

## **Offre de stage de Master 2 en biostatistique**

### **Prédiction dynamiques du risque de maladie d'Alzheimer à partir de mesures répétées de plusieurs tests neuropsychologiques**

Encadrante : Hélène Jacqmin-Gadda (Biostatisticienne, Directrice de recherche Inserm, Directrice de l'équipe Biostatistique du centre de recherche U1219)

Laboratoire : Equipe de Biostatistique, Centre de Recherche Inserm U1219 « Bordeaux Population Health », Bordeaux

La modélisation conjointe du risque d'événements cliniques et de mesures répétées de marqueurs a fait l'objet de nombreux développements ces dernières années (Rizopoulos et al, 2012). Ces modèles permettent notamment de construire des outils de prédiction du risque individuel de pathologies dans les mois ou années à venir à partir de l'ensemble des mesures du marqueur collectées jusqu'au temps présent. L'équipe Inserm de Biostatistique de Bordeaux a largement contribué au développement de ce type de modèles (Commenges et Jacqmin-Gadda, 2015), notamment pour prédire le risque de démence (Rouanet et al, 2016) ou de rechute de cancer de la prostate (Proust-Lima et Taylor, 2009) ainsi qu'au développement de méthodes pour évaluer la qualité des prédictions issues de ces modèles (Blanche et al, 2015). Cependant, la plupart de ces prédictions sont basées sur l'évolution d'un seul marqueur. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, les capacités de prédiction pourraient être améliorées en tenant compte de l'évolution de plusieurs tests neuropsychologiques évaluant différentes fonctions cognitives. L'objectif de ce stage est de proposer un modèle de prédiction du risque individuel de maladie d'Alzheimer basé sur les mesures répétées de plusieurs tests neuropsychologiques à partir d'un modèle conjoint pour le risque d'un événement et l'évolution de plusieurs marqueurs longitudinaux.

Ce projet s'appuiera sur deux grandes cohortes de sujets âgés gérées par des collègues du centre de recherche Inserm Bordeaux Population Health. Le modèle sera développé sur la cohorte Paquid qui inclut 3777 sujets de 65 ans et plus à l'inclusion et suivis depuis 25 ans. La validation du modèle de prédiction sera réalisée à partir de la cohorte 3C qui inclut près de 4363 sujets suivis depuis 17 ans. Dans ces 2 cohortes, les participants complètent une série de tests neuropsychologiques à chaque visite (tous les 2/3 ans) et un diagnostic de démence et de maladie d'Alzheimer est posé à chaque visite.

Les différentes missions de l'étudiant seront :

- s'approprier la méthodologie des modèles conjoints, des prédictions dynamiques et de leur évaluation à partir de la bibliographie et de l'expertise de l'équipe de recherche ;
- recenser les programmes disponibles sous R pour l'estimation des modèles conjoints à effets aléatoires partagés pour multiple marqueurs et choisir le plus approprié ;
- construire une stratégie de modélisation et estimer les modèles sur la cohorte Paquid
- calculer et comparer sur 3C les performances prédictives des modèles basés sur différentes combinaisons de tests cognitifs à l'aide des programmes R développés par Paul Blanche.
- selon l'avancement du travail et la durée du stage, comparer ces prédictions à celles issues d'un modèle conjoint où le diagnostic de démence est défini comme le passage sous un seuil d'une combinaison des tests cognitifs (Proust-Lima et al, 2018).

Suivant le déroulement du stage et les souhaits du stagiaire, ce stage pourra se poursuivre par une thèse en biostatistique.

Mots clés : Données longitudinales, Modèles mixtes, Modèles conjoints, Modèles de survie, Prédiction individuelle, Pronostique, Cognition

Compétences requises :

Bonnes connaissances en biostatistique et, notamment, dans les méthodes d'analyse de données longitudinales et de survie

Maîtrise du logiciel R

Durée : 4-6mois débutant entre janvier et avril 2019

Gratification de stage: selon les grilles de l'inserm (actuellement ~550€/mois). Participation aux frais de transport.

Références:

Commenges D and Jacqmin-Gadda H. Dynamical Biostatistical Models. Ed : CRC Press 2015.

Blanche P, Proust-Lima C, Loubère L, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Quantifying and comparing dynamic predictive accuracy of joint models for longitudinal marker and time-to-event in presence of censoring and competing risk events, *Biometrics* 2015, 71,102-113

Proust-Lima C, Philipps V, Dartigues J-F (2018). A joint model for multiple dynamic processes and clinical endpoints: application to Alzheimer's disease. arXiv:180310043; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1803.10043>

Proust-Lima C, Taylor JMG (2009). Development and validation of a dynamic prognostic tool for prostate cancer recurrence using repeated measures of posttreatment PSA: a joint modeling approach. *Biostatistics*;10(3):535-49.

Rizopoulos, D. (2012). Joint models for longitudinal and time-to-event data: With applications in R. Chapman and Hall/CRC.

Rouanet A, Joly P, Dartigues JF, Proust-Lima C, Jacqmin-Gadda H. Joint latent class model for longitudinal data and interval-censored semi-competing events: Application to Alzheimer's disease. *Biometrics*, 72(4), 1123-1135..

Contact : Envoyez CV détaillé et lettre de motivation à Hélène Jacqmin-Gadda ([helene.jacqmin-gadda@inserm.fr](mailto:helene.jacqmin-gadda@inserm.fr)),

Equipe de Biostatistique,

Centre de Recherche INSERM Bordeaux Population Health U1219

ISPED, Université de Bordeaux , BORDEAUX

<http://www.bordeaux-population-health.center/les-equipes/biostatistique/>

<https://www.bordeaux-population-health.center/profile/helene-jacqmin-gadda/>