



**HAL**  
open science

# Prise en compte de la curvilinearité des tests psychométriques dans les analyses longitudinales sur le vieillissement cognitif

Viviane Philipps

► **To cite this version:**

Viviane Philipps. Prise en compte de la curvilinearité des tests psychométriques dans les analyses longitudinales sur le vieillissement cognitif. *Méthodologie [stat.ME]*. 2012. dumas-00729024

**HAL Id: dumas-00729024**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00729024>**

Submitted on 7 Sep 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Stage de Master 2  
spécialité Statistique de l'Université de Strasbourg  
réalisé à  
l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement  
du 15 février au 15 juillet 2012.

**Prise en compte de la curvilinearité des tests  
psychométriques dans les analyses longitudinales  
sur le vieillissement cognitif.**

Etudiante : Viviane Philipps

Maître de stage : Cécile Proust-Lima



# Remerciements

Je remercie vivement l'équipe PAQUID et le groupe de l'étude des 3 Cités de m'avoir fourni leurs données et permis de les utiliser dans mon travail.

Mes remerciements s'adressent également à Sandrine Andrieu pour nous avoir aimablement prêté les données REAL.

J'adresse un grand merci à toute l'équipe Biostatistique pour m'avoir accueillie pour ce stage. Merci de m'avoir chaleureusement reçue, accompagnée et guidée.

Tout particulièrement, un immense merci à Cécile pour m'avoir fait partager cette expérience. Ta gentillesse et tes encouragements sont toujours un agréable soutien.

# Résumé

Les tests psychométriques ont souvent des propriétés métrologiques (effets plafond/plancher, curvilinearité) qui font que les méthodes classiques d'analyse ne sont pas adaptées. C'est le cas en particulier pour le Mini-Mental State Examination (MMSE), un test psychométrique très utilisé en épidémiologie pour décrire le déclin cognitif chez les personnes âgées. Ces propriétés sont corrigées par le modèle mixte à processus latent, qui définit une transformation reliant les observations au processus latent sous-jacent au test et décrit simultanément la trajectoire du processus latent en fonction de variables explicatives et de fonctions du temps par un modèle linéaire mixte. Mais ce type de modèle reste compliqué à mettre en place dans les analyses statistiques des études épidémiologiques. L'objectif du stage était donc de déterminer s'il était possible de définir une fois pour toutes une transformation du MMSE pour corriger ses propriétés métrologiques, permettant ainsi d'utiliser un modèle linéaire mixte sur données pré-transformées pour étudier l'impact de covariables sur le déclin cognitif. La variabilité de ces transformations estimées sur des populations différentes et des structures de régression différentes a pu être appréciée sur 3 grands jeux de données de vieillissement cognitif : PAQUID, 3 Cités et REAL. Nous avons observé que les transformations issues de structures de modèles différentes et estimées sur une même population étaient très similaires. Par contre, une plus grande variabilité a été observée entre les populations. A partir de ces cohortes, nous avons montré par validation croisée que la variabilité de la transformation a néanmoins un impact modéré sur l'estimation des coefficients de régression. Nous avons alors proposé la pré-transformation du MMSE comme la moyenne, pour chaque score, des valeurs transformées estimées dans la validation croisée. Une validation externe de cette transformation a enfin été effectuée. Elle a montré que l'utilisation de la pré-transformation du MMSE sur des cohortes en population générale n'engendre pas de biais très importants, les écarts entre les estimations du modèle mixte à processus latent et celles d'un modèle linéaire mixte sur les données pré-transformées n'étant pas très importants. De plus, en comparaison avec les autres méthodes généralement utilisées, la pré-transformation proposée améliore les résultats. Pour une cohorte de sujets déjà déments, son utilisation semble moins pertinente.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Contexte</b>	<b>6</b>
1.1	Vieillessement cognitif . . . . .	6
1.2	Mesure de la cognition . . . . .	6
1.3	Modélisation statistique . . . . .	7
1.4	Objectif . . . . .	9
<b>2</b>	<b>Données</b>	<b>10</b>
2.1	Cohortes . . . . .	10
2.2	Sélection des échantillons . . . . .	10
2.3	Variables explicatives . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Méthodes statistiques</b>	<b>13</b>
3.1	Rappel sur le modèle linéaire mixte . . . . .	13
3.2	Le modèle mixte à processus latent . . . . .	14
3.2.1	Le modèle structural . . . . .	14
3.2.2	L'équation d'observation . . . . .	14
3.2.3	Transformation approchée par I-splines . . . . .	15
3.3	Estimation par maximum de vraisemblance . . . . .	16
3.4	Transformation standardisée . . . . .	16
3.5	Validation croisée . . . . .	17
3.6	Exemples de modèles . . . . .	19
3.7	Transformation finale et validation externe . . . . .	19
<b>4</b>	<b>Résultats</b>	<b>21</b>
4.1	Description des données . . . . .	21
4.2	Curvilinearité du MMSE dans les échantillons . . . . .	25
4.3	Validation croisée . . . . .	25
4.4	La transformation du MMSE . . . . .	27
4.5	Validation externe . . . . .	30
<b>5</b>	<b>Discussion</b>	<b>37</b>



# 1 Contexte

## 1.1 Vieillessement cognitif

La cognition se définit comme l'ensemble des capacités mentales et activités intellectuelles se rapportant à la connaissance. Cette notion regroupe différentes dimensions comme la mémoire, le langage ou l'attention. Le fonctionnement de la cognition dépend de la capacité du cerveau à traiter l'information, ce qui implique un lien entre l'intégrité des fonctions cognitives et la croissance physique. On observe ainsi un vieillissement cognitif. Ce processus naturel de vieillissement n'a pas les mêmes effets sur tous les individus. La diminution des aptitudes cérébrales reste légère et qualifiée de normale pour la plupart des personnes âgées. Dans certains cas, le déclin est plus important [1].

Lorsque les fonctions cognitives sont irréversiblement altérées, on parle de démence. Les troubles occasionnés par ces pathologies affectent considérablement la qualité de vie. Les difficultés se manifestent d'abord dans les activités sociales et professionnelles, puis dans les tâches quotidiennes [8]. La maladie d'Alzheimer représente près de 80% des démences chez les plus de 75 ans [11]. Son évolution est progressive, les premiers symptômes étant des pertes de mémoire sur des informations récentes. Suivent des difficultés de langage, une altération de l'orientation dans l'espace et le temps et de la capacité de jugement. Au stade le plus avancé, le malade n'est plus autonome [1].

Des études ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque. Ainsi, il a été montré que le niveau d'éducation avait un impact sur le fonctionnement cognitif [5]. Le fait de pratiquer des loisirs stimulant les fonctions cognitives contribue également au maintien des facultés mentales [14].

## 1.2 Mesure de la cognition

Dans les études sur le vieillissement cognitif, la quantité d'intérêt est la cognition. Cette quantité abstraite est mesurée par des tests psychométriques. Ceux-ci fournissent un score, qui prend ses valeurs dans un intervalle souvent borné. Chaque test définit ainsi un niveau cognitif minimal et maximal observable. Si cet intervalle de valeurs ne couvre pas la totalité des niveaux cognitifs de la population d'étude,



certains sujets atteignent la valeur maximale ou minimale du score, ce qui se traduit respectivement par un effet plafond et un effet plancher du score.

Une autre propriété des tests psychométriques est la curvilinearité, qui correspond à une sensibilité variable au changement. Cela signifie que la perte d'un point n'a pas le même sens selon la valeur du score. Certains tests, par exemple, détectent des changements cognitifs à des stades très précoces de la maladie, c'est-à-dire à un haut niveau cognitif, mais deviennent moins sensibles au changement cognitif à mesure que le sujet se dégrade cognitivement. D'autres tests sont, à l'inverse, peu sensibles dans les hauts niveaux cognitifs, mais sont capables de déceler de petits changements à des niveaux cognitifs plus faibles.

Le test psychométrique le plus utilisé est le Mini-Mental State Examination (MMSE), qui évalue le niveau cognitif global [2]. Différents aspects de la cognition sont étudiés à travers une série de questions. Le score, compris entre 0 et 30, doit être interprété en fonction de l'âge, le niveau culturel et l'état affectif du sujet.

Ce test est construit de façon à ce que tout sujet normal réponde aisément à toutes les questions, et obtienne donc un score de 30 points. Le MMSE souffre ainsi d'un fort effet plafond, puisqu'on observe beaucoup de valeurs au maximum. Le MMSE a aussi un problème de curvilinearité. Passer, par exemple, d'un score de 30 au score de 29 représente une perte cognitive beaucoup plus importante que de passer de 12 à 11.

### 1.3 Modélisation statistique

Pour décrire et comprendre le vieillissement cognitif, on s'intéresse à l'évolution dans le temps des fonctions cognitives. Le but est de décrire l'évolution du processus cognitif des individus à partir de mesures répétées dans le temps de leurs scores aux tests psychométriques.

Cela est fait généralement par un modèle linéaire mixte [4] qui permet de décrire le changement au cours du temps d'une variable d'intérêt en fonction de facteurs de risque, en tenant compte de la corrélation entre les mesures répétées d'un même sujet. Cependant, ce modèle fait plusieurs hypothèses, notamment la normalité des effets aléatoires et des résidus, la continuité de la variable réponse et le fait qu'une variation d'une unité d'un prédicteur a un effet constant sur la variable réponse. Ces hypothèses ne sont pas forcément vérifiées pour les tests psychométriques. La dernière hypothèse est en effet en contradiction avec la notion de curvilinearité, et il a été montré que ne pas tenir compte de la curvilinearité dans l'analyse des facteurs de risque de changement cognitif par le modèle linéaire mixte pouvait conduire à des

conclusions incorrectes. En particulier, il a été récemment montré que l'utilisation du modèle linéaire mixte sur des données de MMSE engendrait des biais importants sur les estimations de facteurs de risque et des conclusions erronées avec des risques de première espèce qui peuvent atteindre 90% [10].

Pour tenir compte de la curvilinearité des test psychométriques, un modèle non-linéaire mixte à processus latent [9] a été récemment proposé. Il consiste à définir :

1. une fonction de lien non-linéaire et paramétrée pour relier les observations (les scores d'un test) au processus latent sous-jacent au test psychométrique. Cette fonction de lien tient compte et corrige les propriétés du test, notamment la curvilinearité. On peut dire que le processus latent sous-jacent au test correspond à une version normalisée du test psychométrique.
2. et à décrire simultanément la trajectoire du processus latent obtenu par la transformation en fonction de variables explicatives et de fonctions du temps par un modèle linéaire mixte.

Ce modèle étend donc le principe du modèle linéaire mixte et permet d'évaluer l'impact de covariables sur le déclin cognitif sous-jacent à un test en tenant compte des mesures répétées du test ainsi que de ses propriétés métrologiques.

Dans le modèle ainsi défini, on estime en même temps les paramètres de la régression (en 2.) et les paramètres de la fonction de lien (en 1.) par maximum de vraisemblance. La fonction de lien est alors spécifiquement adaptée à la population étudiée et à la structure de régression.

Ce procédé a l'inconvénient de compliquer la comparaison des estimations obtenues sur des populations différentes. En effet, les estimations s'expriment dans des échelles différentes, celles du processus latent défini par la transformation estimée. Il n'est donc pas possible de comparer l'intensité des paramètres de régression issus de modèles ajustés sur des échantillons différents. Pour y remédier, on aimerait proposer, pour un test psychométrique donné, une fonction de lien estimée une fois pour toute qui pourrait être appliquée systématiquement au test avant une analyse statistique. En considérant qu'un test a des propriétés métrologiques invariables, cette transformation unique pourrait systématiquement les corriger. Les analyses pourraient ainsi être faites avec un modèle linéaire mixte classique sur les données du test pré-transformées, et les estimations obtenues sur différentes populations ou différentes structures de modèles seraient directement comparables.

## 1.4 Objectif

L'objectif de ce stage est d'évaluer si cette approche utilisant une pré-transformation des données est envisageable. L'étude porte uniquement sur le MMSE, et il s'agit donc de déterminer s'il est possible de définir une transformation du MMSE. Cette transformation donnera une correspondance entre les scores observés du MMSE et les valeurs transformées à considérer pour l'analyse statistique.

La première étape est d'explorer la variabilité des fonctions de lien estimées dans le modèle non-linéaire mixte à processus latent dans différentes populations et différentes structures de modèle, puis d'évaluer l'impact de cette variabilité sur les paramètres de régression estimés. Cela sera fait par une approche par validation croisée. Ensuite, il s'agira de proposer une transformation obtenue à partir d'un grand jeu de données et de la valider sur des données externes.

## 2 Données

### 2.1 Cohortes

Ce travail s'est basé sur les données de trois cohortes : PAQUID, 3 Cités et REAL.

L'étude PAQUID [6] est une étude épidémiologique du vieillissement cérébral instaurée en 1988. Des personnes âgées de plus de 65 ans, tirées au sort sur les listes électorales, non institutionnalisées et résidant en Gironde ou en Dordogne ont été incluses dans le but d'étudier l'évolution au cours du temps de capacités cognitives et d'évaluer les relations entre la performance neuropsychologique et des facteurs tels que le sexe ou le niveau social. Les sujets ont été suivis pendant 20 ans à raison d'une visite tous les 2 à 3 ans. A chaque visite le MMSE, entre autres, a été évalué.

L'étude 3 Cités [13] est une cohorte prospective de sujets âgés de plus de 65 ans au moment de l'inclusion, dans les villes de Bordeaux, Dijon et Montpellier, et suivis pendant 10 ans. Les individus ont été tirés au sort sur les listes électorales et leur conjoint a aussi été invité à participer s'il satisfaisait les critères d'inclusion. L'étude porte sur la relation entre la démence et les pathologies vasculaires. Le suivi prospectif a commencé dès 2001. Les visites, durant lesquelles des tests psychométriques sont passés, ont lieu tous les 2 ans.

L'étude REAL [3] est une cohorte prospective n'incluant que des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Ils ont été recrutés en 2000 dans les 16 centres du Réseau sur la Maladie d'Alzheimer Français. Ces sujets ont été vus tous les 6 mois pendant 4 ans. L'objectif est d'étudier l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer, en considérant les aspects cognitifs et non cognitifs de cette maladie.

Les données des cohortes PAQUID, 3 Cités-Bordeaux et REAL ont été utilisées dans le développement de la transformation. Les données 3 Cités-Dijon et 3 Cités-Montpellier ont été conservées pour la validation externe de la transformation.

### 2.2 Sélection des échantillons

A partir des cohortes PAQUID et 3 Cités, nous avons sélectionné deux types d'échantillons :

- les échantillons de vieillissement général ; tous les sujets ont été sélectionnés s'ils avaient au moins une mesure de MMSE après l'inclusion. Les scores au MMSE au moment de l'inclusion ont été exclus afin de supprimer l'effet d'apprentissage entre la première et la deuxième passation d'un test psychométrique.
- les échantillons de déments ; ce sont des sous-échantillons des échantillons de vieillissement général incluant les sujets ayant été diagnostiqués avec une démence sénile au cours de l'étude.

Pour l'étude REAL, qui n'inclut que des sujets déments, nous avons un seul échantillon : tous les sujets ont été sélectionnés s'ils avaient au moins une mesure de MMSE après l'inclusion et les scores au MMSE au moment de l'inclusion ont été exclus.

## 2.3 Variables explicatives

Pour décrire l'évolution du MMSE au cours du temps dans les modèles mixtes décrits en section suivante, nous avons choisi trois bases de temps différentes :

- l'âge en introduisant la variable  $t = \frac{age-65}{10}$ . Le recentrage sur 65 ans permet d'interpréter les intercepts des modèles comme le niveau à 65 ans, et la division par 10 permet d'éviter d'éventuels problèmes numériques liés à des paramètres associés trop petits. L'âge est la variable de temps privilégiée. Elle permet de décrire l'histoire naturelle du vieillissement cognitif et donne souvent le meilleur ajustement aux données.
- la durée dans l'étude en introduisant la variable  $d = age - age_0$  avec  $age_0$  l'âge du sujet au moment de l'inclusion. La durée depuis l'entrée dans l'étude est souvent choisie lorsqu'on souhaite évaluer l'association avec une exposition mesurée à l'entrée dans l'étude, comme un facteur nutritionnel ou un traitement.
- pour le sous-échantillon des sujets déments, on considère le délai jusqu'au diagnostic et depuis le diagnostic de démence avec la variable  $age - agedem$  avec  $agedem$  l'âge du sujet au moment du diagnostic de démence.

Dans les deux premiers cas, des trajectoires linéaires ( $1, t$  ou  $1, d$ ) ou quadratiques ( $1, t, t^2$  ou  $1, d, d^2$ ) ont été considérées. Pour l'évolution chez les déments, nous avons modélisé différemment l'évolution avant et après le diagnostic par deux pentes linéaires avec les variables  $tpreddiag = (age - agedem)\mathbb{1}_{(age-agedem < 0)}$  et  $tpostdiag = (age - agedem)\mathbb{1}_{(age-agedem > 0)}$ .

Pour l'ajustement sur les variables explicatives, nous avons conservé quatre variables :

- la variable binaire *certif* codant pour l'obtention du certificat d'étude primaire (CEP)
- la variable *sexe* avec les femmes en référence
- les facteurs *cohorte* et *centre* indiquant de quelle cohorte (PAQUID, 3 Cités ou REAL) ou de quel centre (Bordeaux, Dijon ou Montpellier) proviennent les données
- la variable âge en continu :  $t_0 = \frac{age_0 - 65}{10}$ .

## 3 Méthodes statistiques

### 3.1 Rappel sur le modèle linéaire mixte

Les données répétées d'une étude longitudinale sont souvent modélisées par un modèle linéaire mixte [4]. Ce modèle permet d'étudier, au sein d'une population, l'effet de covariables sur la trajectoire d'un marqueur sans négliger les corrélations intra-individuelles.

Soient  $N$  le nombre de sujets et  $n_i$  le nombre de mesures du  $i^{\text{ème}}$  sujet de la cohorte. En notant, pour  $i = 1, \dots, N$ , et  $j = 1, \dots, n_i$ ,  $y_{ij}$  la  $j^{\text{ème}}$  mesure du sujet  $i$ , et  $t_{ij}$  l'instant de la mesure  $y_{ij}$ , le modèle linéaire mixte s'écrit :

$$y_{ij} = X_i(t_{ij})'\beta + Z_i(t_{ij})'u_i + \varepsilon_{ij} \quad (3.1)$$

Les erreurs  $\varepsilon_{ij}$  sont gaussiennes, centrées, de variance  $\sigma^2$  et indépendantes entre elles. Le vecteur  $X_i(t_{ij})$  et son sous-vecteur  $Z_i(t_{ij})$  contiennent les covariables dépendantes du temps associées au sujet  $i$ . Ils sont respectivement associés au  $p$ -vecteur  $\beta$  des effets fixes et au  $q$ -vecteur  $u_i$  des effets aléatoires de loi  $\mathcal{N}(0, D)$ .

Les hypothèses précédentes impliquent la normalité de la variable réponse, dont on peut calculer l'espérance et la variance marginale. Pour chaque individu  $i, i = 1, \dots, N$ , on note  $y_i = (y_{i1}, \dots, y_{in_i})'$ ,  $X_i$  la matrice des effets fixes, c'est-à-dire la matrice de dimension  $n_i \times p$  contenant tous les vecteurs  $X_i(t_{ij})'$  en ligne, pour  $j = 1, \dots, n_i$ . De la même façon, on note  $Z_i$  la sous-matrice de  $X_i$  contenant les vecteurs  $Z_i(t_{ij})$ . La loi marginale du marqueur est donnée par la relation suivante :

$$y_i \sim \mathcal{N}(X_i\beta, Z_i D Z_i' + \sigma^2 I_{n_i}) \quad (3.2)$$

avec  $I_{n_i}$  la matrice identité de dimension  $n_i$ .

Une approche par maximum de vraisemblance peut alors être adoptée pour estimer les paramètres  $\beta, \sigma$  et  $D$ . La fonction `lme` du package `nlme` du logiciel R réalise entre autres cet ajustement.

## 3.2 Le modèle mixte à processus latent

### 3.2.1 Le modèle structural

Pour décrire des tests psychométriques curvilinéaires, le modèle mixte à processus latent [9] fait l'hypothèse qu'il existe un processus latent  $\Lambda$ , défini en temps continu, sous-jacent aux scores observés du test psychométrique. Ce processus latent est la variable d'intérêt que l'on souhaite décrire en fonction du temps et de variables explicatives. L'évolution de ce processus latent est décrite par un modèle linéaire mixte en tout temps  $t$  ( $t \in \mathbb{R}$ ) :

$$\Lambda_i(t) = X_i(t)\beta + Z_i(t)u_i \quad (3.3)$$

où les notations sont celles du paragraphe 3.1. On note qu'il n'y a pas ici d'erreur de mesure, le processus latent correspondant à la vraie valeur sous-jacente au test psychométrique.

### 3.2.2 L'équation d'observation

Pour lier les scores observés et le processus latent aux temps d'observations, on définit une équation d'observation. Précisément, on fait l'hypothèse qu'une transformation  $H$  des scores observés, non-linéaire paramétrée, est égale au processus latent plus des erreurs de mesure :

$$H(y_{ij}, \eta) = \Lambda_i(t_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad (3.4)$$

avec  $\varepsilon_{ij} \stackrel{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ , et  $H$  une famille de transformations monotones, croissantes, paramétrées par le vecteur  $\eta$ .

Pour être identifiable, ce modèle a besoin de deux contraintes : une sur la position et une sur la dispersion. On a choisi de dimensionner le processus latent en posant les contraintes  $\beta_0 = 0$  et  $\sigma^2 = 1$ . Cela permet de ne pas contraindre les transformations  $H$ . Ainsi, si  $H$  est une combinaison linéaire, on retrouve l'écriture du modèle linéaire mixte standard.

De manière plus générale, pour tenir compte des propriétés des tests psychométriques, on peut définir  $H$  comme une famille de fonctions non-linéaires, par exemple les fonctions de répartition des lois beta recentrées et réduites pour plus de flexibilité. Une alternative est d'approcher la fonction de lien par une combinaison linéaire de I-splines [12].



### 3.2.3 Transformation approchée par I-splines

Les I-splines sont des M-splines intégrés, qui sont eux-même des polynômes par morceaux.

On considère un intervalle borné  $[a, b]$  et des noeuds  $\xi_i$  tels que  $a = \xi_1 < \xi_2 < \dots < \xi_L = b$ , découpant cet intervalle en  $L-1$  sous-intervalles. La base des M-splines d'ordre  $k$  construite à partir de  $L$  noeuds est composée de  $L-2+k$  fonctions. La  $i^{\text{ème}}$  fonction ( $i = 1, \dots, L-2+k$ ) est définie par :

$$M_i^{(1)}(x) = \begin{cases} \frac{1}{s_{i+1}-s_i} & \text{si } x \in [s_i, s_{i+1}[ \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad \text{si } k = 1 \quad (3.5)$$

$$M_i^{(k)}(x) = \frac{k}{k-1} \frac{(x-s_i)M_i^{(k-1)}(x) + (s_{i+k}-x)M_{i+1}^{(k-1)}(x)}{s_{i+k}-s_i} \quad \text{si } k > 1 \quad (3.6)$$

avec  $s_1 = \dots = s_k = \xi_1$ ,  $s_{k+j} = \xi_{j+1}$  pour  $j = 0, \dots, L-1$ , et  $s_{k+L} = \dots = s_{2k+L-2} = \xi_L$ .

Il en résulte que les fonctions M-splines d'ordre  $k$  sont strictement positives sur au plus  $k$  sous-intervalles de  $[a, b]$  et nulles ailleurs. Leur intégrale sur  $[a, b]$  vaut 1.

A chaque fonction M-spline correspond une fonction I-spline définie par :

$$I_i^{(k)}(x) = \int_a^x M_i^{(k)}(u) du \quad (3.7)$$

Chaque fonction I-spline ainsi définie a alors la propriété d'être positive, croissante, monotone et non-constante sur au plus  $k$  sous-intervalles de  $[a, b]$ . Une base de I-splines est constituée des  $L-2+k$  fonctions  $I_i^{(k)}$ .

Une base de I-splines permet d'approcher n'importe quelle fonction croissante monotone en construisant une combinaison linéaire  $g(x) = \alpha_0 + \sum_{l=1}^{L-2+k} \alpha_l I_l^{(k)}(x)$ . La croissance de la fonction  $g$  est assurée par la positivité des coefficients  $\alpha_1, \dots, \alpha_{L-2+k}$ . En pratique, on estime les coefficients  $\eta_l$  tels que  $\eta_l^2 = \alpha_l$  pour  $l = 1, \dots, L-2+k$ .

C'est la stratégie choisie pour approcher la fonction de lien  $H$  du modèle mixte à processus latent, où l'on utilise des I-splines quadratiques, i.e. des I-splines d'ordre 3. La fonction  $H$  est donc de la forme suivante :

$$H(y, \eta) = \eta_0 + \eta_1^2 I_1(y) + \dots + \eta_{L+1}^2 I_{L+1}(y). \quad (3.8)$$

### 3.3 Estimation par maximum de vraisemblance

On note  $\theta$  le vecteur de tous les paramètres à estimer, à savoir  $\beta, \eta, \sigma$  et les paramètres de la transformation de Cholesky de la matrice  $D$ . Comme précisé dans le paragraphe 3.2.2, pour des raisons d'identifiabilité, l'intercept du modèle de régression  $\beta_0$  est fixé à 0 et la variance des erreurs  $\sigma^2$  à 1. Les paramètres dans  $\theta$  sont estimés simultanément par maximum de vraisemblance.

D'après les hypothèses du modèle, les  $H(y_{ij}, \eta)$  suivent une loi normale. Une écriture analytique de la vraisemblance des données brutes peut donc être obtenue en utilisant le jacobien de la transformation  $H$ . La log-vraisemblance est donnée par

$$L(y, \theta) = L(H(y, \eta), \theta) + \ln(J_H(y, \theta)) \quad (3.9)$$

avec  $J_H$  le jacobien de la fonction  $H$ .

Les estimations sont obtenues par maximisation de la log-vraisemblance à l'aide d'un algorithme itératif de Marquardt [7].

Cette procédure est implémentée dans la fonction `lcmm` du package `lcmm`.

### 3.4 Transformation standardisée

Dans le modèle mixte à processus latent, la fonction de lien dépend du modèle considéré et de la population d'étude. Lorsque les données sont des scores à un test psychométrique, c'est-à-dire des valeurs appartenant à un intervalle  $[min, max]$ , la fonction  $H$  est à valeurs dans l'intervalle  $[H(min), H(max)]$ .

D'après les propriétés des I-splines, on a  $H(min, \eta) = \eta_0$ . Or, le paramètre  $\eta_0$  dépend de la spécification du modèle, puisque, l'intercept étant fixée à 0,  $\eta_0$  joue le rôle d'intercept. De la même façon, on a  $H(max, \eta) = \eta_0 + \sum_{l=1}^L \eta_l^2$ , et cette valeur est également liée au modèle estimé.

Le but étant de proposer une transformation valable pour tous les modèles et toutes les populations, nous avons choisi de redimensionner la transformation dans  $[0, 100]$ . Nous proposons ainsi de recentrer  $H$  de la façon suivante :

$$H^*(y) = \frac{H(y, \eta) - H(min, \eta)}{H(max, \eta) - H(min, \eta)} * 100. \quad (3.10)$$

Cette fonction  $H^*$  est à valeur dans  $[0, 100]$  quels que soient le modèle et la population, 0 correspondant au minimum du test et 100 au maximum. Ainsi, ces transformations  $H^*$  issues de populations différentes sont comparables.

## 3.5 Validation croisée

Pour évaluer l'impact de l'utilisation de la pré-transformation des scores observés définie en (3.10), obtenue préalablement sur une population externe, sur les paramètres de régression estimés dans l'équation (3.3) par rapport à une transformation estimée simultanément avec les paramètres de régression estimés dans les équations (3.3) et (3.4), nous avons procédé par validation croisée.

Nous disposons donc de deux approches de modélisation :

- (A.) l'estimation simultanée de la transformation et des paramètres de régression dans le modèle suivant, résumant les équations (3.3) et (3.4) :

$$H(y_{ij}, \eta) = X(t_{ij})\beta^A + Z(t_{ij})u_i^A + \varepsilon_{ij}^A \quad (3.11)$$

- (B.) l'estimation de la régression sur les données pré-transformées dans le modèle

$$y_{ij}^* = X(t_{ij})\beta^B + Z(t_{ij})u_i^B + \varepsilon_{ij}^B \quad (3.12)$$

avec  $y_{ij}^* = \hat{H}^*(y_{ij})$  où  $\hat{H}^*$  a été préalablement estimée sur une population différente de la population d'étude.

La validation consiste à :

1. diviser l'échantillon de  $N$  individus en deux sous-ensembles en tirant aléatoirement et sans remise  $n$  sujets (avec  $n < N$ ). Ils forment une population  $\mathcal{P}_1$ . Le reste de l'échantillon forme la population  $\mathcal{P}_2$ .
2. estimer un modèle mixte à processus latent (A.) sur  $\mathcal{P}_1$ . La structure de régression de ce modèle est appelée  $\mathcal{M}_1$ . On en déduit une transformation par la formule (3.10).
3. transformer les scores observés de  $\mathcal{P}_2$  par la transformation obtenue à l'étape précédente
4. estimer sur  $\mathcal{P}_2$  les modèles (A.) et (B.) en spécifiant la même structure de régression appelée  $\mathcal{M}_2$ .

Ces étapes sont répétées un grand nombre de fois ( $B$  fois).

Dans le modèle (B.), la transformation est redimensionnée dans  $[0, 100]$ , ce qui n'est pas le cas dans le modèle (A.). Les coefficients de la régression sont donc dans des échelles différentes. En notant  $\hat{\beta}^A = (\hat{\beta}_0^A, \dots, \hat{\beta}_p^A)'$  les estimateurs des coefficients de régression et  $\hat{\eta}^A = (\hat{\eta}_0^A, \dots, \hat{\eta}_{L+1}^A)$  les paramètres de la transformation dans le

modèle (A.), et  $\hat{\beta}^B = (\hat{\beta}_0^B, \dots, \hat{\beta}_p^B)'$  les coefficients de régression du modèle (B.), les coefficients comparables sont :

$$\hat{\beta}_0^{A*} = \frac{\hat{\beta}_0^A - H(\min, \hat{\eta}^A)}{H(\max, \hat{\eta}^A) - H(\min, \hat{\eta}^A)} * 100 \text{ et } \hat{\beta}_0^B, \quad (3.13)$$

$$\hat{\beta}_k^{A*} = \frac{\hat{\beta}_k^B}{H(\max, \hat{\eta}) - H(\min, \hat{\eta})} * 100 \text{ et } \hat{\beta}_k^B \text{ pour } k > 0. \quad (3.14)$$

Les variances estimées de  $\hat{\beta}^{A*}$  et  $\hat{\beta}^B$  peuvent aussi être comparées en utilisant la delta-méthode pour calculer la variance de  $\hat{\beta}^{A*}$ . La formule est donnée ci-dessous :

Soit  $f = \begin{pmatrix} f_0 \\ \vdots \\ f_p \end{pmatrix} : (\beta, \eta) \mapsto \beta^*$  la fonction de  $\mathbb{R}^{p+1} \times \mathbb{R}^{L+2}$  dans  $\mathbb{R}^{p+1}$  redimensionnant les paramètres.

La variance de  $\hat{\beta}^{A*}$  peut être approchée par la formule suivante :

$$Var(\hat{\beta}^{A*}) \approx D_f V D_f' \quad (3.15)$$

où  $V$  est la matrice de variance du vecteur  $\begin{pmatrix} \hat{\beta} \\ \hat{\eta} \end{pmatrix}$

$$\text{et } D_f = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_0(\beta, \eta)}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial f_0(\beta, \eta)}{\partial \beta_p} & \frac{\partial f_0(\beta, \eta)}{\partial \eta_0} & \dots & \frac{\partial f_0(\beta, \eta)}{\partial \eta_{L+1}} \\ \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_p(\beta, \eta)}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial f_p(\beta, \eta)}{\partial \beta_p} & \frac{\partial f_p(\beta, \eta)}{\partial \eta_0} & \dots & \frac{\partial f_p(\beta, \eta)}{\partial \eta_{L+1}} \end{pmatrix}.$$

On peut aussi calculer les pourcentages de variations entre les coefficients de régression des modèles (A.) et (B.) sur  $\mathcal{P}_2$  :

$$\%Var = \frac{|\hat{\beta}^{A*} - \hat{\beta}^B|}{|\hat{\beta}^{A*}|} \quad (3.16)$$

A partir des  $B$  estimations, on calcule les estimations moyennes de chaque paramètre, le pourcentage de variation moyen, et les variances moyennes obtenus selon les deux approches sur les  $B$  répétitions. On investigate aussi les tests de significativité des paramètres, en évaluant le nombre de fois où les deux approches donnent la même conclusion au seuil de significativité de 5%.

Cette validation croisée est renouvelée en faisant varier les structures de régression  $\mathcal{M}_1$  et  $\mathcal{M}_2$ , plus précisément en modifiant la forme de la trajectoire (linéaire,

quadratique), la base de temps considérée (âge, durée écoulée depuis le début de l'étude) ou les variables explicatives incluses (niveau d'étude, sexe, cohorte).

### 3.6 Exemples de modèles

Nous donnons ici deux exemples de structures de régression utilisées pour  $\mathcal{M}_1$  et  $\mathcal{M}_2$ .

On considère le modèle suivant :

$$\begin{aligned}
 H(y_{ij}, \eta) = & \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + \beta_2 t_{ij}^2 + \beta_3 \mathbb{1}_{certif} + \beta_4 \mathbb{1}_{homme} \\
 & + \beta_5 t_{ij} \mathbb{1}_{certif} + \beta_6 t_{ij} \mathbb{1}_{homme} + \beta_7 t_{ij}^2 \mathbb{1}_{certif} + \beta_8 t_{ij}^2 \mathbb{1}_{homme} \\
 & + u_0 + u_1 t_{ij} + u_2 t_{ij}^2 + \varepsilon_{ij}
 \end{aligned} \tag{3.17}$$

On étudie ici l'évolution du niveau cognitif sous-jacent en fonction de l'âge, et cette évolution est quadratique. Les coefficients  $\beta_0, \beta_1$  et  $\beta_2$  représentent le niveau moyen à 65 ans, la pente moyenne et la pente quadratique moyenne en fonction de l'âge des femmes n'ayant pas le CEP. Les variables *certif* et *sexe* sont en interaction avec les fonctions du temps, ce qui induit quatre évolutions différentes selon les combinaisons de ces deux variables. Les effets aléatoires, corrélés entre eux, prennent en compte une variabilité inter-individuelle sur le niveau initial, la pente et la courbure de la trajectoire.

Considérons maintenant le modèle :

$$\begin{aligned}
 H(y_{ij}, \eta) = & \beta_0 + \beta_1 d_{ij} + \beta_2 \mathbb{1}_{certif} + \beta_3 \mathbb{1}_{homme} + \beta_4 t_0 \\
 & + \beta_5 d_{ij} \mathbb{1}_{certif} + \beta_6 d_{ij} \mathbb{1}_{homme} + \beta_7 d_{ij} t_0 \\
 & + u_0 + u_1 d_{ij} + \varepsilon_{ij}
 \end{aligned} \tag{3.18}$$

Ici,  $\beta_0$  et  $\beta_1$  sont le niveau moyen dans l'échelle sous-jacente à l'entrée dans l'étude et la pente moyenne par an des femmes sans CEP et avec un âge initial de 65 ans. L'évolution est supposée linéaire en fonction de la durée écoulée depuis le début de l'étude. Le sexe, le CEP et l'âge d'entrée dans l'étude sont inclus en interaction avec le temps. La trajectoire diffère donc selon ces trois variables.

### 3.7 Transformation finale et validation externe

La validation croisée nous donne un échantillon de  $B$  transformations estimées sur une population. On a ainsi une distribution empirique de chaque valeur trans-

formée.

La transformation du test psychométrique proposée consiste à transformer chaque valeur du score par la moyenne des  $B$  valeurs transformées estimées dans la validation croisée. Notons que l'on pourrait de la même manière considérer la valeur médiane sur les  $B$  répétitions. Cette transformation se résume donc à une grille donnant la correspondance entre les scores observés du test psychométrique et les valeurs transformées.

Pour faire une validation externe de la transformation, la transformation du test est appliquée pour transformer les scores observés dans une population externe, n'ayant pas été utilisée pour la validation croisée. Sur cette population, sont estimés un modèle mixte à processus latent et un modèle linéaire sur les données ainsi transformées, qui sont ensuite comparés comme décrit précédemment en termes de pourcentage de variation, de variances et d'accord des tests de significativité.

Dans la littérature, il existe une autre transformation spécifique du MMSE utilisée en pratique :  $y \mapsto \sqrt{30 - y}$ . Elle correspond à la racine carrée du nombre d'erreurs au test. Pour évaluer la performance de notre approche, nous avons aussi comparé les résultats obtenus sur les données externes par la pré-transformation issue de la validation croisée avec ceux d'un modèle linéaire mixte classique ou d'un modèle linéaire mixte sur les données transformées par la fonction  $y \mapsto \sqrt{30 - y}$ . Plus précisément, on considère :

(C.) le modèle linéaire mixte avec la pré-transformation racine redimensionnée :

$$\frac{\sqrt{30 - y_{ij}} - \sqrt{30}}{-\sqrt{30}} * 100 = X(t_{ij})\beta^C + Z(t_{ij})u_i^C + \varepsilon_{ij}^C \quad (3.19)$$

(D.) le modèle linéaire mixte sans transformation :

$$\frac{y_{ij}}{30} * 100 = X(t_{ij})\beta^D + Z(t_{ij})u_i^D + \varepsilon_{ij}^D \quad (3.20)$$

Chacune des approches (B.), (C.) et (D.) est comparée au modèle mixte à processus latent (A.) en termes de pourcentage de variation et de p-value des tests de significativité sur les paramètres de régression.

## 4 Résultats

### 4.1 Description des données

Le tableau 4.1 résume les caractéristiques des échantillons utilisés pour le développement de la transformation, c'est-à-dire l'échantillon REAL et les échantillons de vieillissement général de PAQUID et 3 Cités-Bordeaux.

L'échantillon général PAQUID compte 3000 sujets (sur les 3777 initiaux) et 11999 mesures. La médiane du nombre de mesures répétées au MMSE par sujet est de 4 (Intervalle Inter-Quartile IIQ = [2,6]) et l'âge initial moyen de 74.9 ans (écart-type  $sd = 6.6$  ans). Les femmes sont plus nombreuses que les hommes (58.8%) et le pourcentage de sujet ayant obtenu le certificat d'étude primaire (CEP) s'élève à 70%, avec une forte association sexe/CEP ( $p = 9.98 * 10^{-7}$ ), les hommes ayant plus souvent le CEP que les femmes. Après 20 ans de suivi, le taux de démence incidente est de 28.5%.

Au sein de l'étude des 3 Cités, l'échantillon général de Bordeaux compte 1889 sujets (sur les 2104 initiaux) pour 5825 mesures. La médiane est de 4 mesures répétées au MMSE par sujet (IIQ = [2,4]) et l'âge initial moyen de 74.5 ( $sd = 5.0$ ) ans. Le pourcentage de sujets ayant le CEP est de 87.9% et celui des femmes de 62.1%, avec une répartition sexe/CEP significativement différente ( $p = 1.72 * 10^{-4}$ ).

La cohorte REAL, dont tous les sujets sont déments à l'inclusion, regroupe 595 sujets (sur les initiaux) pour 2723 mesures. La médiane du nombre de mesures répétées au MMSE par individu est de 4 (IIQ = [2,7]). L'âge initial moyen est de 77.5 ( $sd = 6.8$ ) ans, le pourcentage de femmes de 71% et le pourcentage de sujets ayant le CEP est de 79.1%. La répartition sexe/CEP est significativement différente ( $p = 2.84 * 10^{-2}$ ).

Le tableau 4.2 résume les caractéristiques des échantillons utilisés pour la validation externe de la transformation. Deux échantillons de vieillissement général ont été considérés à partir des cohortes 3 Cités-Dijon et 3 Cités-Montpellier.

Pour le centre de Dijon, 4253 sujets ont été sélectionnés (sur les 4931 initiaux), totalisant 10775 mesures de MMSE. La médiane est de 3 mesures répétées au MMSE par sujet (IIQ = [2,3]). L'âge initial moyen est de 74.2 ( $sd = 5.5$ ) ans. Les femmes sont

plus nombreuses que les hommes (61.8%) et le pourcentage de sujets ayant obtenu le certificat d'étude primaire (CEP) s'élève à 93.2%, sans association sexe/CEP ( $p = 0.061$ ).

L'échantillon 3 Cités-Montpellier compte 1965 sujets (sur 2199 sujets initiaux) et 5917 mesures, avec une médiane de 3 mesures répétées au MMSE par individu (IIQ = [2,4]). L'âge initial moyen est de 73 (sd = 5.4) ans, le pourcentage de femmes de 58.5% et le pourcentage de sujets ayant le CEP est de 94.1%. Aucune association sexe/CEP n'est mise en évidence ( $p = 0.54$ ).

Pour la validation externe, nous avons aussi sélectionné deux échantillons de déments, qui sont le sous-échantillon des déments de PAQUID et le sous-échantillon des déments de Dijon et Montpellier.

L'échantillon des déments de PAQUID compte 856 sujets et 3887 mesures. La médiane du nombre de mesures répétées au MMSE par individu est de 4 (IIQ = [3,6]), l'âge initial moyen de 75.3 ans (sd = 6.2) et l'âge moyen à la démence de 86.1 ans (sd = 5.9). Le pourcentage de sujets ayant le CEP est de 57% et le pourcentage de femmes est de 70.1%. Aucune association sexe/CEP n'est mise en évidence dans cet échantillon ( $p = 0.36$ ).

L'échantillon des déments de Dijon et Montpellier compte 480 sujets et 1133 mesures. La médiane du nombre de mesures répétées au MMSE par individu est de 2 (IIQ = [2,3]), l'âge initial moyen de 77.6 ans (sd = 6.1) et l'âge moyen à la démence de 81.9 ans (sd = 6.1). Le pourcentage de sujets ayant le CEP est de 84.9% et le pourcentage de femmes est de 58.2%. Aucune association sexe/CEP n'est mise en évidence dans cet échantillon ( $p = 0.28$ ).

Dans les cohortes Paquid et 3 Cités, la distribution des scores au MMSE est très asymétrique (figure 4.1). L'essentiel des valeurs se situe entre 25 et 30, et les scores inférieurs à 15 sont très peu nombreux. En effet, il s'agit d'une population générale dans laquelle la majorité des sujets ne présente pas de démence, d'où l'abondance de hauts scores. L'effet plafond est très prononcé, comme en témoigne la forte fréquence de scores de 30 points.

Pour pallier le peu de données dans les bas niveaux du score, nous avons aussi considéré la cohorte REAL pour le développement de la transformation du MMSE. Comme les sujets inclus dans cette étude sont tous atteints de la maladie d'Alzheimer et ont un score à l'inclusion entre 10 et 26 au MMSE, la distribution du MMSE est très différente de celles des autres cohortes. Leurs scores sont plus faibles, et on distingue davantage un effet plancher.



	PAQUID	REAL	3 Cités-Bordeaux
Nombre de sujets	3000	595	1889
Nombre de mesures	11999	2723	5825
Nombre de mesures par sujet :			
1 <sup>er</sup> quartile	2	2	2
médiane	4	4	4
3 <sup>e</sup> quartile	6	7	4
Age initial :			
moyenne	74.9	77.5	74.5
écart-type	6.6	6.8	5.0
Nombre de sujets avec CEP	2009 (70%)	471 (79.1%)	1661 (87.9%)
Nombre de femmes	1764 (58.8%)	423 (71%)	1174 (62.1%)
Score initial :			
min	0	10	18
1 <sup>er</sup> quartile	24	17	26
médiane	27	21	28
3 <sup>e</sup> quartile	28	23	29
max	30	26	30
Nombre de déments	856 (28.5%)	595 (100%)	226 (12%)

TABLE 4.1 – Description des caractéristiques des trois échantillons utilisés pour le développement de la transformation du MMSE.

	3 Cités Dijon	3 Cités Montpellier	Déments de Dijon et Mont.	Déments de PAQUID
Nombre de sujets	4253	1965	480	856
Nombre de mesures	10775	5917	1133	3887
Nombre de mesures par sujet :				
1 <sup>er</sup> quartile	2	2	2	3
médiane	3	3	2	4
3 <sup>e</sup> quartile	3	4	3	6
Age initial :				
moyenne	74.2	73.0	77.6	75.3
écart-type	5.5	5.4	6.1	6.2
Nombre de sujets avec CEP	3962 (93.2%)	1849 (94.1%)	406 (84.9%)	488 (57.0%)
Nombre de femmes	2631 (61.8%)	1149 (58.5%)	280 (58.2%)	600 (70.1%)
Score initial :				
min	11	9	9	0
1 <sup>er</sup> quartile	26	26	24	22
médiane	28	28	26	26
3 <sup>e</sup> quartile	29	29	27	28
max	30	30	30	30
Nombre de déments	343 (8.1%)	137 (7%)	480 (100%)	856 (100%)
Age à la démence :				
moyenne	-	-	81.9	86.1
écart-type	-	-	6.1	5.9

TABLE 4.2 – Description des caractéristiques des échantillons utilisés dans la validation externe de la transformation du MMSE.

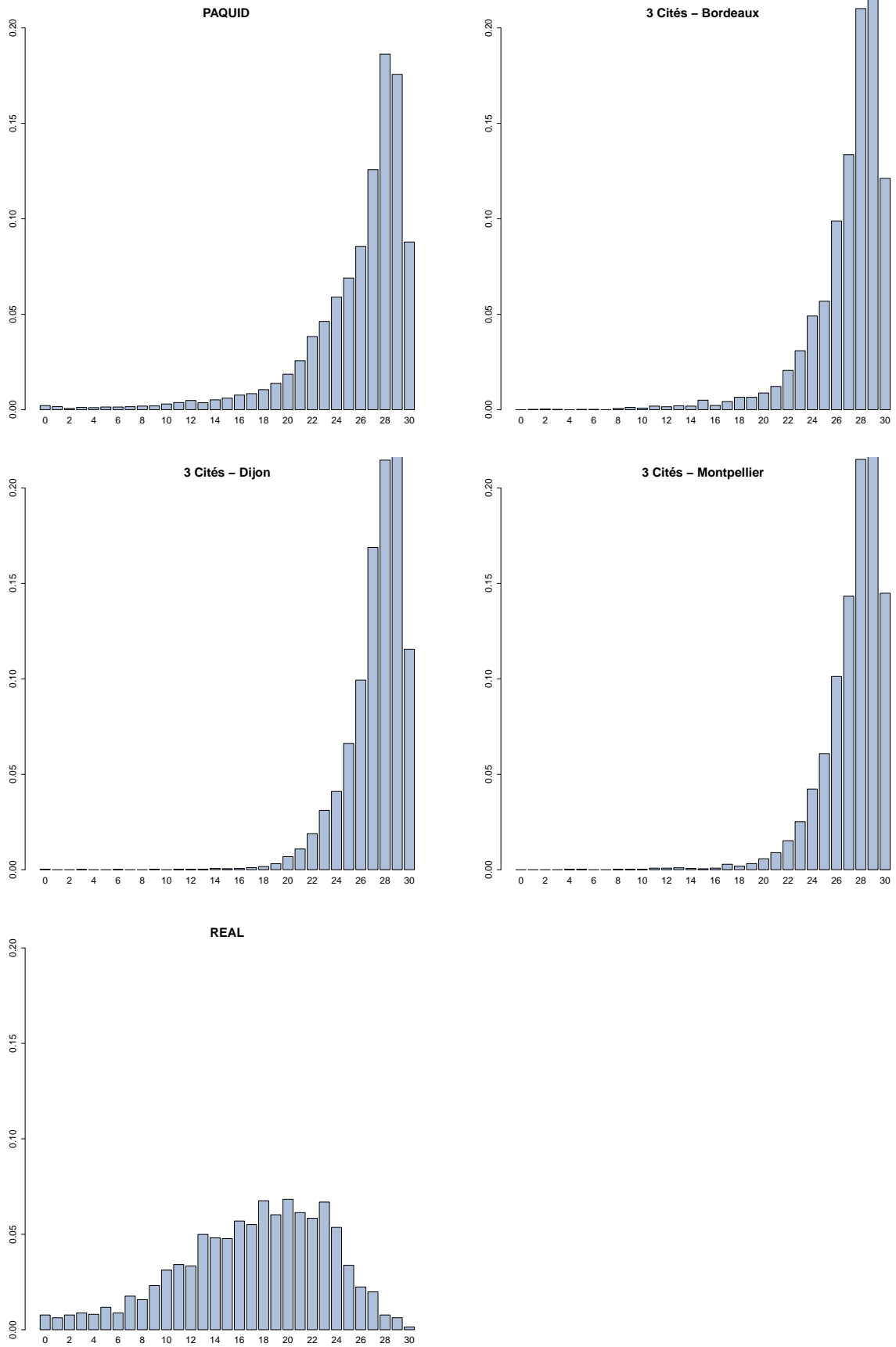


FIGURE 4.1 – Histogrammes des scores au MMSE dans les échantillons généraux PAQUID, 3 Cités-Bordeaux, 3 Cités-Dijon, 3 Cités-Montpellier et REAL.

## 4.2 Curvilinearité du MMSE dans les échantillons

Dans le modèle mixte à processus latent nous avons approché la fonction de lien du MMSE par une combinaison linéaire de I-splines quadratiques. Les noeuds ont été choisis a priori, en veillant à ce qu'ils soient assez nombreux pour permettre un bon ajustement aux données, mais en s'assurant également d'avoir suffisamment d'observations entre les noeuds pour que les estimations soient stables.

Etant données les distributions présentées en figure 4.1, nous avons choisi d'utiliser sept noeuds placés à 0,10,20,23,26,28 et 30. La transformation est ainsi paramétrée par neuf coefficients.

La transformation estimée varie selon la base de temps choisie, la forme de la trajectoire et les variables explicatives incluses puisque tous les paramètres sont estimés simultanément. La figure 4.2 représente les transformations  $H^*$  du MMSE obtenues par un modèle à processus latent sur les différents échantillons avec différentes structures de régressions : selon les trois bases de temps (âge, durée dans l'étude, temps à la démence), la forme de la trajectoire (linéaire, quadratique) et l'ajustement sur les variables explicatives (aucune, certif et sexe et âge initial, certif et sexe, centre, centre et certif). Sur ce graphique,  $H^*(y)$  est représenté en abscisse et  $y$  en ordonnée.

On observe une variabilité assez faible entre les fonctions de lien issues de différents modèles estimés sur un même échantillon. En revanche, la population semble être une source de variation plus importante.

Les transformations de Paquid, 3 Cités-Bordeaux, 3 Cités-Montpellier, des sous-populations des déments de Paquid et de Dijon et Montpellier sont très similaires et montrent une relativement faible variabilité de la transformation d'une population à l'autre. Néanmoins, deux groupes de courbes se détachent nettement : les transformations sur la cohorte 3 Cités-Dijon et les transformations sur REAL. Les transformations sur REAL montrent une relation plus linéaire que les autres et pour 3 Cités-Dijon la relation non-linéaire est encore plus accentuée que les autres.

De manière générale, l'allure des courbes montre que la curvilinearité du MMSE est très prononcée. La sensibilité est très faible dans les hauts scores et grande dans les scores faibles.

## 4.3 Validation croisée

Malgré les variabilités entre REAL et les autres cohortes, les cohortes de PAQUID, 3 Cités-Bordeaux et REAL ont été réunies pour la validation croisée afin

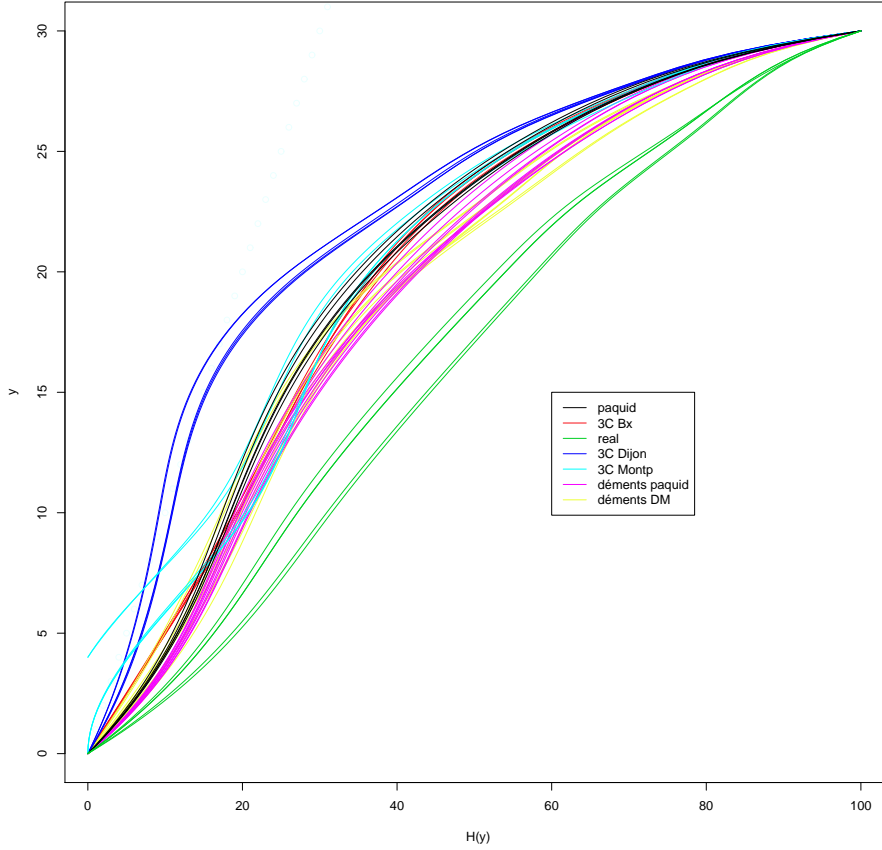


FIGURE 4.2 – Transformations estimées sur les 4 échantillons de vieillissement général, l'échantillon REAL et les 2 échantillons de déments par des modèles aux structures de régression différentes.

d'obtenir un jeu de données conséquent, avec suffisamment d'observations dans toute l'étendue des scores de MMSE. Ceci mène à un jeu de données de 5484 sujets.

Nous avons choisi une taille de  $n = 4000$  sujets pour l'échantillon d'apprentissage ( $\mathcal{P}_1$ ), et les 1484 individus restants pour l'échantillon de validation ( $\mathcal{P}_2$ ). Le nombre de répétitions est fixé à  $B = 500$ .

Sur la population  $\mathcal{P}_1$ , trois modèles d'estimation (appelés  $\mathcal{M}_{1,1}$ ,  $\mathcal{M}_{1,2}$  et  $\mathcal{M}_{1,3}$ ) en fonction de l'âge et variant sur l'ajustement des variables explicatives ont été utilisés :

1.  $H(y, \eta) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + u_0 + u_1 t + u_2 t^2 + \varepsilon$
2.  $H(y, \eta) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \beta_3 \mathbf{1}_{3C} + \beta_4 \mathbf{1}_{REAL} + \beta_5 t \mathbf{1}_{3C} + \beta_6 t \mathbf{1}_{REAL} + \beta_7 t^2 \mathbf{1}_{3C} + \beta_8 t^2 \mathbf{1}_{REAL} + u_0 + u_1 t + u_2 t^2 + \varepsilon$
3.  $H(y, \eta) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \beta_3 \mathbf{1}_{3C} + \beta_4 \mathbf{1}_{REAL} + \beta_5 \mathbf{1}_{homme} + \beta_6 \mathbf{1}_{certif} + \beta_7 t \mathbf{1}_{3C} + \beta_8 t \mathbf{1}_{REAL} + \beta_9 t \mathbf{1}_{homme} + \beta_{10} t \mathbf{1}_{certif} + \beta_{11} t^2 \mathbf{1}_{3C} + \beta_{12} t^2 \mathbf{1}_{REAL} + \beta_{13} t^2 \mathbf{1}_{homme} + \beta_{14} t^2 \mathbf{1}_{certif} + u_0 + u_1 t + u_2 t^2 + \varepsilon$

Les modèles de validation ( $\mathcal{M}_{2,1}, \dots, \mathcal{M}_{2,5}$ ), variant eux à la fois sur la fonction du temps choisie, sa modélisation et l'ajustement des variables explicatives, sont :

1.  $H(y, \eta) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + u_0 + u_1 t + u_2 t^2 + \varepsilon$
2.  $H(y, \eta) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \beta_3 \mathbb{1}_{3C} + \beta_4 \mathbb{1}_{REAL} + \beta_5 t \mathbb{1}_{3C} + \beta_6 t \mathbb{1}_{REAL} + \beta_7 t^2 \mathbb{1}_{3C} + \beta_8 t^2 \mathbb{1}_{REAL} + u_0 + u_1 t + u_2 t^2 + \varepsilon$
3.  $H(y, \eta) = \beta_0 + \beta_1 d + \beta_2 \mathbb{1}_{certif} + \beta_3 \mathbb{1}_{homme} + \beta_4 t_0 + \beta_5 d \mathbb{1}_{certif} + \beta_6 d \mathbb{1}_{homme} + \beta_7 d t_0 + u_0 + u_1 d + \varepsilon$
4.  $H(y, \eta) = \beta_0 + \beta_1 d + \beta_2 d^2 + \beta_3 \mathbb{1}_{homme} + \beta_4 \mathbb{1}_{certif} + \beta_5 t_0 + \beta_6 d \mathbb{1}_{homme} + \beta_7 d \mathbb{1}_{certif} + \beta_8 d t_0 + \beta_9 d^2 \mathbb{1}_{homme} + \beta_{10} d^2 \mathbb{1}_{certif} + \beta_{11} d^2 t_0 + u_0 + u_1 d + u_2 d^2 + \varepsilon$
5.  $H(y, \eta) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 t^2 + \beta_3 \mathbb{1}_{3C} + \beta_4 \mathbb{1}_{REAL} + \beta_5 \mathbb{1}_{homme} + \beta_6 \mathbb{1}_{certif} + \beta_7 t \mathbb{1}_{3C} + \beta_8 t \mathbb{1}_{REAL} + \beta_9 t \mathbb{1}_{homme} + \beta_{10} t \mathbb{1}_{certif} + \beta_{11} t^2 \mathbb{1}_{3C} + \beta_{12} t^2 \mathbb{1}_{REAL} + \beta_{13} t^2 \mathbb{1}_{homme} + \beta_{14} t^2 \mathbb{1}_{certif} + u_0 + u_1 t + u_2 t^2 + \varepsilon$

Pour  $\mathcal{M}_{1,1}$ , le tableau 4.3 résume les résultats obtenus. Pour les autres modèles d'estimation ( $\mathcal{M}_{1,2}$  et  $\mathcal{M}_{1,3}$ ) les tableaux de résultats sont en annexe. Quels que soient le modèle d'estimation et le modèle de validation, les pourcentages de variation sont faibles entre les estimations du modèle mixte incluant l'estimation de la fonction de lien et celles du modèle mixte sur les données pré-transformées. Ces pourcentages restent inférieurs à 10% sauf pour les coefficients associés à des variables dont l'effet n'est pas significatif. Dans ce dernier cas, on divise par une valeur qui n'est pas significativement différente de 0 donc le pourcentage de variation peut devenir très grand et n'est plus un indicateur fiable. De plus, les variances sont bien estimées, et les tests de significativité dans les deux approches sont en accord dans plus de 90% des cas.

Ces résultats suggèrent un faible impact de la variabilité de la fonction de lien sur les coefficients de régression. Utiliser une pré-transformation estimée avec un modèle se distinguant du modèle d'intérêt par les covariables incluses ou même par l'échelle de temps considérée n'a que des répercussions minimales sur l'estimation des coefficients de régression sur un échantillon indépendant.

## 4.4 La transformation du MMSE

Nous avons pu apprécier la distribution de la transformation à partir des 500 échantillons de la validation croisée. Sur la figure 4.3 sont représentées toutes les transformations estimées avec les trois modèles d'estimation dans la validation croisée. On constate d'une part que la dispersion des transformations obtenues par un

Est.	Val.	$\beta^{A*}$	$\beta^B$	%Var	$Var(\beta^{A*})$	$Var(\beta^B)$	Signif. $\beta^{A*}$	Signif. $\beta^B$	Accord test
$\mathcal{M}_{1,1}$	$\mathcal{M}_{2,1}$	72.15	72.13	0.02	1.65	1.41			
		4.32	4.30	0.44	2.64	2.62	79.80	79.20	97.00
		-5.32	-5.31	0.19	0.31	0.30	100.00	100.00	100.00
	$\mathcal{M}_{2,2}$	75.85	75.49	0.48	1.87	1.75			
		3.23	2.93	9.40	3.29	3.36	39.60	33.00	90.60
		-5.22	-5.10	2.17	0.38	0.38	100.00	100.00	100.00
		0.11	0.06	40.09	6.21	6.90	1.60	2.60	98.60
		-32.22	-32.15	0.22	15.04	15.07	100.00	100.00	100.00
		2.41	2.57	6.43	12.65	14.22	7.00	12.20	92.40
		0.68	0.48	28.55	30.94	31.65	5.80	4.80	98.60
		0.30	0.23	22.37	1.55	1.73	3.60	5.00	97.00
-0.12	0.08	164.18	4.16	4.24	4.00	4.40	98.40		
	$\mathcal{M}_{2,3}$	68.27	69.21	1.39	2.47	2.09			
		-0.97	-0.97	0.52	0.03	0.03	100.00	100.00	100.00
		12.37	12.14	1.84	1.50	1.42	100.00	100.00	100.00
		0.93	0.93	0.15	1.13	1.22	11.80	12.00	99.80
		-8.23	-8.08	1.82	0.72	0.69	100.00	100.00	100.00
		0.24	0.25	4.38	0.02	0.02	37.80	42.80	95.00
		0.32	0.32	1.16	0.02	0.02	77.20	78.20	97.80
		-0.63	-0.65	3.13	0.01	0.01	100.00	100.00	100.00
	$\mathcal{M}_{2,4}$	66.61	66.72	0.17	2.73	2.43			
		-0.28	-0.28	0.19	0.14	0.15	7.60	9.00	96.20
		-0.02	-0.02	0.24	0.00	0.00	14.40	16.60	93.40
		1.22	1.21	0.59	1.22	1.23	13.80	14.20	98.80
		11.45	11.40	0.43	1.68	1.75	100.00	99.80	99.80
		-7.41	-7.38	0.37	0.79	0.78	100.00	100.00	100.00
		0.34	0.34	0.41	0.08	0.08	18.60	19.40	98.40
		0.57	0.57	0.45	0.10	0.13	43.00	44.00	95.40
		-0.72	-0.72	0.26	0.06	0.06	84.20	84.00	96.60
		-0.01	-0.01	0.58	0.00	0.00	2.40	2.80	99.60
		-0.03	-0.03	1.15	0.00	0.00	25.40	24.20	95.60
		-0.01	-0.01	0.84	0.00	0.00	12.60	12.40	97.00
	$\mathcal{M}_{2,5}$	68.53	68.35	0.27	6.67	6.46			
		-0.89	-1.17	31.61	11.86	11.87	3.20	3.80	99.00
		-3.95	-3.79	4.01	1.26	1.25	97.80	96.20	97.20
		-1.63	-1.66	1.79	6.26	6.27	6.00	6.40	97.20
		-35.56	-35.15	1.14	16.22	28.85	99.80	99.80	99.60
		-1.15	-1.20	4.54	4.68	5.15	7.00	6.80	97.00
		10.50	10.49	0.16	7.30	7.02	99.20	99.40	99.00
		1.24	1.32	6.71	13.01	13.09	4.00	5.40	97.40
		1.22	1.05	13.92	35.13	84.20	7.20	7.40	97.00
		0.17	0.26	55.12	9.64	11.20	3.00	4.00	99.00
		5.75	5.75	0.12	13.86	13.00	34.60	35.40	95.20
		0.62	0.58	6.55	1.59	1.59	7.40	8.80	94.60
		0.37	0.50	37.30	4.63	12.05	3.60	4.00	98.80
		0.83	0.79	4.97	1.15	1.36	11.00	10.80	93.40
-2.00	-2.02	1.18	1.52	1.41	37.00	39.00	95.20		

TABLE 4.3 – Comparaison des résultats obtenus sur les 500 répétitions de la validation croisée par les approches (A.) et (B.) pour 5 structures de régression différentes. La pré-transformation du MMSE dans l'approche (B.) est obtenue par le modèle d'estimation  $\mathcal{M}_{1,1}$ .

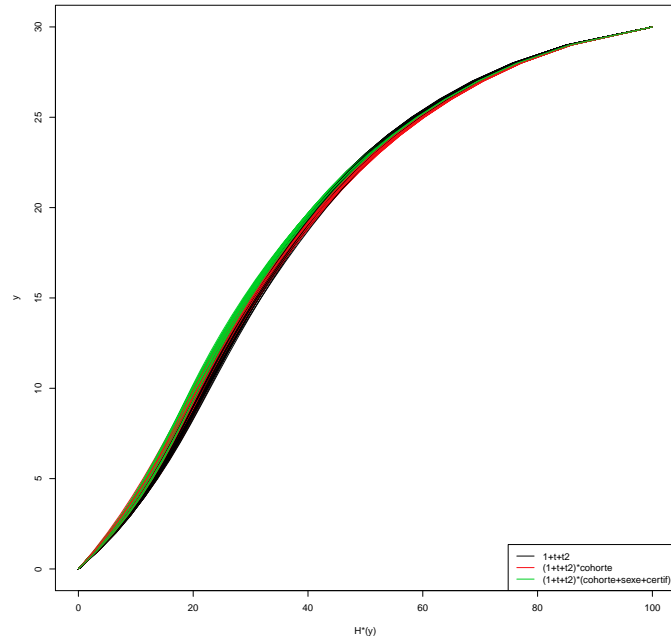


FIGURE 4.3 – Ensemble des 500 transformations estimées dans la validation croisée pour chacun des trois modèles d'estimation  $\mathcal{M}_{1,1}$   $(1+t+t2)$ ,  $\mathcal{M}_{1,2}((1+t+t2)*\text{cohorte})$  et  $\mathcal{M}_{1,3}((1+t+t2)*(\text{cohorte}+\text{sexe}+\text{certif}))$ .

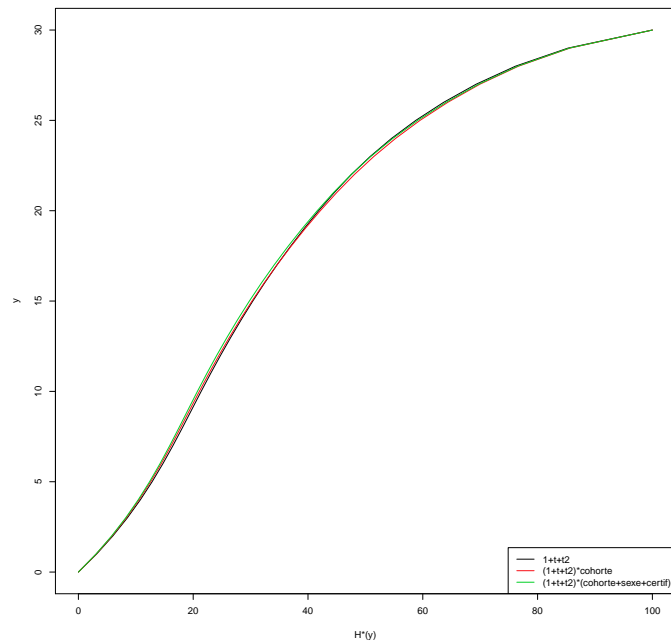


FIGURE 4.4 – Transformation moyenne issue de la validation croisée pour chaque modèle d'estimation  $\mathcal{M}_{1,1}$   $(1+t+t2)$ ,  $\mathcal{M}_{1,2}((1+t+t2)*\text{cohorte})$  et  $\mathcal{M}_{1,3}((1+t+t2)*(\text{cohorte}+\text{sexe}+\text{certif}))$ .

même modèle n'est pas très importante et d'autre part, que les transformations obtenues par des modèles différents sont assez semblables. Ce résultat se retrouve sur la figure 4.4 où les trois transformations moyennes issues de la validation croisée sont presque confondues.

D'un point de vue métrologique, on constate sur ces courbes que la sensibilité du MMSE à détecter un changement cognitif est très faible dans les hauts scores. En effet, la perte de 15 points entre 100 et 85 correspond à une perte de 1 point au MMSE (de 30 à 29), alors que la même perte de 15 points entre 40 et 25 correspond à une perte de 7 points au MMSE (de 19 à 12). Similairement, on retrouve dans le tableau 4.4 que la perte d'un point au MMSE ne traduit pas la même perte au niveau du processus cognitif sous-jacent pour toutes les valeurs du score. Alors que le passage du score de 30 au MMSE au score de 29 représente une perte de 15 points, le passage de 25 à 24 représente une perte de 4 points et le passage de 20 à 19 ne représente plus qu'une perte de 2.5 points dans l'échelle transformée.

D'après les résultats de la validation croisée, nous avons choisi de proposer comme transformation du MMSE la transformation moyenne point par point obtenue avec le modèle  $H(y_{ij}, \eta) = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + \beta_2 t_{ij}^2 + u_0 + u_1 t_{ij} + u_2 t_{ij}^2 + \varepsilon_{ij}$ . Il s'agit, pour chaque valeur de MMSE, de la moyenne sur les 500 répétitions des valeurs transformées. La table de correspondance donnée dans le tableau 4.4 précise aussi la médiane et les quantiles d'ordres 2.5% et 97.5%.

## 4.5 Validation externe

La validation de la transformation présentée dans la table 4.4 a été réalisée dans un premier temps sur les trois cohortes ayant servi à son estimation, prises séparément.

Ensuite, une validation externe a été faite sur les populations de 3 Cités-Dijon, 3 Cités-Montpellier, la sous-population des déments de PAQUID et la population résultant de la réunion des sous-populations de déments de Dijon et Montpellier.

Sur chacun des 7 échantillons considérés, plusieurs structures de régression ( $\mathcal{M}_2$ ) ont été testées. Néanmoins, nous ne présentons dans les tableaux 4.5, 4.6 et 4.7 qu'un seul modèle illustratif pour chaque échantillon.

Sur l'échantillon général de PAQUID et sur 3 Cités-Bordeaux, les différentes structures de régression utilisées montrent des pourcentages de variation d'au plus 15% entre les coefficients significativement non nuls (au seuil de 5%) du modèle à processus latent (A.) et ceux du modèle linéaire sur données pré-transformées par



la transformation de la validation croisée (approche (B.)). De plus, on n’observe pas de désaccord entre les tests de significativité dans les approches (A.) et (B.).

On constate aussi que l’utilisation de la pré-transformation de la validation croisée améliore nettement les résultats par rapport à un modèle linéaire sans transformation (D.). Par rapport à la transformation  $y \mapsto \sqrt{y - 30}$ , la transformation  $H^*$  réduit également les écarts avec le modèle (A.), bien que plus légèrement.

Sur REAL, les approches (B.), (C.) et (D.) donnent des résultats similaires. Les pourcentages de variation peuvent excéder les 20% même sur des coefficients significativement non nuls, et quelques contradictions existent dans les tests de significativité.

Nous avons vu précédemment que les transformations sur l’échantillon REAL étaient plus linéaires que celles des autres cohortes, d’où la relativement bonne performance du modèle linéaire. Mais cette approche n’est toutefois pas assez satisfaisante. Le modèle mixte à processus latent est ici à privilégier, puisque aucune des trois autres approches ne donne des pourcentages de variation vraiment satisfaisants.

Dans le tableau 4.6 figurent les résultats de la validation sur les échantillons de vieillissement général 3 Cités-Dijon et 3 Cités-Montpellier.

On peut voir une petite amélioration dans l’utilisation de l’approche avec la pré-transformation  $H^*$  par rapport à la transformation  $y \mapsto \sqrt{y - 30}$ . On remarque notamment que dans le modèle sur l’échantillon 3 Cités-Dijon, l’interaction  $t$  :sexe n’est pas significative dans les approches (A.) et (B.) mais le devient dans l’approche (C.). Pour le modèle linéaire, les pourcentages de variation sont bien supérieurs à ceux des deux autres approches.

Les résultats de la validation de la transformation sur les échantillons de déments figurent tableau 4.7.

Pour l’échantillon des déments de Dijon et Montpellier, on trouve des résultats similaires pour les approches (B.) et (C.) avec des pourcentages de variation compris entre 1 et 12% dans les deux cas pour les coefficients significativement non nuls. Quant au modèle linéaire, ces pourcentages sont toujours plus élevés, et atteignent 48%.

Pour les déments de PAQUID, la pré-transformation  $H^*$  montre de bons résultats, avec un pourcentage de variation maximal de 5.27%. Dans l’approche (C.), le pourcentage de variation maximal est de 25%.

Ainsi, pour ces échantillons particuliers que sont les échantillons de déments, l’approche utilisant la pré-transformation issue de la validation croisée acceptable.

En résumé, pour la validation externe, l'utilisation de la pré-transformation  $H^*$  montre des résultats convenables, les pourcentages de variation restants inférieurs à 25%. La transformation racine donne des résultats globalement légèrement moins bons. Les estimations du modèle linéaire sans transformation sont par contre plus éloignées de celles du modèle à processus latent, avec des pourcentages de variation trop importants.

Score au MMSE	Valeur transformée			
	Moyenne	Médiane	Quantile 2.5%	Quantile 97.5%
0	0.00	0.00	0.00	0.00
1	3.17	3.17	2.94	3.39
2	6.00	6.00	5.60	6.38
3	8.53	8.52	8.01	9.03
4	10.79	10.79	10.17	11.38
5	12.85	12.84	12.16	13.49
6	14.72	14.73	14.01	15.42
7	16.47	16.48	15.76	17.24
8	18.14	18.13	17.42	18.98
9	19.76	19.75	19.05	20.63
10	21.39	21.37	20.68	22.28
11	23.05	23.03	22.37	23.96
12	24.77	24.75	24.10	25.68
13	26.56	26.54	25.90	27.46
14	28.43	28.40	27.75	29.32
15	30.38	30.36	29.69	31.24
16	32.44	32.41	31.73	33.26
17	34.60	34.59	33.89	35.39
18	36.88	36.87	36.17	37.66
19	39.30	39.29	38.62	40.06
20	41.85	41.85	41.19	42.59
21	44.58	44.58	43.95	45.30
22	47.54	47.53	46.93	48.26
23	50.83	50.82	50.24	51.50
24	54.55	54.54	53.99	55.20
25	58.78	58.77	58.26	59.37
26	63.64	63.65	63.15	64.18
27	69.29	69.29	68.83	69.77
28	76.16	76.15	75.78	76.58
29	85.30	85.30	85.07	85.58
30	100.00	100.00	100.00	100.00

TABLE 4.4 – Grille de correspondance pour la transformation des scores au MMSE. Sont indiqués la moyenne, la médiane et les quantiles d'ordres 2.5% et 97.5% de la distribution obtenue par la validation croisée sur les 500 valeurs de la transformation.

	$\hat{\beta}^{A*}$	$\hat{\beta}^B$	$\hat{\beta}^C$	$\hat{\beta}^D$	%Var_AB	%Var_AC	%Var_AD
<b>PAQUID</b>							
intercept	68.38	71.72	70.96	90.20	4.89	3.78	31.92
d	-1.16 (p<0.0001)	-1.11 (p<0.0001)	-1.11 (p<0.0001)	-1.12 (p<0.0001)	4.23	4.43	3.71
sexe	-0.50 (p=0.4337)	-0.51 (p=0.3835)	-0.68 (p=0.2267)	-0.55 (p=0.1910)	1.94	36.39	10.64
certif	15.47 (p<0.0001)	14.01 (p<0.0001)	12.97 (p<0.0001)	8.07 (p<0.0001)	9.41	16.17	47.82
t0	-8.02 (p<0.0001)	-7.24 (p<0.0001)	-6.81 (p<0.0001)	-3.85 (p<0.0001)	9.76	15.14	52.06
d :sexe	0.43 (p<0.0001)	0.42 (p<0.0001)	0.43 (p<0.0001)	0.45 (p<0.0001)	3.47	0.91	3.94
d :certif	0.09 (p=0.3059)	0.12 (p=0.1279)	0.17 (p=0.0380)	0.47 (p<0.0001)	42.04	93.66	455.85
d :t0	-0.65 (p<0.0001)	-0.65 (p<0.0001)	-0.67 (p<0.0001)	-0.89 (p<0.0001)	0.91	3.28	38.46
<b>3 Cités-Bx</b>							
intercept	65.10	68.75	68.37	90.73	5.62	5.03	39.38
t	-7.88 (p<0.0001)	-7.66 (p<0.0001)	-7.51 (p<0.0001)	-7.17 (p<0.0001)	2.81	4.71	9.08
certif	20.00 (p<0.0001)	18.04 (p<0.0001)	16.67 (p<0.0001)	8.68 (p<0.0001)	9.77	16.65	56.58
sexe	-2.98 (p=0.0342)	-2.94 (p=0.0238)	-3.07 (p=0.0164)	-2.94 (p=0.0005)	1.37	3.03	1.46
t :certif	-1.43 (p=0.3233)	-1.07 (p=0.4285)	-0.88 (p=0.5087)	0.97 (p=0.3280)	25.18	38.28	167.36
t :sexe	2.33 (p=0.0173)	2.26 (p=0.0132)	2.29 (p=0.0108)	2.17 (p=0.0011)	2.71	1.47	6.83
<b>REAL</b>							
intercept	57.80	42.24	41.95	65.26	26.92	27.42	12.90
d	-7.46 (p<0.0001)	-5.68 (p<0.0001)	-6.33 (p<0.0001)	-9.14 (p<0.0001)	23.90	15.22	22.51
sexe	2.59 (p=0.0611)	2.79 (p=0.0290)	2.63 (p=0.0532)	2.41 (p=0.1225)	7.40	1.21	7.07
certif	5.28 (p=0.0006)	4.81 (p=0.0007)	5.09 (p=0.0007)	5.74 (p=0.0009)	8.95	3.56	8.60
t0	-0.84 (p=0.3593)	-0.95 (p=0.2625)	-0.87 (p=0.3314)	-0.76 (p=0.4655)	12.87	4.13	9.96
d :sexe	-1.24 (p=0.0452)	-1.03 (p=0.0357)	-1.04 (p=0.0502)	-1.38 (p=0.0658)	16.99	15.52	11.94
d :certif	-0.78 (p=0.2346)	-0.79 (p=0.1300)	-0.73 (p=0.1965)	-0.70 (p=0.3805)	0.80	6.13	9.78
d :t0	0.87 (p=0.0285)	0.67 (p=0.0319)	0.71 (p=0.0376)	1.03 (p=0.0331)	22.51	17.99	18.87

TABLE 4.5 – Comparaison des estimations obtenues par les approches (A.), (B.), (C.) et (D.) en termes d'estimation moyenne (p-value du test de Wald) et de pourcentage de variation sur les échantillons PAQUID, 3 Cités-Bordeaux et REAL.

	$\hat{\beta}^{A*}$	$\hat{\beta}^B$	$\hat{\beta}^C$	$\hat{\beta}^D$	%Var_AB	%Var_AC	%Var_AD
<b>3 Cités-Dijon</b>							
intercept	66.47	71.99	71.04	90.90	8.31	6.89	36.76
t	-9.82	-7.97	-7.48	-6.02	18.84	23.86	38.71
	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)			
certif	17.08	14.05	12.98	6.15	17.77	24.04	63.99
	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)			
sexe	0.28	0.19	0.01	0.35	32.95	95.18	25.12
	(p=0.7770)	(p=0.8048)	(p=0.9199)	(p=0.4037)			
t :certif	-0.85	-0.79	-0.70	1.21	7.15	17.67	241.97
	(p=0.5523)	(p=0.4939)	(p=0.5431)	(p=0.0823)			
t :sexe	-0.97	-0.76	-0.61	-0.48	21.12	36.62	50.22
	(p=0.1840)	(p=0.1757)	(p=0.0231)	(p=0.1726)			
<b>3 Cités-Mont</b>							
intercept	53.86	57.54	57.38	79.63	6.85	6.54	47.85
d	0.94	0.87	0.81	0.43	7.74	14.09	54.62
	(p=0.0028)	(p=0.0028)	(p=0.0047)	(p=0.0071)			
sexe	0.70	0.60	0.52	0.54	13.56	26.10	22.59
	(p=0.3315)	(p=0.3661)	(p=0.4134)	(p=0.1824)			
certif	16.36	15.25	14.05	11.26	6.76	14.11	31.17
	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)			
t0	-3.04	-2.85	-2.63	-1.83	6.09	13.46	39.87
	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)			
d :sexe	0.06	0.06	0.05	0.01	4.14	17.93	87.68
	(p=0.6355)	(p=0.5968)	(p=0.6747)	(p=0.9107)			
d :certif	0.57	0.52	0.57	0.14	7.88	1.47	74.98
	(p=0.0645)	(p=0.0656)	(p=0.0392)	(p=0.3584)			
d :t0	-0.71	-0.66	-0.66	-0.38	7.12	7.41	46.55
	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)	(p<0.0001)			

TABLE 4.6 – Comparaison des estimations obtenues par les approches (A.), (B.), (C.) et (D.) en termes d'estimation moyenne (p-value du test de Wald) et de pourcentage de variation sur les échantillons généraux 3 Cités-Dijon et 3 Cités-Montpellier.

	$\hat{\beta}^{A*}$	$\hat{\beta}^B$	$\hat{\beta}^C$	$\hat{\beta}^D$	%Var_AB	%Var_AC	%Var_AD
<b>Déments Dij-Mont</b>							
intercept	48.48	48.10	48.57	72.78	0.78	0.19	50.14
tprediag	-3.85 (p<0.0001)	-3.58 (p<0.0001)	-3.34 (p<0.0001)	-2.79 (p<0.0001)	7.00	13.32	27.66
tpostdiag	-4.73 (p=0.0001)	-4.19 (p=0.0002)	-4.55 (p=0.0001)	-5.47 (p<0.0001)	11.37	3.72	15.70
centre3	0.34 (p=0.7997)	0.45 (p=0.7021)	0.30 (p=0.7970)	0.03 (p=0.9842)	33.79	10.55	91.64
certif	2.70 (p=0.1076)	2.46 (p=0.0980)	2.23 (p=0.1292)	1.96 (p=0.1899)	8.87	17.50	27.65
tprediag :centre3	0.93 (p=0.0301)	0.96 (p=0.0228)	0.82 (p=0.0378)	0.47 (p=0.1656)	2.41	11.84	49.11
tprediag :certif	-0.69 (p=0.2074)	-0.71 (p=0.1800)	-0.68 (p=0.1775)	-0.37 (p=0.3567)	3.59	1.88	46.96
tpostdiag :centre3	0.97 (p=0.3159)	0.90 (p=0.3131)	0.77 (p=0.3910)	0.50 (p=0.5838)	7.35	19.89	48.08
tpostdiag :certif	2.74 (p=0.0240)	2.63 (p=0.0178)	2.84 (p=0.0119)	2.92 (p=0.0114)	4.24	3.31	6.27
<b>Déments PAQUID</b>							
intercept	79.43	81.59	82.27	108.30	2.72	3.58	36.35
t	-20.02 (p<0.0001)	-19.92 (p<0.0001)	-20.66 (p<0.0001)	-23.79 (p<0.0001)	0.50	3.21	18.85
certif	20.16 (p<0.0001)	19.46 (p<0.0001)	17.46 (p<0.0001)	8.92 (p<0.0001)	3.47	13.43	55.75
sexe	-5.72 (p=0.0154)	-5.56 (p=0.0165)	-5.96 (p=0.0085)	-6.30 (p=0.0039)	2.90	4.09	10.11
t :certif	-4.85 (p<0.0001)	-4.59 (p<0.0001)	-3.64 (p=0.0008)	0.64 (p=0.6024)	5.27	25.03	113.27
t :sexe	1.81 (p=0.1254)	1.74 (p=0.1392)	2.02 (p=0.0891)	2.48 (p=0.0686)	4.11	11.58	36.58

TABLE 4.7 – Comparaison des estimations obtenues par les approches (A.), (B.), (C.) et (D.) en termes d'estimation moyenne (p-value du test de Wald) et de pourcentage de variation sur les échantillons des déments de Dijon et Montpellier et des déments de PAQUID.

## 5 Discussion

Dans ce travail, nous avons proposé une transformation du test psychométrique MMSE permettant de corriger les propriétés métrologiques du test (effets plancher/plafond, curvilinearité). Cette transformation donne une correspondance entre les scores observés et les valeurs à considérer dans une analyse statistique. Ainsi, l'évolution au cours du temps du processus cognitif mesuré par le MMSE peut être décrite par un modèle linéaire mixte appliqué sur les valeurs transformées.

D'une part, l'utilisation de cette transformation est justifiée par la faible variabilité des transformations issues de modèles différents au sein d'une même population, même si la structure de régression et notamment la base de temps est très différente, et par des transformations assez semblables d'une population à une autre (à l'exception de REAL). D'autre part nous avons montré par validation croisée que la variabilité de la transformation a un impact modéré sur l'estimation des coefficients de régression.

La pré-transformation du MMSE proposée est la transformation moyenne point par point obtenue à partir des estimations de la validation croisée. La validation externe a montré une bonne performance de cette pré-transformation. Les pourcentages de variation entre les estimations du modèle linéaire mixte sur données pré-transformées et les estimations du modèle mixte à processus latent restent en effet faibles. De plus, l'approche utilisant la pré-transformation issue de la validation donne de meilleurs résultats qu'un modèle linéaire mixte sur les données brutes et améliore sur certains exemples les résultats provenant d'un modèle linéaire mixte sur les données pré-transformées par la fonction  $y \mapsto \sqrt{30 - y}$ .

L'échantillon REAL a été inclus dans le jeu de données utilisé pour le développement de la transformation du MMSE. Cependant, nous avons constaté que sur cet échantillon, qui représente une population très spécifique, les transformations sont très différentes de celles des autres échantillons. Mais les propriétés métrologiques du MMSE sont supposées être les mêmes sur toutes les populations, et les données REAL nous ont permis d'avoir suffisamment d'observations dans les faibles scores de MMSE pour pouvoir estimer la transformation.

La validation sur les données REAL de la pré-transformation du MMSE proposée a montré des différences assez importantes avec le modèle mixte à processus latent,

mais les résultats restent acceptables. Ceci révèle peut-être que la pré-transformation n'est pas à recommander pour des données post-diagnostic de démence.

Pour l'ensemble de ce travail, nous avons eu l'opportunité d'utiliser les données de plusieurs cohortes. Cela nous a permis de développer la transformation sur un très grand jeu de données et de faire plusieurs validations externes.

Pour cette validation croisée, nous voulions disposer d'un échantillon conséquent pour estimer la transformation, mais puisque l'étape de validation nécessite aussi l'estimation de modèles, l'échantillon de validation devait rester assez important. Nous avons donc choisi d'utiliser environ 75% de l'échantillon global comme échantillon d'apprentissage et de garder 25% pour la validation. De plus, nous nous sommes limités à 500 répétitions du fait du temps de calcul assez long.

La validation croisée nous a permis d'évaluer la qualité de la transformation du MMSE sur des données indépendantes de celles utilisées pour son estimation. Il était attendu que les résultats soient bons lorsque la même structure de régression était utilisée pour l'estimation et la validation, les écarts provenant uniquement de variations aléatoires. Mais les résultats sont encore bons lorsque la structure de régression utilisée pour la validation est très différente de celle de l'estimation, ce qui montre une bonne stabilité de la transformation.

Bien que le bootstrap eût permis une étude plus formelle de la distribution, nous avons néanmoins choisi de ré-utiliser les estimations de validation croisée pour obtenir la distribution empirique des valeurs transformées et proposer la transformation finale.

Pour la validation, nous avons comparé les estimations du modèle mixte à processus latent à celles du modèle linéaire sur données transformées par un pourcentage de variation, en considérant qu'un pourcentage de variation inférieur à 20% est raisonnable. Cela vaut pour des coefficients significativement différents de 0 puisque en divisant par un coefficient proche de 0, le pourcentage de variation devient naturellement très instable. Un test statistique n'est cependant pas utilisable car, les coefficients étant estimés sur les mêmes données mais dans des modèles différents, on ne dispose pas de la covariance entre les deux estimateurs.

En conclusion, nous avons montré pendant ce stage la pertinence d'utiliser une pré-transformation du MMSE pour décrire le déclin cognitif et évaluer l'association avec des facteurs de risque dans les analyses épidémiologiques. Cette approche présente un intérêt lorsque plusieurs populations sont étudiées et que l'on veut comparer les estimations entre elles. De plus, les propriétés des tests psychométriques sont prises en compte et corrigées, tout en employant une méthode assez courante,



qui est le modèle linéaire mixte. Cette transformation semble particulièrement adaptée dans des cohortes prospectives en population générale. Son application dans une cohorte de sujets initialement atteints de la maladie d'Alzheimer, bien que relativement correcte, semble moins pertinente, à cause d'une distribution très différente du MMSE observée au moins sur la cohorte REAL.

# Bibliographie

- [1] Amieva, H, Le Goff, M, Millet, X, Orgogozo, JM, Pérès, K, Barberger-Gateau, P, Jacqmin-Gadda, H, Dartigues, JF (2008). *Prodromal Alzheimer's disease : successive emergence of the clinical symptoms*. Annals of Neurology 64(5), 492-498.
- [2] Folstein, M, Folstein, S, McHugh, P (1975). *"Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J. psychiatr. Res. 12, 189-198.
- [3] Gillette-Guyonnet, S, Nourhashemi, F, Andrieu, S, Cantet, C, Micas, M, Ousset, PJ, Vellas, B, REAL.FR group (2003). *The REAL.FR research program on Alzheimer's disease and its management : methods and preliminary results*. The journal of nutrition, health and aging 7(2), 111-116.
- [4] Laird, N, Ware, J (1982). *Random-effects models for longitudinal data*. Biometrics 38(4), 963-974.
- [5] Le Carret, N, Lafont, S, Letenneur, L, Dartigues, JF, Mayo, W, Fabrigoule, C (2003). *The effect of education in cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve*. Developmental Neuropsychology 23(3), 317-337.
- [6] Letenneur, L, Commenges, D, Dartigues, JF, Barberger-Gateau, P (1994). *Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France*. International Journal of Epidemiology 23(6), 1256-1261.
- [7] Marquardt, D (1963). *An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters*. Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics 11(2), 431-441.
- [8] Oakley, F, Duran, L, Fisher, A, Merrit, B (2003). *Differences in activities of daily living motor skills of persons with and without Alzheimer's disease*. Australian Occupational Therapy Journal 50(2), 72-78.
- [9] Proust, C, Jacqmin-Gadda, H, Taylor, JM, Ganiayre, J, Commenges, D (2006). *A nonlinear model with latent process for cognitive evolution using multivariate longitudinal data*. Biometrics 62, 1014-24.
- [10] Proust-Lima, C, Dartigues, JF, Jacqmin-Gadda, H (2011). *Misuse of the linear mixed model when evaluating risk factors of cognitive decline*. American Journal of Epidemiology 174(9), 1077-88.
- [11] Ramarosan, H, Helmer, C, Barberger-Gateau, P, Letenneur, L, Dartigues, JF (2003). *Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID*. Revue neurologique 159(4), 405-411.
- [12] Ramsay, J (1988). *Regression splines in action*. Statistical Science 3(4), 425-441.
- [13] Three-City study group, 2003. *Vascular Risk factors and risk of dementia : design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population*. Neuroepidemiology. 22, 316-325

- [14] Wilson, R, Mendes de Leon, C, Barnes, L, Schneider, J, Bienias, J, Evans, D, Bennett, D (2002). *Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease*. JAMA 287(6), 742-748.

# Annexes

Est.	Val.	$\beta^{A*}$	$\beta^B$	%Var	$Var(\beta^{A*})$	$Var(\beta^B)$	Signif. $\beta^{A*}$	Signif. $\beta^B$	Accord test
$\mathcal{M}_{1,3}$	$\mathcal{M}_{2,1}$	72.08	72.19	0.15	1.65	1.42			
		4.40	4.60	4.64	2.63	2.64	80.60	84.60	95.20
		-5.34	-5.46	2.37	0.31	0.31	100.00	100.00	100.00
	$\mathcal{M}_{2,3}$	68.39	69.55	1.69	2.46	2.10			
		-0.97	-0.99	1.96	0.03	0.03	100.00	100.00	100.00
		12.33	12.17	1.30	1.51	1.44	100.00	100.00	100.00
		0.91	0.94	3.37	1.11	1.09	8.00	8.20	99.40
		-8.31	-8.19	1.44	0.72	0.70	100.00	100.00	100.00
		0.23	0.25	7.99	0.02	0.02	35.00	40.80	94.20
		0.33	0.34	2.96	0.02	0.02	79.40	81.40	98.00
		-0.62	-0.66	6.48	0.01	0.01	100.00	100.00	100.00
	$\mathcal{M}_{2,5}$	68.45	68.44	0.01	8.04	11.63			
		-0.84	-10.97	1212.73	14.69	23.80	4.20	4.20	99.20
		-3.96	-4.21	6.37	1.52	2.39	96.60	96.40	97.00
		-1.53	-1.51	1.50	7.19	6.34	5.00	6.00	97.80
		-35.24	-35.25	0.03	14.91	13.65	100.00	100.00	100.00
		-1.08	-1.09	0.88	4.54	4.53	5.40	6.20	98.40
		10.48	10.47	0.12	8.18	11.35	97.40	97.40	98.00
		1.04	3.80	264.05	15.35	13.16	3.40	5.40	97.60
		0.49	-11.07	2358.05	31.82	29.29	7.20	6.60	97.80
		0.01	-1.04	12514.34	9.41	9.33	2.80	4.00	98.40
		5.86	-0.80	113.73	15.66	22.60	34.80	35.80	95.40
		0.70	4.59	556.59	1.86	1.60	8.40	9.20	95.60
		0.63	-6.77	1177.25	4.26	3.97	7.00	6.80	98.60
		0.88	3.43	290.82	1.14	1.12	12.00	13.00	93.80
-2.05	2.59	226.27	1.68	2.32	40.60	41.80	93.60		

TABLE 5.1 – Comparaison des résultats obtenus sur les 500 répétitions de la validation croisée par les approches (A.) et (B.) pour 5 structures de régression différentes. La pré-transformation du MMSE dans l'approche (B.) est obtenue par le modèle d'estimation  $\mathcal{M}_{1,3}$ .

Est.	Val.	$\beta^{A*}$	$\beta^B$	%Var	$Var(\beta^{A*})$	$Var(\beta^B)$	Signif. $\beta^{A*}$	Signif. $\beta^B$	Accord test
$\mathcal{M}_{1,2}$	$\mathcal{M}_{2,1}$	72.03	72.35	0.45	1.65	1.39			
		4.45	4.72	5.96	2.63	2.61	81.60	86.20	94.60
		-5.35	-5.48	2.35	0.31	0.30	100.00	100.00	100.00
	$\mathcal{M}_{2,2}$	75.97	75.94	0.04	1.86	1.72			
		2.99	2.98	0.51	3.26	3.37	36.20	36.00	93.00
		-5.14	-5.14	0.08	0.38	0.38	100.00	100.00	100.00
		-0.10	-0.10	0.05	5.90	5.99	2.40	2.40	99.60
		-32.80	-32.82	0.08	14.88	15.26	100.00	100.00	100.00
		2.86	2.86	0.14	12.03	12.43	12.00	15.60	94.00
		1.40	1.41	0.72	31.10	32.81	7.60	7.60	99.60
		0.14	0.14	0.77	1.48	1.54	3.80	4.80	96.20
		-0.32	-0.31	2.68	4.22	4.41	3.80	4.20	99.60
			$\mathcal{M}_{2,3}$	68.33	69.78	2.13	2.46	2.07	
-0.98	-1.00			1.70	0.03	0.03	100.00	99.80	99.80
12.34	12.02			2.57	1.51	1.43	100.00	100.00	100.00
0.92	0.93			1.14	1.10	1.07	9.60	10.00	99.60
-8.26	-8.05			2.52	0.72	0.68	100.00	100.00	100.00
0.25	0.27			8.46	0.02	0.02	38.40	47.20	91.20
0.32	0.33			3.11	0.02	0.02	80.00	81.40	97.80
-0.62	-0.66			6.65	0.01	0.01	100.00	100.00	100.00
	$\mathcal{M}_{2,4}$	66.65	67.18	0.79	2.70	2.35			
		-0.31	-0.31	1.38	0.14	0.16	8.40	9.20	98.40
		-0.02	-0.02	3.00	0.00	0.00	12.60	15.40	94.40
		1.17	1.19	1.14	1.22	1.21	14.80	15.20	98.80
		11.41	11.32	0.72	1.66	1.62	100.00	100.00	100.00
		-7.36	-7.29	0.96	0.78	0.78	100.00	100.00	100.00
		0.33	0.34	1.96	0.08	0.08	18.60	18.80	98.20
		0.60	0.59	1.38	0.10	0.11	46.20	43.00	95.20
		-0.72	-0.74	2.98	0.06	0.07	85.00	85.60	97.40
		-0.01	-0.01	2.50	0.00	0.00	1.80	2.80	99.00
		-0.03	-0.03	4.70	0.00	0.00	27.20	21.40	93.00
		-0.01	-0.01	3.46	0.00	0.00	10.00	11.20	98.40
	$\mathcal{M}_{2,5}$	68.50	68.62	0.19	6.65	7.81			
		-0.75	-0.64	14.84	11.74	14.54	2.40	1.80	99.00
		-4.00	-4.02	0.48	1.24	1.64	96.80	98.00	96.40
		-1.55	-1.52	1.93	6.07	6.97	5.60	5.40	98.20
		-35.02	-34.84	0.52	14.47	14.14	100.00	100.00	100.00
		-1.12	-1.10	1.68	4.40	4.32	5.80	7.00	98.80
		10.47	10.40	0.67	7.01	8.91	98.80	99.00	99.00
		1.21	1.16	4.01	12.57	15.48	4.60	5.00	97.20
		0.78	0.82	4.37	30.45	29.88	5.20	6.00	98.80
		0.11	0.07	35.66	9.03	8.91	2.80	3.60	98.80
		5.68	5.60	1.43	13.08	17.46	33.80	35.00	95.20
		0.63	0.64	2.01	1.54	2.00	6.20	8.20	94.00
		0.42	0.38	9.48	4.11	4.07	5.40	5.60	98.20
		0.84	0.85	1.22	1.09	1.13	10.80	13.20	95.20
		-1.96	-1.92	1.66	1.43	1.97	37.40	37.60	95.40

TABLE 5.2 – Comparaison des résultats obtenus sur les 500 répétitions de la validation croisée par les approches (A.) et (B.) pour 5 structures de régression différentes. La pré-transformation du MMSE dans l’approche (B.) est obtenue par le modèle d’estimation  $\mathcal{M}_{1,2}$ .