

# Modèles conjoints pour l’analyse longitudinale d’échelles de mesure en présence de sortie d’étude informative

Tiphaine Saulnier<sup>\*,1</sup>, Viviane Philipps<sup>1</sup>, Alexandra Foubert-Samier<sup>1,2,3</sup>, and Cécile Proust-Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Inserm, UMR1219, BPH Research Center, univ. Bordeaux, ISPED ; Bordeaux, France

<sup>2</sup>French Reference Centre for MSA, University Hospital Bordeaux ; Bordeaux, France

<sup>3</sup>Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS, UMR 5293 ; Bordeaux, France

Soumission GDR, 24 Septembre 2021

## Résumé

Dans les études de cohortes, des marqueurs sont souvent mesurés de façon répétée pour décrire l’histoire naturelle d’une maladie, étudier ses facteurs de risque ou prédire la progression clinique. Les modèles conjoints permettent d’étudier l’évolution de ces marqueurs tout en prenant en compte la survenue possiblement informative d’évènements cliniques (e.g., récurrence, décès) ou de sortie d’étude au cours du suivi [Rizopoulos, 2012]. Toutefois, les modèles conjoints sont le plus souvent limités à l’étude de marqueurs continus Gaussiens classiques (e.g., CD4, PSA) alors que dans un nombre croissant d’études, le marqueur d’intérêt n’est pas directement mesurable ; il constitue une quantité latente évaluée par un ensemble d’indicateurs provenant de questionnaires ou d’échelles de mesure [Proust-Lima et al., 2013]. C’est le cas notamment dans les maladies neurodégénératives pour quantifier les atteintes cognitives, physiques, motrices, et les répercussions sur la vie quotidienne. Nous montrons dans ce travail comment les modèles conjoints peuvent être adaptés à la modélisation de ces quantités latentes d’intérêt mesurées par un ensemble d’indicateurs de différentes natures (e.g., continu borné, ordinal, binaire).

Le modèle conjoint se décompose en deux sous-modèles (cf. Figure 1). Le sous-modèle longitudinal décrit l’évolution au cours du temps de la quantité d’intérêt, définie comme un processus latent, par un modèle mixte. Simultanément, cette quantité latente est reliée à chaque observation de marqueur par

---

\*Corresponding author

un modèle de mesure dont la nature dépend de celle du marqueur considéré [Proust-Lima et al., 2013]. Le sous-modèle de survie détermine le risque de survenue d'un événement d'intérêt (possiblement ayant plusieurs causes) via un modèle à risques proportionnels dans lequel une fonction des éléments du modèle mixte est ajoutée pour tenir compte de l'association entre le processus latent et le risque d'événement [Rizopoulos, 2012] [Commenges and Jacqmin-Gadda, 2015]. L'estimation de ce modèle par maximum de vraisemblance est disponible dans le package-R JLPM (<https://github.com/VivianePhilipps/JLPM>). L'intégrale sur les effets aléatoires dans le calcul de la vraisemblance y est approchée par la méthode de Quasi-Monte Carlo.

La procédure d'estimation a été validée par simulations dans le cas d'échantillons de 300 sujets avec un maximum de 4 mesures répétées à 4 items ordinaux à 4 niveaux et un événement clinique de cause unique.

La méthode est illustrée dans le contexte de l'atrophie multi-systématisée (AMS), une maladie neurodégénérative rare et fatale, caractérisée par des atteintes motrices progressives menant rapidement à un fort handicap. L'objectif est de décrire la progression de la dysphagie, mesurée par un item à 5 niveaux, et son association avec le risque de décès dans la cohorte AMS française qui inclut plus de 600 patients parmi lesquels presque 52% sont décédés de l'AMS au cours du suivi.

## Mots-clés

Modèles conjoints, Processus latent, Qualité de Vie, Sortie d'étude informative

## Références

- [Commenges and Jacqmin-Gadda, 2015] Commenges, D. and Jacqmin-Gadda, H. (2015). Dynamical Biostatistical Models. Chapman and Hall/CRC, New York.
- [Proust-Lima et al., 2013] Proust-Lima, C., Amieva, H., and Jacqmin-Gadda, H. (2013). Analysis of multivariate mixed longitudinal data : a flexible latent process approach. The British Journal of Mathematical and Statistical Psychology, 66(3) :470–487. Number : 3.
- [Rizopoulos, 2012] Rizopoulos, D. (2012). Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data. With Applications in R.

FIGURE 1 – Schéma du modèle conjoint à effets aléatoires partagés pour  $K$  marqueurs répétés mesurant le même phénomène et pour un temps d'évènement (possiblement multi-causes)

