Diagramme des valeurs propres = scree plot

- Permet de visualiser la variance expliquée par chaque facteur latent
- Globalement, on cherche à identifier un "coude" dans le diagramme, indiquant le nombre optimal de facteurs à retenir

#### 10.2.1.3 Analyse factorielle exploratoire vs confirmatoire

- AF exploratoire : découvrir la structure factorielle sous-jacente sans hypothèses préalables
- AF confirmatoire : tester des hypothèses spécifiques sur la structure factorielle basée sur des connaissances théoriques préalables

# 11 Clinimétrie

## 11.1 Définition

- Branche de la psychométrie appliquée aux sciences de la santé
- Objectif : développer et valider des instruments de mesure (questionnaires, échelles, tests) pour évaluer des concepts cliniques (douleur, qualité de vie, fonction physique, etc.)

## 11.2 Accord inter-juge

- Différent selon le type de variable (binaire, catégorielle ordinale, continue) et le nombre de juges (2 ou plus)
- Variable binaire :
  - 2 juges : Kappa de Cohen
  - $\geq 3$  juges : Kappa de Cohen avec méthode de Light
- Variable catégorielle ordinale : Kappa pondéré avec  $\pm$  méthode de Light si  $\geq 3$  juges
- Variable continue :
  - 2 juges : coefficient de corrélation intraclass (CCI)
  - $\geq 3$  juges : CCI avec méthode de Shrout et Fleiss

### 11.2.1 Accord inter-juge pour variable binaire

#### 11.2.1.1 Concordance

- Mesure la proportion d'accords entre deux juges
- Calcul : (nombre d'accords) / (nombre total d'observations)
- Problème : ne tient pas compte des accords dus au hasard

### 11.2.1.2 Kappa de Cohen

- Mesure l'accord entre deux juges en tenant compte des accords dus au hasard
- $\kappa = \frac{\text{Concordance observée} - \text{Concordance liée au hasard}}{1 - \text{Concordance liée au hasard}}$
- Pour calculer la concordance liée au hasard, on utilise les proportions marginales des juges
  - Exemple : si le juge 1 classe 90% des cas comme négatifs et 10% comme positifs, et le juge 2 fait de même
  - Les marges se visualisent bien dans un tableau :

	Juge 2 Positif	Juge 2 Négatif	Total
Juge 1 Positif	a	b	0.1
Juge 1 Négatif	c	d	0.9
Total	0.1	0.9	1

- À partir des marges on calcule la probabilité d'être dans chaque cellule lorsque les juges répondent indépendamment :
    - \* Probabilité d'être dans a (positif-positif) =  $0.1 * 0.1 = 0.01$
    - \* Probabilité d'être dans b (positif-négatif) =  $0.1 * 0.9 = 0.09$
    - \* Probabilité d'être dans c (négatif-positif) =  $0.9 * 0.1 = 0.09$
    - \* Probabilité d'être dans d (négatif-négatif) =  $0.9 * 0.9 = 0.81$
  - La concordance liée au hasard reprend ces deux probabilités :  $P(\text{accord par hasard}) = 0.01 + 0.81 = 0.82$ , d'où le dénominateur de la formule de  $\kappa$ .
  - Donc formule plus simple : Concordance liée au hasard = probabilité positif - positif + probabilité négatif - négatif
- Donc  $\kappa$  dépend de la prévalence des catégories !

### 11.2.2 Pour une variable catégorielle ordinale

- Idem !!
- Mais on utilise le  $\kappa$  pondéré = weighted kappa
- Principe :
- Calcul :

- accorder plus d'importance aux désaccords majeurs (ex : catégorie 1 vs catégorie 4) qu'aux désaccords mineurs (ex : catégorie 2 vs catégorie 3)
- Attribuer des poids aux désaccords en fonction de leur gravité
- Utiliser ces poids pour ajuster le calcul de la concordance observée et de la concordance liée au hasard

### 11.2.3 Avec 3 juges

- Utilisation de la méthode de Light
- Extension du  $\kappa$  de Cohen pour plus de deux juges
- 2 étapes :
  - $\kappa$  entre chaque paire de juges (donc pour 3 juges, 3 paires : (1,2), (1,3), (2,3))
  - Moyenne des  $\kappa$  obtenus pour chaque paire
- Minimum 30 sujets.

### 11.2.4 Intervalle de confiance pour le $\kappa$

- Comme kappa est une estimation, mais ne suit pas une distribution normale, le plus simple est d'utiliser le bootstrap
  - On obtient ainsi une distribution empirique du  $\kappa$  à partir des échantillons bootstrap
- Et comme kappa dépend de la prévalence (c'est à dire à des problèmes de **paradoxe**), on peut utiliser des méthodes de PABAK = Prevalence-Adjusted Bias-Adjusted Kappa
  - Ajuste le  $\kappa$  pour tenir compte de la prévalence des catégories et du biais des juges
  - Permet d'obtenir une mesure plus robuste de l'accord inter-juge, surtout lorsque les catégories sont déséquilibrées

## 11.2.5 Variable continue

### 11.2.5.1 Coefficient de corrélation intraclasse (CCI)

- Mesure la fiabilité entre plusieurs juges pour des variables continues
- Calcul : proportion de la variance totale attribuable à la variance entre les sujets
- $$ICC = \frac{\text{Variance inter-patients}}{\text{Variance inter patients} + \text{Variance intra-patients} + \text{Bruit}}$$
- Rapport entre la "bonne variance" (inter-patients) et la variance totale (inter + intra + bruit)
- 2 types : ICC<sub>consistency</sub> et ICC<sub>agreement</sub>
  - ICC<sub>consistency</sub> : évalue la cohérence des mesures entre les juges, en ignorant les différences systématiques entre eux : donc ne prend pas en compte la variance inter-juges.
  - ICC<sub>agreement</sub> : évalue l'accord absolu entre les juges, avec variance inter-juges.

### 11.2.5.2 Visualisation : méthode de Bland et Altman

- permet de visualiser l'accord entre deux juges pour des variables continues.
  - Pour chaque sujet, calculer la moyenne des deux mesures (axe des x)
  - Calculer la différence entre les deux mesures (axe des y)
  - Tracer un graphique avec la moyenne sur l'axe des x et la différence sur l'axe des y
  - Ajouter la ligne de la moyenne des différences (biais) et les limites d'accord (moyenne  $\pm$  1.96 \* écart-type des différences)

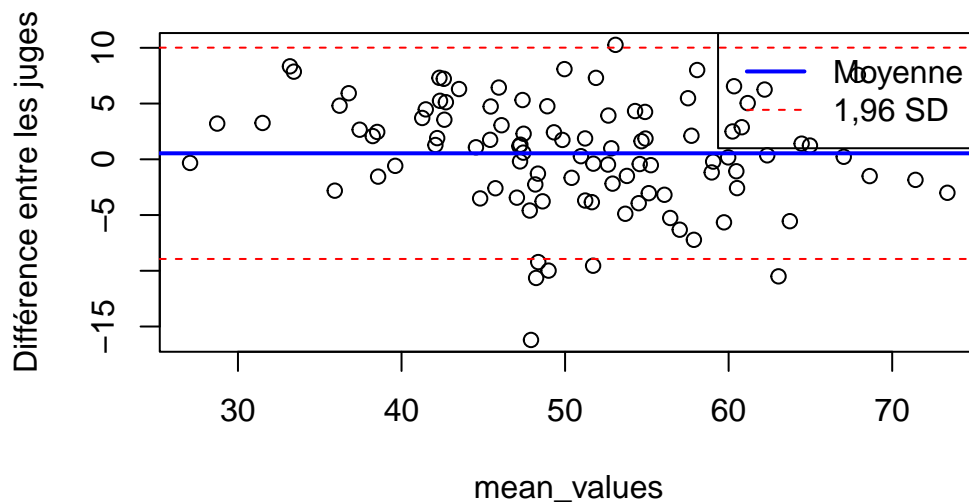


Figure 3: Exemple de graphique de Bland et Altman pour deux juges

### 11.3 Fiabilité des instruments subjectifs

- **Cohérence interne** : l'idée est de vérifier que les items d'un questionnaire mesurent bien le même construit latent.
- Accord "intra-juge" du patient avec lui-même = test-retest.
- Pas vraiment de la reproductibilité : mesure de la COHÉRENCE INTERNE des items.

#### 11.3.1 Alpha de Cronbach

##### 11.3.1.1 Principe

- Évalue la cohérence d'un ensemble d'items censé mesurer le même construit latent (une dimension)
- Mesure le degré de corrélation entre les items
- Plus les items "vont dans le même sens", plus l'alpha est élevé
- Interprétation :
  - $\alpha > 0.6$ , on considère que la cohérence interne est acceptable
  - $\alpha > 0.9$ , c'est presque trop : peut indiquer que certains items sont redondants

##### 11.3.1.2 Limite fondamentale : nécessite l'unidimensionnalité

- L'alpha de Cronbach suppose que tous les items mesurent une seule dimension sous-jacente
- Si le questionnaire est multidimensionnel (plusieurs facteurs latents), l'alpha peut être trompeur
- On ne peut pas calculer des corrélations entre les items
- Donc avant de calculer l'alpha, il faut vérifier l'unidimensionnalité via une analyse factorielle exploratoire (AFE)

#### 11.3.2 Lien entre alpha de Cronbach et CCI

- L'alpha de Cronbach peut être vu comme une forme spécifique de CCI
- Calcul de l'alpha :

$$\alpha = \frac{N}{N-1} \left( 1 - \frac{\sum \text{Var}(X_i)}{\text{Var}(T)} \right)$$

\* N = nombre d'items

\*  $\text{Var}(X_i)$  = variance de chaque item

\*  $\text{Var}(T)$  = variance du score total (somme des items)



- Calcul du CCI pour les items :

$$- \text{CCI} = \frac{\text{Var}(\text{entre sujets})}{\text{Var}(\text{entre sujets}) + \text{Var}(\text{intra sujets})}$$

- En comparant les deux formules, on voit que l'alpha de Cronbach évalue la proportion de variance totale attribuable à la variance entre sujets, similaire au CCI

### 11.3.3 Accord intra-juge (test-retest)

- Objectif : évaluer la stabilité des réponses d'un même individu à deux moments différents
- Méthode : administrer le même questionnaire à un échantillon de participants à deux moments séparés par un intervalle de temps approprié
- Analyse : calculer le coefficient de corrélation intraclasse (CCI) entre les scores obtenus aux deux moments
- Limite : l'intervalle de temps entre les deux administrations doit être suffisamment long pour éviter les effets de mémoire, mais pas trop long pour éviter les changements réels dans le construit mesuré

## 12 Mesures subjectives

### 12.0.1 Introduction

- **Représentation numérique de faits empiriques** pour rendre intelligibles des phénomènes complexes
- Analyse en 2 parties :
  - **Que mesure l'instrument ?** = validité et structure
  - **Que vaut la mesure ?** = fidélité et reproductibilité

### 12.0.2 Que mesure l'instrument ? (Validité et Structure)

#### 12.0.2.1 Construction et Consensus

- Questions provenant de la littérature, d'experts ou de focus groups
- Méthodes de consensus pour ne garder que les meilleurs items = **Delphi ou panel d'experts**

#### 12.0.2.2 Structure Dimensionnelle et Unidimensionnalité

- Vérifier l'architecture de l'instrument = **unidimensionnel ou pas**
- Méthodes : **ACP, valeurs propres (scree plot), analyse factorielle**
  - ACP : projette les variables sur un plan pour visualiser les corrélations. La distance entre les points et le centre de gravité indique l'importance de la valeur propre de la variable au sein du plan
  - Valeurs propres (*scree plot*): coude si une seule valeur propre nettement supérieure = unidimensionnel
  - Analyse factorielle : modélise les réponses comme dépendant d'une variable latente  $\theta$  et d'un terme d'erreur  $e$ . En approche exploratoire, elle détermine quels items se regroupent dans quelles dimensions via les *loadings* = charges factorielles ou saturations

### 12.0.2.3 Validité de construit

- Vérifie si l'instrument se comporte de façon logique selon une **théorie nomologique** = mesure ce qu'il est censé mesurer
- Validité de contenu : tous les items couvrent toutes les facettes du concept sans hors-sujet
- Validité convergente : l'instrument doit être fortement corrélé à d'autres outils mesurant le même concept
- Validité divergente : l'instrument doit être peu corrélé à des outils mesurant des concepts différents
- Validité concourante : corrélation avec un instrument de référence (**Gold Standard**) mesuré simultanément

## 12.0.3 Que vaut la mesure ? (Fiabilité et Reproductibilité)

### 12.0.3.1 Cohérence interne : l'Alpha de Cronbach

- Mesure le degré de corrélations entre les items d'un instrument
- N'a de sens que si l'instrument est unidimensionnel
- Interprétation : entre 0.7 et 0.9 = bonne cohérence. Au-delà de 0.9, items souvent redondants (car représente la corrélation des items avec eux-mêmes)

### 12.0.3.2 Accord inter-juges

- Dépend de la nature des données !!
- Données qualitatives :
  - 2 juges : Kappa de Cohen = corrige le pourcentage d'accord en retirant l'accord dû au seul hasard
  - $\geq 3$  juges : Kappa de Cohen avec méthode de Light
  - Catégories ordonnées : Kappa pondéré (pénalise les désaccords majeurs)
- Données quantitatives :
  - 2 juges : Coefficient de Corrélation Intraclass (CCI)
    - \* =  $\text{variance inter-patients} / \text{variance totale}$ 
      - ICC agreement : prend en compte le biais systématique entre juges dans la variance totale
      - ICC consistency : ne prend pas en compte le biais entre juges
  - $\geq 3$  juges : CCI avec méthode de Shrout et Fleiss
  - Représentation graphique : méthode de Bland et Altman

#### **12.0.3.3 Stabilité temporelle : Test-retest**

- Vérifie que le score reste stable dans le temps si l'état du patient ne change pas
- Évaluation de la reproductibilité par auto-évaluation

## 13 Méthodes qualitatives

### 13.1 Introduction

- 2 méthodes principales :
  - Théorie ancrée (Grounded Theory)
  - Phénoménologie interprétative (Interpretative Phenomenological Analysis - IPA)
- Objectif : comprendre les expériences, perceptions et significations des individus

### 13.2 Théorie ancrée (Grounded Theory)

- Interactionnisme symbolique : les individus construisent la réalité sociale à travers leurs interactions
  - Comment les individus donnent du sens à leurs expériences ?
- Comparaison constante
  - Stratégies explicites d'analyse et de codage des données
  - Courants constructivistes et objectivistes :
    - \* Constructiviste : réalité multiple, co-construite par le chercheur et les participants
    - \* Objectiviste : réalité unique, découverte par le chercheur
- Modélisation :
  - Théorie substantive : théorie spécifique à un contexte particulier
  - Théorie formelle : théorie plus générale applicable à divers contextes

### 13.3 Phénoménologie interprétative (IPA)

- Philosophie phénoménologique : étude des expériences vécues
  - Comment les individus perçoivent et interprètent leurs expériences ?
- Approche idiographique : étude approfondie de cas individuels avant de généraliser
  - Analyse détaillée des expériences individuelles
  - Identification de thèmes communs à travers les cas
- Double herméneutique : le chercheur interprète les expériences des participants

- Le chercheur cherche à comprendre comment les participants comprennent leurs propres expériences
- Interaction entre les perspectives du chercheur et des participants
- Analyse thématique : identification de thèmes récurrents dans les données
  - Codage des données pour identifier des thèmes significatifs
  - Organisation des thèmes en catégories plus larges pour comprendre les expériences des participants

### 13.4 Comparaison des méthodes

Critère	Théorie ancrée (Grounded Theory)	Phénoménologie interprétative (IPA)
Objectif principal	Construire une théorie ou une explication d'un phénomène à partir des données : la théorie émerge pendant l'analyse, sans hypothèse a priori.	Comprendre comment une personne donne du sens à une expérience vécue : l'accent est mis sur le sens subjectif.
Exemple d'objectif de recherche	Pourquoi les équipes soignantes adoptent-elles certaines stratégies de gestion du stress ? → expliquer les processus sociaux en jeu.	Comment une mère décrit-elle vivre avec un enfant asthmatique sévère ? → rendre compte de son vécu et de ce que cela signifie.
Produit final	Théorie explicative (par exemple un modèle des étapes de prise de décision des soignants).	Descriptions riches de l'expérience et thèmes interprétés (ex. le rôle, les émotions et l'identité de la mère).
Approche phil	Inductive : on part des données pour remonter à des concepts sans imposer de cadre.	Phénoménologique et herméneutique : on s'intéresse à l'expérience vécue et à son interprétation par le participant et le chercheur.
Analyse des données	Codage et comparaison constante : segmentation, regroupement en catégories puis en concepts abstraits jusqu'à la théorie.	Analyse cas par cas : description détaillée de chaque expérience, extraction de thèmes puis comparaison inter-cas.
Échantillon typique	Plus large (20 à 60+ participants) pour atteindre la saturation des concepts.	Petit (6–15 personnes) car chaque cas reçoit une analyse approfondie.
Relation théorie-données	La théorie naît des données : pas d'hypothèses ou de cadre définis au départ.	On décrit et interprète le sens que le participant attribue à son expérience plutôt que de généraliser.

Critère	Théorie ancrée (Grounded Theory)	Phénoménologie interprétative (IPA)
Objectif de généralisation	Généralisation analytique vers des cas similaires.	Pas de généralisation étendue, focalisation sur la signification individuelle.
Observation ou question clé	« Qu'est-ce qui se passe ici et pourquoi ? » □ comprendre un processus.	« Comment cette personne vit-elle cela et qu'est-ce que cela signifie pour elle ? » □ sens subjectif.
Rôle du chercheur	Analyse systématique : codage, comparaison et conceptualisation.	Double herméneutique : interprétation de ce que ressent le participant et de sa signification.

## 13.5 Collecte des données

### 13.5.1 Entretiens semi-structurés

- Guide d'entretien avec questions ouvertes
- Flexibilité pour explorer des thèmes émergents

### 13.5.2 Échantillonnage

- Échantillonnage RAISONNÉ : petit nombre de sujets pour maximiser les points de vue
- Échantillonnage homogène : participants avec caractéristiques similaires
- Échantillonnage théorique (Grounded Theory) : sélectionner des participants en fonction des concepts émergents

## 13.6 Critères de qualité

- Qualité des entretiens : écoute active, reformulation, exploration des thèmes
- Suffisance : nombre d'entretiens suffisants pour atteindre la saturation des thèmes
- Saturation : plus d'entretiens n'apporteraient pas de nouvelles informations
- Triangulation : plusieurs sources de données ou analystes pour renforcer la crédibilité
- Crédibilité, originalité, résonance, utilité...

## 14 Méthodes mixtes

### 14.1 Recherche qualitative

- Ensemble diversifié d'approches visant à comprendre l'expérience humaine et le sens des phénomènes

#### 14.1.1 Méthodes clés

##### 14.1.1.1 Diversité des approches

- Théorie ancrée (Grounded Theory) : émergence de théories à partir des données sans hypothèses préalables
- IPA (Interpretative Phenomenological Analysis) : compréhension de l'expérience subjective profonde des individus
- Phénoménologie : description des expériences vécues telles qu'elles sont, sans interprétation immédiate
- Autres analyses : analyse thématique, analyse lexicale, analyse de cas

##### 14.1.1.2 Outils de recueil et sélection des données

- Échantillonnage ciblé (Purposive Sampling) : sélection délibérée de profils pour maximiser l'hétérogénéité
- Entretien semi-structuré : outil principal, ouvert et long pour permettre l'expression libre
- Photo-élicitation : utilisation d'images pour aider à décrire le vécu subjectif

#### 14.1.2 Rigueur et protocole

##### 14.1.2.1 Protocole écrit

- Nécessité d'un protocole rigoureux pour garantir la scientificité
- Définition claire des critères d'inclusion/exclusion et du plan d'analyse

##### 14.1.2.2 Piliers méthodologiques

- Échantillonnage raisonné pour maximiser l'hétérogénéité (càd faible nombre de sujets mais diversité maximale)
- Constitution du corpus avec données recueillies in extenso (enregistrements et retranscriptions intégrales)
- Codage systématique : transformation du texte brut en micro-codes puis en thèmes/méga-catégories



#### 14.1.2.3 Critères de validation

- Triangulation : utilisation d'au moins deux codeurs indépendants pour renforcer la fiabilité
- Saturation : arrêt de l'étude lorsque les nouveaux entretiens n'apportent plus de nouveaux codes

#### 14.1.2.4 Positionnement du chercheur

- Neutralité axiologique : effort maximal pour se mettre à distance de son objet d'étude
- Réflexivité : analyse de sa propre position par rapport à l'objet d'étude pour identifier les biais

#### 14.1.3 Cadre épistémologique élargi

- Matrice 3\*3 pour classer la recherche selon l'objet (littéraire, mathématisation locale ou globale) et la méthode de relation (herméneutique (= interprétation des phénomènes humains), statistique, équations)
- Recherche qualitative pure = objet littéraire + relation herméneutique
- Médecine et psychiatrie mobilisent presque toutes les cases de la matrice

### 14.2 Clivage quantitatif / qualitatif

#### 14.2.1 Opposition historique

##### 14.2.1.1 Racines philosophiques et intellectuelles

- *Mythos* vs *Logos* : mythe (récit) vs raison (logique)
- Esprit de finesse vs esprit de géométrie (Pascal)
- Systèmes de pensée (Kahneman) : intuitif vs rationnel

##### 14.2.1.2 Conflit académique

- Sciences dures vs sciences molles
- Stéréotypes réciproques : "charlots" vs "robots"
- Réaction méthodologique : Grounded Theory pour durcir les sciences sociales, imposer rigueur scientifique

##### 14.2.1.3 Évolution du domaine médical

- Passage d'une médecine littéraire à une médecine mathématisée et digitalisée
- Pression sociale et scientifique pour adopter des méthodes quantitatives

## 14.3 Stratégie des méthodes mixtes

### 14.3.1 Stratégie exploratoire (Quali → Quanti)

- D'abord recherche qualitative pour explorer un phénomène, puis quantification
- Applications : développement de questionnaires, construction de critères de jugement
- Exemple : étude qualitative pour comprendre le vécu de patients avant de créer un critère d'efficacité pour un essai clinique

### 14.3.2 Stratégie explicative (Quanti → Quali)

- Qualitatif après quantitatif pour donner du sens aux chiffres
- Objectif : expliquer des résultats inattendus ou surprenants
- Avantage méthodologique : données quantitatives massives permettent un échantillonnage ciblé optimal pour la phase qualitative
- Exemple : étude montrant que les femmes héroïnomanes prennent moins de mesures de réduction des risques que les hommes, des entretiens qualitatifs révèlent que cela est lié à une relation asymétrique avec leur partenaire-dealer

### 14.3.3 Stratégie de triangulation (Quali + Quanti en parallèle)

- 2 méthodes menées simultanément pour validation croisée
- Objectif : utiliser 2 corpus indépendants pour une vision plus robuste
- Applications : essai randomisé sur l'efficacité d'un médicament + entretiens pour comprendre le vécu des patients
- Comparaison technologique : comparer analyse humaine (qualitative) avec Traitement Automatique du Langage (TAL) (quantitatif) sur un même corpus pour valider les thèmes ou comprendre les limites des outils automatiques

## 14.4 Applications et enjeux

### 14.4.1 Domaines d'application

- Psychiatrie et psychologie : psychanalyse, IPA
- Médecine générale : Théorie Ancrée (Grounded Theory = depuis les entretiens avec les patients)
- Neurosciences et pharmacologie : modélisation de mécanismes neurobiologiques, pharmacocinétique

- Recherche sur les maladies orphelines : compréhension du vécu des patients pour construire des critères d'efficacité pertinents

#### 14.4.2 Enjeux épistémologiques et scientifiques

- Matrice 3\*3 : permet de situer les méthodes mixtes dans un cadre élargi (par exemple, le TAL applique des statistiques à un objet littéraire)
- Théorie de l'esprit : capacité d'interprétation humaine pour ajouter de l'information implicite au corpus
- Évolution technologique : l'IA et le *deep learning* posent la question de savoir si les machines pourront un jour acquérir une "théorie de l'esprit" comparable à l'analyse qualitative humaine

#### 14.4.3 Enjeux politiques et cliniques

- Valorisation de la recherche qualitative dans un contexte de pression pour des méthodes quantitatives "dures"
- Politiques publiques : importance de la recherche qualitative pour contrer une vision trop réductrice de la médecine fondée uniquement sur les preuves quantitatives
- Lien entre recherche et clinique : nécessité de reconnecter la recherche scientifique avec la pratique clinique