

Université de Montréal

Au-delà des moindres carrés : Mesurer les conséquences
d'un modèle de régression non linéaire surparamétré lors
d'une application en cardiologie

par

Rébecca Privé

Département de mathématiques et de statistique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en Statistique

22 octobre 2018

Sommaire

En cardiologie, on appelle RR la durée d'un cycle cardiaque et QT le temps requis par le cycle pour passer de l'état Q à l'état T. Une quantité importante pour les cardiologues est le QTc, la valeur de QT pour un RR de 1 seconde. Afin de l'estimer, des couples QT et RR sont mesurés et un modèle de régression est ajusté et évalué à RR=1. Une difficulté importante est que les RR observés sont en général bien inférieurs à 1, menant à une extrapolation.

Des études préliminaires semblent indiquer que parmi les six modèles considérés par les chercheurs en cardiologie, le modèle le plus complet (trois paramètres) est surparamétré. Ce mémoire s'attarde dans un premier temps à démontrer cette surparamétrisation, puis à mesurer les conséquences de celle-ci lorsque ce modèle est utilisé afin d'estimer le QTc.

L'ensemble de toutes les courbes engendrées par le modèle le plus complet menant à des valeurs de QT vraisemblables lorsqu'appliquées à des valeurs de RR vraisemblables a été considéré. Pour chacune d'entre elles, il a été possible d'en trouver une autre suffisamment similaire pour deux des modèles parmi les six qui ne dépendent que de deux paramètres.

Afin de mesurer les conséquences d'une telle surparamétrisation, la procédure delta, ne nécessitant aucune hypothèse distributionnelle, a été élaborée puis appliquée. Au final, pour un modèle donné, le QTc a été estimé à partir de l'ensemble des courbes engendrant un critère des moindres carrés d'au plus $\delta = 1\%$ supérieure au minimum. L'étendue des QTc ainsi obtenus suite à une extrapolation pour le modèle le plus complet est énorme. On en conclut que l'utilisation de ce modèle afin d'estimer le QTc est tout simplement à proscrire.

Mots-Clés : surparamétrisation, extrapolation, critère des moindres carrés, régression non linéaire, cardiologie

Summary

In cardiology, we denote by RR and QT the time lapse of the full cardiac cycle and of going from states Q to T, respectively. An important quantity for cardiologists is QTc, the value of QT when RR is 1 second. To estimate it, many couples of RR and QT are measured, a regression model is fitted and the prediction for RR=1 is the estimated QTc. A major difficulty is that observed RRs are usually much less than 1, leading to an extrapolation.

Preliminary studies seem to suggest that among the six models considered by researchers in cardiology, the most general one (with three parameters) is overparametrized. This research first, demonstrates this overparametrization, and then measures its consequences when that model is used for estimating QTc.

The set of all curves from the most general model with QTs and RRs similar to those observed in cardiology is considered. For each of these curves, we found another one sufficiently similar from two of the two parameters models among the six considered.

To measure the impact of such an overparametrization, the delta procedure, requiring no distributional assumption, has been developed and applied. In the end, for a given model, the QTc has been estimated from the set of all curves leading to a least squares criterion at most $\delta = 1\%$ over the minimum. The range of corresponding QTcs from the most general model, when resulting from an extrapolation, is huge. We therefore conclude that this model is not appropriate for estimating QTc.

Keywords : overparametrization, extrapolation, least squares criterion, nonlinear regression, cardiology

Table des matières

Sommaire	iii
Summary	v
Liste des tableaux	xiii
Liste des figures	xvii
Liste des sigles et des abréviations	xxi
Remerciements	xxiii
Introduction	1
Chapitre 1. Surparamétrisation du modèle P_m^o	5
1.1. Jeu de données	5
1.2. Analyse exploratoire	8
1.3. Méthodologie	10
1.3.1. Idée de base de la démonstration	12
1.3.2. Ensemble des triplets d'intérêt	13

1.3.3.	RR et QT raisonnables.....	14
1.3.4.	Mesures de distance entre les courbes	15
1.3.4.1.	RR pondérés.....	16
1.3.4.2.	RR centraux.....	17
1.3.4.3.	RR = 1.....	17
1.3.5.	Résumé des étapes.....	18
1.4.	Résultats	19
1.4.1.	Description de l'ensemble des triplets d'intérêt	19
1.4.2.	Analyse des courbes les plus proches	22
1.5.	Discussion	25
Chapitre 2.	Procédure delta.....	27
2.1.	Procédure delta.....	27
2.1.1.	Définition.....	28
2.1.2.	Interprétation.....	29
2.1.3.	Intérêt de la procédure.....	29
2.2.	Régression linéaire simple passant par l'origine.....	31
2.2.1.	Effet de la taille échantillonnale et de la variance.....	31
2.2.2.	Analogie avec un intervalle de confiance.....	33

2.3.	Régression linéaire simple	33
2.3.1.	Effet de la taille échantillonnale et de la variance	34
2.3.2.	Analogie avec un intervalle de confiance	35
2.4.	Régression non linéaire	37
2.4.1.	Algorithme général	38
2.4.2.	Obtention <i>théorique</i> de l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres respectant la contrainte delta	40
2.4.3.	Obtention <i>pratique</i> de l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres respectant la contrainte delta	41
2.4.4.	Obtention des extremums de l'ensemble des prévisions à x_0 sous la contrainte delta	44
Chapitre 3.	Mise en œuvre de la procédure delta	45
3.1.	Plages de RR	45
3.1.1.	Détails de la sélection uniforme	46
3.2.	Mise en œuvre de la procédure delta	47
3.2.1.	Modèles B, F, B ^o et F ^o	49
3.2.2.	Modèles P _m et P _m ^o	49
3.2.2.1.	Définition de l'intervalle $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$	49
3.2.2.2.	Obtention des estimateurs des moindres carrés	50

3.2.2.3.	Obtention pratique de l'ensemble des valeurs de m d'intérêt pouvant engendrer des vecteurs de paramètres respectant la contrainte delta.....	52
3.2.2.4.	Obtention des extremums de l'ensemble des estimations de QTc sous la contrainte delta.....	54
3.2.3.	Représentation graphique.....	56
3.2.3.1.	Cas particulier pour le modèle P_m^o	56
3.3.	Mesures de qualité.....	58
3.3.1.	Valeurs de référence pour QTc.....	58
3.3.2.	Mesure M1.....	59
3.3.3.	Mesure M2.....	61
3.3.4.	Représentation graphique des mesures.....	62
3.4.	Mise en œuvre.....	66
Chapitre 4.	Résultats.....	67
4.1.	Représentations graphiques.....	68
4.2.	Tableaux de résultats.....	70
4.2.1.	Mesure de variabilité.....	74
4.2.2.	Mesure de justesse.....	77
4.2.3.	Mesures combinant variabilité et justesse.....	80

4.3.	Et les moindres carrés dans tout ça ?	83
4.4.	Et si on bornait la puissance dans le modèle P_m^o ?	86
4.5.	Stabilité des résultats	89
Conclusion		95
Bibliographie		99
Annexe A. Démonstration des théorèmes du chapitre 2		A-i
A.1.	Démonstration du théorème 1	A-i
A.2.	Démonstration du théorème 2	A-iii
A.3.	Démonstration du théorème 3	A-iv
A.4.	Démonstration du théorème 4	A-ix
A.5.	Démonstration du théorème 5	A-xiv

Liste des tableaux

1.1	Statistiques descriptives des séries RR et QT complètes des patients 1, 2 et 3....	6
1.2	Statistiques descriptives (en colonnes) des statistiques descriptives (en lignes) des séries RR et QT complètes des 68 patients	7
1.3	Moyenne et écart-type par rapport aux 68 patients des paramètres k_1 , k_2 et m estimés à partir des jeux de données complets pour chacun des six modèles.....	9
1.4	Définition des vecteurs K_1 , K_2 et M utilisés afin de générer l'ensemble \mathcal{T} des triplets considérés.....	13
1.5	Statistiques descriptives par rapport aux 68 patients des paramètres k_1 , k_2 et m estimés à partir des jeux de données complets pour le modèle P_m^o	14
1.6	Statistiques descriptives de l'ensemble des valeurs de RR et QT observées pour l'ensemble des 68 patients.....	15
1.7	Statistiques descriptives de l'ensemble des triplets d'intérêt $(k_1, k_2, m) \in \mathcal{T}_0$	20
1.8	Statistiques descriptives des trois mesures de distance entre T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ pour tout triplet T d'intérêt, pour $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$	23
1.9	Identification des trois triplets T d'intérêt sélectionnés pour la représentation graphique de la figure 1.8	24

2.1	Décomposition en facteurs de la marge d'erreur de l'intervalle de confiance pour la valeur attendue de Y lorsque $X = x_0$ en (2.3.1) et de l'intervalle reliant les extremums de l'ensemble des prévisions à x_0 sous la contrainte delta en (2.3.2) ..	37
3.1	Nombre de patients parmi les 68 pour lesquels il a été possible de sélectionner un échantillon de taille $n = 100$ pour chaque plage de RR étudiée.....	46
3.2	Correspondance entre les six modèles de régression de QT selon RR et les paramètres de la procédure delta.....	48
4.1	Moyenne et écart-type de l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ par rapport aux différents patients, pour toutes les plages et pour tous les modèles, $\delta = 1\%$	74
4.2	Statistiques descriptives additionnelles concernant les données du tableau 4.1 pour le modèle P_m^o et les plages $[0,6 ; 0,7)$ et $[0,6 ; 0,8)$	75
4.3	Moyenne et écart-type de l'écart absolu entre le centre de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ et QTc_{Ref} par rapport aux différents patients, pour toutes les plages et pour tous les modèles, $\delta = 1\%$	77
4.4	Statistiques descriptives additionnelles concernant les données du tableau 4.3 pour le modèle P_m^o et les plages $[0,6 ; 0,7)$ et $[0,6 ; 0,8)$	78
4.5	Moyenne et écart-type de la mesure M1 par rapport aux différents patients, pour toutes les plages et pour tous les modèles, $\delta = 1\%$	81
4.6	Statistiques descriptives additionnelles concernant les données du tableau 4.5 pour le modèle P_m^o et les plages $[0,6 ; 0,7)$ et $[0,6 ; 0,8)$	81
4.7	Moyenne et écart-type de la mesure M2 par rapport aux différents patients, pour toutes les plages et pour tous les modèles, $\delta = 1\%$	82

4.8	Estimé des moindres carrés de QTc, $\hat{Q}Tc$, ainsi l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{T}C_{P_m^o}^\delta \right)$ et son étendue pour les 19 patients pour lesquels $\hat{Q}Tc$ est vraisemblable pour la plage $[0,6 ; 0,7)$ et le modèle P_m^o , $\delta = 1\%$	84
4.9	Étendue maximale de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{T}C_M^\delta \right)$ par rapport aux 61 échantillons associés à la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$, pour les cinq modèles comportant un ou deux paramètres, $\delta = 1\%$	85
4.10	Répartition des 61 estimés \hat{m}^* pour le modèle P_m^o et la plage $[0,6 ; 0,7)$, $\delta = 1\%$..	86
4.11	Ensemble des valeurs de m pouvant engendrer un vecteur de paramètres respectant la contrainte delta ainsi que l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{T}C_{P_m^o}^\delta \right)$ et son étendue, à la fois pour $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$ et $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$, pour les 11 patients de la plage $[0,6 ; 0,7)$ tels que $\hat{m}^* \in [-4, 4]$, modèle P_m^o , $\delta = 1\%$	88
4.12	Statistiques descriptives de l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{T}C_M^\delta \right)$, par rapport aux 61 patients admissibles à la plage $[0,6 ; 0,7)$, pour tous les modèles, $\delta = 1\%$	88

Liste des figures

0.1	Électrocardiogramme	2
1.1	Histogramme des séries RR et QT complètes des patients 1, 2 et 3	6
1.2	Diagrammes en boîte des statistiques descriptives principales des séries RR et QT complètes des 68 patients	8
1.3	Nuage de points des 83 636 couples (RR, QT) du patient 2 et ajustement des moindres carrés des six modèles de régression suggérés	9
1.4	Approximation d'une fonction quadratique par une fonction linéaire	12
1.5	Histogramme de l'ensemble des valeurs de RR observées pour l'ensemble des 68 patients	18
1.6	Diagrammes en bâton représentant pour chaque valeur possible de chacun des trois paramètres, le nombre de triplets d'intérêt $(k_1, k_2, m) \in \mathcal{T}_0$ admettant cette valeur précise pour ce paramètre	21
1.7	Répartition spatiale des 5 934 triplets d'intérêt	22
1.8	Représentation graphique des courbes les plus proches par rapport à la mesure de distance pondérée de l'ordre du premier quartile, du troisième quartile ainsi que du maximum, associées aux triplets T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ du tableau 1.9	25

2.1	Interprétation de l'ensemble des vecteurs de paramètres respectant la contrainte delta comme un « tube »	30
3.1	Représentation de la fonction $S_{P_m}(\hat{k}_2(m), m)$ selon $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$ pour le modèle P_m et les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6; 0,7)$	51
3.2	Représentation de la fonction $S_{P_m^o}(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ selon $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$ pour le modèle P_m^o et les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6; 0,7)$	52
3.3	Représentation de la fonction $S_{P_m^o}(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ selon $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$ pour le modèle P_m^o et les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6; 0,7)$. Les lignes horizontales rouges représentent $S_{P_m^o}(\hat{k}_1^*, \hat{k}_2^*, \hat{m}^*)$ et $(1 + \delta\%)S_{P_m^o}(\hat{k}_1^*, \hat{k}_2^*, \hat{m}^*)$, alors que les lignes verticales bleues représentent les bornes de l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_{P_m^o}^{\delta^*}$	54
3.4	Représentation des fonctions $f_1(m)$ et $f_2(m)$ pour $m \in \hat{\mathcal{M}}_{P_m^o}^{\delta^*}$ pour le modèle P_m^o et les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6; 0,7)$	55
3.5	Représentation du tube englobant toutes les modélisation engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{B^o}^{\delta}$ pour le patient 2, la plage $[0,6; 0,8)$ et le modèle B^o , $\delta = 1\%$	56
3.6	Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{P_m^o}^{\delta}$ pour un patient et une plage donnés, tel que l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_{P_m^o}^{\delta}$ est constitué de l'union de deux intervalles, $\delta = 1\%$	57
3.7	Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_F^{\delta}$ pour différentes valeurs de la mesure M1 pour la plage de RR $[0,6; 0,7)$ et le modèle F, $\delta = 1\%$	63

3.8	Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{F^o}^\delta$ pour différentes valeurs de la mesure M1 pour la plage de RR [0,6 ; 0,7) et le modèle F^o	64
3.9	Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{F^o}^\delta$ pour différentes valeurs de la mesure M2 pour la plage de RR [0,6 ; 0,7) et le modèle F^o , $\delta = 1\%$	65
4.1	Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ pour chaque plage de RR et chaque modèle pour le patient 2, $\delta = 1\%$	71
4.2	Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ pour chaque plage de RR et chaque modèle pour le patient 4, $\delta = 1\%$	72
4.3	Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ pour chaque plage de RR et chaque modèle pour le patient 1, $\delta = 1\%$	73
4.4	Représentation de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{\mathcal{QTC}}_M^\delta \right)$ pour 20 réalisations de la procédure delta pour chaque plage de RR et chaque modèle pour le patient 4, $\delta = 1\%$	92
4.5	Représentation de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{\mathcal{QTC}}_M^\delta \right)$ pour 20 réalisations de la procédure delta pour chaque plage de RR (en colonne) et chaque modèle (en ligne) pour le patient 5, $\delta = 1\%$	93
4.6	Représentation de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{\mathcal{QTC}}_M^\delta \right)$ pour 20 réalisations de la procédure delta pour chaque plage de RR et chaque modèle pour le patient 1, $\delta = 1\%$	94

Liste des sigles et des abréviations

bpm	Battement par minute
B, F, P_m	Modèles exprimant QT selon RR, $QT = 0 + k_2 RR^m$; Bazett ($m = 1/2$), Fridericia ($m = 1/3$), puissance optimisée (m quelconque)
B° , F° , P°	Modèles Bazett, Fridericia, puissance optimisée avec ordonnée à l'origine quelconque, $QT = k_1 + k_2 RR^m$
i.i.d.	Indépendantes et identiquement distribuées
QT	Temps requis (milliseconde) par le cycle cardiaque afin de passer de l'état Q à T
QTc	Valeur de QT corrigée pour un RR de 1 seconde
RR	Durée (seconde) du cycle cardiaque

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier sincèrement mon directeur de recherche, M. Christian Léger, qui a su être un directeur de recherche exemplaire. Je tiens d'abord à souligner sa disponibilité remarquable. Il était très facile de communiquer avec lui lorsque le besoin s'en faisait sentir et je me suis toujours sentie la bienvenue. Je le remercie également pour son sens de l'écoute hors de l'ordinaire. J'étais à l'aise de lui faire part de mes idées/préoccupations les plus farfelues. Peu importe leur nature, on prenait toujours le temps d'en discuter et de comprendre le *pourquoi du comment* ce que j'amenais avait du sens, ou pas ! Je le remercie finalement pour toute la rigueur dont il a fait preuve au courant des deux dernières années. Les rétroactions fournies étaient pertinentes et ont non seulement permis d'amener ce projet à un niveau supérieur, mais mes aptitudes d'abord et avant tout. Merci pour tout !

Je tiens également à remercier M. Alain Vinet et M. Vincent Jacquemet, chercheurs au centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, collaborateurs de ce travail. C'est M. Alain Vinet qui a inspiré ce projet, en soulevant la problématique et en nous fournissant les observations. Par la suite, tous deux ont su participer de manière active à de nombreuses discussions permettant de clarifier les enjeux de cardiologie et ainsi nous guider sur ce qui est réellement pertinent d'un point de vue médical. L'ensemble de ces discussions furent réellement intéressantes et très formatrices.

Merci aussi à toute l'équipe d'administration et de secrétariat. Vous êtes tellement sympathiques, ça faisait toujours plaisir de venir vous voir ! Merci également à l'équipe du soutien informatique qui rend réellement notre vie plus facile et à l'ensemble des professeurs du département pour un enseignement passionné et de qualité.

Merci également à mes nombreux collègues et amis du département qui rendent l'atmosphère tellement agréable. Merci de partager avec moi la passion pour un domaine qui représente l'horreur pour tellement de gens ! Un merci particulier à Nicolas Grenon-Godbout avec qui j'ai eu la chance de réaliser plusieurs travaux d'équipe et de partager des discussions passionnées sur la statistique.

Un dernier merci à mon copain Sébastien qui, bien malgré lui, a dû écouter mes histoires interminables sur les hauts et les bas du projet ! Merci de ton continuel soutien et de partager ma vie depuis plusieurs années déjà ! Ce n'est que le début d'une belle histoire qui se poursuit avec une nouvelle aventure, l'arrivée imminente de notre petit Thomas !

Introduction

Il est coutume de penser que dans un contexte de régression où le seul objectif est de bien prédire la réponse attendue pour une observation donnée, il vaut toujours mieux choisir le modèle le plus complet. Cependant, tel n'est pas toujours le cas. Notamment lorsque l'observation d'intérêt est en situation d'extrapolation pour le modèle considéré *et* que le modèle le plus complet est surparamétré. Le présent mémoire étudie une telle situation, rencontrée en cardiologie, et s'est réalisé en collaboration avec Alain Vinet et Vincent Jacquemet, tous deux chercheurs au centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et professeurs au département de physiologie à l'Université de Montréal.

Le problème de cardiologie étudié concerne des mesures tirées d'un électrocardiogramme, un enregistrement de l'activité électrique du cœur. La figure 0.1, tirée de [5], présente l'électrocardiogramme typique d'un patient en santé. Ce cycle est divisé en divers états : P, Q, R, S, T et U. On s'intéresse ici aux états Q et T. Dénotons par l'intervalle QT le temps requis (milliseconde) par le cycle pour passer de l'état Q à l'état T et l'intervalle RR la durée (seconde) d'un cycle complet, soit le temps requis pour passer de R à R. L'intervalle QT est très significatif en cardiologie et permet d'évaluer le risque de souffrir de divers problèmes de santé cardiaque ([2] et [7]). Cependant, l'intervalle QT est intimement lié au rythme cardiaque, soit l'intervalle RR. Ainsi, afin de comparer des mesures de QT entre différents groupes de patients, il est impératif de considérer une version corrigée de QT pour le rythme cardiaque, QTc. Le QTc correspond à l'intervalle QT d'un patient pour un rythme cardiaque de 60 battements par minutes (bpm), soit un intervalle RR de une seconde. Notons toutefois qu'un rythme cardiaque de 60 bpm est assez faible, un adulte en santé au repos ayant un rythme cardiaque attendu entre 64 et 80 bpm ([6]).

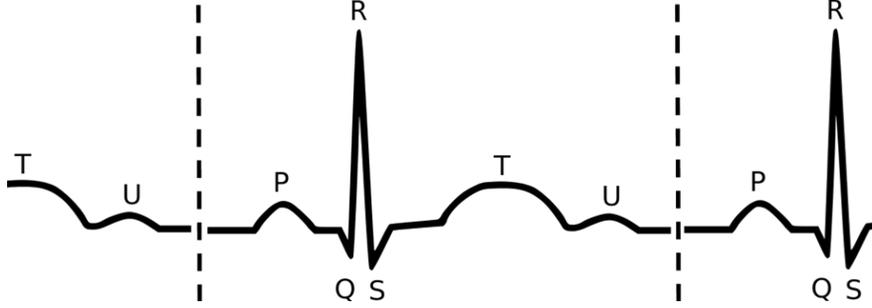


FIGURE 0.1. Électrocardiogramme

Afin d'obtenir une mesure de QTc pour un patient donné, les médecins doivent mesurer plusieurs couples (RR, QT) du patient concerné, puis utiliser ces couples d'observations afin de modéliser la relation entre QT et RR. Il est ensuite possible d'estimer la valeur de QT pour un cycle cardiaque (RR) de une seconde, soit la valeur estimée de QTc. Cette estimation correspond parfois à une interpolation, mais très souvent à une extrapolation, puisque rappelons-le, un adulte moyen au repos a un rythme cardiaque attendu entre 64 et 80 bpm, soit un cycle qui dure entre 0,94 et 0,75 seconde.

À l'étape de la modélisation, [10] considère six modèles permettant d'exprimer la relation entre QT et RR. Ces six modèles sont les suivants :

$$\begin{array}{lll}
 \mathbf{B} : \text{QT} = 0 + k_2 \text{RR}^{1/2} & \mathbf{F} : \text{QT} = 0 + k_2 \text{RR}^{1/3} & \mathbf{P}_m : \text{QT} = 0 + k_2 \text{RR}^m \\
 \mathbf{B}^\circ : \text{QT} = k_1 + k_2 \text{RR}^{1/2} & \mathbf{F}^\circ : \text{QT} = k_1 + k_2 \text{RR}^{1/3} & \mathbf{P}_m^\circ : \text{QT} = k_1 + k_2 \text{RR}^m.
 \end{array}$$

Le modèle le plus couramment utilisé en pratique est le modèle B, soit le modèle de **B**azett. De nouvelles recherches semblent cependant préférer une puissance de 1/3 à une puissance de 1/2, d'où le modèle F, celui de **F**ridericia ([10]). Le modèle \mathbf{P}_m est une généralisation des modèles B et F où la puissance est optimisée plutôt que d'être fixée. Finalement, les modèles \mathbf{B}° , \mathbf{F}° et \mathbf{P}_m° sont respectivement des généralisations des modèles B, F et \mathbf{P}_m où une ordonnée à l'origine est ajoutée. Soulignons que la notation choisie fait en sorte que le nombre de lettres dans le nom du modèle correspond également au nombre de paramètres du modèle en question.

La difficulté principale quant à l'estimation du QTc est que cette estimation correspond très souvent à une extrapolation, les valeurs observées de RR étant généralement assez éloignées de 1 seconde. Notons que cette difficulté se voit accrue avec un nombre grandissant de paramètres et que le phénomène est encore plus important dans un contexte de surparamétrisation.

De simples analyses exploratoires ont permis de soulever un problème potentiel de surparamétrisation du modèle le plus complet, P_m^o . Ce travail vise à accomplir deux objectifs principaux :

- (1) Démontrer que le modèle P_m^o est effectivement surparamétré ;
- (2) Mesurer les conséquences d'une telle surparamétrisation lorsque le modèle P_m^o est utilisé afin d'estimer QTc.

Le chapitre 1 présente d'abord le jeu de données utilisé, ainsi que les analyses exploratoires soulevant le problème de surparamétrisation. On présente également dans ce chapitre la méthodologie ainsi que les résultats ayant servi à démontrer que pour les données de cardiologie étudiées, le modèle P_m^o est effectivement surparamétré. Les chapitres suivants s'attardent au deuxième objectif. Le chapitre 2 présente la procédure delta, une procédure ne nécessitant aucune hypothèse distributionnelle, élaborée lors de ce projet de recherche, qui permettra par la suite de comparer les différents modèles proposés sur la base de leur estimation du QTc. Le chapitre 3 présente les détails de la mise en œuvre de la procédure delta pour les données de cardiologie et le chapitre 4 présente finalement les différents résultats de cette mise en œuvre.

Chapitre 1

Surparamétrisation du modèle P_m^o

Ce chapitre présente dans un premier temps les données de cardiologie auxquelles nous avons eu accès (section 1.1), ainsi que l'analyse exploratoire ayant permis de détecter un problème potentiel de surparamétrisation pour le modèle le plus complet P_m^o (section 1.2). On s'attarde ensuite à une démonstration plus rigoureuse que le modèle P_m^o est effectivement surparamétré. La méthodologie utilisée à cette fin est alors présentée (section 1.3), suivie des résultats (section 1.4) et d'une discussion (section 1.5).

1.1. Jeu de données

Le jeu de données étudié dans le cadre de ce travail nous a été fourni par Alain Vinet, chercheur au centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, et est le même que celui étudié par [10]. Il contient des couples RR et QT mesurés par un électrocardiogramme pour 68 patients en santé. Pour chaque patient, les mesures ont été enregistrées pour une période de 24h, menant à environ 90 000 couples (RR, QT) par patient, une fois les données nettoyées. Il est important de noter que la quantité d'information ici disponible est hautement supérieure à la quantité d'information utilisée par les médecins en situation d'urgence. En effet, dans ces circonstances, les praticiens ne disposent en général qu'entre 1 et 100 couples (RR, QT) afin de modéliser la relation entre ces deux variables et ensuite estimer le QTc ([7]).

TABLEAU 1.1. Statistiques descriptives des séries RR et QT complètes des patients 1, 2 et 3

		Moy.	É.-T.	Étendue	Min.	Q1	Méd.	Q3	Max.	n
RR	P1	0,83	0,12	0,76	0,50	0,74	0,83	0,92	1,26	94 930
	P2	0,96	0,17	0,92	0,56	0,82	0,96	1,09	1,48	83 636
	P3	1,08	0,15	0,94	0,64	0,96	1,09	1,19	1,57	71 942
QT	P1	389	29	138	310	364	382	418	448	94 930
	P2	379	29	140	308	354	378	400	448	83 636
	P3	408	25	146	330	390	408	428	476	71 942

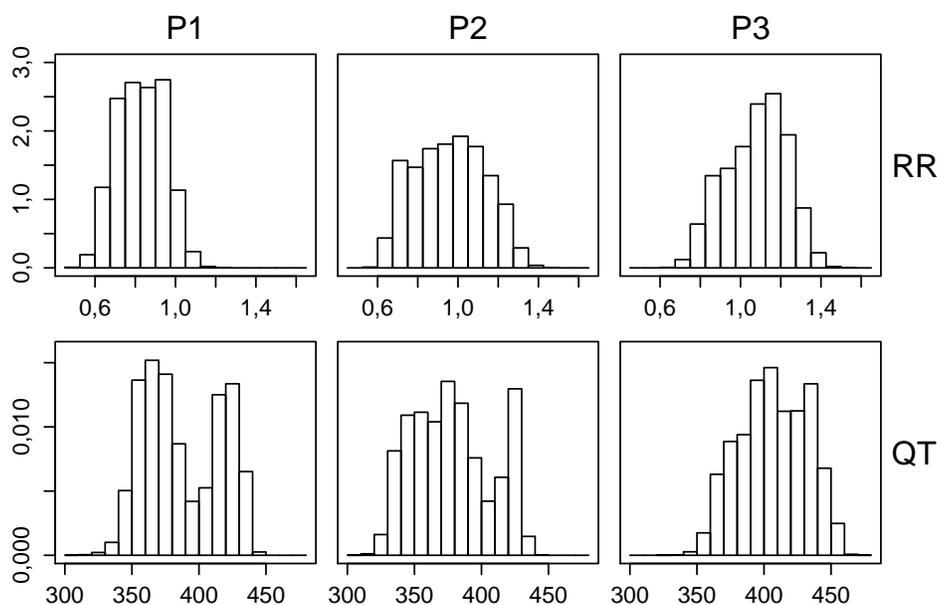


FIGURE 1.1. Histogramme des séries RR et QT complètes des patients 1, 2 et 3

Le tableau 1.1 et la figure 1.1 présentent des statistiques descriptives des séries de RR et de QT des patients 1, 2, 3 respectivement sous forme de tableau et d'histogramme. On observe une certaine variabilité dans la répartition des observations pour chaque patient.

On peut s'intéresser également à titre indicatif, à la répartition de ces statistiques descriptives pour l'ensemble des 68 patients. C'est ce que rapportent le tableau 1.2 et la figure

TABLEAU 1.2. Statistiques descriptives (en colonnes) des statistiques descriptives (en lignes) des séries RR et QT complètes des 68 patients

	Moy.	É.-T.	Étendue	Min.	Q1	Méd.	Q3	Max.	n	
RR	Moy.	0,90	0,09	0,43	0,73	0,83	0,89	0,97	1,16	68
	É.-T.	0,13	0,03	0,14	0,08	0,11	0,12	0,14	0,22	68
	Étendue	0,89	0,19	0,90	0,59	0,76	0,86	1,01	1,48	68
	Min.	0,49	0,07	0,42	0,28	0,45	0,49	0,52	0,69	68
	Q1	0,81	0,09	0,46	0,62	0,75	0,81	0,87	1,07	68
	Méd.	0,91	0,10	0,44	0,74	0,84	0,90	0,97	1,18	68
	Q3	1,00	0,11	0,51	0,79	0,92	0,98	1,07	1,30	68
	Max.	1,38	0,20	0,83	1,06	1,23	1,32	1,51	1,89	68
	n	87 261	10 449	46 350	62 820	81 050	87 170	93 580	109 200	68
QT	Moy.	368	24	121	311	353	367	385	432	68
	É.-T.	20	5	20	10	18	20	23	30	68
	Étendue	137	35	262	80	120	132	150	342	68
	Min.	291	26	162	180	276	292	308	342	68
	Q1	354	24	108	296	338	354	368	404	68
	Méd.	369	24	128	310	355	368	384	438	68
	Q3	385	26	138	320	370	385	400	458	68
	Max.	428	32	166	356	408	429	446	522	68
	n	87 261	10 449	46 350	62 820	81 050	87 170	93 580	109 200	68

1.2 respectivement sous forme de tableau et de diagrammes en boîte. Le tableau 1.2 indique par exemple que pour les 68 patients, l'écart-type de la série complète de RR est de 0,13 en moyenne avec un écart-type de 0,03. On y lit également que parmi les 68 patients, l'écart-type de la série de RR varie entre 0,08 (Min.) et 0,22 (Max.).

La figure 1.3 est un exemple de la relation typiquement observée entre les variables QT et RR. Elle représente l'ensemble des 83 636 couples (RR, QT) mesurés pour le patient 2. À partir de l'ensemble des observations disponibles, les six modèles suggérés expliquant la

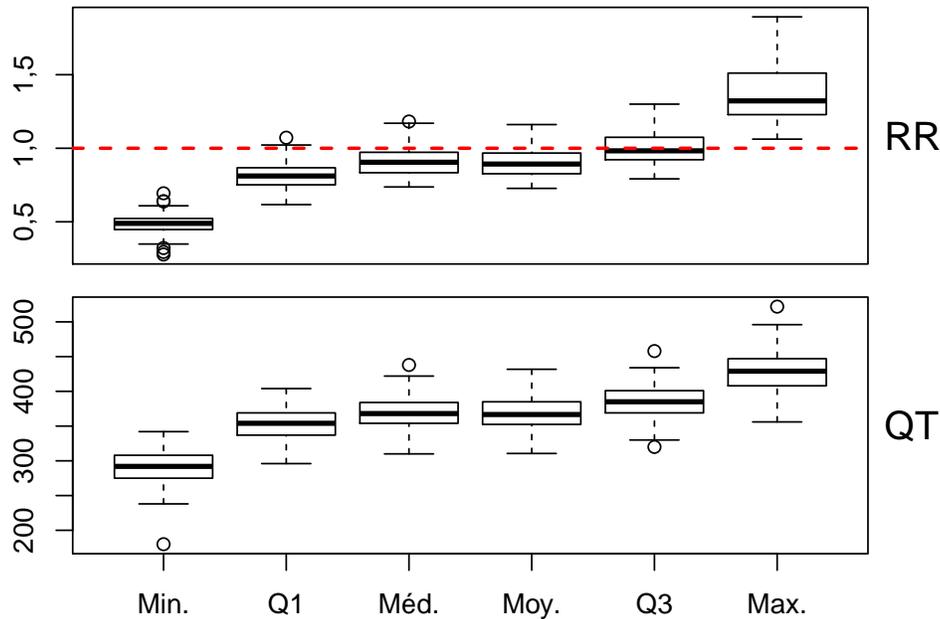


FIGURE 1.2. Diagrammes en boîte des statistiques descriptives principales des séries RR et QT complètes des 68 patients associés au tableau 1.2

relation entre QT et RR (B , F , P_m , B° , F° et P_m°) ont été ajustés par les moindres carrés (voir [9] pour la régression linéaire et [8] pour la régression nonlinéaire) et sont représentés sur la figure. D'après le graphique, la relation croissante entre QT et RR est claire. On observe cependant une variabilité importante de QT pour un RR donné, tel qu'en témoigne la largeur du nuage de points. On constate finalement que chacune des six modélisations semble faire un travail d'ajustement visuellement satisfaisant, à l'exception du modèle F qui diffère sensiblement des autres aux extrémités.

1.2. Analyse exploratoire

L'une des premières analyses exploratoires soulevées par ce type de problème consiste à évaluer le comportement des estimateurs des moindres carrés de chacun des six modèles, par rapport aux 68 patients. Pour chacun des 68 patients, chacun des six modèles a donc été ajusté sous le critère des moindres carrés à partir de l'ensemble des observations disponibles pour ce patient. Le tableau 1.3 rapporte la moyenne et l'écart-type par rapport aux 68 patients des paramètres des six modèles ainsi estimés.

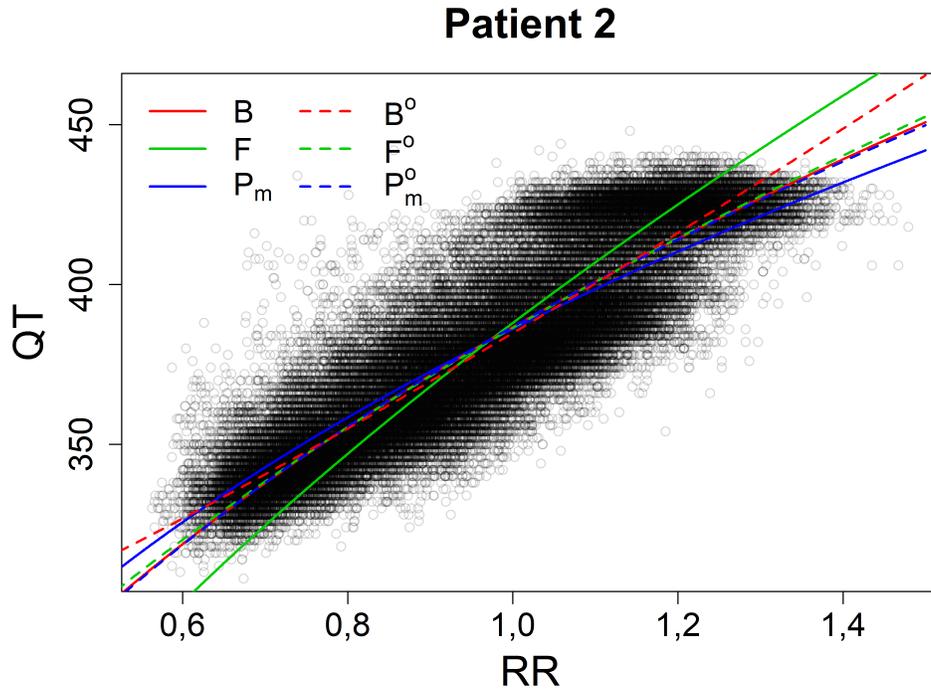


FIGURE 1.3. Nuage de points des 83 636 couples (RR, QT) du patient 2 et ajustement des moindres carrés des six modèles de régression suggérés

TABLEAU 1.3. Moyenne et écart-type par rapport aux 68 patients des paramètres k_1 , k_2 et m estimés à partir des jeux de données complets pour chacun des six modèles

	k_1		k_2		m	
	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.
B	-	-	389	21	-	-
F	-	-	383	20	-	-
P _m	-	-	383	22	0,32	0,07
B ^o	132	50	251	62	-	-
F ^o	17	76	366	89	-	-
P _m ^o	316	548	67	548	1,08	1,02

Le tableau 1.3 indique par exemple que le paramètre k_2 estimé pour le modèle de Bazett (B) vaut en moyenne 389 avec un écart-type de 21 parmi les 68 patients. Advenant qu'un

paramètre soit fixé pour un modèle donné, aucune valeur moyenne ni écart-type n'est rapporté. C'est le cas par exemple du paramètre k_1 pour les modèles B, F et P_m . Puisque k_1 est fixé à 0 pour ces trois modèles, il n'est pas estimé.

Un fait intéressant soulevé par le tableau 1.3 est que le paramètre m estimé pour le modèle P_m est de 0,32 en moyenne avec un écart-type de 0,07. Rappelons que le modèle P_m , tout comme les modèles B et F, possède une ordonnée à l'origine nulle ($k_1 = 0$), mais laisse le paramètre m libre, contrairement aux modèles B et F qui fixent respectivement ce dernier à $1/2$ et $1/3$. La valeur moyenne du paramètre m estimé pour le modèle P_m indique donc une préférence pour le modèle de Fridericia (F). En effet, l'intervalle de confiance de Student de niveau 95% pour la valeur moyenne du paramètre m estimé du modèle P_m est $[0,30 ; 0,34]$. Au niveau 95%, on ne rejette donc pas l'hypothèse que $m = 1/3$, mais on rejette celle que $m = 1/2$. Ceci est donc en accord avec les nouvelles études de [10].

Un autre fait intéressant que dégage le tableau 1.3 est la très grande variabilité des estimés pour le modèle P_m^o . Rappelons que ce modèle est le modèle le plus complet, qui nécessite une estimation simultanée des trois paramètres. L'écart-type des estimés de k_1 pour le modèle P_m^o est de 548, à comparer avec des écarts-types respectifs de 50 et 76 pour les modèles B^o et F^o , ce qui correspond à une augmentation de plus de 600%. L'écart-type des estimés de k_2 pour le modèle P_m^o est également de 548, à comparer avec des écarts-types inférieurs à 89 pour les cinq autres modèles, ce qui correspond à une augmentation de plus de 500%. Finalement, l'écart-type des estimés de m pour le modèle P_m^o est de 1,02 à comparer avec un écart-type de 0,07 pour le modèle P_m , ce qui correspond à une augmentation de plus de 1300%. Une augmentation si importante dans la variabilité des paramètres estimés suite à l'ajout d'un seul paramètre est un signe indéniable de surparamétrisation du modèle le plus complet P_m^o . Les sections suivantes présentent la méthodologie ainsi que les résultats qui le démontrent.

1.3. Méthodologie

Notons d'abord $T = (k_1, k_2, m)$ et $QT(T, RR) = k_1 + k_2 RR^m$. Afin d'explorer le problème potentiel de surparamétrisation du modèle le plus complet P_m^o , seules les fonctions

$QT(T, RR) = k_1 + k_2 RR^m$ ont été étudiées, délaissant pour l'instant tout ajustement de données à un modèle. Nous cherchons à démontrer que pour toute courbe à trois paramètres menant à des valeurs de QT semblables à celles observées en cardiologie, il existe deux courbes à deux paramètres, l'une avec m fixé à $1/2$ et l'autre avec m fixé à $1/3$, qui sont très proches de celle-ci pour des valeurs de RR semblables à celles observées en cardiologie. En identifier une seule avec $m = 1/2$ ou $m = 1/3$ aurait été suffisant, mais les identifier toutes les deux permet également de mettre en évidence la similitude entre les modèles B° et F° .

On cherche donc à démontrer que pour n'importe quelle courbe susceptible d'être la solution des moindres carrés d'un ajustement du modèle P_m° à des données, il existe une courbe respectant les conditions du modèle B° , d'un part, et une autre respectant les conditions du modèle F° , d'autre part, qui sont très similaires à la première. Or, si deux courbes de deux modèles différents (modèle à deux ou à trois paramètres) sont presque identiques, que la « vraie » soit l'une ou l'autre, il sera très difficile de déterminer que l'une est préférable à l'autre si on utilise des données pour les ajuster.

Soulignons que bien que l'on s'intéresse à la fonction $QT(T, RR)$ dans toute sa généralité, délaissant tout ajustement de données à un modèle, il est primordial de limiter nos explorations et discussions à un support réaliste pour QT et RR, c'est-à-dire à des valeurs semblables à celles observées en cardiologie. Il semble en effet évident que la fonction $k_1 + k_2 RR^m$ ne peut pas être convenablement approximée par une fonction du type $k_1 + k_2 RR^{m_0}$ avec m_0 fixé pour l'ensemble des $RR \in \mathbb{R}$. Cela devient cependant possible si on se restreint à une plage donnée de RR dans \mathbb{R} . Voyons une analogie simple avec les fonctions quadratique et linéaire permettant de s'en convaincre.

La figure 1.4 illustre la fonction $y = x^2$ pour $x \in [-2, 5]$. Il est clair d'après cette illustration que la courbe $y = x^2$ ne peut être approximée convenablement par une droite sur tout son domaine, $x \in \mathbb{R}$. Cependant, si on se restreint à $x \in [3, 4]$, l'approximation par une droite de la fonction $y = x^2$ est visuellement très satisfaisante.

Bien que cette analogie ne soit pas une analogie parfaite pour la situation d'intérêt, elle permet de bien comprendre pourquoi le fait de considérer des valeurs restreintes de QT et RR rend l'idée de la surparamétrisation du modèle P_m° vraisemblable.

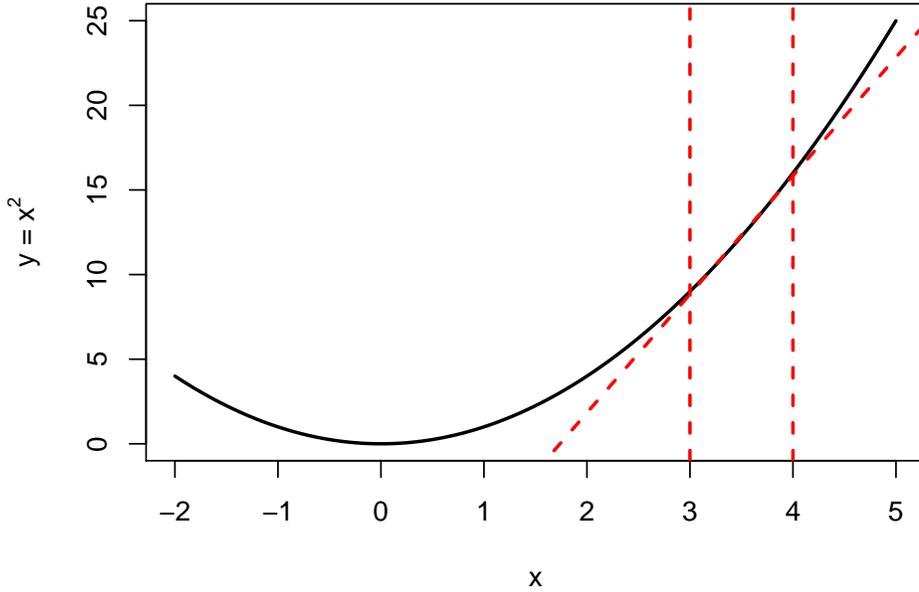


FIGURE 1.4. Approximation d'une fonction quadratique par une fonction linéaire

1.3.1. Idée de base de la démonstration

Rappelons que $T = (k_1, k_2, m)$ et $QT(T, RR) = k_1 + k_2 RR^m$. On s'intéressera uniquement aux triplets T tels que lorsqu'appliquée à des RR raisonnables, la fonction $QT(T, RR)$ est strictement croissante et engendre des valeurs raisonnables pour les QT. En effet, en pratique on peut supposer une relation strictement croissante entre l'intervalle QT et l'intervalle RR, tel qu'indiqué par [4]. Ensuite, pour chacun de ces triplets, deux triplets $\tilde{T}_{m_0} = (\tilde{k}_{1,m_0}, \tilde{k}_{2,m_0}, m_0)$ seront identifiés numériquement tels que les courbes $QT(T, RR)$ et $QT(\tilde{T}_{m_0}, RR)$ soient essentiellement les mêmes pour des RR raisonnables. L'un avec $m_0 = 1/2$, l'autre avec $m_0 = 1/3$.

Si nous parvenons effectivement à trouver de tels triplets \tilde{T}_{m_0} pour tout triplet T d'intérêt, nous aurons montré que les modèles B° , F° et P_m° sont essentiellement équivalents lorsqu'utilisés pour modéliser la relation entre RR et QT. Nous aurons alors montré qu'advenant une telle utilisation, le modèle P_m° est surparamétré. Afin de procéder à une démonstration numérique, définissons d'abord ce que sont les triplets d'intérêt, les valeurs de RR et de QT raisonnables ainsi que les mesures de distance entre les courbes utilisées.

TABLEAU 1.4. Définition des vecteurs K_1 , K_2 et M utilisés afin de générer l'ensemble \mathcal{T} des triplets considérés

Vecteur	Borne inf.	Borne sup.	Bond	n
K_1	-7 000	7 000	50	281
K_2	-7 000	7 000	50	281
M	-3,00	4,00	0,05	141

1.3.2. Ensemble des triplets d'intérêt

Définissons d'abord \mathcal{T} , l'ensemble des triplets $T = (k_1, k_2, m)$ considérés. Idéalement, nous choisirions $\mathcal{T} = \mathbb{R}^3$. Cependant, la procédure qui sera utilisée afin de déterminer si un triplet $T \in \mathcal{T}$ est d'intérêt consiste à vérifier explicitement si le triplet en question respecte les contraintes établies. L'ensemble \mathcal{T} doit donc être discret. On définit alors

$$\mathcal{T} = \left\{ (k_1, k_2, m) \in K_1 \times K_2 \times M \right\},$$

où K_1 , K_2 et M sont des vecteurs équidistants dont la structure est explicitée dans le tableau 1.4. Ces vecteurs étant respectivement de taille 281, 281 et 141, l'ensemble discret \mathcal{T} contient $281 \times 281 \times 141 = 11\,133\,501 \approx 1 \cdot 10^7$ éléments. Afin de s'assurer que l'ensemble \mathcal{T} est suffisamment vaste, les vecteurs K_1 , K_2 et M ont été choisis de sorte à ce que l'ensemble \mathcal{T}_0 des triplets d'intérêt n'ait aucune intersection avec la frontière de l'ensemble \mathcal{T} engendré. En particulier, l'ensemble \mathcal{T} qui a été choisi balaye l'ensemble des valeurs de k_1 , k_2 et m obtenues lors de l'ajustement du modèle P_m^o pour chacun des 68 patients, à partir de l'ensemble de toutes les observations disponibles pour ce patient. Les statistiques descriptives complètes de l'estimation des paramètres chez les 68 patients sont rapportées dans le tableau 1.5.

Soit RR_0 et QT_0 respectivement l'ensemble des RR et des QT raisonnables qui seront définis à la section 1.3.3. L'ensemble \mathcal{T}_0 des triplets d'intérêt est défini comme suit :

$$\mathcal{T}_0 = \left\{ T \in \mathcal{T} \mid QT(T, RR) \in QT_0 \forall RR \in RR_0 \text{ et } QT(T, RR) \text{ est croissante} \right\},$$

c'est-à-dire l'ensemble des triplets T tels que pour toutes les valeurs de RR considérées raisonnables, la fonction $QT(T, RR)$ est croissante et admet une valeur raisonnable de QT.

TABLEAU 1.5. Statistiques descriptives par rapport aux 68 patients des paramètres k_1 , k_2 et m estimés à partir des jeux de données complets pour le modèle P_m^o

Paramètre	Moy.	É.-T.	Min.	Q1	Méd.	Q3	Max.	n
k_1	316,63	549	-2 486	234	279	313	3 259	68
k_2	66,78	549	-2 890	64	108	160	2 853	68
m	1,08	1,02	-1,44	0,43	1,03	1,82	3,95	68

En étudiant la dérivée de $QT(T, RR)$ par rapport à RR , on trouve que pour des RR positifs (comme c'est le cas ici), la fonction est croissante lorsque k_2 et m sont de même signe et décroissante sinon. L'ensemble \mathcal{T}_0 devient alors :

$$\mathcal{T}_0 = \left\{ T \in \mathcal{T} \mid QT(T, RR) \in QT_0 \forall RR \in RR_0 \text{ et } k_2 \times m > 0 \right\}.$$

1.3.3. RR et QT raisonnables

De toute évidence, toutes les valeurs observées de RR et de QT sont d'intérêt et doivent être incluses dans les ensembles de RR et de QT raisonnables, RR_0 et QT_0 . Il existe cependant manifestement des valeurs de RR et de QT qui sont vraisemblables (donc d'intérêt), mais qui n'ont pas été explicitement observées. Le problème concernant la définition des ensembles de RR et de QT raisonnables consiste donc à déterminer si on utilise l'étendue des RR et QT observés, ou bien si on utilise un intervalle un peu plus grand que l'étendue. On choisira l'option la moins contraignante par rapport à la définition d'un triplet d'intérêt, c'est-à-dire celle qui conserve le plus de triplets T et évite ainsi d'en rejeter des pertinents. Les statistiques descriptives complètes concernant l'ensemble des valeurs de RR et de QT observées chez l'ensemble des 68 patients sont rapportées dans le tableau 1.6.

Plus l'ensemble RR_0 est petit, moins la contrainte des RR raisonnables sera forte et plus de triplets T se verront respecter la contrainte pour être élément de \mathcal{T}_0 . L'ensemble RR_0 a donc été choisi comme étant directement l'étendue des RR observés, $RR_0 = [0,28 ; 1,89]$, par opposition à un intervalle plus grand que l'étendue.

TABLEAU 1.6. Statistiques descriptives de l'ensemble des valeurs de RR et QT observées pour l'ensemble des 68 patients

	Moy.	É.-T.	Min.	Q1	Méd.	Q3	Max.	n
RR	0,89	0,16	0,28	0,78	0,89	1,00	1,89	5 933 761
QT	366,85	31,65	180	346	366	388	522	5 933 761

Inversement, plus l'ensemble QT_0 est grand, moins la contrainte des QT raisonnables sera forte et plus de triplets T se verront respecter la contrainte pour être élément de \mathcal{T}_0 . QT_0 a donc été choisi comme un intervalle plus large que l'étendue des QT observés. L'étendue des QT observés étant de $[180; 522]$, on peut choisir $QT_0 = [0; 600]$. Notons que le choix $QT_0 = [0; 600]$ est arbitraire. Les résultats ont également été calculés avec $QT_0 = [0; 900]$ et aucun changement majeur dans la nature de ceux-ci n'a été observé.

1.3.4. Mesures de distance entre les courbes

La mesure choisie pour mesurer la distance entre les courbes engendrées par deux triplets, disons $T_1 = (k_{1,1}, k_{2,1}, m_1)$ et $T_2 = (k_{1,2}, k_{2,2}, m_2)$, découle de la notion d'erreur quadratique moyenne. Considérons RR comme étant une variable aléatoire de distribution f fixée et connue, on définit

$$D(T_1, T_2 | RR \sim f) = \sqrt{\mathbb{E}_f \left\{ \left[QT(T_1, RR) - QT(T_2, RR) \right]^2 \right\}},$$

où $\mathbb{E}_f(\cdot)$ désigne $\mathbb{E}(\cdot | RR \sim f)$. Il est possible de développer l'expression quadratique précédente de façon tout à fait générale par rapport à la distribution f de la variable aléatoire RR et d'obtenir une expression qui ne dépend que de T_1 , T_2 et $\mathbb{E}_f(RR^k)$ pour différentes valeurs de k . Cependant, dans l'optique où cette mesure de distance sera utilisée afin d'identifier par exemple \tilde{k}_{1,m_0} et \tilde{k}_{2,m_0} qui minimisent la distance $D(T, T_{m_0})$ avec $T_{m_0} = (k_{1,m_0}, k_{2,m_0}, m_0)$, des simplifications importantes sont obtenues si on considère une certaine classe de distributions f . Considérons à cet effet la fonction de densité f associée à une fonction de répartition expérimentale $F_n(RR_1, \dots, RR_n)$ pour un vecteur (RR_1, \dots, RR_n) à spécifier. Cette fonction de répartition expérimentale accorde un poids de $1/n$ à chacune des valeurs RR_i du vecteur.

La mesure devient alors

$$\begin{aligned}
D\left(T_1, T_2 \middle| \text{RR} \sim F_n(\text{RR}_1, \dots, \text{RR}_n)\right) \\
&= \sqrt{\mathbb{E}\left\{\left[\text{QT}(T_1, \text{RR}) - \text{QT}(T_2, \text{RR})\right]^2 \middle| \text{RR} \sim F_n(\text{RR}_1, \dots, \text{RR}_n)\right\}} \\
&= \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\text{QT}(T_1, \text{RR}_i) - \text{QT}(T_2, \text{RR}_i)\right]^2}.
\end{aligned}$$

Identifions maintenant \tilde{k}_{1,m_0} et \tilde{k}_{2,m_0} qui minimisent $D(T, T_{m_0} | \text{RR} \sim F_n(\text{RR}_1, \dots, \text{RR}_n))$ avec $T_{m_0} = (k_{1,m_0}, k_{2,m_0}, m_0)$. Rappelons que dans ce qui suit on considère que T , m_0 et $(\text{RR}_1, \dots, \text{RR}_n)$ sont connus. Par la monotonie de l'exponentiation, on trouve

$$\begin{aligned}
(\tilde{k}_{1,m_0}, \tilde{k}_{2,m_0}) &= \arg \min_{(k_{1,m_0}, k_{2,m_0})} \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\text{QT}(T, \text{RR}_i) - \text{QT}(T_{m_0}, \text{RR}_i)\right]^2} \\
&= \arg \min_{(k_{1,m_0}, k_{2,m_0})} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\text{QT}(T, \text{RR}_i) - (k_{1,m_0} + k_{2,m_0} \text{RR}_i^{m_0})\right]^2 \\
&= \arg \min_{(k_{1,m_0}, k_{2,m_0})} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[y_i - (k_{1,m_0} + k_{2,m_0} x_i)\right]^2,
\end{aligned}$$

en posant $y_i = \text{QT}(T, \text{RR}_i)$ et $x_i = \text{RR}_i^{m_0}$. On y reconnaît alors la solution des moindres carrés d'une régression linéaire simple entre y_i et x_i .

En somme, la mesure choisie dépend d'un vecteur $(\text{RR}_1, \dots, \text{RR}_n)$ et correspond à une erreur quadratique moyenne calculée uniformément pour tous les RR_i , $i = 1, \dots, n$. Pour un vecteur donné, nous avons montré que les triplets \tilde{T}_{m_0} qui minimisent $D(T, T_{m_0})$ s'obtiennent simplement par une utilisation judicieuse de la régression linéaire simple des moindres carrés. Les sections suivantes présentent les différents choix du vecteur $(\text{RR}_1, \dots, \text{RR}_n)$ considérés engendrant différentes propriétés de la mesure.

1.3.4.1. *RR pondérés*

L'objectif est ici d'attribuer à chaque valeur de RR un poids proportionnel à son occurrence dans l'ensemble des valeurs de RR observées. À cette fin, le vecteur $(\text{RR}_1, \dots, \text{RR}_n)$

considéré est un vecteur de taille 10 000 obtenu par échantillonnage aléatoire simple sans remise parmi l'ensemble des RR observés. Le mesure de distance *pondérée* utilisant ce vecteur de RR, notée $D_p(T_1, T_2)$, a alors la particularité de considérer une vaste étendue des valeurs observées de RR et de pondérer la mesure de distance par la fréquence observée des RR. La figure 1.5 représente l'histogramme de l'ensemble des valeurs de RR observées.

1.3.4.2. *RR centrales*

On cherche maintenant à attribuer un poids uniforme aux valeurs de RR centrales et un poids nul aux valeurs de RR dans les queues de la distribution. À cette fin, on considère alors comme vecteur (RR_1, \dots, RR_n) un vecteur équidistant de taille 10 000 dont le minimum et le maximum correspondent respectivement au 5^{ième} et au 95^{ième} percentile de l'ensemble de tous les RR observés. Ces percentiles sont respectivement 0,640 et 1,161. La mesure de distance *centrale* utilisant ce vecteur de RR, notée $D_c(T_1, T_2)$, a alors la particularité de considérer uniquement les valeurs de RR 90% centrales et de leur attribuer une même importance. Les 5^{ième} et 95^{ième} percentiles de l'ensemble de tous les RR observés sont représentés par les lignes verticales rouges de la figure 1.5.

Notons que cette mesure de distance est une approximation de

$$D(T_1, T_2 \mid RR \sim \mathcal{U}(0,640; 1,161))$$

qu'il aurait été possible de calculer de façon analytique. C'est cependant l'approximation qui sera utilisée dans le cadre de ce travail, considérant que la nature des résultats ne devrait pas en être affectée et la simplicité avec laquelle on peut identifier \tilde{T}_{m_0} qui minimise $D_p(T, T_{m_0})$ pour un m_0 donné.

1.3.4.3. *RR = 1*

Finalement, puisque l'évaluation du modèle à $RR = 1$ (afin d'obtenir un estimé du QTc) est au cœur des préoccupations, une mesure de la distance entre les courbes à $RR = 1$ est également prise en compte. La mesure $D_1(T_1, T_2)$ considère alors comme vecteur (RR_1, \dots, RR_n) un vecteur de taille $n = 1$, $RR = 1$.

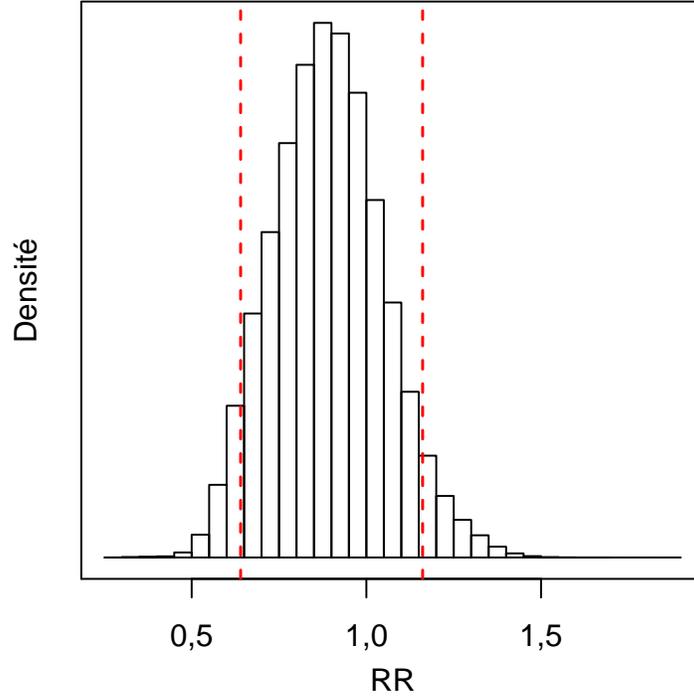


FIGURE 1.5. Histogramme de l'ensemble des valeurs de RR observées pour l'ensemble des 68 patients. Les lignes verticales rouges correspondent au 5^{ième} et au 95^{ième} percentile.

1.3.5. Résumé des étapes

Toutes les quantités nécessaires à la démonstration numérique que le modèle P_m^o est surparamétré lorsqu'utilisé pour modéliser la relation entre RR et QT sont maintenant définies. Résumons à présent l'ensemble des étapes à réaliser :

- (1) Identifier l'ensemble \mathcal{T}_0 des triplets d'intérêt. Pour ce faire, il suffit de vérifier $\forall T \in \mathcal{T}$ si T respecte la contrainte pour être dans \mathcal{T}_0 , soit que $QT(T, RR) \in QT_0 \forall RR \in RR_0$ et que la fonction $QT(T, RR)$ est croissante.
- (2) Pour tous les triplets $T \in \mathcal{T}_0$ d'intérêt, identifier les triplets $\tilde{T}_{m_0}^p$ et $\tilde{T}_{m_0}^c$ qui minimisent respectivement $D_p(T, T_{m_0})$ et $D_c(T, T_{m_0})$ avec $m_0 = 1/2$.
- (3) Répéter (2) avec $m_0 = 1/3$.

À la fin de cette procédure, pour chaque triplet $T \in \mathcal{T}_0$, quatre triplets auront été identifiés. Ces quatre triplets correspondent aux courbes avec $m = 1/2$ et $m = 1/3$ les plus proches

de la courbe engendrée par le triplet T selon les mesures de distance entre les courbes pondérée et centrale.

Notons que la mesure de distance entre les courbes à $RR=1$ n'est pas utilisée dans la procédure puisqu'il existe vraisemblablement une infinité de triplets $T_{m_0} = (k_{1,m_0}, k_{2,m_0}, m_0)$ tels que la distance à $RR = 1$ est nulle. Cette mesure sera cependant utilisée à des fins de discussion.

1.4. Résultats

Une analyse de l'ensemble \mathcal{T}_0 des triplets d'intérêt obtenu à partir des définitions précédentes sera d'abord présentée. Suivront ensuite les résultats principaux de la méthodologie élaborée, permettant de démontrer que le modèle le plus complet P_m^o est effectivement sur-paramétré.

1.4.1. Description de l'ensemble des triplets d'intérêt

Décrivons d'abord l'ensemble \mathcal{T}_0 des triplets d'intérêt. Le tableau 1.7 rapporte les statistiques descriptives des trois paramètres k_1 , k_2 et m de l'ensemble des 5 934 triplets d'intérêt, éléments de \mathcal{T}_0 . On observe dans un premier temps que l'ensemble \mathcal{T}_0 contenant 5 934 éléments est très restreint par rapport à l'ensemble \mathcal{T} contenant 11 133 501 éléments. En effet, seuls 0,05% des éléments de \mathcal{T} satisfont les contraintes pour être élément de \mathcal{T}_0 . On observe de plus que les valeurs extrêmes de chacun des trois paramètres sont strictement comprises à l'intérieur de leurs valeurs extrêmes dans \mathcal{T} , définies par les vecteurs K_1 , K_2 et M . Par exemple, les valeurs de k_1 de l'ensemble \mathcal{T}_0 varient entre $-5\,750$ et $6\,450$. Toutes les valeurs sont donc strictement comprises entre les bornes du vecteur K_1 étant de $-7\,000$ et $7\,000$. Puisque le même phénomène est observé pour chacun des trois paramètres, nous avons la certitude que l'ensemble des triplets d'intérêt \mathcal{T}_0 n'a pas d'intersection avec la frontière de l'ensemble \mathcal{T} des triplets considérés.

On peut aussi s'intéresser au nombre de triplets (k_1, k_2, m) d'intérêt admettant une valeur précise de chacun des trois paramètres. Par exemple, combien de triplets (k_1, k_2, m)

TABLEAU 1.7. Statistiques descriptives de l'ensemble des triplets d'intérêt $(k_1, k_2, m) \in \mathcal{T}_0$

	Moy.	É.-T.	Min.	Q1	Méd.	Q3	Max.	n
k_1	253	1 420	-5 750	-150	200	650	6 450	5 934
k_2	68	1 410	-6 050	-300	50	400	6 150	5 934
m	0,25	0,76	-1,90	-0,10	0,05	0,40	3,85	5 934

admettent $k_1 = k_1^*$ avec k_1^* élément de $K_1 = \{-7\,000, -6\,950, \dots, 7\,000\}$? Puisque l'ensemble \mathcal{T}_0 n'a pas d'intersection avec la frontière de \mathcal{T} , ce nombre de triplets devrait être nul pour les valeurs extrêmes de chacun des vecteurs K_1 , K_2 et M .

La figure 1.6 illustre ce nombre de triplets de paramètres par un diagramme en bâton, séparément pour chaque paramètre et pour toutes les valeurs considérées pour ce paramètre. Ainsi, pour chaque diagramme, la somme des effectifs est de 5 934 ce qui correspond au nombre total d'éléments de l'ensemble \mathcal{T}_0 des triplets d'intérêt. Pour chacun des trois paramètres, ce nombre de triplets est élevé pour une valeur centrale de ce paramètre et diminue comme on s'en éloigne (dans les deux directions), jusqu'à l'atteinte d'un nombre de triplets nul pour les valeurs les plus extrêmes considérées pour ce paramètre. Avec cette forme de cloche dans la répartition du nombre des triplets d'intérêt pour chaque paramètre, tout porte à croire que même si un ensemble \mathcal{T} plus vaste avait été considéré, l'ensemble \mathcal{T}_0 des triplets d'intérêt résultant aurait été le même.

On peut aussi constater un trou dans la répartition de ce nombre de triplets pour les paramètres k_2 et m . Ces trous sont observés en $k_2 = 0$ et en $m = 0$ et découlent de la condition de croissance stricte de la relation entre QT et RR imposée pour être élément de \mathcal{T}_0 . En effet, si $k_2 = 0$, alors le modèle devient $QT = k_1$, qui est clairement constant par rapport à RR. De la même façon, si $m = 0$, le modèle devient $QT = k_1 + k_2$, qui est clairement constant par rapport à RR. Voici donc pourquoi aucun triplet avec $k_2 = 0$ ou $m = 0$ n'est considéré d'intérêt.

Intéressons-nous finalement à la répartition spatiale des triplets d'intérêt de \mathcal{T}_0 dans la « boîte » \mathcal{T} de l'ensemble des triplets considérés, représentée à la figure 1.7. On observe que malgré les formes de cloche de la répartition des triplets d'intérêt selon les valeurs de chacun

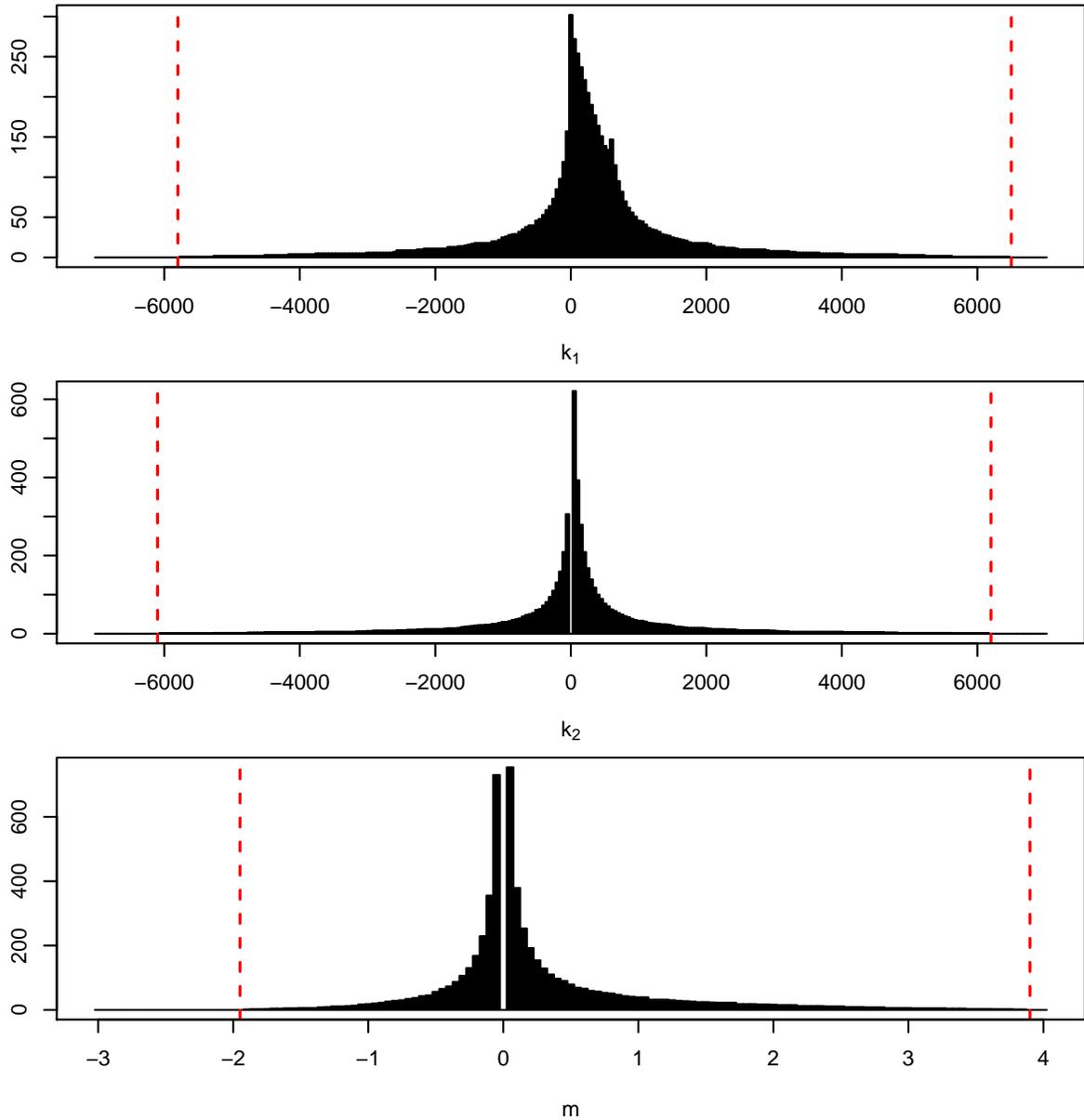


FIGURE 1.6. Diagrammes en bâton représentant pour chaque valeur possible de chacun des trois paramètres, le nombre de triplets d'intérêt $(k_1, k_2, m) \in \mathcal{T}_0$ admettant cette valeur précise pour ce paramètre. La somme des effectifs de chaque diagramme est donc de $5\,934 = \#\mathcal{T}_0$. Chaque valeur à l'extérieur de la plage délimitée par les lignes verticale rouge admet un effectif nul.

des paramètres séparément, la répartition des triplets d'intérêt dans \mathcal{T} ne ressemble pas du tout au classique *ballon de football*. Il semble plutôt y avoir des relations très étroites entre les paramètres imposées par la définition d'un triplet d'intérêt. En particulier, il semble y

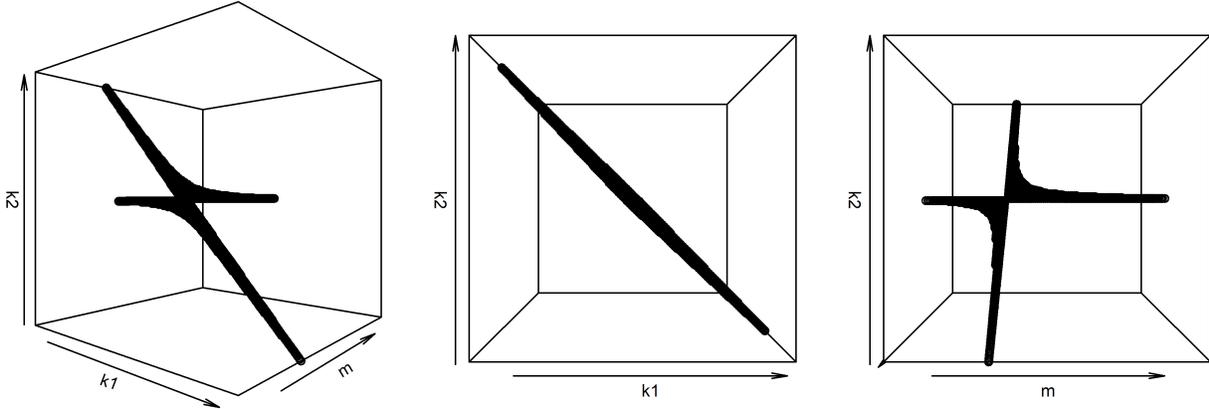


FIGURE 1.7. Répartition spatiale des 5 934 triplets d'intérêt

avoir une relation linéaire assez forte entre les paramètres k_1 et k_2 et une relation inversement proportionnelle entre k_1 et m , de même qu'entre k_2 et m .

1.4.2. Analyse des courbes les plus proches

Tel que mentionné dans la méthodologie, pour chaque triplet d'intérêt T élément de \mathcal{T}_0 , les triplets $\tilde{T}_{m_0}^p$ et $\tilde{T}_{m_0}^c$ ont été identifiés avec $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$, minimisant respectivement la mesure pondérée $D_p(T, T_{m_0})$ et la mesure centrale $D_c(T, T_{m_0})$. Rappelons que la différence entre ces deux mesures est que la première attribue un poids proportionnel à l'occurrence des RR et la seconde un poids uniforme, mais seulement pour les valeurs 90% centrales de RR. Pour chaque triplet T d'intérêt, 4 autres triplets ont donc été identifiés. Cependant, comme les résultats engendrés par rapport à la minimisation des deux mesures sont très similaires, seuls ceux concernant la minimisation de la mesure pondérée sont présentés.

Le tableau 1.8 rapporte les statistiques descriptives des trois mesures de distance entre les 5 934 triplets T d'intérêt et $\tilde{T}_{m_0}^p$, où $\tilde{T}_{m_0}^p$ minimise la mesure de distance pondérée $D_p(T, T_{m_0})$, soit avec $m_0 = 1/2$ ou $m_0 = 1/3$. Les mesures de distance centrale et en RR=1 ont également été obtenues entre T et chacun des triplets $\tilde{T}_{m_0}^p$ minimisant la mesure pondérée. On trouve

TABLEAU 1.8. Statistiques descriptives des trois mesures de distance entre T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ pour tout triplet T d'intérêt, pour $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$.

	m_0	Moy.	É.-T.	Min.	Q1	Méd.	Q3	Max.	n
$D_p(T, \tilde{T}_{m_0}^p)$	1/2	1,57	1,57	$4 \cdot 10^{-13}$	0,45	1,09	2,13	10,65	5 934
	1/3	1,38	1,62	$6 \cdot 10^{-03}$	0,33	0,84	1,76	11,40	5 934
$D_c(T, \tilde{T}_{m_0}^p)$	1/2	0,92	0,90	$4 \cdot 10^{-14}$	0,27	0,64	1,25	6,13	5 934
	1/3	0,81	0,94	$4 \cdot 10^{-03}$	0,20	0,49	1,04	6,55	5 934
$D_1(T, \tilde{T}_{m_0}^p)$	1/2	0,50	0,63	$1 \cdot 10^{-13}$	0,13	0,32	0,61	5,41	5 934
	1/3	0,42	0,65	$2 \cdot 10^{-03}$	0,09	0,21	0,45	5,42	5 934

donc qu'en moyenne, par rapport aux 5 934 triplets d'intérêt de \mathcal{T}_0 , la distance pondérée moyenne (minimale) entre T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ est de 1,57 avec un écart-type de 1,57 pour $m_0 = 1/2$. On observe également que le troisième quartile de cette mesure de distance est de 2,13. Par conséquent, pour 75% des 5 934 triplets d'intérêt considérés, nous sommes en mesure d'identifier un triplet $\tilde{T}_{1/2}^p$ tel que $D_p(T, \tilde{T}_{1/2}^p) \leq 2,13$. Dans tous les cas, cette distance pondérée minimale est d'au plus 10,65. Des résultats très similaires sont obtenus pour $m_0 = 1/3$.

On observe de plus que les triplets $\tilde{T}_{m_0}^p$ minimisant la mesure de distance pondérée admettent également une faible mesure de distance centrale. Finalement, à la fois pour $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$, dans 75% des cas, la distance entre les courbes engendrée par les triplet T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ en $RR = 1$ est inférieure à 0,61 et d'au plus 5,42. On verra plus loin qu'un estimé du QTc est jugé satisfaisant si il est à au plus 10 millisecondes de la « vraie » valeur du QTc, tel qu'indiqué par [1]. On comprend donc qu'une différence *maximale* de 5,42 millisecondes entre les deux courbes est très faible.

Voyons maintenant visuellement de quoi ont l'air ces courbes les plus proches par rapport à la mesure de distance pondérée. Trois triplets parmi les 5 934 triplets d'intérêt ont été sélectionnés, engendrant respectivement une distance pondérée minimale $D_p(T, \tilde{T}_{m_0}^p)$ de l'ordre du premier et du troisième quartile, ainsi que du maximum. Le tableau 1.9 rapporte explicitement les trois triplets $T \in \mathcal{T}_0$ choisis, ainsi que les triplets $\tilde{T}_{m_0}^p$ minimisant

TABLEAU 1.9. Identification des trois triplets T d'intérêt sélectionnés pour la représentation graphique de la figure 1.8. Pour chacun, le triplet $\tilde{T}_{m_0}^p$ avec $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$ est identifié et les valeurs des trois mesures de distance d'intérêt entre T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ sont rapportées.

		k_1	k_2	m	$D_p(T, \tilde{T}_{m_0}^p)$	$D_c(T, \tilde{T}_{m_0}^p)$	$D_1(T, \tilde{T}_{m_0}^p)$
	T	-800	900	0,05	-	-	-
Q1	$\tilde{T}_{1/2}^p$	4	96	0,50	0,45	0,27	0,13
	$\tilde{T}_{1/3}^p$	-41	141	0,33	0,28	0,17	0,07
	T	250	-100	-0,70	-	-	-
Q3	$\tilde{T}_{1/2}^p$	-18	167	0,50	2,14	1,24	0,50
	$\tilde{T}_{1/3}^p$	-97	246	0,33	1,85	1,08	0,38
	T	0	100	2,80	-	-	-
Max	$\tilde{T}_{1/2}^p$	-346	451	0,50	10,65	6,13	5,06
	$\tilde{T}_{1/3}^p$	-552	657	0,33	11,40	6,55	5,13

la distance pondérée pour $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$. Les mesures de distance pondérée, centrale et en RR=1 entre T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ sont également rapportées. On observe que pour le triplet $T = (-800; 900; 0,05)$ associé au premier quartile, $D_p(T, \tilde{T}_{m_0}^p)$ est respectivement de 0,45 et 0,28 pour $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$. Ces distances sont très proches du premier quartile des distance pondérées rapportées dans le tableau 1.8, étant respectivement de 0,45 et 0,33 pour $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$. Des commentaires analogues sont valables pour le troisième quartile. On observe finalement que le triplet T engendrant une distance pondérée minimale maximale entre T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ est le même pour $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$.

La figure 1.8 représente trois graphiques, soit un pour chacun des trois triplets T choisis et identifiés dans le tableau 1.9. Chaque graphique représente la courbe QT(T , RR) ainsi que les courbes QT($\tilde{T}_{m_0}^p$, RR) avec $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$. Les échelles sont les mêmes sur les trois graphiques et les deux séries de lignes verticales représentent des plages de RR d'intérêt. La plus large des deux correspond à l'étendue de tous les RR observés (et donc à RR₀) et la plus étroite contient les 90% RR centraux. Pour les mesures du premier quartile, on observe que les trois courbes sont essentiellement superposées pour l'ensemble des RR observés. Elles

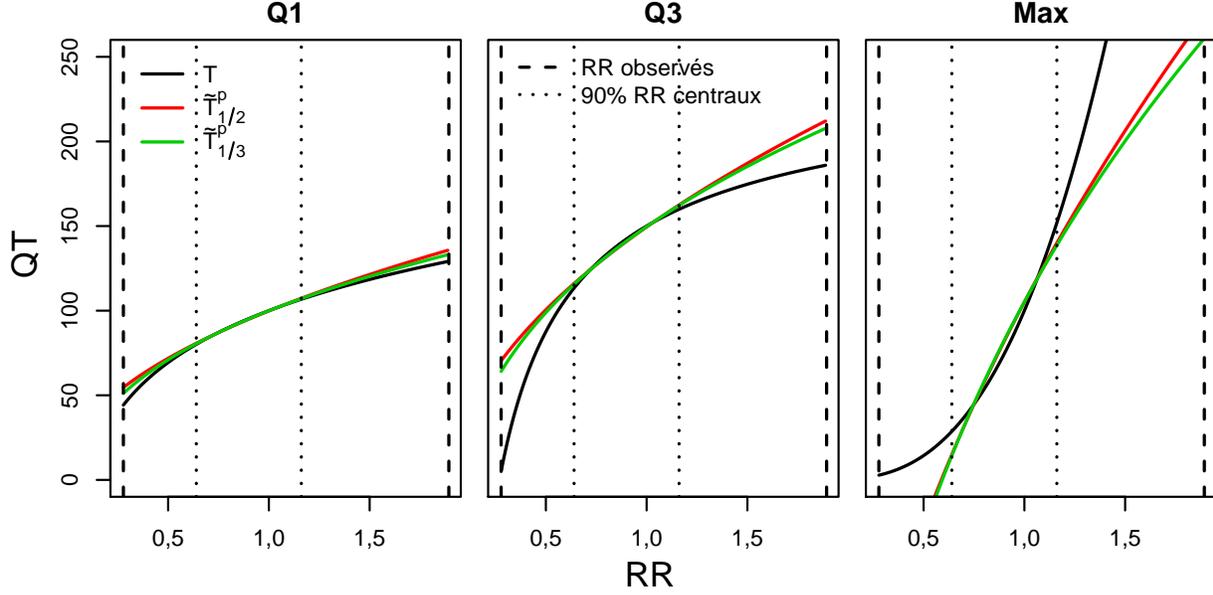


FIGURE 1.8. Représentation graphique des courbes les plus proches par rapport à la mesure de distance pondérée de l'ordre du premier quartile, du troisième quartile ainsi que du maximum, associées aux triplets T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ du tableau 1.9

s'éloignent un peu plus sur le graphique du troisième quartile, mais uniquement pour les valeurs de RR les plus extrêmes et par le fait même les moins importantes. Même pour le graphique de la distance maximale, les courbes sont très proches les unes des autres pour les valeurs de RR 90% centrales, mais s'éloignent davantage pour les valeurs de RR plus extrêmes. On observe de plus que sur les trois graphiques, les courbes $QT(\tilde{T}_{m_0}^p, RR)$ avec $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$ sont essentiellement superposées pour l'ensemble des RR observés.

1.5. Discussion

En somme, il a été démontré numériquement que pour chaque courbe d'intérêt sous le modèle P_m^o , il existe une courbe sous le modèle B^o et F^o à deux paramètres (avec m respectivement fixé à $1/2$ et $1/3$) quasi identique sur l'ensemble des RR considérés d'intérêt. En effet, les courbes d'intérêt du modèle P_m^o ont été définies par un ensemble \mathcal{T}_0 de triplets (k_1, k_2, m) d'intérêt. Puis, pour chacun de ces triplets, des triplets $\tilde{T}_{m_0} = (\tilde{k}_{1,m_0}, \tilde{k}_{2,m_0}, m_0)$ avec $m_0 = 1/2$ et $m_0 = 1/3$ ont été identifiés tels que les courbes $QT(T, RR)$ et $QT(\tilde{T}_{m_0}, RR)$ soient aussi similaires que possibles selon différentes mesures de distance entre les courbes.

Dans tous les cas, les valeurs observées des critères étaient petites. Il a également été obtenu que la différence absolue maximale entre les courbes engendrées par les triplets T et $\tilde{T}_{m_0}^p$ (minimisant la mesure pondérée) en $RR=1$ est de 5,42, ce qui est très petit pour des données de cardiologie.

Ainsi, même s'il advenait que la « vraie » relation entre QT et RR soit dictée par le modèle P_m^o , l'utilisation de l'un ou l'autre des modèles B^o et F^o pour estimer la relation entre QT et RR à partir de données donnerait une estimation tout aussi satisfaisante (sur le domaine des RR observés) que l'utilisation du modèle P_m^o . Il n'y a donc rien à gagner dans ce problème à ajuster le modèle à trois paramètres plutôt que d'ajuster l'un des modèles à deux paramètres.

Chapitre 2

Procédure delta

Maintenant qu'il a été démontré que le modèle P_m^o est surparamétré, nous passons au deuxième objectif qui est de mesurer les conséquences d'une telle surparamétrisation lorsque le modèle P_m^o est utilisé afin d'estimer le QTc d'un patient. Rappelons que tel que mentionné en introduction, le QTc correspond à la valeur de QT attendue pour un cycle cardiaque d'une durée de 1 seconde (RR=1). La *procédure delta* a été élaborée à cette fin. Le présent chapitre a pour objectif de décrire la procédure dans toute sa généralité. Elle sera ensuite appliquée aux données de cardiologie dans les chapitres suivants.

2.1. Procédure delta

La procédure delta permet de comparer entre eux différents modèles permettant de relier une variable réponse Y à une variable explicative X en ne posant aucune hypothèse sur la distribution de X et Y . Pour un modèle donné, la procédure delta considère l'ensemble des paramètres de ce modèle qui *expliquent bien* les observations. Les modèles sont ensuite comparés entre eux par rapport à la qualité de leur ajustement en une valeur x_0 donnée pour l'ensemble des paramètres qui expliquent bien les observations.

Dans le cas particulier du problème de cardiologie ici considéré, six modèles permettant de relier la variable réponse QT à la variable explicative RR seront comparés entre eux sur la base de leur estimation du QTc, soit leur ajustement en $RR = 1$.

2.1.1. Définition

Considérons un modèle M permettant de décrire la relation entre les variables X et Y , par le biais du vecteur de paramètres p compris dans l'espace \mathcal{P}_M des paramètres possibles. Le modèle M pourrait par exemple être un modèle de régression linéaire simple, fonction du vecteur de paramètres $p = (\alpha, \beta)$:

$$M : Y = \alpha + \beta X.$$

L'ensemble \mathcal{P}_M des paramètres possibles serait alors \mathbb{R}^2 tout simplement. Dans ce qui suit, le modèle M désigne alors une équation tout à fait générale, qui sera utilisée pour représenter le lien entre les variables X et Y dans un ensemble de points (X_i, Y_i) .

Si on note maintenant $\mathbf{X} = (x_1, \dots, x_n)$ et $\mathbf{Y} = (y_1, \dots, y_n)$ les vecteurs d'observations de taille n , l'estimateur \hat{P}_M des moindres carrés du vecteur p est alors défini comme suit :

$$\hat{P}_M = \arg \min_{p \in \mathcal{P}_M} S_M(p), \quad \text{où} \quad S_M(p) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [y_i - Y(x_i|p)_M]^2,$$

avec $Y(x_i|p)_M$ la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ par le modèle M ayant p comme vecteur de paramètres. Pour l'exemple de la régression linéaire simple ayant comme vecteur de paramètres $p = (\alpha, \beta)$, on a simplement :

$$Y(x_i|p)_M = Y(x_i|\alpha, \beta)_{\{Y=\alpha+\beta X\}} = \alpha + \beta x_i.$$

On s'intéressera à l'ensemble des vecteurs de paramètres qui, sous le modèle en question, arrivent à bien expliquer la relation entre les vecteurs \mathbf{X} et \mathbf{Y} observés. On dira qu'un vecteur de paramètre p arrive à bien expliquer cette relation s'il est tel que sa somme des carrés des résidus, $S_M(p)$, soit d'au plus $\delta\%$ supérieure au critère minimum des moindres carrés, $S_M(\hat{P}_M)$. Cet ensemble de paramètres sera noté $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ et est défini tel que

$$\hat{\mathcal{P}}_M^\delta = \left\{ p \in \mathcal{P}_M \mid S_M(p) \leq (1 + \delta\%) S_M(\hat{P}_M) \right\}.$$

On dira alors que tout vecteur de paramètres $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ respecte la contrainte delta. On peut ensuite s'intéresser à l'ensemble des valeurs attendues pour Y lorsque $X = x_0$ pour tout

$p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$. L'ensemble de ces valeurs attendues sera noté $\hat{Y}(x_0)_M^\delta$ et est tel que

$$\hat{Y}(x_0)_M^\delta = \left\{ Y(x_0 | p) \mid p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta \right\}.$$

On ne s'intéressera pas toujours à cet ensemble dans toute sa complexité, on se restreindra plutôt parfois à ses bornes inférieures et supérieures. Cet intervalle est donc noté et défini comme suit :

$$\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) = \left[\min \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right); \max \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) \right].$$

Toute la méthodologie décrite précédemment sera désignée par *méthode delta* ou *procédure delta*. Rappelons finalement que dans le cas de l'application en cardiologie qui nous intéresse, il suffira de poser $X = \text{RR}$, $Y = \text{QT}$ et $x_0 = 1$.

2.1.2. Interprétation

Il est utile d'interpréter l'ensemble $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ comme un « tube » englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$. La figure 2.1 représente le tube associé à $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$, obtenu à partir d'un échantillon composé de $n = 100$ couples (X, Y) pour un modèle M de régression linéaire simple, $Y = \alpha + \beta X$. Le tube contient donc toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$. On note rapidement que la largeur du tube est restreinte pour les valeurs de X observées, entre 0,6 et 0,8, et que la largeur de ce tube augmente pour des valeurs de X qui s'éloignent de celles observées. Ce dernier phénomène est clairement l'effet de l'extrapolation. Notons finalement que l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$ correspond à la projection du tube en $X = x_0$.

2.1.3. Intérêt de la procédure

La procédure delta est d'intérêt puisque tous les vecteurs $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ sont des candidats potentiels pour l'estimateur des moindres carrés sous de faibles modifications dans les données. Notons de plus que cette approche est *non paramétrique*, dans le sens qu'elle ne fait appel à aucune hypothèse sous-jacente concernant la distribution des observations ou leur indépendance. Rappelons que les observations auxquelles on voudra appliquer la procédure delta, QT et RR, proviennent de séries chronologiques. Par conséquent, les QT, de même

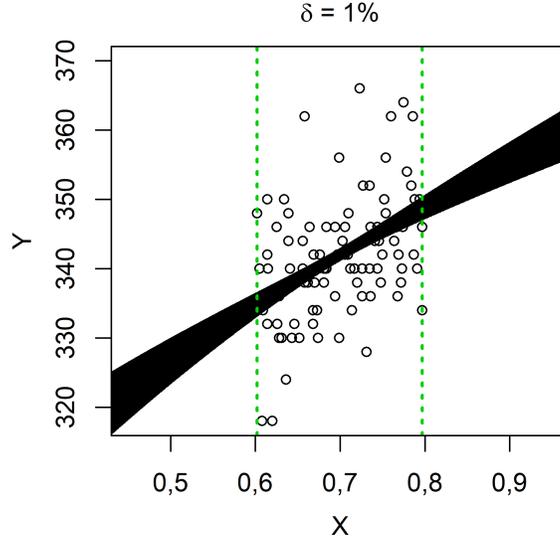


FIGURE 2.1. Interprétation de l'ensemble des vecteurs de paramètres respectant la contrainte delta comme un « tube » pour un échantillon et un modèle donné, $\delta = 1\%$

que les RR, sont corrélés entre eux. L'hypothèse d'indépendance des observations traditionnellement requise pour l'inférence dans un modèle de régression n'est donc clairement pas respectée dans le cas qui nous intéresse.

On s'intéressera dans ce travail à trois classes de modèles :

- (1) Régression linéaire simple passant par l'origine : $Y = \beta X$
- (2) Régression linéaire simple : $Y = \alpha + \beta X$
- (3) Régression non linéaire : $Y = \beta X^m$ et $Y = \alpha + \beta X^m$.

Soulignons que les six modèles d'intérêt en cardiologie présentés en introduction sont des cas particuliers de ces trois classes. Les sections 2.2, 2.3 et 2.4 détaillent l'obtention de $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ et $\text{Int}\left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta\right)$ pour chacune de ces trois classes de modèles, en plus d'analyser certaines de leurs propriétés. Ces quantités sont obtenues de façon analytique pour les modèles de régression linéaire et par optimisation numérique pour les modèles de régression non linéaire. Pour plus de détails concernant la régression linéaire et la régression non linéaire, on peut respectivement consulter les ouvrages [9] et [8].

2.2. Régression linéaire simple passant par l'origine

Présentons d'abord les expressions analytiques de $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ et $\hat{Y}(x_0)_M^\delta$ pour les modèles de régression linéaire simple passant par l'origine. La démonstration des deux théorèmes suivants se trouve en annexe, respectivement aux sections A.1 et A.2.

Théorème 1. *Pour un modèle M de forme $Y = \beta X$, l'ensemble des vecteurs de paramètres β engendrant une somme des carrés des résidus d'au plus $\delta\%$ supérieure au critère minimum des moindres carrés est donné par*

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{P}}_M^\delta &= \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \\ &= \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - \hat{\beta}^2 \right)} \right],\end{aligned}$$

où $\hat{y}_i = \hat{\beta}x_i$ est la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ et $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^n x_i y_i / \sum_{i=1}^n x_i^2$ est l'estimateur des moindres carrés de β .

Théorème 2. *Pour un modèle M de forme $Y = \beta X$, l'ensemble des prévisions à x_0 engendrées par les paramètres $\beta \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ est donné par*

$$\begin{aligned}\hat{Y}(x_0)_M^\delta &= \left[\hat{y}_0 \pm x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \\ &= \left[\hat{y}_0 \pm x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - \hat{\beta}^2 \right)} \right],\end{aligned}$$

où $\hat{y}_i = \hat{\beta}x_i$ est la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ et $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^n x_i y_i / \sum_{i=1}^n x_i^2$ est l'estimateur des moindres carrés de β . Notons que puisque $\hat{Y}(x_0)_M^\delta$ est un intervalle, $\text{Int}\left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta\right) = \hat{Y}(x_0)_M^\delta$.

2.2.1. Effet de la taille échantillonnale et de la variance

Intéressons-nous maintenant à l'effet de la taille échantillonnale et de la variabilité des observations par rapport à la relation linéaire entre X et Y sur la marge d'erreur de l'intervalle $\text{Int}\left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta\right)$. À cette fin, quittons temporairement le monde *non paramétrique* et considérons x_1, \dots, x_n i.i.d. de moyenne μ_X et de variance σ_X^2 , ainsi que y_1, \dots, y_n tels

que $y_i = \beta x_i + \epsilon_i$ pour $i = 1, \dots, n$, avec $\epsilon_1, \dots, \epsilon_n$ i.i.d. de moyenne 0 et de variance σ^2 indépendants des x_i .

La variable Y est donc de moyenne $\mu_Y = \beta\mu_x$ et de variance $\sigma_Y^2 = \beta^2\sigma_X^2 + \sigma^2$ en supposant l'indépendance entre X et ϵ . Sous des conditions de régularité, il est possible de montrer que la marge d'erreur de l'intervalle $\text{Int}(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^{\delta}) = \hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^{\delta}$ du théorème 2 converge vers une constante lorsque la taille échantillonnale tend vers l'infini. En notant d'abord que

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i (\beta x_i + \epsilon_i)}{\sum_{i=1}^n x_i^2} = \beta + \frac{\sum_{i=1}^n x_i \epsilon_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2},$$

il suffit d'appliquer la loi faible des grands nombres et les propriétés de la limite d'une fonction afin d'obtenir que

$$\hat{\beta} = \beta + \frac{\sum_{i=1}^n x_i \epsilon_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{\text{probabilité}} \beta + \frac{\mathbb{E}(X\epsilon)}{\mathbb{E}(X^2)} = \beta + \frac{\mathbb{E}(X)\mathbb{E}(\epsilon)}{\mathbb{E}(X^2)} = \beta,$$

par l'indépendance de X et ϵ et l'hypothèse que $\mathbb{E}(\epsilon) = 0$. Utilisons maintenant à nouveau conjointement la loi faible des grands nombres et les propriétés de la limite d'une fonction, mais cette fois sur la marge d'erreur de l'intervalle $\text{Int}(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^{\delta})$ du théorème 2. On obtient que

$$x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - \hat{\beta}^2 \right)} \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{\text{probabilité}} x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\mathbb{E}(Y^2)}{\mathbb{E}(X^2)} - \beta^2 \right)}.$$

Puisque

$$\mathbb{E}(Y^2) = \mathbb{V}(Y) + \mathbb{E}(Y)^2 = \sigma_Y^2 + \beta^2 \mu_X^2 = (\beta^2 \sigma_X^2 + \sigma^2) + \beta^2 \mu_X^2$$

$$\mathbb{E}(X^2) = \mathbb{V}(X) + \mathbb{E}(X)^2 = \sigma_X^2 + \mu_X^2,$$

en substituant $\sigma_Y^2 = \beta^2 \sigma_X^2 + \sigma^2$, la limite de la marge d'erreur devient :

$$x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\beta^2 (\sigma_X^2 + \mu_X^2) + \sigma^2}{\sigma_X^2 + \mu_X^2} - \beta^2 \right)} = \sigma \sqrt{\delta\% \left(\frac{x_0^2}{\sigma_X^2 + \mu_X^2} \right)}.$$

Sous cette forme, il est clair que la marge d'erreur se stabilise lorsque la taille échantillonnale n augmente et qu'elle augmente avec la variabilité σ^2 des erreurs ϵ . On observe de plus que le choix du δ de la procédure delta influence la marge d'erreur uniquement par l'intermédiaire d'un facteur $\sqrt{\delta\%}$.

2.2.2. Analogie avec un intervalle de confiance

L'analogie entre l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$ et un intervalle de confiance pour la valeur attendue de y_0 ne sera pas détaillée dans le cas de la régression linéaire simple passant par l'origine. Il a toutefois été vérifié que les conclusions découlant de l'analogie entre ces deux quantités pour la régression linéaire simple présentée à la section 2.3.2 s'appliquent également dans le cas de la régression linéaire simple passant par l'origine.

2.3. Régression linéaire simple

Présentons d'abord les expressions analytiques de $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ et $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$ pour les modèles de régression linéaire simple. La démonstration des deux théorèmes suivants se trouve en annexe, respectivement aux sections A.3 et A.4.

Théorème 3. *Pour un modèle M de forme $Y = \alpha + \beta X$, l'ensemble des vecteurs de paramètres (α, β) engendrant une somme des carrés des résidus d'au plus $\delta\%$ supérieure au critère minimum des moindres carrés est donné par*

$$\hat{\mathcal{P}}_M^\delta = \left\{ (\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \left| \begin{array}{l} \beta = \hat{\beta} + \Delta_\beta, \quad |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \\ \alpha = \hat{\alpha}_{\hat{\beta} + \Delta_\beta} + \Delta_{\alpha, \Delta_\beta}, \quad |\Delta_{\alpha, \Delta_\beta}| \leq M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta \end{array} \right. \right\},$$

où $\hat{\alpha}_\beta = \bar{y} - \beta\bar{x}$,

$$M_\beta^\delta = \sqrt{\delta\% \frac{S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \quad \text{et} \quad M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2}}$$

avec $S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 - \hat{\beta}^2 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$, où $\hat{y}_i = \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_i$ est la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ et $\hat{\alpha} = \bar{y} - \hat{\beta}\bar{x}$ et $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) / \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$ sont les estimateurs des moindres carrés de α et β .

Un détail intéressant du théorème précédent, est la définition de $\hat{\alpha}_\beta$. On peut montrer que $\hat{\alpha}_{\beta_0} = \bar{y} - \beta_0\bar{x}$ est l'estimateur des moindres carrés de α dans un modèle de régression linéaire simple dont on aurait fixé la pente à β_0 , $Y = \alpha + \beta_0 X$. En particulier, $\hat{\alpha}_{\hat{\beta}}$ est tout simplement l'estimateur des moindres carrés de α dans un modèle de régression linéaire

simple où la pente n'est pas fixée, $Y = \alpha + \beta X$, avec $\hat{\beta}$ l'estimateur des moindres carrés de β .

Théorème 4. Pour un modèle M de forme $Y = \alpha + \beta X$, l'ensemble des prévisions à x_0 engendrées par les vecteurs de paramètres $(\alpha, \beta) \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ est donné par

$$\begin{aligned} \text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^\delta \right) &= \left[\hat{y}_0 \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \right) \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \right] \\ &= \left[\hat{y}_0 \pm \sqrt{\delta\% \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 - \hat{\beta}^2 \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right] \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \right], \end{aligned}$$

où $\hat{y}_i = \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_i$ est la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ et $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) / \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$ est l'estimateur des moindres carrés de β .

2.3.1. Effet de la taille échantillonnale et de la variance

Tel qu'il a été fait à la section 2.2.1, intéressons-nous maintenant à l'effet de la taille échantillonnale et de la variabilité des observations par rapport à la relation linéaire entre X et Y sur la marge d'erreur de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^\delta \right)$, mais cette fois-ci pour un modèle de régression linéaire simple. Quittons à nouveau temporairement le monde *non paramétrique* et considérons x_1, \dots, x_n i.i.d. de moyenne μ_X et de variance σ_X^2 , ainsi que y_1, \dots, y_n tels que $y_i = \alpha + \beta x_i + \epsilon_i$ pour $i = 1, \dots, n$ avec $\epsilon_1, \dots, \epsilon_n$ i.i.d. de moyenne 0 et de variance σ^2 indépendants des x_i .

La variable Y est donc de moyenne $\mu_Y = \alpha + \beta\mu_X$ et de variance $\sigma_Y^2 = \beta^2\sigma_X^2 + \sigma^2$, en supposant l'indépendance entre X et ϵ . Sous des conditions de régularité, il est possible de montrer que la marge d'erreur de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^\delta \right)$ du théorème 4 converge vers une constante lorsque la taille échantillonnale tend vers l'infini. En notant d'abord que

$$\begin{aligned} \hat{\beta} &= \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})[(\beta x_i + \epsilon_i) - (\beta \bar{x} + \bar{\epsilon})]}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \\ &= \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})[\beta(x_i - \bar{x}) + (\epsilon_i - \bar{\epsilon})]}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} = \frac{\beta \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(\epsilon_i - \bar{\epsilon})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \\ &= \beta + \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(\epsilon_i - \bar{\epsilon})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}, \end{aligned}$$

il suffit d'appliquer la loi faible des grands nombres et les propriétés de la limite d'une fonction afin d'obtenir que

$$\hat{\beta} = \beta + \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(\epsilon_i - \bar{\epsilon})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{\text{probabilité}} \beta + \frac{\text{Cov}(X, \epsilon)}{\mathbb{V}(X)} = \beta,$$

par l'indépendance entre X et ϵ . Utilisons maintenant à nouveau conjointement la loi faible des grands nombres et les propriétés de la limite d'une fonction mais cette fois sur la marge d'erreur de l'intervalle $\text{Int}(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^{\delta})$ du théorème 4. On obtient que

$$\sqrt{\delta\% \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 - \hat{\beta}^2 \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right]} \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \xrightarrow[n \rightarrow \infty]{\text{probabilité}} \sqrt{\delta\% [\sigma_Y^2 - \beta^2 \sigma_X^2]} \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \mu_X)^2}{\sigma_X^2}}.$$

En substituant $\sigma_Y^2 = \beta^2 \sigma_X^2 + \sigma^2$, la limite de la marge d'erreur devient :

$$\sqrt{\delta\% (\beta^2 \sigma_X^2 + \sigma^2 - \beta^2 \sigma_X^2)} \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \mu_X)^2}{\sigma_X^2}} = \sigma \sqrt{\delta\% \left[1 + \frac{(x_0 - \mu_X)^2}{\sigma_X^2} \right]}.$$

Sous cette forme, il est clair que la marge d'erreur se stabilise lorsque la taille échantillonnale n augmente et qu'elle augmente avec la variabilité σ^2 des erreurs ϵ . À nouveau, le choix du δ de la procédure delta influence la marge d'erreur uniquement par l'intermédiaire d'un facteur $\sqrt{\delta\%}$.

2.3.2. Analogie avec un intervalle de confiance

Dans un contexte de régression linéaire $y_i = \alpha + \beta x_i + \epsilon_i$ sous les conditions usuelles de Gauss-Markov où les erreurs ϵ_i sont indépendantes et identiquement distribuées selon une $\mathcal{N}(0, \sigma^2)$, il est possible de construire un intervalle de confiance de niveau $(1 - \alpha)$ pour la valeur moyenne attendue de Y lorsque $X = x_0$, soit $\hat{\mathbb{E}}(Y|x_0)$. Soulignons que l'on considère ici un *intervalle de confiance* sur la valeur moyenne de y_0 par opposition à un *intervalle de prévision* pour une nouvelle observation Y lorsque $X = x_0$. Tel qu'indiqué par [9], cet intervalle de confiance s'exprime comme suit :

$$\text{IC}_{1-\alpha}(\mathbb{E}(Y|x_0)) = \hat{y}_0 \pm t_{n-2, 1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{n-2} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}},$$

où $t_{n,\alpha}$ désigne le quantile α d'une loi t de Student à n degrés de liberté et $\hat{y}_i = \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_i$. Notons que $\frac{1}{n-2} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$ est l'estimateur usuel $\hat{\sigma}^2$. En factorisant $1/n$ dans l'argument de la seconde racine carrée de la marge d'erreur de l'intervalle de confiance, on trouve que

$$\begin{aligned} \text{IC}_{1-\alpha}(\mathbb{E}(Y|x_0)) &= \hat{y}_0 \pm t_{n-2,1-\alpha/2} \sqrt{\frac{1}{n-2} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \sqrt{\frac{1}{n} \left(1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \right)} \\ &= \hat{y}_0 \pm \frac{t_{n-2,1-\alpha/2}}{\sqrt{n-2}} \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}. \end{aligned} \quad (2.3.1)$$

On pourrait vouloir comparer cet intervalle de confiance avec l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_{\delta}^{\delta} \right)$, dont l'expression analytique est donnée par le théorème 4 :

$$\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_{\delta}^{\delta} \right) = \hat{y}_0 \pm \sqrt{\delta\%} \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}. \quad (2.3.2)$$

La marge d'erreur de ces deux intervalles peut être décomposée en trois facteurs, tel que mis en évidence par le tableau 2.1. On note d'abord que les deuxième et troisième facteurs sont identiques pour les deux intervalles. C'est donc le premier facteur qui, à lui seul, établit la différence entre les deux intervalles. On constate que le premier facteur de la marge d'erreur pour l'intervalle de confiance, $t_{n-2,1-\alpha/2}/\sqrt{n-2}$, converge vers 0 lorsque n tend vers l'infini, contrairement au premier facteur de l'intervalle découlant de la procédure delta, $\sqrt{\delta\%}$, qui est tout simplement une constante. Ainsi, mis à part la différence d'interprétation de ces deux intervalles, il en ressort une différence fondamentale, soit que la marge d'erreur du premier se resserre comme la taille échantillonnale augmente, alors que la marge d'erreur du deuxième converge tout simplement vers une constante (tel que discuté à la section 2.3.1).

Soulignons que ces résultats ne sont pas surprenants. En effet, plus il y a d'observations, moins il reste d'incertitude quant à la moyenne des valeurs de Y pour une valeur de X donnée. Ainsi, il est normal que l'intervalle de confiance pour cette moyenne converge vers un point lorsque la taille échantillonnale n augmente. Par ailleurs, la procédure delta considère toutes les courbes engendrant une somme des carrés des résidus d'au plus $\delta\%$ supérieure à celle des moindres carrés. Or, la moyenne des carrés des résidus des moindres carrés converge vers σ^2 . Ainsi, puisque le critère de sélection des courbes sous la procédure delta est relatif à cette

TABLEAU 2.1. Décomposition en facteurs de la marge d'erreur de l'intervalle de confiance pour la valeur attendue de Y lorsque $X = x_0$ en (2.3.1) et de l'intervalle reliant les extremums de l'ensemble des prévisions à x_0 sous la contrainte delta en (2.3.2)

	1 ^{er} facteur	2 ^{ième} facteur	3 ^{ième} facteur
$IC_{1-\alpha} \left(\hat{\mathbb{E}}(Y x_0) \right)$	$\frac{t_{n-2, 1-\alpha/2}}{\sqrt{n-2}}$	$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}$	$\sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}$
$\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$	$\sqrt{\delta\%}$	$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}$	$\sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}$

dernière quantité, celui-ci ne fait que se stabiliser lorsque la taille échantillonnale augmente (plus n est grand, plus l'estimation $\hat{\sigma}^2$ de σ^2 est précise). Il faut donc s'attendre à ce que l'intervalle découlant de la procédure delta se stabilise, par opposition à converger vers un point.

2.4. Régression non linéaire

Pour un modèle M de forme $Y = \beta X^m$ ou $Y = \alpha + \beta X^m$, on voudra obtenir l'ensemble $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$, puis les extremums de l'ensemble des prévisions à x_0 engendrées par les paramètres de l'ensemble précédent, noté $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$. Contrairement aux modèles de régression linéaire simple passant par l'origine ou non, il ne sera pas possible d'obtenir ces quantités de façon analytique. Nous devons alors recourir à des algorithmes d'optimisation numérique. Voyons alors la stratégie employée afin d'obtenir les quantités d'intérêt par optimisation numérique. Les détails de sa mise en œuvre dans le cas particulier de cardiologie qui nous intéresse seront présentés à la section 3.2.2 du chapitre 3.

Notons d'abord que si l'on fixe la puissance m du modèle de régression non linéaire à une valeur arbitraire, disons m_0 , alors les modèles de régression non linéaire ici considérés ($Y = \beta X^m$ et $Y = \alpha + \beta X^m$) se résument à un modèle de régression linéaire simple passant par l'origine ou non, où la variable explicative X est remplacée par X^{m_0} . Ainsi, pour une puissance m_0 donnée, il suffit d'appliquer les résultats analytiques des sections 2.2 ou 2.3 afin

d'obtenir les bornes supérieure et inférieure de l'ensemble des valeurs prévues à x_0 engendrées par des vecteurs de paramètres ayant une puissance m_0 et respectant la contrainte delta. La stratégie d'optimisation numérique qui sera développée ci-dessous se base donc sur la connaissance des résultats pour une puissance donnée. Celle-ci sera présentée pour le modèle le plus général $Y = \alpha + \beta X^m$, celle pour le modèle $Y = \beta X^m$ étant tout à fait analogue.

2.4.1. Algorithme général

Définissons $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m)$, l'ensemble des vecteurs de paramètres p qui respectent la contrainte delta et dont la puissance est m . Cet ensemble est tel que

$$\hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) = \left\{ p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta \mid m(p) = m \right\}, \quad (2.4.1)$$

où $m(p)$ est la valeur de m du vecteur $p = (\alpha, \beta, m)$. Définissons également $\hat{Y}(x_0|m)_M^\delta$, l'ensemble des valeurs attendues de Y lorsque $X = x_0$ pour tout $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m)$. Cet ensemble est tel que

$$\hat{Y}(x_0|m)_M^\delta = \left\{ Y(x_0|p) \mid p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) \right\}. \quad (2.4.2)$$

De façon analogue à ce qui a été fait précédemment, définissons également

$$\begin{aligned} \text{Int} \left(\hat{Y}(x_0|m)_M^\delta \right) &= \left[\min \left(\hat{Y}(x_0|m)_M^\delta \right), \max \left(\hat{Y}(x_0|m)_M^\delta \right) \right] \\ &:= \left[f_1(m), f_2(m) \right], \end{aligned} \quad (2.4.3)$$

qui est l'intervalle reliant la borne inférieure et la borne supérieure de $\hat{Y}(x_0|m)_M^\delta$. Par les résultats des sections 2.2 et 2.3, on sait que les bornes de l'intervalle précédent s'obtiennent de façon analytique pour $m, \mathbf{X}, \mathbf{Y}$ et $\delta\%$ donnés. Les fonctions f_1 et f_2 sont donc connues et dépendent des vecteurs \mathbf{X} et \mathbf{Y} observés ainsi que du choix du δ de la procédure delta. Définissons finalement l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$, noté $\hat{\mathcal{M}}_M^\delta$ et défini tel que

$$\hat{\mathcal{M}}_M^\delta = \left\{ m \in \mathbb{R} \mid \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) \neq \emptyset \right\}. \quad (2.4.4)$$

L'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^\delta$ est donc défini de pair avec la procédure delta. Une autre propriété découlant de la définition de cet ensemble est que

$$m \notin \hat{\mathcal{M}}_M^\delta \implies \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) = \emptyset.$$

Par conséquent, l'ensemble $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ peut s'exprimer comme suit :

$$\hat{\mathcal{P}}_M^\delta = \bigcup_{m \in \mathbb{R}} \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) = \bigcup_{m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta} \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) = \left\{ p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) \mid m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta \right\}.$$

Cette nouvelle écriture pour $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ engendre une nouvelle écriture pour l'ensemble des prévisions à x_0 engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$:

$$\begin{aligned} \hat{Y}(x_0)_M^\delta &= \left\{ \hat{Y}(x_0|p)_M \mid p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta \right\} \\ &= \left\{ \hat{Y}(x_0|p)_M \mid p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m), m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta \right\} \\ &= \left\{ \left\{ \hat{Y}(x_0|p)_M \mid p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) \right\} \mid m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta \right\} \\ &= \left\{ \hat{Y}(x_0|m)_M \mid m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta \right\} \quad \text{par (2.4.2)}. \end{aligned}$$

Cette nouvelle écriture de l'ensemble des prévisions à x_0 engendre finalement une expression alternative de l'intervalle d'intérêt qui dépend de l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^\delta$:

$$\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) = \left[\min \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right), \max \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) \right].$$

En développant maintenant la borne supérieure de cet intervalle, on trouve :

$$\begin{aligned} \max \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) &= \max \left\{ \hat{Y}(x_0|m)_M \mid m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta \right\} \\ &= \max \left\{ \max \left\{ \hat{Y}(x_0|m)_M \right\} \mid m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta \right\} \\ &= \max \left\{ f_2(m) \mid m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta \right\} \quad \text{par (2.4.3)}. \end{aligned}$$

Une expression pour la borne inférieure s'obtient de la même façon. En somme, on trouve donc que

$$\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) = \left[\min_{m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta} \left(f_1(m) \right), \max_{m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta} \left(f_2(m) \right) \right].$$

Rappelons que les fonctions f_1 et f_2 sont connues et ne dépendent que des vecteurs \mathbf{X} et \mathbf{Y} observés ainsi que du δ de la procédure delta. Par conséquent, si l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^\delta$ est connu, il suffit d'optimiser deux fonctions de m restreintes à $m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta$. L'algorithme suggéré se divise donc en deux étapes principales :

- (1) Obtenir $\hat{\mathcal{M}}_M^\delta$, l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres p respectant la contrainte delta, $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$;

- (2) Respectivement minimiser et maximiser les fonctions $f_1(m)$ et $f_2(m)$ sous la contrainte $m \in \hat{\mathcal{M}}_M^\delta$ afin d'obtenir $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$, les extremums de l'ensemble des prévisions à x_0 sous la contrainte delta.

2.4.2. Obtention *théorique* de l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres respectant la contrainte delta

La démonstration du théorème suivant se trouve à la section A.5 de l'annexe.

Théorème 5. *Pour un modèle M de forme $Y = \alpha + \beta X^m$, l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres $(\alpha, \beta, m) \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ peut s'exprimer comme :*

$$\hat{\mathcal{M}}_M^\delta = \left\{ m \in \mathbb{R} \mid S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) \leq (1 + \delta\%) S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}) \right\},$$

où $\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$ et \hat{m} sont les estimateurs des moindres carrés de α , β et m , $\hat{\alpha}(m)$ et $\hat{\beta}(m)$ sont les estimateurs des moindres carrés de α et β lorsque la puissance est fixée à m et $S_M(\alpha, \beta, m)$ est la somme des carrés des résidus associée au vecteur de paramètres (α, β, m) .

Afin d'obtenir $\hat{\mathcal{M}}_M^\delta$, l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres p respectant la contrainte delta, le théorème 5 suggère de :

- (1) Obtenir par optimisation numérique les estimateurs des moindres carrés $\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$ et \hat{m} . Il est possible que pour certains jeux de données, certains optimisateurs de la régression non linéaire ne parviennent pas à converger. On peut alors essayer un autre optimisateur, mais le problème peut bien sûr subsister. Un tel problème de convergence peut s'expliquer par un mauvais conditionnement du jeu de données, qui est encore plus fréquent lorsque le modèle ajusté est surparamétré (ce qui est le cas du modèle P_m° , tel que démontré au chapitre 1). Il est alors suggéré d'identifier \hat{m} qui minimise la fonction $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$. Il suffit ensuite de poser $(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}) = (\hat{\alpha}(\hat{m}), \hat{\beta}(\hat{m}), \hat{m})$.
- (2) Identifier par optimisation numérique les valeurs de m qui annulent la fonction

$$g(m) := \left| S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) - (1 + \delta\%) S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}) \right|,$$

où la fonction g est connue sous forme analytique et dépend des vecteurs \mathbf{X} et \mathbf{Y} observés, du δ de la procédure delta et des estimateurs des moindres carrés $\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$ et \hat{m} identifiés en (1).

Si la fonction $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$ semble graphiquement posséder un unique minimum local en \hat{m} et être strictement croissante avec $|m - \hat{m}|$ (on dira en forme de U) alors :

- (a) Les valeurs $\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$ et \hat{m} identifiées en (1) correspondent nécessairement aux estimateurs des moindres carrés de α , β et m .
- (b) La fonction $g(m)$ possède exactement deux zéros de fonction dont l'un est inférieur et l'autre est supérieur à \hat{m} . Il suffit alors de minimiser $g(m)$ à deux reprises, la première fois sous la contrainte $m < \hat{m}$ et la deuxième sous la contrainte $m > \hat{m}$. Nous avons alors la garantie que les deux valeurs de m retournées par les deux optimisations numériques correspondent aux deux seuls zéros de $g(m)$.

Parmi tous les ajustements réalisés au cours de ce travail, certains cas ont été identifiés tels que la fonction $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$ n'était pas en forme de U, ce qui engendrait entre autres une fonction $g(m)$ possédant plus de deux zéros de fonction. De plus, comme la fonction $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$ est très complexe, nous ne sommes pas parvenus à identifier des conditions nécessaires et/ou suffisantes pouvant garantir sa forme de U.

Nous suggérons alors, dans tous les cas, d'identifier un intervalle des valeurs de m d'intérêt, $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$, et de restreindre l'algorithme aux valeurs de $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$. L'intérêt de se restreindre à un tel intervalle de valeurs de m est qu'il est possible de tracer la fonction $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$ pour une certaine discrétisation de l'intervalle. Cela permet donc d'avoir une bonne idée du comportement de la fonction pour les valeurs de m d'intérêt et d'agir en conséquence. La section suivante présente alors la version *pratique* de l'algorithme où l'on se restreint à $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ et propose des actions à entreprendre advenant que $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$ ne soit pas en forme de U.

2.4.3. Obtention *pratique* de l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres respectant la contrainte delta

Dans la section précédente, un algorithme général permettant d'obtenir $\hat{\mathcal{M}}_M^\delta$ a été présenté. Il n'est cependant pas garanti que cet algorithme fonctionne à tout coup. Voilà donc

pourquoi nous proposons de se restreindre à $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$. Cet intervalle doit inclure l'ensemble de toutes les valeurs de m susceptibles d'intéresser l'utilisateur. On définit alors :

$$\begin{aligned}
(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*) &= \arg \min_{\{(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) \mid m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}\}} S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m), \\
\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*} &= \left\{ m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} \mid \hat{\mathcal{P}}_M^{\delta^*}(m) \neq \emptyset \right\} \\
&= \left\{ m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} \mid S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) \leq (1 + \delta\%) S_M(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*) \right\} \quad \text{et} \\
g^*(m) &= \left| S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) - (1 + \delta\%) S_M(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*) \right|, \quad m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}.
\end{aligned}$$

Soulignons que ce sont les nouveaux estimateurs $(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*)$ qui ont été utilisés dans la définition de $\hat{\mathcal{P}}_M^{\delta^*}(m)$ et par conséquent dans celle de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$. Notons que pour des cas bien conditionnés et un bon choix de $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$, on s'attend à ce que ces nouvelles définitions n'aient absolument aucune influence sur les résultats.

En effet, si $\hat{m} \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$, alors $(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*) = (\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m})$. Par conséquent, le critère à être respecté pour être élément de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ est le même que celui pour être élément de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta}$. Deux situations sont alors possibles :

$$\begin{aligned}
\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta} \subseteq \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} &\implies \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*} = \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta} \\
\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta} \not\subseteq \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} &\implies \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*} \subset \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta}.
\end{aligned}$$

Ainsi, dans le premier cas, les nouvelles définitions n'influencent aucunement les résultats, alors que dans le deuxième, certaines valeurs de m de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta}$ sont exclues des analyses.

Cependant, s'il advient que $\hat{m} \notin \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$, alors on force $\hat{m}^* \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ ce qui entraîne que $S_M(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*)$ est plus élevé que $S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m})$. Par le fait même, le critère à respecter pour être élément de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ est moins restrictif que celui pour être élément de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta}$. Nous n'avons donc pas forcément que $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*} \subseteq \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta}$.

Ces différences majeures entre les définitions initiales et les nouvelles définitions advenant que $\hat{m} \notin \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ peuvent sembler dérangementes à prime abord. En effet, cela signifie que l'estimateur des moindres carrés de m est à l'extérieur des valeurs pouvant nous intéresser ce qui est loin d'être rassurant. Cependant, si $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ est bien défini, cela ne devrait pas arriver très souvent. Il faut de plus faire confiance au jugement de l'utilisateur quant à la sélection de

l'ensemble $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$, c'est-à-dire que cet intervalle a été choisi de telle sorte qu'une puissance à l'extérieur de cet ensemble est bel et bien sans intérêt.

L'algorithme *pratique* permettant d'obtenir $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ va donc comme suit :

- (1) Définir l'intervalle $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ qui contient toutes les valeurs de m susceptibles de nous intéresser, voire plus.
- (2) Obtenir $(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*)$:
 - (a) Identifier par optimisation numérique un minimum local (préférentiellement global) m' de $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$, sous la contrainte $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$.
 - (b) Tracer un graphique de $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$ pour une partition suffisamment fine de $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$.
 - (c) S'assurer visuellement que m' semble être un minimum global pour $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$, $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$.
 - Si m' n'est qu'un minimum local, identifier une valeur initiale de m susceptible de faire converger l'algorithme d'optimisation numérique vers le minimum global. (Le graphique tracé en (b) nous permet d'avoir une idée de la position du minimum global pour $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$.) Retourner en (a) en imposant cette valeur comme valeur initiale de l'algorithme.
 - Si m' semble effectivement être un minimum global, poser $\hat{m}^* = m'$.
 - (d) Poser $(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*) = (\hat{\alpha}(\hat{m}^*), \hat{\beta}(\hat{m}^*), \hat{m}^*)$.
- (3) Obtenir $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$:
 - (a) Minimiser numériquement $g^*(m)$ à deux reprises de sorte à obtenir m_1 et m_2 . La première fois sous la contrainte $\min(\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}) < m < \hat{m}^*$ et la deuxième fois sous la contrainte $\hat{m}^* < m < \max(\mathcal{M}_{\text{Intérêt}})$.
 - (b) Tracer un graphique de $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$ pour une partition suffisamment fine de $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$, en y ajoutant une ligne horizontale au seuil $(1 + \delta\%)S_M(\hat{\alpha}^*, \hat{\beta}^*, \hat{m}^*)$.
 - (c) S'assurer visuellement que m_1 et m_2 semblent être des zéros de fonction de $g^*(m)$, c'est-à-dire qu'il y a une intersection entre la fonction et le seuil en m_1 et m_2 .
 - Si $S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m)$ est en forme de U et que son minimum global est atteint en $\hat{m} \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ (donc $\hat{m} = \hat{m}^*$), alors m_1 et m_2 sont nécessairement les deux seuls zéros de $g^*(m)$ et on pose $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*} = [m_1, m_2]$.

- Sinon, minimiser au besoin $g^*(m)$ à partir de différentes valeurs initiales pour m de sorte à obtenir tous les zéros de $g^*(m)$. (Le graphique tracé en (b) nous permet de connaître le nombre de zéros que possède $g^*(m)$ et d'avoir une idée de leur position.) En obtenir $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$, qui par définition, doit dépendre de tous les zéros de $g^*(m)$ et des bornes de $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ au besoin.

2.4.4. Obtention des extremums de l'ensemble des prévisions à x_0 sous la contrainte delta

Une fois l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ identifié, il suffit respectivement de minimiser et maximiser les fonctions $f_1(m)$ et $f_2(m)$, définies en (2.4.3), sous la contrainte $m \in \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ afin d'obtenir les extremums des prévisions à x_0 sous la contrainte delta, $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)^{\delta^*} \right)$. L'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ devrait s'exprimer sous la forme d'un intervalle unique, sinon comme l'union de quelques intervalles. Il suffit alors d'optimiser les fonctions f_1 et f_2 pour chaque intervalle de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$, sous la contrainte que m est élément de l'intervalle en question et de conserver les extremums des extremums pour chaque intervalle. Encore une fois, rien ne garantit que cette procédure mène aux extremums globaux. Il suffira alors de tracer les fonctions f_1 et f_2 pour une partition suffisamment fine de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ afin de s'en assurer et d'optimiser à nouveau à partir d'une nouvelle valeur initiale au besoin.

Chapitre 3

Mise en œuvre de la procédure delta pour un jeu de données en cardiologie

Maintenant que la procédure delta a été présentée dans toute sa généralité, voyons les détails de sa mise en œuvre pour les données de cardiologie auxquelles nous avons eu accès.

3.1. Plages de RR

Le jeu de données a été présenté à la section 1.1. Rappelons tout de même qu'il contient des observations concernant 68 patients en santé et que pour chacun d'eux, nous possédons environ 90 000 couples (RR, QT). Cependant, puisqu'en situation d'urgence les praticiens ne disposent en général qu'entre 1 et 100 couples (RR, QT) afin de modéliser la relation entre ces deux variables ([7]), nous choisissons de n'utiliser que des échantillons de taille $n = 100$.

Il est important aussi de noter l'influence de la plage des RR observés sur la qualité de l'ajustement à $RR = 1$ et donc de l'estimation du QTc. Bien sûr, plus la plage des RR observés est éloignée de 1, moins l'estimation du QTc (QT à $RR=1$) est précise. Afin de tenir compte de l'importance de la plage des RR observés, celle-ci sera considérée comme un paramètre de l'étude.

Suite à de nombreuses discussions avec Alain Vinet et Vincent Jacquemet, chercheurs au centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, cinq plages de RR seront étudiées, soit $[0,6 ; 0,7)$, $[0,6 ; 0,8)$, $[0,6 ; 0,9)$, $[0,6 ; 1,0)$ et $[0,6 ; 1,1)$. Pour les trois premières,

TABLEAU 3.1. Nombre de patients parmi les 68 pour lesquels il a été possible de sélectionner un échantillon de taille $n = 100$ pour chaque plage de RR étudiée

$[0,6; 0,7)$	$[0,6; 0,8)$	$[0,6; 0,9)$	$[0,6; 1,0)$	$[0,6; 1,1)$
61	63	63	63	57

l'estimation du QTc correspond donc à une extrapolation, alors que pour les deux dernières cette estimation correspond à une interpolation.

Pour chacun des 68 patients, cinq échantillons de taille $n = 100$ seront donc sélectionnés, soit un pour chacune des cinq plages de RR étudiées. Ces échantillons seront sélectionnés de manière aléatoire parmi l'ensemble des observations que l'on possède pour un patient donné, de telle sorte que les RR soient répartis de manière approximativement uniforme dans la plage en question. La section suivante détaille la procédure de cette sélection uniforme. Notons toutefois qu'il ne sera pas possible pour tous les patients et pour toutes les plages de sélectionner un tel échantillon de taille $n = 100$, satisfaisant la contrainte d'uniformité des RR dans l'intervalle donné. Ces patients seront donc exclus des analyses pour les plages concernées uniquement. Le tableau 3.1 rapporte pour chacune des cinq plages de RR le nombre de patients parmi les 68 pour lesquels une telle sélection a été possible.

3.1.1. Détails de la sélection uniforme

Toutes les plages de RR étudiées sont d'abord partitionnées en sous-intervalles de largeur 0,01. Les 100 observations sont ensuite sélectionnées de façon aléatoire, de sorte à ce qu'il y ait autant que possible le même nombre d'observations dans chacun des sous-intervalles.

Pour être plus précis, considérons par exemple la plage $[0,6; 0,9)$. Cette plage a été partitionnée en 30 sous-intervalles de largeur 0,01, soit :

$$[0,60; 0,61), [0,61; 0,62), \dots, [0,89; 0,90).$$

On cherche ensuite à répartir les 100 observations de façon équitable entre les 30 sous-intervalles. En effectuant la division entière de 100 et 30, on obtient 3 et un reste de 10. Tous les sous-intervalles se voient donc attribuer un minimum de 3 observations et 10 d'entre eux

en auront une de plus, soit 4. Il ne reste maintenant qu'à choisir quels sous-intervalles parmi les 30 se verront attribuer une observation supplémentaire.

On cherche donc à sélectionner de façon automatique 10 sous-intervalles parmi les 30 de façon plutôt uniforme. À cette fin, on détermine d'abord le pas requis entre chaque sous-intervalle sélectionné. Ce pas est tout simplement donné par la division entière entre le nombre de sous-intervalles total et le nombre que l'on désire sélectionner. Ici, il s'agit de la division entière entre 30 et 10 qui donne 3. Il suffit ensuite de sélectionner les sous-intervalles par bond de 3 à partir du troisième, soit les sous-intervalles 3, 6, 9, ..., 27, 30.

Soulignons que plusieurs autres approches auraient pu être utilisées pour allouer les 10 observations restantes aux 30 sous-intervalles. Par exemple, on aurait pu choisir 10 sous-intervalles au hasard avec ou sans remise parmi les 30 sous-intervalles. L'approche retenue a l'avantage que chaque groupe de 3 sous-intervalles adjacents a exactement le même nombre de données. Par ailleurs, en section 4.5, on étudie la stabilité des résultats par rapport à un choix différent des observations dans les intervalles choisis. Ceci peut donc donner une idée de ce qui aurait pu arriver si une approche différente avait été utilisée pour choisir les sous-intervalles.

Il s'agit ici de l'idée générale de la procédure, laquelle peut facilement être généralisée. Le cas où un seul sous-intervalle doit être sélectionné est géré comme un cas particulier. Notons de plus qu'advenant que l'on ait désiré sélectionner par exemple plus de 15 sous-intervalles parmi les 30 disponibles, disons 16, l'algorithme précédent ne fonctionne pas. Il suffit alors d'en sélectionner $30-16 = 14$ parmi les 30. Les 14 sous-intervalles sélectionnés à partir de la procédure précédente correspondent donc à ceux devant avoir une observation de moins que les 16 autres.

3.2. Mise en œuvre de la procédure delta

On possède maintenant des échantillons de taille $n = 100$ de couples (RR, QT) pour différentes plages de RR et différents patients. On cherche alors, à l'aide de ces échantillons, à comparer entre eux les six modèles permettant d'exprimer la relation entre QT et RR sur

TABLEAU 3.2. Correspondance entre les six modèles de régression de QT selon RR et les paramètres de la procédure delta

Modèles de cardiologie		Paramètres de la procédure delta					
		M	Y	X	x_0	δ	Section
B	$QT = 0 + k_2RR^{1/2}$	$Y = \beta X$	QT	$RR^{1/2}$	1	1%	2.2
F	$QT = 0 + k_2RR^{1/3}$	$Y = \beta X$	QT	$RR^{1/3}$	1	1%	2.2
P _m	$QT = 0 + k_2RR^m$	$Y = \beta X^m$	QT	RR	1	1%	2.4
B ^o	$QT = k_1 + k_2RR^{1/2}$	$Y = \alpha + \beta X$	QT	$RR^{1/2}$	1	1%	2.3
F ^o	$QT = k_1 + k_2RR^{1/3}$	$Y = \alpha + \beta X$	QT	$RR^{1/3}$	1	1%	2.3
P _m ^o	$QT = k_1 + k_2RR^m$	$Y = \alpha + \beta X^m$	QT	RR	1	1%	2.4

la base de leur estimation du QTc, soit le QT lorsque RR=1. Il suffit alors d'appliquer la procédure delta, présentée au chapitre 2, pour chacun des échantillons et pour chacun des six modèles. Le tableau 3.2 rappelle les six modèles de cardiologie permettant de modéliser la relation entre RR et QT, de même que toutes les quantités nécessaires à l'application de la procédure delta. Ces quantités sont le modèle M dans une forme générale, la définition des variables réponse Y et explicative X , la valeur de X pour laquelle on souhaite ajuster le modèle, soit x_0 , et le δ de la procédure delta qui est partout fixé à 1%. Ce tableau rapporte également la section du chapitre 2 où la procédure particulière au modèle en question est explicitée.

Rappelons que pour un échantillon et un modèle donnés, la procédure delta obtient dans un premier temps l'ensemble de tous les vecteurs de paramètres du modèle qui « expliquent bien » les observations. Toutes les modélisations engendrées à partir de ces vecteurs de paramètres sont ensuite ajustées en x_0 et on en conserve uniquement les extremums. Dans le cas des données de cardiologie, c'est donc le QTc qui est estimé pour chacune des modélisations permettant de bien expliquer les observations, puis on en conserve les valeurs minimale et maximale. Notons dorénavant QTc_M^δ l'ensemble de tous ces estimés de QTc pour un échantillon donné et un modèle M parmi les six et $\text{Int}\left(QTc_M^\delta\right)$ l'intervalle reliant les bornes inférieure et supérieure de cet ensemble.

On verra à la section 4.1 du chapitre 4 l'effet de la plage de RR et du modèle sur le comportement de la procédure delta.

3.2.1. Modèles B, F, B^o et F^o

Pour les modèles de régression linéaire simple passant par l'origine ou non, l'intervalle $\text{Int}(\hat{\mathcal{QTC}}_M^\delta)$ peut être obtenu de façon analytique. Ainsi, pour les modèles B, F, B^o et F^o, il suffit pour chaque échantillon et une valeur de $\delta = 1\%$ donnée d'en calculer l'expression analytique explicitée au chapitre 2.

3.2.2. Modèles P_m et P_m^o

On a vu au chapitre 2 que l'application de la procédure delta n'est pas si simple pour les modèles de régression non linéaire. Présentons alors tous les détails de l'optimisation numérique réalisée pour les modèles P_m et P_m^o. On applique donc ici directement chacune des étapes décrites aux sections 2.4.3 et 2.4.4 en explicitant certains détails particuliers à l'application courante. Ces sections s'attardent respectivement à l'obtention de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta*}$ et aux bornes de l'intervalle $\text{Int}(\hat{Y}(x_0)_M^{\delta*})$, lequel correspond dans le cas de l'application en cardiologie à l'intervalle $\text{Int}(\hat{\mathcal{QTC}}_M^\delta)$.

3.2.2.1. Définition de l'intervalle $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$

L'intervalle $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ doit contenir l'ensemble de toutes les valeurs de m susceptibles de nous intéresser. Il a été choisi de poser $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$, l'objectif étant de choisir cet ensemble plus large que nécessaire. Pour la très grande majorité des cas, nous avons $\hat{m} \in [-200, 200]$. Ainsi, tel qu'expliqué à la section 2.4.3, cela limite les répercussions de se limiter à un tel ensemble de valeurs de m d'intérêt. On peut aussi remarquer que cet ensemble est très vaste par rapport au vecteur M défini dans le tableau 1.4, allant de $-3,00$ à $4,00$. Rappelons que ce tableau définit les vecteurs K_1 , K_2 et M utilisés afin de générer l'ensemble \mathcal{T} des triplets considérés au chapitre 1 et que le vecteur M se devait lui aussi d'être plus vaste que nécessaire.

3.2.2.2. Obtention des estimateurs des moindres carrés

Pour le modèle P_m , comme l'ordonnée à l'origine est fixée à 0, seuls deux estimateurs doivent être obtenus, soit (\hat{k}_2^*, \hat{m}^*) , où \hat{m}^* doit par définition être élément de $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$. À cette fin, la fonction `nls` (pour *Nonlinear Least Squares*) de R a été utilisée. Cette fonction requiert des valeurs initiales pour les deux paramètres. Dans presque tous les cas, les estimateurs des moindres carrés du patient en question à partir de l'ensemble des observations disponibles pour ce patient (fournies avec la base de données) parvenaient à faire converger l'algorithme. Sinon, d'autres valeurs initiales ont été essayées jusqu'à convergence de l'algorithme. Bien sûr, rien ne garantit que l'estimateur de m résultant de l'algorithme sera compris entre -200 et 200 . Cela a cependant été vérifié après coup et ce fut le cas pour tous les échantillons de toutes les plages de RR étudiées.

De plus, afin de s'assurer que l'algorithme semble avoir atteint un minimum global, la fonction $S_M(\hat{k}_2(m), m)$ a été tracée pour une discrétisation par bond de 0,5 de l'ensemble des valeurs de m d'intérêt, $[-200, 200]$ et une ligne verticale a été tracée en \hat{m} . C'est ce que représente la figure 3.1 pour les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$. Notons que la graduation de la somme des carrés des résidus n'est pas affichée et n'est pas forcément la même pour tous les graphiques. Cela ne nuit cependant pas à l'objectif principal : s'assurer que le \hat{m} obtenu est bel et bien un minimum global. Suite à l'inspection de ces graphiques pour l'ensemble des patients de toutes les plages, on semble bel et bien être parvenu à identifier le minimum global pour tous. Soulignons cependant que si l'on se fie à la figure 3.1, on semble avoir $\hat{m} = 0$ pour tous les patients représentés, mais ce n'est pas le cas. En effet, ce n'est qu'une conséquence de la graduation de l'axe des abscisses de -200 à 200 lorsque \hat{m} est très près de 0, \hat{m} variant entre $-0,05$ et $0,30$ pour ces cinq patients.

Ces graphiques permettent également d'inspecter la nature de la courbe de la somme des carrés des résidus en fonction de m . Il a été observé que l'allure de celle-ci était la même pour tous les échantillons de toutes les plages d'intérêt : une belle forme de U ! Cela simplifiera donc considérablement l'obtention de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ tel qu'expliqué à la section 2.4.3.

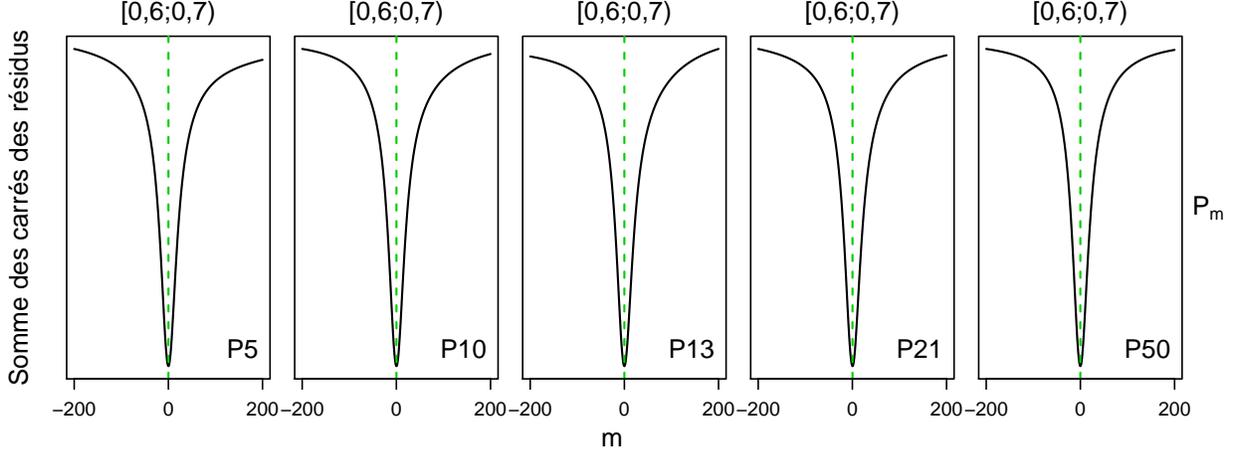


FIGURE 3.1. Représentation de la fonction $S_{P_m}(\hat{k}_2(m), m)$ selon $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$ pour le modèle P_m et les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6; 0,7)$

Pour le modèle P_m^o , il faut obtenir les trois estimateurs $(\hat{k}_1^*, \hat{k}_2^*, \hat{m}^*)$. Contrairement au modèle P_m , l'algorithme `nls` parvenait très rarement à converger, même suite à des choix variés et judicieux de valeurs initiales. Ainsi, tel que suggéré à la section 2.4.3, c'est la fonction $S_M(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ qui est minimisée par rapport à m . À cette fin, la fonction `nlm` (pour *Nonlinear Minimization*) de R a été utilisée. Elle nécessite elle aussi une valeur initiale, mais dans ce cas-ci seulement pour m . Dans presque tous les cas, une même valeur initiale de $m = 1/3$ parvenait à faire converger l'algorithme. Sinon, d'autres valeurs initiales ont été essayées jusqu'à convergence.

Bien sûr, rien ne garantit que l'estimateur de m résultant de l'algorithme sera compris entre -200 et 200 , ni même qu'il s'agit d'un minimum global. Cela a cependant été vérifié graphiquement en traçant la fonction $S_M(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ pour une discrétisation par bond de $0,5$ de l'ensemble des valeurs de m d'intérêt. La figure 3.2 présente cette fonction pour les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6; 0,7)$. Il est arrivé à plusieurs reprises, notamment pour les plages de RR $[0,6; 0,7)$ et $[0,6; 0,8)$, que la fonction $S_M(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ avait une allure particulière, très loin d'une forme de U. Pour ces cas particuliers, il est arrivé à plusieurs reprises que l'algorithme convergeait vers un minimum local de la fonction sur l'intervalle $[-200, 200]$. Dans ce cas, suite à la

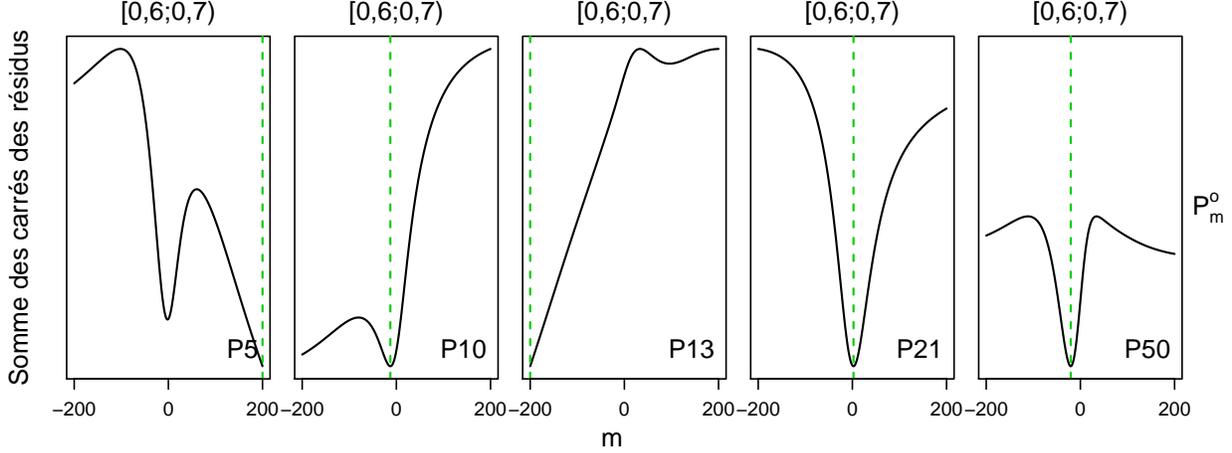


FIGURE 3.2. Représentation de la fonction $S_{P_m^o}(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ selon $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$ pour le modèle P_m^o et les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6; 0,7]$

visualisation du graphique, l’algorithme de minimisation fût relancé avec une nouvelle valeur initiale susceptible de le faire converger vers le minimum global pour $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$.

Soulignons que naturellement, si le modèle se comporte bien, la fonction $S_M(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ devrait être en forme de U. Cela a été le cas pour tous les échantillons de toutes les plages pour le modèle P_m et pour la très grande majorité des échantillons des plages de RR $[0,6; 0,9)$, $[0,6; 1,0)$ et $[0,6; 1,1)$ pour le modèle P_m^o . L’allure particulière de la fonction $S_M(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ observée pour le modèle P_m^o pour les plages de RR restreintes est donc une première conséquence de la surparamétrisation de ce modèle, démontrée au chapitre 1.

3.2.2.3. *Obtention pratique de l’ensemble des valeurs de m d’intérêt pouvant engendrer des vecteurs de paramètres respectant la contrainte delta*

On cherche maintenant à identifier l’ensemble des valeurs de m pouvant engendrer un vecteur de paramètres p respectant la contrainte delta, $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^{\delta*}$. Tel qu’expliqué à la section 2.4.2, puisque pour le modèle P_m la fonction $S_M(\hat{k}_2(m), m)$ est dans tous les cas en forme de U, il suffit d’optimiser à deux reprises la fonction $g^*(m)$ et nous avons la garantie que les valeurs de m retournées par ces deux optimisations sont les bornes de l’ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta*}$

recherché. Rappelons que les deux optimisations minimisent la fonction $g^*(m)$, la première fois sous la contrainte $-200 < m < \hat{m}^*$ et la deuxième fois sous la contrainte $\hat{m}^* < m < 200$. C'est la fonction `optimise` de R qui a été utilisée à cette fin.

Le tout n'est cependant pas si simple pour le modèle P_m^o , puisque tel que représenté à la figure 3.2, la fonction $S_M(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), \hat{m})$ est loin d'être une belle forme de U dans tous les cas. Il faut donc un peu plus de patience afin d'identifier correctement l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$. Rappelons alors la définition de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$, tel que défini à la section 2.4.3 :

$$\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*} = \left\{ m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} \mid S_M(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m) \leq (1 + \delta\%) S_M(\hat{k}_1^*, \hat{k}_2^*, \hat{m}^*) \right\}$$

Afin d'identifier correctement l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$, attardons-nous à la figure 3.3. Cette figure est exactement la même que la figure 3.2, à l'exception que des indicateurs verticaux et horizontaux ont été ajoutés. Les lignes horizontales rouges correspondent à la somme minimale des carrés des résidus $S_M(\hat{k}_1^*, \hat{k}_2^*, \hat{m}^*)$ et le seuil $(1 + \delta\%) S_M(\hat{k}_1^*, \hat{k}_2^*, \hat{m}^*)$. Rappelons que les estimateurs \hat{k}_1^* , \hat{k}_2^* et \hat{m}^* ont été préalablement identifiés. Par la définition de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$, cet ensemble correspond à toutes les valeurs de m comprises dans $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ telles que la fonction $S_M(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$, représentée sur la figure, est comprise entre les deux bornes délimitées par les lignes horizontales rouges. Les lignes verticales bleues correspondent aux bornes de l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$, qui ont été identifiées suite à différentes minimisations sous contrainte de la fonction $g^*(m)$. Il suffisait en effet de visualiser le graphique afin de fournir différentes contraintes à l'optimisateur `optimise` de R susceptibles de le faire converger vers chacun des zéros de fonction recherchés.

Plusieurs cas de figure pour l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ sont possibles, tel que le montre la figure 3.3. En particulier, on voit que pour le patient 5, l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ est composé de l'union de deux intervalles distincts. Pour le patient 13, il a été vérifié que l'estimateur des moindres carrés \hat{m} de m est inférieur à -200 . On utilise tout de même $\hat{m}^* = -200$ et la borne inférieure de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ est tout simplement $\hat{m}^* = -200$. La situation du patient 21 est tout à fait analogue à ce qu'elle était pour les échantillons du modèle P_m . Finalement, pour le patient 50, toutes les valeurs de $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$ admettent une valeur de fonction comprise entre les deux bornes. On a donc pour ce cas $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*} = \mathcal{M}_{\text{Intérêt}}$.

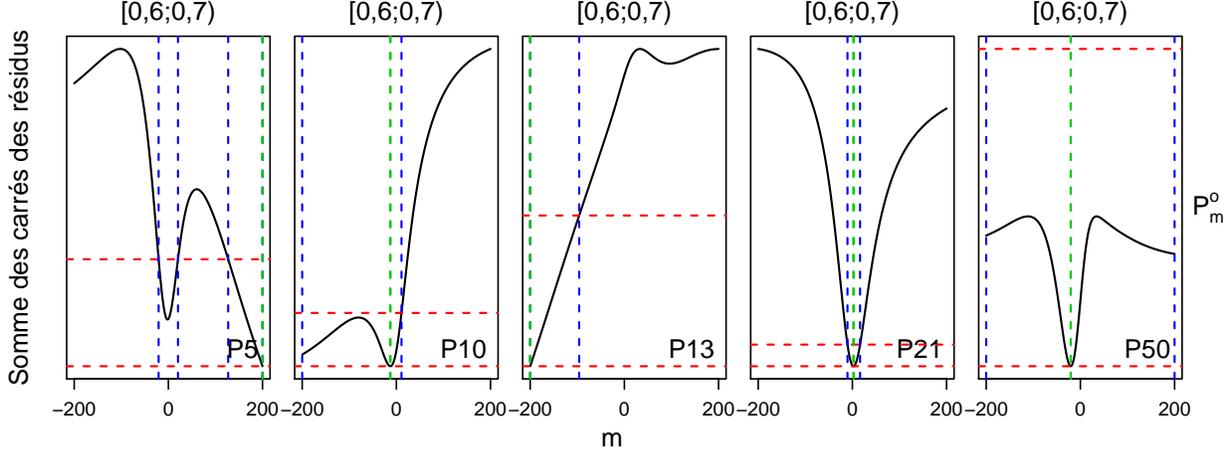


FIGURE 3.3. Représentation de la fonction $S_{P_m^o}(\hat{k}_1(m), \hat{k}_2(m), m)$ selon $m \in \mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$ pour le modèle P_m^o et les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$. Les lignes horizontales rouges représentent $S_{P_m^o}(\hat{k}_1^*, \hat{k}_2^*, \hat{m}^*)$ et $(1 + \delta\%)S_{P_m^o}(\hat{k}_1^*, \hat{k}_2^*, \hat{m}^*)$, alors que les lignes verticales bleues représentent les bornes de l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_{P_m^o}^{\delta^*}$.

3.2.2.4. Obtention des extremums de l'ensemble des estimations de QTc sous la contrainte delta

Maintenant que les ensembles $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ pour les modèles P_m et P_m^o ont été obtenus pour tous les échantillons de chacune des cinq plages de RR d'intérêt, il ne reste qu'à minimiser et maximiser deux fonctions de m connues sous forme analytique, f_1 et f_2 , pour $m \in \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$. Le minimum et le maximum de ces deux fonctions de m pour $m \in \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$ correspondront alors aux valeurs extrêmes des estimations de QTc engendrées par les vecteurs de paramètres qui, selon la procédure delta, expliquent bien les observations. C'est encore une fois la fonction `optimise` de R qui a été utilisée. Cependant, rien ne garantit que cette fonction retourne des extremums globaux. Afin de le vérifier, pour tous les cas, les fonctions f_1 et f_2 de m ont été tracées pour une discrétisation en 200 points de l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$. Dans tous les cas sauf un, ce sont bel et bien les extremums globaux qui ont été retournés d'emblée par l'optimisateur.

La figure 3.4 présente ces graphiques pour les échantillons de quelques patients pour le modèle P_m^o et la plage $[0,6 ; 0,7)$. Les lignes horizontales rouges correspondent aux valeurs extrêmes retournées par l'optimisateur et les lignes verticales bleues correspondent aux bornes

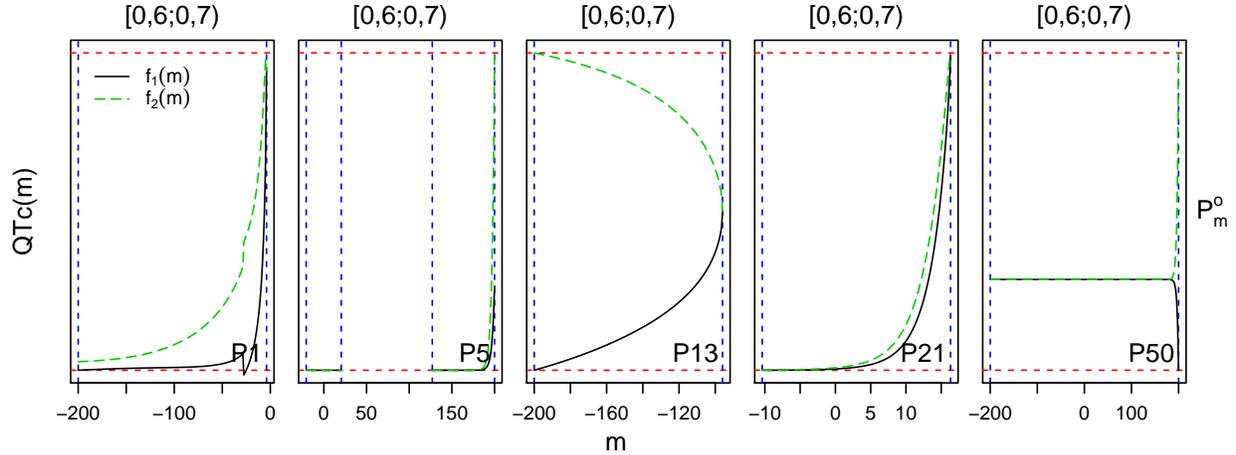


FIGURE 3.4. Représentation des fonctions $f_1(m)$ (en noir) et $f_2(m)$ (en vert) pour $m \in \hat{\mathcal{M}}_{P_m^o}^{\delta^*}$ pour le modèle P_m^o et les échantillons de taille $n = 100$ de quelques patients pour la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$. Les lignes verticales bleues représentent les bornes de l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_{P_m^o}^{\delta^*}$ et les lignes horizontales rouges représentent le minimum de $f_1(m)$ et le maximum de $f_2(m)$ pour $m \in \hat{\mathcal{M}}_{P_m^o}^{\delta^*}$ tels que retournés par l'optimisateur.

de l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$. Les fonctions $f_1(m)$ et $f_2(m)$ sont toutes les deux tracées pour une discrétisation des valeurs de $m \in \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$, respectivement en noir (ou en foncé) et en vert (ou en pâle). Comme $f_1(m)$ et $f_2(m)$ représentent respectivement les valeurs minimale et maximale de l'estimation du QTc pour une valeur de m , $f_1(m)$ est partout inférieure à $f_2(m)$. Encore une fois, la graduation sur l'axe des ordonnées n'est pas affichée et n'est pas forcément la même pour tous les graphiques. Celle-ci n'est en effet pas nécessaire à la vérification que les extremums retournés par l'optimisateur sont globaux pour $m \in \hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$.

On observe que pour tous les patients sauf le patient 1, les lignes verticales rouges coïncident avec les minimum et maximum globaux pour l'ensemble des m éléments de $\hat{\mathcal{M}}_M^{\delta^*}$. Ces graphiques ont été visualisés pour tous les échantillons de toutes les plages de RR d'intérêt. Comme c'est seulement pour l'échantillon du patient 1 et de l'intervalle $[0,6 ; 0,7)$ que les minimum et maximum globaux n'étaient pas directement retournés par l'optimisateur et que la différence entre le minimum global et le minimum local identifié est faible, aucun ajustement n'a été apporté.

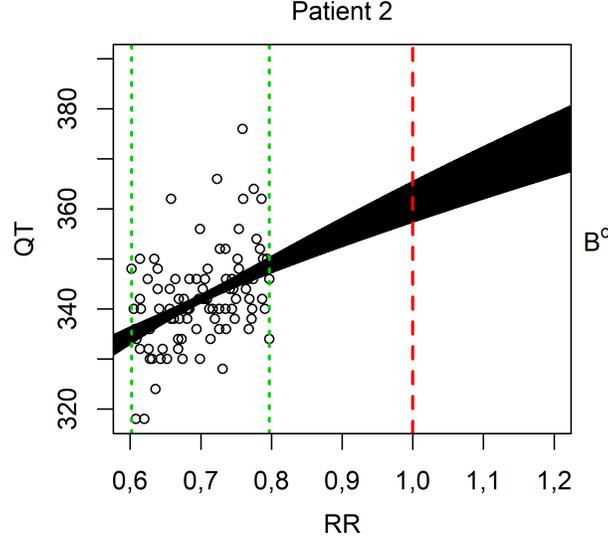


FIGURE 3.5. Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{B^o}^\delta$ pour le patient 2, la plage $[0,6; 0,8]$ et le modèle B^o , $\delta = 1\%$

3.2.3. Représentation graphique

Afin de bien contextualiser ce que la procédure delta nous permet d’obtenir, voyons une représentation graphique. La procédure delta est applicable pour un échantillon et un modèle donnés. Considérons par exemple l’échantillon de taille $n = 100$ pour le patient 2 et la plage de RR $[0,6; 0,8]$. La figure 3.5 illustre l’application de la procédure delta pour cet échantillon et le modèle B^o .

Le tube noir au centre du graphique représente l’ensemble de toutes les modélisations sous le modèle B^o qui expliquent bien les observations, c’est-à-dire qui engendrent une somme des carré des résidus d’au plus $\delta = 1\%$ supérieure au minimum. L’intervalle d’intérêt principal, $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$, correspond alors tout simplement à la projection du tube en $\text{RR}=1$.

3.2.3.1. Cas particulier pour le modèle P_m^o

La figure 3.3 de la section 3.2.2.3 nous a mis la puce à l’oreille que l’application de la procédure delta pour le modèle P_m^o était bien différente de son application pour le modèle P_m . En particulier, parmi l’ensemble des ajustements effectués lors de ce travail, il est arrivé

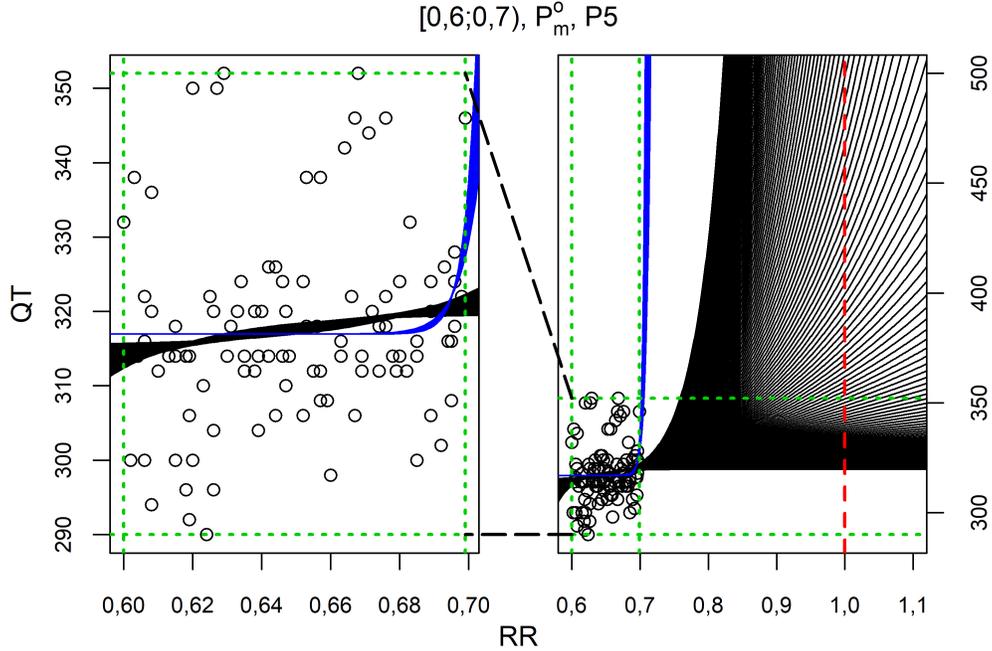


FIGURE 3.6. Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{P_m}^\delta$ pour un patient et une plage donnés, tel que l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_{P_m}^\delta$ est constitué de l'union de deux intervalles, $\delta = 1\%$

à cinq reprises que l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_{P_m}^\delta$ soit l'union de deux ou trois intervalles, et ce, seulement pour le modèle P_m^o (jamais pour le modèle P_m). Dans tous les autres cas, cet ensemble était un intervalle unique.

La figure 3.6 représente encore une fois le tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{P_m}^\delta$, mais cette fois pour l'un des cinq cas où l'ensemble $\hat{\mathcal{M}}_{P_m}^\delta$ n'est pas un intervalle unique. Notons ici que la notion de tube est plus ou moins appropriée étant donné qu'il s'agit dans certains cas de l'union de deux ou trois tubes distincts, comme dans la figure 3.6.

Le graphique à droite de la figure 3.6 est tout à fait analogue au graphique de la figure 3.5, à l'exception des deux lignes pointillées horizontales vertes qui ont été ajoutées. Ces lignes et les lignes verticales en $RR=0,6$ et $RR=0,7$ délimitent la plage du graphique de gauche de la figure. La partie gauche est donc un agrandi de la région du graphique de droite encadrée par les lignes pointillées. Le tube est représenté en deux couleurs, en noir (ou en foncé) et en bleu (ou en pâle), chacune représentant l'un des deux intervalles constituant l'ensemble

$\hat{\mathcal{M}}_{P_m^\circ}^\delta$. Soulignons que les parties noire (foncée) et bleue (pâle) du tube sont toutes deux visibles sur les deux graphiques. Ce qui est inquiétant sur cette figure est la discontinuité du tube entre sa partie noire (foncée) et sa partie bleue (pâle), qui s’observe sur toute la plage de RR représentée, incluant $[0,6, 0,7)$. Cette discontinuité est un signe de surparamétrisation du modèle P_m° .

3.3. Mesures de qualité

La procédure delta a permis d’identifier, pour tous les échantillons de taille $n = 100$ de chacune des cinq plages de RR d’intérêt et pour chacun des six modèles, les valeurs minimales et maximales des estimés de QTc engendrés par des modélisations particulières dont la somme des carrés des résidus est d’au plus $\delta = 1\%$ supérieure au minimum. Un modèle possédant de bonnes propriétés devrait engendrer un intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ d’étendue restreinte (faible variabilité) et *proche* de la *vraie* valeur de QTc du patient en question (peu *biaisé*). Afin de pouvoir considérer une mesure de justesse d’un modèle pour un échantillon donné, nous aurons besoin pour chaque patient de valeurs de référence pour le QTc. Celles-ci seront définies dans la section 3.3.1, puis deux mesures de qualité combinant justesse et variabilité des estimés de QTc seront présentées aux sections 3.3.2 et 3.3.3.

3.3.1. Valeurs de référence pour QTc

Définissons QTc_{Ref} et $\sigma_{c,Ref}^2$, qui correspondent respectivement pour un patient donné à la moyenne et à la variance de tous les QT associés à des RR compris dans une fenêtre de largeur 0,025 autour de 1, c’est-à-dire dans l’intervalle $[0,975; 1,025]$. Comme les données complètes que l’on possède ont été recueillies durant une période de 24h, elles contiennent, pour chaque patient, une quantité importante d’observations dont le RR est dans l’intervalle $[0,975; 1,025]$ (de l’ordre de quelques milliers). Ce n’est évidemment pas forcément le cas pour un échantillon recueilli sur une courte période de temps, où le nombre d’observations est de l’ordre de $n = 100$ par exemple. Dans un contexte clinique, il ne serait alors pas possible de calculer de telles valeurs de référence QTc_{Ref} et $\sigma_{c,Ref}^2$, ou du moins, elles ne seraient pas aussi précises (s’il y avait des valeurs dans cet intervalle). Par conséquent, comme les deux

mesures qui suivent dépendent de l'une ou l'autre de ces deux valeurs de référence, elles ne peuvent pas être calculées à partir uniquement d'un échantillon recueilli sur une courte période de temps.

3.3.2. Mesure M1

La première mesure combinant justesse et variabilité des estimés de QTc considérée est de structure analogue à une erreur quadratique moyenne, soit en moyenne, la différence au carré entre un estimé potentiel du QTc et une réalisation du QTc. Notons que l'on parle ici d'une réalisation du QTc, (par opposition au QTc tout simplement) puisque le QT associé à un RR donné varie d'une fois à l'autre. Aussi, pour un échantillon donné, l'ensemble des estimés potentiels du QTc par un modèle M correspond tout simplement à $\text{Int} \left(\mathcal{QTC}_M^\delta \right)$, découlant de la procédure delta.

On cherche donc à définir deux variables aléatoires indépendantes, la première représentant un estimé potentiel du QTc et la seconde une réalisation du QTc. Celles-ci seront respectivement notées $\text{QTc}_M^{\delta*}$ et QTc^* . Il ne reste maintenant qu'à choisir de quelles distributions elles seront tirées. Il a été choisi de poser :

$$\text{QTc}_M^{\delta*} \sim \mathcal{U} \left[\text{Int} \left(\mathcal{QTC}_M^\delta \right) \right] \quad \text{et} \quad \text{QTc}^* \sim \mathcal{N}(\text{QTc}_{Ref}, \sigma_{c,Ref}^2).$$

La distribution uniforme pour $\text{QTc}_M^{\delta*}$ semble judicieuse puisqu'elle a la propriété d'attribuer un même poids à toutes les valeurs comprises dans l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{QTC}_M^\delta \right)$. Une inspection du jeu de données a révélé que la distribution normale est appropriée pour représenter la distribution des valeurs de QT observées pour un RR donné. Voici donc pourquoi la distribution normale a été choisie pour représenter la distribution d'une réalisation du QTc. Ainsi, sur la base d'une erreur quadratique moyenne, la mesure considérée pourrait être tout simplement

$$\mathbb{E} \left[(\text{QTc}_M^{\delta*} - \text{QTc}^*)^2 \right],$$

soit l'erreur quadratique moyenne entre un estimé potentiel du QTc et une réalisation de celui-ci. Il a toutefois été choisi de normaliser la mesure précédente par rapport à la variabilité de QTc^* . Cette normalisation engendre une mesure sans unité et la bonifie en quelque sorte lorsque la variabilité des observations proches de 1 est trop grande. La pertinence de cette

normalisation sera justifiée sous peu. La mesure suggérée va donc comme suit :

$$M1 := \frac{\mathbb{E}[(\text{QTc}_M^{\delta*} - \text{QTc}^*)^2]}{\mathbb{V}(\text{QTc}^*)}.$$

Avant de calculer cette dernière mesure explicitement, notons que par la définition d'une variable aléatoire uniforme, nous avons que

$$\begin{aligned}\mathbb{E}(\text{QTc}_M^{\delta*}) &= \frac{\min(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta) + \max(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta)}{2} := \overline{\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta} \\ \mathbb{V}(\text{QTc}_M^{\delta*}) &= \frac{[\max(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta) - \min(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta)]^2}{12} := \frac{\text{Ét}(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta)^2}{12}.\end{aligned}$$

La notation $\text{Ét}(\cdot)$ sera dorénavant utilisée pour dénoter l'étendue d'un ensemble ou d'un intervalle. Maintenant,

$$\begin{aligned}M1 &:= \frac{\mathbb{E}[(\text{QTc}_M^{\delta*} - \text{QTc}^*)^2]}{\mathbb{V}(\text{QTc}^*)} \\ &= \frac{\mathbb{V}(\text{QTc}_M^{\delta*}) + [\mathbb{E}(\text{QTc}_M^{\delta*}) - \mathbb{E}(\text{QTc}^*)]^2 + \mathbb{V}(\text{QTc}^*)}{\mathbb{V}(\text{QTc}^*)} \\ &= 1 + \frac{\mathbb{V}(\text{QTc}_M^{\delta*})}{\mathbb{V}(\text{QTc}^*)} + \frac{[\mathbb{E}(\text{QTc}_M^{\delta*}) - \mathbb{E}(\text{QTc}^*)]^2}{\mathbb{V}(\text{QTc}^*)} \\ &= 1 + \frac{\text{Ét}(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta)^2}{12\sigma_{c,Ref}^2} + \frac{(\overline{\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta} - \text{QTc}_{Ref})^2}{\sigma_{c,Ref}^2}.\end{aligned}$$

La mesure M1 possède les propriétés suivantes :

- Elle est toujours supérieure ou égale à 1.
- Plus elle est faible, meilleur est le modèle pour estimer QTc.
- Elle ne possède pas d'unités.
- Elle est normalisée par rapport à $\sigma_{c,Ref}^2$, soit la variabilité des QT lorsque RR est proche de 1. Cela intègre donc à la mesure le fait que plus les QT sont variables, plus l'on doit s'attendre à un estimé de QTc variable et donc à une grande étendue de l'intervalle $\text{Int}(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta)$.
- Elle combine les mesures de justesse et de variabilité des estimés de QTc.

Afin de se représenter visuellement l'ordre de grandeur de $\sigma_{c,Ref}^2$, l'intervalle de prévision de niveau 95% pour QTc* sera souvent représenté sur les graphiques. Celui-ci sera noté $IP_{95}(QTc^*)$ et correspond à $QTc_{Ref} \pm z_{1-\alpha/2} \sigma_{c,Ref}$, où $z_{1-\alpha/2}$ est le quantile $1 - \alpha/2$ d'une loi normale centrée réduite. On a donc que $IP_{95}(QTc^*)$ est proportionnel à $\sigma_{c,Ref}$.

3.3.3. Mesure M2

La deuxième mesure combinant justesse et variabilité des estimés de QTc considérée est la proportion de l'intervalle $\text{Int}(\hat{QTC}_M^\delta)$ couvrant un certain intervalle de référence, où l'intervalle de référence devrait représenter les valeurs cibles. Autrement dit, on voudrait que l'estimation du QTc soit satisfaisante si et seulement si elle est comprise dans l'intervalle de référence. Pour un intervalle de référence I_{Ref} donné, la deuxième mesure s'exprime comme suit :

$$M2 := \frac{\text{Ét}(\text{Int}(\hat{QTC}_M^\delta) \cap I_{Ref})}{\text{Ét}(\text{Int}(\hat{QTC}_M^\delta))},$$

soit l'étendue de l'intersection de l'intervalle de référence et de l'intervalle des estimés possibles du QTc selon la méthode delta par rapport à l'étendue de ce dernier intervalle. Plusieurs types d'intervalle de référence pourraient être d'intérêt. On pourrait par exemple choisir

$$I_{k\sigma}(QTc^*) := QTc_{Ref} \pm k \sigma_{c,Ref} \quad \text{ou} \quad I_{\Delta}(QTc^*) := QTc_{Ref} \pm \Delta,$$

où Δ représente un certain niveau de tolérance fixe. La différence majeure entre les deux types d'intervalles précédents est que le premier dépend de la variabilité du QTc pour un patient donné, alors que le second dépend d'un degré de précision fixe, indépendamment du patient. Soulignons que si on choisit comme constante k le quantile $1 - \alpha/2$ d'une loi normale centrée réduite, alors l'intervalle $I_{k\sigma}(QTc^*)$ est un intervalle de prévision de niveau $1 - \alpha$ pour la variable aléatoire QTc*. Dans le cadre de ce travail, c'est l'intervalle de référence

$$I_{Ref} = I_{10}(QTc^*) = QTc_{Ref} \pm 10$$

qui a été choisi sous les recommandations des chercheurs en cardiologie. En effet, la publication [1] soutient qu'une précision de 10 millisecondes sur l'estimation du QTc est suffisante.

La mesure M2 possède les propriétés suivantes :

- Elle est comprise entre 0 et 1.
- Plus elle est grande, meilleur est le modèle pour estimer QTc.
- Elle combine des mesures de justesse et de variabilité des estimations. En effet, plus le biais est grand, plus l'étendue de $\text{Int}\left(\hat{QTC}_M^\delta\right) \cap I_{Ref}$ devrait être restreinte et plus la mesure sera petite. Inversement, plus la variabilité est importante, plus l'étendue de $\text{Int}\left(\hat{QTC}_M^\delta\right)$ sera importante et plus la mesure sera faible, et ce, même s'il advenait que $I_{Ref} \subset \text{Int}\left(\hat{QTC}_M^\delta\right)$.

3.3.4. Représentation graphique des mesures

Afin de se convaincre de la pertinence des mesures M1 et M2 précédemment introduites, visualisons quelques représentations graphiques accompagnées des valeurs numériques des deux mesures proposées. La mesure M1 étant normalisée par $\sigma_{c,Ref}^2$, l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ sera tracé sur chacun des graphiques puisque sa longueur est proportionnelle à $\sigma_{c,Ref}$. L'intervalle $I_{10}(QTc^*) = QTc_{Ref} \pm 10$ sera également tracé sur chacun des graphiques puisqu'il s'agit de l'intervalle de référence utilisé pour calculer la mesure M2. Chacun des graphiques des figures 3.7, 3.8 et 3.9 est analogue au graphique de la figure 3.5.

La figure 3.7 considère les échantillons de divers patients pour la plage $[0,6; 0,7)$ et le modèle F ($QT = 0 + k_2RR^{1/3}$). Les patients ont été sélectionnés de sorte à obtenir une diversité intéressante de valeurs de M1 et les graphiques sont représentés en ordre croissant de cette dernière mesure. Pour chacun, la mesure M2 est également rapportée en guise de comparaison et les échelles sont les mêmes pour tous les graphiques.

Il est visuellement clair que le patient 9 est le patient pour lequel les résultats sont les plus satisfaisants. En effet, le tube est très étroit pour toutes les valeurs de RR, y compris en $RR=1$. Par conséquent, l'étendue de l'intervalle $\text{Int}\left(\hat{QTC}_M^\delta\right)$ est également restreinte. De plus, le centre de ce dernier intervalle est très près de la valeur de QTc_{Ref} , au centre des intervalles de prévision et de référence. Il est également très clair que le patient 47 est le patient pour lequel les résultats sont les moins satisfaisants. En effet, bien que la largeur du tube soit tout aussi restreinte que pour le patient 9, le centre de l'intervalle $\text{Int}\left(\hat{QTC}_M^\delta\right)$ est très éloigné de la valeur de QTc_{Ref} pour ce patient. Heureusement, c'est également ce

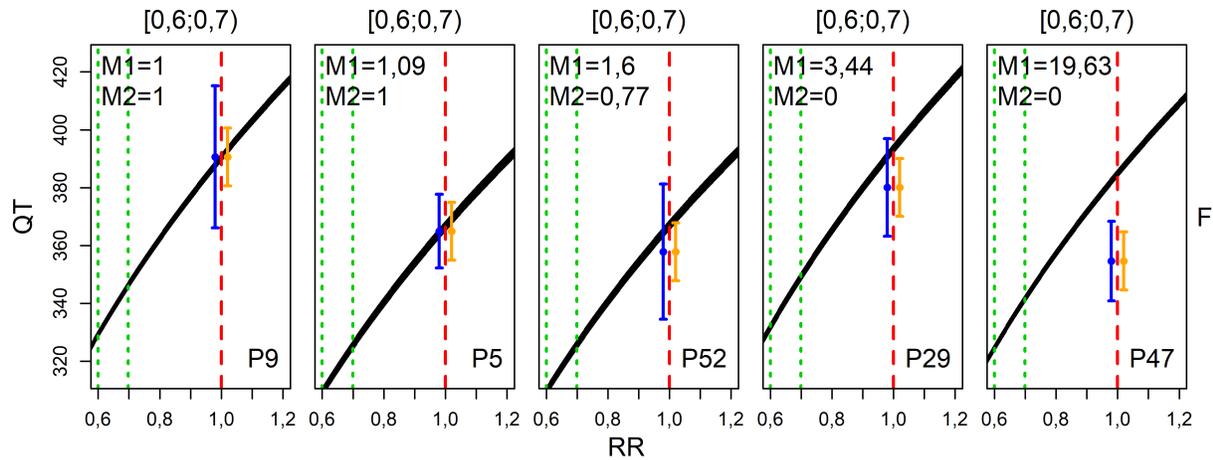


FIGURE 3.7. Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_F^\delta$ pour différentes valeurs de la mesure M1 pour la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$ et le modèle F, $\delta = 1\%$. À gauche de la ligne pointillée en $RR=1$ est tracé l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ et à droite est tracé l'intervalle $I_{10}(QTc^*)$.

qu'indiquent nos deux mesures. En effet, la mesure M1 vaut 1 pour le patient 9 et 20,61 pour le patient 47, soit respectivement la plus petite et la plus grande valeur pour les cinq patients représentés. Rappelons que la mesure M1 est toujours supérieure ou égale à 1 et qu'une petite mesure est favorable. La mesure M1 a donc réussi à identifier à la fois la meilleure et la pire des cinq situations représentées.

Toujours par rapport à la figure 3.7, on observe que la mesure M2 admet une diversité de valeurs moindre à la mesure M1. Elle vaut en effet 1 (soit la meilleure valeur possible) pour les patients 9 et 5 et 0 (soit la pire valeur possible) pour les patients 29 et 47. Elle parvient donc à distinguer les bons et les moins bons ajustements, mais avec une moins grande variété de valeurs que la mesure M1.

La figure 3.8 est analogue à la figure 3.7, mais pour le modèle F° plutôt que le modèle F, où une ordonnée à l'origine est ajoutée. Les patients ont été sélectionnés de sorte à obtenir une diversité intéressante de valeurs de M1 et les graphiques sont représentés en ordre croissant de cette dernière mesure. Pour chacun, la mesure M2 est également rapportée en guise de comparaison et les échelles sont les mêmes pour tous les graphiques. Cette figure révèle, tout comme la figure 3.7, que les mesures M1 et M2 semblent être en accord avec l'aspect

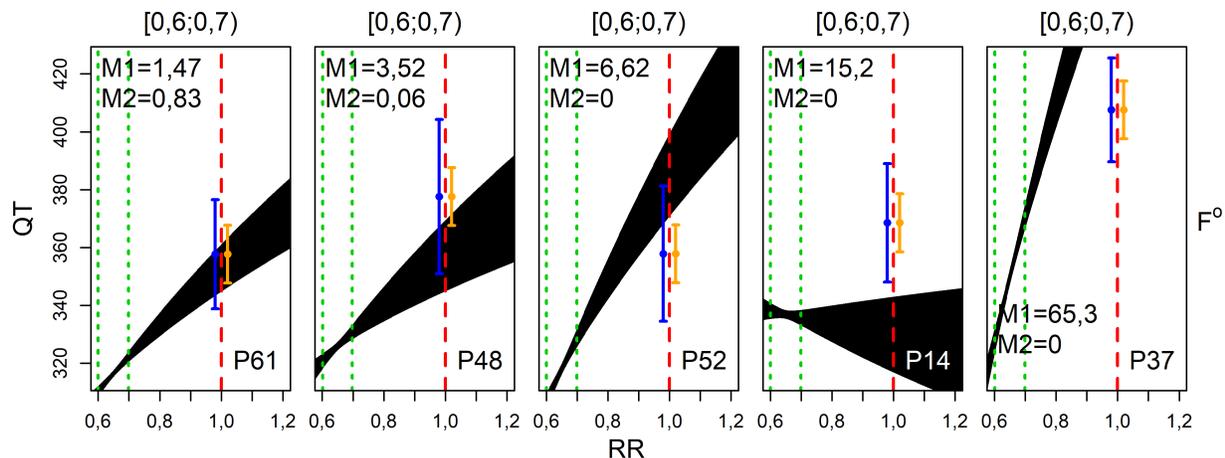


FIGURE 3.8. Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{F^\circ}^\delta$ pour différentes valeurs de la mesure M1 pour la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$ et le modèle F° . À gauche de la ligne pointillée en $RR=1$ est tracé l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ et à droite est tracé l'intervalle $I_{10}(QTc^*)$.

visuel des modélisations. Elles parviennent toutes deux à identifier la meilleure et la pire des situations. Encore une fois, la mesure M1 offre plus de variété que la mesure M2, laquelle accorde une valeur nulle pour les patients 52, 14 et 37.

La figure 3.9 considère divers patients pour le modèle F° et la plage $[0,6 ; 0,7)$. Les patients ont cette fois-ci été sélectionnés de sorte à obtenir une diversité intéressante de valeurs de M2 (et non pas M1) et les graphiques sont présentés en ordre décroissant de cette dernière mesure. Pour chacun, la mesure M1 est également rapportée en guise de comparaison et les échelles sont les mêmes pour tous les graphiques.

La figure 3.9 semble elle aussi suggérer que les mesures M2 et M1 sont généralement en accord entre elles et avec l'allure visuelle de l'ajustement. Les figures 3.7 et 3.8 laissaient présager que la mesure M2 admettait presque toujours 0 ou 1 comme valeur. C'est certes souvent le cas, mais on voit ici une diversité intéressante de cas où la mesure M2 est strictement comprise entre 0 et 1.

Toujours concernant la figure 3.9, on peut noter deux désaccords qui semblent relativement importants entre les mesures M1 et M2. C'est le cas notamment pour le patient 44. Pour ce patient, on a $M1=4,44$ et $M2=0,22$. Si on classe les dix patients illustrés du meilleur

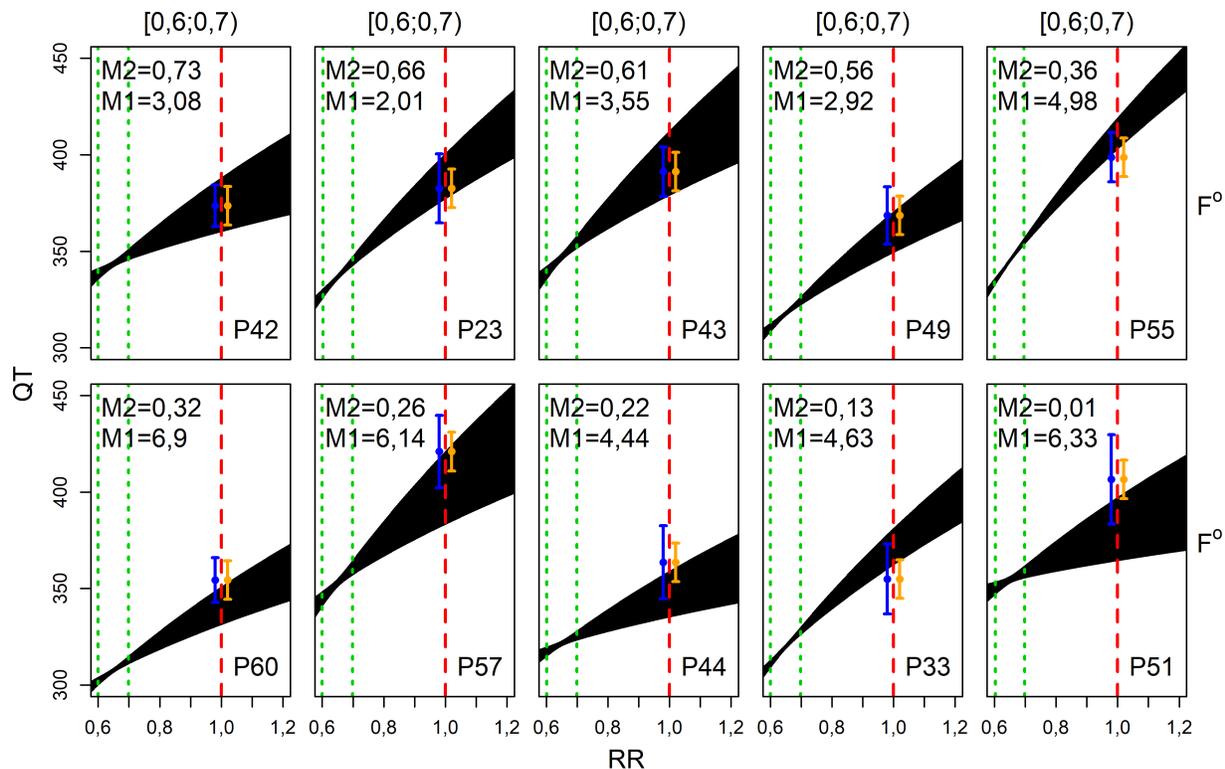


FIGURE 3.9. Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_{F^\circ}^\delta$ pour différentes valeurs de la mesure M2 pour la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$ et le modèle F° , $\delta = 1\%$. À gauche de la ligne pointillée en $RR=1$ est tracé l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ et à droite est tracé l'intervalle $I_{10}(QTc^*)$.

(premier rang) au pire (dernier rang) selon les deux mesures, le patient 44 se situe au cinquième rang selon la mesure M1 et au huitième rang selon la mesure M2. Une explication de cette différence marquante est que la mesure M1 est normalisée par rapport à la variance $\sigma_{c,Ref}^2$, cette quantité étant au dénominateur de la mesure. On s'attendrait à ce que la mesure M1 pour le patient 44 soit élevée en raison de la largeur importante du tube en $RR=1$ et du fait que le centre du tube en $RR=1$ soit assez éloigné de QTc_{Ref} . Elle se voit toutefois significativement réduite par la grande variabilité $\sigma_{c,Ref}^2$ de ce patient, traduite par la longueur importante de l'intervalle de prévision. Rappelons que la longueur de l'intervalle de prévision en bleu (ou en foncé) est proportionnelle à $\sigma_{c,Ref}$.

On observe un autre désaccord important entre les mesures M1 et M2 pour le patient 60. En effet ce patient est au dixième rang selon la mesure M1 et au sixième rang selon la

mesure M2. Il s'agit de l'effet inverse de celui observé pour le patient 44. C'est ici une faible valeur de $\sigma_{c,Ref}^2$ (traduite par un court intervalle de prévision) qui pénalise la mesure M1.

On conclut donc de cette analyse des propriétés des deux mesures choisies qu'elles parviennent toutes deux à globalement identifier les très bons et les très mauvais comportements. La mesure M1 admet une grande variété de valeurs alors que la mesure M2 admet très souvent les valeurs extrêmes 0 et 1. Finalement, le fait que la mesure M1 soit normalisée par la variance $\sigma_{c,Ref}^2$ alors que la mesure M2 ne l'est pas occasionne certains désaccords entre les deux mesures.

3.4. Mise en œuvre

Voyons maintenant un résumé des étapes à accomplir afin d'appliquer la procédure delta aux observations de cardiologie que l'on possède. Rappelons que nous disposons d'observations pour 68 patients différents, que cinq plages de RR sont testées soit $[0,6; 0,7)$, $[0,6; 0,8)$, \dots , $[0,6; 1,1)$ et que six modèles sont à l'étude soit B, F, P_m, B^o, F^o et P_m^o. Ainsi, pour un patient et une plage de RR donnés, il suffit de :

- (1) Sélectionner $n = 100$ couples (RR, QT) parmi l'ensemble des observations disponibles pour ce patient, de sorte que les RR soient approximativement uniformément distribués dans la plage de RR d'intérêt.
- (2) Pour chacun des six modèles :
 - (a) Exécuter la procédure delta avec $\delta = 1\%$ afin d'obtenir $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$, l'intervalle reliant les bornes inférieure et supérieure de l'ensemble de tous les QTc estimés par les modélisations dont la somme des carrés des résidus est d'au plus $\delta = 1\%$ supérieure au minimum.
 - (b) Calculer les mesures M1 et M2 à partir de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ précédemment obtenu.

Chapitre 4

Résultats

Présentons à présent l'ensemble des résultats découlant de l'application de la procédure delta aux données de cardiologie. Rappelons que l'objectif de cette application est de mesurer les conséquences de la surparamétrisation du modèle P_m^o (démontrée au chapitre 1) lorsque ce modèle est utilisé afin d'estimer le QTc d'un patient. À cette fin, la procédure delta développée théoriquement au chapitre 2 sera appliquée aux données de cardiologie tel qu'il a été décrit au chapitre 3. Cette procédure permet d'obtenir l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$, l'intervalle reliant les bornes inférieure et supérieure de l'ensemble de tous les estimés de QTc engendrés par des modélisations expliquant bien les observations. Les propriétés de chacun des six modèles sont ensuite comparées sur la base des mesures M1 et M2 (introduites au chapitre 3), découlant de l'intervalle d'intérêt $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ et des mesures de référence QTc_{Ref} et $\sigma_{c,Ref}^2$ pour QTc. On rappelle que QTc_{Ref} et $\sigma_{c,Ref}^2$ sont respectivement la moyenne et la variance des QT associés à des RR compris dans l'intervalle $[0,975; 1,025]$.

Voyons dans un premier temps quelques représentations graphiques décrivant le comportement généralement observé de la procédure delta (section 4.1) suivi de divers tableaux de résultats permettant de comparer entre eux les différents modèles sur la base de leur estimation du QTc et leur interprétation (section 4.2). On s'intéresse ensuite aux résultats que l'on aurait obtenu si seuls les estimateurs des moindres carrés avaient été considérés (section 4.3) et si on avait borné la puissance dans le modèle P_m^o (section 4.4) avant de présenter une analyse de la stabilité des résultats (section 4.5).

4.1. Représentations graphiques

Voyons à présent comment se comportent les différents modèles dans les différents contextes d'intérêt. Les différentes étapes de l'application de la procédure delta ont été résumées à la section 3.4. Rappelons tout de même que pour chaque patient, cinq échantillons de taille $n = 100$ ont été sélectionnés, chacun correspondant à l'une des cinq plages de RR considérées. La méthodologie delta a ensuite été exécutée pour chacun des six modèles à partir de chacun des cinq échantillons. Ainsi, pour un patient donné, la procédure delta est exécutée un total de $6 \times 5 = 30$ fois.

L'objectif de cette première section de représentations graphiques est de bien comprendre l'effet des différents modèles et plages de RR d'intérêt sur la procédure delta, délaissant pour l'instant les mesures de qualité M1 et M2. Considérons à cette fin un patient donné et l'ensemble des cinq échantillons de taille $n = 100$ sélectionnés pour ce patient. Pour l'échantillon associé à une plage de RR donnée et pour un modèle M donné, on s'intéressera au tube englobant toutes les modélisations engendrant une somme des carrés des résidus d'au plus $\delta = 1\%$ supérieure au minimum. En utilisant la notation du chapitre 2, ce tube englobe toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$. Les figures 4.1, 4.2 et 4.3 représentent ce tube pour les 30 (6 modèles \times 5 plages) ajustements découlant des patients 2, 4 et 1 respectivement.

Concentrons-nous d'abord sur la figure 4.1. Les graphiques d'une même colonne correspondent à une même plage de RR (identifiée dans le haut des colonnes) et les graphiques d'une même ligne correspondent à l'ajustement d'un même modèle (identifié dans la marge de droite). Comme pour un même patient un seul échantillon est sélectionné pour chacune des plages de RR, tous les ajustements d'une même colonne sont obtenus à partir d'un seul et même échantillon. Les échantillons utilisés pour les différentes colonnes sont obtenus de façon indépendante, de sorte bien sûr à respecter la plage de RR dont il est question. Chacun des graphiques représente pour une plage de RR (en colonne) et un modèle (en ligne) :

- Les 100 couples (RR, QT) utilisés, RR en abscisses et QT en ordonnées. Notons que les échelles des abscisses et des ordonnées sont les mêmes pour les 30 graphiques.
- Le tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$.

- Une ligne pointillée est tracée en $RR=1$. Ainsi, pour une plage et un modèle donnés, l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ correspond à l'intersection entre la ligne pointillée en $RR=1$ et le tube noir.
- L'intervalle de prévision de niveau 95% pour QTc , $IP_{95}(QTc^*)$ est tracé en bleu (ou en foncé), à gauche de la ligne pointillée et l'intervalle de référence avec $\Delta = 10$, $I_{10}(QTc^*)$, est tracé en orange (ou en pâle), à droite de la ligne pointillée. Notons également que le calcul de ces intervalles ne dépend que du patient dont il est question. Il s'agit ainsi des deux mêmes intervalles sur les 30 graphiques.

La figure 4.1 révèle trois types de comportement pour les six modèles considérés. En effet, les modèles B et F, d'une part, de même que P_m , B° et F° , d'autre part, ont des comportements similaires alors que le modèle P_m° a un comportement assez singulier. En effet :

- Pour les modèles B et F, l'amplitude du tube varie peu et est très faible pour toutes les plages de RR . C'est ainsi que se traduit la faible flexibilité des ces modèles ne comportant qu'un seul paramètre.
- Pour les modèles P_m , B° et F° , l'amplitude du tube diminue à mesure que la plage de RR considérée augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1. C'est ainsi que se traduit la flexibilité modérée de ces modèles comportant deux paramètres.
- Pour le modèle P_m° , l'amplitude du tube diminue également lorsque la plage de RR considérée augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1. Cependant, celle-ci est complètement démesurée pour la plage $[0,6 ; 0,7)$. C'est ainsi que se traduit la grande flexibilité de ce modèle comportant trois paramètres.
- Pour tous les modèles, le centre de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ (l'intersection entre le tube et la ligne pointillée en $RR=1$) s'approche de QTc_{Ref} (au centre des intervalles de prévision et de référence), à mesure que la plage de RR considérée augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1.

Considérons maintenant les figures 4.1 à 4.3. De façon plus générale, on observe que le modèle F est à peu près non biaisé peu importe la plage de RR considérée, tel que représenté sur les figures 4.1 et 4.2. Il arrive cependant à l'occasion que ce soit le modèle B qui soit à peu près non biaisé pour toutes les plages de RR , comme on peut voir à la figure 4.3.

Il a également été mentionné que l'amplitude du tube est souvent démesurée pour le modèle P_m^o et la plage $[0,6; 0,7)$, tel que représenté sur les figures 4.1 et 4.2. Il arrive cependant à l'occasion que ce ne soit pas le cas, comme on peut voir à la figure 4.3.

À la lumière de ces représentations graphiques, on comprend maintenant bien l'incidence de la plage de RR considérée sur les résultats obtenus. Plus la plage de RR est importante et que sa borne supérieure est proche de 1, moins l'extrapolation en $RR=1$ est importante et plus le modèle est stable. On observe de plus que l'importance de ce comportement est proportionnel au nombre de paramètres du modèle. Il est pratiquement absent pour les modèles B et F ne comportant qu'un seul paramètre, modéré pour les modèles P_m , B^o et F^o comportant deux paramètres et démesuré pour le modèle P_m^o comportant trois paramètres. On observe également que pour la plage $[0,6; 1,1)$ la performance de tous les modèles est similaire, alors que pour les plages $[0,6; 0,7)$, $[0,6; 0,8)$ et $[0,6; 0,9)$ les modèles B et F sont considérablement plus performants que les autres.

4.2. Tableaux de résultats

Voyons maintenant les tableaux de résultats principaux permettant d'accomplir le deuxième objectif de recherche, soit de mesurer les conséquences de la surparamétrisation du modèle P_m^o lorsque celui-ci est utilisé afin d'estimer le QTc. Rappelons que pour chaque patient et chaque plage de RR, un seul échantillon de taille $n = 100$ est sélectionné à partir des observations originales, si possible. La procédure delta est ensuite exécutée à partir de ce même échantillon pour chacun des six modèles. Pour chaque plage de RR, les tableaux de résultats 4.1, 4.3, 4.5 et 4.7 rapportent la moyenne et l'écart-type d'une certaine mesure découlant de la procédure delta par rapport à tous les patients, et ce séparément pour chacun des six modèles. Les tableaux 4.2, 4.4 et 4.6 rapportent quelques statistiques descriptives additionnelles concernant le modèle P_m^o , dans les cas où les moyennes rapportées sont très extrêmes. L'objectif de ces statistiques descriptives est de s'assurer que ces moyennes extrêmes ne sont pas engendrées uniquement par quelques observations aberrantes.

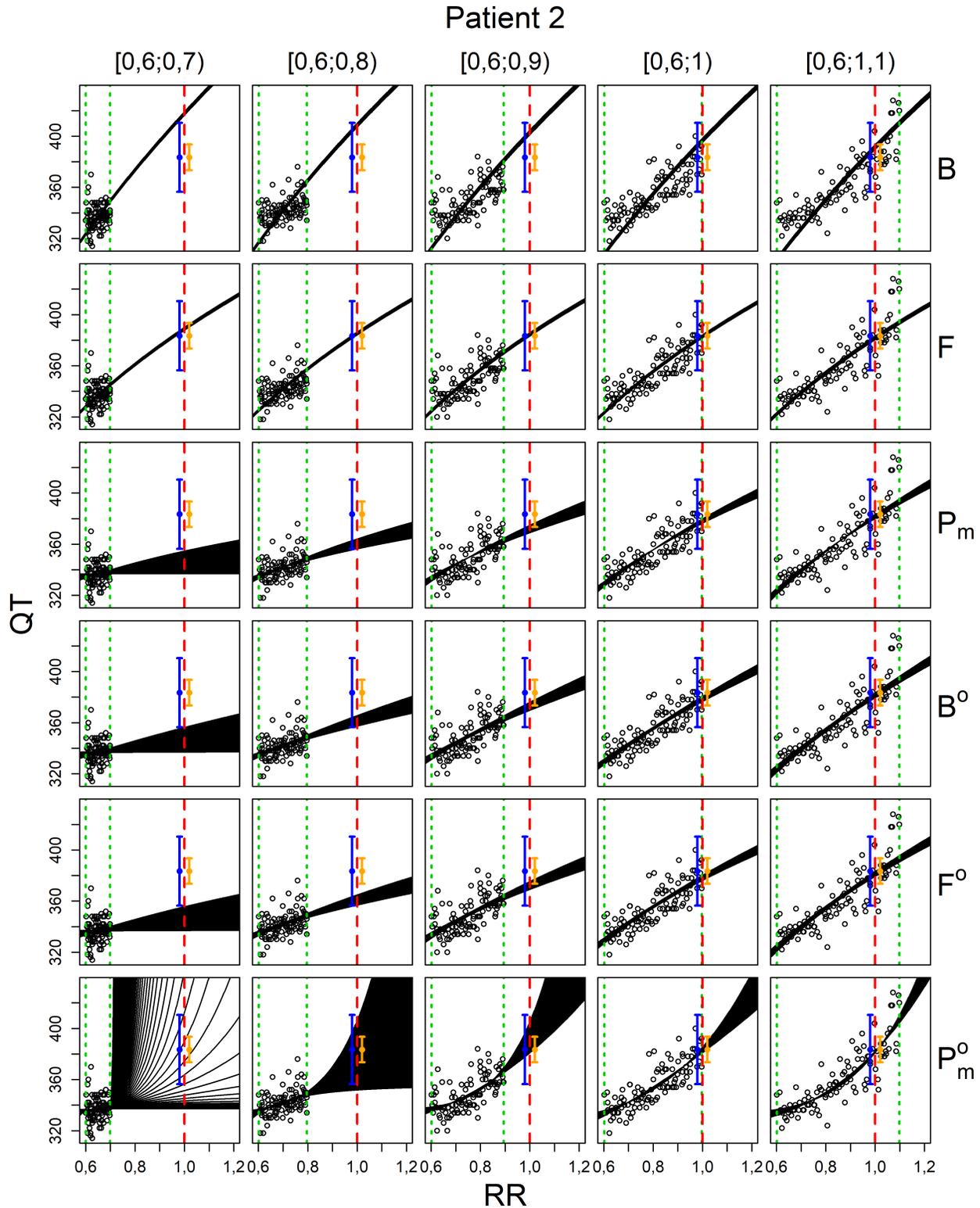


FIGURE 4.1. Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ pour chaque plage de RR (en colonne) et chaque modèle (en ligne) pour le patient 2, $\delta = 1\%$. À gauche de la ligne pointillée en $RR=1$ est tracé l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ et à droite est tracé l'intervalle $I_{\Delta=10}(QTc^*)$.

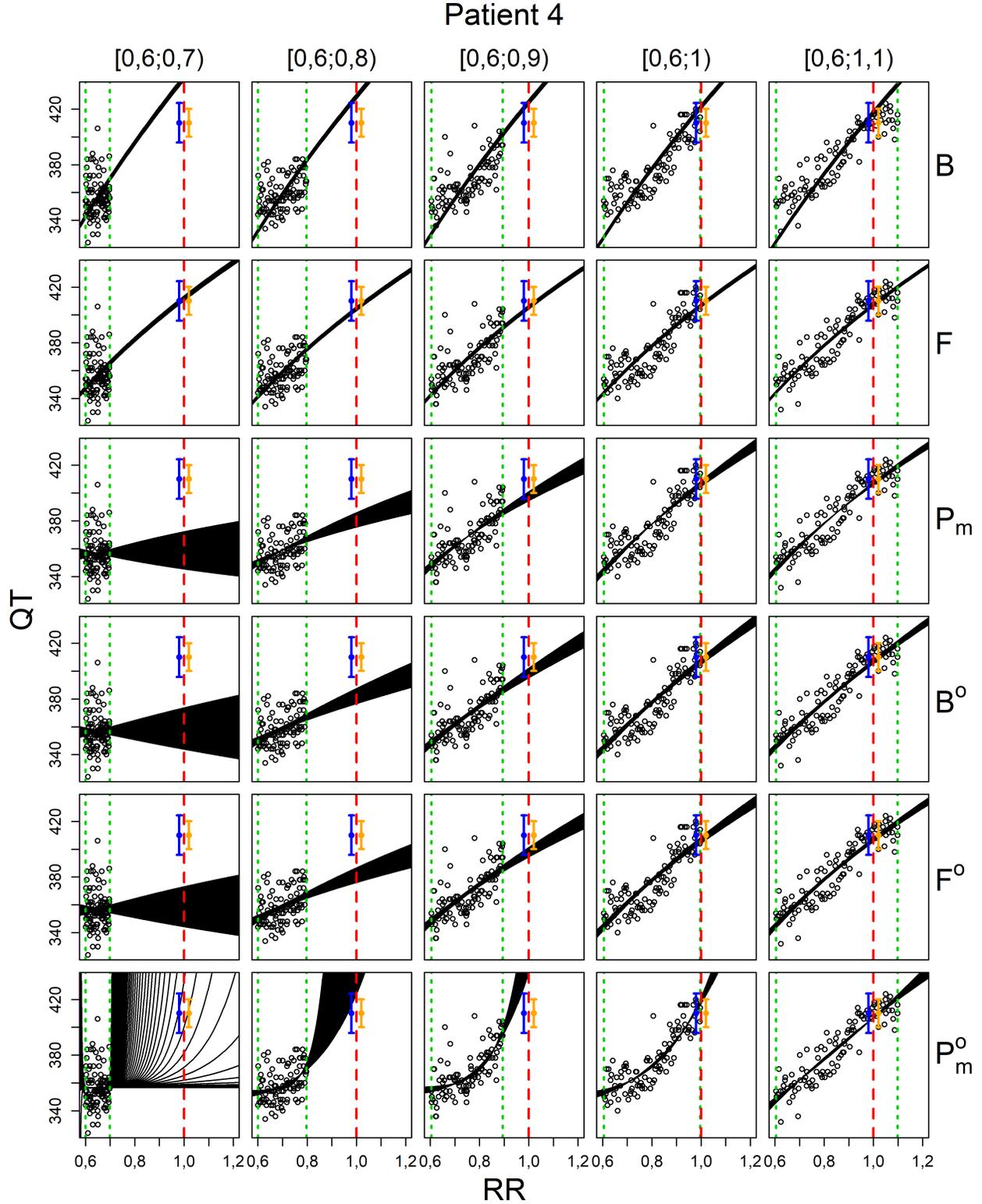


FIGURE 4.2. Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ pour chaque plage de RR (en colonne) et chaque modèle (en ligne) pour le patient 4, $\delta = 1\%$. À gauche de la ligne pointillée en $RR=1$ est tracé l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ et à droite est tracé l'intervalle $I_{\Delta=10}(QTc^*)$.

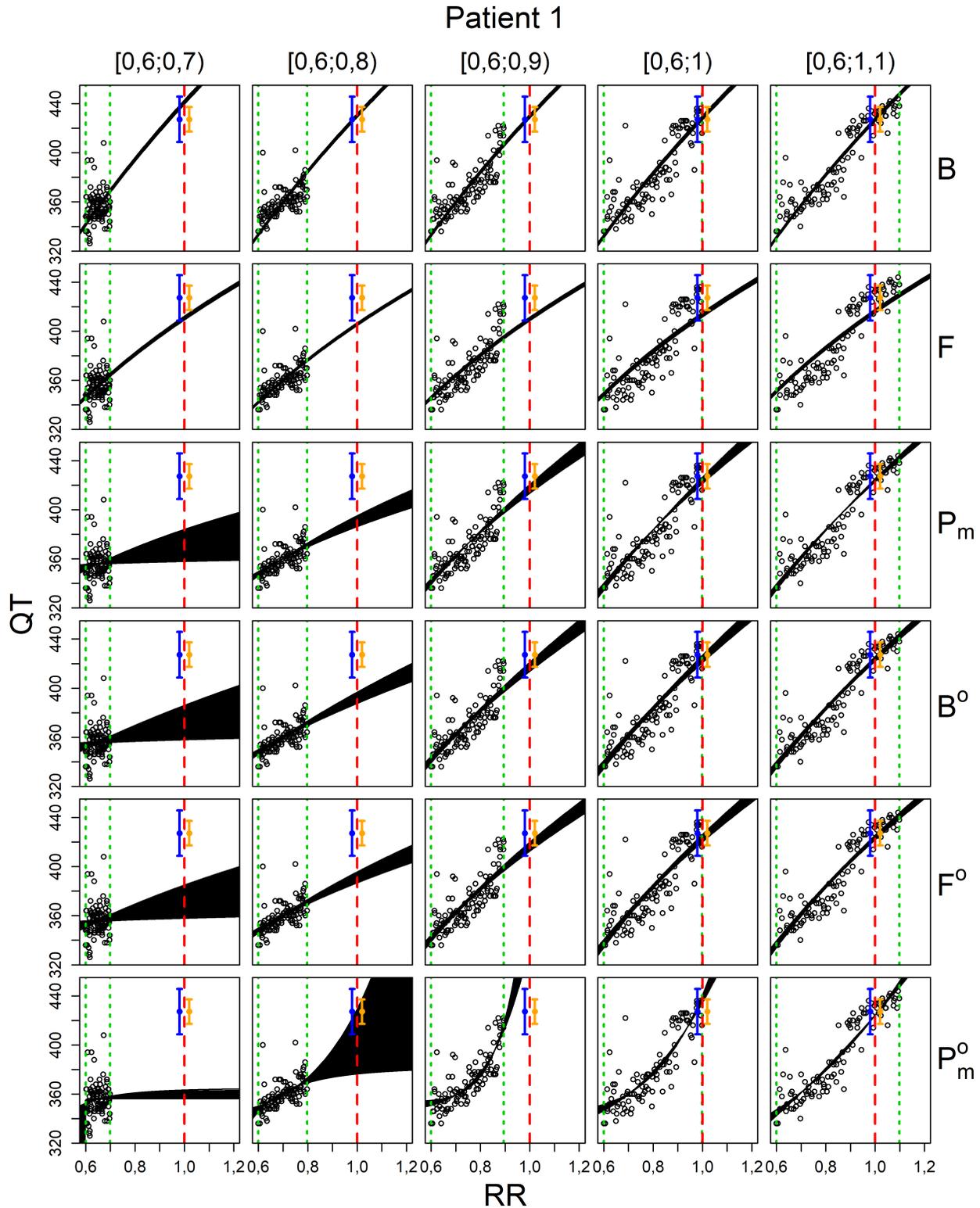


FIGURE 4.3. Représentation du tube englobant toutes les modélisations engendrées par $p \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ pour chaque plage de RR (en colonne) et chaque modèle (en ligne) pour le patient 1, $\delta = 1\%$. À gauche de la ligne pointillée en $RR=1$ est tracé l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ et à droite est tracé l'intervalle $I_{\Delta=10}(QTc^*)$.

TABLEAU 4.1. Moyenne et écart-type de l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ par rapport aux différents patients, pour toutes les plages et pour tous les modèles, $\delta = 1\%$

	[0,6; 0,7)		[0,6; 0,8)		[0,6; 0,9)		[0,6; 1,0)		[0,6; 1,1)	
	$N = 61$		$N = 63$		$N = 63$		$N = 63$		$N = 57$	
	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.
B	3,30	0,72	3,52	0,68	3,55	0,76	3,66	0,75	3,82	0,81
F	2,92	0,68	2,91	0,60	2,77	0,56	2,74	0,54	2,69	0,55
P_m	26,15	6,56	11,71	2,59	6,71	1,25	4,61	0,79	3,37	0,64
B°	26,71	6,15	11,81	2,55	6,68	1,26	4,57	0,77	3,35	0,63
F°	25,75	5,92	11,48	2,47	6,55	1,24	4,54	0,77	3,36	0,64
P_m°	$2 \cdot 10^{31}$	$7 \cdot 10^{31}$	$6 \cdot 10^{19}$	$3 \cdot 10^{20}$	38,08	35,48	7,21	1,83	3,30	0,66

Les différentes mesures choisies sont une mesure de la variabilité des estimés de QTc, une mesure de leur justesse, ainsi que deux mesures combinant les deux, soit les mesures M1 et M2 introduites à la section 3.3.

4.2.1. Mesure de variabilité

La mesure de variabilité rapportée dans les tableaux 4.1 et 4.2 est tout simplement l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ découlant de la procédure delta. Le tableau 4.1 indique par exemple qu'il a été possible pour 61 patients d'obtenir des échantillons de taille $n = 100$ sous la contrainte d'uniformité pour la plage [0,6; 0,7). Pour ces 61 patients, la procédure delta a ensuite été exécutée pour tous les modèles. En particulier, pour la plage [0,6; 0,7) et le modèle B, l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ valait 3,30 en moyenne avec un écart-type de 0,72.

Tel qu'anticipé par les comportements visuels observés à la section 4.1, pour toutes les plages de RR, les modèles B et F, d'une part, de même que P_m , B° et F° , d'autre part, engendrent des étendues de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ d'ordre de grandeur similaire, alors que le modèle P_m° offre des résultats plutôt singuliers. Notons que pour chaque plage de RR,

TABLEAU 4.2. Statistiques descriptives additionnelles concernant les données du tableau 4.1 pour le modèle P_m^o et les plages $[0,6; 0,7)$ et $[0,6; 0,8)$

	Moy.	É.-T.	Min.	Q_1	Méd.	Q_3	Max.	N
$[0,6; 0,7)$	$2 \cdot 10^{31}$	$7 \cdot 10^{31}$	0,57	53,46	$3 \cdot 10^3$	$3 \cdot 10^8$	$3 \cdot 10^{32}$	61
$[0,6; 0,8)$	$6 \cdot 10^{19}$	$3 \cdot 10^{20}$	0,44	50,58	100,3	299,8	$2 \cdot 10^{21}$	63

les étendues moyennes des modèles P_m , B^o et F^o sont très similaires, ayant entre elles des différences d'au plus 1 milliseconde et $1/6$ d'écart-type.

Pour un même modèle, l'étendue moyenne de même que son écart-type ont tendance à diminuer lorsque la plage de RR augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1 de sorte qu'à la plage $[0,6; 1,1)$ ils sont à peu près tous du même ordre de grandeur, soit autour de 3,30. Seul le modèle B fait exception à la généralisation précédente. Son étendue moyenne augmente lorsque la plage de RR augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1, passant de 3,30 à 3,82, et son écart-type a un comportement variable. Bien qu'à peu près tous les modèles voient la moyenne et l'écart-type des étendues diminuer lorsque la plage de RR augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1, l'effet de la plage est plus important pour les modèles comportant plus de paramètres. En effet, entre les plages $[0,6; 0,7)$ et $[0,6; 1,1)$ les modèles à un, deux et trois paramètres voient respectivement leur étendue moyenne diminuer de l'ordre de 0,25, 23 et $2 \cdot 10^{31}$ millisecondes (sauf pour le modèle B). On observe de plus qu'à la plage $[0,6; 0,7)$ le modèle F est celui offrant l'étendue moyenne la plus faible et avec le plus petit écart-type, étant respectivement de 2,92 et 0,68. Bien que l'étendue moyenne de tous les modèles (sauf B) diminue à mesure que la plage de RR augmente et que sa borne supérieure s'approche de 1, l'étendue moyenne de tous les modèles à la plage $[0,6; 1,1)$ est de plus de 0,61 milliseconde supérieure à l'étendue moyenne du modèle F à la plage $[0,6; 0,7)$. Voici un signe assez éloquent des bonnes propriétés du modèle F dans un contexte de grande extrapolation. Les paragraphes qui suivent comparent plus en détails le modèle F d'une part au modèle B et d'autre part aux modèles P_m , B^o et F^o , avant de considérer les résultats du modèle P_m^o .

Le modèle F admet pour chaque plage de RR des étendues moyennes de l'intervalle $\text{Int}(\hat{\mathcal{QTC}}_M^\delta)$ ainsi que des écarts-types inférieurs à ce que l'on observe pour le modèle B. Contrairement à ce que l'on observera pour les autres mesures, les différences entre les modèles B et F s'amplifient lorsque la plage de RR augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1. En effet, l'étendue moyenne du modèle B est de 0,6 écart-type supérieure à celle du modèle F pour la plage $[0,6; 0,7)$ ($0,6 = (3,30-2,92)/0,68$) et cette différence augmente jusqu'à une différence de 2,1 écarts-types pour la plage $[0,6; 1,1)$. En quantité absolue, cette différence passe de 0,38 à 1,13 millisecondes. L'ajout d'une ordonnée à l'origine semble cependant rétablir l'équilibre entre les modèles B et F car les comportements des modèles B° et F° sont en tous points similaires.

Comparons maintenant le modèle F aux modèles P_m , B° et F° , qui rappelons-le ont tous trois des comportements très similaires et ce à toutes les plages. Les modèles P_m , B° et F° admettent tous trois des moyennes de l'ordre de 34, 14, 7, 3 et 1,2 écarts-types supérieures à la moyenne obtenue pour le modèle F respectivement pour les plages $[0,6; 0,7)$ à $[0,6; 1,1)$. En quantité absolue, ces différences sont respectivement de l'ordre de 23, 9, 4, 2 et 1 millisecondes. Sous ce critère, le modèle F est donc considérablement plus efficace que les modèles P_m , B° et P_m° à toutes les plages de RR.

Intéressons-nous maintenant au modèle P_m° . Il va sans dire que son comportement est misérable pour les plages $[0,6; 0,7)$ et $[0,6; 0,8)$, tel que le témoignent les statistiques descriptives du tableau 4.2. Pour ces deux plages, l'étendue moyenne de l'intervalle d'intérêt est de plus de $6 \cdot 10^{19}$ millisecondes et ces valeurs extrêmes ne sont pas dues uniquement à quelques valeurs aberrantes, le troisième quartile de ces étendues étant respectivement de $3 \cdot 10^8$ et 299,8 millisecondes pour les plages $[0,6; 0,7)$ et $[0,6; 0,8)$. Ce modèle admet également une étendue moyenne de plus de 24 et 4 écarts-types supérieure à celle des autres modèles pour les plages $[0,6; 0,9)$ et $[0,6; 1,0)$, respectivement. Le modèle P_m° admet cependant une étendue moyenne légèrement inférieure aux modèles P_m , B° et F° pour la plage $[0,6; 1,1)$. Pour cette plage, ces derniers modèles admettent une étendue moyenne d'au plus 0,07 milliseconde, soit 0,11 écart-type, supérieure à l'étendue moyenne du modèle P_m° . Le modèle P_m° admet quant à lui pour la plage $[0,6; 1,1)$ une étendue moyenne de 0,61 milliseconde, soit 1,1 écart-type, supérieure à celle du modèle F.

TABLEAU 4.3. Moyenne et écart-type de l'écart absolu entre le centre de l'intervalle $\text{Int}(\hat{QTC}_M^\delta)$ et QTc_{Ref} par rapport aux différents patients, pour toutes les plages et pour tous les modèles, $\delta = 1\%$

	[0,6; 0,7)		[0,6; 0,8)		[0,6; 0,9)		[0,6; 1,0)		[0,6; 1,1)	
	$N = 61$		$N = 63$		$N = 63$		$N = 63$		$N = 57$	
	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.
B	35,56	13,09	27,33	11,22	20,60	9,19	15,74	7,04	10,30	5,44
F	10,32	10,02	8,74	7,77	7,37	5,79	5,88	4,37	4,61	3,31
P _m	25,56	18,01	14,96	10,09	9,74	6,43	4,16	3,38	2,31	1,65
B ^o	25,03	17,60	14,34	9,82	9,31	6,42	4,00	3,43	2,29	1,66
F ^o	24,98	17,26	14,61	9,90	9,55	6,34	4,19	3,38	2,35	1,70
P _m ^o	$8 \cdot 10^{30}$	$3 \cdot 10^{31}$	$3 \cdot 10^{19}$	$1 \cdot 10^{20}$	26,47	26,02	4,95	3,63	2,12	1,53

On retient donc de ce tableau de résultats qu'en situation de grande extrapolation (plages de RR [0,6 ; 0,7) et [0,6 ; 0,8)), le modèle P_m^o offre une estimation du QTc très variable. En effet, même en ne considérant que les modélisations engendrant une somme des carrés des résidus d'au plus 1% supérieure au minimum, les estimations de QTc engendrées varient entre elles d'en moyenne $6 \cdot 10^{19}$ millisecondes... À comparer avec une telle variation de l'ordre de 2,90 millisecondes pour le modèle F. Avec une telle variabilité pour le modèle P_m^o, aucune mesure de justesse des estimés engendrés n'est nécessaire afin de se convaincre de l'inutilité de ce modèle en situation de grande extrapolation. On peut cependant se questionner quant à la justesse des estimés engendrés par le modèle F, lequel admet les estimés les moins variables pour chacune des cinq plages d'intérêt.

4.2.2. Mesure de justesse

La mesure de justesse rapportée dans les tableaux 4.3 et 4.4 est tout simplement la différence absolue entre le centre de l'intervalle $\text{Int}(\hat{QTC}_M^\delta)$ découlant de la procédure delta et la mesure de référence QTc_{Ref} du patient en question.

TABLEAU 4.4. Statistiques descriptives additionnelles concernant les données du tableau 4.3 pour le modèle P_m^o et les plages $[0,6; 0,7)$ et $[0,6; 0,8)$

	Moy.	É.-T.	Min.	Q_1	Méd.	Q_3	Max.	N
$[0,6; 0,7)$	$8 \cdot 10^{30}$	$3 \cdot 10^{31}$	9,36	50,26	$2 \cdot 10^3$	$1 \cdot 10^8$	$2 \cdot 10^{32}$	61
$[0,6; 0,8)$	$3 \cdot 10^{19}$	$1 \cdot 10^{20}$	0,24	19,91	34,47	148,3	$10 \cdot 10^{20}$	63

Nous observons à nouveau qu'à toutes les plages de RR, les modèles P_m , B^o et F^o engendrent des résultats similaires. Les résultats pour P_m^o sont encore une fois beaucoup moins favorables que ceux des autres modèles pour les plages de RR restreintes et dont la borne supérieure est éloignée de 1. Cependant, contrairement à l'étendue, où pour toutes les plages les modèles B et F avaient des mesures semblables, la différence absolue moyenne des deux modèles diffère. En effet, celle pour le modèle B est partout supérieure à celle pour le modèle F, tel que le laissaient présager les figures de la section 4.1.

Tel qu'il a été observé pour l'étendue, pour un même modèle, la différence absolue moyenne entre le centre de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Q}Tc_M^\delta \right)$ et QTc_{Ref} de même que son écart-type diminuent lorsque la plage de RR augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1 de sorte qu'à la plage $[0,6; 1,1)$ ils sont à peu près tous du même ordre de grandeur (sauf pour le modèle B). Encore une fois, l'effet de la plage est plus important pour les modèles comportant plus de paramètres. On observe de plus que le modèle F est celui offrant la différence absolue moyenne la plus faible et avec le plus petit écart-type pour les plages $[0,6; 0,7)$ à $[0,6; 0,9)$ avec une avance très considérable pour les deux premières plages. En effet, pour ces plages, ce modèle admet respectivement une différence absolue moyenne de l'ordre de 10, 9 et 8 millisecondes, alors que tous les autres modèles admettent une même quantité respectivement supérieure à 24, 14 et 9 millisecondes. Pour ces plages, c'est donc le modèle F qui admet des estimés de QTc les moins variables et les plus justes. On s'attend donc à ce que ce soit ce modèle qui performe le mieux à la fois pour les mesures M1 et M2 qui combinent les mesures de variabilité et de justesse. Les paragraphes qui suivent comparent plus en détails le modèle F d'une part au modèle B et d'autre part aux modèles P_m , B^o et F^o avant de considérer les résultats du modèle P_m^o .

Le modèle F admet pour chaque plage de RR des différences absolues moyennes ainsi que des écarts-types inférieurs à ce que l'on observe pour le modèle B. Contrairement à ce qui a été observé pour l'étendue, les différences entre les modèles B et F se resserrent à mesure que la plage de RR augmente et que sa borne supérieure se rapproche de 1. En effet, la différence absolue moyenne du modèle B est de 1,9 écarts-types supérieure à celle du modèle F pour la plage $[0,6; 0,7)$ et cette différence diminue jusqu'à une différence de 1,7 écarts-types pour la plage $[0,6; 1,1)$ (alors que pour l'étendue moyenne, cette différence passait de 0,6 à 2,1 écarts-types pour ces plages). En quantité absolue, cette différence absolue passe de 25,24 à 5,69 millisecondes. Le modèle F se distingue donc du modèle B davantage par une justesse accrue qu'une variabilité moindre. Soulevons que cette préférence pour le modèle F avec $m = 1/3$ par rapport au modèle B avec $m = 1/2$ va de pair avec ce qui a été observé via les statistiques descriptives du tableau 1.3.

Comparons maintenant le modèle F aux modèles P_m , B° et F° , qui rappelons-le ont tous trois des comportements très similaires et ce à toutes les plages. Les modèles P_m , B° et F° admettent tous trois des moyennes de l'ordre de 1,5, 0,8 et 0,4 écart-type supérieures à la moyenne obtenue pour le modèle F respectivement pour les plages $[0,6; 0,7)$, $[0,6; 0,8)$ et $[0,6; 0,9)$. En quantité absolue, ces différences sont respectivement de l'ordre de 15, 6 et 2 millisecondes. Ces modèles prennent cependant l'avance pour les plages $[0,6; 1,0)$ et $[0,6; 1,1)$, le modèle F admettant respectivement pour ces plages une moyenne supérieure d'environ 0,5 et 1,3 écarts-types à la moyenne des modèles P_m , B° et F° , respectivement, soit de l'ordre de 1,7 et 2,3 millisecondes. Rappelons que le modèle F admettait des étendues moyennes plus faibles que ces trois modèles pour chacune des cinq plages d'intérêt.

Intéressons-nous maintenant au modèle P_m° . Il va sans dire que son comportement est misérable pour les plages $[0,6; 0,7)$ et $[0,6; 0,8)$, tel que le témoignent les statistiques descriptives du tableau 4.4. Comme l'étendue moyenne de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ était très élevée pour ces plages de RR, on ne pouvait que s'attendre au même comportement pour la différence absolue entre le centre de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ et QTC_{Ref} . Pour la plage $[0,6; 0,9)$, il admet une moyenne de 3,2 écarts-types supérieure à la moyenne du modèle F et de plus de 2,6 écarts-types supérieure à la moyenne des modèles P_m , B° et F° . En quantité absolue, ces différences sont respectivement de l'ordre de 17 et 19 millisecondes. Le modèle

P_m^o est cependant le modèle admettant à la fois la plus petite moyenne et le plus petit écart-type pour la plage $[0,6; 1,1)$, soit respectivement 2,12 et 1,53. Pour cette plage, la moyenne du modèle F est en effet de 2,49 millisecondes, soit 1,6 écarts-types, supérieure à celle du modèle P_m^o alors que les modèles P_m , B^o et F^o admettent des moyennes d'au plus 0,23 milliseconde, soit 0,15 écart-type, supérieures à la moyenne du modèle P_m^o . Rappelons que pour cette plage, le modèle F admettait une étendue moyenne inférieure à celle du modèle P_m^o .

Ce que l'on retient de ce tableau de résultats est que même en situation de grande extrapolation (plages de RR $[0,6; 0,7)$ et $[0,6; 0,8)$), le modèle F admet des estimés de QTc assez justes. Le centre de son intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ n'admet en moyenne qu'une différence d'environ 10 millisecondes avec la mesure de référence QTc_{Ref} . Soulignons qu'une différence de l'ordre de 10 millisecondes est jugée comme très satisfaisante par les cardiologues, tel que discuté lors du choix de l'intervalle de référence I_{Ref} pour la mesure M2. On retient également que ce n'est que pour la plage $[0,6; 1,1)$ que le modèle P_m^o admet des estimés du QTc légèrement plus justes en moyenne que les autres modèles, y compris le modèle F. À cette plage, il admet en effet une différence absolue d'au plus 0,23 millisecondes inférieure à celle des modèles à deux paramètres et de 2,49 millisecondes inférieure à celle du modèle F. Soulignons qu'en situation d'interpolation on s'attend en effet à ce que ce soit le modèle comportant le plus de paramètres qui soit le plus juste. Rappelant finalement que le modèle F était le moins variable à toutes les plages, il est intéressant de voir comment réagiront les mesures M1 et M2 combinant variabilité et justesse à la plage $[0,6; 1,1)$.

4.2.3. Mesures combinant variabilité et justesse

La mesure combinant variabilité et justesse rapportée dans les tableaux 4.5 et 4.6 est la mesure M1, définie à la section 3.3.2. Rappelons que cette mesure est toujours supérieure ou égale à 1 et que l'on privilégie de petites valeurs. Celle rapportée dans le tableau 4.7 est la mesure M2, définie à la section 3.3.3. Rappelons que cette mesure correspond à la proportion de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ couvrant l'intervalle $I_{10}(QTc^*) = QTc_{Ref} \pm 10$. Ce sont donc les grandes valeurs de M2 qui sont privilégiées.

TABLEAU 4.5. Moyenne et écart-type de la mesure M1 par rapport aux différents patients, pour toutes les plages et pour tous les modèles, $\delta = 1\%$

	[0,6; 0,7)		[0,6; 0,8)		[0,6; 0,9)		[0,6; 1,0)		[0,6; 1,1)	
	$N = 61$		$N = 63$		$N = 63$		$N = 63$		$N = 57$	
	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.	Moy.	É.-T.
B	19,89	17,09	12,65	10,86	7,96	6,98	5,20	4,67	2,74	1,93
F	3,58	4,55	2,72	2,67	2,13	1,59	1,75	1,08	1,42	0,56
P _m	13,56	16,92	5,59	5,57	2,88	2,46	1,42	0,70	1,12	0,17
B ^o	13,03	15,53	5,28	5,32	2,78	2,42	1,42	0,73	1,12	0,16
F ^o	12,88	14,96	5,35	5,28	2,80	2,33	1,42	0,69	1,13	0,17
P _m ^o	$2 \cdot 10^{61}$	$1 \cdot 10^{62}$	$4 \cdot 10^{38}$	$2 \cdot 10^{39}$	23,83	48,19	1,56	0,72	1,11	0,14

TABLEAU 4.6. Statistiques descriptives additionnelles concernant les données du tableau 4.5 pour le modèle P_m^o et les plages [0,6 ; 0,7) et [0,6 ; 0,8)

	Moy.	É.-T.	Min.	Q ₁	Méd.	Q ₃	Max.	N
[0,6; 0,7)	$2 \cdot 10^{61}$	$1 \cdot 10^{62}$	3,1	46,53	$4 \cdot 10^4$	$3 \cdot 10^{14}$	$8 \cdot 10^{62}$	61
[0,6; 0,8)	$4 \cdot 10^{38}$	$2 \cdot 10^{39}$	1,75	9,17	29,89	399,1	$2 \cdot 10^{40}$	63

Quelques différences ont été observées entre le comportement global de l'étendue moyenne de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{QTC}_M^\delta \right)$ et l'écart absolu moyen entre le centre de cet intervalle et la mesure de référence $\mathcal{QT}_{C_{Ref}}$. On observe cependant que le comportement des mesures M1 et M2 est en tout point similaire à celle de l'écart absolu moyen. La seule différence est que pour la plage [0,6 ; 1,1) le modèle B ne s'éloigne pas autant des modèles à deux et trois paramètres par rapport à la mesure M1 que par rapport à la mesure de justesse seule ou la mesure M2.

Bien que le modèle F ait admis une plus faible variabilité que tous les autres modèles à toutes les plages, ce n'est pas suffisant pour qu'il en soit de même pour les mesures M1 ou M2. Ainsi, le modèle F est suffisamment plus biaisé que les modèles P_m, B^o, F^o et P_m^o pour les plages [0,6 ; 1,0) et [0,6 ; 1,1) afin qu'il admette des mesures M1 et M2 moins favorables. En

TABLEAU 4.7. Moyenne et écart-type de la mesure M2 par rapport aux différents patients, pour toutes les plages et pour tous les modèles, $\delta = 1\%$

	[0,6; 0,7)		[0,6; 0,8)		[0,6; 0,9)		[0,6; 1,0)		[0,6; 1,1)	
	$N = 61$		$N = 63$		$N = 63$		$N = 63$		$N = 57$	
	Moy.	É.-T.								
B	2%	13%	7%	24%	13%	31%	20%	37%	54%	46%
F	63%	47%	65%	46%	69%	44%	80%	38%	91%	24%
P_m	21%	27%	39%	43%	57%	42%	91%	26%	100%	0%
B°	22%	28%	41%	43%	59%	42%	91%	26%	100%	0%
F°	22%	28%	40%	43%	57%	42%	91%	26%	100%	0%
P_m°	2%	7%	13%	15%	31%	32%	89%	22%	100%	0%

effet, il admet une mesure M1 moyenne de 1,75 et 1,42 respectivement pour ces deux plages, alors que le meilleur modèle admet une mesure moyenne de 1,42 et 1,11. La mesure M2 révèle la même chose, soit que respectivement pour les plages $[0,6; 1,0)$ et $[0,6; 1,1)$ en moyenne 80% et 91% de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ du modèle F recouvre l'intervalle de référence, contre respectivement 91% et 100% pour le meilleur modèle. Le modèle F est cependant le meilleur pour les plages $[0,6; 0,7)$ à $[0,6; 0,9)$, admettant une mesure M1 moyenne respectivement de 3,58, 2,72 et 2,13, à comparer avec des mesures M1 moyennes de 12,88, 5,28 et 2,78 pour le deuxième meilleur modèle à ces plages. Pour la mesure M2, on cherche alors à comparer 63%, 65% et 69% pour le modèle F à 22%, 41% et 59% pour le deuxième meilleur modèle à chacune des plages.

De la même façon, la faible variabilité du modèle B à toutes les plages de RR n'est pas suffisante pour compenser son grand biais. C'est donc ce modèle qui, à toutes les plages, fait le moins bien selon les mesures M1 et M2. Sa mesure M1 moyenne diminue comme la plage de RR augmente et que sa borne supérieure s'approche de 1, passant de 19,89 unités pour la plage $[0,6; 0,7)$ à 2,74 pour la plage $[0,6; 1,1)$. Sa mesure M2 se voit elle augmenter entre ces deux plages, passant de 2% à 54%.

Finalement, bien que le modèle P_m^o soit le plus performant selon la mesure M1 pour la plage $[0,6; 1,1)$, sa performance n'est que légèrement supérieure à celle des modèles P_m , B^o et F^o . Il admet en effet une mesure M1 moyenne d'au plus 0,02 unité inférieure à celle de ces trois modèles. Il n'offre cependant aucun avantage par rapport aux autres modèles selon la mesure M2, cette mesure étant de 100% pour tous les modèles comportant plus d'un paramètre, soit P_m , B^o , F^o et P_m^o . Considérant cette faible supériorité du modèle P_m^o par rapport à la mesure M1, uniquement dans le cas idéal (et très rarement observé en pratique) d'une quantité considérable de RR observés autour de 1 et son plus que mauvais comportement en situation de grande extrapolation, l'utilisation de ce modèle afin d'estimer le QTc d'un patient est à proscrire.

Soulignons finalement qu'aucune mesure de qualité n'est strictement préférée à une autre. Bien sûr, les mesures combinant mesure de variabilité et de justesse comportent plus d'information et font état d'un certain compromis entre les deux propriétés désirables d'un bon estimateur, soit une faible variabilité et un faible biais. L'étude des mesures de variabilité et de justesse séparément permet cependant de mieux comprendre les forces et faiblesses de chaque modèle sous chaque situation. Finalement, la mesure M1 peut sembler préférable à la mesure M2 puisqu'elle permet de distinguer les différentes situations avec plus de précision. Cependant, si l'intervalle de référence I_{Ref} est bien choisi, cette mesure permet de distinguer facilement les cas où l'estimation est satisfaisante des cas où elle ne l'est pas.

4.3. Et les moindres carrés dans tout ça ?

Les différents tableaux de résultats de la section 4.2, issus de la méthode delta, fournissent un message clair par rapport à l'inefficacité du modèle P_m^o à bien estimer le QTc dans un contexte de grande extrapolation. On pourrait cependant se questionner à savoir si un simple ajustement des moindres carrés, délaissant la méthode delta, serait également parvenu à nous en convaincre. Par exemple, est-ce que pour tous les cas où l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_{P_m^o}^\delta \right)$ est d'étendue aberrante, l'estimation de QTc par la méthode des moindres carrés l'est également ? Autrement dit, existe-t-il des cas où l'estimation de QTc par la méthode des moindres carrés sous le modèle P_m^o semble vraisemblable, mais que l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_{P_m^o}^\delta \right)$ est démesurée ?

TABLEAU 4.8. Estimé des moindres carrés de QTc, $\hat{Q}Tc$, ainsi l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Q}Tc_{P_m^\circ}^\delta \right)$ et son étendue pour les 19 patients pour lesquels $\hat{Q}Tc$ est vraisemblable pour la plage $[0,6 ; 0,7)$ et le modèle P_m° , $\delta = 1\%$

		$\text{Int} \left(\hat{Q}Tc_M^\delta \right)$				$\text{Int} \left(\hat{Q}Tc_M^\delta \right)$	
Patient	$\hat{Q}Tc$	Intervalle	Étendue	Patient	$\hat{Q}Tc$	Intervalle	Étendue
P35	355,22	[354,91 ; 355,54]	0,63	P1	359,96	[356,09 ; 363,83]	7,74
P40	355,97	[355,61 ; 356,33]	0,72	P53	327,92	[322,53 ; 333,31]	10,79
P13	345,24	[344,85 ; 345,64]	0,79	P22	345,03	[337,45 ; 352,60]	15,15
P14	336,06	[335,51 ; 336,62]	1,11	P52	337,85	[324,60 ; 351,10]	26,50
P8	350,04	[349,40 ; 350,67]	1,27	P65	361,95	[335,22 ; 388,67]	53,46
P26	358,99	[358,18 ; 359,79]	1,61	P55	388,91	[356,79 ; 421,03]	64,25
P9	340,12	[339,15 ; 341,10]	1,95	P59	368,01	[315,86 ; 420,17]	104,30
P28	336,66	[335,28 ; 338,04]	2,76	P66	433,63	[327,50 ; 539,76]	212,26
P16	330,91	[329,36 ; 332,46]	3,10	P12	524,01	[336,92 ; 711,10]	374,19
P11	337,79	[335,75 ; 339,84]	4,09				

Considérons à cette fin l'ensemble des 61 échantillons associés à la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$. Pour chacun d'entre eux, l'estimation de QTc par la méthode des moindres carrés sous le modèle P_m° ($\hat{Q}Tc$) et les bornes de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Q}Tc_{P_m^\circ}^\delta \right)$ ont été calculés. Seuls 19 estimés parmi les 61 ainsi obtenus sont considérés vraisemblables, soit entre 350 et 600, tel que suggéré par [3]. Le tableau 4.8 rapporte pour ces 19 patients l'estimé $\hat{Q}Tc$ ainsi que l'étendue et les bornes inférieure et supérieure de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Q}Tc_{P_m^\circ}^\delta \right)$. Soulignons que le tableau est présenté en ordre croissant par rapport aux valeurs de $\hat{Q}Tc$.

On constate que parmi les 19 estimés vraisemblables de QTc sous le modèle P_m° , trois sont associés à de grands intervalles $\text{Int} \left(\hat{Q}Tc_{P_m^\circ}^\delta \right)$. Cet intervalle est en effet d'étendue 104,30, 212,26 et 374,19 respectivement pour les patients 59, 66 et 12 (les derniers du tableau, en caractère gras). À titre indicatif, le tableau 4.9 rapporte les étendues maximales observées des intervalles $\text{Int} \left(\hat{Q}Tc_M^\delta \right)$ associés aux 61 échantillons de la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$, séparément pour chacun des cinq autres modèles considérés. L'étendue maximale observée parmi ces cinq

TABLEAU 4.9. Étendue maximale de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ par rapport aux 61 échantillons associés à la plage de RR $[0,6; 0,7)$, pour les cinq modèles comportant un ou deux paramètres, $\delta = 1\%$

1 paramètre		2 paramètres		
B	F	B ^o	F ^o	P _m
4,87	4,33	45,25	39,05	37,64

autres modèles est de 45,25 pour le modèle B^o, soit largement inférieure à l'étendue des trois patients soulevés ici.

Rappelons à présent ce que représente l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$. Un tel intervalle d'étendue disons 374,19 signifie qu'on a observé jusqu'à 374,19 millisecondes de différence entre deux estimés de QTc engendrés par des modélisations dont la somme des carrés des résidus est d'au plus $\delta = 1\%$ supérieure au minimum. C'est beaucoup de variabilité associée à des modélisations dont la somme des carrés des résidus est aussi près de la meilleure!

Il a donc été possible d'identifier trois patients pour lesquels l'estimé est vraisemblable, mais l'étendue de l'intervalle démesurée. Une seule application des moindres carrés ne serait donc pas parvenue à soulever de problème potentiel pour ces trois cas particuliers, alors que la méthode delta y est parvenue. Soulignons en dernier lieu qu'en plus d'être de largeur aberrante, l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{P_m}^\delta \right)$ pour le patient 12 a une borne supérieure de 711,10, supérieure à la limite de 600 imposée pour qu'un estimé soit jugé vraisemblable. Ainsi, bien que pour ce patient l'estimé par la méthode des moindres carrés de 524,01 soit réaliste, il existe une modélisation dont la somme des carrés des résidus soit d'au plus $\delta = 1\%$ supérieure au minimum qui aurait mené à un tel estimé de 711,10 jugé aberrant. On remarque de plus que la borne inférieure de l'intervalle d'intérêt est inférieure au seuil minimal de 350 pour les trois patients.

TABLEAU 4.10. Répartition des 61 estimés \hat{m}^* pour le modèle P_m^o et la plage $[0,6; 0,7)$, $\delta = 1\%$

\hat{m}^*	N	Moy.	É.-T.	Min.	Q_1	Méd.	Q_3	Max.
$\in (-200, 200)$	52	-8,82	35,72	-150,22	-14,53	-0,28	9,28	38,00
$= -200$	6	-200,00	-	-	-	-	-	-
$= 200$	3	200,00	-	-	-	-	-	-
$\in [-200, 200]$	61	-17,36	82,74	-200,00	-21,11	-0,75	11,00	200,00

4.4. Et si on bornait la puissance dans le modèle P_m^o ?

Dans l'analyse exploratoire du chapitre 1, on a obtenu les estimateurs des moindres carrés du modèle P_m^o pour l'ensemble des 68 patients à partir des jeux de données complets. Les statistiques descriptives des estimés des trois paramètres (k_1 , k_2 et m) par rapport aux 68 patients sont rapportés dans le tableau 1.5. On y trouve en particulier que les valeurs de \hat{m} varient entre -1,44 et 3,95.

Or, les estimés \hat{m}^* pour le modèle P_m^o et la plage de RR $[0,6; 0,7)$ (contraints pour des raisons de convergence à être élément de $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$ tel qu'expliqué à la section 2.4.3) sont beaucoup plus variables. En effet, tel que le rapporte le tableau 4.10, on a dû fixer la valeur de \hat{m}^* à -200 ou 200 pour neuf individus parmi les 61 patients admissibles à cette plage et la valeur de \hat{m}^* varie entre -150 et 38 pour les 52 autres.

Une question nous vient donc à l'esprit. Peut-être est-ce que le problème du modèle P_m^o est de laisser la puissance m prendre valeur dans les réels (contraints pour des raisons de convergence à $[-200, 200]$) ? Et si on la contraignait dans un intervalle plus vraisemblable ? Peut-être est-ce que le modèle se comporterait mieux ? En effet, pour tous les patients, l'estimé des moindres carrés de la puissance m se trouve entre -1,44 et 3,95 lorsque l'on se base sur l'ensemble des observations (donc sur une plage de RR beaucoup plus large que $[0,6; 0,7)$). On peut donc s'attendre à ce qu'une puissance comprise par exemple entre -4 et 4 explique bien les observations en particulier pour la plage de RR $[0,6; 0,7)$ et ait de bonnes chances de bien les expliquer pour des RR excédant cette plage.

Afin d'explorer cette piste, considérons le nouvel estimateur \hat{m}' , contraint à être élément de $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$. Advenant que $\hat{m}^* \in [-4, 4]$, il va de soit que $\hat{m}' = \hat{m}^*$. Parmi les 61 patients, 11 admettent $\hat{m}^* \in [-4, 4]$. L'objectif est donc de calculer $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{\text{P}_m}^\delta \right)$ pour ces 11 patients lorsque l'on fixe $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$. On verra que ces 11 patients admettent une très grande étendue de l'intervalle d'intérêt découlant de la procédure delta et donc que le problème demeure.

Afin d'obtenir $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{\text{P}_m}^\delta \right)$ pour ces 11 patients avec $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$, on doit dans un premier temps identifier $\hat{\mathcal{M}}_{\text{P}_m}^{\delta'}$ qui par définition doit être inclus dans $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$ (voir section 2.4.3). À cette fin, on a d'abord inspecté les graphiques de la somme du carré des résidus en fonction de m (analogues à ceux de la figure 3.3) pour ces 11 patients. Pour tous, la courbe était en belle forme de U, soit similaire à celle du patient 21 de cette dernière figure. Comme on a de plus que les bornes inférieure et supérieure de $\hat{\mathcal{M}}_{\text{P}_m}^{\delta*}$ sont respectivement inférieure et supérieure à -4 et 4 pour ces 11 patients (voir tableau 4.11), on trouve simplement $\hat{\mathcal{M}}_{\text{P}_m}^{\delta'} = [-4, 4]$. Il suffit maintenant de minimiser et maximiser l'estimation du QTc pour m compris entre -4 et 4 afin d'obtenir l'intervalle d'intérêt $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{\text{P}_m}^\delta \right)$. Le tableau 4.11 rapporte cet intervalle pour les 11 patients d'intérêt, ainsi que les quantités pertinentes ayant permis de le calculer. Soulignons que ce tableau est présenté en ordre croissant par rapport à l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{\text{P}_m}^\delta \right)$ associé à $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$.

On observe donc que pour ces 11 cas, l'étendue de $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{\text{P}_m}^\delta \right)$ associé à $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$ varie entre 94 et 306 millisecondes. Ces étendues sont certes beaucoup plus faibles que lorsque l'on considère $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$, variant entre 374 et 11 979 pour ces mêmes patients (voir tableau 4.11), mais beaucoup plus élevées que ce qui a été obtenu pour les cinq autres modèles avec la plage $[0,6 ; 0,7)$. Le tableau 4.12, complémentaire aux deux premières colonnes du tableau 4.1, rapporte des statistiques descriptives additionnelles pour l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ pour les six modèles et la plage de RR $[0,6 ; 0,7)$. On observe donc que pour les cinq autres modèles, l'étendue maximale observée est de 45,25 millisecondes. Ainsi, même la plus petite étendue obtenue parmi les 11 patients et $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$ de 94 millisecondes est considérablement supérieure à l'étendue maximale de 45,25 millisecondes obtenue pour les cinq autres modèles et tous les patients.

TABLEAU 4.11. Ensemble des valeurs de m pouvant engendrer un vecteur de paramètres respectant la contrainte delta ainsi que l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{P_m^\circ}^\delta \right)$ et son étendue, à la fois pour $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$ et $\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$, pour les 11 patients de la plage $[0,6 ; 0,7)$ tels que $\hat{m}^* \in [-4, 4]$, modèle P_m° , $\delta = 1\%$

Patient	\hat{m}^*	$\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-4, 4]$			$\mathcal{M}_{\text{Intérêt}} = [-200, 200]$		
		$\hat{\mathcal{M}}_{P_m^\circ}^{\delta'}$	$\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{P_m^\circ}^\delta \right)$		$\hat{\mathcal{M}}_{P_m^\circ}^{\delta^*}$	$\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_{P_m^\circ}^\delta \right)$	
			Intervalle	Ét.		Intervalle	Ét.
P30	-0,75	[-4,00 ; 4,00]	[331 ; 424]	94	[-16,27 ; 14,10]	[326 ; 1 993]	1 667
P12	-0,07	[-4,00 ; 4,00]	[342 ; 437]	95	[-8,85 ; 8,85]	[337 ; 711]	374
P49	-1,02	[-4,00 ; 4,00]	[332 ; 444]	112	[-12,94 ; 10,41]	[324 ; 1 029]	705
P7	0,43	[-4,00 ; 4,00]	[337 ; 455]	118	[-17,33 ; 15,53]	[331 ; 3 536]	3 205
P58	1,60	[-4,00 ; 4,00]	[339 ; 458]	119	[-16,33 ; 18,86]	[332 ; 12 311]	11 979
P54	3,55	[-4,00 ; 4,00]	[307 ; 429]	122	[-5,69 ; 13,53]	[304 ; 2 580]	2 276
P21	2,43	[-4,00 ; 4,00]	[360 ; 492]	132	[-10,38 ; 16,32]	[353 ; 6 334]	5 982
P23	-0,93	[-4,00 ; 4,00]	[355 ; 490]	135	[-11,57 ; 9,88]	[346 ; 1 077]	732
P56	3,34	[-4,00 ; 4,00]	[356 ; 531]	175	[-7,05 ; 13,98]	[351 ; 3 887]	3 536
P15	-0,39	[-4,00 ; 4,00]	[369 ; 574]	205	[-9,39 ; 8,68]	[358 ; 1 118]	761
P37	-0,17	[-4,00 ; 4,00]	[401 ; 706]	306	[-7,48 ; 7,26]	[385 ; 1 174]	789

TABLEAU 4.12. Statistiques descriptives de l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$, par rapport aux 61 patients admissibles à la plage $[0,6 ; 0,7)$, pour tous les modèles, $\delta = 1\%$

	Moy.	É.-T.	Min.	Q_1	Méd.	Q_3	Max.	N
B	3,30	0,72	1,85	2,73	3,31	3,87	4,87	61
F	2,92	0,68	1,65	2,32	2,96	3,39	4,33	61
P_m	26,15	6,56	15,32	20,63	25,13	31,09	45,25	61
B°	26,71	6,15	15,35	21,47	26,54	31,41	39,05	61
F°	25,75	5,92	14,80	20,70	25,59	30,28	37,64	61
P_m°	$2 \cdot 10^{31}$	$7 \cdot 10^{31}$	0,57	53,46	$3 \cdot 10^3$	$3 \cdot 10^8$	$3 \cdot 10^{32}$	61

On en conclut donc que le problème principal du modèle P_m^o est d'abord et avant tout la flexibilité que permet un troisième paramètre, et ce, même si on limite considérablement les valeurs qu'il peut prendre.

4.5. Stabilité des résultats

Une critique à l'application de la procédure delta telle que décrite et réalisée est que pour chaque patient et pour chaque plage de RR, un et un seul échantillon de $n = 100$ couples (RR, QT) est sélectionné parmi l'ensemble des observations disponibles. On peut alors se questionner par rapport à la stabilité des résultats engendrés par différents échantillons de $n = 100$ couples pour un même patient et une même plage de RR.

Visualisons alors de manière qualitative la stabilité des résultats. Pour un patient et une plage de RR fixée, l'exercice consiste à sélectionner plus d'un échantillon de taille $n = 100$ et comparer les résultats qui en découlent. Considérons alors un patient fixé. Pour ce patient, un total de $B = 20$ échantillons de taille $n = 100$ ont été sélectionnés pour chacune des cinq plages de RR. La procédure delta a été exécutée pour chacun des six modèles à partir de chacun des 20 échantillons de chacune des cinq plages de RR considérées. Pour chacun de ces ajustements, seul l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ sera graphiquement représenté. Cette étude de stabilité a été réalisée pour les patients 4, 5 et 1 dont les résultats sont respectivement rapportés aux figures 4.4, 4.5 et 4.6.

Concentrons-nous d'abord sur la figure 4.4 correspondant au patient 4. Les graphiques d'une même colonne correspondent à une même plage (identifiée dans le haut des colonnes) et les graphiques d'une même ligne correspondent à un même modèle (identifié dans la marge de droite). L'axe des ordonnées correspond à des valeurs de QT alors que l'axe des abscisses ne représente que l'indice de l'échantillon choisi. Notons de plus que les échelles sont les mêmes pour tous les graphiques.

Pour une plage de RR donnée (en colonne), les 20 ajustements associés à chaque modèle (en ligne) sont obtenus à partir des 20 mêmes échantillons. Notons toutefois qu'ils ne sont pas alignés entre eux. Considérons par exemple la plage $[0,6; 0,7)$. Le premier intervalle

$\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ à gauche pour le modèle B n'est pas forcément obtenu à partir du même échantillon que le premier intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ à gauche pour le modèle F. Pour un même graphique, les intervalles sont plutôt ordonnés par rapport à leur borne inférieure. L'intervalle ayant la plus petite borne inférieure est donc à l'extrémité gauche alors que celui ayant la plus grande borne inférieure se trouve à l'extrémité droite.

Sur chaque graphique, les bornes horizontales bleues (ou foncées) représentent les bornes de l'intervalle de prévision de niveau 95% pour QTc^* , $\text{IP}_{95}(\text{QTc}^*)$, et les bornes horizontales oranges (ou pâles) représentent les bornes de l'intervalle $I_\Delta(\text{QTc}^*)$ avec $\Delta = 10$. Rappelons que tous deux sont centrés en QTc_{Ref} . Notons que le calcul de ces intervalles ne dépend que du patient dont il est question. Il s'agit ainsi des deux mêmes intervalles sur les 30 graphiques.

La figure 4.4 révèle, tout comme les comportements généraux des modélisations (figures 4.1, 4.2 et 4.3), trois types de comportement pour les six modèles considérés. En effet, les modèles B et F, d'une part, de même que P_m , B° et F° , d'autre part, ont des comportements similaires alors que le modèle P_m° a un comportement assez singulier. En effet :

- Pour les modèles B et F, pour une plage de RR donnée, les 20 intervalles $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ sont essentiellement de même longueur et à la même position.
- Pour les modèles P_m , B° et F° , pour une plage de RR donnée, les 20 intervalles $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ sont essentiellement de même longueur, mais à des positions quelque peu variables. La variabilité de la position diminue à mesure que la plage de RR augmente et que sa borne supérieure s'approche de 1.
- Pour le modèle P_m° , on observe une très grande variabilité à la fois dans la longueur de l'intervalle $\text{Int} \left(\mathcal{Q}\hat{\mathcal{T}}\mathcal{C}_M^\delta \right)$ et dans sa position. Ces variabilités diminuent à mesure que la plage de RR augmente et que sa borne supérieure s'approche de 1. Observons de plus qu'en raison de l'échelle choisie, certains des 20 intervalles n'ont pu être tracés qu'en partie ou même pas du tout. C'est le cas notamment de certains des intervalles associés aux plages de RR $[0,6 ; 0,7)$, $[0,6 ; 0,8)$ et $[0,6 ; 0,9)$.

Il est bien important de ne pas associer cette analyse de stabilité à la stabilité des résultats que l'on observerait en pratique. En effet, les échantillons ici utilisés ont été sélectionnés de

sorte à ce que les RR soient répartis à peu près uniformément dans un intervalle en question. Il va sans dire que dans un contexte pratique on n'exerce pas un tel contrôle sur l'échantillon obtenu. En effet, si dans un contexte pratique, on sélectionnait pour un patient donné disons 20 échantillons de taille $n = 100$, les 20 échantillons ne seraient pas forcément aussi similaires entre eux que ce qu'ils l'ont été pour cette analyse. Il pourrait arriver que d'un échantillon à l'autre, la plage de RR couverte ne soit pas la même, par exemple $[0,6; 0,8)$ pour un échantillon et $[0,6; 1,0)$ pour un autre. Notons de plus que dans le contexte ici étudié, les échantillons sont uniformément répartis dans la plage en question, ce qui n'est pas forcément le cas en pratique. Les RR de l'échantillon pourraient par exemple couvrir la plage $[0,6; 1,0)$, mais dont 90% des observations sont dans $[0,6; 0,7)$, 1% dans $[0,9; 1,0)$ et le reste ailleurs. On s'attendrait dans ce cas à des résultats davantage similaires à ce qui a été observé ici pour la plage $[0,6; 0,7)$ qu'à ce qui a été observé pour la plage $[0,6; 1,0)$. En somme, on s'attend donc à ce que la stabilité ici observée soit supérieure à celle que l'on observerait en pratique. Par conséquent :

- (1) L'instabilité remarquable observée pour le modèle P_m^o avec des plages de RR restreintes et dont la borne supérieure est éloignée de 1 ne peut qu'être accentuée dans un contexte pratique. L'instabilité de ce modèle est donc irrévocable.
- (2) Il ne faut pas se réjouir trop vite de la stabilité remarquable des résultats pour les modèles B et F à toutes les plages de RR. Cette stabilité risque en effet d'être atténuée dans un contexte pratique.

Malgré que la stabilité des résultats soit atténuée dans un contexte pratique, on s'attend à ce que l'ordonnancement des modèles qui en résulte soit le même que celui ici obtenu. Notons que tous les commentaires précédents s'appliquent aux trois patients pour lesquels l'analyse de stabilité des résultats a été effectuée. Soulignons finalement que l'instabilité observée pour le modèle P_m^o avec des plages de RR restreintes et éloignées de 1 est encore une fois une conséquence de sa surparamétrisation.

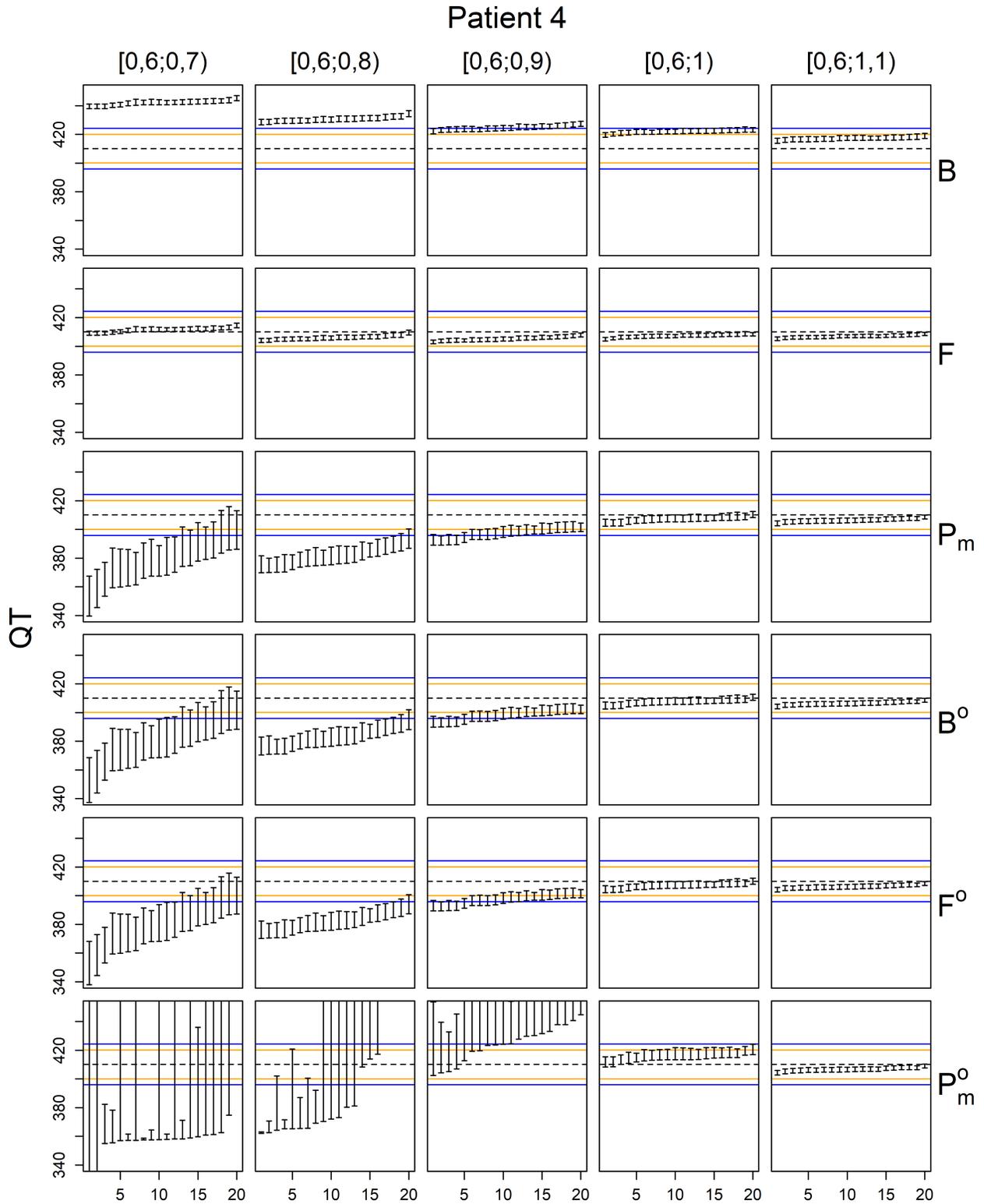


FIGURE 4.4. Représentation de l'intervalle $\text{Int}(\hat{Q}Tc_M^\delta)$ pour 20 réalisations de la procédure delta pour chaque plage de RR (en colonne) et chaque modèle (en ligne) pour le patient 4, $\delta = 1\%$. Les lignes horizontales foncées représentent les bornes de l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ alors que les lignes horizontales pâles représentent les bornes de l'intervalle $I_{10}(QTc^*)$

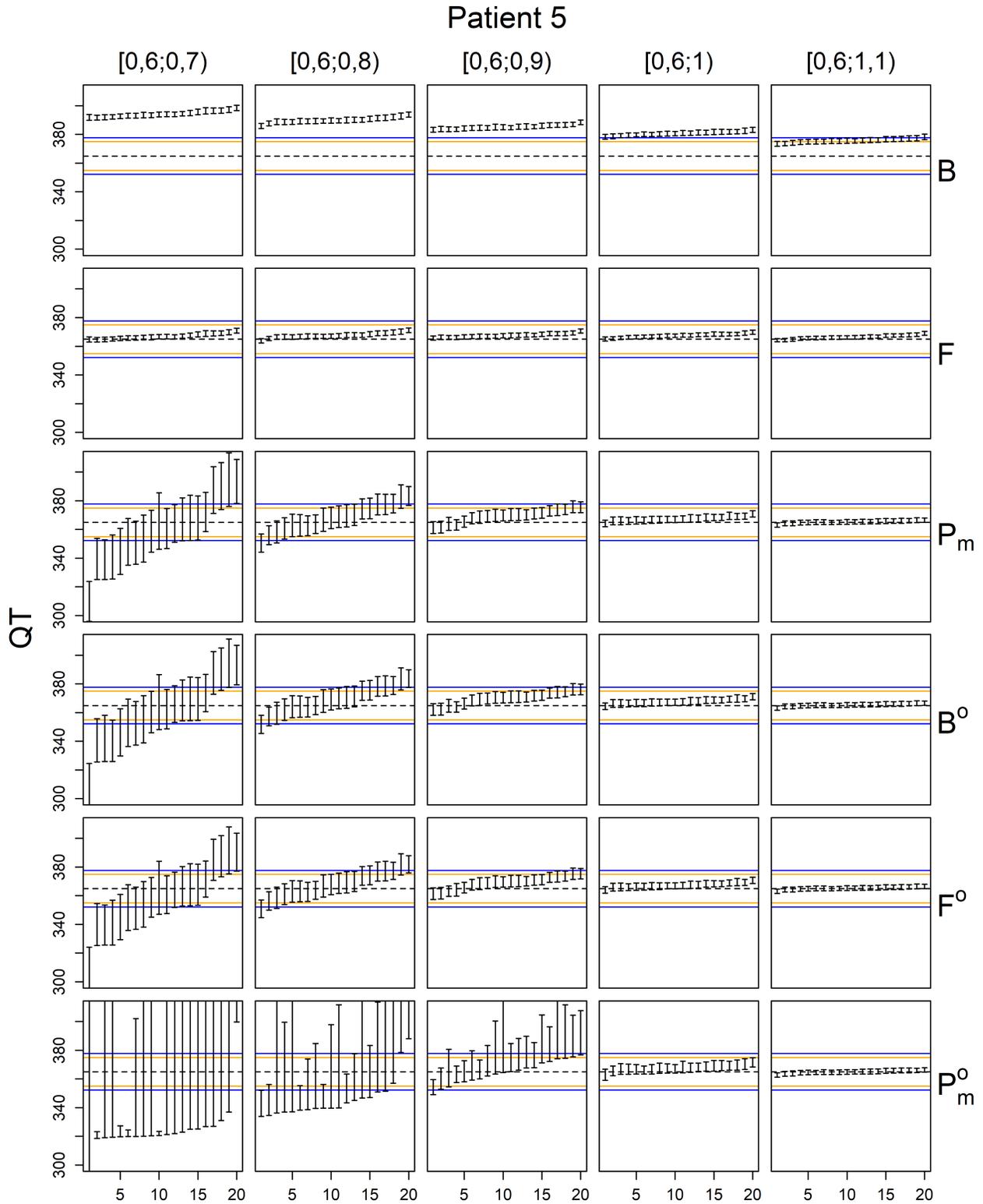


FIGURE 4.5. Représentation de l'intervalle $\text{Int}(\hat{Q}Tc_M^\delta)$ pour 20 réalisations de la procédure delta pour chaque plage de RR (en colonne) et chaque modèle (en ligne) pour le patient 5, $\delta = 1\%$. Les lignes horizontales foncées représentent les bornes de l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ alors que les lignes horizontales pâles représentent les bornes de l'intervalle $I_{10}(QTc^*)$

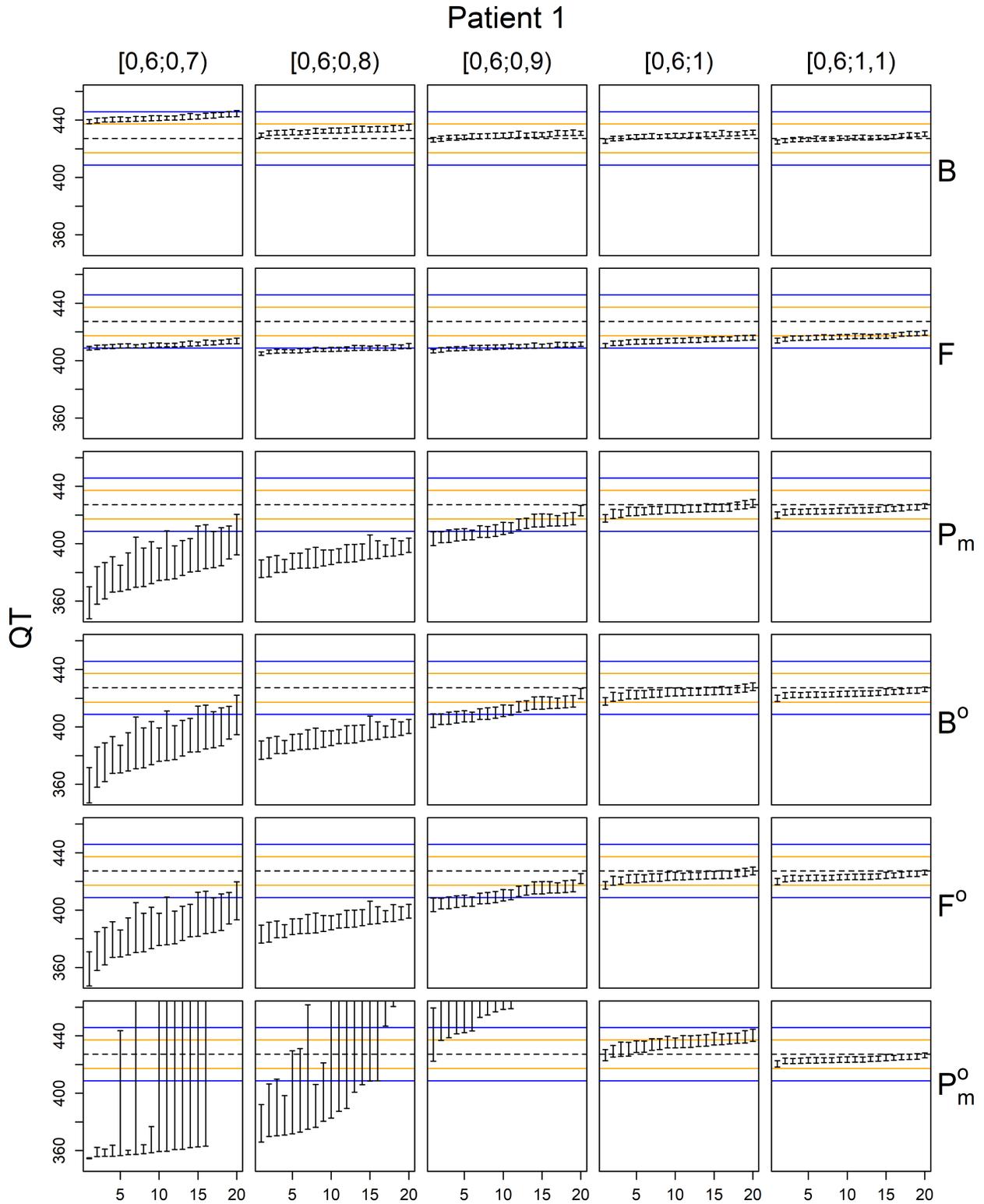


FIGURE 4.6. Représentation de l'intervalle $\text{Int}(\hat{Q}Tc_M^\delta)$ pour 20 réalisations de la procédure delta pour chaque plage de RR (en colonne) et chaque modèle (en ligne) pour le patient 1, $\delta = 1\%$. Les lignes horizontales foncées représentent les bornes de l'intervalle $IP_{95}(QTc^*)$ alors que les lignes horizontales pâles représentent les bornes de l'intervalle $I_{10}(QTc^*)$

Conclusion

Ce mémoire a étudié un problème concret de cardiologie, où l'objectif est de bien estimer le QTc d'un patient (QT à RR=1). Celui-ci est estimé par l'ajustement à RR=1 d'un modèle de régression de QT selon RR sur un échantillon de couples (RR, QT) mesurés sur le patient en question. À cette fin, des chercheurs en cardiologie considèrent six modèles permettant de décrire la relation entre RR et QT, soit B, F, P_m , B° , F° et P_m° . Les modèles B et F sont des modèles de régression linéaire simple passant par l'origine de QT selon RR à une puissance de 1/2 et 1/3 respectivement. Le modèle P_m est une généralisation des deux modèles précédents où la puissance est à optimiser. Finalement, les modèles B° , F° et P_m° sont respectivement des généralisations des trois modèles précédents, où une ordonnée à l'origine est ajoutée.

Il a dans un premier temps été démontré que le modèle P_m° est surparamétré. En effet, pour chaque courbe d'intérêt sous le modèle P_m° (à trois paramètres), deux autres courbes sous les modèles B° et F° (à deux paramètres) ont été identifiées telles que les courbes pour les modèles à trois et à deux paramètres sont très similaires. Mais est-ce que cette surparamétrisation a réellement un effet néfaste lorsque le seul objectif est de bien prédire une valeur de QT pour un RR donné ? C'est afin de répondre à cette question que la procédure delta, ne nécessitant aucune hypothèse distributionnelle, a été élaborée puis appliquée.

Lorsque l'on veut ajuster un modèle à des données, il est coutume d'utiliser le critère des moindres carrés. Il suffit alors de choisir la modélisation particulière du modèle (M) qui engendre pour l'échantillon recueilli une somme minimale des carrés des résidus. La procédure delta considère elle aussi la somme des carrés des résidus, mais plutôt que de ne considérer que *la* meilleure modélisation sous ce critère, elle considère l'ensemble de toutes les modélisations qui engendrent une somme des carrés des résidus d'au plus $\delta\%$ supérieure

au minimum. On s'est ensuite intéressé à l'intervalle reliant les bornes inférieure et supérieure de l'ajustement en $X = x_0$ engendré par l'ensemble de ces modélisations, $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^{\delta} \right)$.

Tout comme les estimateurs des moindres carrés, l'expression de ces ensembles de modélisations respectant la contrainte delta et celle de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^{\delta} \right)$ dépendent du modèle considéré. Dans le cadre de ce travail, celles-ci ont été obtenues de façon analytique pour des modèles de la forme $Y = \beta X$ et $Y = \alpha + \beta X$ et une procédure numérique a été présentée pour des modèles de la forme $Y = \beta X^m$ et $Y = \alpha + \beta X^m$.

Bien que cette procédure fut élaborée dans le but spécifique d'analyser le problème de cardiologie d'intérêt, elle peut être utilisée et adaptée pour une vaste gamme d'applications. L'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_{\delta_M}^{\delta} \right)$ qui en découle pour une valeur x_0 donnée peut sembler similaire à un intervalle de confiance pour la valeur attendue de Y lorsque $X = x_0$. De la même façon que pour un intervalle de confiance, on dira que le modèle possède de bonnes propriétés si l'intervalle est d'étendue restreinte et proche de la vraie valeur espérée de Y lorsque $X = x_0$. Ils sont cependant foncièrement différents dans leur interprétation. Notons de plus que la validité de l'intervalle de confiance usuel dépend d'une hypothèse de normalité et d'indépendance des observations et du fait que les variables explicatives X sont fixes. Au contraire, l'intervalle découlant de la procédure delta, reposant tout simplement sur le critère de la somme des carrés des résidus, ne fait aucunement appel à ces hypothèses.

Dans le cas qui nous intéresse, on cherchait à comparer le comportement des six modèles d'intérêt par rapport à leur estimation du QTc (QT lorsque RR=1), tout particulièrement dans un contexte d'extrapolation comme c'est souvent le cas dans l'exemple de cardiologie considéré. Pour un échantillon donné de couples (RR, QT), il a donc suffi de considérer l'ensemble des modélisations sous chacun des six modèles qui respectaient la contrainte delta afin d'obtenir l'intervalle reliant les bornes inférieures et supérieures des estimations du QTc pour chacune de ces modélisations, $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^{\delta} \right)$. Cependant, comme la diversité des RR observés a une grande incidence sur la qualité de l'estimation du QTc, différentes plages de RR ont été étudiées, soit $[0,6; 0,7)$, $[0,6; 0,8)$, $[0,6; 0,9)$, $[0,6; 1,0)$ et $[0,6; 1,1)$. Rappelons qu'un adulte moyen au repos a un rythme cardiaque attendu entre 64 et 80 bpm, ce qui correspond à un RR entre 0,94 et 0,75 seconde. L'estimation du QTc (ajustement à RR=1) correspond alors bien souvent à une extrapolation.

À partir des données complètes auxquelles nous avons eu accès pour 68 patients différents, recueillies sur 24 heures, cinq échantillons de taille $n = 100$ ont été sélectionnés de sorte que les RR soient approximativement uniformément distribués dans une plage de RR donnée. Puis, pour chacun de ces échantillons et pour chacun des six modèles, la procédure delta avec $\delta = 1\%$ a été exécutée afin d'en obtenir l'intervalle d'intérêt $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$. On s'est finalement intéressé conjointement à l'effet du modèle et de la plage de RR sur les différentes propriétés de cet intervalle.

Suite aux différentes analyses, que ce soit par représentation graphique ou à l'aide des tableaux de résultats, divers comportements généraux ont été observés. Premièrement, plus la plage de RR considérée est importante et que sa borne supérieure est proche de 1, moins l'extrapolation en $RR=1$ est importante et plus le modèle est stable et juste. On note également que l'importance de ce comportement est proportionnelle au nombre de paramètres du modèle. Il est pratiquement absent pour les modèles B et F ne comportant qu'un seul paramètre, modéré pour les modèles P_m° , B° et F° comportant deux paramètres et démesuré pour le modèle P_m° comportant trois paramètres.

Il a également été observé que pour la plage de RR $[0,6 ; 1,1)$, la performance des modèles à deux et à trois paramètres (P_m , B° , F° et P_m°) est similaire par rapport à l'ensemble des critères considérés, laissant une très légère avance pour le modèle P_m° . Par contre pour les plages $[0,6 ; 0,7)$, $[0,6 ; 0,8)$ et $[0,6 ; 0,9)$ le modèle F est considérablement plus performant que les autres. Il est en particulier plus performant, car plus juste, que le modèle B, ce qui est en accord avec les découvertes de [10]. Pour la plage $[0,6 ; 1,0)$, les modèles P_m , B° , F° et P_m° sont les plus performants, suivis du modèle F, puis du modèle B pour l'ensemble des critères considérés, à l'exception de l'étendue de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{QTC}_M^\delta \right)$ où le modèle F est le plus performant.

On en retient également le comportement désastreux du modèle P_m° en situation de grande extrapolation. La mesure M1 admet une valeur moyenne de plus de $4 \cdot 10^{38}$ pour les plages $[0,6 ; 0,7)$ et $[0,6 ; 0,8)$ et le modèle P_m° , à comparer à une valeur inférieure à 3,58 pour le modèle F. Rappelons que cette mesure est toujours supérieure ou égale à 1, que les petites valeurs sont favorisées et qu'elle représente une erreur quadratique moyenne entre un estimé potentiel du QTc (selon la procédure delta) et une réalisation potentielle du QTc, normalisée

par la variabilité estimée des QT associés à des RR proches de 1. Soulignons également que la procédure delta a su identifier des cas problématiques qu'un simple ajustement des moindres carrés n'aurait pas pu détecter.

En somme, il est clair que la surparamétrisation du modèle P_m^o lui accorde une très grande flexibilité. Celle-ci n'a aucun impact majeur sur la qualité des estimations du QTc découlant d'une interpolation. Il en est cependant tout autre pour la qualité des ajustements découlant d'une extrapolation. Puisque même en situation d'interpolation, le modèle P_m^o n'admet aucun avantage marqué par rapport aux modèles à deux paramètres, l'utilisation de ce modèle afin d'estimer le QTc d'un patient est tout simplement à proscrire.

Bibliographie

- [1] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES : *Guidance for Industry. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs*. Journal Article, 2005.
- [2] Geoffrey K. ISBISTER et Colin B. PAGE : Drug induced QT prolongation : the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 76(1):48–57, 2013.
- [3] M. J. JOHNSON, J.N. et Ackerman : QTc : How long is too long? *British Journal of Sports Medicine*, 43(9):657–662, 2009.
- [4] Marek MALIK, Katerina HNATKOVA, Martina SISAKOVA et Georg SCHMIDT : Subject-specific heart rate dependency of electrocardiographic QT, PQ, and QRS intervals. *Journal of Electrocardiology*, 41(6):491–497, 2018.
- [5] C MEYER : Dictionnaire des Sciences Animales : Électrocardiogramme, 2018. [En ligne, dernier accès 10-10-2018].
- [6] Jean-Claude ORSINI : *Introduction biologique à la psychologie*. Grand amphitheâtre de psychologie. Bréal, Rosny France, 2^{ième} édition, 2005.
- [7] Simon W. RABKIN et Xin Bo CHENG : Nomenclature, categorization and usage of formulae to adjust QT interval for heart rate. *World Journal of Cardiology*, 7(6):315–325, 2015.
- [8] George Arthur Frederick SEBER et C. J. WILD : *Nonlinear Regression*. Wiley series in probability and mathematical statistics. Wiley, New York ; Toronto, 1989.
- [9] Ashish SEN et Muni SRIVASTAVA : *Regression Analysis*. Springer Texts in Statistics. Springer-Verlag, New York, 1990.

- [10] Alain VINET, Bruno DUBÉ, Réginald NADEAU, Omar MAHIDDINE et Vincent JACQUEMET : Estimation of the QT-RR relation : trade-off between goodness-of-fit and extrapolation accuracy. *Physiological Measurement*, 38(3):397–419, 2017.

Annexe A

Démonstration des théorèmes du chapitre 2

A.1. Démonstration du théorème 1

Théorème 1. *Pour un modèle M de forme $Y = \beta X$, l'ensemble des vecteurs de paramètres β engendrant une somme des carrés des résidus d'au plus $\delta\%$ supérieure au critère minimum des moindres carrés est donné par*

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{P}}_M^\delta &= \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \\ &= \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - \hat{\beta}^2 \right)} \right],\end{aligned}$$

où $\hat{y}_i = \hat{\beta}x_i$ est la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ et $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^n x_i y_i / \sum_{i=1}^n x_i^2$ est l'estimateur des moindres carrés de β .

DÉMONSTRATION. L'ensemble d'intérêt $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ s'exprime formellement comme suit :

$$\begin{aligned}\hat{\mathcal{P}}_M^\delta &= \left\{ \beta \in \mathbb{R} \mid S_M(\beta) \leq (1 + \delta\%) S_M(\hat{\beta}) \right\} \\ &= \left\{ \beta \in \mathbb{R} \mid S_M(\beta) - S_M(\hat{\beta}) \leq \delta\% S_M(\hat{\beta}) \right\} \\ &= \left\{ \beta \in \mathbb{R} \mid S_M(\beta) - S_M(\hat{\beta}) \leq k \right\}, \quad k = \delta\% S_M(\hat{\beta}).\end{aligned}$$

Il est bien connu (voir [9]) que l'estimateur $\hat{\beta}$ des moindres carrés, minimisant la somme des carrés des résidus est donné par

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2}, \quad \hat{\beta} := \arg \min_{\beta} S_M(\beta) \quad \text{où} \quad S_M(\beta) := \sum_{i=1}^n (y_i - \beta x_i)^2.$$

On trouve alors que

$$\begin{aligned} S_M(\beta) - S_M(\hat{\beta}) &= \sum_{i=1}^n (y_i - \beta x_i)^2 - \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{\beta} x_i)^2 \\ &= \left[\sum_{i=1}^n y_i^2 - 2\beta \sum_{i=1}^n x_i y_i + \beta^2 \sum_{i=1}^n x_i^2 \right] - \left[\sum_{i=1}^n y_i^2 - 2\hat{\beta} \sum_{i=1}^n x_i y_i + \hat{\beta}^2 \sum_{i=1}^n x_i^2 \right] \\ &= -2(\beta - \hat{\beta}) \sum_{i=1}^n x_i y_i + (\beta^2 - \hat{\beta}^2) \sum_{i=1}^n x_i^2. \end{aligned}$$

$$S_M(\beta) - S_M(\hat{\beta}) \leq k$$

$$\iff -2(\beta - \hat{\beta}) \sum_{i=1}^n x_i y_i + (\beta^2 - \hat{\beta}^2) \sum_{i=1}^n x_i^2 \leq k$$

$$\iff -2(\beta - \hat{\beta}) \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2} + (\beta^2 - \hat{\beta}^2) \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n x_i^2}$$

$$\iff -2(\beta - \hat{\beta})\hat{\beta} + (\beta^2 - \hat{\beta}^2) \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n x_i^2}$$

$$\iff \beta^2 - 2\beta\hat{\beta} + \hat{\beta}^2 \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n x_i^2}$$

$$\iff (\beta - \hat{\beta})^2 \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n x_i^2}$$

$$\iff \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n x_i^2}} \right]. \tag{A.1.1}$$

En substituant $k = \delta\% S_M(\hat{\beta})$ dans l'équation (A.1.1) et en notant $\hat{y}_i = \hat{\beta}x_i$, on trouve finalement que :

$$S_M(\beta) - S_M(\hat{\beta}) \leq \delta\% S_M(\hat{\beta})$$

$$\iff \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \quad (\text{A.1.2})$$

$$\iff \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2 - 2\hat{\beta} \sum_{i=1}^n x_i y_i + \hat{\beta}^2 \sum_{i=1}^n x_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right]$$

$$\iff \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2 - 2\hat{\beta}^2 \sum_{i=1}^n x_i^2 + \hat{\beta}^2 \sum_{i=1}^n x_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right]$$

$$\iff \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - \hat{\beta}^2 \right)} \right]. \quad (\text{A.1.3})$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{P}}_M^\delta &= \left\{ \beta \in \mathbb{R} \mid S_M(\beta) - S_M(\hat{\beta}) \leq \delta\% S_M(\hat{\beta}) \right\} \\ &= \left\{ \beta \in \mathbb{R} \mid \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \right\} \quad \text{par (A.1.2)} \\ &= \left\{ \beta \in \mathbb{R} \mid \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - \hat{\beta}^2 \right)} \right] \right\} \quad \text{par (A.1.3)}. \end{aligned}$$

■

A.2. Démonstration du théorème 2

Théorème 2. *Pour un modèle M de forme $Y = \beta X$, l'ensemble des prévisions à x_0 engendrées par les paramètres $\beta \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ est donné par*

$$\begin{aligned} \hat{Y}(x_0)_M^\delta &= \left[\hat{y}_0 \pm x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \\ &= \left[\hat{y}_0 \pm x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - \hat{\beta}^2 \right)} \right], \end{aligned}$$

où $\hat{y}_i = \hat{\beta}x_i$ est la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ et $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^n x_i y_i / \sum_{i=1}^n x_i^2$ est l'estimateur des moindres carrés de β . Notons que puisque $\hat{Y}(x_0)_M^\delta$ est un intervalle, $\text{Int}(\hat{Y}(x_0)_M^\delta) = \hat{Y}(x_0)_M^\delta$.

DÉMONSTRATION. En utilisant les deux expressions équivalentes de $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ du théorème 1, l'ensemble d'intérêt $\hat{Y}(x_0)_M^\delta$ s'exprime formellement comme suit :

$$\begin{aligned} \hat{Y}(x_0)_M^\delta &= \left\{ Y(x_0|\beta)_M \mid \beta \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta \right\} \\ &= \left\{ \beta x_0 \mid \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \right\} \\ &= \left[\hat{\beta}x_0 \pm x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \\ &= \left[\hat{y}_0 \pm x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \right)} \right] \\ &= \left[\hat{y}_0 \pm x_0 \sqrt{\delta\% \left(\frac{\sum_{i=1}^n y_i^2}{\sum_{i=1}^n x_i^2} - \hat{\beta}^2 \right)} \right], \end{aligned}$$

où $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^n x_i y_i / \sum_{i=1}^n x_i^2$. Comme l'ensemble $\hat{Y}(x_0)_M^\delta$ est un intervalle, cet ensemble correspond également à $\text{Int}(\hat{Y}(x_0)_M^\delta)$. ■

A.3. Démonstration du théorème 3

Théorème 3. *Pour un modèle M de forme $Y = \alpha + \beta X$, l'ensemble des vecteurs de paramètres (α, β) engendrant une somme des carrés des résidus d'au plus $\delta\%$ supérieure au critère minimum des moindres carrés est donné par*

$$\hat{\mathcal{P}}_M^\delta = \left\{ (\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \mid \begin{array}{l} \beta = \hat{\beta} + \Delta_\beta, \quad |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \\ \alpha = \hat{\alpha}_{\hat{\beta} + \Delta_\beta} + \Delta_{\alpha, \Delta_\beta}, \quad |\Delta_{\alpha, \Delta_\beta}| \leq M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta \end{array} \right\},$$

où $\hat{\alpha}_\beta = \bar{y} - \beta\bar{x}$,

$$M_\beta^\delta = \sqrt{\delta\% \frac{S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \quad \text{et} \quad M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2}}$$

avec $S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 - \hat{\beta}^2 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$, où $\hat{y}_i = \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_i$ est la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ et $\hat{\alpha} = \bar{y} - \hat{\beta}\bar{x}$ et $\hat{\beta} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$ sont les estimateurs des moindres carrés de α et β .

DÉMONSTRATION. L'ensemble d'intérêt $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ s'exprime formellement comme suit :

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{P}}_M^\delta &= \left\{ (\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \mid S_M(\alpha, \beta) \leq (1 + \delta\%) S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \right\} \\ &= \left\{ (\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \mid S_M(\alpha, \beta) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \leq \delta\% S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \right\} \\ &= \left\{ (\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \mid S_M(\alpha, \beta) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \leq k \right\}, \quad k = \delta\% S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}). \end{aligned}$$

Il est bien connu (voir [9]) que les estimateurs $\hat{\alpha}$ et $\hat{\beta}$ des moindres carrés de α et β minimisant la somme des carrés des résidus sont donnés par

$$\hat{\alpha} = \bar{y} - \hat{\beta}\bar{x} \quad \text{et} \quad \hat{\beta} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2},$$

avec

$$(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) := \arg \min_{(\alpha, \beta)} S_M(\alpha, \beta) \quad \text{et} \quad S_M(\alpha, \beta) := \sum_{i=1}^n [y_i - (\alpha + \beta x_i)]^2.$$

Calculons alors :

$$\begin{aligned}
S_M(\alpha, \beta) &= \sum_{i=1}^n \left[y_i - (\alpha + \beta x_i) \right]^2 \\
&= \sum_{i=1}^n y_i^2 - 2 \sum_{i=1}^n y_i(\alpha + \beta x_i) + \sum_{i=1}^n (\alpha + \beta x_i)^2 \\
&= \sum_{i=1}^n y_i^2 - 2\alpha \sum_{i=1}^n y_i - 2\beta \sum_{i=1}^n y_i x_i + \sum_{i=1}^n \alpha^2 + 2\alpha\beta \sum_{i=1}^n x_i + \beta^2 \sum_{i=1}^n x_i^2 \\
&= \left[\sum_{i=1}^n y_i^2 - n\bar{y}^2 + n\bar{y}^2 \right] - 2\alpha n\bar{y} - 2\beta \left[\sum_{i=1}^n x_i y_i - n\bar{x}\bar{y} + n\bar{x}\bar{y} \right] + n\alpha^2 + 2\alpha\beta n\bar{x} \\
&\quad + \beta^2 \left[\sum_{i=1}^n x_i^2 - n\bar{x}^2 + n\bar{x}^2 \right] \\
&= \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 + \left[n\alpha^2 - 2\alpha n\bar{y} + n\bar{y}^2 \right] - 2\beta \hat{\beta} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 - 2n\bar{y}\beta\bar{x} + 2n\alpha\beta\bar{x} \\
&\quad + \beta^2 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + n\beta^2\bar{x}^2 \\
&= \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 + \left[n(\alpha - \bar{y})^2 + 2n(\alpha - \bar{y})\beta\bar{x} + n\beta^2\bar{x}^2 \right] + (\beta^2 - 2\beta\hat{\beta}) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \\
&= \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 + n \left[(\alpha - \bar{y}) + \beta\bar{x} \right]^2 + (\beta^2 - 2\beta\hat{\beta}) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \\
&= \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 + n \left[\alpha - (\bar{y} - \beta\bar{x}) \right]^2 + (\beta^2 - 2\beta\hat{\beta}) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2. \tag{A.3.1}
\end{aligned}$$

Ainsi, en notant $\hat{y}_i := \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_i$ et par (A.3.1),

$$S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) = \sum_{i=1}^n \left[y_i - (\hat{\alpha} + \hat{\beta}x_i) \right]^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \tag{A.3.2}$$

$$\begin{aligned}
&= \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 + n \left[\hat{\alpha} - (\bar{y} - \hat{\beta}\bar{x}) \right]^2 + (\hat{\beta}^2 - 2\hat{\beta}^2) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \\
&= \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 - \hat{\beta}^2 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2. \tag{A.3.3}
\end{aligned}$$

Par les équations (A.3.1) et (A.3.3), on trouve que :

$$S_M(\alpha, \beta) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \leq k \quad (\text{A.3.4})$$

$$\iff n \left[\alpha - (\bar{y} - \beta \bar{x}) \right]^2 + (\beta - \hat{\beta})^2 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \leq k$$

$$\iff \frac{n}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \left[\alpha - (\bar{y} - \beta \bar{x}) \right]^2 + (\beta - \hat{\beta})^2 \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (\text{A.3.5})$$

$$\iff (\beta - \hat{\beta})^2 \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} - \frac{n}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \left[\alpha - (\bar{y} - \beta \bar{x}) \right]^2. \quad (\text{A.3.6})$$

Il n'est pas évident de déduire directement des contraintes sur le couple (α, β) qui garantiront que (A.3.4) soit respectée. Cependant, comme les équations (A.3.4) et (A.3.6) sont équivalentes, en notant que

$$\frac{n}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \left[\alpha - (\bar{y} - \beta \bar{x}) \right]^2 \geq 0,$$

on obtient à partir de (A.3.6) que

$$S_M(\alpha, \beta) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \leq k$$

$$\iff (\beta - \hat{\beta})^2 \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} - \frac{n}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \left[\alpha - (\bar{y} - \beta \bar{x}) \right]^2$$

$$\iff (\beta - \hat{\beta})^2 \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$$\iff \beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \right]. \quad (\text{A.3.7})$$

Par conséquent, (A.3.7) est une condition nécessaire à (A.3.6) et donc à (A.3.4). Considérons une valeur β_0 quelconque telle que

$$\beta_0 \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \right]$$

et intéressons-nous à l'ensemble des valeurs de α pour lesquelles $S_M(\alpha, \beta_0) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \leq k$.

Notons dorénavant

$$\hat{\alpha}_\beta := \bar{y} - \beta \bar{x}. \quad (\text{A.3.8})$$

Pour $\beta = \beta_0$, (A.3.5) devient alors

$$\begin{aligned}
S_M(\alpha, \beta_0) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) &\leq k \\
\iff \frac{n}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \left[\alpha - (\bar{y} - \beta_0 \bar{x}) \right]^2 + (\beta_0 - \hat{\beta})^2 &\leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \\
\iff \frac{n}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} (\alpha - \hat{\alpha}_{\beta_0})^2 &\leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} - (\beta_0 - \hat{\beta})^2 \\
\iff (\alpha - \hat{\alpha}_{\beta_0})^2 &\leq \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n} \left[\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} - (\beta_0 - \hat{\beta})^2 \right] \\
\iff \alpha \in \left[\hat{\alpha}_{\beta_0} \pm \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} - (\beta_0 - \hat{\beta})^2} \right].
\end{aligned}$$

Notons que l'intervalle précédent est toujours défini pour β_0 choisi tel que précédemment. En effet, les arguments des racines sont tous deux positifs. La positivité du premier est triviale et celle du deuxième s'explique par :

$$\begin{aligned}
\beta_0 \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \right] &\implies (\beta_0 - \hat{\beta})^2 \leq \frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \\
&\implies \frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} - (\beta_0 - \hat{\beta})^2 \geq 0.
\end{aligned}$$

En somme, nous avons que

$$\begin{aligned}
S_M(\alpha, \beta) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) &\leq k \iff \\
\beta \in \left[\hat{\beta} \pm \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \right] &\text{ et} \\
\alpha \in \left[\hat{\alpha}_{\beta} \pm \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} - (\beta - \hat{\beta})^2} \right].
\end{aligned}$$

Il s'avérera intéressant d'exprimer les conditions précédentes dans une forme centralisée par rapport à $\hat{\beta}$ et à $\hat{\alpha}_{\beta}$ (dont l'équation est donnée en (A.3.8)) :

$$\begin{aligned}
S_M(\alpha, \beta) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) &\leq k \iff \\
\beta = \hat{\beta} + \Delta_{\beta}, \quad |\Delta_{\beta}| &\leq \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \text{ et} \\
\alpha = \hat{\alpha}_{\hat{\beta} + \Delta_{\beta}} + \Delta_{\alpha, \Delta_{\beta}}, \quad |\Delta_{\alpha, \Delta_{\beta}}| &\leq \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\frac{k}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} - \Delta_{\beta}^2}.
\end{aligned}$$

Posons maintenant $k = \delta\% S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})$ et notons

$$M_\beta^\delta := \sqrt{\frac{\delta\% S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \quad \text{et} \quad M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta := \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2}.$$

où $S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})$ peut s'exprimer comme en (A.3.2) ou en (A.3.3), c'est-à-dire

$$S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 - \hat{\beta}^2 \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2.$$

Sous cette nouvelle notation centralisée et rappelant que $\hat{\alpha}_\beta = \bar{y} - \beta\bar{x}$, nous avons finalement que

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{P}}_M^\delta &= \left\{ (\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \left| S_M(\alpha, \beta) - S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \leq \delta\% S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) \right. \right\} \\ &= \left\{ (\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \left| \begin{array}{l} \beta = \hat{\beta} + \Delta_\beta, \quad |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \\ \alpha = \hat{\alpha}_{\hat{\beta} + \Delta_\beta} + \Delta_{\alpha, \Delta_\beta}, \quad |\Delta_{\alpha, \Delta_\beta}| \leq M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta \end{array} \right. \right\}, \end{aligned}$$

avec M_β^δ et $M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta$ tels que définis précédemment. ■

A.4. Démonstration du théorème 4

Théorème 4. *Pour un modèle M de forme $Y = \alpha + \beta X$, l'ensemble des prévisions à x_0 engendrées par les vecteurs de paramètres $(\alpha, \beta) \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ est donné par*

$$\begin{aligned} \text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) &= \left[\hat{y}_0 \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \right) \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}} \right] \\ &= \left[\hat{y}_0 \pm \sqrt{\delta\% \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 - \hat{\beta}^2 \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right] \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}} \right], \end{aligned}$$

où $\hat{y}_i = \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_i$ est la valeur attendue de Y lorsque $X = x_i$ et $\hat{\beta} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) / \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$ est l'estimateur des moindres carrés de β .

DÉMONSTRATION. L'intervalle d'intérêt $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$ s'exprime formellement comme suit :

$$\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) = \left[\min \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right); \max \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) \right].$$

où

$$\begin{aligned}\hat{Y}(x_0)_M^\delta &= \left\{ Y(x_0|\alpha, \beta)_M \mid (\alpha, \beta) \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta \right\} \\ &= \left\{ \alpha + \beta x_0 \mid (\alpha, \beta) \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta \right\}.\end{aligned}$$

Détaillons l'obtention de la borne supérieure de cet intervalle, sa borne inférieure s'obtenant de façon tout à fait analogue.

$$\begin{aligned}\max \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) &= \max \left\{ \alpha + \beta x_0 \mid (\alpha, \beta) \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta \right\} \\ &= \max \left\{ \alpha + \beta x_0 \mid \beta = \hat{\beta} + \Delta_\beta, |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta, \alpha \in [\hat{\alpha}_{\hat{\beta} + \Delta_\beta} \pm M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta] \right\} \\ &= \max \left\{ \max \left\{ \alpha + \beta x_0 \mid \beta = \hat{\beta} + \Delta_\beta, \alpha \in [\hat{\alpha}_{\hat{\beta} + \Delta_\beta} \pm M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta] \right\} \mid |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \right\} \\ &= \max \left\{ \max \left\{ \alpha + (\hat{\beta} + \Delta_\beta)x_0 \mid \alpha \in [\hat{\alpha}_{\hat{\beta} + \Delta_\beta} \pm M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta] \right\} \mid |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \right\} \\ &= \max \left\{ (\hat{\alpha}_{\hat{\beta} + \Delta_\beta} + M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta) + (\hat{\beta} + \Delta_\beta)x_0 \mid |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \right\} \\ &= \max \left\{ \bar{y} - (\hat{\beta} + \Delta_\beta)\bar{x} + (\hat{\beta} + \Delta_\beta)x_0 + M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta \mid |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \right\} \\ &= \max \left\{ \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_0 - \Delta_\beta\bar{x} + \Delta_\beta x_0 + M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta \mid |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \right\} \\ &= \max \left\{ \hat{y}_0 + \Delta_\beta(x_0 - \bar{x}) + M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta \mid |\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta \right\},\end{aligned}$$

où \hat{y}_0 est la prévision de Y lorsque $X = x_0$, $\hat{y}_0 = Y(x_0|\hat{\alpha}, \hat{\beta})$. Pour x_0 donné, on cherche donc à maximiser une fonction de Δ_β sous la contrainte $|\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta$. Notons cette fonction $f(\Delta_\beta)$:

$$\begin{aligned}f(\Delta_\beta) &:= \hat{y}_0 + \Delta_\beta(x_0 - \bar{x}) + M_{\alpha, \Delta_\beta}^\delta \\ &= \hat{y}_0 + \Delta_\beta(x_0 - \bar{x}) + \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2} \\ &:= \hat{y}_0 + \Delta_\beta(x_0 - \bar{x}) + c \sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2}\end{aligned}$$

en posant $c := \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$. Notons que la contrainte $|\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta$ est nécessaire pour que $f(\Delta_\beta)$ soit bien définie. En effet, l'argument de la racine de la fonction est positif si et

seulement si la contrainte est respectée. Nous maximiserons cette fonction de Δ_β sur son domaine, soit l'ensemble des Δ_β tel que $|\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta$. Nous supposons dans un premier temps que le Δ_β^* qui maximise la fonction f est bel et bien élément du domaine de f et nous le vérifierons par la suite. Calculons alors la dérivée première de f :

$$\begin{aligned}\frac{\partial f(\Delta_\beta)}{\partial \Delta_\beta} &= \frac{\partial}{\partial \Delta_\beta} \left(\hat{y}_0 + \Delta_\beta(x_0 - \bar{x}) + c\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2} \right) \\ &= (x_0 - \bar{x}) + \frac{c}{2} \frac{(-2\Delta_\beta)}{\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2}}.\end{aligned}$$

On trouve alors que

$$\begin{aligned}\left. \frac{\partial f(\Delta_\beta)}{\partial \Delta_\beta} \right|_{\Delta_\beta^*} = 0 &\iff (x_0 - \bar{x}) = \frac{c\Delta_\beta^*}{\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - (\Delta_\beta^*)^2}} \\ &\iff (x_0 - \bar{x})\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - (\Delta_\beta^*)^2} = c\Delta_\beta^*.\end{aligned}\tag{A.4.1}$$

Comme $c = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$ et $\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - (\Delta_\beta^*)^2}$ sont positifs par hypothèse, l'égalité précédente est respectée si et seulement si

$$\text{signe}(\Delta_\beta^*) = \text{signe}(x_0 - \bar{x}).$$

On peut maintenant élever (A.4.1) au carré des deux côtés afin d'identifier $|\Delta_\beta^*|$:

$$\begin{aligned}(x_0 - \bar{x})^2 [(M_\beta^\delta)^2 - (\Delta_\beta^*)^2] &= c^2(\Delta_\beta^*)^2 \\ \iff (x_0 - \bar{x})^2 (M_\beta^\delta)^2 &= (\Delta_\beta^*)^2 [c^2 + (x_0 - \bar{x})^2] \\ \iff (\Delta_\beta^*)^2 &= \frac{[M_\beta^\delta(x_0 - \bar{x})]^2}{c^2 + (x_0 - \bar{x})^2} \\ \iff |\Delta_\beta^*| &= \frac{|M_\beta^\delta(x_0 - \bar{x})|}{\sqrt{c^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \\ \iff |\Delta_\beta^*| &= \frac{M_\beta^\delta |x_0 - \bar{x}|}{\sqrt{c^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \quad \text{car } M_\beta^\delta > 0.\end{aligned}$$

On trouve donc comme solution

$$\Delta_\beta^* = \text{signe}(\Delta_\beta^*) |\Delta_\beta^*| = \text{signe}(x_0 - \bar{x}) \frac{M_\beta^\delta |x_0 - \bar{x}|}{\sqrt{c^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} = \frac{M_\beta^\delta (x_0 - \bar{x})}{\sqrt{c^2 + (x_0 - \bar{x})^2}}.\tag{A.4.2}$$

Nous avons jusqu'ici supposé que $|\Delta_\beta^*| \leq M_\beta^\delta$. Vérifions que cette inégalité est bel et bien respectée :

$$|\Delta_\beta^*| = \left| \frac{M_\beta^\delta(x_0 - \bar{x})}{\sqrt{c^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \right| = \frac{M_\beta^\delta |x_0 - \bar{x}|}{\sqrt{c^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \leq \frac{M_\beta^\delta |x_0 - \bar{x}|}{\sqrt{(x_0 - \bar{x})^2}} = \frac{M_\beta^\delta |x_0 - \bar{x}|}{|x_0 - \bar{x}|} = M_\beta^\delta.$$

Avant de noter la solution pour Δ_β^* en (A.4.2) sous la notation initiale, vérifions qu'il s'agit bien d'un maximum en vérifiant le signe de la dérivée seconde de f évaluée en Δ_β^* :

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 f(\Delta_\beta)}{\partial \Delta_\beta^2} &= \frac{\partial}{\partial \Delta_\beta} \left((x_0 - \bar{x}) - \frac{c\Delta_\beta}{\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2}} \right) \\ &= -c \left[\frac{\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2} - \Delta_\beta(1/2)(-2\Delta_\beta)/\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2}}{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2} \right] \\ &= -c \left[\frac{\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2} + \Delta_\beta/\sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2}}{(M_\beta^\delta)^2 - \Delta_\beta^2} \right]. \end{aligned}$$

Par la positivité de c , cette dérivée seconde est négative sur tout son domaine ($|\Delta_\beta| \leq M_\beta^\delta$), en particulier lorsqu'évaluée en Δ_β^* . La solution Δ_β^* correspond donc bel et bien à un maximum. Sous la notation initiale, Δ_β^* devient :

$$\Delta_\beta^* = \frac{M_\beta^\delta(x_0 - \bar{x})}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}}. \quad (\text{A.4.3})$$

Si on applique un raisonnement analogue, mais cette fois pour trouver Δ'_β qui minimise $\hat{Y}(x_0)_M^\delta$, on trouve tout simplement que $\Delta'_\beta = -\Delta_\beta^*$. Par conséquent,

$$\begin{aligned} \min \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) &= \hat{y}_0 - \Delta_\beta^*(x_0 - \bar{x}) - M_{\alpha, \Delta_\beta^*}^\delta \\ \max \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) &= \hat{y}_0 + \Delta_\beta^*(x_0 - \bar{x}) + M_{\alpha, \Delta_\beta^*}^\delta. \end{aligned}$$

On trouve donc

$$\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) = \hat{y}_0 \pm \left[\Delta_\beta^*(x_0 - \bar{x}) + M_{\alpha, \Delta_\beta^*}^\delta \right], \quad (\text{A.4.4})$$

avec $\hat{y}_0 = \hat{\alpha} + \hat{\beta}x_0$, Δ_β^* tel qu'en (A.4.3) et $M_{\alpha, \beta}$ tel que défini dans le théorème 3.

Nous avons maintenant en (A.4.4) une expression analytique pour l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$. Il ne reste plus qu'à démontrer que cette expression peut s'écrire de

façon équivalente tel qu'exprimé dans le théorème. Si on développe $M_{\alpha, \Delta_\beta^*}^\delta$, tel que défini dans le théorème 3, on trouve :

$$\begin{aligned}
M_{\alpha, \Delta_\beta^*}^\delta &:= \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - (\Delta_\beta^*)^2} \\
&= \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{(M_\beta^\delta)^2 - \frac{(M_\beta^\delta)^2 (x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \quad \text{substitution de (A.4.3)} \\
&= M_\beta^\delta \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{1 - \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \quad \text{car } M_\beta^\delta > 0 \\
&= M_\beta^\delta \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \\
&= \frac{M_\beta^\delta \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}}. \tag{A.4.5}
\end{aligned}$$

En substituant maintenant l'équation (A.4.5) du développement précédent et la solution pour Δ_β^* en (A.4.3) dans l'expression initiale de $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$ en (A.4.4), on obtient que :

$$\begin{aligned}
\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) &= \hat{y}_0 \pm \left[M_{\alpha, \Delta_\beta^*}^\delta + \Delta_\beta^* (x_0 - \bar{x}) \right] \\
&= \hat{y}_0 \pm \left[\frac{M_\beta^\delta \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} + \frac{M_\beta^\delta (x_0 - \bar{x})^2}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \right] \\
&= \hat{y}_0 \pm M_\beta^\delta \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2}} \\
&= \hat{y}_0 \pm M_\beta^\delta \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2} \\
&:= \hat{y}_0 \pm A.
\end{aligned}$$

Substituons maintenant l'expression de M_β^δ du théorème 3 dans la marge d'erreur A de l'intervalle $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right)$:

$$\begin{aligned}
A^2 &= (M_\beta^\delta)^2 \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2 \right] \\
&= \delta\% \left[\frac{S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \right] \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 + (x_0 - \bar{x})^2 \right] \\
&= \delta\% \left[\frac{S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \right] \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right] \left[1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \right] \\
&= \delta\% \frac{S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})}{n} \left[1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \right].
\end{aligned}$$

Comme $\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) = \hat{y}_0 \pm A$, en substituant les deux expressions de $S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta})$ du théorème 3 dans l'expression précédente de A^2 , on trouve finalement :

$$\begin{aligned}
\text{Int} \left(\hat{Y}(x_0)_M^\delta \right) &= \left[\hat{y}_0 \pm \sqrt{\delta\% \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \right) \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}} \right] \\
&= \left[\hat{y}_0 \pm \sqrt{\delta\% \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 - \hat{\beta}^2 \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right] \sqrt{1 + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}}} \right].
\end{aligned}$$

■

A.5. Démonstration du théorème 5

Théorème 5. *Pour un modèle M de forme $Y = \alpha + \beta X^m$, l'ensemble des valeurs de m pouvant engendrer des vecteurs de paramètres $(\alpha, \beta, m) \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta$ peut s'exprimer comme :*

$$\hat{\mathcal{M}}_M^\delta = \left\{ m \in \mathbb{R} \mid S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) \leq (1 + \delta\%) S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}) \right\},$$

où $\hat{\alpha}$, $\hat{\beta}$ et \hat{m} sont les estimateurs des moindres carrés de α , β et m , $\hat{\alpha}(m)$ et $\hat{\beta}(m)$ sont les estimateurs des moindres carrés de α et β lorsque la puissance est fixée à m et $S_M(\alpha, \beta, m)$ est la somme des carrés des résidus associée au vecteur de paramètres (α, β, m) .

DÉMONSTRATION. Tel que défini en (2.4.4), nous avons que

$$\hat{\mathcal{M}}_M^\delta = \left\{ m \in \mathbb{R} \mid \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) \neq \emptyset \right\}.$$

Or, par la définition de $\hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m)$ en (2.4.1),

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) \neq \emptyset & \\ \iff \exists(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \quad \text{t.q.} \quad (\alpha, \beta, m) \in \hat{\mathcal{P}}_M^\delta & \\ \iff \exists(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \quad \text{t.q.} \quad S_M(\alpha, \beta, m) \leq (1 + \delta\%)S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}). & \end{aligned}$$

Comme $\hat{\alpha}(m)$ et $\hat{\beta}(m)$ sont les estimateurs des moindres carrés de α et β lorsque la puissance est fixée à m , nous avons par définition que

$$\forall(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2, \quad S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) \leq S_M(\alpha, \beta, m).$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned} \exists(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2 \quad \text{t.q.} \quad S_M(\alpha, \beta, m) \leq (1 + \delta\%)S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}) & \\ \iff S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) \leq (1 + \delta\%)S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}), & \end{aligned}$$

d'où on trouve

$$\hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) \neq \emptyset \iff S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) \leq (1 + \delta\%)S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}).$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned} \hat{\mathcal{M}}_M^\delta &= \left\{ m \in \mathbb{R} \mid \hat{\mathcal{P}}_M^\delta(m) \neq \emptyset \right\} \\ &= \left\{ m \in \mathbb{R} \mid S_M(\hat{\alpha}(m), \hat{\beta}(m), m) \leq (1 + \delta\%)S_M(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{m}) \right\}. \end{aligned}$$

■

