

S8_2_Modèles linéaires mixtes

Table of contents

1 Plan du cours	1
2 Introduction aux modèles linéaires mixtes	1
2.A Quelques stratégies pour gérer la non-indépendance des observations	2
2.B Le modèle linéaire mixte (formulation mathématique)	3
2.C Estimation	3
2.D Types d'estimateurs	4
3 Utilisation de R pour les modèles linéaires mixtes	4
3.A Représentations	5
3.A.1 Version Wide (large)	5
3.A.2 Version Long (longue)	5
3.B Modèle linéaire mixte avec R	9
3.B.1 Utilisation de la fonction <code>lmer()</code> du package <code>lme4</code>	9
3.B.2 Utilisation de la fonction <code>lme()</code> du package <code>nlme</code>	10
3.B.3 Exemple 3 : 'ImerTest' : obtention de p-values pour les effets fixes	12
3.B.4 Pertinence de la variable <code>time</code> globale dans le modèle	14
3.B.5 Pertinence de la variable <code>sex</code> dans le modèle	15
4 Applications (études publiées)	15
4.A Déclin cognitif des personnes âgées aux États-Unis pendant et après la Covid !!	15
4.B Analyse statistique	15
4.C Résultats	16
5 Modèles linéaires mixtes : extension	17
5.A Modèles non linéaires mixtes (NLMM)	17
5.B Modèles linéaires généralisées mixtes (GLMM)	17

1 Plan du cours

2 Introduction aux modèles linéaires mixtes

- Principale limitation du modèle linéaire : l'hypothèse des observations indépendantes = indépendance des résidus
 - Observations doivent rester indépendantes après avoir été ajustées pour les prédicteurs fixes (âge, sexe)
 - Par ex : "patients-trimestres" : ce sont les mêmes patients qui sont mesurés à plusieurs reprises

- Problème : en pratique, il existe bcp de situation ou c'est pas raisonnable
 - patients d'un essai clinique sont inclus dans plusieurs centres : deux patients d'un même centre se ressemblent plus que deux patients de centres différents
 - méta-analyse vise à synthétiser les résultats de plusieurs essais thérapeutiques
 - unité statistique est la “visite” d'un patient dans un service, mais le même patient peut revenir plusieurs fois
 - la même mesure biologique est répétée plusieurs fois chez un même individu (données longitudinales)
- Conséquence principale : le nombre de patients “effectif” est plus petit que la taille de la base de données → inflation de l'erreur de type 1

Bonus Résidus

2.A Quelques stratégies pour gérer la non-indépendance des observations

- Ignorer l'effet centre / le caractère longitudinal
 - Par ex : 4 visites pour 1 patient = 1 seul patient
 - Problème : perte d'information donc perte de puissance
- Estimer un modèle par centre / par patient et “combiner” les estimations
 - Problème : pas de quantification de la variabilité inter-centres / inter-patients
- Incorporer le centre / le patient comme effet fixe (c'est à dire comme une variable catégorielle / un facteur)
 - Problème : perte de puissance, pas de quantification de la variabilité inter-centres / inter-patients, impossible si bcp de centres avec peu de patients par centre

Bonus Variabilité

Stratégie privilégiée : Modèles linéaires mixtes (MLM) :

- Combine des effets **fixes** : covariables qui ont une influence sur la moyenne dont on veut estimer l'effet
- et des effets **aléatoires** : variables qui modélisent la structure de corrélation entre les observations (rendent compte de la non-indépendance des observations)

Effets aléatoires : “covariables latentes” qui ne sont pas observées mais qui influencent la variable réponse

(par exemple → le fait que les patients d'un même centre se ressemblent plus que des patients de centres différents)

Bonus effets

Exemple d'effet aléatoire : **niveau de programmation en R dans la salle**

Probabilité de réponse dépend de la difficulté du questionnaire : impossible de la modéliser = effet non mesuré et aléatoire = effet aléatoire

2.B Le modèle linéaire mixte (formulation mathématique)

Modèle :

$$Y_{ij} = \beta X_{ij} + \gamma_1 Z_{ij} + \epsilon_{ij}$$

- Y_{ij} : réponse (quantitative) pour l'observation du patient j issu du cluster i (par ex : mesure biologique au temps j pour le patient i)
- βX_{ij} : effet fixe (unique ici) dépendant de la variable X_{ij} (âge, sexe, traitement, etc.)
- $\gamma_1 Z_{ij}$: effet aléatoire dépendant de la variable Z_{ij} (par ex : centre, patient, etc.). Le coefficient γ_1 est commun à tous les patients du cluster i
- ϵ_{ij} : erreur aléatoire (résidu) pour l'observation du patient j du cluster i (dont on fait l'hypothèse qu'elle suit une loi normale centrée réduite $N(0, \sigma^2)$)

L'effet aléatoire γ_i n'est pas observé, il faut spécifier sa loi ($\gamma_i \sim N(0, \sigma_Z^2)$)

Ainsi, 2 patients du même cluster i se ressemblent plus que 2 patients de clusters différents car ils partagent la même valeur de l'effet aléatoire γ_i

→ permet de rendre compte de la non-indépendance des observations sur les patients d'un même cluster i

2 applications possibles :

- Estimer les effets fixes et prendre en compte la non-indépendance des observations (plusieurs visites par patient, patients dans des centres différents, etc.)
- Estimer séparément les composantes de la variance (variabilité intra-cluster et inter-cluster)

2.C Estimation

$$Y_{ij} = \beta X_{ij} + \gamma_1 Z_{ij} + \epsilon_{ij}$$

L'ordinateur fournit une estimation :

- des effets fixes β et leur incertitude (binaire, catégorielle avec catégorie de référence...) (comme dans un modèle linéaire classique)
- des composantes de la variance :
 - variance de l'effet aléatoire : σ_Z^2 et son incertitude (variabilité inter-cluster)
 - variance résiduelle : σ^2 et son incertitude

Avec des modèles plus complexes, il peut y avoir plusieurs effets aléatoires avec une structure de corrélation plus complexe entre eux (matrice de variance-covariance)

i Note

Exemple : questions à un examen (items) posées à des étudiants (individus)

- Caractéristiques des questions (difficulté, type de question, etc.) = effets aléatoires

- Caractéristiques des étudiants (niveau, sexe, etc.) = effets aléatoires

= Croisement des deux effets aléatoires

- Corrélation intra-questions (les réponses aux questions se ressemblent plus entre elles que les réponses à des questions différentes)
- Corrélation intra-étudiants (les réponses d'un étudiant se ressemblent plus entre elles que les réponses de différents étudiants)

C'est différent de patients inclus dans des centres (effet emboîté)

- Patients 1 traité dans un centre A
- Patient 2 traité dans un centre B

Donc les effets sont emboîtés car un patient n'est traité que dans un seul centre

2 types d'estimateurs possibles :

- Maximum de vraisemblance (ML)
- Maximum de vraisemblance restreint (REML) = option par défaut dans R

Bonus : [bonus intercept - variances - effets aléatoires](#)

2.D Types d'estimateurs

- Maximum de vraisemblance (ML)
 - Variances estimées biaisées, surtout avec de petits échantillons
 - Possibilité de faire des tests de rapport de vraisemblance (tester la pertinence de l'ajout d'un effet fixe dans le modèle)
- Maximum de vraisemblance restreint (REML) = option par défaut dans “{html}
 - Variances estimées non biaisées
 - Important, entre autres, pour le calcul de quantités (telles que l'ICC) dépendant des variances

Choix de l'estimateur dépend de l'objectif de l'analyse

- Si on veut quantifier un effet traitement en évacuant le côté “données en cluster” = ML
- Si on veut d'évaluer et d'interpréter les composantes de la variance (variabilité intra- et inter-cluster) = REML

3 Utilisation de R pour les modèles linéaires mixtes

Charger une base dental.RData contenant des mesures dentaires répétées chez des enfants (quantitatif)

Mesure à 8-10-12-14 ans

2 représentations possibles des données

3.A Représentations

3.A.1 Version Wide (large)

- 1 ligne par individu
- 1 colonne par mesure répétée
- Inadapté pour l'analyse avec R

```
head(dental)
```

```
# A tibble: 6 x 6
  id sex      y8    y10    y12    y14
  <dbl> <fct> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl>
1     1 Girl    21    20    21.5   23
2     2 Girl    21    21.5   24    25.5
3     3 Girl   20.5   24    24.5   26
4     4 Girl   23.5   24.5   25    26.5
5     5 Girl   21.5   23    22.5   23.5
6     6 Girl    20    21    21    22.5
```

3.A.2 Version Long (longue)

- 1 ligne par mesure répétée
- 1 colonne pour l'âge (temps)
- 1 colonne pour la mesure d'intérêt (distance)
- Adapté pour l'analyse avec R

Utilisation de la fonction `melt()` du package `reshape2` pour transformer la base wide en base long.

Syntaxe : `melt(data, ..., na.rm = FALSE, value.name = "value")`

- `data` = Data set to melt
- `...` = further arguments passed to or from other methods.
- `na.rm` = Should NA values be removed from the data set? This will convert explicit missings to implicit missings.
- `value.name` = name of variable used to store values

```
dental_long = melt(dental, id.vars=c("id","sex"), variable.name="time", value.name="distance")
```

Warning: attributes are not identical across measure variables; they will be dropped

dental_long

	id	sex	time	distance
1	1	Girl	y8	21.0
2	2	Girl	y8	21.0
3	3	Girl	y8	20.5
4	4	Girl	y8	23.5
5	5	Girl	y8	21.5
6	6	Girl	y8	20.0
7	7	Girl	y8	21.5
8	8	Girl	y8	23.0
9	9	Girl	y8	20.0
10	10	Girl	y8	16.5
11	11	Girl	y8	24.5
12	12	Boy	y8	26.0
13	13	Boy	y8	21.5
14	14	Boy	y8	23.0
15	15	Boy	y8	25.5
16	16	Boy	y8	20.0
17	17	Boy	y8	24.5
18	18	Boy	y8	22.0
19	19	Boy	y8	24.0
20	20	Boy	y8	23.0
21	21	Boy	y8	27.5
22	22	Boy	y8	23.0
23	23	Boy	y8	21.5
24	24	Boy	y8	17.0
25	25	Boy	y8	22.5
26	26	Boy	y8	23.0
27	27	Boy	y8	22.0
28	1	Girl	y10	20.0
29	2	Girl	y10	21.5
30	3	Girl	y10	24.0
31	4	Girl	y10	24.5
32	5	Girl	y10	23.0
33	6	Girl	y10	21.0
34	7	Girl	y10	22.5
35	8	Girl	y10	23.0
36	9	Girl	y10	21.0
37	10	Girl	y10	19.0
38	11	Girl	y10	25.0
39	12	Boy	y10	25.0
40	13	Boy	y10	22.5
41	14	Boy	y10	22.5
42	15	Boy	y10	27.5
43	16	Boy	y10	23.5
44	17	Boy	y10	25.5

45	18	Boy	y10	22.0
46	19	Boy	y10	21.5
47	20	Boy	y10	20.5
48	21	Boy	y10	28.0
49	22	Boy	y10	23.0
50	23	Boy	y10	23.5
51	24	Boy	y10	24.5
52	25	Boy	y10	25.5
53	26	Boy	y10	24.5
54	27	Boy	y10	21.5
55	1	Girl	y12	21.5
56	2	Girl	y12	24.0
57	3	Girl	y12	24.5
58	4	Girl	y12	25.0
59	5	Girl	y12	22.5
60	6	Girl	y12	21.0
61	7	Girl	y12	23.0
62	8	Girl	y12	23.5
63	9	Girl	y12	22.0
64	10	Girl	y12	19.0
65	11	Girl	y12	28.0
66	12	Boy	y12	29.0
67	13	Boy	y12	23.0
68	14	Boy	y12	24.0
69	15	Boy	y12	26.5
70	16	Boy	y12	22.5
71	17	Boy	y12	27.0
72	18	Boy	y12	24.5
73	19	Boy	y12	24.5
74	20	Boy	y12	31.0
75	21	Boy	y12	31.0
76	22	Boy	y12	23.5
77	23	Boy	y12	24.0
78	24	Boy	y12	26.0
79	25	Boy	y12	25.5
80	26	Boy	y12	26.0
81	27	Boy	y12	23.5
82	1	Girl	y14	23.0
83	2	Girl	y14	25.5
84	3	Girl	y14	26.0
85	4	Girl	y14	26.5
86	5	Girl	y14	23.5
87	6	Girl	y14	22.5
88	7	Girl	y14	25.0
89	8	Girl	y14	24.0
90	9	Girl	y14	21.5
91	10	Girl	y14	19.5
92	11	Girl	y14	28.0

```

93 12 Boy y14      31.0
94 13 Boy y14      26.5
95 14 Boy y14      27.5
96 15 Boy y14      27.0
97 16 Boy y14      26.0
98 17 Boy y14      28.5
99 18 Boy y14      26.5
100 19 Boy y14     25.5
101 20 Boy y14     26.0
102 21 Boy y14     31.5
103 22 Boy y14     25.0
104 23 Boy y14     28.0
105 24 Boy y14     29.5
106 25 Boy y14     26.0
107 26 Boy y14     30.0
108 27 Boy y14     25.0

```

On peut aussi faire avec gather() du package tidyverse

Syntaxe : `gather(data, key = "key", value = "value", ..., na.rm = FALSE, convert = FALSE, factor_key = FALSE)`

avec :

- `data` = data frame.
- `key, value` = Names of new key and value columns, as strings or symbols. This argument is passed by expression and supports quasiquotation (you can unquote strings and symbols).
- `... = A selection of columns. If empty, all variables are selected. You can supply bare variable names, select all variables between x and z with x:z, exclude y with -y.`
- `na.rm = If TRUE, will remove rows from output where the value column is NA.`
- `convert = If TRUE will automatically run type.convert() on the key column.`
- `factor_key = If FALSE, the default, the key values will be stored as a character vector. If TRUE, will be stored as a factor, which preserves the original ordering of the columns.`

```
dental_long2 = gather(dental, key="time", value="distance", -id, -sex)
```

Warning: attributes are not identical across measure variables; they will be dropped

```
head(dental_long2)
```

```
# A tibble: 6 x 4
  id sex   time  distance
  <dbl> <fct> <chr>    <dbl>
1     1 Girl   y8       21
2     2 Girl   y8       21
3     3 Girl   y8     20.5
```

```

4     4 Girl  y8      23.5
5     5 Girl  y8      21.5
6     6 Girl  y8      20

```

3.B Modèle linéaire mixte avec R

Pour gérer les données manquantes : pas grave si elles sont MAR. R gère automatiquement les données manquantes en utilisant toutes les données disponibles pour chaque individu (approche “full information maximum likelihood” FIML)

3.B.1 Utilisation de la fonction `lmer()` du package `lme4`

Syntaxe : `lmer(response ~ fixed_effects + (random_intercept | grouping_factor_1) + (random_intercept | grouping_factor_2), data = data_frame, REML = TRUE)`

Avec :

- `response` = Variable dépendante numérique (ce que le modèle cherche à prédire).
- `fixed_effects` = Effets fixes, c'est-à-dire les variables explicatives dont on estime un coefficient unique pour l'ensemble de la population.
 - on met 1 s'il n'y a pas de covariable (ici pas d'effet fixe = intercept seul)
- `(random_intercept | grouping_factor_1)` = Effet aléatoire spécifiant un intercept propre à chaque niveau du facteur `grouping_factor_1`.
 - `grouping_factor_1` = variable sur laquelle on veut modéliser un effet aléatoire (par ex : patient, centre, etc.)
 - `random_intercept` = indique qu'on modélise un intercept qui varie selon les niveaux de `grouping_factor_1` (c'est à dire un coefficient qui soit différent pour chaque niveau de `grouping_factor_1`, donc pour chaque patient, centre, etc..)
- `(random_intercept | grouping_factor_2)` = Deuxième effet aléatoire, indépendant du premier, avec un intercept variant selon `grouping_factor_2`.
- `data_frame` = Jeu de données contenant toutes les variables utilisées dans le modèle.
- `REML` = Argument logique indiquant si l'estimation doit utiliser REML (TRUE) ou ML (FALSE).
 - Par défaut, `REML = TRUE` donc pas besoin de le spécifier

```

library(lme4)
fit1 <- lmer(distance ~ 1 + (1 | id), data = dental_long, REML = TRUE)
summary(fit1)

```

```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [
lmerModLmerTest]
Formula: distance ~ 1 + (1 | id)
Data: dental_long

```

```
REMEL criterion at convergence: 515.4
```

```

Scaled residuals:
    Min      1Q  Median      3Q     Max
-3.2400 -0.5277 -0.1073  0.4732  2.7687

```

```

Random effects:
Groups   Name        Variance Std.Dev.
id       (Intercept) 3.752     1.937
Residual           4.930     2.220
Number of obs: 108, groups: id, 27

```

```

Fixed effects:
            Estimate Std. Error      df t value Pr(>|t|)
(Intercept) 24.0231     0.4297 26.0000   55.91 <2e-16 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Vraisemblance restreinte à l'estimation des paramètres : 515.4 (difficile à interpréter)

Information sur les résidus (Scaled residuals) : min, 1er quartile, médiane, 3ème quartile, max

Informations sur les effets aléatoires :

- Random effects :
 - Nombre d'observations : 108
 - Nombre de groupes (patients) : 27
 - 2 effets aléatoires pour lesquelles la variance est rapportée
 - * Residual : variance résiduelle (intra-cluster) = $\sigma^2 = 4.930$
 - * id (Intercept) : variance de l'effet aléatoire = patient = $\sigma_Z^2 = 3.752$
- Fixed effects :
 - Moyenne estimée : 24.0231
 - Erreur standard de la moyenne estimée : 0.4297
 - Pas de p-value associée (pas de test statistique par défaut dans R pour les effets fixes dans les MLM)

Les deux variances estimées (résiduelle et effet aléatoire) permettent de quantifier la variabilité intra- et inter-cluster.

La variabilité résiduelle est du même ordre de grandeur que la variabilité inter-patients.

On a donc raison d'utiliser ce modèle pour estimer la moyenne car il y a une forte variabilité entre patients, quasiment du même ordre de grandeur que la variabilité résiduelle !

3.B.2 Utilisation de la fonction `lme()` du package `nlme`

Syntaxe : `lme(fixed, data, random, correlation, weights, subset, method, na.action, control, contrasts, keep.data)`

```
Ici : fit2 <- lme(fixed = distance ~ 1, data = dental_long, random = ~ 1 | id,  
method = "REML")
```

2 formules séparées :

- Une pour la moyenne : `distance ~ 1` (`1` = pas d'effet fixe = on estime juste la moyenne globale)
- Une pour les effets aléatoires : `random = ~ 1 | id` (effet aléatoire du patient sur l'intercept)

Avec :

- `fixed` = Formule des effets fixes : `response ~ covariables`.
 - Exemple : `distance ~ age + sexe` pour estimer des effets moyens de l'âge et du sexe.
- `data` = Jeu de données contenant toutes les variables du modèle.
 - Exemple : `data = dental_long`.
- `random` = Spécification des effets aléatoires.
 - Exemple : `~ 1 | patient` pour un intercept aléatoire par patient.
 - Exemple : `~ age | patient` pour un intercept **et** une pente aléatoire selon l'âge.
- `correlation` = Structure de corrélation intra-groupe (optionnelle).
Exemple : `corAR1(form = ~ time | patient)` pour une autocorrélation AR(1) dans le temps au sein de chaque patient.
- `weights` = Structure d'hétéroscédasticité (optionnelle).
 - Exemple : `varIdent(form = ~ 1 | sexe)` pour autoriser une variance différente selon le sexe.
- `subset` = Sous-ensemble des lignes utilisées.
 - Exemple : `subset = age > 10` pour ne garder que certains individus.
- `method` = Méthode d'estimation : "REML" ou "ML".
 - Exemple : utiliser "ML" si l'on compare des modèles à effets fixes différents.
- `na.action` = Comportement en présence de valeurs manquantes.
 - Par défaut : `na.fail` (le modèle s'arrête si NAs).
- `control` = Paramètres de contrôle de l'algorithme d'estimation.
 - Exemple : `control = lmeControl(msMaxIter = 200)` pour augmenter le nombre d'itérations.
- `contrasts` = Choix des contrastes pour les variables catégorielles.
 - Exemple : définir des contrastes spécifiques pour un facteur.
- `keep.data` = Indique si le jeu de données doit être conservé dans l'objet modèle. Utile pour réutiliser l'objet plus tard.

```
fit2 <- lme(fixed = distance ~ 1, data = dental_long, random = ~ 1 | id, method = "REML")
summary(fit2)
```

Linear mixed-effects model fit by REML
 Data: dental_long
 AIC BIC logLik
 521.3618 529.3803 -257.6809

Random effects:
 Formula: ~1 | id
 (Intercept) Residual
 StdDev: 1.937002 2.220312

Fixed effects: distance ~ 1
 Value Std.Error DF t-value p-value
 (Intercept) 24.02315 0.4296606 81 55.91192 0

Standardized Within-Group Residuals:
 Min Q1 Med Q3 Max
 -3.2400448 -0.5277439 -0.1072888 0.4731815 2.7687301

Number of Observations: 108
 Number of Groups: 27

Formula : donne des écarts-types (StdDev) pour l'effet aléatoire (Intercept) et pour les résidus (Residual) (et pas des variances comme avec lmer) (pour passer de l'un à l'autre, il faut faire variance = StdDev²)

- StdDev de l'effet aléatoire (Intercept) = 1.937002 → variance de l'effet aléatoire = 3.752 (même valeur que précédemment avec lmer)
- StdDev des résidus (Residual) = 2.220312 → variance résiduelle = 4.930 (même valeur que précédemment avec lmer)

Distance moyenne estimée = 24.02315 (même valeur que précédemment avec lmer).

Interprétation = la distance moyenne dentaire chez les enfants est estimée à environ 24.02 unités.

3.B.3 Exemple 3 : 'lmerTest' : obtention de p-values pour les effets fixes

Utilisation de la fonction `lmer()` du package `lmerTest` (extension de `lme4`)

Le fait d'importer la library `lmerTest` remplace automatiquement la fonction `lmer()` de `lme4` par celle de `lmerTest` qui fournit des p-values pour les effets fixes.

Syntaxe : `lmer(response ~ fixed_effects + (random_intercept | grouping_factor_1) + (random_intercept | grouping_factor_2), data = data_frame, REML = TRUE)`

Ici : `fit3 <- lmer(distance ~ time + (1 | id), data = dental_long, REML = TRUE)`

En gros, on veut estimer l'effet moyen de l'âge (time) sur la distance dentaire en prenant en compte la non-indépendance des mesures répétées chez un même enfant (id)

```
library(lmerTest)
fit3 <- lmer(distance ~ time + (1 | id), data = dental_long, REML = TRUE)
summary(fit3)
```

```
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [lmerModLmerTest]
Formula: distance ~ time + (1 | id)
Data: dental_long
```

```
REML criterion at convergence: 443.2
```

```
Scaled residuals:
```

Min	1Q	Median	3Q	Max
-3.7376	-0.5248	0.0153	0.4027	3.7212

```
Random effects:
```

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
id	(Intercept)	4.465	2.113
Residual		2.078	1.442

```
Number of obs: 108, groups: id, 27
```

```
Fixed effects:
```

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	22.1852	0.4923	43.3911	45.066	< 2e-16 ***
timy10	0.9815	0.3924	78.0000	2.501	0.0145 *
timy12	2.4630	0.3924	78.0000	6.277	1.80e-08 ***
timy14	3.9074	0.3924	78.0000	9.958	1.52e-15 ***

```
---
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
Correlation of Fixed Effects:
```

(Intr)	timy10	timy12
timy10	-0.399	
timy12	-0.399	0.500
timy14	-0.399	0.500
	0.500	

-
- 3 coefficients estimés : la variable timea été exprimée comme une variable catégorielle avec 4 modalités (8, 10, 12 et 14 ans) avec 8 ans comme catégorie de référence
 - timy10 = différence moyenne estimée entre 10 ans et 8 ans = 0.9815 (p-value = 0.0145)
 - timy12 = différence moyenne estimée entre 12 ans et 8 ans = 2.4630 (p-value = 1.80e-08)

- `timey14` = différence moyenne estimée entre 14 ans et 8 ans = 3.9074 (p-value = 1.52e-15)
- La library `lmerTest` fournit des p-values *relativement* valides y compris avec une estimation REML (mais pas parfaite non plus).
- Aussi !! La variance et l'écart-type ont ÉVOLUÉS : elles sont différentes de celles des modèles précédents car on a ajouté un effet fixe `time` dans le modèle.
 - C'est comme si on avait "ignoré" la variabilité expliquée par l'âge dans les modèles précédents (sans `time`), donc la variabilité résiduelle diminue.
 - On a donc diminué la variabilité individuelle (résiduelle) en expliquant une partie de cette variabilité par l'âge.
 - On pourrait calculer un ICC en faisant :
 - * $ICC = \text{variance effet aléatoire} / (\text{variance effet aléatoire} + \text{variance résiduelle})$
 - * $ICC = 4.465 / (4.465 + 2.078) = 0.682$
 - * Donc la variance expliquée par le patient compte à peu près pour 68.2% de la variance totale (après avoir ajusté pour l'âge)
 - Avoir le minimum de variance résiduelle possible est important pour avoir des intervalles de confiance les plus précis possibles sur les effets fixes.

3.B.4 Pertinence de la variable `time` globale dans le modèle

On pourrait faire un rapport de vraisemblance entre :

- Modèle complet avec `time` : `fit3 <- lmer(distance ~ time + (1 | id), data = dental_long, REML = TRUE)`
- Modèle sans `time` : `fit1 <- lmer(distance ~ 1 + (1 | id), data = dental_long, REML = TRUE)`

Le problème c'est qu'on a fitté les deux modèles avec REML (par défaut dans R) donc on ne peut pas faire de test de rapport de vraisemblance, parce que les vraisemblances restreintes ne sont pas comparables entre deux modèles avec des effets fixes différents.

On peut donc faire avec `anova()` qui utilise une approximation de Satterthwaite pour calculer une p-value globale pour la variable `time`

```
anova(fit3)
```

```
Type III Analysis of Variance Table with Satterthwaite's method
Sum Sq Mean Sq NumDF DenDF F value    Pr(>F)
time 237.19  79.064     3     78   38.04 2.986e-15 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

- p-value globale pour la variable `time` < 2.2e-16 → la variable `time` est globalement significative dans le modèle

Il faut donc bien mettre un effet fixe `time` dans le modèle et il y a un effet significatif de l'âge sur la distance dentaire chez les enfants.

3.B.5 Pertinence de la variable sex dans le modèle

sex est une variable binaire donc c'est différent!

On peut faire un test de Wald car on ne compare pas des vraisemblances restreintes entre deux modèles différents.

4 Applications (études publiées)

4.A Déclin cognitif des personnes âgées aux États-Unis pendant et après la Covid !!

Cognitive decline in older adults in the UK during and after the COVID-19 pandemic: a longitudinal analysis of PROTECT study data

Anne Corbett, Gareth Williams, Byron Creese, Adam Hampshire, Vincent Hayman, Abbie Palmer, Akos Filakovszky, Kathryn Mills, Jeffrey Cummings, Dag Aarsland, Zunera Khan, Clive Ballard

Summary

Background Although the long-term health effects of COVID-19 are increasingly recognised, the societal restrictions during the COVID-19 pandemic hold the potential for considerable detriment to cognitive and mental health, particularly because major dementia risk factors—such as those related to exercise and dietary habits—were affected during this period. We used longitudinal data from the PROTECT study to evaluate the effect of the pandemic on cognition in older adults in the UK.

= Déclin cognitif des personnes âgées aux États-Unis pendant et après la Covid

- Données longitudinales
- Patients de 50 ans ou plus
- 3 périodes d'observation :
 - Avant 1ère vague (jusqu'au 29 février 2020)
 - Pendant 1ère vague (1er mars 2020 - 28 février 2021)
 - Seconde vague (1er mars 2021 - 28 février 2022)
- *NB : si on avait eu 2 temps : avant et après la 1ère vague, on aurait pu faire une analyse en différences de différences, c'est à dire en faisant juste la différence pour chaque patient, qui permet de retrouver des mesures indépendantes*
- Ont utilisé un modèle linéaire mixte pour modéliser le déclin cognitif en fonction du temps (avant, pendant, après la 1ère vague)

4.B Analyse statistique

- Scores cognitifs assignés à trois périodes : pré-pandémie, année 1, année 2.
- Modèle mixte linéaire :

- score cognition = à gauche comme outcome (quantitatif) = Y_{ij}
- Effets aléatoires individuels patients ajoutés (variation propre à chaque participant) : $(1|id) = \gamma_1 Z_{ij}$
- Covariables : âge (continu), sexe — facteurs connus pour influencer la cognition : βX_{ij}
- année pandémie = variable explicative = variable d'intérêt : catégorielle à 3 niveaux (avant, année 1, année 2) = effet fixe = βX_{ij}
- Modèle utilisé pour estimer les différences entre moyennes selon les années pandémie.
- Analyses incluant les participants manquants à une ou deux périodes (tests t).
- Packages utilisés : `lmer`, `emmeans`.
- Résultats rapportés en Cohen's d effect sizes + IC 95 % + p-values.
 - Ils auraient pu rapporter des coefficients de régression (qui s'interprète comme une différence de moyenne dans un modèle linéaire)
 - Le problème : c'est que les scores cognitifs n'ont pas d'unité claire (ils sont composites) donc difficile d'interpréter une différence de moyenne en "unités de score cognitif"
 - * Par exemple : une différence de moyenne de -3 unités de score cognitif entre avant et année 1 : est-ce que c'est beaucoup ? peu ? comment savoir ?
 - Effect size de Cohen = (moyenne groupe 1 - moyenne groupe 2) / écart-type pooled = coefficient rapporté à l'écart-type en population = pas d'unité
 - Objectif = **ADIMENSIONNER** le coefficient
 - **on met donc en rapport la différence de score avec la dispersion des scores entre les patients**

Si tu veux une version encore plus condensée ou orientée "méthodes stats", je peux le faire.

4.C Résultats

	Pandemic year 1		Pandemic year 2	
	Cohen's d effect size (95% CI)	p value	Cohen's d effect size (95% CI)	p value
Whole cohort				
Executive function				
Verbal Reasoning	0.15 (0.12 to 0.17)	<0.0001	0.02 (0.00 to 0.04)	0.12
Working memory				
Paired Associate Learning	0.77 (0.30 to 0.37)	<0.0001	0.74 (0.72 to 0.76)	<0.0001
Self-Ordered Search	0.15 (0.13 to 0.18)	<0.0001	0.15 (0.13 to 0.18)	<0.0001
Digit Span	0.19 (0.17 to 0.21)	<0.0001	0.14 (0.12 to 0.16)	<0.0001
Composite	0.51 (0.49 to 0.53)	<0.0001	0.47 (0.44 to 0.49)	<0.0001

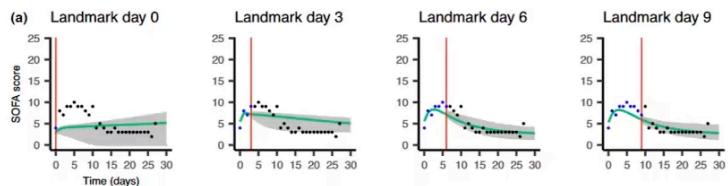
- 0,15 : déclin (devrait être un signe négatif en vrai)

- ne correspond pas à un nombre de points
- correspond à “0,15 écarts-types en dessous à l’année 1 par rapport à l’année 0”

5 Modèles linéaires mixtes : extension

5.A Modèles non linéaires mixtes (NLMM)

Modèles non linéaires mixtes (NLMM)
Ex : Evolution d'un biomarqueur



Lavalley-Morelle A et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2022 Nov;11(11):1472-1484.
doi: 10.1002/psp.4.12856

Exemple : évolution d'un biomarqueur

- Modèle non linéaire (exponentiel, logistique, etc.)
- Incorporation d'effets aléatoires (patient, centre, etc.)
- Estimation des paramètres fixes et des composantes de la variance

Différence avec un modèle linéaire mixte : la relation entre la variable dépendante et les covariables n'est pas linéaire.

Donc ça ne s'interprète pas comme une différence de moyenne mais comme un paramètre de croissance, une constante de temps, etc.

5.B Modèles linéaires généralisés mixtes (GLMM)

Modèles linéaires généralisés mixtes (GLMM)
Ex : logistique mixte

Bouzid D et al. BMC Med Educ. 2022 Dec 13;22(1):861. d
doi: 10.1186/s12909-022-03919-1

Table 1 Summary of the factors influencing students' scores variability

	Station 1				Sta Score or %
	Score median- IQR (Q1-Q3) or % success	Agreement N (%)	Students' ICC (%)	Raters'ICC (%)	
score (/100)	60 (50-70)	21 (25)	60.2	23.0	60 (
item 1	65	76 (89)	97	3	61
item 2	93	75 (88)	82	18	64
item 3	94	74 (87)	*	*	99
item 4	95	76 (89)	*	*	39
item 5	33	67 (79)	31	48	38
item 6	48	80 (94)	92	0	79

Exemple : logistique mixte

- Variable dépendante binaire (oui/non)
- Incorporation d'effets aléatoires (patient, centre, etc.)
- Estimation des paramètres fixes (odds ratios) et des composantes de la variance

Différence avec un modèle linéaire mixte : la variable dépendante n'est pas quantitative et suit une loi de probabilité d'une famille exponentielle (binomiale, Poisson, etc.)

Donc ça ne s'interprète pas comme une différence de moyenne mais comme un odds ratio, un risque relatif, etc.