

Devoir Statistiques Avancées

Thomas Husson

Table des matières

0.A Import des données	3
0.B Data management	3
0.B.1 Visualisation des données	3
0.B.2 Appliquer les groupes de patients à chacun des dataframe	4
0.B.3 Restructuration des données : reshape long	6
0.B.4 Création d'un dataframe large unique avec toutes les informations :	6
0.B.5 Gestion des valeurs manquantes (et notamment de la question 16)	7
1 Question 1 : Validation de l'échelle de dépression de Hamilton aux temps J0 et J56	7
1.A Inspection des données pour réponse à la question	8
1.A.1 Nombre de patients par visite	8
1.A.2 Structure des scores aux questions HDRS	8
1.B Validité de structure : que mesure réellement l'instrument ?	9
1.B.1 Analyse en Composantes Principales (ACP)	9
1.B.1.1 Préparation des données pour l'ACP : sous ensembles J0 et J56	10
1.B.1.2 ACP à J0	10

i Note

Consigne :

- Étude d'épidémiologie clinique avec mesures répétées
- Données :
 - 146 patients déprimés
 - Évaluations à J0, J4, J7, J14, J21, J28, J42, J56
 - Autoévaluation (SCL90) et hétéroévaluation (échelle de dépression de Hamilton)
- Questions :
 1. Validation de l'échelle de dépression de Hamilton aux temps J0 et J56
 2. Comparaison de la réponse au traitement entre deux groupes de patients (groupe=0 et groupe=1) en utilisant le score brut de Hamilton avec une approche LOCF puis un modèle mixte
 3. Réponse à la question 2 en utilisant un critère binaire censuré « réponse au traitement » défini par une chute de 50% à l'échelle de Hamilton par rapport à J0
- Fichiers :
 - Fichier groupe (**outil groupe.xlsx**) (2 sous-groupes de patients)
 - Fichier autoévaluation (**outil autoeval.xlsx**) (SCL 90)
 - Fichier hdrs (**outil hdrs.xlsx**) (échelle de Hamilton)

```
# Gestion des données
```

Le jeu de données comporte trois fichiers Excel :

0.A Import des données

```
library(readxl)
auto_eval <-
  ↪  read_excel("/Users/thomashusson/Documents/Projets/M2biostatistiques/devoir_stats_avancees/
  ↪  autoeval.xls")
groupe <-
  ↪  read_excel("/Users/thomashusson/Documents/Projets/M2biostatistiques/devoir_stats_avancees/
  ↪  groupe.xls")
hdrs <-
  ↪  read_excel("/Users/thomashusson/Documents/Projets/M2biostatistiques/devoir_stats_avancees/
  ↪  hdrs.xls")
```

0.B Data management

0.B.1 Visualisation des données

```
head(auto_eval)
```

```
# A tibble: 6 x 92
  NUMERO VISIT    Q1    Q2    Q3    Q4    Q5    Q6    Q7    Q8    Q9    Q10   Q11
  <dbl> <chr> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl>
1     96 J0      2     3     4     4     1     0     0     3     4     4     4
2     96 J4      0     4     4     4     2     0     0     4     4     4     4
3     96 J7      3     3     3     3     1     0     0     4     4     34    4
4     96 J14     0     1     0     4     1     0     0     1     3     3     4
5     96 J21     0     0     1     1     1     0     0     1     1     1     3
6     96 J28     0     1     0     1     1     0     0     4     4     3     4
# i 79 more variables: Q12 <dbl>, Q13 <dbl>, Q14 <dbl>, Q15 <dbl>, Q16 <dbl>,
#   Q17 <dbl>, Q18 <dbl>, Q19 <dbl>, Q20 <dbl>, Q21 <dbl>, Q22 <dbl>,
#   Q23 <dbl>, Q24 <dbl>, Q25 <dbl>, Q26 <dbl>, Q27 <dbl>, Q28 <dbl>,
#   Q29 <dbl>, Q30 <dbl>, Q31 <dbl>, Q32 <dbl>, Q33 <dbl>, Q34 <dbl>,
#   Q35 <dbl>, Q36 <dbl>, Q37 <dbl>, Q38 <dbl>, Q39 <dbl>, Q40 <dbl>,
#   Q41 <dbl>, Q42 <dbl>, Q43 <dbl>, Q44 <dbl>, Q45 <dbl>, Q46 <dbl>,
#   Q47 <dbl>, Q48 <dbl>, Q49 <dbl>, Q50 <dbl>, Q51 <dbl>, Q52 <dbl>, ...
```

```
head(hdtrs)
```

```
# A tibble: 6 x 20
```

```

NUMERO VISIT HAMD1 HAMD2 HAMD3 HAMD4 HAMD5 HAMD6 HAMD7 HAMD8 HAMD9 HAMD10
<dbl> <chr> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl>
1    96 J0      3   2   3   2   2   2   2   3   2   3   4
2    96 J4      2   2   2   2   2   2   2   3   1   0   2
3    96 J7      0   0   0   2   2   2   3   1   1   0
4    96 J14     1   0   0   0   0   0   3   1   0   2
5    96 J21     0   0   0   0   0   0   3   0   0   2
6    96 J28     0   0   0   0   0   0   1   0   0   0
# i 8 more variables: HAMD11 <dbl>, HAMD12 <dbl>, HAMD13 <dbl>, HAMD14 <dbl>,
#   HAMD15 <dbl>, HAMD16A <dbl>, HAMD16B <dbl>, HAMD17 <dbl>

```

```
head(groupe)
```

```

# A tibble: 6 x 2
  NUMERO GROUPE
  <dbl>   <dbl>
1    96      0
2   157      1
3    22      0
4    21      0
5    38      0
6    37      1

```

Le dataframe `auto_eval` contient les scores d'autoévaluation (SCL90) pour chaque patient (`NUMERO`) à différents temps de visite (`VISIT`). Chaque colonne `Q1` à `Q90` représente une question spécifique du questionnaire.

Le dataframe `hdrs` contient les scores d'hétéroévaluation (échelle de dépression de Hamilton) pour chaque patient à différents temps de visite. Chaque colonne `HAMD1` à `HAMD17` représente un item spécifique de l'échelle de Hamilton.

Le dataframe `groupe` contient l'information sur le groupe de chaque patient (0 ou 1)

0.B.2 Appliquer les groupes de patients à chacun des dataframe

```

auto_eval <- merge(auto_eval, groupe, by = "NUMERO", all.x = TRUE)
head(auto_eval)

```

	NUMERO	VISIT	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Q17	Q18	
1	3	J0	3	3	2	1	1	2	0	0	2	2	3	3	0	3	1	0	1	3	
2	3	J4	2	4	2	1	3	0	0	0	2	2	3	4	0	4	1	0	2	2	
3	3	J7	1	3	3	30	13	1	0	0	2	3	3	3	0	4	1	0	1	1	
4	4	J0	3	3	4	2	3	2	3	1	2	3	4	4	1	3	2	0	1	2	
5	4	J4	2	1	1	0	0	0	0	0	2	2	1	3	0	3	1	0	1	0	
6	4	J7	2	2	2	1	0	0	1	0	3	3	3	3	0	3	1	0	1	2	
			Q19	Q20	Q21	Q22	Q23	Q24	Q25	Q26	Q27	Q28	Q29	Q30	Q31	Q32	Q33	Q34	Q35	Q36	Q37

1	0	4	1	3	3	3	0	3	2	3	3	3	3	0	2	3	2	2	1
2	3	4	1	3	3	3	0	4	1	4	3	4	3	0	3	2	3	1	0
3	1	4	1	4	3	4	0	3	1	4	4	4	4	0	3	3	2	1	0
4	1	2	2	0	2	3	0	4	2	3	3	4	4	4	1	1	2	1	0
5	0	0	1	0	1	2	0	3	1	3	3	4	4	3	0	1	1	1	0
6	1	1	1	0	1	2	0	4	0	4	1	3	3	2	1	0	0	1	1
	Q38	Q39	Q40	Q41	Q42	Q43	Q44	Q45	Q46	Q47	Q48	Q49	Q50	Q51	Q52	Q53	Q54	Q55	Q56
1	1	3	3	2	2	1	2	3	2	0	2	2	3	2	1	3	2	3	2
2	2	4	4	2	1	1	3	1	3	0	2	2	3	1	1	3	2	4	2
3	2	3	0	1	1	1	1	2	3	0	1	1	3	1	1	3	1	4	1
4	3	4	4	4	3	3	0	3	3	0	3	3	3	2	3	2	4	4	3
5	2	3	1	3	0	0	0	1	3	0	4	4	2	2	1	0	4	4	4
6	2	4	2	3	1	2	0	1	3	0	4	2	1	3	2	1	4	4	2
	Q57	Q58	Q59	Q60	Q61	Q62	Q63	Q64	Q65	Q66	Q67	Q68	Q69	Q70	Q71	Q72	Q73	Q74	Q75
1	4	2	2	3	3	3	0	0	3	1	0	2	3	2	3	3	0	1	3
2	4	1	1	0	1	0	0	2	2	3	0	0	2	0	4	4	0	1	3
3	4	1	1	1	2	0	1	1	2	1	1	0	1	2	3	3	0	1	4
4	4	3	2	1	2	3	4	0	2	3	NA	0	3	2	3	3	1	1	0
5	3	1	1	0	0	2	3	0	2	3	3	1	2	1	3	2	1	0	0
6	3	3	2	0	1	1	3	0	2	3	2	0	1	0	3	2	0	1	1
	Q76	Q77	Q78	Q79	Q80	Q81	Q82	Q83	Q84	Q85	Q86	Q87	Q88	Q89	Q90	GROUPE			
1	1	3	3	1	1	0	1	1	0	0	2	3	0	1	3		1		
2	2	2	3	0	1	0	0	1	0	0	3	1	0	2	3		1		
3	3	3	3	1	0	1	0	1	0	0	3	1	1	3	1		1		
4	0	3	3	4	3	2	2	2	1	0	2	3	3	3	4		1		
5	1	2	3	4	1	0	1	0	1	0	2	3	2	3	4		1		
6	1	1	3	4	1	0	1	1	0	0	2	3	3	1	4		1		

```
# hds + groupe
hds <- merge(hds, groupe, by = "NUMERO", all.x = TRUE)
head(hds)
```

NUMERO	VISIT	HAMD1	HAMD2	HAMD3	HAMD4	HAMD5	HAMD6	HAMD7	HAMD8	HAMD9	HAMD10								
1	0	J0	3	2	2	1	1	0	3	1	2	3							
2	3	J0	3	1	1	2	1	0	3	1	2	3							
3	3	J4	3	1	1	2	1	0	3	1	1	3							
4	3	J7	3	1	1	1	1	1	3	1	2	2							
5	4	J0	3	1	1	0	2	0	3	1	2	3							
6	4	J4	3	1	1	0	2	0	3	1	1	1							
	HAMD11	HAMD12	HAMD13	HAMD14	HAMD15	HAMD16A	HAMD16B	HAMD17	GROUPE										
1	4	0	2	2	2	0	NA		1										
2	3	0	2	1	2	0	NA		0										
3	3	2	2	1	2	NA	0	0	1										
4	3	2	2	2	3	NA	0	0	0										
5	3	1	2	2	3	1	NA	0	0										
6	3	0	2	2	3	0	NA	0	0										

Une colonne groupe a été ajoutée à chaque datafram.

0.B.3 Restructuration des données : reshape long

```
library(reshape2)
hdrs_long <- melt(hdrs, id.vars = c("NUMERO", "VISIT", "GROUPE"),
                    variable.name = "ITEM", value.name = "SCORE")
head(hdrs_long)
```

	NUMERO	VISIT	GROUPE	ITEM	SCORE
1	0	J0	1	HAMD1	3
2	3	J0	1	HAMD1	3
3	3	J4	1	HAMD1	3
4	3	J7	1	HAMD1	3
5	4	J0	1	HAMD1	3
6	4	J4	1	HAMD1	3

Idem pour le dataframe `auto_eval` :

```
auto_eval_long <- melt(auto_eval, id.vars = c("NUMERO", "VISIT", "GROUPE"),
                         variable.name = "QUESTION", value.name = "RESPONSE")
head(auto_eval_long)
```

	NUMERO	VISIT	GROUPE	QUESTION	RESPONSE
1	3	J0	1	Q1	3
2	3	J4	1	Q1	2
3	3	J7	1	Q1	1
4	4	J0	1	Q1	3
5	4	J4	1	Q1	2
6	4	J7	1	Q1	2

0.B.4 Crédation d'un dataframe large unique avec toutes les informations :

```
# 1. Ajouter le groupe à toutes les visites
df1 <- merge(auto_eval, groupe, by = "NUMERO", all.x = TRUE)
# 2. Fusionner auto-éval + HDRS par NUMERO + VISIT
df_all <- merge(df1, hdrs, by = c("NUMERO", "VISIT"), all = TRUE)
```

On a donc :

- un dataframe large `df_all` avec toutes les informations
- deux dataframes larges `hdrs` et `auto_eval` pour les analyses globales, contenant les informations de groupe
- deux dataframes longs `hdrs_long` et `auto_eval_long` pour les analyses spécifiques, contenant les informations de groupe

0.B.5 Gestion des valeurs manquantes (et notamment de la question 16)

```
table(hdrs$HAMD16A, useNA = "ifany")
```

0	1	2	<NA>
771	105	87	90

```
table(hdrs$HAMD16B, useNA = "ifany")
```

0	1	2	<NA>
70	8	11	964

La question 16 de l'échelle de Hamilton est codée `hdrs$HAMD16A` ou `hdrs$HAMD16B` selon que la perte de poids est déclarée ou appréciée par des pesées hebdomadaires.

Le problème est que : le fait que `hdrs$HAMD16A` soit rempli implique que `hdrs$HAMD16B` est manquant et vice-versa.

On peut donc créer une nouvelle variable `HAMD16` qui prend la valeur de `HAMD16A` si elle est remplie, sinon la valeur de `HAMD16B`.

```
hdrs$HAMD16 <- ifelse(!is.na(hdrs$HAMD16A), hdrs$HAMD16A, hdrs$HAMD16B)  
table(hdrs$HAMD16, useNA = "ifany")
```

0	1	2	<NA>
841	113	98	1

Ici, on a transformé les deux variables `HAMD16A` et `HAMD16B` en une seule variable `HAMD16` sans valeurs manquantes.

La nouvelle variable `HAMD16` est codée 0 à 2 selon les valeurs initiales de `HAMD16A` et `HAMD16B`.

1 Question 1 : Validation de l'échelle de dépression de Hamilton aux temps J0 et J56

L'HDRS est :

- Une hétéro-évaluation
- Une échelle multi-items
- Et un instrument théorique permettant la mesure d'un construit latent : la sévérité dépressive (construit latent = quelque chose que l'on veut mesurer mais qu'on ne peut pas observer directement)

Pour valider l'échelles de Hamilton, on propose 3 étapes :

1. Validité de structure : que mesure réellement l'instrument ?

2. Précision / Fidélité : qualité technique de la mesure
3. Validité de construit (convergente)
 - Sa fiabilité / reproductibilité
 - Sa structure interne aux temps spécifiés (J0 et J56)

1.A Inspection des données pour réponse à la question

1.A.1 Nombre de patients par visite

```
table(hdrs$VISIT, deparse.level = 1)
```

```
J0 J14 J21 J28 J4 J42 J56 J7
146 133 129 127 139 122 120 137
```

- 146 patients à J0
- 120 patients à J56 (donc 26 perdus de vue)

1.A.2 Structure des scores aux questions HDRS

```
describe(hdrs)
```

Description of hdrs

	Numeric				
	mean	median	var	sd	valid.n
NUMERO	91.29	94	2780.79	52.73	1053
HAMD1	1.74	2	1.38	1.17	1052
HAMD2	0.91	1	0.70	0.84	1052
HAMD3	0.55	0	0.63	0.79	1052
HAMD4	0.94	1	0.66	0.81	1052
HAMD5	0.89	1	0.63	0.79	1052
HAMD6	0.74	1	0.60	0.78	1052
HAMD7	1.94	2	1.57	1.25	1052
HAMD8	0.84	1	0.73	0.86	1052
HAMD9	0.94	1	0.92	0.96	1052
HAMD10	1.80	2	1.12	1.06	1052
HAMD11	1.34	1	0.80	0.89	1052
HAMD12	0.65	1	0.47	0.69	1052
HAMD13	1.14	1	0.58	0.76	1052
HAMD14	1.17	1	0.59	0.77	1052
HAMD15	1.09	1	0.88	0.94	1052
HAMD16A	0.29	0	0.39	0.62	963
HAMD16B	0.34	0	0.48	0.69	89

```
HAMD17  0.14      0    0.14  0.37      1052
GROUPE  0.47      0    0.25  0.50      1053
HAMD16  0.29      0    0.39  0.63      1052
```

Factor

VISIT	J0	J4	J7	J14	J21	J28	J42	J56
Count	146.00	139.0	137.00	133.00	129.00	127.00	122.00	120.0
Percent	13.87	13.2	13.01	12.63	12.25	12.06	11.59	11.4
Mode	J0							

```
# compte des valeurs manquantes par variable
sapply(hdrs, function(x) sum(is.na(x)))
```

NUMERO	VISIT	HAMD1	HAMD2	HAMD3	HAMD4	HAMD5	HAMD6	HAMD7	HAMD8
0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
HAMD9	HAMD10	HAMD11	HAMD12	HAMD13	HAMD14	HAMD15	HAMD16A	HAMD16B	HAMD17
1	1	1	1	1	1	1	90	964	1
GROUPE	HAMD16								
0	1								

Les items HDRS sont codés de 0 à 2 ou 0 à 4 selon les questions.

Il y a des données avec peu de valeurs manquantes (1 valeur manquante par item sauf pour HAMD16A et HAMD16B, ce qui est logique car HAMD16A et HAMD16B sont exclusives l'une de l'autre).

1.B Validité de structure : que mesure réellement l'instrument ?

L'objectif est de vérifier si les 17 items HDRS

- reflètent un seul facteur latent (dépression)
- ou plusieurs dimensions latentes (anxiété, somatisation, agitation, sommeil...), ce qui change l'interprétation du score total.

On peut utiliser 2 méthodes :

- Analyse en Composantes Principales (ACP) : permet d'explorer rapidement la structure
- Analyse Factorielle (AF) : méthode standard pour les instruments multi-items subjectifs

1.B.1 Analyse en Composantes Principales (ACP)

```
## Sélection des items utilisés pour l'ACP
items_acp <- c("HAMD1", "HAMD2", "HAMD3", "HAMD4", "HAMD5", "HAMD6",
               "HAMD7", "HAMD8", "HAMD9", "HAMD10", "HAMD11", "HAMD12",
               "HAMD13", "HAMD14", "HAMD15", "HAMD17")
```

```

## Sous-ensemble J0
hdrs_J0 <- subset(hdrs, VISIT == "J0")[, items_acp]

## Sous-ensemble J56
hdrs_J56 <- subset(hdrs, VISIT == "J56")[, items_acp]

```

1.B.1.1 Préparation des données pour l'ACP : sous ensembles J0 et J56 Les 16 items de la HDRS retenus (hors item 16, trop incomplet) sont entièrement renseignés à J0 et à J56, avec une variabilité suffisante (3 à 5 modalités par item).

Les distributions semblent montrer une amélioration clinique entre J0 et J56, avec une chute globale des scores, ce qui justifie de réaliser deux ACP distinctes pour explorer la structure dimensionnelle à chacun des deux temps.

```

# ACP à J0
acp_J0 <- prcomp(hdrs_J0, center = TRUE, scale. = TRUE)
summary(acp_J0)

```

1.B.1.2 ACP à J0

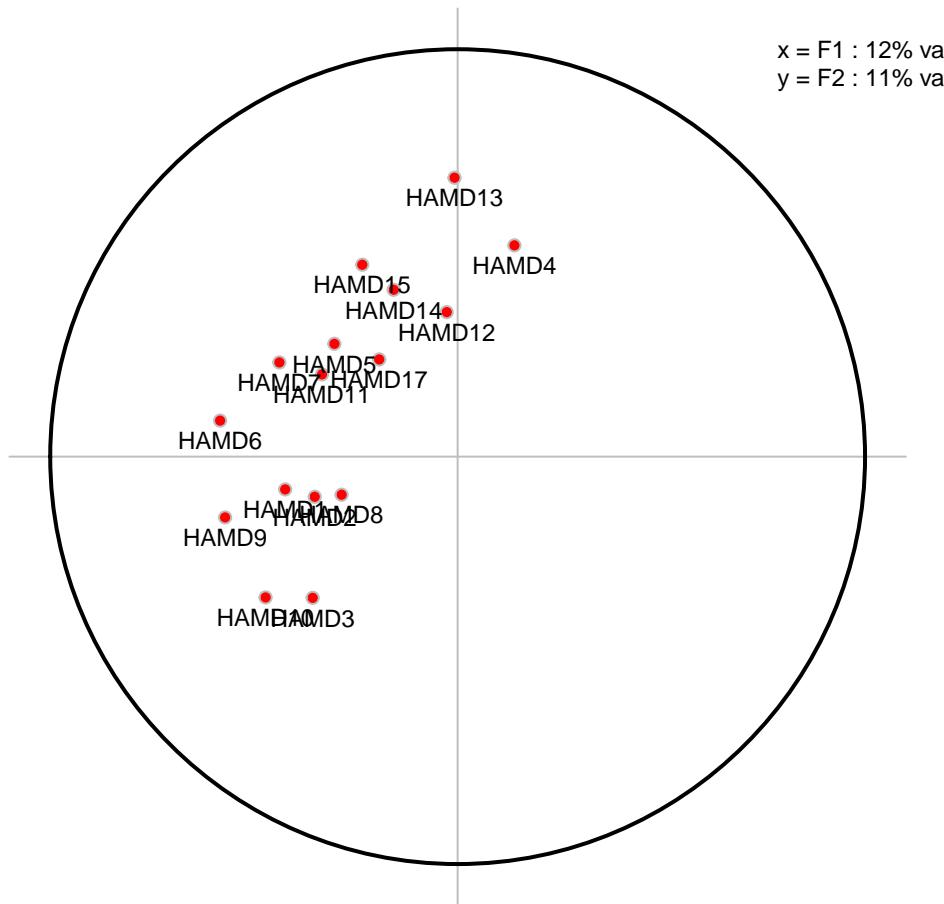
Importance of components:

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7
Standard deviation	1.3886	1.3325	1.25747	1.13662	1.11837	1.06891	1.02022
Proportion of Variance	0.1205	0.1110	0.09883	0.08074	0.07817	0.07141	0.06505
Cumulative Proportion	0.1205	0.2315	0.33032	0.41106	0.48923	0.56064	0.62570
	PC8	PC9	PC10	PC11	PC12	PC13	PC14
Standard deviation	0.99051	0.93277	0.87021	0.83037	0.79789	0.77384	0.74435
Proportion of Variance	0.06132	0.05438	0.04733	0.04309	0.03979	0.03743	0.03463
Cumulative Proportion	0.68702	0.74139	0.78872	0.83182	0.87161	0.90903	0.94366
	PC15	PC16					
Standard deviation	0.68769	0.65458					
Proportion of Variance	0.02956	0.02678					
Cumulative Proportion	0.97322	1.00000					

```

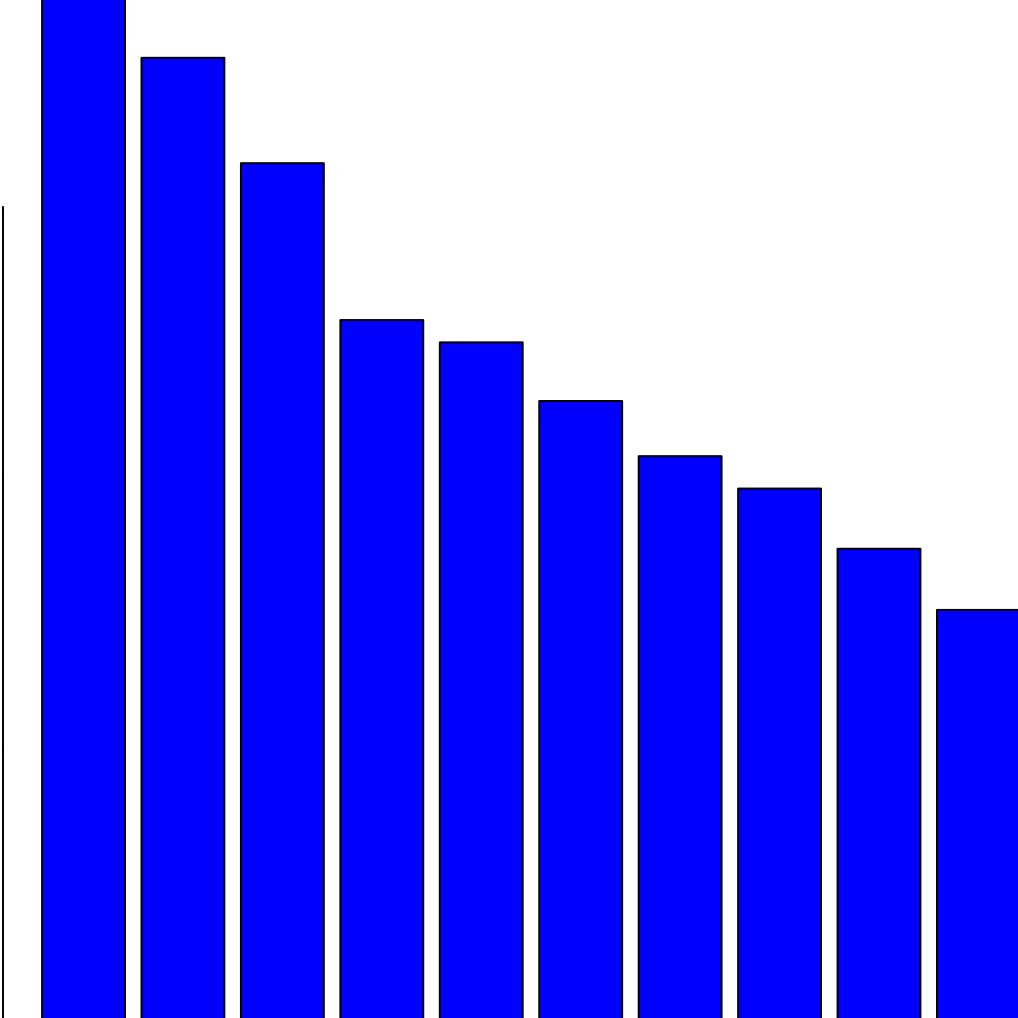
# Graphique des valeurs propres
mdspca(hdrs_J0)

```



```
screeplot(acp_J0, main = "Screeplot ACP à J0", col = "blue", pch = 19)
```

Screeplot ACP à J0



À J0, la première composante principale n'explique que 12 % de la variance, ce qui est trop faible pour soutenir une structure unidimensionnelle. La variance est répartie sur de nombreuses composantes (les six premières représentent seulement 56 % du total), ce qui indique que les items ne mesurent pas un unique construit commun. Cette dispersion est compatible avec la structure hétérogène connue de l'HDRS (mélange d'items d'humeur, d'anxiété, de sommeil et de somatisation). L'échelle apparaît donc clairement multidimensionnelle à J0.