

MODÈLE CONJOINT MULTI-ÉTATS POUR DONNÉES CENSURÉES PAR INTERVALLE : APPLICATION À L'ÉTUDE DE L'HISTOIRE NATURELLE DE LA DÉMENCE

Anaïs Rouanet ¹ & Hélène Jacqmin-Gadda ²

¹ *anaïs.rouanet@isped.u-bordeaux2.fr*

² *helene.jacqmin-gadda@isped.u-bordeaux2.fr*

Résumé. La maladie d'Alzheimer est une maladie chronique caractérisée par un processus continu de dégradation des fonctions intellectuelles et une perte progressive de l'autonomie. L'objectif de ce travail est de proposer un modèle décrivant l'histoire naturelle de cette maladie, notamment le déclin cognitif pré-diagnostique, en tenant compte du risque compétitif de décès. Le risque de démence et le déclin cognitif mesuré par des tests psychométriques répétés sont modélisés par un modèle conjoint à classes latentes. Cependant, le risque de décès doit être pris en compte car ce dernier est fréquent dans la population âgée et la plupart des facteurs de risque de démence sont également associés au risque de décès. De plus, les données de cohortes utilisées pour ces analyses sont censurées par intervalle car la démence ne peut être diagnostiquée qu'aux temps de visite. La date exacte de survenue de la démence est donc inconnue et lorsqu'un individu développe la maladie et décède entre deux visites, la démence n'est pas diagnostiquée. Pour traiter à la fois le risque compétitif et la censure par intervalle, il est nécessaire d'utiliser un modèle multi-états de type Illness-Death et d'adapter le calcul de la vraisemblance. Dans ce travail, nous proposons un modèle conjoint multi-états Illness-Death pour événements compétitifs censurés par intervalle et mesures répétées d'un marqueur. Ce modèle est appliqué aux données de la cohorte Paquid, incluant 3777 sujets de 65 ans et plus, suivis tous les 2 ou 3 ans pendant 20 ans.

Mots-clés. Alzheimer, modèle conjoint, modèle mixte, modèle multi-états.

Abstract. Alzheimer disease is a chronic disease characterized by a continuous degradation process of the intellectual functioning and a progressive loss of autonomy. The objective of this work is to develop a model to describe the natural history of Alzheimer's disease, particularly the cognitive decline before diagnosis, considering the competing risk of death. The risk of dementia and the cognitive decline measured with repeated psychometric tests are modeled by a joint latent class model. Nevertheless, we have to take into account the risk of death because we are interested in old populations and most of

the risk factors of dementia are associated to death as well. Moreover, the cohort data used in these analyses are interval-censored because dementia can be diagnosed at times of visit only. Thus, the exact date of onset of dementia is unknown and a subject who becomes demented and dies between two visits is not diagnosed as demented. In order to consider both the competing risk of death and interval censoring, it is necessary to use a multistate model Illness-death-like and to calculate the likelihood accordingly. In this work, we propose an Illness-Death joint model for competing interval-censored events and repeated measures of a marker. This model is then applied to the Paquid cohort, which includes 3777 patients, older than 65, followed every 2 or 3 years during 20 years.

Keywords. Alzheimer’s disease, joint model, mixed model, multi-state model.

Contexte

La maladie d’Alzheimer est une affection neuro-dégénérative caractérisée par l’altération de la mémoire et d’une autre fonction cognitive, telle que le langage ou l’attention, avec des répercussions sur la vie quotidienne. Jusqu’à présent, les traitements n’ont démontré qu’une efficacité modeste dans l’amélioration de l’état cognitif et clinique des patients Alzheimer, comme le montre Birks (2006). Amieva (2008) avance l’hypothèse que ces traitements sont donnés trop tardivement dans le processus de dégradation cognitive qui commence entre 15 et 5 ans avant le diagnostic de démence. L’identification précoce des sujets à haut risque permettrait ainsi de prendre en charge les patients plus tôt. Par ailleurs, la prise en compte du risque compétitif de décès chez cette population âgée dans la caractérisation de l’évolution cognitive pré-diagnostique permettrait de mieux appréhender le processus de dégradation de la maladie. Dans ce travail, nous proposons un modèle conjoint multi-états Illness-Death pour événements compétitifs censurés par intervalle et mesures répétées d’un marqueur.

Modèle

Classes latentes

L’approche adoptée rend compte de l’hétérogénéité de la population en utilisant des classes latentes, représentant des sous-populations non-observées dont les profils d’évolution cognitive et les profils de risque de démence et de décès sont différents. La probabilité d’appartenance π_{ig} d’un individu i à la classe g est définie par un modèle logistique multinomial et dépend éventuellement de variables explicatives. La variable latente d’appartenance est c_i , qui prend la valeur du numéro de la classe.

Modèle conjoint

Le modèle conjoint proposé combine un modèle mixte et un modèle muti-états. Le premier modélise les scores des tests cognitifs Y_{ij} de l'individu i au temps t_{ij} conditionnellement à la classe d'appartenance g :

$$Y_{ij} = X_{ij}\beta_g + Z_{ij}u_i + \epsilon_{ij} \quad (1)$$

avec β_g le vecteur des paramètres dépendant de la classe g , X_{ij} le vecteur des variables explicatives, Z_{ij} un sous-vecteur de X_{ij} , u_i le vecteur d'effets aléatoires individuels, $u_i \sim \mathcal{N}(0, \gamma_g B)$, γ_g un paramètre de proportionnalité entre les classes pour la matrice de variance-covariance des effets aléatoires et l'erreur de mesure, $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma)$.

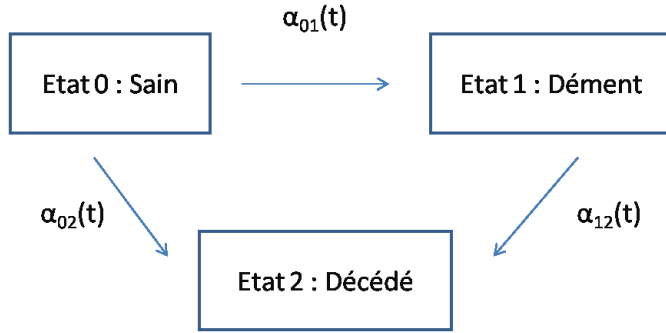


Figure 1: Schéma du modèle Illness-Death

Le modèle multi-états de type Illness-Death défini par la figure 1 permet de prendre en compte le risque compétitif de décès, représenté par un état absorbant. Les intensités de transition α_{kl_g} , de l'état k à l'état l pour un individu i de la classe g , sont décrites par des modèles à risques proportionnels :

$$\alpha_{kl_g}(t) = \alpha_{kl_g}^0(t) \exp(\beta_{s,i} X_{s,i}) \quad (2)$$

$\beta_{s,i}$ et $X_{s,i}$ sont respectivement les vecteurs des paramètres et des variables explicatives du modèle de survie. Dans notre modèle, nous faisons l'hypothèse de proportionnalité des risques entre les classes :

$$\alpha_{kl_g}(t) = \alpha_{kl}^0(t) \exp(\delta_g + \beta_{s,i} X_{s,i}) \quad (3)$$

avec δ_g le coefficient de proportionnalité.

Vraisemblance

On se place sous l'hypothèse d'indépendance entre les mesures des tests et les temps d'événements (décès et démence) conditionnellement aux classes. Pour un modèle à G classes latentes, la vraisemblance est alors calculée de la façon suivante :

$$L(\theta_G) = \sum_{i=1}^N L_i = \sum_{i=1}^N \log \left(\sum_{g=1}^G \pi_{ig} \underbrace{f_g(Y_i|c_i = g; \theta_G)}_{\text{vraisemblance modèle mixte}} \underbrace{l(D_i|c_i = g; \theta_G)}_{\text{vraisemblance modèle multi-états}} \right) \quad (4)$$

avec N le nombre d'individus et θ_G le vecteur des paramètres du modèle à estimer. D_i est le vecteur des variables observées relatives aux événements : indicatrices de démence et de décès, date de sortie d'étude et bornes de l'intervalle de censure de la démence.

La vraisemblance du modèle multi-états dépend des trajectoires des individus de la cohorte. Or, ces dernières ne sont pas toutes connues à cause de la censure par intervalle du temps de démence, comme le démontre Joly (2002). L'exemple ci-dessous détaille la contribution à la vraisemblance d'un individu i entré dans l'étude à V_0 , observé sain à la visite V_m puis mort à T . Il peut avoir suivi deux trajectoires :

- soit il est resté dans l'état sain jusqu'à T , temps auquel il a ensuite fait la transition (02) vers l'état décédé (trajectoire 1),
- soit il est resté dans l'état sain jusqu'à $u \in [V_m, T]$, a fait la transition (01) vers la démence en u , est resté dans l'état dément de u à T , puis a fait la transition (12) vers le décès en T (trajectoire 2).

$$l(D_i|c_i = g; \theta_G) = \frac{\overbrace{e^{-A_{01}(T)-A_{02}(T)} \alpha_{02}(T)}^{\text{trajectoire 1}} + \overbrace{\int_{V_m}^T e^{-A_{01}(u)-A_{02}(u)} \alpha_{01}(u) e^{-(A_{12}(T)-A_{12}(u))} \alpha_{12}(T) du}^{\text{trajectoire 2}}}{\underbrace{e^{-A_{01}(V_0)-A_{02}(V_0)}}_{\text{troncature à gauche}}} \quad (5)$$

A noter qu'il est nécessaire de tenir compte de la troncature car les sujets entrent dans l'étude sous condition d'être vivant et non dément lors de la première visite. Le choix du nombre de classes G se fait par minimisation du critère BIC. La vraisemblance totale prend en compte la censure par intervalle en considérant toutes les trajectoires possibles et est maximisée par l'algorithme de Marquardt pour estimer les paramètres du modèle. La procédure d'estimation a été validée par simulations.

Application

Le modèle a été estimé sur les données de la cohorte prospective française PAQUID, initiée en 1988 pour étudier le vieillissement normal et pathologique et décrite par Letenneur (1994). Elle regroupe 3777 sujets de Dordogne et de Gironde, âgés de 65 ans et plus, qui ont rempli une batterie de tests psychométriques lors de six visites, espacées de deux ou trois ans. Le test étudié est le test d'ISAAC proposé par Isaacs et Kennie (1973), réalisé en 15 secondes et noté de 0 à 40 points, qui évalue la fluence verbale. Les sujets doivent fournir un maximum de mots relevant de quatre catégories sémantiques différentes. Les estimations mettent en évidence plusieurs sous-populations caractérisées par un déclin cognitif plus ou moins marqué avec l'âge associé à des risques très différents de démence. Une classe se distingue notamment par un fort risque de démence et correspond également à la classe aux risques de décès, des déments et des non-déments, les plus importants. Enfin, on observe des effets spécifiques des variables explicatives, sur les risques de démence et de décès ainsi que sur l'évolution cognitive.

Bibliographie

- [1] Birks, J. (2006), *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease*, Cochrane database of systematic reviews (online)
- [2] Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, JM., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H. et Dartigues JF. (2008), *Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms*, *Annals of Neurology*, 64(5):492–8.
- [3] Joly, P., Commenges, D., Helmer, C., Letenneur et L. (2002), *A penalized likelihood approach for an illness-death model with interval-censored data : application to age-specific incidence of dementia*, *Biostatistics*, 3 :433–443
- [4] Letenneur, L., Commenges, D., Dartigues, JF. et Barberger-Gateau, P. (1994), *Incidence of Dementia and Alzheimer's Disease in Elderly Community Residents of South-Western France*, *Int J Epidemiol*, 23 (6): 1256–1261.
- [5] Isaacs, B. et Kennie, A. T. (1973), *The Set test as an aid to the detection of dementia in old people*, *The British Journal of Psychiatry*, 123: 467–70.