



Pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique : prédiction du diagnostic et influence sur le pronostic

Thèse

Soutenue par

Molière Nguile Makao

moliere.nguile-makao@e.ujf-grenoble.fr

Sous la direction de Jean-François Timsit

et la co-direction de Benoît Liquet & Jean-François Coeurjolly

Au sein de l'Institut Albert Bonniot

05 Novembre 2010



Plan

tel-00538779, version 1 - 23 Nov 2010

- 1 Introduction : définition et objectif
- 2 Incidence de la PAVM
- 3 Influence de la PAVM sur le pronostic
- 4 Prévision individualisée de la PAVM
- 5 Conclusion générale



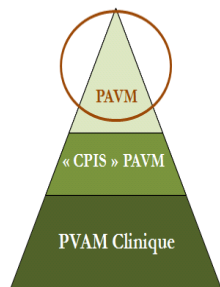
Définition et épidémiologie

Définition

- Pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique (PAVM) : Infection pulmonaire contractée 48H après le début de la ventilation mécanique
- Incidence 8% à 28% patients recevant la ventilation mécanique (VM)
- Augmentation de la durée du séjour en unité des soins intensifs (USI)

Problèmes

- Critères diagnostiques : pas de "gold standard" (Différence de délai /type de prélèvement)
- Intensité mortalité attribuable : très controversée
- Hétérogénéité de la population/Définition/Méthodes statistiques



Objectif du projet de thèse

Objectif : élaborer des outils permettant d'optimiser les mesures préventives de la PAVM

- ① Ajuster le risque de PAVM en fonction des caractéristiques de la population
 - **Finalité** : mieux évaluer l'impact de la structure des soins
- ② Identifier les sous-populations ayant une mortalité attribuable à la PAVM très importante
 - **Finalité** : identifier une population cible des campagnes de prévention
- ③ Faire une prédiction individualisée dans les trois jours qui suivent l'observation
 - **Finalité** : Traitement préemptif



Données OUTCOMEREA

① Données

- Base évolutive (Début 1997)/15 USI françaises/+10000 patients pour +100000 jours d'observation/ Audit/ école de codage
- Données collectées : médecins, Attachés de Recherche Clinique
- Informations patient : admission et durant le séjour
- PAVM : critères cliniques + diagnostic bactériologique utilisant les prélèvements quantitatifs avant la mise en route des antibiotiques (AB)

② Critère de sélection de la population d'étude

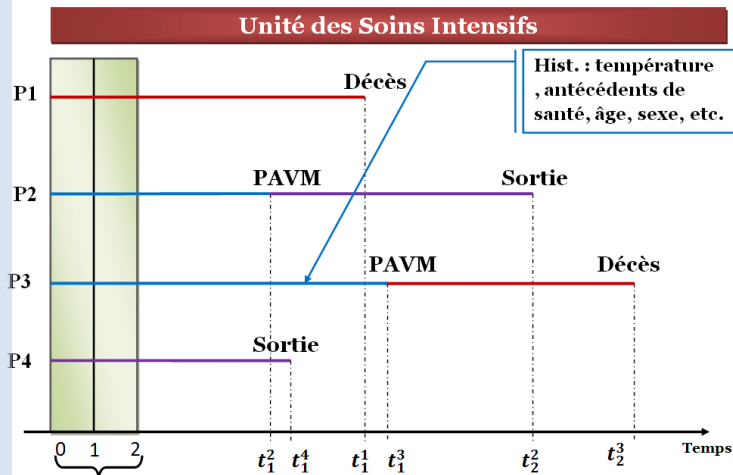
- Être en réanimation depuis 48h
- Recevoir une VM invasive au plus tard 48h après l'admission

③ Sortie de l'étude

- Sortir du service de réanimation
- Arrêt de ventilation mécanique (plus 48h VM)
- Décès

Caractéristiques des données

Données



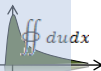
Phénomènes observés : **Durée d'exposition**, **Censure informative à droite**, **Troncature à gauche**.

tel-00538779, version 1 - 23 Nov 2010



Variabilité de l'Incidence de PAVM

- 1 Objectif** : Expliquer la variabilité de l'incidence spécifique des PAVM par centre
 - Effet patient (caractéristiques endogènes non évitables ou exogènes liés aux traitements)
 - Effet centre (lié à la structure ou aux processus de soins)
- 2 Méthodologie**
 - Régression logistique (RL) (sélection des covariables explicatives)
 - Régression logistique hiérarchique mixte (RLHM) (étudier l'effet centre/effets fixes des patients)
- 3 Validation**
 - Population d'étude $n = 1856$ (mêmes critères de sélection)
 - 2/3 base de construction ($n = 1233$)
 - 1/3 base de validation ($n = 623$)



Modèle utilisé

1 Modèle 1 : RL, variable d'intérêt PAVM

$$PAVM = \begin{cases} 1 & \text{s'il y a PAVM dans les 28 jours} \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

$$\forall i, p_i = P(PAVM_i | Z_i)$$

2 Modèle 2 : RLHM, variable d'intérêt PAVM

Effet aléatoire=Centres

$$p_{ij} = P(PAVM_{ij} | Z_{ij}) = \frac{\exp(\varepsilon_j + \beta^T Z_{ij})}{1 + \exp(\varepsilon_j + \beta^T Z_{ij})}$$

$$\varepsilon_j = \varepsilon + \eta_j \text{ où } \eta_j \sim \mathcal{N}(0, \sigma_j^2).$$

$\exp(\eta_j)$: Ratio centre j , grandeur similaire au ratio standardisé : $\frac{\text{taux observé}}{\text{taux prédit}}$



Résultats 1

① Incidence

- Taux brut PAVM : 208/1233 (16.9%),
- Incidence spécifique 15.9 PAVM pour 1000 jours VM.
- 1/4 des patients ont plus d'une épisode
- Variation par centre : 9.7 à 26.1 /1000 jours VM

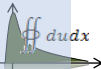
② Caractéristiques liées aux patients expliquant la PAVM

● Facteurs de risque

- Sexe masculin
- Score SOFA à l'admission (48 h)
- Durée de la ventilation mécanique

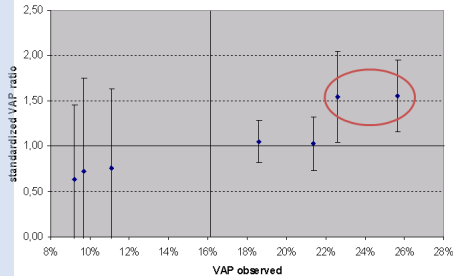
● Facteurs protecteurs

- Nutrition parentérale (48 h)
- AB à large spectre (48 h)



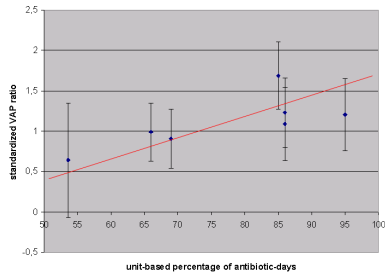
Résultats 2

Problème de "case-mix"/structures différentes



Variation par centre est expliquée par les caractéristiques liées au centre

● Relation entre consommation globale des AB et score de PAVM



● Antibiothérapie non significative $p = 0.09$

● Consommation globale AB ↗ avec Incidence PAVM

Conclusion & limites

① Conclusion

- Grande variabilité du taux des PAVM par centre
- Définition d'un nouveau score : ratio standardisé qui permet d'ajuster le risque de PAVM sur la population de chaque centre afin de mieux dégager les différences non liées aux patients eux-mêmes

② Limites

- Extension du score sans contrainte définitionnelle de *PAVM*
- Scores composites (Δ critères de diagnostic quantitatif/validation externe à base outcomerea)

Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking: Construction and validation of a score.

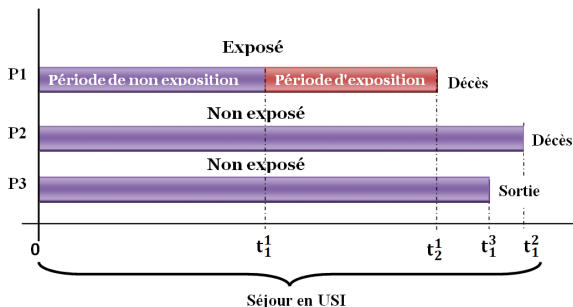
JR. Zahar, M. Nguile-Makao, A. Français et al., Critical Care Medicine 2009



Problème de la mortalité attribuable à la PAVM

Objectif : Mesurer l'intensité de la mortalité associée à la PAVM et identifier les groupes de patients ayant une mortalité très élevée

- Problèmes de mesure de l'intensité de la mortalité
 - Diagnostic/Hétérogénéité des populations
 - Méthodes statistiques (Exposé/non exposé, régression logistique conditionnelle)

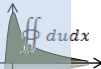


Particularité du problème

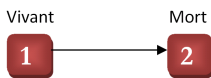
① Questions d'intérêt :

- Comment définir la MA lorsque le facteur d'exposition est dépendant du temps?
- Comment estimer la MA en présence de censures informatives?
- Comment inclure les covariables afin de prendre en compte l'hétérogénéité de la population?

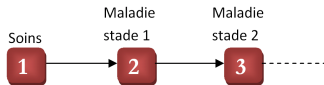
② Outil envisagé : Modèle multi-états



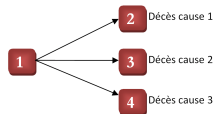
Modèles multi-états (1)



Modèle de survie



Modèle de progression



Modèle à risque compétitif

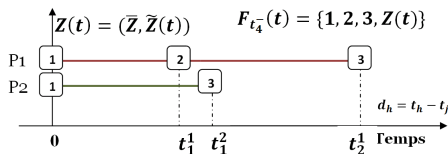
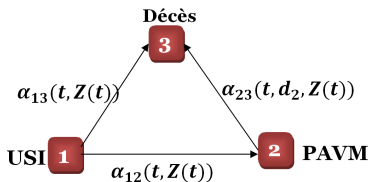
$\{X(t), t \in T = [0, \tau]\}$ un processus stochastique à espace d'états finis \mathcal{S}

- ① Processus complètement défini par : $0 \leq s \leq t, \quad \forall h, j \in \mathcal{S}$

$$\begin{cases} P_{hj}(s, t; F_{s^-}) = \Pr(X(t) = j | X(s) = h; F_{s^-}) \\ \pi_h(0) = \Pr(X(0) = h), \quad \forall h \in \mathcal{S} \end{cases}$$

- ② Risque $0 \leq s \leq t, \quad \forall h, j \in \mathcal{S} \quad \alpha_{hj}(t; F_{t^-}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_{hj}(t, t+\Delta t; F_{t^-})}{\Delta t}$

Modèles multi-états (2)



1 Hypothèse markovienne

$$P_{hj}(s, t; F_{s^-}) = \Pr(X(t) = j | X(s) = h)$$

$$\text{Exemple de probabilité de transition } P_{12}(0, t) = \int_0^t S_1(u) \alpha_{12}(u) du$$

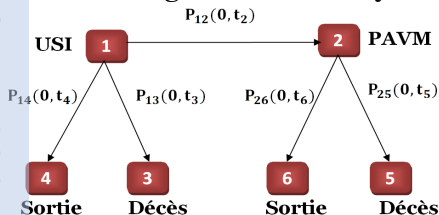
2 Deux approches classiques

$$\alpha_{hj}(t; F_{t^-}) = \begin{cases} \alpha_{hj}(t) & \text{Markovienne} \\ \alpha_{hj}(d) & \text{Semi-markovienne} \end{cases}$$

3 Relations classiques : $S_{hj}(t) = \exp(-\int_0^t \alpha_{hj}(u) du)$, $F_{hj}(t) = 1 - S_{hj}(t)$, $\alpha_{hj}(t) = \frac{f_{hj}(t)}{S_{hj}(t)}$

Modèle "Progressive Disability"

Modèle "Progressive Disability"



Schumacher et al, 2007

1 Définition

$$MA(t) = P(D|PAVM, t) - P(D|\overline{PAVM}, t)$$

$$\text{où } P(D|PAVM, t) = f(P_{hj}(0, t)), \quad P(D|\overline{PAVM}, t) = f(P_{hj}(0, t))$$

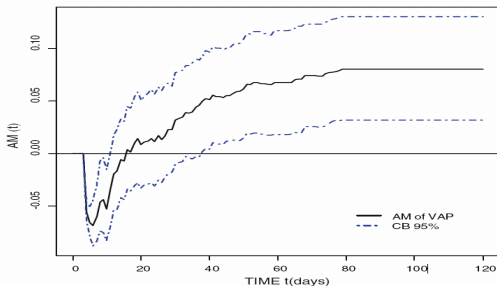
- **Statut vital :**
 $\{D(t) = 1, "D"\} = \{X(t) = 3, 5\}$
- **Statut exposition:**
 $\{PAVM(t) = 1, PAVM\} = \{X(t) = 2, 5, 6\}$
- **Statut non exposition:**
 $\{PAVM(t) = 0, \overline{PAVM}\} = \{X(t) = 1, 3, 4\}$
- Régression logistique conditionnelle sur les données appariées
- Estimation $P_{hj}(., .)$ Aalen & Johansen

Résultat de la mortalité due à la PAVM

1 Description

- Les données : $n = 2873/PAVM = 434$ (15.1%)
- Mortalité brute : avec PAVM 119(27.4%)/sans PAVM 470(19.2%)

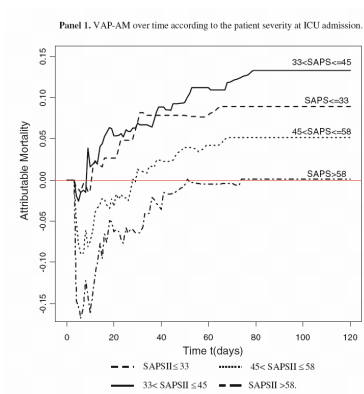
2 Résultat de la mortalité attribuable à la PAVM



- Progressive "disability" : 8.1%, 95%CI[3.1; 13.1]
- Régression logistique conditionnelle : 10.4%, 95%CI[5.6; 24.5]

Résultat de l'analyse de sensibilité

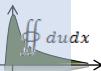
tel-00538779, version 1 - 23 Nov 2010



Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models.

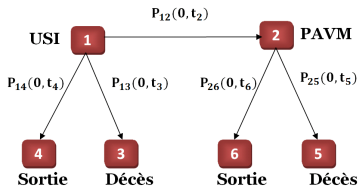
M. Nguile-Makao et al.

Intensive Care Medicine 2010



Modèle "disability"

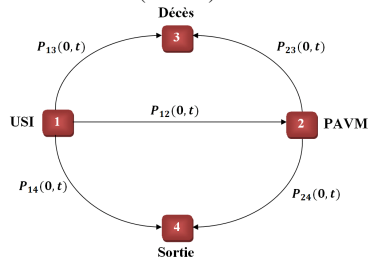
- ① **Comparaison** : Égalité des modèles, réduction de la dimension (36 à 16)



"progressive disability" model

Estimation : $P_{ij}(0, t)$

Estimateur : Aalen-Johansen



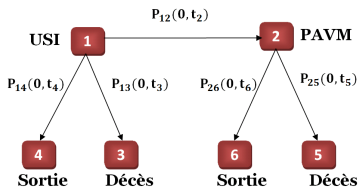
Disability Model

Estimation : $P_{ij}(0, t)$

Estimateur : Aalen-Johansen

Modèle "disability"

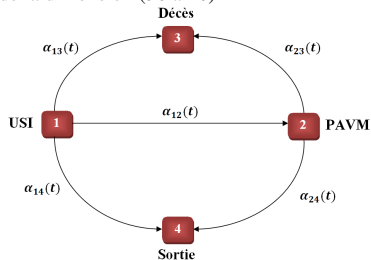
- ① **Comparaison** : Égalité des modèles, réduction de la dimension (36 à 16)



"progressive disability" model

Estimation: $P_{ij}(0, t)$

Estimateur Aalen-Johansen



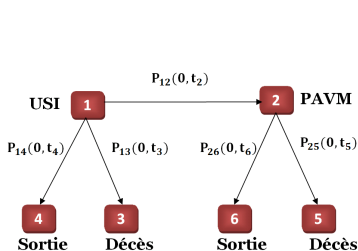
"Disability Model"

Estimation : $P_{ij}(0, t) = f(\alpha_{ij}(\cdot))$

Estimateur : Nelson-Aalen / Kaplan-Meier

Modèle "disability"

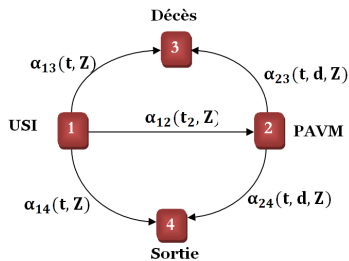
- ① **Comparaison** : Égalité des modèles, réduction de la dimension (36 à 16)



"progressive disability" model

Estimation: $P_{ij}(0, t)$

Estimateur Aalen-Johansen



Disability Model

Estimation: $P_{ij}(0, t, H(0, t)) = f(\alpha_{ij0}(\cdot))$

Estimateur : Breslow

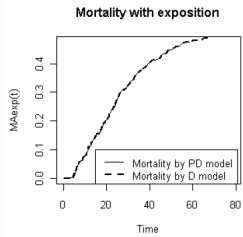
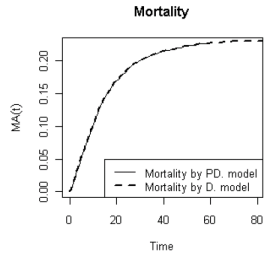
- ② **Redéfinition de la MA(t)**

- Mortalité par profil $Z_1(0/1)$ et $Z_2(0/1) \Rightarrow Z = (0, 1)$, \mathfrak{J} : ensemble de profil $MA(t|Z) = P(D|PAVM, t; Z) - P(D|\overline{PAVM}, t; Z)$
- Mortalité globale $\widehat{MA}(t) = \frac{1}{\text{card}(\mathfrak{J})} \sum_z \widehat{MA}(t|Z = z)$

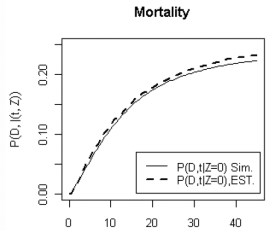
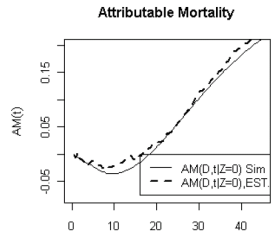
Vérification par simulation du modèle

tel-00538779, version 1 - 23 Nov 2016

- 1 Simulation sans covariables $n = 5000$ (Weibull toutes les transitions)



- 2 Simulation avec covariables (Z_1, Z_2, Z_3), $n = 5000$ (Weibull toutes les transitions)



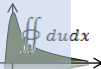
Conclusion & perspectives

1 Conclusion

- Évaluer efficacement la mortalité associée à la PAVM
- Identifier les groupes de patients ayant une grande mortalité attribuable à la PAVM
- Inclure les covariables fixes

2 Perspectives

- Construction d'une application sur des données
- Inclure la fragilité pour prendre en compte la variabilité par centre
- Inclure des covariables dépendantes du temps

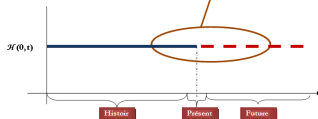
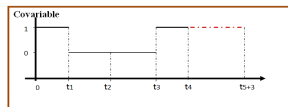
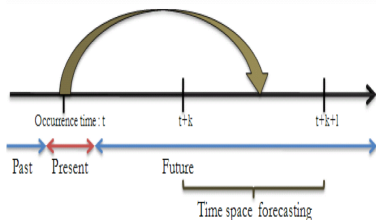


Problématique de la prédiction

1 Problématique de la prédiction (individualisée) de la PAVM

Prédiction PAVM dans 3 jours

Utilisation covariables

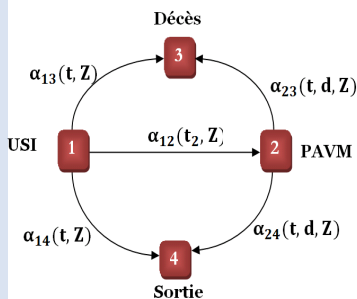


3 jours = Durée d'incubation du germe/Augmentation de l'incidence

2 Diagnostic précoce/traitement préemptif

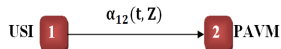
Modèle choisi

Modèle "Disability"



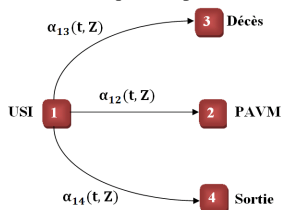
Transition intérêt : 1 → 2

- Modèle de survie



(pas de traitement de la censure informative)

- Modèle à risque compétitif



(traitement de la censure informative)

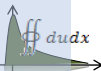
tel: 00538779, version 1 - 29 Nov 2016



Estimation

But : Estimation des matrices $\alpha(\cdot)$ ou $P(\cdot, \cdot)$

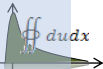
- ① **Méthode paramétrique** (Maximum de Vraisemblance)
 - Utilisation des distributions (Weibull généralisés, ...)
- ② **Méthode non paramétrique**
 - Estimation de la matrice $\alpha(\cdot)$ Nelson & Aalen via Kaplan & Meier (Difficulté : introduction des covariables)
 - Estimation de fonction de base $\alpha_0(\cdot)$ Breslow (Maximum Vraisemblance partielle)
 - Utilisation de la méthode des noyaux pour lisser les risques (Choix du noyau, fenêtre)



Méthodes de validation

- ➊ Bootstrap paramétrique/non paramétrique (construction des bandes de confiance)
- ➋ Courbes $ROC(t)$ et $AUC(t)$ et $C^\tau = \int_0^\tau AUC(t)\omega^\tau(t)dt$
- ➌ Critère d'Akaike $AIC = -2 \log(L) + 2K$ (sélection des modèles paramétriques)
- ➍ Différence d'AIC normalisé entre (M_1, M_2)

$$D_{AIC} = \frac{1}{n}(AIC(M_1) - AIC(M_2))$$
 (Comparaison des modèles)
Commenges et al, 2008
- ➎ Méthode de validation croisée (sélection des noyaux)



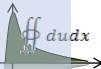
Définition de la prédiction

Modèle à 2 états

$$\begin{aligned}\varphi_{12}(t, 0, 3) &= \Pr(X(t+3) = 2 | X(t) = 1) \\ &= 1 - \int_t^{t+3} \alpha_{12}(u) du\end{aligned}$$

Modèle à 4 états

$$\begin{aligned}\varphi_{12}(t, 0, 3) &= \Pr(X(t+3) = j | X(t) = 1) \\ &= \frac{\int_t^{t+3} \exp\left(-\int_0^u \sum_{h=2}^4 \alpha_{1h}(x) dx\right) \alpha_{12}(u) d(u)}{\exp\left(-\int_0^t \sum_{h=2}^4 \alpha_{1h}(u) du\right)},\end{aligned}$$



Prédiction individualisée

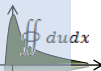
① L'individu : histoire $\mathcal{H}_1^i(0, t) = \{\mathbf{Z}_1^i(x); x \in [s, t]\}$

② Prédiction individualisée

$$\varphi_{12}^i(t, 0, l; \mathcal{H}_1^i(t, t+3)) = \frac{\int_t^{t+3} \exp\left(-\int_0^u \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j}(v; \mathbf{Z}_{1j}^i(v)) dv\right) \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}^i(u)) d(u)}{\exp\left(-\int_0^t \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j}(u; \mathbf{Z}_{1j}^i(u)) du\right)}$$

③ Prédiction de base ($\mathbf{Z}_0(t) = 0$)

$$\varphi_{12_0}^i(t, 0, 3) = \frac{\int_t^{t+3} \exp\left(-\int_0^t \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j_0}(u) du\right) \alpha_{12_0}(u) d(u)}{\exp\left(-\int_0^t \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j_0}(u) du\right)}$$



Erreur de prédiction

- ① **Définition** : $\widehat{\varphi}^i(t) = \widehat{\varphi}^i(t, 0, 3; \mathcal{H}(t, 0, 3))$

$$\varphi(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } T \in [t, t + 3] \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

- ② **Calcul de l'erreur de prédiction** $se(t) = \mathbf{E} \left[(\widehat{\varphi}^i(t) - \varphi(t))^2 \right]$

$$\text{Estimateur } \widehat{se}(t) = \frac{1}{n_t} \sum_i (\widehat{\varphi}^i(t) - \varphi_{obs}^i(t))^2$$

$$n_t = n_t^0 + n_t^1 \quad (n_t^0 \text{ effectif non malade})$$

- ③ **Décomposition de l'erreur de prédiction** $\widehat{se}(t) = \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t^0} (\widehat{\varphi}^i(t))^2 + \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t^1} (\widehat{\varphi}^i(t) - 1)^2$

- ④ **Estimateur**

Erreur prédiction avec cov.

$$\widehat{se}_0(t) = \sum_{i=1}^{n_t^0} (\widehat{\varphi}^i(t))^2$$

$$\widehat{se}_1(t) = \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t^1} (\widehat{\varphi}^i(t) - 1)^2$$

Erreur prédiction sans cov.

$$\widehat{se}_0(t) = \frac{n_t^0}{n_t} \widehat{\varphi}(t)^2$$

$$\widehat{se}_1(t) = \frac{n_t^1}{n_t} (\widehat{\varphi}(t) - 1)^2$$



Erreur pondérée

- 1 Fonction de pondération : $u \in [s, t]$

$$W^{(s,t)}(u) = \frac{S_1(u) \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j}(u)}{\omega(s, t)}$$

- 2 Erreur pondérée

$$\text{mse}(s, t) = \frac{1}{(t-s)\omega(s, t)} \int_s^t \text{se}(u)W(u)du$$

- 3 Estimateur de l'erreur pondérée

$$\forall t, s \in \mathcal{T}, s \neq t, \quad \widehat{\text{mse}}(s, t) = \frac{1}{(t-s)\widehat{\omega}(s, t)} \sum_{s \leq t_1 \leq t} \widehat{\text{se}}(t_1)\widehat{W}(t_1)$$

- 4 Outil de comparaison de deux modèles

$$R^2(s, t; M_2|M_1) = \frac{\widehat{\text{mse}}_{M_1}(s, t) - \widehat{\text{mse}}_{M_2}(s, t)}{\widehat{\text{mse}}_{M_1}(s, t)}$$

Graf et al, 1999



Application aux données

① **Démarche** : Comparaison ($2E$ vs $4E$), ($4E$ vs $4E + cov$)

② **Données**

- Base de construction $n = 2871$ patients
- Base de validation $n = 1218$ patients

Tra	Base const.			Base valid.		
	N	$fr(\%)$	$E[T]$	N	$fr(\%)$	$E[T]$
1 → 2	433	15	11	192	15	12
1 → 3	470	16	12	245	20	11
1 → 4	1968	69	10	781	64	10

③ **Estimation paramétrique**

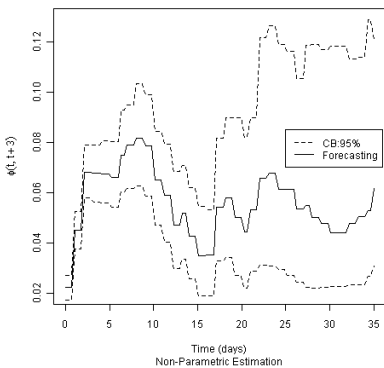
- Critères de sélection AIC et convergence d'algorithme

④ **Estimation non paramétrique**

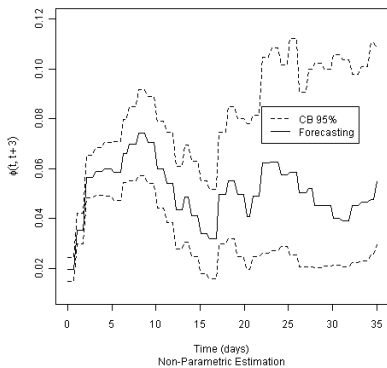
- Estimation effet des covariables (Cox)
- Estimateur du risque de base (Breslow)
- Lissage du risque par la méthode des noyaux

Bande de confiance de prédiction

NP. Forecasting in 3 days



NP. Forecasting in 3 days

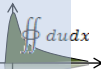


Comparaison des modèles 2E vs 4E

- ① Comparaison du modèle 2 états vs le modèle 4 états (base de validation)

	Modèle 2E M_2 $\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	Modèle 4E M_1 $\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	Erreur relative $\widehat{R}^2(M_2 M_1) \times 10^2$
P	1.241×10^{-3}	1.211×10^{-3}	2.74
NP	1.239×10^{-3}	1.213×10^{-3}	2.27
NPSM	1.231×10^{-3}	1.211×10^{-3}	1.84

- ②
$$R^2(s, t; M_2|M_1) = \frac{\widehat{\text{mse}}_{M_1}(s, t) - \widehat{\text{mse}}_{M_2}(s, t)}{\widehat{\text{mse}}_{M_1}(s, t)}$$



Comparaison des modèles 4E vs 4E+cov

1 Comparaison du modèle 4 états avec covariables vs le modèle sans covariables

	Modèle 4E No.cov M_2 $\widehat{mse}(4, 18)$	Modèle 4E cov M_1 $\widehat{mse}(4, 18)$	Erreur relative $\widehat{R}^2(M_2 M_1) \times 10^2$
P	1.482×10^{-3}	1.502×10^{-3}	-1.04
NP	1.483×10^{-3}	1.514×10^{-3}	-2.12
NPSM	1.481×10^{-3}	1.495×10^{-3}	-1.33

2 Comparaison des modèles ajustés vs non ajustés

Transition	Modèle non ajusté		Modèle ajusté		D_{AIC} <i>valeur</i>
	<i>AIC</i>		<i>AIC</i>		
	<i>valeur</i>	<i>Nbrpar</i>	<i>valeur</i>	<i>Nbrpar</i>	
1 → 2	4193.96	2	4034.55	13	$5.10 \cdot 10^{-2}$
1 → 3	4511.25	2	2939.78	11	$5.4 \cdot 10^{-1}$
1 → 4	13178.7	2	11460.02	16	$5.9 \cdot 10^{-1}$

3 Conclusion:

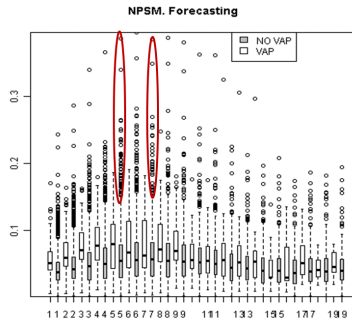
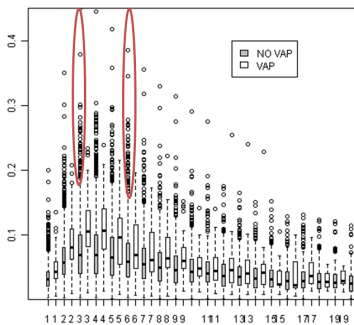
- La prédiction du modèle à 4 états sans covariables est meilleure / au modèle à 2 états.
- La prédiction du modèle à 4 états sans covariables est meilleure que 4 états avec covariables
- **Pourquoi?**

Limites

tel-00538779, version 1 - 23 Nov 2010



1 Répartition des probabilités de prédiction

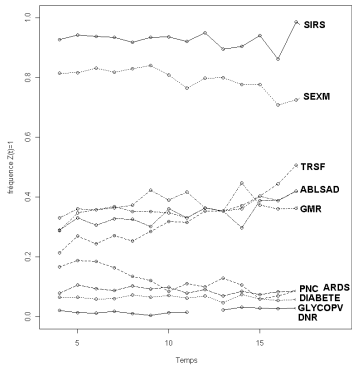


Problème des "outliers"

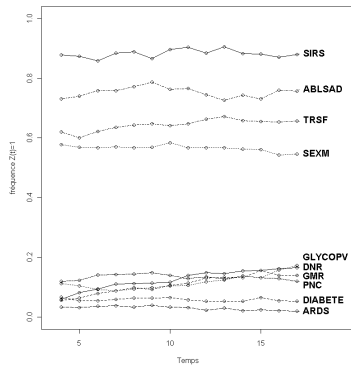
Description des "outliers"

tel-00538779, version 1 - 23 Nov 2010

Description Individus (aberrants)



Description Individus Normaux



Limites

① Erreur calculée sans covariables dépendantes du temps

	Modèle 4E No cov M_2	Modèle 4E cov M_1	Erreur relative (%)
	$\widehat{mse}(4, 18)$	$\widehat{mse}(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1)$
P	1.482×10^{-3}	1.475×10^{-3}	6.015
NP	1.483×10^{-3}	1.478×10^{-3}	4.955
NPSM	1.481×10^{-3}	1.476×10^{-3}	3.976

② Conclusion :

- Prédiction avec des covariables fixes est convenable/avec les covariables dépendantes n'est pas bonne

③ Perspective pour améliorer la prédiction

- Augmentation des états (1ère, 2ème, 3ème PAVM/état guérison)
- Exploration épidémiologique des "outliers"
- L'estimation des covariables dépendantes du temps dans le Cox pose problème

Conclusion Générale

1 Incidence de PAVM

- Score de PAVM outil permettant de comparer les structures de soins

2 Mortalité attribuable

- Identifier les groupes des patients dont la mortalité attribuable est très élevée
(Groupe de patient à optimiser les soins)
- Effectuer des travaux sur inclusion des covariables
(Pour réévaluer la mortalité attribuable)

3 Prédiction

- Prédiction globale est convenable
- Prédiction individualisée cause problème

Perspectives

① Sélection des covariables

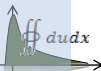
- Améliorer la sélection des covariables (avec des méthodes plus robuste Ex: LCV)

② Mortalité attribuable

- Inclure un terme de fragilité (centres)

③ Prédiction

- Traiter les covariables dépendantes du temps (avec les modèles à effets dynamiques)
- Explorer le problème des "outliers"
- Explorer le problème de la fonction profil
- Revoir les méthodes d'optimisation



Remerciements

- ➊ **Directeurs de thèses** : JF Timsit, B. Liquet, JF. Coeurjolly
- ➋ **Mon jury de thèse** : D. Commenges, B. Souweine, O. Gaudoin, P. Saint-Pierre
- ➌ **Mes collègues**
 - Équipe 11
A.Vesin, L.Vignoud, V.Siroux, A.Boudier, A.Français, S.Ruckly, S.Anselme
 - R.Slama, C.Philippat
 - Tout le personnel de l'IAB, Les biologistes
- ➍ L'association Outcomerea
- ➎ Mes amis : B.Bernier, N.Bach, Mehmet, Sali etc.
- ➏ Tout ceux qui m'ont soutenu
- ➐ Ma famille

