

¹Laboratoire de Mathématiques et applications, Université de Poitiers UMR

²Laboratoire PRISMATICS CHU de Poitiers

Mélange de modèles statistiques non-paramétriques pour l'analyse de données longitudinales

ASMSA : 11 Décembre 2020
Quatrième Rencontre Poitiers-Bordeaux

Ounajim Amine ^{1,2}

Yousri Slaoui

Pierre-Yves Louis

Denis Frasca

Philippe Rigoard

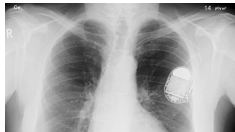
- 1 Contexte scientifique
- 2 Contexte statistique
 - Modèle à effets mixtes et Modèle à coefficients variables
 - Mélange de modèles
 - Modèle à coefficients variables avec effets aléatoires
- 3 Mélange de modèles à coefficients variables avec effets aléatoires
 - Estimation non-paramétrique du modèle
 - Choix de la fenêtre
 - Étude de simulation
 - Identification des trajectoires de la marche chez des patients post-AVC chroniques
 - Estimation des effets de la mémoire visuelle et la mémoire verbale sur la fonction cognitive
- 4 Conclusion

Contexte scientifique

- Les avancées technologiques rendent possible la collecte des données longitudinales intensives.
- Les objets connectés sont devenus populaires et leur utilisation a considérablement augmenté.



- Dans le domaine médical, des dispositifs implantés capables de générer des données sont disponibles.



- Le développement de méthodes de collecte de données plus efficaces facilite l'émergence d'études de cohortes à grande échelle avec un suivi à long terme.



→ besoin des méthodes d'analyse des données longitudinales.

Pour analyser les associations entre les données longitudinales, plusieurs techniques de modélisation sont disponibles.

Les deux techniques les plus utilisées sont :

- Modèles à effets mixtes :

$$y_{ij} = x_{ij}(\beta + \mu_i) + \epsilon_{ij},$$

où i indexe les sujets et j indexe les observations. $\eta_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega)$ et $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$.

Pour analyser les associations entre les données longitudinales, plusieurs techniques de modélisation sont disponibles.

Les deux techniques les plus utilisées sont :

- Modèles à effets mixtes :

$$y_{ij} = x_{ij}(\beta + \mu_i) + \epsilon_{ij},$$

où i indexe les sujets et j indexe les observations. $\eta_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega)$ et $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$.

- Modèles à coefficients variables (T. Hastie and R. Tibshirani 1993) :

$$y_i(t_{ij}) = x_i(t_{ij})\beta(t_{ij}) + \epsilon(t_{ij}),$$

où $\beta(t)$ est une fonction lisse du temps et $\epsilon(t)$ est un processus stochastique avec une moyenne nulle et une fonction de variance $\sigma^2(t)$.

Ces deux approches ont des différences fondamentales :

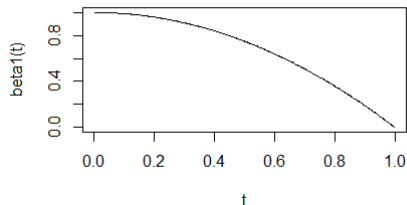
$y_{ij} = x_{ij}(\beta + \mu_i) + \epsilon_{ij}$		$y_i(t_{ij}) = x_i(t_{ij})\beta(t_{ij}) + \epsilon(t_{ij})$	
Avantages	inconvénients	Avantages	inconvénients
Estime la corrélation intra-patient	Ne prend pas en compte l'évolution temporelle	Génère des fonctions lisses représentant l'évolution des paramètres	Ne prend pas en compte les différences individuelles

- Comme les modèles non paramétriques sont généralement estimés localement, il est difficile d'intégrer la structure de covariance (Lin et Carrol 2001).
- Les deux modèles évoqués précédemment ne fonctionnent qu'avec des données homogènes.

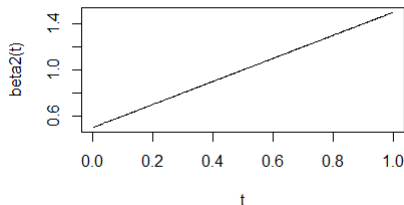
Mélange de modèles

Comme nous l'avons vu précédemment, ce type de modèle ne tient pas compte de l'hétérogénéité des données.

coefficient for population 1



coefficient for population 2



$$\text{Population 1 : } Y_i(t_{ij}) = X_i^T(t_{ij})\beta_i^1(t_{ij}) + e_i^1(t_{ij})$$

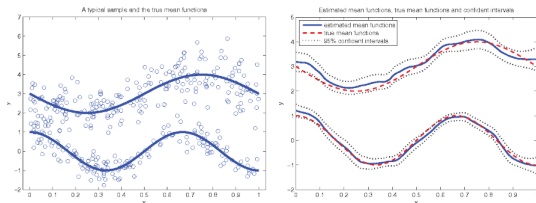
$$\text{Population 2 : } Y_i(t_{ij}) = X_i^T(t_{ij})\beta_i^2(t_{ij}) + e_i^2(t_{ij})$$



Mélange de modèles

- Entrée : un échantillon issu de C populations inconnues dont chacune est modélisée par des paramètres (ou fonctions) différents.
- Sortie : les paramètres des C modèles et les C sous-échantillons.

Solution : Mélange de modèles (De Veaux RD, 1989 ; Huang M et al, 2013)



Pour résoudre ce type de modèle, l'algorithme le plus utilisé et l'algorithme EM (Dempster AP et al 1977) et ses variantes.

Mélange de modèles à coefficients variables avec effets aléatoires

Mélange de modèles à coefficients variables avec effets aléatoires et sont application sur des données réelles et sur des données simulées

H. Wu et H. Liang ont proposé en 2004 une méthode d'estimation pour le modèle :

$$Y_i(t_{ij}) = X_i^T(t_{ij})\beta_i(t_{ij}) + e_i(t_{ij}),$$

où $\beta_i(t) = \beta(t) + \mu_i(t)$, $\mu_i(t)$ est un processus stochastique avec une moyenne nulle et une fonction de covariance $\rho(t, s) = \text{cov}(\mu_i(t), \mu_i(s))$, et $e_i(t_{ij})$ est un processus stochastique avec une moyenne nulle et une fonction de variance $\sigma^2(t)$.

Mélange de modèles à coefficients variables avec effets aléatoires

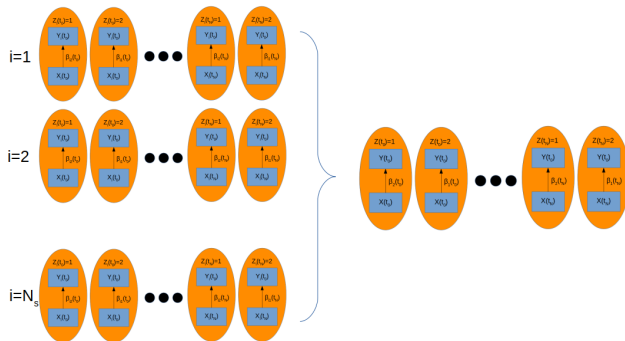
Écriture du modèle

$$Y_i(t_{ij}) = \sum_{c=1}^C \mathbb{1}_{\{z_i(t_{ij})=c\}} (X_i^T(t_{ij})\beta_i^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij})),$$

où $\beta_i^c(t) = \beta^c(t) + \mu_i(t)$, $\mu_i(t)$ est un processus stochastique avec une moyenne 0 et une fonction de covariance $\rho(t, s) = \text{cov}(\mu_i(t), \mu_i(s))$, et $e_i^c(t_{ij})$ est un processus stochastique avec une moyenne 0 et une fonction de variance $\sigma^2(t)$ et $z_i(t)$ est un processus catégorielle avec des probabilités $\{\pi_1(t), \dots, \pi_C(t)\}$.

Ce modèle permet de stratifier différents profils qui varient avec le temps, en tenant compte des structures intra et inter-individus.

Mélange de modèles à coefficients variables avec effets aléatoires



- Ce modèle permet d'estimer séparément les effets aléatoires et les effets fixes.
- Le choix de la fenêtre h peut être optimisé séparément pour les deux modèles.

Éstimation non-paramétrique du modèle

- 1 Initialiser les paramètres $\theta = (\pi, \beta, \mu, \sigma)$

Éstimation non-paramétrique du modèle

- 1 Initialiser les paramètres $\theta = (\pi, \beta, \mu, \sigma)$
- 2 Prendre $\bar{y}_i(t_{ij}) = y_i(t_{ij}) - X_i(t_{ij})\mu_i(t_{ij})$. Effectuer une itération EM pour estimer les paramètres du modèle :

$$\bar{y}_i(t_{ij}) = \sum_{c=1}^C \mathbb{1}_{z_i(t_{ij})=c} (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij})) \quad (1)$$

Estimation non-paramétrique du modèle

- 1 Initialiser les paramètres $\theta = (\pi, \beta, \mu, \sigma)$
- 2 Prendre $\bar{y}_i(t_{ij}) = y_i(t_{ij}) - X_i(t_{ij})\mu_i(t_{ij})$. Effectuer une itération EM pour estimer les paramètres du modèle :

$$\bar{y}_i(t_{ij}) = \sum_{c=1}^C \mathbb{1}_{z_i(t_{ij})=c} (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij})) \quad (1)$$

- 3 Prendre $\tilde{y}_i(t_{ij}) = y_i(t_{ij}) - (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}))$ où c est la classe permettant le meilleur ajustement au moment t_{ij} .

Estimation non-paramétrique du modèle

- 1 Initialiser les paramètres $\theta = (\pi, \beta, \mu, \sigma)$
- 2 Prendre $\bar{y}_i(t_{ij}) = y_i(t_{ij}) - X_i(t_{ij})\mu_i(t_{ij})$. Effectuer une itération EM pour estimer les paramètres du modèle :

$$\bar{y}_i(t_{ij}) = \sum_{c=1}^C \mathbb{1}_{z_i(t_{ij})=c} (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij})) \quad (1)$$

- 3 Prendre $\tilde{y}_i(t_{ij}) = y_i(t_{ij}) - (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}))$ où c est la classe permettant le meilleur ajustement au moment t_{ij} .
- 4 Estimer $\hat{\mu}_i(t)$ du modèle :

$$\tilde{y}_i(t_{ij}) = X_i^T(t_{ij})\mu_i(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij}) \quad (2)$$

Éstimation non-paramétrique du modèle

- 1 Initialiser les paramètres $\theta = (\pi, \beta, \mu, \sigma)$
- 2 Prendre $\bar{y}_i(t_{ij}) = y_i(t_{ij}) - X_i(t_{ij})\mu_i(t_{ij})$. Effectuer une itération EM pour estimer les paramètres du modèle :

$$\bar{y}_i(t_{ij}) = \sum_{c=1}^C \mathbb{1}_{z_i(t_{ij})=c} (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij})) \quad (1)$$

- 3 Prendre $\tilde{y}_i(t_{ij}) = y_i(t_{ij}) - (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}))$ où c est la classe permettant le meilleur ajustement au moment t_{ij} .
- 4 Estimer $\hat{\mu}_i(t)$ du modèle :

$$\tilde{y}_i(t_{ij}) = X_i^T(t_{ij})\mu_i(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij}) \quad (2)$$

- 5 Répéter les étapes 2, 3 et 4 jusqu'à convergence.

Éstimation des paramètres du modèle (1)

Le modèle : $\bar{y}_i(t_{ij}) = \sum_{c=1}^C 1_{z_i(t_{ij})=c} (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij}))$ peut être estimé en utilisant l'algorithme EM modifié décrit dans (M. Huang et al 2018) :

E-step : Pour $i = 1, \dots, N$ et $c = 1, \dots, C$, calculer :

$$r_{ic} = \frac{\pi_c(t_i) \phi\{\bar{y}_i | x_i^T \beta_c(t_i), \sigma_c(t_i)\}}{\sum_{j=1}^C \pi_j(t_i) \phi\{\bar{y}_i | x_i^T \beta_j(t_i), \sigma_j(t_i)\}}.$$

Éstimation des paramètres du modèle (1)

Le modèle : $\bar{y}_i(t_{ij}) = \sum_{c=1}^C 1_{z_i(t_{ij})=c} (X_i^T(t_{ij})\beta^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij}))$ peut être estimé en utilisant l'algorithme EM modifié décrit dans (M. Huang et al 2018) :

E-step : Pour $i = 1, \dots, N$ et $c = 1, \dots, C$, calculer :

$$r_{ic} = \frac{\pi_c(t_i)\phi\{\bar{y}_i | x_i^T \beta_c(t_i), \sigma_c(t_i)\}}{\sum_{j=1}^C \pi_j(t_i)\phi\{\bar{y}_i | x_i^T \beta_j(t_i), \sigma_j(t_i)\}}.$$

M-step : Pour $c = 1, \dots, C$, et t dans un ensemble de point, calculer :

$$\hat{\pi}_c(t) = \frac{\sum_{i=1}^N r_{ic} K_h(t_i - t)}{\sum_{i=1}^N K_h(t_i - t)},$$

et ensuite mettre à jour $\beta_c(t)$ et $\sigma_c(t)$ en maximisant :

$$\sum_{i=1}^N \sum_{c=1}^C r_{ic} \log[\phi\{\bar{y}_i | x_i^T \beta_c, \sigma_c\}] K_h(t_i - t)$$

Éstimation des paramètres du modèle (2)

En prenant $\mu_i(t) = \mu_{0i} + \mu_{1i}t$, le modèle

$$\tilde{y}_i(t_{ij}) = X_i^T(t_{ij})\mu_i(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij})$$

peut être estimé localement à l'aide des méthodes du noyau en ajustant le modèle à effets mixtes pondérés :

$$K_h^{1/2}(t_{ij} - t)\tilde{y}_{ij} = K_h^{1/2}(t_{ij} - t)x_{ij}(\mu_{0i} + \mu_{1i}t_{ij}) + e_{ij}^c$$

L'estimation finale de $\mu_i(t)$ est :

$$\hat{\mu}_i(t) = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} \mu_{0i} K_h(t_{ij} - t)}{\sum_{j=1}^{n_i} K_h(t_{ij} - t)} + t \frac{\sum_{j=1}^{n_i} \mu_{1i} K_h(t_{ij} - t)}{\sum_{j=1}^{n_i} K_h(t_{ij} - t)},$$

Mélange de modèles à coefficients variables avec effets aléatoires

Dans le modèle (1) quand ϕ est normale, $\hat{\beta}(t)$ et $\hat{\sigma}(t)$ ont des solutions explicites :

$$\hat{\beta}_c(t) = (S^T W_c S)^{-1} S^T W_c y,$$

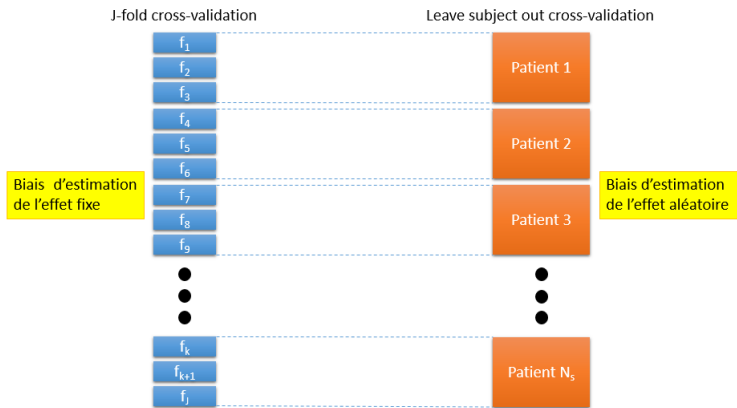
$$\hat{\sigma}_c(t) = (y - X\hat{\beta}_c)^T W_c (y - X\hat{\beta}_c) / \text{tr}(W_c),$$

où $S = (x_1, \dots, x_N)^T$, $w_{ci} = r_{ic} K_h(t_{ij} - t)$, $W_c = \text{diag}(w_{c1}, \dots, w_{cN})$.

Choix de la fenêtre

Choix de la fenêtre du modèle (1) en utilisant la validation croisée one-subject-out

$$CV_1 = \frac{1}{J} \sum_{j=1}^J \sum_{l \in D_j} \log \sum_{c=1}^C \hat{\pi}_{c(-j)}(t_l) \phi(Y_l | X_l^T \hat{\beta}_{c(-j)}, \hat{\sigma}_{c(-j)}(t_l)),$$



Choix de la fenêtre

choix optimal des fenêtres du modèle par validation croisée

Pour chaque sujet i et chaque partition j du sujet i :

- 1 Utiliser un ensemble de points de grille de tous les sujets sauf le sujet i pour estimer les effets fixes dans le modèle (1).

Choix de la fenêtre

choix optimal des fenêtres du modèle par validation croisée

Pour chaque sujet i et chaque partition j du sujet i :

- 1 Utiliser un ensemble de points de grille de tous les sujets sauf le sujet i pour estimer les effets fixes dans le modèle (1).
- 2 Obtenir $\hat{\beta}_c(t)$ et $\hat{\sigma}_c(t)$ en utilisant l'interpolation pour les données du sujet i sauf les données de la partition j du sujet i .

Choix de la fenêtre

choix optimal des fenêtres du modèle par validation croisée

Pour chaque sujet i et chaque partition j du sujet i :

- 1 Utiliser un ensemble de points de grille de tous les sujets sauf le sujet i pour estimer les effets fixes dans le modèle (1).
- 2 Obtenir $\hat{\beta}_c(t)$ et $\hat{\sigma}_c(t)$ en utilisant l'interpolation pour les données du sujet i sauf les données de la partition j du sujet i .
- 3 Utiliser un ensemble de points de grille à partir de toutes les observations sauf celles dans la partition j du sujet i pour estimer les effets aléatoires dans le modèle (2).

Choix de la fenêtre

choix optimal des fenêtres du modèle par validation croisée

Pour chaque sujet i et chaque partition j du sujet i :

- 1 Utiliser un ensemble de points de grille de tous les sujets sauf le sujet i pour estimer les effets fixes dans le modèle (1).
- 2 Obtenir $\hat{\beta}_c(t)$ et $\hat{\sigma}_c(t)$ en utilisant l'interpolation pour les données du sujet i sauf les données de la partition j du sujet i .
- 3 Utiliser un ensemble de points de grille à partir de toutes les observations sauf celles dans la partition j du sujet i pour estimer les effets aléatoires dans le modèle (2).
- 4 Calculer :

$$\gamma_j = \sum_{l \in D_j} \log \sum_{c=1}^C \hat{\pi}_{c(-j)}(t_l) \phi(Y(t_l) | X^T(t_l) \hat{\beta}_{c(-j)}(t_l) - X^T(t_l) \hat{\mu}_{(-j)}(t_l), \hat{\sigma}_{c(-j)}(t_l)).$$

Les fenêtres optimales sont celles qui maximisent :

$$CV = \frac{1}{J \times N_s} \sum_{j=1}^{J \times N_s} \gamma_j.$$

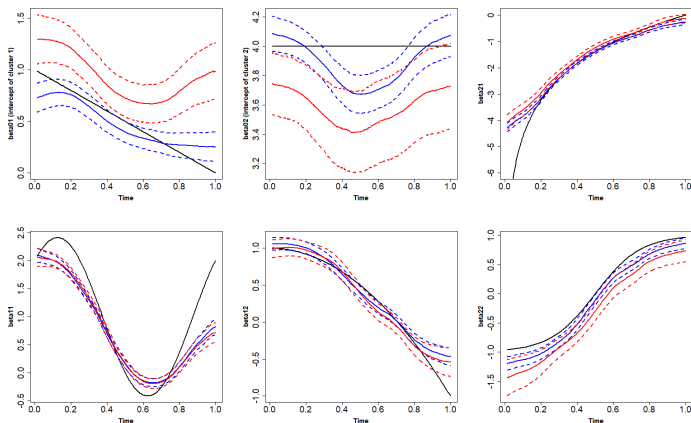
Pour évaluer notre modèle, nous avons effectué des simulations.

$$\begin{aligned}t &\sim U(0, 1), n_{ind} = 10 \\ \beta_{01}(t) &= 1 - t, \beta_{02}(t) = 4 \\ \beta_{11}(t) &= 1 + \cos(2\pi t) + \sin(2\pi t), \beta_{12}(t) = 1 - 2t^2 \\ \beta_{21}(t) &= \log(t^2), \beta_{22}(t) = \tanh(4t - 2) \\ \mu_0(t) &= a_{i0} + a_{i1}t + a_{i2}t^2, \mu_1(t) = a_{i0} + a_{i1}t + a_{i2}t^2 \\ (a_{i0}, a_{i1}, a_{i2})^T &\sim N((0, 0, 0)^T, \text{diag}(0.5, 0.25, 0.1)) \\ \pi_1(t) &= \exp\left(\frac{-t-1}{2}\right), \pi_2(t) = 1 - \pi_1(t) \\ x &\sim N(0, 1) \\ y_i(t_{ij}) &= \sum_{c=1}^2 \mathbb{1}_{\{z_i(t_{ij})=c\}} (\beta_{0i}^c(t_{ij}) + x_i(t_{ij})\beta_{1i}^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij})) \\ e_i^1(t) &\sim N(0, 0.25) \text{ et } e_i^2(t) \sim N(0, 1)\end{aligned}$$

Nous avons effectué 100 simulations avec $N = 250$ et $N = 500$ observations.

Résultats de la simulation avec $N=250$

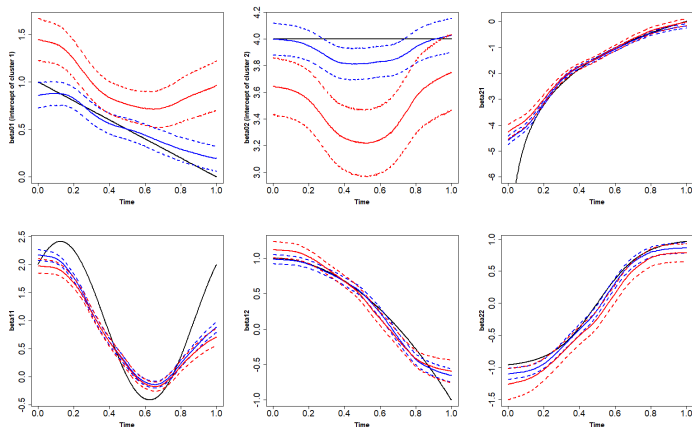
- Mixture of varying coef models with random effect
- Mixture of varying coef models without random effect



Courbes moyennes de chaque coefficient
et leurs intervalles de confiance à 95%.

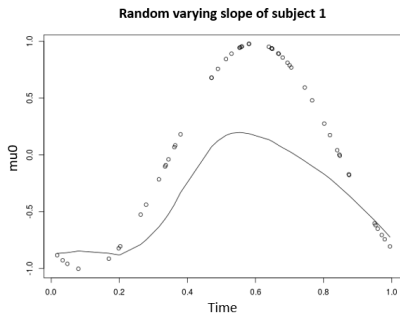
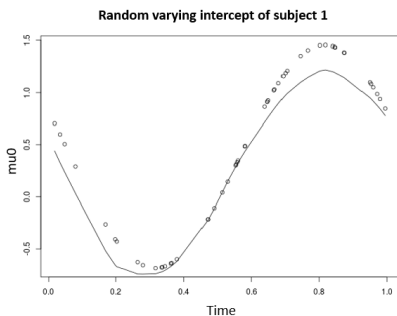
Résultats de la simulation avec N=500

- Mixture of varying coef models with random effect
- Mixture of varying coef models without random effect



Courbes moyennes de chaque coefficient
et leurs intervalles de confiance à 95%.

Résultats de la simulation avec $N=500$



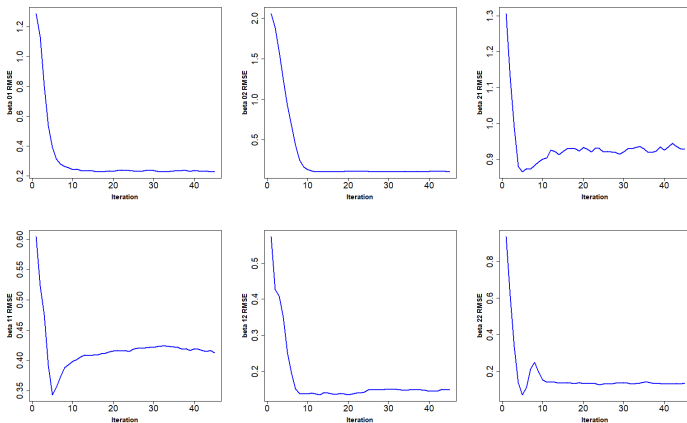
Les estimations de la "pente" aléatoire et de l'"intercept" aléatoire pour le sujet 1 ($i=1$).

Résultats de la simulation

Coefficient	Sample size	MVCRE				MVC			
		h_1	h_2	h_3	h_4	h_1	h_2	h_3	h_4
β_{01}	n=250	0.48 (0.17)	0.42 (0.16)	0.36 (0.16)	0.38 (0.17)	0.55 (0.20)	0.53 (0.21)	0.48 (0.24)	0.50 (0.24)
β_{11}		0.56 (0.21)	0.53 (0.20)	0.62 (0.19)	0.57 (0.19)	0.63 (0.21)	0.60 (0.21)	0.64 (0.23)	0.62 (0.23)
β_{21}		0.77 (0.32)	0.78 (0.20)	0.95 (0.19)	0.89 (0.19)	0.75 (0.21)	0.77 (0.22)	0.91 (0.21)	0.87 (0.21)
β_{02}		0.50 (0.18)	0.44 (0.18)	0.35 (0.15)	0.37 (0.15)	0.62 (0.23)	0.60 (0.23)	0.56 (0.29)	0.57 (0.28)
β_{12}		0.56 (0.23)	0.48 (0.17)	0.40 (0.18)	0.41 (0.18)	0.62 (0.20)	0.58 (0.22)	0.48 (0.20)	0.51 (0.20)
β_{22}		0.54 (0.21)	0.46 (0.16)	0.39 (0.17)	0.40 (0.16)	0.66 (0.23)	0.62 (0.22)	0.55 (0.22)	0.57 (0.21)
β_{01}	n=500	0.34 (0.15)	0.33 (0.16)	0.31 (0.16)	0.31 (0.16)	0.49 (0.20)	0.47 (0.20)	0.44 (0.20)	0.44 (0.21)
β_{11}		0.40 (0.17)	0.43 (0.17)	0.56 (0.17)	0.51 (0.17)	0.51 (0.19)	0.51 (0.19)	0.60 (0.20)	0.56 (0.20)
β_{21}		0.73 (0.17)	0.79 (0.16)	0.93 (0.16)	0.89 (0.16)	0.80 (0.17)	0.84 (0.16)	0.96 (0.15)	0.92 (0.15)
β_{02}		0.35 (0.15)	0.33 (0.16)	0.30 (0.16)	0.31 (0.16)	0.59 (0.26)	0.57 (0.27)	0.56 (0.28)	0.55 (0.28)
β_{12}		0.36 (0.15)	0.34 (0.15)	0.31 (0.16)	0.31 (0.16)	0.53 (0.22)	0.50 (0.23)	0.44 (0.21)	0.45 (0.21)
β_{22}		0.37 (0.15)	0.35 (0.16)	0.32 (0.15)	0.32 (0.15)	0.53 (0.19)	0.49 (0.19)	0.45 (0.21)	0.45 (0.19)

La racine de l'erreur quadratique moyenne (RMSE) et son écart-type pour chaque coefficient pour $n = 250$ et $n = 500$. $h_1 = 0.12$, $h_2 = 0.15$, $h_3 = 0.21$ et $h_4 = 0.24$ sont les fenêtres associées aux coefficients variables fixes.

Convergence numérique



Évolution de l'RMSE selon les itérations.

Application sur des données réelles : Estimation des effets de la mémoire visuelle et la mémoire verbale sur la fonction cognitive

Estimation des effets de la mémoire visuelle et la mémoire verbale sur la fonction cognitive

Étude PAQUID :

- Étude de cohorte prospective de 3777 dont 500 sont disponible dans le package de R, 1cmm.
- 500 patients avec un âge > 65 ans avec une durée de suivi maximale de 20 ans.
- 4,5 observation par individu.
- Évaluation : Mini-Mental State examination (MMSE) pour fonction cognitive, Benton Visual Retention Test (BVRT) pour la mémoire visuelle et Isaacs Set Test (IST) pour la mémoire verbale.



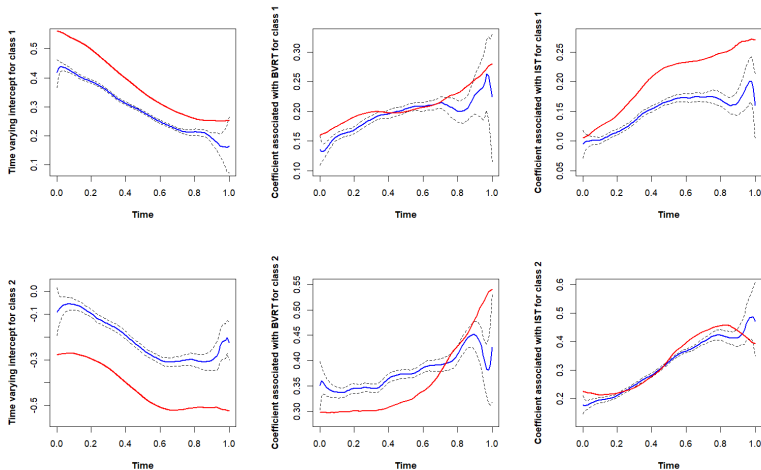
Objectif : Déterminer les différents clusters de l'effet de la mémoire visuelle et la mémoire verbale sur la fonction cognitive.

Modèle :

$$Y_i(t_{ij}) = \sum_{c=1}^2 \mathbb{1}_{\{z_i(t_{ij})=c\}} (\beta_{0i}^c(t_{ij}) + X_{1i}(t_{ij})\beta_{1i}^c(t_{ij}) + X_{2i}(t_{ij})\beta_{2i}^c(t_{ij}) + e_i^c(t_{ij}))$$

- t_{ij} : l'âge du patients i à un instant j .
- $Y_i(t_{ij})$: fonction cognitive du sujet i à l'instant j mesurée par MMSE.
- $X_{1i}(t_{ij})$: mémoire visuelle du sujet i à l'instant j mesurée par BVRT.
- $X_{2i}(t_{ij})$: mémoire verbale du sujet i à l'instant j mesurée par IST.

- Coefficients estimés par bootstrap et leurs intervalles de confiance
- Coefficients estimés sur la totalité des données



- Le modèle proposé permet d'estimer les effets fixes d'une manière plus précise que le modèle de M. Huang et al 2018.
- Quand les effets sont de faible variabilité inter-individuelle, il est préférable d'utiliser le modèle de M. Huang et al 2018.
- Il existe un effet de bord dû à l'estimation par noyau.
- La méthode des noyaux n'est pas très efficace pour estimer les effets qui ne sont pas très lisses.

À l'avenir, les propriétés et fonctionnalités suivantes du modèle doivent être étudiées :

- Propriétés asymptotiques
- Test d'hypothèse
- Généralisation pour le cas de variables dépendantes multiples