

Profil d'évolution cognitive dans l'angiopathie CADASIL

Sandrine BRICE, Sophie TEZENAS DU MONTCEL

INSERM, Sorbonne Université, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique

Mercredi 15 mai 2019

EPICLIN 2019 / 26^{es} Journées des statisticiens des CLCC

Description de la maladie CADASIL

- Signifie artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie
- Prévalence en Europe estimée entre 1/50 000 et 1/25 000
- Symptômes très variables d'un malade à l'autre
 - ▶ Crises de migraine
 - ▶ Accidents vasculaires cérébraux (AVC)
 - ▶ Troubles psychiatriques et cognitifs
 - ▶ Epilepsie
 - ▶ Evolution vers une démence
- Pas de traitement curatif

Contexte

Chez les patients atteints de CADASIL

- Evaluation du niveau cognitif global avec deux tests cognitifs
 - ▶ Mini-Mental State Examination (MMSE)
 - ▶ Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)
- Pas de recommandation quant à l'utilisation d'un test plutôt que l'autre

Objectifs

1. Déclin du niveau cognitif global avec l'âge et effets du sexe et du niveau socio-culturel (NSC) sur ce déclin
2. Sensibilité du MMSE et de la MDRS aux changements cognitifs et propriétés métrologiques de ces tests

⇒ Choix d'un test pour la mesure du niveau cognitif global

Données disponibles

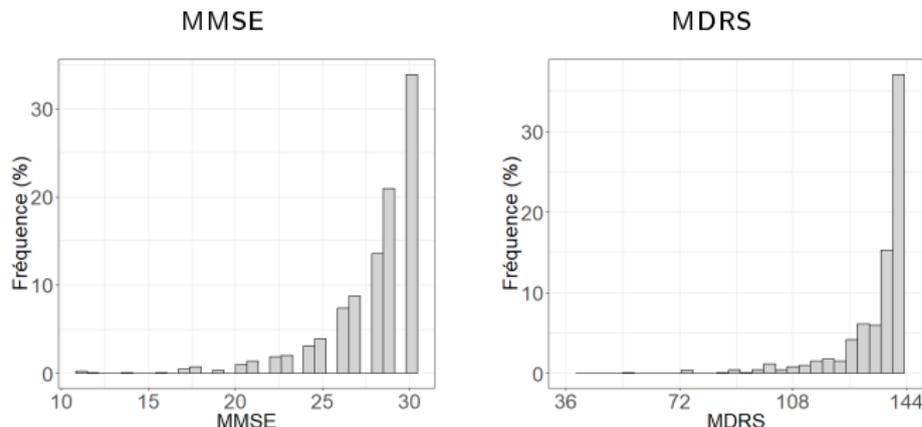
- Patients
 - ▶ Atteints de la maladie CADASIL
 - ▶ Suivis à l'hôpital Lariboisière à Paris
 - ▶ Recrutés entre 2003 et 2017 dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national
- Mesures répétées de scores à 2 tests cognitifs
 - ▶ Scores au MMSE de 0 (mauvais) à 30 (bon)
 - ▶ Scores à la MDRS de 0 (mauvais) à 144 (bon)
- Variables explicatives
 - ▶ Age
 - ▶ Sexe
 - ▶ NSC (supérieur ou égal au baccalauréat (BAC) *versus* inférieur au BAC)

Particularités des scores

Variables bornées avec plusieurs niveaux

- ▶ Distribution peut dévier de la normalité en raison d'effets plancher ou plafond

Distributions des mesures répétées des scores aux tests

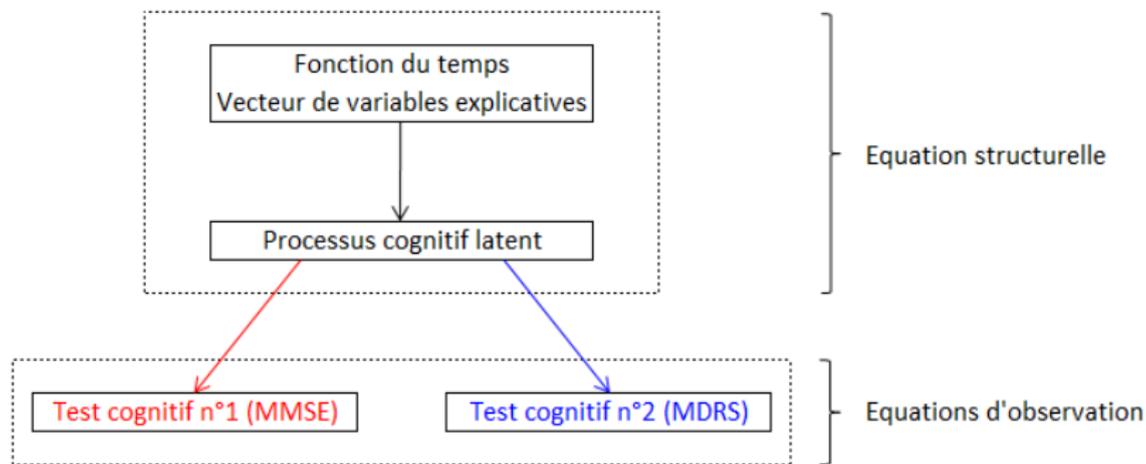


- ▶ Données curvilinéaires
- ▶ Mesures imparfaites de la quantité réelle d'intérêt (exemple : le niveau cognitif global)

Modèle mixte multivarié à processus latent

- Quantité latente mesurée par plusieurs marqueurs ($k = 1, 2$)

Principe général du modèle mixte multivarié à processus latent ^a



- Fonction **multlcm** du package **lcmm** ^b de R ^c

a. Proust C *et al.* 2006.

b. Proust C *et al.* 2017.

c. R Core Team 2018.

Description de l'échantillon

Critères de sélection des patients pour les analyses statistiques

- ▶ Au moins 3 visites
- ▶ Scores au MMSE et à la MDRS recueillis à chaque visite

⇒ Analyse de 841 observations collectées sur 185 patients

- ▶ Médiane de 4 observations disponibles par patient
- ▶ Durée de suivi comprise entre 3 et 14 ans

Statistiques descriptives à l'inclusion

	n (%) ou Moyenne \pm SD	Min - Max
MMSE	27,8 \pm 2,4	18,0 - 30,0
MDRS	137,8 \pm 8,9	95,0 - 144,0
Age (années)	50,3 \pm 11,5	24,1 - 74,6
Sexe : masculin	80 (43,2 %)	
NSC : supérieur ou égal au BAC	77 (41,6 %)	

Evolution cognitive avec l'âge

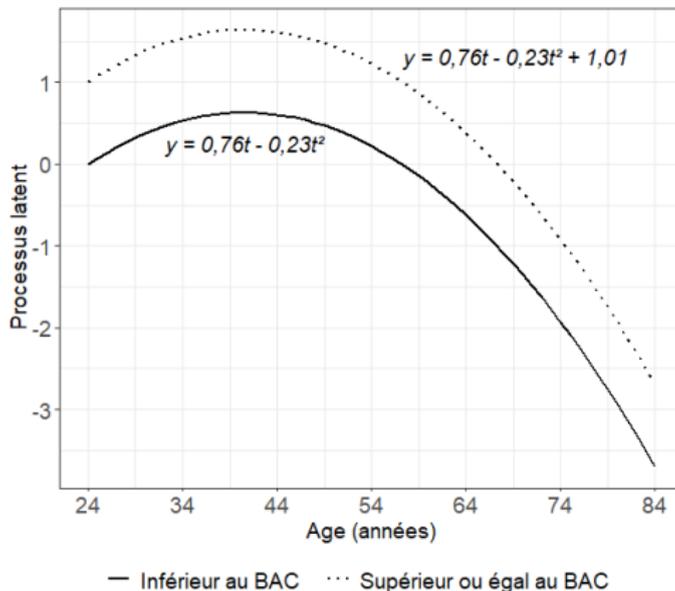
Estimations des effets fixes du modèle

Paramètre	Estimation	SE	P-valeur
Intercept : β_0	0,00		
Pente linéaire : β_1	0,76	0,33	0,019
Pente quadratique : β_2	-0,23	0,09	0,012
Sexe (masculin) : β_3	-0,30	0,20	0,136
NSC (supérieur ou égal au BAC) : β_4	1,01	0,43	0,019
Contrastes sur le sexe ($p = 0,085$)			
Sur le MMSE	0,14	0,08	0,085
Sur la MDRS	-0,14	0,08	0,085
Contrastes sur le NSC ($p = 0,283$)			
Sur le MMSE	0,09	0,09	0,283
Sur la MDRS	-0,09	0,09	0,283

A noter

- ▶ Interactions avec le temps non incluses car non significatives

Trajectoires prédites selon le NSC dans l'échelle du processus latent sous-jacent au MMSE et à la MDRS

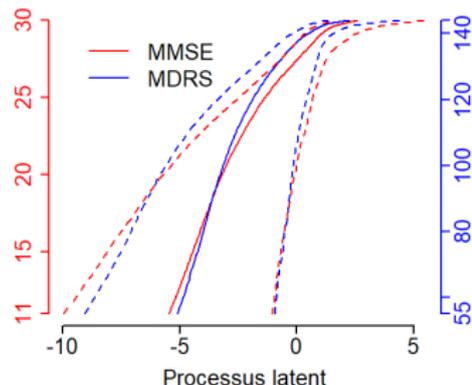
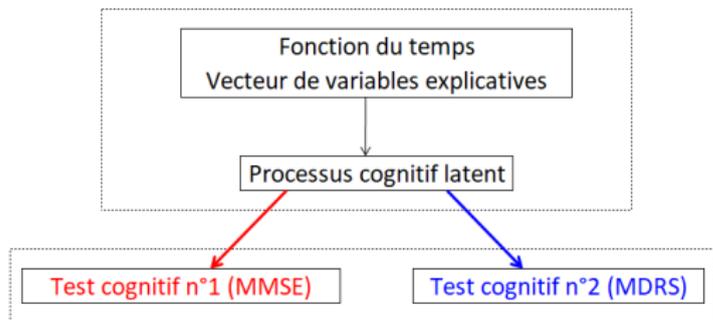


A noter

- ▶ Trajectoires cognitives différentes selon le NSC
- ▶ Diminution du niveau cognitif global avec l'âge

Propriétés métrologiques des tests

Fonctions de lien estimées dans le modèle mixte multivarié à processus latent entre chaque test et le processus latent commun



Fonctions de lien

- ▶ Non linéaires (curvilinéarité)
- ▶ Avec une forme concave (effet plafond)

Discussion

- Choix des fonctions de lien
 - ▶ Univariés *versus* multivarié
- Méthodologie adaptée aux scores

Conclusion

- Evolution du niveau cognitif global
 - ▶ Baisse avec l'âge
 - ▶ Pas d'effets du sexe et du NSC
- Propriétés métrologiques du MMSE et de la MDRS
 - ▶ Pas de différence notable
 - ▶ Problèmes de curvilinearité et d'effet plafond

⇒ Elaboration d'une nouvelle échelle

Remerciements

- Projet RHU TRT_cSVD
 - ▶ Nathalie GASTELLIER
- Service de neurologie de l'hôpital Lariboisière
 - ▶ Hugues CHABRIAT (coordinateur du projet RHU TRT_cSVD)
 - ▶ Aude JABOULEY
 - ▶ Carla MACHADO
 - ▶ Sonia REYES
 - ▶ Christina ROGAN
 - ▶ Abbas TALEB
- INSERM Unité 1153
 - ▶ Sylvie CHEVRET
 - ▶ Claire PACHECO
- Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique (INSERM Unité 1136)
 - ▶ Sophie TEZENAS DU MONTCEL

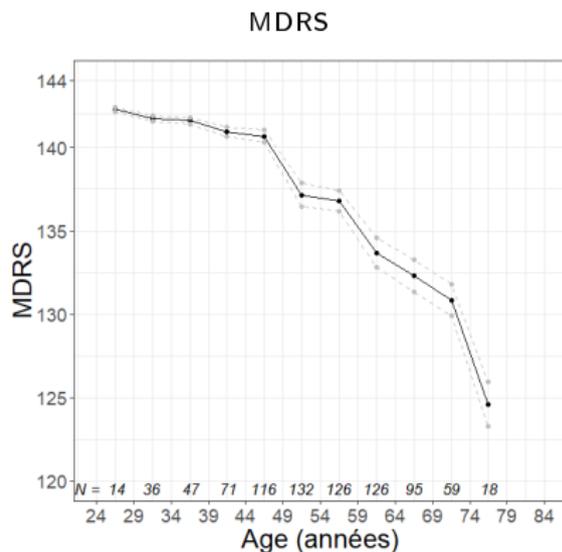
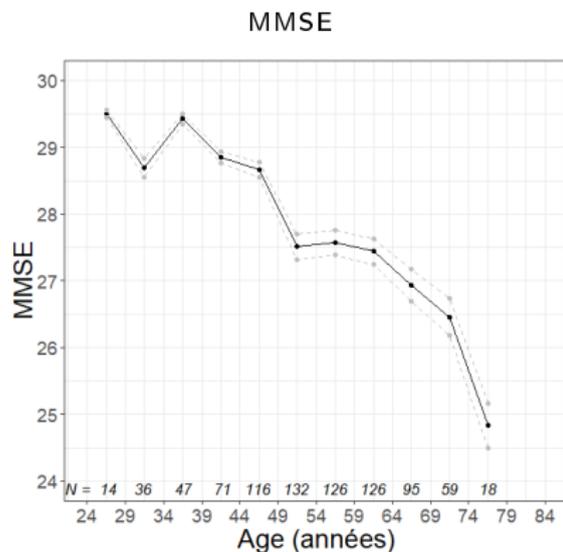
Evaluation du niveau cognitif global

- MMSE contient 30 items regroupés en 6 subtests
 1. Orientation (temporelle : 5 points, spatiale : 5 points)
 2. Apprentissage (3 points)
 3. Attention et calcul (5 points)
 4. Rappel (3 points)
 5. Langage (8 points)
 6. Praxies constructives (1 point)

- MDRS contient 36 épreuves regroupées en 5 sous-échelles
 1. Attention (37 points)
 2. Initiation (37 points)
 3. Construction (6 points)
 4. Concepts (39 points)
 5. Mémoire (25 points)

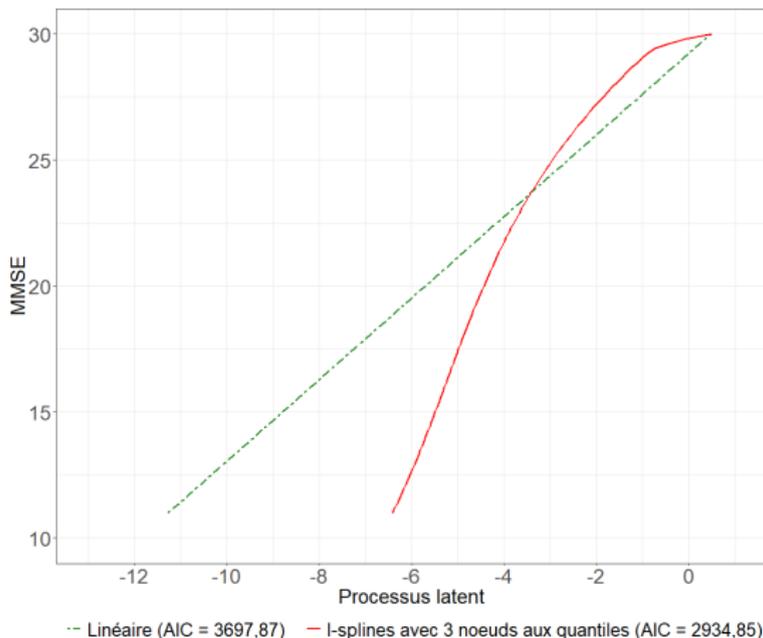
Statistiques descriptives complémentaires

Evolutions observées des scores aux tests



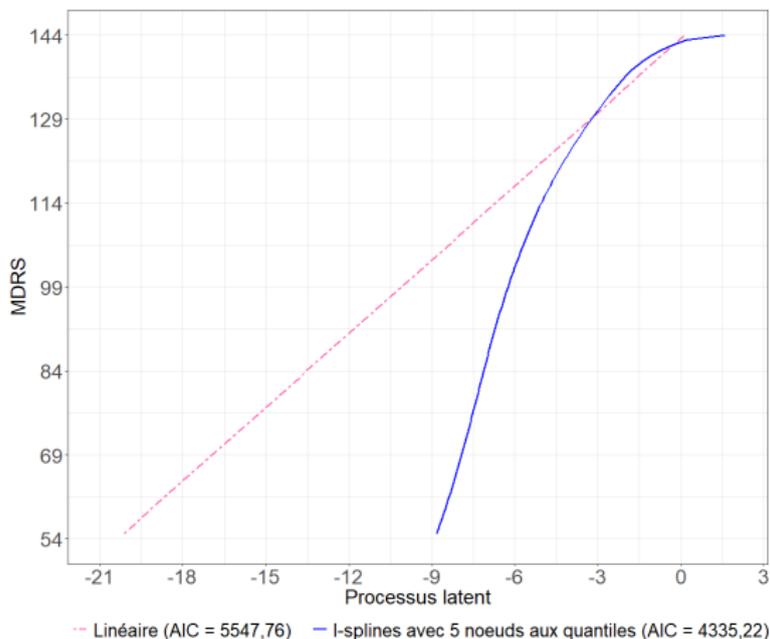
Comparaison des fonctions de lien

Transformations estimées liant le MMSE à son processus latent sous-jacent



⇒ Baisse de l'AIC de 763,02 points par rapport à la fonction de lien linéaire

Transformations estimées liant la MDRS à son processus latent sous-jacent



⇒ Baisse de l'AIC de 1212,54 points par rapport à la fonction de lien linéaire

Equation structurelle

Pour le sujet i ($i = 1, \dots, N$) et $\forall t \in \mathbb{R}$

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

- Notations

- ▶ t : temps de mesure
- ▶ $\Lambda_i(t)$: processus latent
- ▶ $X_{1i}(t)$ et $Z_i(t)$: vecteurs de variables explicatives
- ▶ β : vecteur d'effets fixes
- ▶ u_i : vecteur d'effets aléatoires qui suit une loi normale multivariée de vecteur moyen 0 et de matrice de variance-covariance D
- ▶ $w_i(t)$: processus aléatoire gaussien de moyenne 0 et de variance $\sigma_w^2 \times t$

- Contraintes d'identifiabilité

- ▶ Intercept éliminé du vecteur d'effets fixes β i.e. $\beta_0 = 0$
- ▶ Variance de l'intercept aléatoire fixée à 1 i.e. $\mathbb{V}(\beta_0) = 1$

Equation d'observation

Pour le test k et le sujet i à l'occasion j ($j = 1, \dots, n_{ik}$)

$$H_k(y_{ijk}; \eta_k) = \tilde{y}_{ijk} = \Lambda_i(t_{ijk}) + X_{2i}(t_{ijk})^T \gamma_k + \alpha_{ik} + e_{ijk}$$

- Notations

- ▶ $H_k(\cdot; \eta_k)$: fonction de lien paramétrée par le vecteur η_k
- ▶ y_{ijk} : observation dans l'échelle naturelle (score au test cognitif)
- ▶ \tilde{y}_{ijk} : observation dans l'échelle du processus latent
- ▶ $X_{2i}(t_{ijk})$: vecteur de variables explicatives
- ▶ γ_k : vecteur de contrastes
- ▶ α_{ik} : intercepts aléatoires gaussiens de moyenne 0 et de variance $\sigma_{\alpha_k}^2$
- ▶ e_{ijk} : erreurs de mesure indépendantes distribuées selon une loi normale de moyenne 0 et de variance $\sigma_{e_k}^2$

- A savoir

- ▶ Pour la variable explicative m ($m = 1, 2$), $\sum_{k=1}^K \gamma_{mk} = 0$

Ecriture du modèle final

Equation structurelle

$$\Lambda_i(t) = (\beta_0 + u_{0i}) + (\beta_1 + u_{1i}) \times t + (\beta_2 + u_{2i}) \times t^2 + \beta_3 \times \text{Sexe} + \beta_4 \times \text{NSC} + w_i(t)$$

Equations d'observation

- Test cognitif n°1 : MMSE

$$H_1(\text{MMSE}_{ij1}; \eta_1) = \Lambda_i(t_{ij1}) + \gamma_{11} \times \text{Sexe} + \gamma_{21} \times \text{NSC} + \alpha_{i1} + e_{ij1}$$

- Test cognitif n°2 : MDRS

$$H_2(\text{MDRS}_{ij2}; \eta_2) = \Lambda_i(t_{ij2}) + \gamma_{12} \times \text{Sexe} + \gamma_{22} \times \text{NSC} + \alpha_{i2} + e_{ij2}$$

A noter

- ▶ H_1 : combinaison linéaire d'l-splines avec 3 nœuds aux quantiles
- ▶ H_2 : combinaison linéaire d'l-splines avec 5 nœuds aux quantiles