

Quelques problèmes méthodologiques dans l'étude du vieillissement cognitif

Hélène Jacqmin-Gadda, Cécile Proust-Lima, Etienne Dantan

INSERM U897, Equipe de Biostatistique, Bordeaux

GDR Statistique et Santé



Plan de la présentation

Introduction

- Definitions

- La cohorte Paquid

Apprentissage

Données manquantes

- Problème général

- Sorties d'études et mortalité

Outils de mesure

- Multiplés et non-gaussiens

- Modèle multivarié à processus latent

Hétérogénéité

- Modèle à classes latentes

- Modèle à état latent

Conclusion



Etude du vieillissement cognitif

Cognition :

Ensemble des capacités intellectuelles.

Vieillessement cognitif :

Evolution des capacités cognitives avec l'âge chez les personnes âgées.



La cohorte Paquid

Etude longitudinale du vieillissement cognitif normal et pathologique

- 3777 sujets de 65 ans et plus
- Vivant à domicile en Gironde ou Dordogne à T0
- Suivis depuis 20 ans (0,1,3,5,8,10,13,15,17,20)
- A chaque visite :
 - Mesures de la cognition (tests psychométriques)
 - Diagnostic de démence (Alzheimer)



Protocole d'étude

- Etude transversale :
Estime une combinaison de *l'effet age et cohorte*
- Etude longitudinale :
Estime une combinaison de *l'effet age et apprentissage*

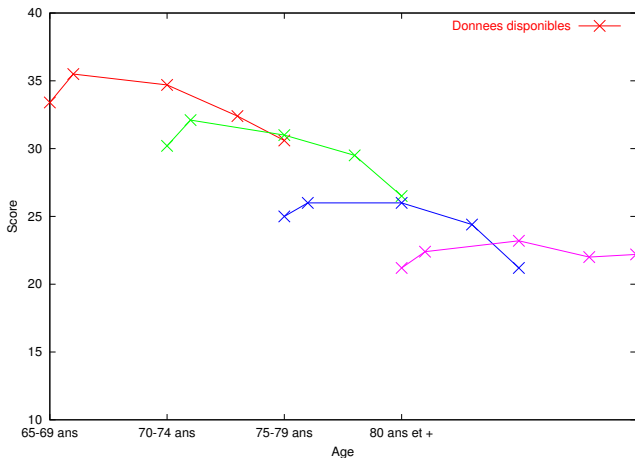
$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{age}_i(0) + \beta_2 t_{ij} + \epsilon_{ij}$$

β_1 :age et cohorte (comparaison inter-sujet)

β_2 :age et apprentissage (comparaison intra-sujet)



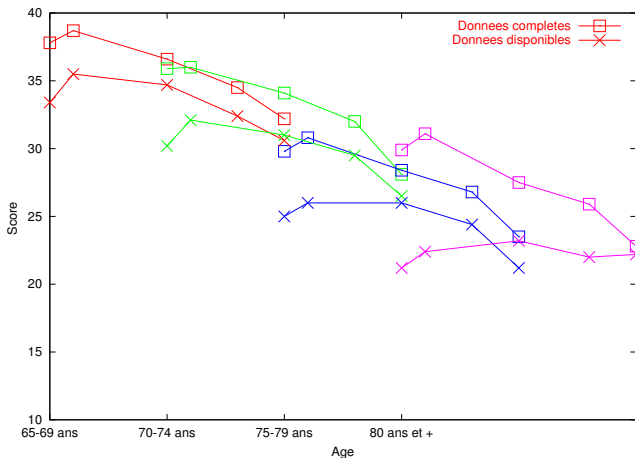
Effet apprentissage



Evolution de la moyenne empirique du score au test des codes de Wechsler sur 10 ans (Cohorte Paquid, données disponibles)



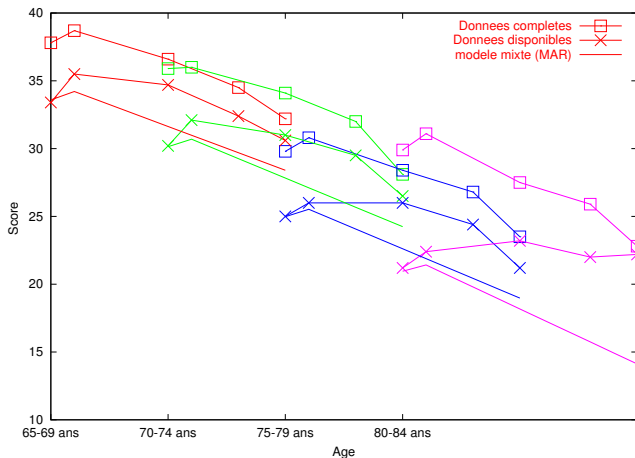
Influence des données manquantes



Evolution de la moyenne empirique du score au test des codes de Wechsler sur 10 ans (données disponibles et complètes)



Analyse sous l'hypothèse MAR



Moyennes du score sur données disponibles et complètes et estimations issues d'un modèle mixte sous l'hypothèse MAR



Sorties d'études et mortalité

Dans les cohortes de personnes âgées, deux sources de données manquantes :

- Sorties d'études (refus)
- Décès

⇒ *Le maximum de vraisemblance sous l'hypothèse MAR estime l'évolution pour une cohorte sans sorties d'études et sans décès*



Sorties d'études et mortalité

Les 2 types de données manquantes doivent être traités séparément :

- Modèles marginaux pondérés

Pondération par l'inverse de la probabilité d'observation parmi les vivants (Dufouil et al, 2004)

- Modélisation conjointe du décès

Estimation de l'évolution moyenne sachant le sujet vivant.



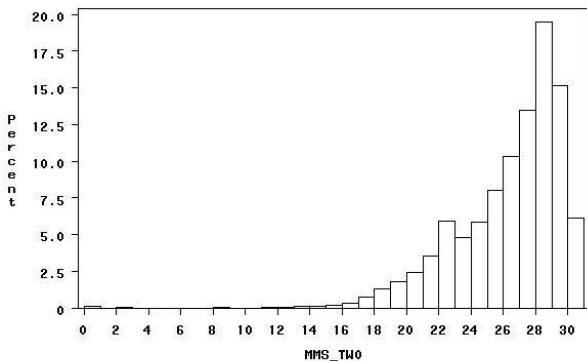
Multiplicité des mesures de la cognition

La cognition n'est pas directement observée mais mesurée par :

- De multiples tests psychométriques
- Fortement corrélés entre eux
- Explorant différentes fonctions cognitives
- Présentant des propriétés métrologiques différentes (effet plafond et plancher)
→ Variables quantitatives non gaussiennes ou ordinales



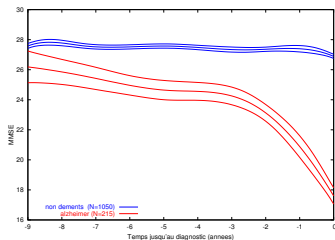
Score non gaussien



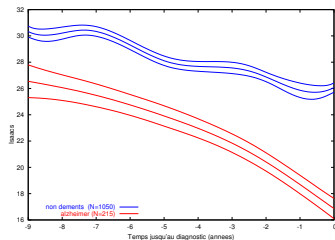
Distribution observée du MMSE dans Paquid



Multiplicité des tests



MMSE



Isaacs

Evolution estimée du score au test pour les non-déments et pour les Alzheimer dans les 10 ans précédant le diagnostic (Paquid, modèle semi-paramétrique)

Différence : fonctions cognitives ou propriétés métrologiques ?



Modèle multivarié à processus latent

Cognition = processus latent défini en temps continu

Tests psychométriques = mesures bruitées de la cognition
(d'une transformation non-linéaire du processus latent)

Observations en temps discret

→ *décrire l'évolution de la cognition latente
mesurée par différents tests*

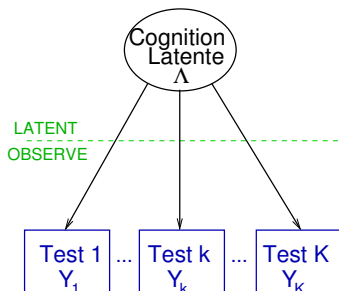
Modèle nonlinéaire à processus latent

Evolution de la cognition latente :
modèle linéaire mixte

$$\Lambda_i(t) = Z_i(t)^T u_i + X_{1i}(t)^T \beta + w_i(t)$$

avec $u_i \sim \mathcal{N}(\mu, B)$

et $w_i(t)$ processus brownien



Sujet i , occasion j , marqueur k

Tests \leftrightarrow cognition latente :

équations nonlinéaires d'observation

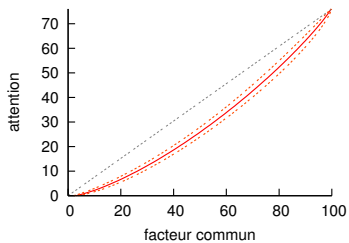
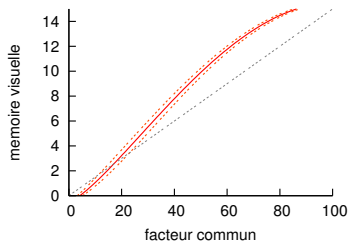
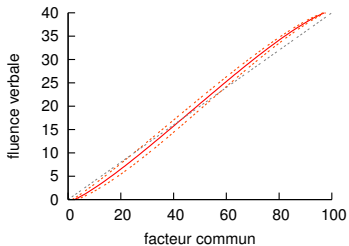
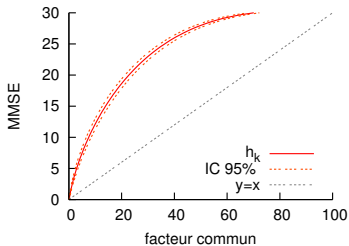
$$h_k(Y_{ijk}; \eta_k) = \Lambda_i(t_{ijk}) + X_{2i}(t)^T \gamma_k + \alpha_{ik} + \epsilon_{ijk}$$

avec $\alpha_{ik} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{\alpha_k})$, $\epsilon_{ijk} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_{\epsilon_k})$ &
 $h_k(\cdot; \eta_k)$ fonctions spécifique aux tests

(Proust-Lima et al., Biometrics, 2006)



Relations entre score et processus latent



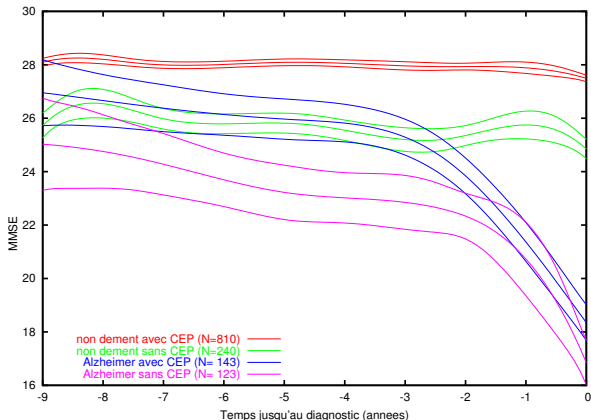


Effets différentiels des variables explicatives

	parametre	estimation	SE
processus latent	sexe (ref. femme)	-0.0062	0.0071
	etudes (ref. CEP-)	0.111	0.0088
contrastes			
Sexe ($p = 0.027$)	MMSE	-0.0095	0.0052
	Isaacs	-0.0052	0.0062
	Benton	0.0148	0.0052
	Wechsler	-0.0001	0.0047
Etudes ($p = 0.136$)	MMSE	-0.0117	0.0061
	Isaacs	0.0108	0.0070
	Benton	-0.0044	0.0062
	Wechsler	0.0053	0.0058
Estimations du modèle à processus latent (Paquid)			

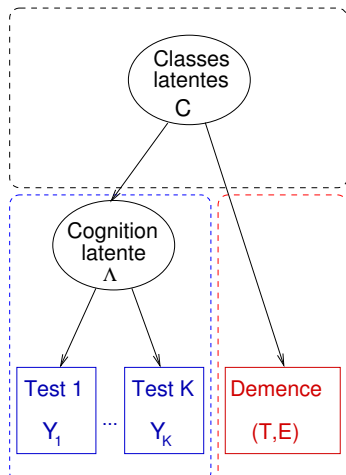


Hétérogénéité et non linéarité de l'évolution cognitive



Evolution prédite du MMSE chez les Alzheimer et les non déments selon le niveau d'études

Modèle conjoint à classes latentes



Dans chaque classe latente :

– **Evolution des tests :**

Modèle nonlinéaire à processus latent

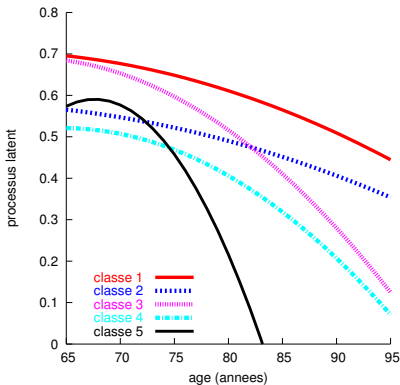
– **Risque de démence :**

Modèle des risques proportionnels

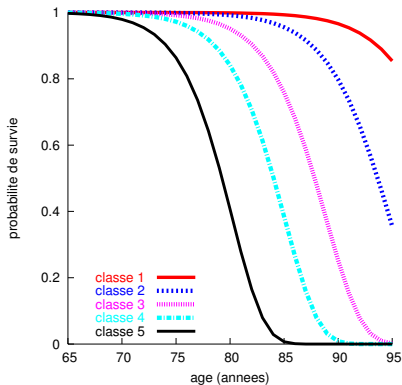
(Proust-Lima
et al., Psychology and Aging, 2008)



5 profils différents de vieillissement cognitif



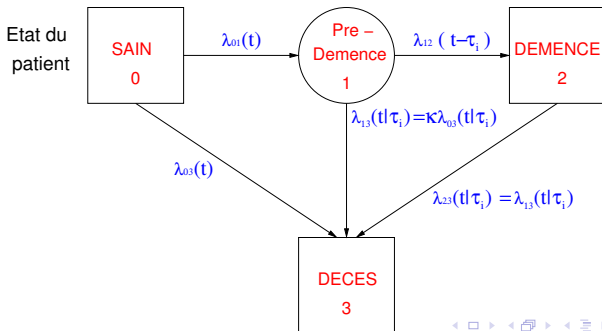
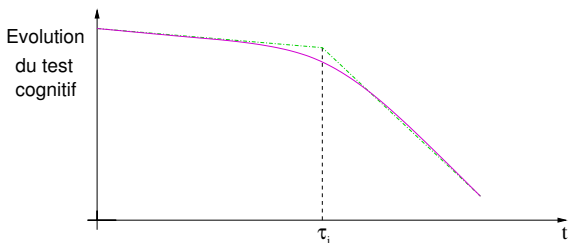
Evolution moyenne du processus latent dans chaque classe



Probabilité de survie sans démence dans chaque classe

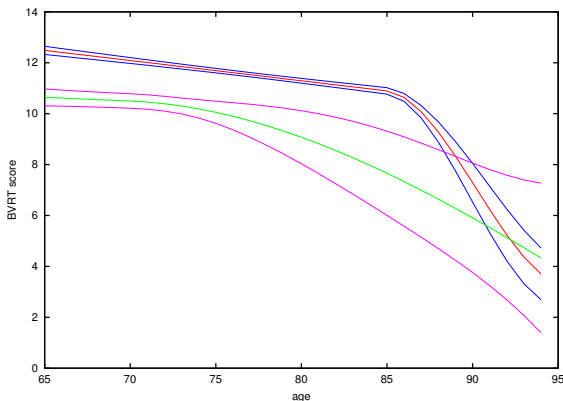


Modèle à état latent





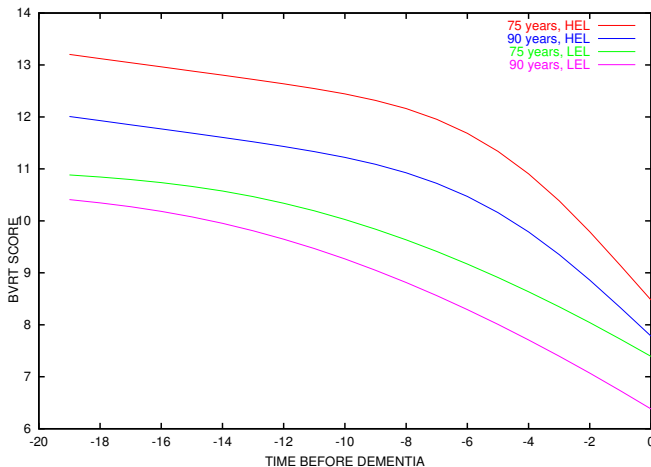
Modèle à état latent : résultats



Score estimé au test de Benton selon l'âge à l'accélération du déclin cognitif (CEP+ avec changement de pente à 85 ans, CEP- avec changement de pente à 70 ans)



Modèle à état latent : résultats



Score estimé au test de Benton selon l'âge de démence



Modèle à état latent : questions ouvertes

- Existence du changement de pente :
 - pour tous les sujets ?
 - pour tous les tests ?
 - pour toutes les démences ?
- Fraction non à risque ?



Conclusion (1)

Les difficultés méthodologiques sont induites par :

- Données longitudinales
- Age des patients
- Outils de mesures de la cognition
- Hétérogénéité de l'évolution

⇒ **Modèle pour processus multivariés**

- Difficultés numériques
- Evaluation de l'adéquation
- Analyse de sensibilité



Conclusion (2)

Les difficultés d'interprétation :

- Interprétation des variables latentes
 - processus latent
 - classes latentes
- Interprétation des différences entre tests
 - propriétés métrologiques
 - fonctions cognitives