

**Céline BOUGEL**

Biostatisticienne - Doctorante en Épidémiologie

**UMR 1027 INSERM - Université Toulouse III**

Épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps

**Equipe Vieillessement**

**Axe MAINTAIN** - MAintain Functions and INTrinsec capacities with Aging : Preventive and Personalized INterventional Research

**Soutenance de thèse : 26 novembre 2020**

---

**TITRE : Amélioration des outils statistiques des essais de prévention du déclin des fonctions cognitives.**

## **RÉSUMÉ**

**Contexte** : Les essais cliniques demeurent le gold standard pour évaluer l'efficacité d'un traitement, y compris dans le domaine de la prévention. Un essai non concluant se traduit souvent par l'absence d'effet du traitement, alors qu'une méthodologie non optimale peut être en cause. Dans ce travail, nous abordons les essais de prévention, dont l'objectif est de retarder le déclin des fonctions cognitives car les résultats des grands essais dans ce domaine sont peu convaincants. Nous avons fait l'hypothèse que les spécificités de ces essais (données répétées, éventuel effet d'apprentissage, longue phase de latence avant de pouvoir détecter un effet, incertitude de mesure, population hétérogène...) pourraient être mieux appréhendées au moment de l'analyse.

**Méthodes** : Pour chaque difficulté méthodologique, des méthodes d'analyse spécifiques ont été proposées pour optimiser la détection d'un effet potentiel. Le caractère longitudinal des données est un aspect fondamental que nous prenons en compte dans les analyses, soit en utilisant la trajectoire, soit en utilisant des paramètres représentatifs de son évolution (taux d'accroissement, transition entre états). L'hétérogénéité de la population est explorée par des méthodes de clustering fonctionnel basées sur la forme de la trajectoire ou des méthodes nécessitant un paramètre de synthèse (classification ascendante hiérarchique, sémiologie graphique). L'incertitude de la mesure a été abordée par l'analyse de sujets répondeurs au traitement ou par des modèles de Markov cachés. Une méthode d'apprentissage statistique par renforcement a été utilisée pour traiter l'effet retardé du traitement préventif.

**Résultats** : Différentes méthodes d'analyses ont été appliquées aux données réelles de l'essai Multidomain Alzheimer Preventive Trial. Les analyses ont indiqué que la population n'évoluait pas comme attendu cliniquement mais avait un niveau cognitif global stable sur les 3 ans de suivi. La composition des profils d'évolution différait selon la méthode utilisée. Les k-means pour données longitudinales avec reconnaissance de la forme de la trajectoire et l'analyse des répondeurs ont mis en évidence un groupe déclinant au cours du suivi. La classification ascendante hiérarchique et la sémiologie graphique ont toutes deux confirmé que la majorité des sujets de l'étude étaient stables cognitivement.

**Conclusion** : Dans le cadre d'un essai de prévention, les données peuvent être ré-analysées par des méthodes non mobilisées habituellement. Des étapes préalables de prétraitement des données s'avèrent nécessaires pour certaines analyses. Nous avons mobilisé des méthodes qui nous paraissaient appropriées pour mieux prendre en compte certaines limites méthodologiques, le but n'étant pas d'atteindre l'exhaustivité ni de revenir sur la conclusion de l'essai. Au total, nous n'avons pas identifié une méthode à utiliser préférentiellement dans un essai de prévention car chacune des méthodes a pu répondre à une limite mais pas à l'ensemble des limites méthodologiques. D'autres travaux sont nécessaires pour répondre à l'ensemble des particularités méthodologiques.

**Mots clés** : essai de prévention, cognition, donnée longitudinale, paramètre de synthèse, analyses statistiques.

## **JURY**

Sandrine Andrieu : Directeur de thèse

Nicolas Savy : Co-directeur

Jean-François Dupuy et Pierre-Marie Preux : Rapporteurs

Vanina Bongard et Hélène Jacqmin-Gadda : Examineurs

Philippe Saint Pierre et Sébastien Déjean : Invités