

JULIE LATREILLE

CHRISTIANE GUINOT

CHRISTÈLE ROBERT-GRANIÉ

ISABELLE LE FUR

MICHEL TENENHAUS

JEAN-LOUIS FOULLEY

**Étude des variations journalières de paramètres  
biophysiques de la peau à l'aide d'un modèle linéaire  
mixte pour mesures répétées**

*Journal de la société française de statistique*, tome 143, n° 1-2 (2002),  
p. 139-145

[http://www.numdam.org/item?id=JSFS\\_2002\\_\\_143\\_1-2\\_139\\_0](http://www.numdam.org/item?id=JSFS_2002__143_1-2_139_0)

© Société française de statistique, 2002, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Journal de la société française de statistique » (<http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/J-SFdS>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme  
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

# ÉTUDE DES VARIATIONS JOURNALIÈRES DE PARAMÈTRES BIOPHYSIQUES DE LA PEAU À L'AIDE D'UN MODÈLE LINÉAIRE MIXTE POUR MESURES RÉPÉTÉES

Julie LATREILLE <sup>a</sup>, Christiane GUINOT <sup>a</sup>,  
Christèle ROBERT-GRANIÉ <sup>b</sup>, Isabelle LE FUR <sup>a</sup>,  
Michel TENENHAUS <sup>c</sup>, Jean-Louis FOULLEY <sup>d</sup>

## RÉSUMÉ

La peau s'adapte constamment à son environnement ainsi qu'à des facteurs internes propres à l'organisme. Pour étudier les variations au cours de la journée de certaines propriétés biophysiques de la peau humaine, une étude a été réalisée sur 8 volontaires. Des mesures de propriétés biophysiques cutanées ont été effectuées sur le visage et sur la face interne de l'avant-bras de ces volontaires toutes les 4 heures pendant 48 heures. Les paramètres qui ont été évalués sont l'excrétion sébacée, le pH, la couleur de peau, la perte insensible en eau, la capacitance et la température au niveau du visage et au niveau de la face interne de l'avant-bras (à l'exception de l'excrétion sébacée). Afin d'étudier la variation de ces paramètres au cours de la journée, une série d'analyses basées sur les modèles linéaires à effets mixtes pour mesures répétées a été réalisée avec la procédure MIXED de SAS®.

## ABSTRACT

The skin is an organ that adapts constantly to its environment and to internal factors within the body itself. To study the variations over the course of a day in certain biophysical properties of human skin, a study was conducted on 8 women. An assessment was made of biophysical properties of the skin on the face and the inside of the forearm in this eight healthy female volunteers every four hours over a period of 48 hours. The biophysical parameters were assessed on the face for sebaceous secretion, skin pH, skin colour, transepidermal water loss, capacitance and temperature. The same parameters were assessed on the forearm (excepted for sebaceous secretion). In order to study the variation in biophysical properties of the skin over the course of the day, a series of statistical analysis based on linear mixed effect models for repeated measurements was performed, using the SAS® MIXED procedure.

---

a. C.E.R.I.E.S., 20 rue Victor Noir, 92521 Neuilly sur Seine cedex, France  
E-mail : julie.latreille@ceries-lab.com

b. Station d'Amélioration Génétique des Animaux, INRA, Castanet-Tolosan, France

c. HEC Graduate School of Management-Paris, Jouy en Josas, France

d. Station de Génétique Quantitative et Appliquée, INRA, Jouy en Josas, France

## 1. Introduction

La peau est un organe qui s'adapte constamment à son environnement ainsi qu'à des facteurs internes propres à l'organisme. Le but de cette étude était d'étudier les variations de certaines propriétés biophysiques cutanées, mesurées sur le visage et l'avant-bras de 8 sujets, toutes les 4 heures, pendant 48 heures. Une première analyse a été conduite sur ces données avec la méthode cosinor qui permet de trouver des rythmes circadiens et ultradiens pour propriétés biophysiques (Le Fur *et al.*, 2001). Cette méthode détectant uniquement les variations de forme sinusoïdale, une seconde analyse a alors été réalisée afin d'étudier toutes les variations des propriétés biophysiques cutanées sans hypothèse sur la forme de la variation (Guinot *et al.*, 2000). Une série d'analyses basées sur le modèle linéaire mixte pour mesures répétées avec deux facteurs de répétition a alors été réalisée avec la procédure MIXED de SAS®.

## 2. Matériel et Méthode

Les propriétés biophysiques cutanées ont été mesurées sur le visage et sur l'avant-bras de huit volontaires adultes sains de sexe féminin, âgées de 20 à 35 ans, présentant un phototype II ou III, reflet de la protection naturelle de la peau face au soleil, et ayant respecté des consignes cosmétiques strictes. Cette étude s'est déroulée pendant 48 heures dans des conditions très strictes afin de réduire au maximum l'influence des facteurs environnementaux (température de la salle  $21 \pm 2^\circ\text{C}$ , humidité relative  $50 \pm 5\%$ ). Après une première mesure effectuée le premier jour à midi, les mesures ont été réparties sur deux périodes de 24 heures toutes les quatre heures, les six mesures ayant été effectuées successivement à 16 heures, 20 heures, minuit, 4 heures du matin, 8 heures et midi pour chaque période.

Au niveau du visage, les paramètres biophysiques ont été évalués sur le front pour l'excrétion sébacée (pourcentage de surface couvert par le sébum sur le Sebutape®), le pH (pH-mètre® PH900) et la couleur de la peau (mesurée par le chromamètre® CR-300 et exprimé dans l'espace couleur CIELab 1976), et sur la joue pour la perte insensible en eau (Tewameter® TM210C), la température (Thermomètre PT 200) et le taux d'hydratation des couches superficielles de l'épiderme par mesure de la capacitance (Cornéomètre® CM820). Les mêmes paramètres ont été mesurés au niveau de la face interne de l'avant-bras, à l'exception de l'excrétion sébacée.

Afin d'étudier la variation des propriétés biophysiques de la peau au cours de la journée, une série d'analyses basées sur les modèles linéaires à effets mixtes pour mesures répétées a été réalisée grâce à la procédure MIXED de SAS® version 8.1 (SAS/STAT® User's Guide, Version 8, Cary, NC : SAS Institute Inc., 1999). On a cherché à mettre en évidence pour chacun des paramètres biophysiques une structure se répétant au cours du temps de la même manière sur chacune des deux périodes de 24 heures. Cela correspond à tester l'hypothèse d'absence d'interaction entre les facteurs Heure et Période. Pour

ce faire, on a considéré 6 structures de variance-covariance des observations ( $V$ ) (Foulley *et al.*, 2000; Tenenhaus, 1999). Un tel choix répond à une double finalité : 1- établir des conclusions sur l'hypothèse à tester qui soient peu dépendantes de la structure de variance covariance; 2- comparer ces structures entre elles de façon à dégager un modèle acceptable le plus simple possible à l'aide du critère *BIC* (Bayesian Information Criterion) de SAS® (Schwartz, 1978). Pour estimer les paramètres de la matrice de variance-covariance, la méthode du maximum de vraisemblance restreinte REML a été utilisée.

Soit  $Y_{it}$  la variable réponse mesurée sur le sujet  $i = 1, 2, \dots, 8$  au temps  $t$ . Ici le temps  $t$  est une combinaison à la fois de l'heure ( $j$ ) de mesure et de la période ( $k$ ). Le modèle s'écrit :  $Y_{it} = \mu_t + \varepsilon_{it}$ . La moyenne  $\mu_t$  de ce modèle est décomposée en  $\mu_t = \mu_{jk} = \mu + \alpha_j + \beta_k + (\alpha\beta)_{jk}$ , où  $\alpha_j$  est l'effet Heure ( $j = 1, 2, \dots, 6$ ),  $\beta_k$  est l'effet Période ( $k = 1, 2$ ) et  $(\alpha\beta)_{jk}$  est l'interaction Période\*Heure. L'hypothèse nulle testée ici correspond à l'absence d'interaction,  $(\alpha\beta)_{jk} = 0$ , *i.e.*  $H_0 : \mu_{jk} = \mu + \alpha_j + \beta_k$ .

Les 6 différentes structures  $V_i$  de matrice de variance-covariance des erreurs  $\varepsilon_{it}$  propres à chaque individu étaient les suivantes :

*Modèle 1 « Effet sujet + erreurs indépendantes »*

Le terme résiduel s'écrit :  $\varepsilon_{it} = s_i + e_{it}$  où,  $s_i$  est l'effet aléatoire sujet avec  $s_i \sim iid N(0, \sigma_s^2)$  et  $e_{it}$  est une erreur de mesure avec  $e_{it} \sim iid N(0, \sigma_e^2)$ . La matrice de variance-covariance  $V_i$  des 12 mesures  $y_i = \{y_{it}\}$  du sujet  $i$  s'écrit  $V_i = \sigma_s^2 J + \sigma_e^2 I$ , où  $I$  est une matrice ( $12 \times 12$ ) identité et  $J$  est une matrice ( $12 \times 12$ ) ne contenant que des uns.

*Modèle 2 « AR(1) »*

Le terme résiduel s'écrit :  $\varepsilon_{it} = \omega_{it}$  où,  $\omega_{it}$  représente un processus autorégressif d'ordre 1 (AR(1)). La matrice de variance-covariance  $V_i$  est égale à  $V_i = \sigma^2 H$  où  $H = \{h_{tt'} = \rho^{|t-t'|}\}$ .

*Modèle 3 « AR(1) + erreurs indépendantes »*

Le terme résiduel s'écrit :  $\varepsilon_{it} = \omega_{it} + e_{it}$  où,  $\omega_{it}$  représente un processus autorégressif d'ordre 1 et  $e_{it}$  est une erreur de mesure avec  $e_{it} \sim iid N(0, \sigma_e^2)$ . La matrice de variance-covariance  $V_i$  est égale à  $V_i = \sigma^2 H + \sigma_e^2 I$ .

*Modèle 4 « Effet sujet + AR(1) »*

Le terme résiduel s'écrit :  $\varepsilon_{it} = s_i + \omega_{it}$  où,  $s_i$  est l'effet aléatoire sujet avec  $s_i \sim iid N(0, \sigma_s^2)$  et  $\omega_{it}$  représente un processus autorégressif d'ordre 1. La matrice de variance-covariance  $V_i$  est égale à  $V_i = \sigma_s^2 J + \sigma^2 H$ .

*Modèle 5 « Effet sujet + Effet sujet\*heure + Effet sujet\*période »*

Le terme résiduel s'écrit :  $\varepsilon_{ijk} = s_i + s^*_{heure_{ij}} + s^*_{periode_{ik}} + e_{ijk}$  où,  $s_i$  est l'effet aléatoire sujet avec  $s_i \sim iid N(0, \sigma_s^2)$ ,  $s^*_{heure_{ij}}$  est l'effet aléatoire sujet\*heure avec  $s^*_{heure_{ij}} \sim iid N(0, \sigma_{sh}^2)$ ,  $s^*_{periode_{ik}}$  est l'effet aléatoire sujet\*période avec  $s^*_{periode_{ik}} \sim iid N(0, \sigma_{sp}^2)$  et  $e_{ijk}$  est une erreur de mesure

avec  $e_{ijk} \sim iid N(0, \sigma_e^2)$ . La matrice de variance-covariance  $V_i$  du sujet  $i$  s'écrit  $V_i = \sigma_s^2 J + \sigma_{sp}^2 J_P + \sigma_{sh}^2 J_H + \sigma_e^2 I$ , où  $J_P = I_2 \otimes J_6$  et  $J_H = J_2 \otimes I_6$ .  $J_6$  est une matrice ( $6 \times 6$ ) dont tous les éléments sont égaux à un,  $J_2$  est une matrice ( $2 \times 2$ ) dont tous les éléments sont égaux à un,  $I_2$  est une matrice ( $2 \times 2$ ) identité et  $I_6$  est une matrice ( $6 \times 6$ ) identité.

*Modèle 6 : Matrice  $V_i$  non structurée*

Le modèle 6, qui conduit à des tests exacts sur les effets fixes (test de Hotelling, procédure MIXED option DDFM=KENWARDROGER de SAS®), ne serait applicable dans cette étude qu'à un sous-ensemble de mesures (au plus 8 parmi les 12 réalisées). Cette contrainte dans notre cas en limite beaucoup l'intérêt pratique et nous a conduit à abandonner le modèle 6. La méthode robuste de Liang et Zeger de test des effets fixes n'a pu être également appliquée du fait du nombre trop réduit de sujets (Zeger et Liang, 1986).

Les heures de mesures étant espacées régulièrement toutes les quatre heures, lorsque l'effet de l'Heure était trouvé significatif sans interaction significative entre l'Heure et la Période, l'ajustement d'une tendance linéaire, quadratique et cubique était testé grâce à la méthode des polynômes orthogonaux (Snedecor et Cochran, 1971).

### 3. Résultats

Les résultats de la modélisation pour les différents paramètres biophysiques du visage sont présentés dans le tableau 1. Les résultats pour la zone de l'avant-bras ne seront pas détaillés ici.

Pour l'ensemble des paramètres biophysiques du visage, le critère du *BIC* minimum n'a jamais permis de retenir le modèle 2 qui a une matrice de covariance  $V$  de type AR(1) (cf. Tableau 1). Ce modèle suppose que la corrélation entre les mesures réalisées sur un même sujet décroît exponentiellement avec l'intervalle entre les mesures. Les valeurs du critère de *BIC* étant proches pour les modèles 1, 3, 4 et 5, c'est le modèle 1, le plus simple, qui a été préféré et donc retenu.

Le modèle 1 a permis de mettre en évidence une absence d'interaction entre l'heure et la période ainsi qu'un effet de l'heure pour la luminosité ( $L^*$ ) du front, l'intensité de rouge ( $a^*$ ) du front, l'excrétion sébacée du front et le pH du front (cf. tableau 1). Pour chacun de ces paramètres, un graphique a été tracé montrant en superposition les valeurs moyennes observées et celles prédites par le modèle obtenu avec la méthode des polynômes orthogonaux (cf. figure 1).

Pour l'ensemble des paramètres de l'avant-bras, c'est aussi le modèle 1, le plus simple, qui a été retenu grâce au critère du *BIC*. Une absence d'interaction entre l'heure et la période ainsi qu'un effet significatif de l'heure ont été trouvés uniquement pour le taux d'hydratation.

ÉTUDE DES VARIATIONS JOURNALIÈRES DE PARAMÈTRES BIOPHYSIQUES

TABLEAU 1. – Modélisation pour les paramètres biophysiques cutanés du visage

Paramètres Biophysiques	Modèle	Effet Période F <sup>a</sup>	Effet Heure F	Interaction F	BIC <sup>b</sup>	Lien <sup>c</sup>
Luminosité ( $L^*$ )	1	4,56 *	5,21 ***	0,92	261,0	Cubique
	2	0,27	3,74 *	0,61	297,2	Cubique
	3	4,56	5,21 **	0,92	261,0	Cubique
	4	4,65 *	5,23 ***	0,92	263,0	Cubique
	5	7,12 *	3,64 *	1,44	256,9	Cubique
Intensité de rouge ( $a^*$ )	1	0,76	2,84 *	2,09	230,0	Cubique
	2	0,08	2,67 *	2,27	243,3	Cubique
	3	0,44	3,09 *	2,35	229,7	Cubique
	4	0,54	2,77 *	2,21	229,8	Cubique
	5	0,64	2,50 *	2,54 *	233,1	-
Intensité de jaune ( $b^*$ )	1	11,98 **	1,97	1,23	161,9	-
	2	0,57	1,75	1,75	195,3	-
	3	11,98 *	1,97	1,23	161,9	-
	4	11,38 **	1,99	1,27	163,9	-
	5	13,96 *	1,57	1,60	163,9	-
Excrétion sébacée (%)	1	0,24	6,07 ***	0,99	523,8	Quadratique
	2	0,03	5,09 **	1,51	539,0	Quadratique
	3	0,16	6,45 ***	1,09	524,8	Quadratique
	4	0,18	5,96 ***	1,25	523,5	Quadratique
	5	0,23	4,81 **	1,36	525,4	Quadratique
pH de la surface de la peau	1	1,77	2,85 *	1,75	87,0	Quadratique
	2	0,24	3,72 *	1,83	84,6	-
	3	0,67	3,99 *	2,1	73,3	Quadratique
	4	0,84	3,53 *	1,96	78,9	Quadratique
	5	0,69	2,39	3,52 *	79,4	-
Capacitance (unités arbitraires)	1	27,20 ***	2,25	0,95	588,3	-
	2	4,15	1,55	0,71	603,8	-
	3	15,67 *	2,33	1,05	587,1	-
	4	23,86 ***	2,14	0,96	590,1	-
	5	10,93 *	2,64 *	1,12	585,5	-
Perte insensible en eau ( $g/m^2 \cdot h$ )	1	0,97	4,77 **	2,43 *	434,1	-
	2	0,17	4,69 *	1,84	450,0	-
	3	0,51	5,71 **	2,82 *	430,8	-
	4	0,82	4,92 **	2,38 *	435,5	-
	5	0,41	5,52 **	2,81 *	432,0	-
Température ( $C^\circ$ )	1	0,05	1,66	3,66 *	258,3	-
	2	0,01	1,81	2,54 *	271,8	-
	3	0,05	1,68	3,65 *	260,3	-
	4	0,05	1,74	3,52 *	260,1	-
	5	0,08	1,20	5,35 **	255,6	-

<sup>a</sup> Statistique du test « Type F » (statistique asymptotique de Wald normalisée (Foulley *et al.*, 2002)),

<sup>b</sup>  $BIC = -2 * L + k \log N$  où  $L$  est la vraisemblance,  $k$  le nombre de paramètres et  $N$  l'effectif de l'échantillon,

<sup>c</sup> Lien trouvé avec la méthode des polynômes orthogonaux,

P-value du test « Type F » : \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$ , \*\*\*  $p < 0,0005$ .

## ÉTUDE DES VARIATIONS JOURNALIÈRES DE PARAMÈTRES BIOPHYSIQUES

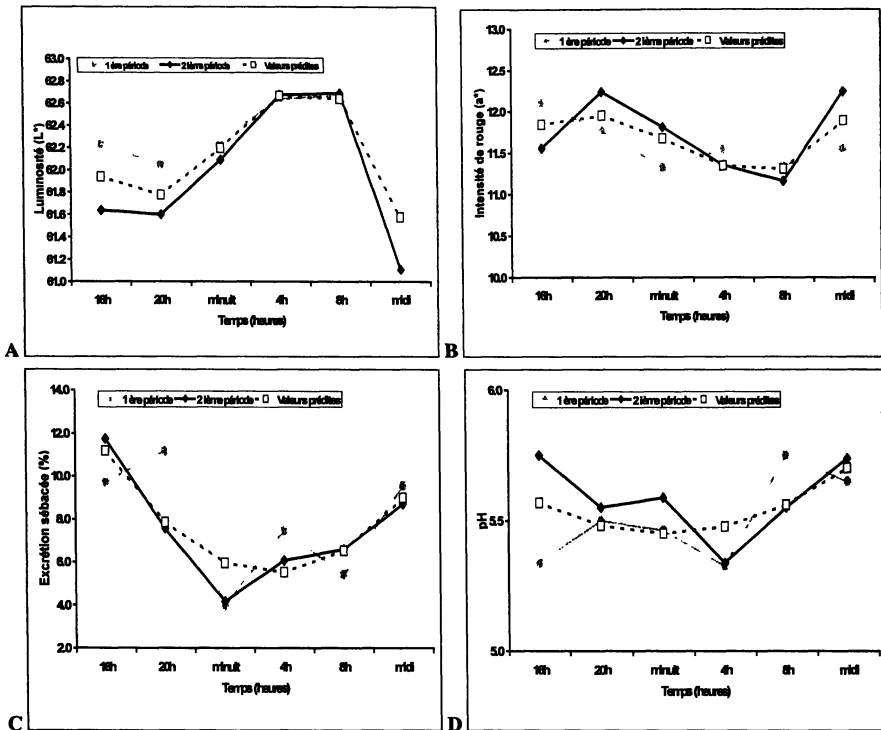


FIG 1. – Valeurs moyennes observées et prédites en fonction de l'heure de la mesure. A : la luminosité ( $L^*$ ) du front. B : l'intensité de rouge ( $a^*$ ) du front. C : l'excrétion sébacée du front. D : le pH du front.

### 4. Discussion

Parmi les 5 modèles testés, que ce soit pour les paramètres biophysiques du visage ou de l'avant-bras, le modèle 2 n'a jamais été retenu avec le critère du *BIC* minimum. Le modèle 2 suppose que la corrélation entre les mesures d'un même individu décroît exponentiellement avec le temps ; or, la corrélation observée sur nos données entre les mesures d'un même individu ne suit pas cette évolution. Les 4 autres modèles qui présentent des valeurs de *BIC* proches donnent des résultats équivalents. Par conséquent, c'est le modèle 1 (effet aléatoire sujet) qui a été retenu par souci de simplicité. La méthode des polynômes orthogonaux a ensuite permis de tester l'ajustement à une tendance linéaire, quadratique ou cubique. En fonction de la significativité des tests, le polynôme le plus simple a été choisi.

Le modèle 1 a permis de mettre en évidence une structure se répétant au cours du temps de la même manière sur chacune des deux périodes de 24 heures pour l'excrétion sébacée, le pH et la couleur de la peau du front et pour le taux d'hydratation sur l'avant-bras. Pour les autres paramètres biophysiques, soit une interaction significative entre l'heure et la période a été trouvée, soit l'effet de l'heure n'était pas significatif.

## RÉFÉRENCES

- FOULLEY J.L., JAFFREZIC F., ROBERT-GRANIÉ C. (2000), EM-REML estimation of covariance parameters in Gaussian mixed models for longitudinal data analysis, *Genet. Sel. Evol.*, 32, 129-141.
- FOULLEY J.L., DELMAS C., ROBERT-GRANIÉ C. (2002), Méthodes du maximum de vraisemblance en modèle linéaire mixte, *Journal de la Société Française de Statistique*, 143, 1-2, 5-52.
- GUINOT C., TENENHAUS M., LATREILLE J., LE FUR I., LOPEZ S., MORIZOT F., TSCHACHLER E. (2000), Utilisation du modèle mixte pour l'étude des variations journalières de propriétés biophysiques cutanées, *XXXII<sup>e</sup> Journées de Statistique, Fès, Maroc, 15-19 mai 2000*, Résumé : Actes des XXXII<sup>e</sup> Journées de Statistique, 435-439.
- LE FUR I., REINBERG A., LOPEZ S., MORIZOT F., MECHKOURI M., TSCHACHLER E. (2001), Analysis of circadian and ultradian rhythms of skin surface properties of face and forearm of healthy women, *J Invest Dermatol*, 117, 3, 718-724.
- SNEDECOR G. W., COCHRAN W. G. (1971), Méthodes statistiques, *Association de coordination technique agricole*, Rouen, 649.
- SCHWARZ G. (1978), Estimating the dimension of a model, *The Annals of Statistics*, 6, 461-464.
- TENENHAUS M. (1999), Analyse de la variance à effets mixtes. Utilisation de la Proc Mixed : mais que reste-il à la Proc GLM?, *La revue de Modulad*, 23, 53-67.
- ZEGER S.L., LIANG K.Y. (1986), Longitudinal data analysis using generalized linear models, *Biometrika*, 73, 13-22.