

Lucas Anzelin

Relations temporelles entre des marqueurs cliniques dans la maladie d'Alzheimer : Données de la cohorte MEMENTO

INSERM - Unité 1219

Population Health - Equipe Biostatistique

Maître de stage : Cécile Proust-Lima



20 novembre 2018

Journée Nationale Biopharmacie et Santé



Contexte

Maladie d'Alzheimer

- Maladie neurodégénérative
- Forme la plus commune de démence
- De nombreuses altérations avant le diagnostic

- β -amyloïdes
- Protéine tau
- Atrophie des hippocampes
- Hypométabolisme du cerveau

**Marqueurs
anatomiques**

- Pertes de mémoire
- Troubles du langage
- Difficultés à réaliser les tâches du quotidien

**Marqueurs
cliniques**



Analyses longitudinales

Contexte

➤ Objectif:

Décrire et comprendre l'évolution clinique par une approche multidimensionnelle

➤ Schéma et population d'étude:

- Cohorte prospective (5 ans) débutée en 2009
→ données sur 3 ans
- Patients sains présentant des troubles cognitifs et/ou plaintes subjectives cognitives isolées
- Visites semestrielles dans les CMRR

Cohorte MEMENTO

➤ Tests cognitifs:

- MMSE
- Fluence verbale
- Test de Grober et Buschke
- TMT

➤ Santé perçue

- EQ5D (échelle visuelle analogique)

➤ Plaintes subjectives (questionnaire)

- Physique
- Du moral
- Santé générale

➤ Facteurs anatomiques (IRM, TEP)

Contexte

Objectifs

Objectif 1 :

Décrire l'évolution des marqueurs cliniques de la maladie d'Alzheimer et évaluer leurs déterminants dans une population ayant des troubles cognitifs et des plaintes cognitives subjectives isolées.

Objectif 2 :

Explorer les relations temporelles entre les marqueurs cliniques de la maladie d'Alzheimer.

- **Objectif:** Modéliser l'évolution d'un marqueur Y (suivant une loi normale) en fonction de variables explicatives X à partir des données d'un ensemble de sujets ($i=1,\dots,N$) contenant plusieurs répétitions j pour chaque sujet i .
- **Principe:** Traduire la variabilité inter-individuelle (et la corrélation intra-individuelle) par un ou des effet(s) aléatoire(s) b .
- **Formulation du modèle:**

$$Y_{ij} = \mathbf{X}_{ij}^T \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_{ij}^T \mathbf{b}_i + \varepsilon_{ij}$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2) \text{ et } b_i \sim N(0, B)$$

- **Objectif:** Modéliser l'évolution d'un marqueur Y en fonction de variables explicatives X à partir des données d'un ensemble de sujets ($i=1,\dots,N$) contenant plusieurs répétitions j pour chaque sujet i .
- **Principe:** Appliquer une fonction de lien paramétrée sur le marqueur Y lui permettant de transformer sa distribution en distribution normale.
- **Formulation du modèle:**

$$H(Y_{ij};\eta) = \underbrace{\mathbf{X}_{ij}^T \boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_{ij}^T \mathbf{b}_i}_{\Lambda_i(t_{ij})} + \varepsilon_{ij}$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2) \text{ et } b_i \sim N(0, B)$$

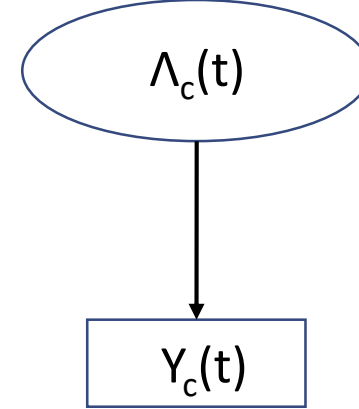
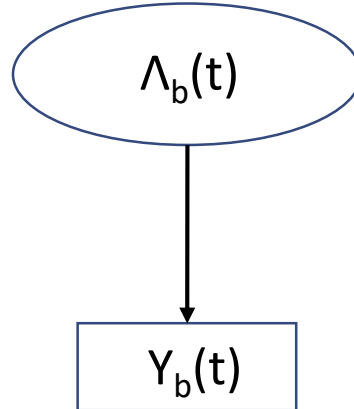
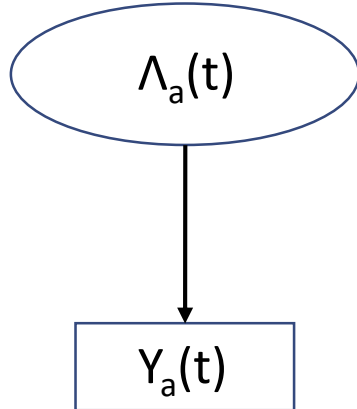
$$\Lambda_i(t_{ij})$$

Méthodologie

Modèles mixtes pour données curvilinéaires

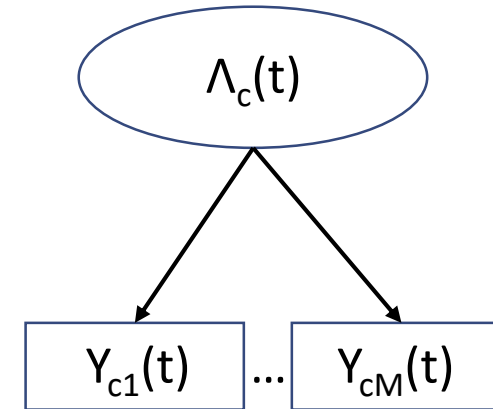
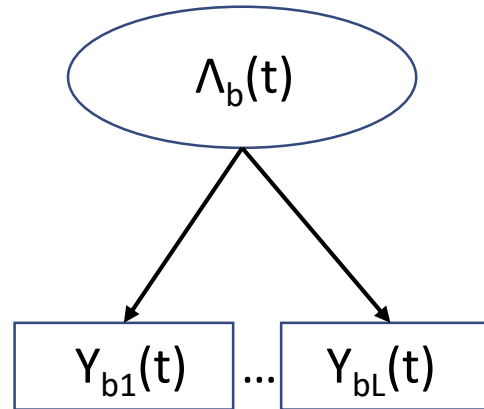
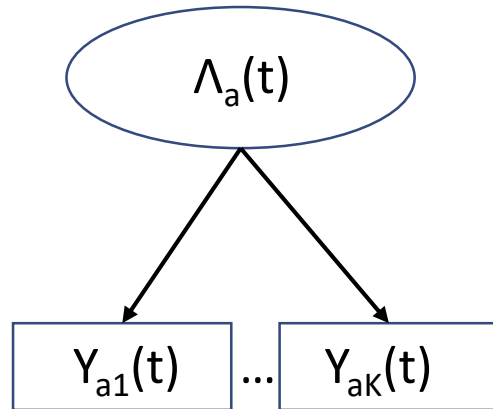
Exemple avec trois dimensions: a, b, c

Covariables + temps



Exemple avec trois dimensions: a (avec K marqueurs) b (avec L marqueurs) et c (avec M marqueurs).

Covariables + temps



- **Objectif:** Décrire un même phénomène mesuré par plusieurs marqueurs k .
- **Principe:** Regrouper les différents marqueurs k sous une même dimension.
- **Formulation du modèle:**

$$H^k(Y^k_{ij}t_{ij}) = \Lambda_i(t_{ij}) + \varepsilon^k_{ij}$$

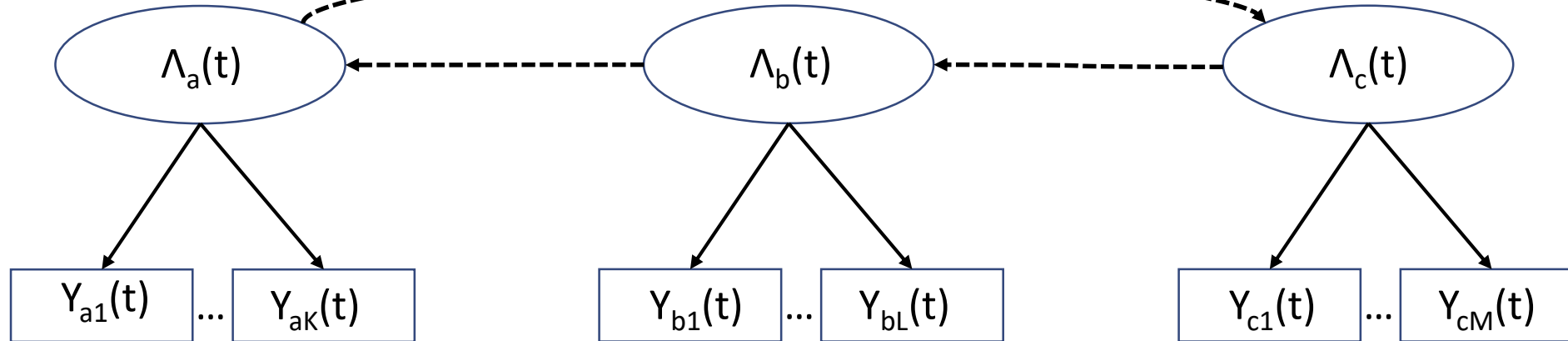
$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2) \text{ et } b_i \sim N(0, B)$$

Exemple avec trois dimensions: a (avec K marqueurs) b (avec L marqueurs) et c (avec M marqueurs).

Covariables + temps



Λ_a joue sur la pente de Λ_c



- **Objectif:** Trouver des liens temporels entre différentes dimensions.
 - Λ devient un système de processus latents $\Lambda_i = \Lambda_{ia}, \Lambda_{ib}, \Lambda_{ic}$
- **Principe:** Intégrer une matrice d'influence temporelle et des équations de différences.
 - Temps discret avec un pas δ
- **Formulation du modèle:**

$$\begin{cases} \Lambda_i(0) = \mathbf{x}_i^0 \boldsymbol{\beta} + b_{0i} \\ \frac{\Delta \Lambda_i(t+\delta)}{\delta} = \frac{\Lambda_i(t+\delta) - \Lambda_i(t)}{\delta} = \mathbf{x}_i(t+\delta) \boldsymbol{\beta} + \mathbf{z}_i(t+\delta) \mathbf{b}_i + \mathbf{A}_{i,\delta} \Lambda_i(t) \end{cases}$$

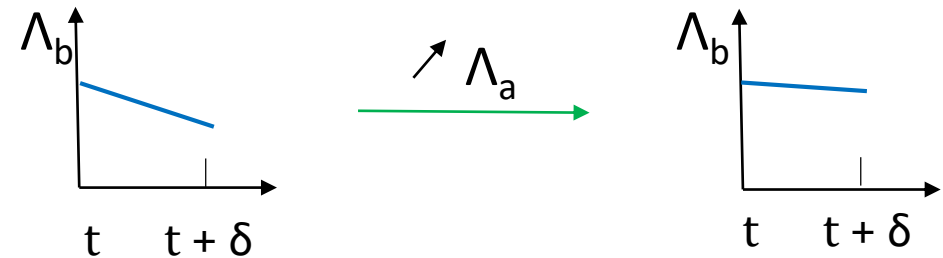
$$b_i \sim N(0, B)$$

Matrice d'influence temporelle A

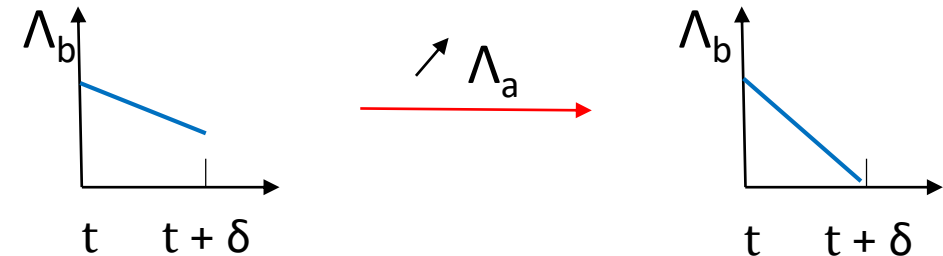
	Λ_a	Λ_b	Λ_c
$\Delta\Lambda_a$	α_{aa}	α_{ab}	α_{ac}
$\Delta\Lambda_b$	α_{ba}	α_{bb}	α_{bc}
$\Delta\Lambda_c$	α_{ca}	α_{cb}	α_{cc}

$$\frac{\Lambda_{bi}(t+\delta) - \Lambda_{bi}(t)}{\delta} = \dots + \alpha_{ba} \Lambda_{ai}(t)$$

- Si α_{ba} est positif: Augmentation de la pente



- Si α_{ba} est négatif: Diminution de la pente



- Sélection de l'échantillon
- Variables explicatives: Sexe, Age initial, Statut social, Niveau d'étude, gène APOE ε4
- Variables réponses:
 - **Dimension cognitive** (MMSE, Fluence verbale, Rappel libre, TMT)
 - **- Plaintes subjectives** (Physiques, du moral, santé générale)
 - **Santé perçue** (EQ5D)
- Réalisation d'**analyses séparées** (objectif 1):
 - Type d'évolution (quadratique ou linéaire)
 - Nombre d'effets aléatoires (intercept, pente, effet quadratique)
 - Type de transformation (linéaire, splines)
- Réalisation des **modèles multivariés** (objectif 2)

Résultats

Description

- 2323 sujets dont 145 exclus pour cause de données manquantes sur les variables explicatives → 2178 sujets
- Visites tous les 6 mois pendant 3 ans → 7 mesures répétées
- Nombre de visites moyens = $5,9 \pm 1,7$
- 38% d'hommes
- 70,8 ans $\pm 8,7$ ans
- 31% de personnes vivant seules
- 39% >Bac / 36% \leq Bac / 25% \leq BEPC

Résultats

Résultats des analyses séparées de la cohorte MEMENTO

$$H(Y_{ij}(t_{ij})) = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + \beta_2 t_{ij}^2 + \beta_3 X_i + \beta_4 X_i t_{ij} + b_{0i} + b_{1i} t_{ij} + b_{2i} t_{ij}^2 + \varepsilon_{ij}(t_{ij})$$

$$B_0 = 0$$

$$\text{Var}(\varepsilon_{ij}) = 1$$

Résultats

Résultats des analyses séparées de la cohorte MEMENTO

$$H(Y_{ij}(t_{ij})) = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + \beta_2 t_{ij}^2 + \beta_3 X_i + \beta_4 X_i t_{ij} + b_{0i} + b_{1i} t_{ij} + b_{2i} t_{ij}^2 + \varepsilon_{ij}(t_{ij})$$

■ Coefficient négatif

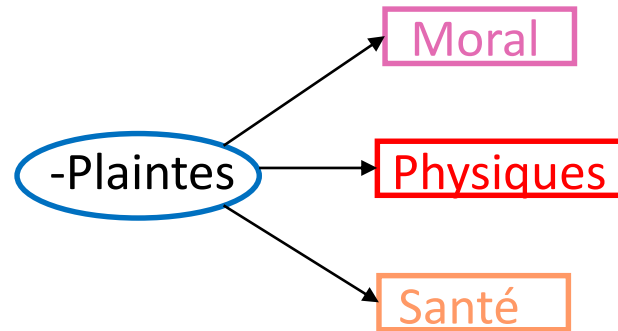
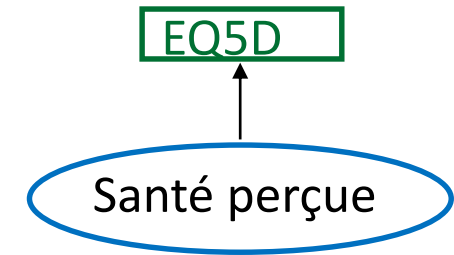
■ Coefficient positif

		Sexe H/F		Vit seul		APOE ε4		Niveau d'étude		Age initial
		Initial	Pente	Initial	Pente	Initial	Pente	Initial	Pente	Initial
Tests Cognitifs	MMSE	**	NS	NS	NS	***	***	***	*	***
	Fluence P	***	*	NS	NS	NS	***	***	NS	**
	Fluence Anim	NS	**	NS	NS	.	***	***	NS	***
	TMT A	NS	***	NS	NS	NS	***	***	NS	***
	TMT B	NS	NS	NS	NS	***	*	***	NS	***
	Rappel Libre	***	*	NS	.	***	***	***	**	***
Santé perçue	EQ5D	NS	NS	**	NS	.	NS	***	NS	NS
Plaintes subjectives	Physiques	**	NS	**	NS	***	NS	.	NS	***
	Du Moral	***	NS	*	NS	NS	NS	NS	NS	**
	De l'état de santé général	***	NS	**	NS	**	NS	***	NS	NS

Signification des codes: 0 "****" 0,001 "****" 0.01 "**" 0.05 "." 0.1 "NS" 1

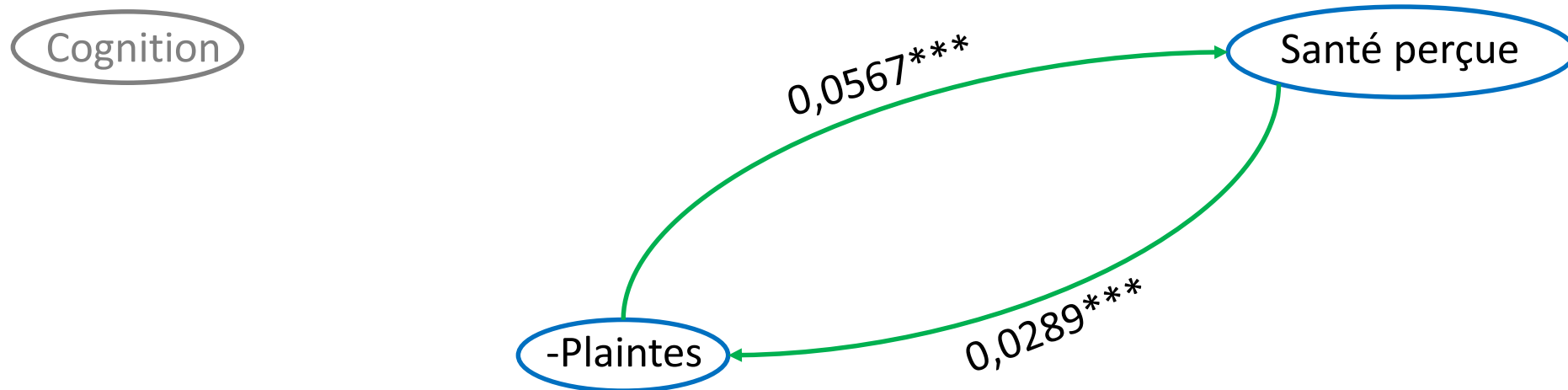
Résultats

Analyses multivariées



Résultats

Analyses multivariées

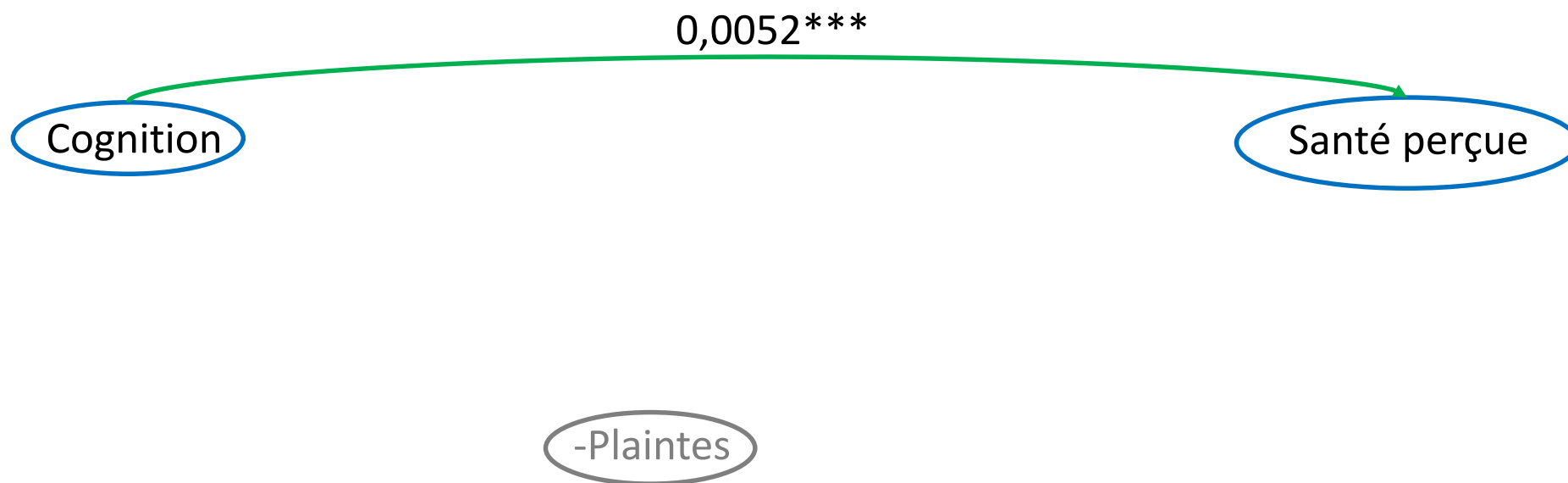


→ Joue positivement sur la pente

→ Joue négativement sur la pente

Résultats

Analyses multivariées

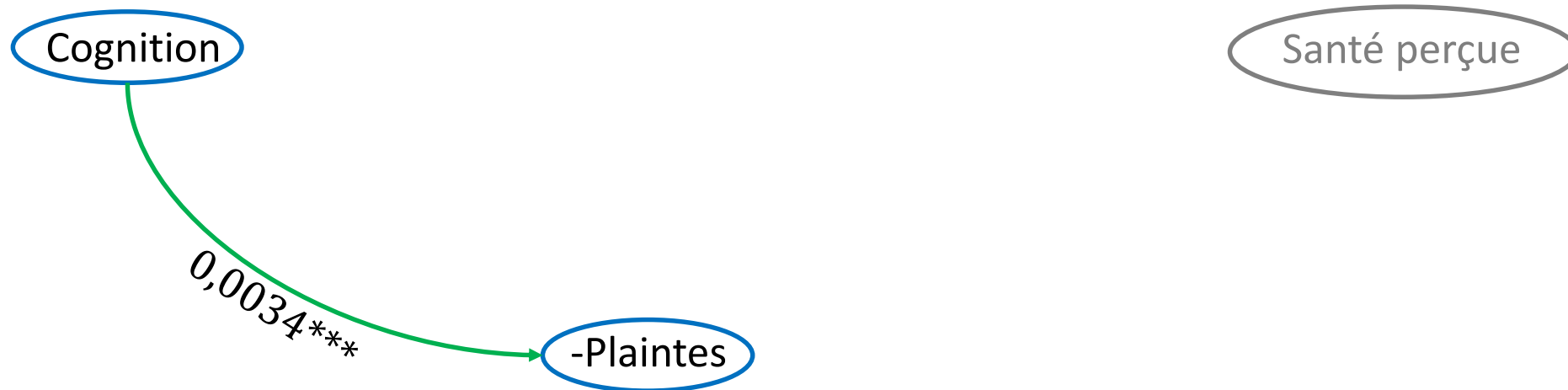


→ Joue positivement sur la pente

→ Joue négativement sur la pente

Résultats

Analyses multivariées

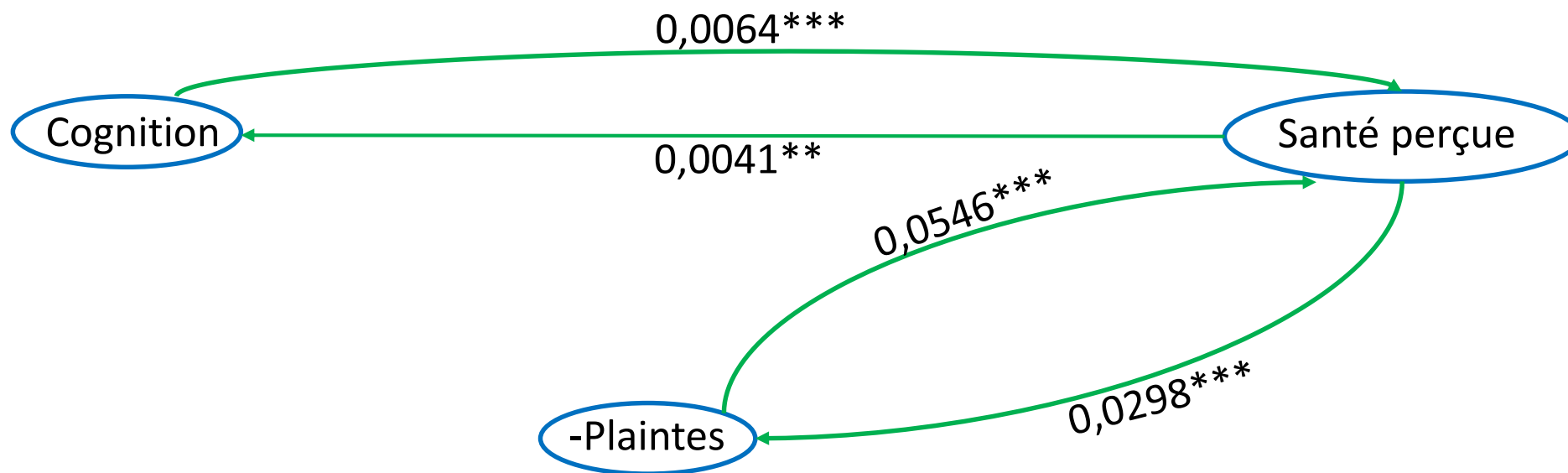


→ Joue positivement sur la pente

→ Joue négativement sur la pente

Résultats

Analyses multivariées



→ Joue positivement sur la pente

→ Joue négativement sur la pente

Discussion

➤ Résultats :

- Relations avec les variables explicatives \neq selon les marqueurs
- Santé perçue médiateur de la relation entre MMSE et Plaintes

➤ Forces et Limites :

- Première analyse longitudinale sur MEMENTO
- Prise en compte de la non-linéarité
- Technique très novatrice
- Analyses par marqueur et pas par dimension dans les analyses séparées
- Evolution quadratique mais effet linéaire seul sur les variables explicatives
- Pas de changement de pente au cours du temps (analyses multivariées)

➤ Perspectives:

- Investiguer d'autres dimensions
- Relations temporelles entre les marqueurs cognitifs

Références

- Commenges, Jacqumin-Gadda (2015). Modèles Biostatistiques pour l'Epidémiologie
- Dufouil et al. (2017). Cognitive and Imaging Markers in Non-Demented Subjects Attending a Memory Clinic: Study Design and Baseline Findings of the MEMENTO Cohort
- Jack et al. (2013). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade
- Proust et al. (2006). A Non Linear Model with Latent Process for Cognitive Evolution Using Multivariate Longitudinal
- Taddé et al. (2018). Dynamic Modeling of Multivariate Latent Process and Their Temporal Relationships : Application to Alzheimer's Disease