

# MODÈLE CONJOINT POUR ESTIMER LA PROBABILITÉ INDIVIDUELLE DE PROGRESSION VERS LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS L'ÉTUDE LONGITUDINALE ADNI

Abderazzak Mouiha<sup>1</sup> & Simon Duchesne<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, QC, Canada.  
abderazzak.mouiha@crulrg.ulaval.ca*

<sup>1,2</sup>*Département de radiologie, Université Laval, QC, Canada.  
simon.duchesne@crulrg.ulaval.ca*

## Résumé.

Les modèles conjoints pour données longitudinales et de survie sont souvent utilisés dans le cas de mesures répétées et possiblement associées à des temps de survie.

Nous avons extrait de l'étude Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (<http://adni.loni.usc.edu/>) des données longitudinales d'un biomarqueur (volumes hippocampiques par IRM) ainsi que des résultats à un test cognitif global (Mini-Mental-State-Examination). Notre objectif principal est d'estimer la probabilité individuelle de progression d'un sujet avec trouble cognitif léger vers la maladie d'Alzheimer en étudiant l'association existante entre la trajectoire du biomarqueur et le temps de conversion grâce à la modélisation conjointe.

**Mots-clés.** Maladie d'Alzheimer, Biomarqueurs, Conversion de TCL vers MA, Modèle mixte, Modèle de survie, Modèle conjoint.

## Abstract.

Joint longitudinal-survival models are useful when repeated measures and event times are available and possibly associated.

From the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study (<http://adni.loni.usc.edu/>), we collected longitudinal biomarker data (hippocampal volumes via MRI) and global cognitive test scores (Mini-Mental-State-Examination). Our aim was to estimate the individual probability of conversion during and at last follow-up by studying the association between a specific biomarker trajectory and conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease using joint longitudinal-survival model.

**Keywords.** Alzheimer's disease, Biomarkers, Conversion from MCI to AD, Mixed model, Survival model, Joint model.

## 1 Introduction

Les données longitudinales et les données de survie surviennent fréquemment ensemble dans la pratique. On souhaite par exemple prédire le risque de conversion des sujets ayant un

déclin cognitif objectivable (trouble cognitif léger (TCL)) due à une maladie d'Alzheimer (MA) pendant une durée de suivi de 3 ans. La collecte des données sur les biomarqueurs biologiques ou d'imagerie, pendant la période d'étude, permet de faire une prédiction dynamique du risque de conversion individuel.

Des études antérieures (Mouiha & Duchesne (2012), Ibrahim et al. (2010), Caroli et al. (2010)) ont permis de constater que le temps de conversion des TCL vers la MA est associé, en moyenne, à la diminution de la moyenne des volumes hippocampiques (HC) droit et gauche. Ces modèles par contre ne permettent pas (1) de calculer la probabilité de risque individuel et globale pour tous les sujets ; et (2) d'estimer le moment auquel cette probabilité se réalisera. D'autres études (eg. Mouiha & Duchesne (2013a et 2013b)) ont traité ce genre de données via des modèles longitudinaux (exemple, modèles mixtes linéaires et non linéaires) et des modèles de survie (exemple, modèle de Cox) séparément, ce qui exclut l'association présente entre ces modèles. Dans ce travail, nous avons cherché à exploiter l'association qui existe entre l'évolution de certains biomarqueurs et le temps de progression des TCL vers la MA afin de construire un modèle conjoint nous permettant de prédire une probabilité individuelle de conversion et de mettre à jour cette probabilité en fonction de la disponibilité des données durant la période de l'étude.

## 2 MÉTHODES ET MATÉRIELS

### 2.1 MODÈLE

Dans cette section, nous présentons le modèle conjoint de données longitudinales et de survie selon Rizopoulos (2012) comme suit :

Soient  $T_i$  le temps de conversion de TCL vers la MA observé chez le sujet  $i$ ,  $\delta_i$  un indicateur de l'évènement qui égale à 1 si le sujet  $i$  a été converti et 0 si non et  $y_i$  le vecteur de mesures longitudinales observées du biomarqueur pour le sujet  $i$ . Le modèle conjoint sera formulé en trois étapes :

- **Étape 1** : Soit  $m_i(t)$  la valeur réelle non observée du biomarqueur pour le sujet  $i$  au temps  $t$ . On définit le modèle du risque relatif standard par :

$$h_i(t) = h_0(t) \exp \{ \gamma' w_i + \alpha m_i(t) \},$$

où  $\alpha$  quantifie l'effet du biomarqueur sur le risque de conversion de TCL vers la MA et  $w_i$  covariable au début d'étude pour le sujet  $i$ .

- **Étape 2** : Pour chaque sujet  $i$  à l'instant  $t$ , on construit le modèle mixte suivant :

$$\begin{aligned} y_i(t) &= m_i(t) + \varepsilon_i(t) \\ &= x_i'(t)\beta + z_i'b_i + \varepsilon_i(t), \quad \varepsilon_i(t) \sim N(0, \sigma^2), \end{aligned}$$

où  $x'_i(t)$  et  $\beta$  pour la partie à effets fixes,  $z'_i$  et  $b_i$  pour la partie aléatoire du modèle et avec  $b_i \sim N(0, D)$ .

- **Étape 3** : Puisque les deux processus sont associés, on peut définir un modèle pour leur distribution conjointe.

Les modèles conjoints pour une telle distribution ont la forme suivante (Tsiatis & Davidián (2004)) :

$$p(y_i, T_i, \delta_i) = \int p(y_i|b_i) \{h(T_i|b_i)^{\delta_i} S(T_i|b_i)\} p(b_i) db_i,$$

où  $b_i$  est le vecteur des effets aléatoires,  $p(\cdot)$  sa fonction de densité et  $S(\cdot)$  sa fonction de survie.

Notre objectif principal est de prédire la probabilité individuelle de conversion de TCL vers la MA d'un nouveau sujet  $j$  qui a un ensemble de mesures du même biomarqueur, utilisé dans la construction du modèle conjoint, durant la même période de suivi. Cette probabilité est de la forme (Rizopoulos (2012)) suivante :

$$\pi_j(u|t) = P_r(T_j^* \geq u | T_j^* \geq t, Y_j(t), D_n)$$

où  $u > t$ ,  $Y_j(t) = y_j(s), 0 \leq s < t$  et  $D_n$  est l'échantillon sur lequel le modèle conjoint est ajusté et  $T_j^*$  est le vrai temps de conversion de TCL vers MA pour le sujet  $j$ .

## 2.2 DONNÉES

À partir de l'étude ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), nous avons sélectionné 213 sujets avec un déclin cognitif léger (TCL) (133 stables (sTCL) et 80 ayant progressés à la MA (pTCL) durant la période de l'étude) qui ont eu au moins deux visites durant 36 mois de suivi. Les femmes représentent 41.35% pour les sTCL et 33.75% pour les pTCL. Pour chaque sujet, nous avons collecté les données sur l'âge (âge moyenne  $75.73 \pm 7.22$  pour les sTCL et  $75.85 \pm 7.67$  pour les pTCL), sur le volume hippocampique (sTCL :  $3233 \pm 500$  et pTCL :  $2929 \pm 532$ ) et sur les scores du test neuropsychologique MMSE (sTCL :  $27.04 \pm 1.81$  et pTCL :  $23.14 \pm 3.0$ ).

## 2.3 MÉTHODE

Un modèle linéaire mixte à effets aléatoires est appliqué sur les données ci-dessus en prenant le volume hippocampique comme variable dépendante, le sexe et le MMSE comme variables indépendantes. Le MMSE est considéré comme un substitut du temps (A. Caroli et al. (2010)) durant la période de l'étude. Un modèle de Cox est aussi appliqué sur les mêmes données en considérant le temps entre l'entrée à l'étude et la conversion de TCL vers la MA si l'événement

s'est produit.

Les résultats des deux modèles sont incorporés pour ajuster un modèle conjoint pour le volume hippocampique et le temps de conversion durant la durée de l'étude.

### 3 RÉSULTATS

La figure 1 montre les probabilités de survie de quatre patients sélectionnés parmi les sujets stables durant l'étude. La figure 2 montre que la survie d'un sujet quelconque est mise à jour selon la disponibilité des informations sur ce sujet.

### 4 CONCLUSION

Les données longitudinales sont analysées souvent séparément à l'aide d'un modèle à effets mixtes et un modèle de survie. Dans ce travail, nous avons incorporé, en se basant sur les travaux de D. Rizopoulos (2012), ces deux modèles pour tenir compte de l'association qui existe entre la durée conversion des TCL vers la MA et l'évolution de certains biomarqueurs. On constate qu'à partir de l'évolution du volume hippocampique en fonction du MMSE et le temps de progression, on peut estimer le risque de conversion vers la maladie d'Alzheimer pour un sujet donné. De plus, cette étude peut être appliquée aussi pour d'autres biomarqueurs et d'autres tests neuropsychologiques.

## Bibliographie

[1] Caroli A., and Frisoni G. B. (2010), The dynamics of Alzheimer's disease biomarkers in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort, *Neurobiology of aging*, vol. 31(8) :1263-1274.

[2] Ghisletta P., McArdle J. J., and Lindnberger U. (2006), Longitudinal Cognition-Survival Relations in Old and Very Old Age, *European Psychologist*, vol. 11(3) : 204-223.

[3] Ibrahima, J. G., Chu H., and Chen L. M. (2010), Basic Concept and Methods for Joint Models of Longitudinal and Survival Data, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28(16) : 2796-2801.

[4] Mouiha, A., and Duchesne, S. (2012), Toward a Dynamic Biomarker Model in Alzheimer's disease, *J Alzheimer's Dis*, 30(1) : 91-100 (2012).

[5] Mouiha, A., and Duchesne, S. (2013a), Mixed linear longitudinal biomarker model in ADNI. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease (AAICAD), July

2013, Boston, USA.

[6] Mouiha, A., and Duchesne, S. (2013b), Modèle mixte à fonction spline pénalisée pour prédire la maladie d'Alzheimer. 45<sup>ème</sup> journées de statistique de la SFDS, Mai 2013, Toulouse, France.

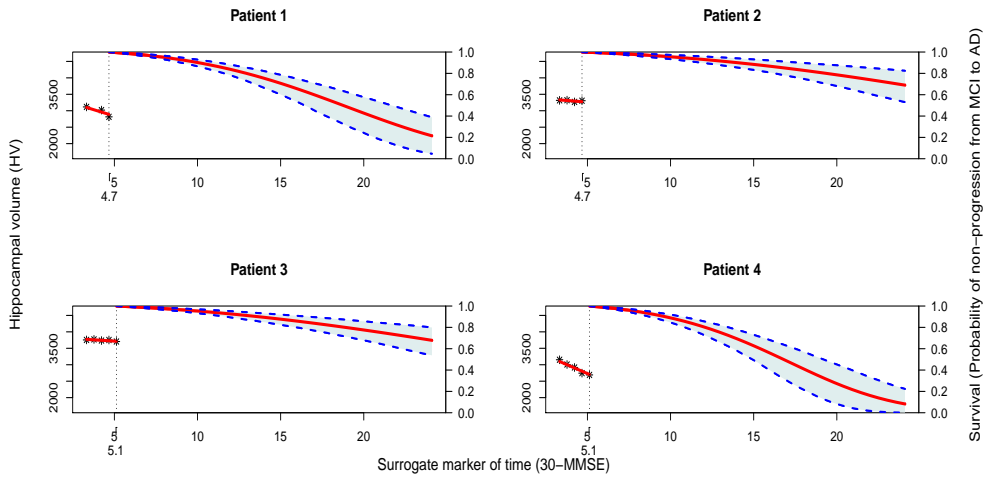
[7] Rizopoulos D. (2012), *Joint models for longitudinal and time-to-event data*, Boca Raton : Chapman and Hall/CRC.

[8] Rizopoulos D. (2010), An R Package for the Joint Modelling of Longitudinal and Time-to-Event Data, *Journal of Statistical Software*.

[9] Tsiatis A., and Davidian M. (2004), Joint models for longitudinal and time-to-event data : An overview, *Statistica Sinica*, vol. 14 : 809-934.

# ANNEXE

**FIGURE 1 – Probabilité individuelle de survie en fonction du MMSE et de l'évolution du biomarqueur. Exemple de 4 patients**



**FIGURE 2 – Mise à jour de la probabilité individuelle de survie en fonction de la disponibilité des informations sur un patient**

