



**HAL**  
open science

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

Molière Nguile Makao

► **To cite this version:**

Molière Nguile Makao. Pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique : prédiction du diagnostic et influence sur le pronostic. Mathématiques [math]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2010. Français. NNT : . tel-00538779

**HAL Id: tel-00538779**

**<https://theses.hal.science/tel-00538779>**

Submitted on 23 Nov 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



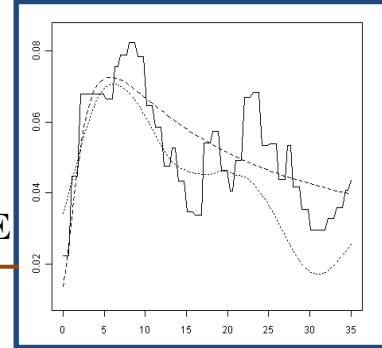
UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

## THESE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE GRENOBLE**

Spécialité : MODÈLES, MÉTHODES ET ALGORITHMES  
POUR LA BIOLOGIE, LA SANTÉ ET L'ENVIRONNEMENT



Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée et soutenue publiquement par

**Molière Nguile Makao**

le 5 novembre 2010

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

Thèse dirigée par **Jean-François Timsit**  
et  
co-dirigée par **Benoit Liquet & Jean-François Coeurjolly**

### JURY

<b>Olivier Gaudoin</b>	INPG Grenoble (Pr)	: <i>président du jury</i>
<b>Daniel Commenges</b>	Inserm U897 (DR1)	: <i>Rapporteur</i>
<b>Bertrand Souweine</b>	CHU de Clermont Ferrand (PU-PH)	: <i>Rapporteur</i>
<b>Philippe Saint-Pierre</b>	Université Pierre et Marie Curie (MC)	: <i>Examineur</i>
<b>Jean-François Timsit</b>	INSERM U823 (PU-PH)	: <i>Examineur</i>
<b>Benoît Liquet</b>	INSERM U897 (MC)	: <i>Examineur</i>

Thèse préparée au sein de l'Institut Albert Bonniot/ Inserm U823 dans l' Ecole Doctorale EDISCE.



*Allez tranquillement parmi le vacarme et la hâte, et souvenez-vous de la paix qui peut exister dans le silence.*

*Sans aliénation, vivez autant que possible en bon termes avec toutes personnes. Dites doucement et clairement votre vérité ; et écoutez les autres, même le simple d'esprit et l'ignorant ; ils ont eux aussi leur histoire.*

*Évitez les individus bruyants et agressifs, il sont une vexation pour l'esprit. Ne vous comparez avec personne : vous risqueriez de devenir vain ou vaniteux.*

*Il y a toujours plus grand et plus petit que vous. Jouissez de vos projets aussi bien que de vos accomplissements. Soyez toujours intéressés à votre carrière, si modeste soit-elle ; c'est une véritable possession dans les prospérités changeantes du temps.*

*Soyez prudent dans vos affaires ; car le monde est plein de fourberies. Mais ne soyez pas aveugle en ce qui concerne la vertu qui existe ; plusieurs individus recherchent les grands idéaux ; et partout la vie est pleine d'héroïsme.*

*Soyez vous-mêmes. Surtout n'affectez pas l'amitié. Non plus ne soyez cynique en amour, car il est en face de toute stérilité et de tout désenchantement aussi éternel que l'herbe.*

*Prenez avec bonté le conseil des années, en renonçant avec grâce à votre jeunesse. Fortifiez une puissance d'esprit pour vous protéger en cas de malheur soudain. Mais ne vous chagrinez pas de vos chimères.*

*De nombreuses peurs naissent de la fatigue et de la solitude. Au-delà d'une discipline saine, soyez doux avec vous-mêmes.*

*Vous êtes un enfant de l'univers, pas moins que les arbres et les étoiles ; vous avez le droit d'être ici. Et qu'il vous soit claire ou non l'univers se déroule sans doute comme il devrait.*

*Soyez en paix avec Dieu, quelle que soit votre conception de lui , et quels que soient vos travaux et vos rêves, gardez dans le désarroi bruyant de la vie, la paix de votre âme.*

*Avec toutes les perfidies, ses besognes fastidieuses et ses rêves brisés, le monde est pourtant beau. Prenez attention. Tachez d'être heureux.*

*Trouvé dans une vieille église de Baltimore en 1692. Auteur inconnu.*

## Remerciements

Il me plait très sincèrement d'adresser mes remerciements à tout ceux qui de loin ou de près ont contribué à faire aboutir ce travail et qui ont rendu meilleur ses années de thèse.

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Jean-François Timsit qui a bien voulu accepter de diriger cette thèse et m'a laissé la liberté dans les choix de mes orientations. J'ai appris beaucoup au près de vous. Je remercie également mes deux co-directeurs de thèse. Benoit Liquet pour toute son aide inconditionnelle en R et en Biostatistique ainsi que ses conseils avisés. Jean-François Coeurjolly pour sa patience, son aide précieuse en mathématiques, pour sa rigueur scientifique et son honnêteté.

Je suis également très reconnaissant envers Daniel Commenges et Bertrand Souweine pour l'intérêt qu'ils ont bien voulu accorder à ma thèse en acceptant d'en être les rapporteurs. Je tiens aussi à exprimer toute ma gratitude à Olivier Gaudoin et Philippe Saint-Pierre qui ont bien voulu accepter d'examiner cette thèse.

Je remercie mes parents Flore Matsanga et Luc Makao qui ont toujours su être présent et ont fait de moi l'homme que je suis. Merci à mes frères et sœurs qui m'ont toujours soutenu dans mes choix.

Je tiens à remercier mes collègues particulièrement Aurélien Vesin et Adrien Français pour les bons moments passés ensemble au labo et à l'extérieur. J'adresse mes sincères remerciements à Valérie pour ces conseils, à la petite Anne pour sa sympathie et sa bonne humeur, j'adresse une mention spéciale à Lucile pour tout son aide et son soutien moral, tu es vraiment une belle personne. A mon petit Stéphane et à Sylvain merci pour votre bonne humeur. C'est un réel plaisir pour moi de vous avoir connu, vous avez fait de ces années de thèse des moments inoubliables.

Je dis un grand merci à Hélène, à Caro et à Loïc et tous les ARC pour leur gentillesse.

Je ne saurai terminer ces remerciements sans évoquer le soutien inconditionnel de mes amis. Tout d'abord un grand merci à mon ami Boris Bernier le seul bobo Grenoblois qui m'a bien aider dans la re-lecture du manuscrit et qui a toujours été là dans les durs moments. A mon ami Mehemet le médecin merci pour tes *Wokbar* sans toi probablement je serai devenu anorexique. A Niko Bach mon seul ami milliardaire. A Sali la *petite sorcière* pour toutes les prières du vendredi. A mon ami le général Tipuce et le future *PDG* d'*areva* Guillaume.

"La rédaction d'une thèse donne la chance de pouvoir remercier toutes les personnes qui nous sont chères et qui ont rendu ce travail possible. Famille, collègues ou amis, si j'en suis arrivé là, c'est bien grâce à vous. Même si les mots et la place manquent, puissent ces quelques lignes exprimer l'ampleur de ma reconnaissance".

Molière Nguile Makao

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction générale</b>	<b>11</b>
1.1	Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique ( <i>PAVM</i> )	11
1.2	Objectif du projet de thèse	13
1.3	Structure du document	17
<b>2</b>	<b>Risque observé et risque théorique de la <i>PAVM</i></b>	<b>19</b>
2.1	La base de données <i>OUTCOMEREA</i>	19
2.2	Base d'étude	20
2.3	La qualité des soins en réanimation	24
2.3.1	Modélisation de risque du risque théorique de la <i>PAVM</i>	24
2.3.2	Résultat de l'étude	25
<b>3</b>	<b>Modèles multi-états : intérêt dans la problématique</b>	<b>33</b>
3.1	Généralités sur les modèles multi-états	35
3.1.1	Approche markovienne et semi-markovienne	35
3.1.2	Incorporation des covariables	37
3.2	Modèle multi-états pour les patients en réanimation	38
3.2.1	<i>Disability Model</i>	39
3.2.2	Probabilité de transition du $MSM_4$	39
3.3	Inférence des modèles multi-états	42
3.3.1	Vraisemblance d'un modèle multi-états	44
3.3.2	Estimation paramétrique de $MSM_4$	45
3.3.3	Estimation non paramétrique : la vraisemblance partielle	46
3.4	Validation des modèles	48
3.4.1	Construction des bandes de confiance par bootstrap	48
3.4.2	Courbes <i>ROC</i> et <i>AUC</i>	49
3.5	Sélection du Modèle	51
3.5.1	Sélection des modèles pour différentes branches	51
3.6	Conclusion	53
<b>4</b>	<b>Estimation des intensités de transition</b>	<b>55</b>
4.1	Sélection des modèles	55
4.1.1	Base d'apprentissage / base de validation	55
4.1.2	Sélection des covariables	57
4.1.3	Choix des distributions	57
4.2	Estimation des intensités de transition sans covariables	58
4.2.1	Estimation non paramétrique des intensités de transition sans covariables	58
4.3	Estimation des intensités ajustées aux facteurs de risques	66
4.3.1	Estimation paramétrique des intensités de transition ajustées	66

4.3.2	Estimation non paramétrique avec covariables . . . . .	67
4.4	Discussion . . . . .	69
4.5	Conclusion . . . . .	70
<b>5</b>	<b>Prédiction de la <i>PAVM</i></b>	<b>77</b>
5.1	Problématique de la prédiction . . . . .	77
5.2	Modèle de prédiction non ajustée . . . . .	78
5.2.1	Modèle de prédiction à deux états . . . . .	78
5.2.2	Modèle de prédiction à quatre états . . . . .	78
5.3	Prédiction individualisée . . . . .	80
5.3.1	Prédiction individualisée . . . . .	80
5.4	Validation de l'outil de prédiction . . . . .	82
5.4.1	Les mesures résumées . . . . .	83
5.5	Application à la prédiction de la <i>PAVM</i> . . . . .	85
5.5.1	Prédiction de la <i>PAVM</i> sans covariables . . . . .	85
5.5.2	Prédiction individualisée de la <i>PAVM</i> . . . . .	93
5.6	Discussion . . . . .	101
5.7	Conclusion . . . . .	103
<b>6</b>	<b>Influence de la <i>PAVM</i> sur le pronostic</b>	<b>105</b>
6.1	Estimation de la mortalité attribuable . . . . .	105
6.2	Estimation de la mortalité ajustée . . . . .	116
6.2.1	Mortalité ajustée . . . . .	116
6.2.2	Estimation . . . . .	117
6.2.3	Simulation . . . . .	117
<b>7</b>	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>123</b>
<b>A</b>	<b>Démonstrations</b>	<b>125</b>
<b>B</b>	<b>Description des distributions</b>	<b>127</b>
<b>C</b>	<b>Estimation du risque instantané</b>	<b>131</b>
<b>D</b>	<b>Les résultats complémentaires de prédiction</b>	<b>137</b>

# Liste des tableaux

2.1	Caractéristiques des patients à l'entrée en réanimation . . . . .	23
4.1	Statistiques descriptives sur la base d'apprentissage . . . . .	56
4.2	Statistiques descriptives sur la base de validation . . . . .	56
4.3	Transformation des covariables . . . . .	57
4.4	Valeurs des <i>AIC</i> de chaque modèle non ajusté . . . . .	58
4.5	Résultat du comportement de l'algorithme d'optimisation . . . . .	58
4.6	Estimation de l'erreur standard de chaque paramètre de la distribution sélectionnée	59
4.7	Fenêtre optimale et noyau utilisés pour chaque transition . . . . .	59
4.8	Valeurs d' <i>AIC</i> des modèles ajustés pour chaque transition . . . . .	66
4.9	Résultat du comportement de l'algorithme d'optimisation du modèle ajusté . . . . .	66
4.10	Comparaison de l' <i>AIC</i> . . . . .	69
4.11	Comparaison du semi-Markov vs. Markov . . . . .	69
4.12	Estimation paramétrique des effets des covariables . . . . .	71
4.13	Estimation semi-paramétrique des effets des covariables . . . . .	72
4.14	Noyau et fenêtre optimale ( $h_{op}$ ) sélectionnés pour le risque de base de chaque transition . . . . .	76
4.15	<i>C</i> – <i>index</i> des modèles paramétriques et non paramétriques sous l'hypothèse markovienne ou semi-markovienne . . . . .	76
5.1	Comparaison des erreurs de prédiction sans covariables(Base d'apprentissage) . . . . .	89
5.2	Erreurs de prédiction décomposées (Base d'apprentissage, sans covariables) . . . . .	89
5.3	Comparaison des erreurs de prédiction sans covariables(Base de validation) . . . . .	90
5.4	Erreurs de prédiction décomposées (Base validation, sans covariables) . . . . .	90
5.5	Comparaison du <i>AIC</i> des modèles de prédiction individualisée . . . . .	93
5.6	Comparaison des erreurs de prédiction du modèle(Base d'apprentissage,avec covariables) . . . . .	94
5.7	Erreurs de prédiction décomposées (Base d'apprentissage, avec covariables) . . . . .	94
5.8	Comparaison des erreurs de prédiction du modèle(Base de validation, avec covariables) . . . . .	94
5.9	Erreurs de prédiction décomposées (Base de validation, avec covariables) . . . . .	95
5.10	Comparaison des erreurs de prédiction du modèle(Base d'apprentissage,avec covariables fixes) . . . . .	95
5.11	Erreurs de prédiction décomposées (Base d'apprentissage, avec covariables fixes) . . . . .	95
5.12	<i>C</i> -index pour chaque transition . . . . .	97
5.13	Comparaison des erreurs de prédiction du modèle(Base d'apprentissage,avec covariables) . . . . .	102
5.14	Erreurs de prédiction décomposées (Base d'apprentissage, avec covariables ) . . . . .	102



6.1	Statistiques descriptives de la simulation sans covariables . . . . .	118
6.2	Paramètres de simulation . . . . .	118
6.3	Statistiques descriptives de la base de simulation avec covariables . . . . .	121
D.1	Estimateur non paramétrique discret de l'erreur quadratique de prédiction ( $\widehat{\mathbf{se}}$ ) (base d'apprentissage) . . . . .	137
D.2	Estimateur non paramétrique lissé de l'erreur quadratique de prédiction ( $\widehat{\mathbf{se}}$ ) (base d'apprentissage) . . . . .	138
D.3	Estimateur paramétrique de l'erreur quadratique de prédiction ( $\widehat{\mathbf{se}}$ ) (base d'ap- prentissage) . . . . .	138

# Table des figures

1.1	Modèle de survie ou modèle de décès . . . . .	15
1.2	Modèle de $k$ -progression . . . . .	15
1.3	Modèle irréversible . . . . .	15
1.4	$k$ -compétitions . . . . .	15
3.1	Modèle générique des modèles multi-états . . . . .	35
3.2	Modèle des patients de la réanimation ( <i>Disability model</i> )( $MSM_4$ ) . . . . .	39
4.1	Fonctions de risque testées pour la transition $(1 \rightarrow 2)$ et ses bandes confiances à 95% . . . . .	62
4.2	Fonctions de risque testées pour la transition $(1 \rightarrow 3)$ et ses bandes confiances à 95% . . . . .	63
4.3	Fonctions de risque testées pour la transition $(1 \rightarrow 4)$ et ses bandes confiances à 95% . . . . .	64
4.4	Fonctions de risque paramétrique et non paramétrique discret et lissé pour la transition $(2 \rightarrow 3)$ . . . . .	65
4.5	Fonctions de risque paramétrique et non paramétrique discret et lissé pour la transition $(2 \rightarrow 4)$ . . . . .	65
4.6	Fonctions de risque paramétrique et non paramétrique lissé pour la transition $(1 \rightarrow 2)$ . . . . .	73
4.7	Fonctions de risque paramétrique et non paramétrique lissé pour la transition $(1 \rightarrow 3)$ . . . . .	73
4.8	Fonctions de risque paramétrique et non paramétrique lissé pour la transition $(1 \rightarrow 4)$ . . . . .	74
4.9	Fonctions de risque paramétrique et non paramétrique lissé pour la transition $(2 \rightarrow 3)$ . . . . .	74
4.10	Fonctions de risque paramétrique et non paramétrique lissé pour la transition $(2 \rightarrow 4)$ . . . . .	75
5.1	Scénario de prédiction . . . . .	77
5.2	Modèle à deux états . . . . .	78
5.3	Modèle à quatre états . . . . .	79
5.4	Estimateurs des fonctions de prédictions . . . . .	86
5.5	Fonctions de prédiction et leurs bandes de confiance pour le modèle à deux états . . . . .	87
5.6	Fonctions de prédiction et leurs bandes de confiance pour le modèle à quatre états . . . . .	88
5.7	Comparaison des erreurs de prédiction décomposées (modèle paramétrique) . . . . .	91
5.8	Comparaison des erreurs de prédiction (modèle non paramétrique discret) . . . . .	91
5.9	Comparaison des erreurs de prédiction (modèle non paramétrique lissé) . . . . .	92
5.10	Comparaison de la fonction de survie dans l'état $\{1\}$ . . . . .	92
5.11	Comparaison des erreurs de prédiction (Modèle paramétrique) . . . . .	96
5.12	Comparaison des erreurs de prédiction (Modèle non paramétrique discret) . . . . .	96
5.13	Comparaison des erreurs de prédiction (Modèle non paramétrique lissé) . . . . .	97
5.14	Répartition de la prédiction individualisée par jour. . . . .	98
5.15	Statistiques descriptives des patients . . . . .	99
5.16	Statistiques descriptives des patients . . . . .	99
5.17	Statistiques descriptives des patients . . . . .	100
5.18	Fonction de pondération . . . . .	100

6.1	Comparaison des probabilité . . . . .	119
6.2	Comparaison des quantités simulées et estimées . . . . .	120
C.1	Fonctions de risque pour la transition $(2 \rightarrow 3)$ markovien . . . . .	132
C.2	Fonctions de risque pour la transition $(2 \rightarrow 3)$ semi-markovien . . . . .	133
C.3	Fonctions de risque pour la transition $(2 \rightarrow 4)$ markovien . . . . .	134
C.4	Fonctions de risque pour la transition $(2 \rightarrow 4)$ semi-markovien . . . . .	135

# Chapitre 1

## Introduction générale

### 1.1 Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique (*PAVM*)

#### Définition de la *PAVM*

Une pneumonie nosocomiale est une infection pulmonaire qui est contractée à l'hôpital 48 heures après l'admission. Les 48 heures correspondent à la durée d'incubation du germe responsable de la maladie. Cette durée de 48 heures est la plus communément acceptée, elle peut cependant varier d'un pays à un autre.

La pneumonie nosocomiale représente la deuxième infection nosocomiale la plus fréquente après l'infection urinaire ; son incidence est particulièrement élevée dans les unités des soins intensifs (*USI*) par rapport aux autres services hospitaliers. Malgré d'importants progrès techniques dans la gestion des patients sous ventilation mécanique et des procédures efficaces pour désinfecter les équipements respiratoires associés [104, 21, 38], ce risque augmente de 3 à 10 fois chez les patients qui sont sous ventilation mécanique [21, 132]. Nous entendons par ventilation mécanique l'assistance par une machine soit de manière invasive par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal ou d'une trachéotomie soit de manière non invasive par l'intermédiaire d'un masque facial.

La pneumonie nosocomiale représente la première cause de décès liée à une infection nosocomiale, avec un taux brut de mortalité atteignant fréquemment 30 à 50%. Un grand nombre d'études montre que la survenue de la pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique (*PAVM*) augmente la durée de ventilation et entraîne un surcoût de 6000 à 8000 € par épisode [134, 41, 22, 14, 101, 58, 45, 93]. Cependant, la pneumonie nosocomiale survient chez les patients les plus graves, chez qui aucune amélioration ne survient dans les premiers jours de ventilation mécanique si bien qu'il est difficile d'établir un lien causal formel entre l'acquisition de la pneumonie et la survenue du décès. D'une manière générale, les facteurs de risques de pneumonie nosocomiale [109, 22], sont fréquemment aussi des facteurs de pronostic péjoratif. La liste des facteurs de risque de pneumonie nosocomiale dépend de la population étudiée. Certains facteurs sont retrouvés très fréquemment :

- Les facteurs de risque liés au terrain : l'âge, le sexe masculin, la bronchopathie chronique.
- D'autres facteurs sont liés à la gravité initiale (scores de gravité, utilisation de procédures invasives, intensité des suppléances d'organes).
- L'antibiothérapie reçue dans les premiers jours de séjour en réanimation est un facteur protecteur rapporté dans certaines études [17]. Cependant, l'effet protecteur disparaît après la première semaine de ventilation, et l'antibiothérapie devient alors un facteur de risque.

D'autres événements ou traitements utilisés en cours de séjour modifient encore le risque, tout particulièrement l'extubation accidentelle, l'absence de position demi-assise chez des patients en nutrition entérale, l'utilisation des traitements modifiant le pH gastrique et la présence d'un portage de germes multirésistants (Staphylocoques dorés résistants à la méticilline : *SDMR* en particulier).

Comme toutes les infections, la pneumonie nosocomiale est une maladie infectieuse qui contribue à l'aggravation du pronostic des patients en réanimation. L'intensité de l'impact de la pneumonie nosocomiale sur le pronostic est cependant très discutée dans la littérature médicale [22, 101, 14, 127]. Dans certains articles la pneumonie n'est pas associée au risque de décès alors que dans d'autres la mortalité est multipliée par plus de 2. L'estimation de la valeur de ce risque est fondamentale afin de prioriser les mesures de prévention des événements indésirables l'un par rapport à l'autre dans les systèmes de soins où les ressources sont nécessairement limitées. Trois problèmes contribuent potentiellement aux différences observées entre les études.

Le premier problème concerne les critères de diagnostic de pneumonie nosocomiale. En effet, il n'existe pas d'étalon-or certifiant le diagnostic positif. L'emploi de techniques diagnostiques moins spécifiques, mais plus sensibles peut amener à la sous-estimation du risque de décès [75, 77, 76].

Le second problème est la prise en compte des caractéristiques de la pneumonie dans l'estimation du risque [58, 93, 25]. En effet, une pneumonie nosocomiale peu sévère, traitée tôt due à un germe peu virulent est probablement associée à une mortalité moins élevée qu'une pneumonie nosocomiale associée à un choc septique, dû à un germe virulent et a fortiori si les antibiotiques sont débutés tardivement ou non efficaces sur les germes responsables [140, 35].

Le troisième problème réside dans les biais potentiels d'estimation en fonction du type d'étude utilisé (exposées-non exposées, cas-contrôle ou cohorte), des limites des modèles fréquemment utilisés (régression logistique, modèle de Cox) [23, 24, 137].

### **Diagnostic de la PAVM**

Le diagnostic repose pour certains patients sur de simples critères cliniques et para-cliniques et pour d'autres sur des examens à visée microbiologique, souvent complexes. Le diagnostic clinique repose sur l'association d'un syndrome infectieux (fièvre et/ou leucopénie ou hyperleucocytose), d'un syndrome alvéolaire ou alvéolo-interstitiel (apparition ou modification d'une image radiologique préexistante), d'une bronchorrhée purulente et d'une détérioration gazométrique. Il s'agit bien sûr de signes non spécifiques surtout en cas d'atteinte respiratoire préalable et/ou d'image radiologique pathologique préexistante (*SDRA*). Des données précises sur l'épidémiologie de la *PAVM* sont limitées par l'absence de critères normalisés pour le diagnostic [77, 76]. De nombreuses définitions opérationnelles existent allant de la pneumonie clinique à une définition histologique. Aucune des définitions n'est universellement acceptée. L'absence d'un *Gold Standard* rend difficile la comparaison des études entre-elles. L'utilisation systématique d'un prélèvement bactériologique est pourtant acceptée par la plupart des consensus.

### **Caractéristiques et traitements de la PAVM**

Plusieurs facteurs contribuent à la gravité de la pneumonie nosocomiale. Il est bien entendu logique de prendre en compte les maladies sous-jacentes et la gravité initiale des patients. Le pronostic dépend aussi de la réponse inflammatoire de l'hôte [58], de l'intensité des défaillances

d'organes et du choc, des caractéristiques de l'infection elle-même (type de pathogène, extension des lésions) et de l'antibiothérapie mise en route [22, 35, 25, 93].

### Mortalité imputable à la *PAVM*

Enfin, l'estimation de la mortalité associée à la pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique reste très largement débattue dans la littérature. Dans certaines études, les auteurs ont clairement montré la surmortalité attribuable à la *PAVM* [14, 69, 127, 99, 58, 14] or ce fut le contraire [109, 101]. En réalité, cette contradiction des résultats est due à l'hétérogénéité de la population qui diffère d'une étude à une autre, aux procédures de diagnostic et à la définition qui ne fait pas l'unanimité [22, 130, 40]. De plus, il est souvent très difficile d'imputer totalement à la *PAVM* la responsabilité du décès. Car les patients, avant le décès, présentent souvent des pathologies multiples et intriquées et peuvent être en phase terminale de leur maladie.

Enfin, les méthodes statistiques usuellement employées pour évaluer la mortalité attribuable ne sont pas forcément les mieux adaptées. Sur les études de cohortes,

- le modèle de Cox [30] fait l'hypothèse de l'absence de censure informative. Cela présuppose que la survenue d'un quelconque autre événement (exemple le décès) n'affecte pas la survenue de l'événement d'intérêt (la *PAVM*). De plus, il oblige tous les facteurs de risque à respecter l'hypothèse de proportionnalité, peu respectée dans certaines applications [23, 138].
- le modèle de régression logistique ne prend pas correctement en compte la durée d'exposition au risque. Un patient soumis au risque de la *PAVM* pendant 4 jours a la même probabilité de contracter la *PAVM* qu'un patient soumis à ce risque pendant 8 jours.

Sur les études exposés-non exposés nichées, le modèle de régression logistique conditionnelle appariés sur la durée d'exposition au risque suppose, par définition, que le patient est porteur d'une pneumonie nosocomiale à son entrée surestimant ainsi le risque attribuable [15, 137].

En résumé, la pneumonie nosocomiale est fréquente grave et probablement accessible à des programmes de prévention [108, 19]. Cependant d'autres événements iatrogènes et infections nosocomiales sont aussi évitables [45]. Il est nécessaire pour élaborer les cibles des programmes de prévention et optimiser l'allocation des ressources d'estimer le rapport coût/bénéfice des mesures préventives de chaque événement, d'estimer au mieux le sur-risque de mortalité lié à la pneumonie nosocomiale, et d'identifier les groupes de patients chez qui les efforts de prévention seront le plus efficaces. Pour obtenir les éléments du choix, nous souhaitons :

- (1) identifier les *USIs* (Unité de Soins Intensifs) dans lesquelles le risque de pneumonie nosocomiale est plus élevé afin d'y intégrer prioritairement des mesures de prévention,
- (2) identifier les caractéristiques des patients pour lesquels les conséquences de la maladie sont les plus importantes,
- (3) identifier très précocement la maladie en cours d'incubation afin de pouvoir mettre en route un traitement antibiotique très précoce ou même préventif.

## 1.2 Objectif du projet de thèse

### Objectif de la thèse

L'objectif de cette thèse s'articule autour deux de points principaux :

1. Développer un modèle statistique de prévision individualisée des pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique (*PAVM*), c'est-à-dire développer un modèle permettant

de calculer la probabilité de survenue de *PAVM* dans les jours suivants pour chaque patient (afin de permettre soit un traitement plus précoce, soit un traitement préventif).

2. Evaluer efficacement la mortalité imputable à la *PAVM* en tenant compte de l'hétérogénéité des patients.

### L'approche envisagée

Dans des études cliniques, en général, les patients sont observés au cours du temps et les informations les concernant sont recueillies à plusieurs reprises. L'expérience des patients dans l'étude peut être résumée comme un processus à deux états et une transition possible à partir d'un état *vie* à un état de *mort*<sup>1</sup>.

Dans certaines études, l'état *vivant* peut être divisé en deux ou plusieurs états intermédiaires, dont chacun correspond à une étape particulière de la maladie ou du phénomène observé. Dans une telle étude, le modèle de *survie classique* (deux états) est insuffisant, car le phénomène observé est composé finalement de plusieurs états d'où la naissance des modèles multi-états. Pour simplifier, les modèles multi-états ne sont qu'une extension du modèle de survie pour faire face aux études des phénomènes qui se décomposent en plusieurs états. Les états peuvent être transitoires ou absorbants. Un état est dit absorbant s'il est impossible d'en sortir (par exemple la mort). Un état est dit transitoire s'il est intermédiaire (exemple le stade d'une maladie).

Dans les applications biomédicales, les états peuvent se définir sur les symptômes cliniques (par exemple la fièvre), les marqueurs biologiques (par exemple le nombre de polynucléaires, les cultures de prélèvements bactériologiques), une échelle de la maladie (par exemple, les stades de gravité de dysfonction d'organes ou les stades de cancer) ou d'une complication non mortelle au cours de la maladie (par exemple la survenue de la *PAVM* ou la récurrence du cancer).

Ce type de modèle permet de modéliser le déplacement des individus au sein d'un nombre fini d'états. La complexité d'un tel modèle dépend en grande partie du nombre d'états, ainsi que des transitions possibles. La forme la plus simple d'un modèle multi-état est le modèle de survie, appelé aussi modèle de mortalité, qui ne possède que deux états, *vivant* et *mort* et une seule transition possible.

Les états sont représentés par des boîtes et les transitions par des flèches orientées. Il existe plusieurs structures de modèles multi-états, dont les plus utilisés sont les suivants :

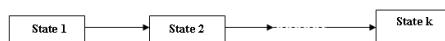
---

1. Événement d'intérêt

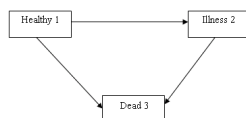
- le modèle de survie :

FIGURE 1.1 – *Modèle de survie ou modèle de décès.*

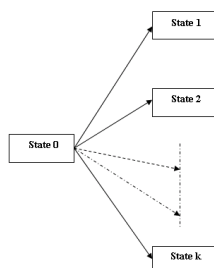
- les modèles dits de  $k$ -progression :

FIGURE 1.2 – *Modèle de  $k$ -progression.*

- les modèles *Disability* et *Illness Death-Model* :

FIGURE 1.3 – *Modèle irréversible.*

- Le modèle à risque compétitif :

FIGURE 1.4 –  *$k$ -compétitions.*

Les modèles multi-états les plus rencontrés dans la littérature sont donnés dans l'article de Hougaard [60]. Deux de ces modèles ont en particulier connu un grand nombre d'application ces dernières années : modèle de *survie* et modèle à risque *compétitif*

Le modèle classique de survie [73] (figure 1.1) utilisé dans plusieurs domaines comme l'épidémiologie, la fiabilité ou encore l'assurance. Il présente néanmoins l'inconvénient de supposer que les informations manquantes sur les données (causées par des événements parasites) n'ont pas d'effet sur le risque de l'événement observé. Ce qui se traduit, dans le vocabulaire de l'analyse de survie, par la censure non informative. Tsiatis [131] a montré que cette hypothèse ne pouvait être vérifiée.

Les modèles à risque compétitif [8] (figure 1.4) ont été créés afin de prendre en compte ce phénomène. L'idée principale est de considérer les événements parasites au même titre que l'événement observé en supposant l'indépendance entre ces événements. Dans ce type de modèle deux



approches sont proposées : modélisation en variables latentes ou en causes spécifiques. Tout l'intérêt des modèles multi-états est d'étudier les taux instantanés d'échange au cours du temps entre états, évaluer les effets des facteurs de risque individuels, les taux de survie ou la prédiction du pronostic d'un changement d'état. Les taux instantanés sont appelés intensités de transition ou fonctions de risque. Ces fonctions illustrent la force de circulation entre les états. Elles peuvent également être utilisées pour déterminer les temps de séjour moyen dans un état donné. Les caractéristiques des individus peuvent être incorporées dans les modèles grâce à des intensités de transition pour expliquer les différences entre les individus au cours de la maladie.

De façon pratique, l'utilisation de ces modèles nécessite de connaître certains termes. Exemple dans des études médicales si le processus qui modélise l'événement prend fin avant un état absorbant cela conduit à des temps d'observation dits censurés à droite. Par contre, si le processus n'est pas respecté depuis son origine, à savoir que les événements sont connus pour avoir eu lieu avant l'entrée dans l'étude, et que le temps de ces événements n'est pas renseigné, alors les observations sont dites censurées à gauche.

Un autre cas de figure est celui où les patients sont observés par intermittence, avec des visites de suivi dans lesquelles l'information complète des périodes entre visites n'est pas disponible (par exemple, les temps de transition ne sont pas exactement observés et les états occupés entre les visites ne sont pas connus), ces observations sont dites censurées par intervalle.

La troncature à gauche peut être présentée comme un processus qui ne respecte pas l'origine, mais seulement à condition d'avoir survécu jusqu'à un point plus tard dans le temps.

La présence de ces éléments crée des problèmes particuliers dans l'analyse des données et doit être soigneusement examinée lors de la construction des fonctions de vraisemblance des modèles multi-états. Dans la plupart des cas, la troncature et les mécanismes de censure sont supposés être indépendants du processus.

Il faut noter que l'estimation des modèles multi-états dépend des hypothèses qui peuvent être faites sur la dépendance des taux de transition et sur le temps. Il s'agit notamment :

1. De l'homogénéité du modèle : les intensités sont constantes dans le temps.
2. Des modèles markoviens : les intensités de transition dépendent uniquement de l'histoire du processus dans l'état actuel.
3. Des modèles semi-markoviens : l'évolution future ne dépend pas seulement de la situation actuelle, mais aussi du temps d'entrée dans l'état.

Dans cette thèse l'idée est donc d'exploiter ce type de modèle pour répondre à la problématique des pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique.

Pour construire notre modèle, nous disposons de la base de données *OUTCOMEREA*. Cette base contient des informations diverses sur le séjour des patients qui ont été hospitalisés dans 15 hôpitaux de Paris et de sa région, ainsi que de la région Rhône-Alpes depuis 1997. Cette base est actualisée en permanence (échantillon randomisé de patients). Elle comprend plus de 11000 patients, 100000 journées de suivi médical et 227 variables. Les données sont recueillies avec une vigilance particulière (petit nombre de médecins et attachés de recherche formés spécifiquement à la saisie des items et impliqués dans l'analyse des données et cosignataires des articles publiés, école de codage, audits annuels par une méthode de test retest de 5% des données saisies).

Ces variables sont diverses : dates pertinentes, type de procédures invasives pratiquées au cours

du séjour, traitements et antibiotiques administrés tout au long du séjour, les informations sur le patient telles que l'âge, la taille, le genre, le poids, le tabagisme, les antécédents et les maladies chroniques. Par ailleurs, tous les jours les éléments cliniques et biologiques de défaillances de différents organes sont saisis. Enfin les événements iatrogènes et les infections nosocomiales, les traitements administrés y sont colligés. À notre connaissance, il n'existe pas en France d'autres bases de données disposant de données évolutives de haute qualité en réanimation. Le logiciel de saisie de données, la charte des utilisateurs et les statuts de l'association *OUTCOMEREA* sont disponibles à l'adresse suivante [http : //www.outcomerea.org](http://www.outcomerea.org).

### 1.3 Structure du document

Le présent document est composé de six chapitres dont l'introduction fait partie, et des annexes qui contiennent des détails sur les distributions, les démonstrations et certain résultats graphiques.

Le chapitre 2 décrit la base de données *OUTCOMEREA*, de la façon dont elle est construite, alimentée et validée. Dans ce même chapitre, nous rapportons le premier travail de cette thèse basé sur la conception d'un modèle de prédiction du risque de la *PAVM* dans un service à partir des caractéristiques des patients hospitalisés, par un modèle logistique à effets mixtes. La probabilité prédite par service est comparée à la probabilité observée afin d'avoir un meilleur reflet de la qualité des soins prodigués. Ce travail mené en collaboration avec le Dr Jean-Ralph Zahar a fait l'objet d'une publication dans le Journal *Critical Care Medicine*.

Le chapitre 3 présente les outils théoriques développés dans cette thèse. Nous présentons succinctement les modèles multi-états, de façon détaillée les différentes techniques d'inférence des intensités de transition du modèle, des méthodes de sélection et de validation des modèles multi-états.

Le chapitre 4 présente l'application des modèles multi-états à la modélisation de la pneumonie, via la base *OUTCOMEREA*. Dans ce chapitre l'application est présentée en deux parties. La première partie concerne la modélisation non ajustée sur les facteurs de risque et la deuxième partie concerne la modélisation ajustée sur ces facteurs, pour tenir compte de l'hétérogénéité de la population d'étude. Nous terminons ce chapitre par une discussion.

Le chapitre 5 poursuit l'application du chapitre 4 en se focalisant sur la possibilité de prédire de manière individuelle l'apparition de la pneumonie. Cette partie est subdivisée en deux grandes parties, la première partie est théorique et décrit de façon détaillée la fonction de prévision construite à partir d'un modèle à deux états qui ne tient pas compte de la censure informative, d'un modèle à quatre états qui tient compte de la censure informative, d'indicateurs de jugement de la qualité de ces prévisions. La deuxième partie est réservée à l'application et la validation des modèles de prévision. Enfin, nous terminons par une discussion suivie d'une conclusion. Le travail des chapitres 3, 4 et 5 fait l'objet d'un article en préparation.

Le chapitre 6 présente une alternative d'estimation de la mortalité attribuable à la pneumonie nosocomiale via un modèle multi-état. Dans la première partie, une présentation du modèle *Progressive Disability* est faite, suivie d'une application de l'évaluation de la mortalité associée à la *PAVM* sans tenir compte des facteurs de risque. Une analyse de sensibilité sur les différentes caractéristiques de la population ayant contracté la *PAVM* a été réalisée. Cette partie a donné lieu à une publication dans le journal *Intensive Care Medicine*. Dans la dernière partie nous incluons les facteurs de risque pour ré-estimer la mortalité imputable à la *PAVM*. Nous terminons

par une discussion suivie d'une conclusion générale.

## Chapitre 2

# Risque observé et risque théorique de la *PAVM*

Le présent chapitre est consacré essentiellement à la description de la base de données *OUTCOMEREA*. Nous présentons dans les détails les différentes covariables fixes et dépendantes du temps et des nouvelles covariables qui ont été créées à partir des anciennes covariables. Nous terminerons ce chapitre par une première étude sur la qualité des soins en réanimation. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le journal *Critical Care Medecine*.

### 2.1 La base de données *OUTCOMEREA*

#### Historique de la base *OUTCOMEREA*

Les données dont nous disposons proviennent de la base de données de l'association *OUTCOMEREA* qui a vu le jour le 12 décembre 1996. Cette association est composée de médecins réanimateurs. La base est alimentée par 15 services des soins intensifs médicaux et chirurgicaux français. À la création, la saisie des données était manuelle sur des formulaires papiers. Une interface graphique de saisie informatique a été développée par la suite pour faciliter et uniformiser la saisie des données. La base *OUTCOMEREA* contient des données sur les patients en réanimation médicale et chirurgicale, leurs caractéristiques à l'admission, le diagnostic, la gravité quotidienne de leurs maladies, les événements iatrogènes, les infections nosocomiales, ainsi que leur statut vital.

#### Collecte des données

Les investigateurs de la base de données sont membres de l'association Outcomereea. Ils acceptent de signer la charte des utilisateurs de la base de données. Celle-ci prévoit la saisie complète des patients ou la saisie d'un échantillon aléatoire minimal de 50 patients par an. Les données sont recueillies quotidiennement par les médecins seniors avec l'aide d'attachés de recherche clinique formés à cette tâche.

Les données sont saisies à l'aide d'un logiciel client lourd depuis 2000 (*VIGIREA<sup>TM</sup>* puis devenu *RHEA<sup>TM</sup>*). Les données sont ensuite archivées avec le logiciel *SAS* à l'aide d'un programme de contrôle de cohérence.

Pour chaque patient, les informations suivantes sont enregistrées : l'âge et le sexe, la catégorie à l'admission (médical, chirurgie programmée ou non programmée), la provenance (extérieur de l'hôpital, autre service, ou service hospitalier des urgences). La gravité du patient est évaluée

chaque jour depuis l'admission, à partir du scores *SAPSII* (*Simplified Acute Physiologic Score*) qui mesure la gravité globale [84]. Les variables cliniques et biologiques collectées permettent de calculer plusieurs autres scores de gravité et de dysfonctions d'organes (*LOD* (*Logistic Organ Dysfunction score*) [83], *SOFA* (*Sequential Organ Failure Assesment*) [133], *APACHEII* [78], *SAPSIII* [94], *MPM* [110, 85], *TRIO* [66] tous les jours [128] entre l'admission et la sortie du service de réanimation. Les maladies chroniques sous-jacentes sont relevées selon les critères de Knaus [79] et le score de *McCabe* [90]. Les traitements des défaillances d'organes et les traitements antibiotiques sont aussi collectés tous les jours. La charge en soins est également collectée grace au score *TISS-28* [71, 92]. Les patients sont suivis jusqu'à la fin du séjour à l'hôpital. Durant tout le séjour du patient en réanimation, ses différents épisodes de *PAVM* sont collectés avec précision. Les données sont actualisées en permanence, aujourd'hui la base *OUTCOMEREA* compte plus de 13000 patients pour près de 120000 jours de suivi.

### Qualité de la base de données

Chaque médecin nouvellement impliqué suit une formation de 4 heures par un membre du comité de pilotage de base de l'association. Tous les trois ans un contrôle de la qualité de la saisie des données est effectué. Il consiste à tirer aléatoirement 6 centres et dans chaque centre, on tire au hasard 2% des dossiers des patients saisis dans les trois dernières années, ensuite 6 médecins des autres centres participants sont chargés de refaire une nouvelle saisie. Cette nouvelle saisie permet d'étudier le niveau de concordance par le test non paramétrique du Kappa de Cohen [26]. Des contrôles supplémentaires sont aussi effectués avant d'archiver des nouvelles données dans la base d'entrepôt. Un rapport d'erreurs est fait à chaque archivage et aussitôt envoyé aux enquêteurs. Depuis 5 ans, des attachés de recherche clinique aident à la saisie des données. Une formation de 8 heures suivie de plusieurs audits complètent la formation initiale dans les premiers mois. Une école de codage a été créée en 2006 afin de compléter la formation initiale et continue des investigateurs et des *ARC*. Une journée de codage est organisée annuellement.

## 2.2 Base d'étude

### Sélection des patients

Toutes les applications de cette thèse ont été faites sur la base extraite des archivages de 1996 à 2009. Elles contiennent essentiellement des patients qui sont sous ventilation mécanique invasive<sup>1</sup> dans 12 centres. Les critères d'admission des patients dans l'étude sont :

- Être dans l'unité des soins intensifs (*USI*) depuis au moins 48 heures.
- Être sous ventilation mécanique invasive dans les 48 heures qui ont suivi l'admission.

Un patient est suivi jusqu'à la sortie du service pour l'ensemble des paramètres, et jusqu'à la sortie de l'hôpital de court séjour pour le décès. Pour l'analyse, le suivi est poursuivi jusqu'au décès en réanimation ou 48 heures après le sevrage de la ventilation mécanique invasive. En cas de réintubation lors des premières 48 heures après le sevrage, la ventilation mécanique est considérée comme ininterrompue et la réintubation enregistrée. Pour chaque patient, les données cliniques et biologiques sont disponibles durant tout le séjour en réanimation.

L'ensemble des centres de la base *OUTCOMEREA* respecte un certain nombre de règles de base concernant le diagnostic des *PAVM* et les procédures de prévention de la *PAVM* en accord avec les recommandations françaises.

---

1. Ventilation mécanique assistée par une machine soit de manière invasive (par l'intermédiaire d'un tube endotrachéal) soit d'une trachéotomie

- Diagnostic de la *PAVM* : le diagnostic de la *PAVM* nécessite la présence de signes cliniques de la *PAVM* et d'une culture quantitative d'un prélèvement bronchique proximal ou distal [93, 17, 127] positif au seuil classique. Les prélèvements sont réalisés avant tout changement de l'antibiothérapie.
- Procédure de prévention de la *PAVM* [108] : dans l'ensemble des centres, des procédures concernant l'hygiène des mains, les aspirations bronchiques, l'entretien des tuyaux des respirateurs, des filtres et des humidificateurs chauffants, la position demi-assise chez les patients sous nutrition entérale, l'utilisation raisonnée des agents anti-ulcéreux. Par contre l'utilisation de sonde endotrachéale munie d'une aspiration sub-glottique, la décontamination digestive sélective ne sont pas utilisées de manière courante.

### Description des covariables

Des nombreuses covariables ont des effets sur les risques des événements en réanimation. Ces covariables sont soit dépendantes du temps c'est-à-dire mesurées durant tout le séjour (température, prise d'antibiotique *LOD*, etc.) soit fixes c'est-à-dire mesurées uniquement à l'inclusion (âge, sexe, antécédents médicaux, diagnostic, gravité, diagnostic au moment de la ventilation mécanique invasive). Avant de débiter l'analyse, après une revue de la littérature, nous avons sélectionné un petit nombre de variables fixes ou dépendantes du temps, à priori indépendantes et probablement associées à la survenue d'un des événements en compétition. Le détail des paramètres intégrés dans les différentes analyses est donné dans chacune des analyses constituant les articles de cette thèse.

### Score

- **SAPS** (*Simplified Acute Physiologic Score*) : covariable continue non dépendante du temps qui représente un score de gravité en réanimation lié à la mortalité hospitalière mesuré à l'inclusion du patient (pour mémoire, le *SAPSII* a été construit à partir d'une analyse multivariée de 13152 patients repartis dans 137 unités de réanimation de 12 pays d'Europe et d'Amérique [84]).
- **LOD** (*Logistic Organ Dysfunction score*) : variable continue calculée tous les jours qui décrit les défaillances multi-viscérales (neurologique, cardiaque, pulmonaire, rénale, hépatique, hématologique). Ce score a été construit à partir de 12 variables avec une régression logistique, varie de 0 à 22 [83].
- **SOFA** (*Sequential Organ Failure Assessment*) : autre score de défaillance d'organe calculé quotidiennement. Par rapport au *LOD*, il prend en compte certaines variables thérapeutiques comme l'utilisation des inotropes et de l'épuration extra-rénale. Il est très colinéaire avec le score précédent car il est basé sur la même réalité clinique. Il n'utilise cependant pas les mêmes paramètres pour son calcul. En fonction des études, il a été utilisé lors de certaines analyses en alternative du *SOFA*. Le *LOD* est basé sur six scores différents, en fonction de paramètres respiratoires, cardiovasculaires, hépatiques, de coagulation, rénaux et neurologiques. Il varie entre 0 et 20, 0 indiquant le bon fonctionnement des organes du patient et 20 le contraire [133].

### Simple covariables

- **PAFI** : rapport  $PaO_2/FiO_2$  - Variable continue mesurable tous les jours qui mesure le rapport de la pression artérielle en oxygène dans le sang sur la fraction inspirée d'oxygène. Elle reflète le fonctionnement pulmonaire.
- **NUTRITION ENTERALE** : variable discrète mesurable tous les jours. Procédé consistant à administrer des substances nutritives par voie digestive.

- **ARDS** (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) : syndrome de détresse respiratoire aigue mesuré au début de la ventilation mécanique.
- **INOTROPES** : variable mesurable tous les jours, reflet de la dysfonction cardiaque et circulatoire.
- **CORTICOÏDE** : variable mesurée tous les jours. Les corticostéroïdes sont des hormones naturelles et synthétiques qui influencent ou contrôlent des processus fondamentaux de notre organisme. Les corticostéroïdes naturels sont produits par le cortex surrénalien.
- **IMMUNOSUPPRESSION** : représente l'ensemble des maladies sous jacentes qui altère le système immunitaire. Cette variable est mesurée à l'inclusion des patients.
- **DNR** (*Do Not Resuscitate*) : variable binaire dépendante du temps qui indique qu'une décision de non escalade des soins a été prise de façon collégiale inscrite dans le dossier, discutée avec le patient et sa famille.
- **BACTERIEMIE** : variable binaire dépendante du temps qui indique la présence d'une bactérie dans le sang.
- **SIRS** (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) : covariable binaire dépendante du temps. Il indique un état inflammatoire affectant tout le corps, souvent une réponse du système immunitaire à l'infection, mais pas nécessairement. Il est lié à une septicémie. Les critères de *SIRS* ont été établis en 1992. Il se manifeste par : la température corporelle à moins de  $36^{\circ}C$  ou supérieure à  $38^{\circ}C$ , la fréquence cardiaque supérieure à 90 battements par minute, tachypnée avec plus de 20 respirations par minute, ou une pression artérielle partielle en dioxyde de carbone inférieur à 4,3 kPa ( $32mmHg$ ), le nombre de globules blancs du sang de moins de 4000 cellules / $mm^3$  ( $4 \times 10^9$  cellules / L) ou plus de 12.000 cellules / $mm^3$  ( $12 \times 10^9$  cellules / L), ou la présence de plus de 10% de neutrophiles immatures (formes de bande). Le *SIRS* peut être diagnostiqué lorsque deux ou plusieurs de ces critères sont présents.
- **TRANSFERT** (*TRSF*) : variable binaire non dépendante du temps qui vaut 1 si le patient est admis en réanimation en provenance d'un autre service et 0 sinon.
- **SPTDEF** : variable binaire non dépendante du temps qui indique la défaillance multi-viscérale à l'inclusion.
- **TEMPERATURE MAXIMUM** : variable continue dépendante du temps indiquant la température maximum d'un patient dans une journée calendaire.
- **TEMPERATURE MINIMUM** : variable continue dépendante du temps indiquant la température minimum d'un patient dans une journée calendaire.
- **GMR** (germes multi-résistant *BLSE*, *SARM*, *GISA*, *PYO*, *ticorR*) : indique le portage, la colonisation ou l'infection des patients à un germe résistant aux antibiotiques. Il s'agit d'une variable binaire dépendante du temps.

La table 2.1 donne une description succincte de certaines des covariables. La description complète en fonction de l'événement étudié se fera dans les différentes applications.

<b>Caractéristiques de la population</b>	$n = 2871$
<i>Covariables continues</i>	<b>Médiane (IQR)</b>
Âge	62.7(16.9)
SAPS	46.1(16.4)
<i>Covariables binaire</i>	(%)
Sexe masculin	63
CAP(Pneumonie communautaire)	13.1
ARDS( <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> )	3.7
Inotropes	94.1
Catheter central	58.8
<b>Catégorie à l'admission</b>	
Type médecine	57
Chirurgie urgente	23
Chirurgie programmée	20
Nutrition entérale à l'admission	19.1
<b>Histoire de l'immunosuppression</b>	
Homéopathie	4
Cancer métastase	6
Sida	2
Stéroïdes	19
Chimiothérapie	5
Septicémie bactériemie	15
<b>Syndrome principal à l'admission</b>	
Choc	15
Coma	22
Insuffisance respiratoire aiguë	21
Insuffisance respiratoire resale aiguë	21
Insuffisance multiviscerale	13
<b>Autre maladie chronique</b>	
Hépatique	6
Cardiaque	15
Pulmonaire	14
Rénale	3
Diabète	9

TABLE 2.1 – *Caractéristiques des patients à l'entrée en réanimation. (base d'apprentissage)*

Les covariables continues ont été transformées en variables binaires (0/1) par le procédé suivant. Considérons une covariable continue  $Z$  et on note par  $Q1$ ,  $Q2$ ,  $Q3$  ses trois premiers quartiles. La covariable  $Z$  est transformé en trois covariables notés  $Zq1$ ,  $Zq2$  et  $Zq3$  définies de la façon suivante :

- $Zq1$  est égale à 1 si  $Q1 \leq Z < Q2$  et 0 sinon,
- $Zq2$  est égale à 1 si  $Q2 \leq Z < Q3$  et 0 sinon,
- $Zq3$  est égale à 1 si  $Q3 \leq Z$  et 0 sinon, avec pour classe de référence est  $Z < Q1$ .

La base de données *OUTCOMEREA* est une base de données de haute qualité. Conformément à la loi française, la base de données *OUTCOMEREA* a été déclarée et approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés et La Commission d'examen institutionnel (*CECIC* de Clermont-Ferrand) et son protocole de collecte de données a été validé. Elle fait aujourd'hui l'objet de plus d'une centaine de publications internationales.



## 2.3 La qualité des soins en réanimation

La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (*PAVM*) est un événement dont on peut diminuer l'incidence dans les unités des soins intensifs si on améliore la qualité des soins [108, 19]. L'incidence de survenue de la *PAVM* est considérée comme un indicateur de résultat dans l'évaluation de la qualité des soins prodigués aux patients en réanimation. Cependant, le risque de la *PAVM* est à la fois lié à des paramètres non améliorables (le patient lui-même, son état de santé et la maladie qui a conduit à son hospitalisation en réanimation, cet ensemble est communément appelé *case-mix*) et à des paramètres liés aux soins proprement dits.

Par ailleurs, les définitions de la *PAVM* sont variables d'un centre à l'autre. Il est tentant pour le public et les décideurs de comparer la qualité des unités de réanimation en comparant l'incidence de la *PAVM*. Bien entendu, cette comparaison ne peut en aucun cas être réalisée si l'on ne tient pas compte de la maladie sous-jacente des patients et de la façon dont le diagnostic a été réalisé.

Afin de comparer les unités de réanimation entre elles il nous est apparu utile de créer un score de risque de la *PAVM* en ajustant sur le *case-mix*. Nous avons utilisé les centres de la base *OUTCOMEREA* qui utilisent les mêmes définitions de la *PAVM* et des procédures de soins similaires. Dans cette section, nous résumons brièvement la méthodologie que nous avons utilisée, les résultats, la discussion et la conclusion sont donnés dans l'article publié.

### 2.3.1 Modélisation de risque du risque théorique de la *PAVM*

L'étude a été faite sur une base extraite de la base *OUTCOMEREA* archivée entre 1997 et 2004. Les patients ont été sélectionnés selon les critères énumérés dans la section 2.2. Au total nous avons 1856 patients sous ventilation mécanique, 2/3 de la base a été consacrée à la construction du modèle et 1/3 tirée aléatoirement à été consacrée à la validation.

Nous avons utilisé un modèle de régression logistique stratifié par centre. Comme le but de ce score était de pouvoir comparer les centres entre eux en tenant compte des caractéristiques des patients et des facteurs de risque endogènes de la *PAVM*, les caractéristiques des centres n'ont pas été incluses dans le modèle.

Le modèle final obtenu a été testé sur un échantillon indépendant de validation. Nous avons ensuite calculé la probabilité de la *PAVM* prédite et comparé l'incidence de la *PAVM* prédite (somme des probabilités prédites par centre) à l'incidence observée pour obtenir un taux de la *PAVM* standardisé.

Dans un second temps, à l'aide d'un modèle hiérarchique de régression à effet centre aléatoire, nous avons évalué s'il existait des différences entre les centres non expliquées par le modèle.

Les résultats de l'étude sont détaillés dans l'article. Il est intéressant de mentionner que l'incidence observée de la *PAVM* est très variable d'un centre à l'autre, très largement expliqué par le modèle (*VAP* score).

Il existe cependant une variabilité inter centre probablement reflet des procédures de soins de chaque service. Ce modèle permet de distinguer les centres les uns par rapport aux autres et de repérer les centres "hors normes". C'est dans ces centres qu'il convient probablement d'optimiser les protocoles de prévention de la *PAVM* ou de comprendre les raisons expliquant cette différence.

Cette étude montre qu'un certain nombre de paramètres endogènes à la population sont des facteurs de risque de *PAVM*. Ils expliquent dans une large mesure la variabilité des incidences entre les centres de 9.7 à 26.1 pour 1000 journées de ventilation mécanique. Le rapport entre le risque observé et le risque théorique devrait permettre une meilleure identification des centres avec des incidences de *PAVM* anormales et permettre de mieux guider les efforts de prévention.

Les résultats de cette étude sont présentés dans l'article "*Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking : Construction and validation of a score*"

Une idée intéressante pour la suite serait donc d'élargir ce score afin qu'il puisse être utilisable par des cliniciens sans la contrainte de la définition de la *PAVM*. Pour cela on pourra envisager d'étudier l'erreur commise lorsqu'on change la définition, et si possible modéliser cette erreur par une distribution afin de l'intégrer dans le modèle en tant que variable de fragilité.

### 2.3.2 Résultat de l'étude

Voir l'article : *Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking : Construction and validation of a score*

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

Jean-Ralph Zahar, MD; Moliere Nguile-Makao, MSc; Adrien Français, MSc; Carole Schwebel, MD, PhD; Maité Garrouste-Orgeas, MD; Dany Goldgran-Toledano, MD; Elie Azoulay, MD, PhD; Marie Thuong, MD; Samir Jamali, MD; Yves Cohen, MD, PhD; Arnaud de Lassence, MD<sup>†</sup>; Jean-François Timsit, MD, PhD

**Objectives:** To build and validate a ventilator-associated pneumonia risk score for benchmarking. The rate of ventilator-associated pneumonia varies widely with case-mix, a fact that has limited its use for measuring intensive care unit performance.

**Methods:** We studied 1856 patients in the OUTCOMEREA database treated at intensive care unit admission by endotracheal intubation followed by mechanical ventilation for >48 hrs; they were allocated randomly to a training data set (n = 1233) or a validation data set (n = 623). Multivariate logistic regression was used. Calibration of the final model was assessed in both data sets, using the Hosmer-Lemeshow chi-square test and receiver operating characteristic curves.

**Measurements and Main Results:** Independent risk factors for ventilator-associated pneumonia were male gender (odds ratio = 1.97, 95% confidence interval = 1.32–2.95); SOFA at intensive care unit admission (<3 [reference value], 3–4 [2.57, 1.39–4.77], 5–8 [7.37, 4.24–12.81], >8 [5.81 (3.2–10.52)]), no use within 48 hrs after intensive care unit admission of parenteral nutrition (2.29, 1.52–3.45), no broad-spectrum antimicrobials (2.11, 1.46–

3.06); and mechanical ventilation duration (<5 days (1); 5–7 days (17.55, 4.01–76.85); 7–15 days (53.01, 12.74–220.56); >15 days (225.6, 54.3–936.7)). Tests in the training set showed good calibration and good discrimination (area under the curve-receiver operating characteristic curve = 0.881), and both criteria remained good in the validation set (area under the curve-receiver operating characteristic curve = 0.848) and good calibration (Hosmer-Lemeshow chi-square = 9.98, p = .5). Observed ventilator-associated pneumonia rates varied across intensive care units from 9.7 to 26.1 of 1000 mechanical ventilation days but the ratio of observed over theoretical ventilator-associated pneumonia rates was >1 in only two intensive care units.

**Conclusions:** The ventilator-associated pneumonia rate may be useful for benchmarking provided the ratio of observed over theoretical rates is used. External validation of our prediction score is needed. (Crit Care Med 2009; 37:2545–2551)

**KEY WORDS:** nosocomial pneumonia; logistic regression; benchmarking; critically ill

**V**entilator-associated pneumonia (VAP) is a preventable event associated with substantial mortality and morbidity, increased length of intensive care unit (ICU) stay, and higher healthcare costs (1, 2).

Monitoring ICU performance and comparing performance across ICUs is

crucial to ensure that patients receive optimal care. Given that the risk of adverse events varies across patient populations and that ICUs vary regarding the populations they serve, valid comparison of ICUs requires appropriate adjustment for factors that are not amenable to change (such as comorbidities or re-

quired procedures) yet affect the risk. Despite the difficulty in rendering an accurate diagnosis of VAP, the subjective nature of Centers for Disease Control criteria and the lack of specificity of the current definitions, VAP could reflect quality of care and serve as a tool for benchmarking in integrating structural and process indicators as suggested by Uckay et al (3).

Several obstacles to comparisons of VAP rates are differences across ICUs and across studies regarding diagnostic procedures, definitions, and patient case-mix as well as the frequently inadequate size of the denominators (4). Consequently, if the VAP rate is to serve as a benchmarking tool, the observed VAP rate must be compared with the theoretical VAP rate in a population having the same characteristics and mechanical ventilation (MV) duration (5–7). This approach requires the development of a score for computing the theoretical VAP rate based on the characteristics of the patient population. Although several multicenter networks

## \*See also p. 2657.

From the Microbiology and Infection Control Unit (J-RZ), Necker Teaching Hospital, Paris France; INSERM U823 (J-RZ, MN-M, AF, J-FT), Outcome of Cancer and Critical Illnesses, Albert Bonniot Institute, Grenoble, France; Medical ICU (CS, J-FT), Albert Michallon Teaching Hospital, Grenoble, France; Medical-Surgical Intensive Care Unit (MG-O), Saint Joseph Hospital, Paris, France; Medical-Surgical Intensive Care Unit (DG-T), Gonesse Hospital, Gonesse, France; Medical Intensive Care Unit (EA), Saint Louis Teaching Hospital, Paris, France; Medical-Surgical Intensive Care Unit (MT), Delafontaine Hospital, Saint-Denis, France; Medical-Surgical Intensive Care Unit (SJ), Dourdan Hospital, Dourdan, France; Medical-Surgical Intensive Care Unit (YC), Avicenne Teaching Hospital, Bobigny, France; Medical ICU (AdL), Louis Mourier Teaching Hospital, Colombes, France.

OUTCOMEREA is a nonprofit organization supported by nonexclusive educational grants from four

pharmaceutical companies (Aventis Pharma, France; Wyeth; Pfizer; and MSD) and by research grants from three publicly funded French agencies (Centre National de la Recherche Scientifique [CNRS]; Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale [INSERM]; and the French Ministry of Health).

<sup>†</sup>Deceased.

This manuscript was written on behalf of the OUTCOMEREA study group. The members of the OUTCOMEREA study group are listed in the Appendix.

The authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: jf.timsit@outcomerea.org

Copyright © 2009 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a38109

have collected data on VAP rates, statistical analyses of these data are often limited by shortcomings in database quality. We have developed a high-quality database called OUTCOMEREA.

One of the aims of this high-quality database was to develop and validate a score for determining the theoretical VAP rate in individual ICUs.

## METHODS

Observational data from 11 medical and/or surgical ICUs in France were recorded prospectively in the multicenter database OUTCOMEREA from January 1997 to June 2003. The database was designed specifically to record daily severity, iatrogenic events, and nosocomial infections. A random sample of patients aged >16 yrs and having ICU stays of >24 hrs was entered into the database each year. In all, 4067 patients were entered into the database. The present study was conducted using data from patients who required endotracheal intubation at ICU admission followed by MV for >48 hrs. Of the 4067 patients in the database, 1826 received no MV, 150 received MV only after the second ICU day, and 235 received MV on admission but spent <3 days in the ICU. Finally, data from 1856 patients were used for the present study.

Our VAP incidence was defined as the number of first episode of VAP (numerator) divided by the overall number of ventilator-days (denominator).

## Data Collection

Data were collected daily by senior physicians in each participating unit. For each patient, an investigator entered the data into a case report form on a computer, using data-capture software (VIGIREA; OUTCOMEREA, Paris, France), then transferred the forms to the OUTCOMEREA database. All codes and definitions were established before the study initiation.

The following data were collected: 1) admission characteristics—age, sex, and origin (home, emergency room, or ward); body weight; diagnosis at ICU admission (8) of pneumonia, cardiogenic pulmonary edema, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, or acute respiratory distress syndrome (9); 2) admission category—medical, scheduled surgery, or unscheduled surgery (10); 3) main reason for ICU admission—diabetes and other chronic diseases (11); 4) diabetes and other chronic diseases (11); 5) McCabe score (12); 6) main clinical features and laboratory findings; and 7) treatments used including MV of any kind, invasive MV, vasoactive drugs, antimicrobials, and intravascular catheters. Day 1 was defined as the time

from admission to 8 AM the next day; all other days were calendar days from 8 AM to 8 AM.

The following scores were computed at admission, then once a day: Simplified Acute Physiologic Score II (10), Logistic Organ Dysfunction (13), and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (14). Duration of invasive MV, lengths of ICU and hospital stays, and vital status at ICU and hospital discharge were recorded. Unplanned extubation and reintubation after weaning were recorded, using previously reported definitions (15). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage or colonization was also recorded. Finally, we computed the following ICU-related variables: mean Simplified Acute Physiologic Score II score, number of ICU admissions per year, percentage of ICU days without antibiotic therapy before onset of the first VAP episode, and mean percentage of days with MRSA colonization.

The review board of Clermont-Ferrand hospital reviewed this study with modifications of regular care for patients and approved it.

## Procedures

All 11 study ICUs followed the same rules for diagnosing VAP (15, 16). None of the study ICUs used selective digestive tract decontamination or continuous aspiration of subglottic secretions. Patients were placed in the semirecumbent position unless they had undergone abdominal surgery or had shock refractory to vasoactive therapy. Administration of stress-ulcer prophylaxis was at the discretion of the attending physician. Enteral feeding was used, and gastric residual volumes were monitored. Nasal screening for MRSA carriage was performed at admission, then once a week.

Suspected VAP was defined as the development of persistent pulmonary infiltrates on chest radiographs combined with purulent tracheal secretions and/or body temperature of  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  or  $\leq 36.5^{\circ}\text{C}$  and/or peripheral blood leukocyte count of  $\geq 10^9/\text{L}$  or  $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$  (16). Before receiving new antibiotic therapy, all patients with suspected VAP underwent fiberoptic bronchoscopy with protected specimen brush and/or bronchoalveolar lavage, single-sheathed blind plugged telescopic catheter specimen collection, or tracheal aspiration, with quantitative cultures of collected specimens. Only confirmed VAP was used to establish the model and was defined as a positive culture result from a protected specimen brush ( $\geq 10^3$  colony-forming units [cfu]/mL), plugged telescopic catheter specimen ( $\geq 10^3$  cfu/mL), bronchoalveolar lavage fluid specimen ( $\geq 10^4$  cfu/mL), or quantitative endotracheal aspirate ( $\geq 10^5$  cfu/mL) (17). VAP was defined as early-onset pneumonia when it occurred 1 to 4 days after intubation, and late-onset pneumonia when it occurred from day 5 or later.

The same written protocol was used by all study ICUs; however, we did not conduct an audit of compliance with the protocol.

## Quality of the Database

Data were collected daily on computers by ICU physicians who were closely involved in establishing the database. Each newly involved physician received 4 hrs of training by a member of the database steering committee. The software immediately conducts an automatic check of most of the variables entered by the investigator. An additional automatic data-check was performed before incorporating new data into the database. Abnormalities identified by the data checks led to queries being sent to the main investigator at the relevant study ICU. Finally, all centers of the data warehouse have accepted a protocol about ICU patient management. In case of clinical suspicion of VAP and before any change of antimicrobial therapy, every physician involved in the database performed bacteriologic sampling. An annual data recording school is organized to synchronize patient management and data documentation. Finally, we implemented control quality of the data annually by checking a 2% random of the database in each center by a senior ICU physician of another ICU with interrater correlation coefficient of quantitative variables between 0.67 and 1 for clinical variables severity and organ dysfunction scores, and  $\kappa$  coefficients for qualitative variables ranged between 0.6 and 0.9.

## Statistical Analysis

Our main purpose was to develop a patient-based score for predicting VAP. The data set was divided randomly into a training data set (two thirds of the patients) and a validation data set. Because our objective was to develop a tool for comparing ICUs, we did not enter any ICU-based variables into the model.

Patients with one or more VAP episodes and those with no VAP episodes were described, using the median (interquartile range) for continuous variables and the number (percentage) for qualitative variables. The relationship between VAP occurrence and study variables was computed, using a logistic regression model where VAP status on day 28 was the outcome variable of interest. The assumption that quantitative variables were linear in the logit was checked, using cubic polynomials and graphical methods. Quantitative variables that were not log-linear were converted to qualitative variables according to the slope of the cubic polynomial functions and to the distribution of the variables. All variables that were clinically relevant (16) or had  $p < .25$  by univariate analysis were entered into the stepwise logistic regression model. A pooled test of clinically relevant two-way interactions was performed on the final model. Goodness-of-fit was evaluated, using the Hosmer-Lemeshow

show statistic. All statistical tests were two-tailed, and  $p \leq .05$  was considered significant. Risk factors for VAP were selected by univariate analysis, using the chi-square test for qualitative variables and the Mann-Whitney  $U$  test for quantitative variables.

Discrimination was assessed by determining the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic curve. A receiver operating characteristic-AUC of 1 indicates perfect discrimination and a receiver operating characteristic-AUC of 0.5 indicates that effects are due to chance alone.

The final model was tested on the validation dataset. A standardized risk ratio was calculated for each participating center as the ratio of the observed VAP rate over the VAP rate predicted by the model; center-specific confidence intervals were computed (18).

Finally, we used a hierarchical mixed logistic model to test unit-based variables to explain differences in VAP rates across centers. Statistical analyses were performed, using SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC), R, and MLwin (v. 2.02, Multilevel Models project) software.

## RESULTS

The characteristics of the training and validation datasets are shown in Table 1. The VAP rate in the training data set was 208 (16.9%) of 1233, or 15.9 VAP episodes per 1000 MV-days (range = 9.7–26.1 of 1000 MV days). Of the 208 patients who experienced VAP, 52 (25%) had more than one episode. The main causative organisms were *Pseudomonas aeruginosa* (n = 62, 29.8%), *S. aureus* (n = 51, 24.5%); of the 51, 21 were multiresistant, 41.1%), *Escherichia coli* (n = 21, 10.1%), and *Haemophilus* spp. (n = 17, 8.2%).

Initial broad-spectrum antimicrobials decreased the risk of VAP. The decrease in the risk of VAP was due to a protective effect on sensitive strains. The results remained grossly unchanged when not introducing first- and second-generation cephalosporins in the broad-spectrum antimicrobial list. There was no evidence of protective effects of initial broad-spectrum antimicrobials on MRSA, *P. aeruginosa* resistant to ticarcillin, imipenem or ceftazidime, and ceftazidime-resistant enterobacteriaceae (antimicrobials 32 [31%] vs. no antimicrobials 10 [23%],  $p = .36$ ).

MV duration and the SOFA score were not log-linear. Therefore, each of these two variables was converted to a four-category variable. In particular, the daily risk of VAP varied with time spent in the ICU, increasing from 2.2% on day 3 to 3.3% on day 7, then decreasing to 1.5% on day 15.

Table 1. Characteristics of the training and validation datasets

Variables	Training Data Set (n = 1233)		Validation Data Set (n = 623)	
	No VAP (n = 1025)	VAP (n = 208)	No VAP (n = 512)	VAP (n = 111)
Male gender	629 (61.4)	158 (76)	323 (63.1)	79 (71.2)
Age	66 [52.76]	68 [56–76]	67 [53–75]	62 [49–75]
Transfer from ward	541 (52.8)	115 (55.3)	256 (50)	59 (53.2)
SAPS II	49 [37.61]	50 [37–63]	48 [37–62]	48 [38–60]
SOFA	3 [2.7]	6 [4.9]	4 [2–7]	6 [4–9]
LOD	3 [1.7]	5 [3.7]	3 [1–7]	5 [4–7]
History of immunosuppression				
Hematological malignancy	34 (3.3)	10 (4.8)	16 (3.1)	2 (1.8)
Metastatic cancer	73 (7.1)	8 (3.8)	53 (10.4)	4 (3.6)
AIDS	24 (2.3)	5 (2.4)	9 (1.8)	3 (2.7)
Chemotherapy	50 (4.9)	7 (3.4)	29 (5.7)	2 (1.8)
Steroid therapy	58 (5.7)	10 (4.8)	25 (4.9)	7 (6.3)
Neutropenia	17 (1.7)	3 (1.4)	11 (2.1)	2 (1.8)
Other chronic illnesses <sup>a</sup>				
Pulmonary disease	185 (18)	52 (25)	100 (19.5)	15 (13.5)
Cardiovascular disease	141 (13.8)	30 (14.4)	71 (13.9)	17 (15.3)
Hepatic disease	54 (5.3)	13 (6.3)	33 (6.4)	9 (8.1)
Renal disease	28 (2.7)	5 (2.4)	13 (2.5)	4 (3.6)
Diabetes mellitus	147 (14.3)	42 (20.2)	69 (13.5)	17 (15.3)
Main reason for admission				
Multiple organ failure	64 (6.2)	9 (4.3)	29 (5.7)	7 (6.3)
Septic shock	162 (15.8)	28 (13.5)	91 (17.8)	19 (17.1)
Hemorrhagic shock	45 (4.4)	5 (2.4)	25 (4.9)	1 (0.9)
Cardiogenic shock	48 (4.7)	10 (4.8)	17 (3.3)	6 (5.4)
Acute respiratory failure	278 (27.1)	68 (32.7)	137 (26.8)	31 (27.9)
COPD exacerbation	56 (5.5)	11 (5.3)	28 (5.5)	5 (4.5)
Coma	229 (22.3)	49 (23.6)	116 (22.7)	33 (29.7)
Trauma	13 (1.3)	3 (1.4)	6 (1.2)	1 (0.9)
Admission category				
Medical disorder	660 (64.4)	146 (70.2)	330 (64.5)	79 (71.2)
Emergency surgery	244 (23.8)	36 (17.3)	69 (13.5)	11 (9.9)
Scheduled surgery	120 (11.7)	25 (12)	113 (22.1)	21 (18.9)
Main diagnosis at admission				
Pneumonia	220 (21.5)	62 (29.8)	98 (19.1)	32 (28.8)
Cardiac arrest	58 (5.7)	16 (7.7)	28 (5.5)	5 (4.5)
Cardiogenic pulmonary edema	62 (6)	16 (7.7)	43 (8.4)	13 (11.7)
Septic shock	52 (5.1)	14 (6.7)	31 (6.1)	8 (7.2)
Drug overdose	58 (5.7)	4 (1.9)	29 (5.7)	7 (6.3)
Status epilepticus	53 (5.2)	13 (6.3)	36 (7)	14 (12.6)
COPD exacerbation	63 (6.1)	16 (7.7)	34 (6.6)	3 (2.7)
Treatment, procedures, and events on day 1 and/or day 2				
Accidental extubation	7 (0.7)	6 (2.9)	7 (1.4)	2 (1.8)
Inotropic support	548 (53.5)	134 (64.4)	287 (56.1)	63 (56.8)
Renal replacement therapy	69 (6.7)	10 (4.8)	28 (5.5)	8 (7.2)
Steroids	213 (20.8)	48 (23.1)	109 (21.3)	23 (20.7)
Parenteral nutrition	372 (36.3)	103 (49.5)	172 (33.6)	54 (48.6)
Enteral nutrition	292 (28.5)	50 (24)	148 (28.9)	24 (21.6)
Antimicrobials	792 (77.3)	147 (70.7)	387 (75.6)	81 (73)
Broad-spectrum antimicrobials <sup>b</sup>	660 (64.4)	111 (53.4)	321 (62.7)	63 (56.8)
Duration of hospital stay	25 [11–46]	42 [22–66]	24 [12–45]	37 [20–70]
Duration of ICU stay	9 [5–16]	24 [14–37]	9 [5–17]	24.5 [11–40]
Duration of mechanical ventilation	6 [3–11]	19 [12–28]	6 [4–13]	18 [10–28]

VAP, ventilator-associated pneumonia; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score; LOD, Logistic Organ Dysfunction score; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary diseases; ICU, intensive care unit.

<sup>a</sup>Chronic illnesses was defined according to the Knaus criteria (adapted from the APACHE II score); <sup>b</sup>broad-spectrum antimicrobials included amoxicillin-clavulanate, cephalosporins, fluoroquinolones, carbapenems, ureidopenicillin, and carboxypenicillin. Definitions of the acute illnesses used in the OUTCOMEREA database are available at <http://www.outcomerea.org/ehm/codes.pdf>.



The logistic regression model selected patient-related variables that were easily available and significantly associated with a higher risk of VAP, namely, male gender, MV duration, and SOFA at ICU admission. Absence of broad-spectrum antimicrobial therapy and absence of parenteral nutrition on day 1 and/or day 2 were significantly associated with a lower risk of VAP (Table 2). The final model showed good calibration and discrimination (Table 2). The audit showed excellent reproducibility of these variables (inter-rater coefficient >0.9 for SOFA and MV duration; and  $\kappa$  coefficient >0.8 for male gender, broad-spectrum antimicrobials, and absence of parenteral nutrition).

The surgical nature of the patients was not an independent risk factor of VAP. The score was as accurate in medical and in surgical patients (medical: AUC was 0.865 [0.840–0.888], surgical: AUC was 0.911 [0.880–0.937],  $p = .15$ ). Calibrations were also satisfying for both groups with  $p$  value superior to .05 (Hosmer-Lemeshow test).

In the validation data set, the model also showed good discrimination (AUC-receiver operating characteristic curve, 0.848; 95% Confidence Interval = 0.780–0.912) and good calibration (Hosmer-Lemeshow chi-square = 9.98,  $p = .5$ ). Figure 1 shows the standardized VAP ratios with the 95% Confidence Intervals in the seven largest centers. Thus, three centers (*left down*) had a low VAP observed rate and fewer VAP than prediction. At the opposite, two centers (*right up*) had a very high VAP observed rate and more VAP than prediction.

Results from the hierarchical logistic mixed model confirmed that the percentage of days with antimicrobial therapy correlated negatively to the risk of VAP (odds ratio = 0.33,  $p = .09$ ). No significant associations with the VAP risk were found for the other ICU-based variables (MRSA colonization pressure, mean Simplified Acute Physiologic Score II, number of ICU admissions per year, and nurse/bed ratio).

Overall accuracy was similar for early-onset pneumonia (AUC = 0.844 [0.821–0.866]) and late-onset pneumonia (AUC = 0.892 [0.873–0.909]). The model was well calibrated for both subpopulations.

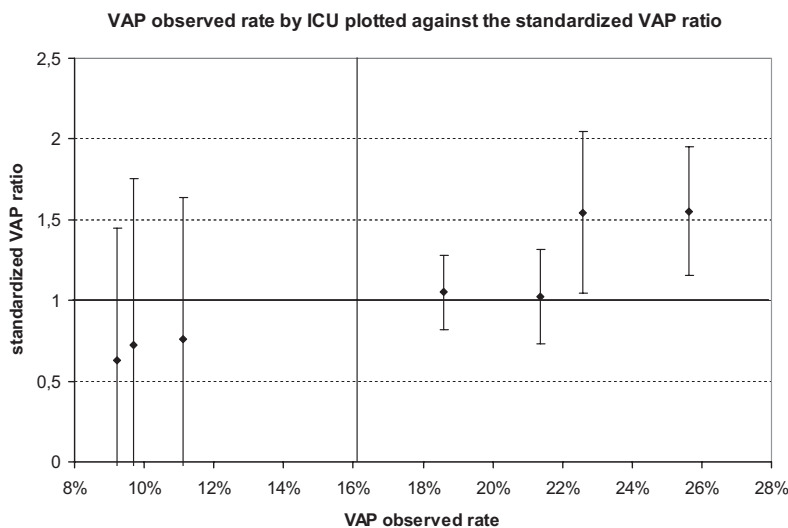
In two ICUs, the standardized VAP ratio was significantly >1. In both centers, the percentage of days on antimicrobial therapy before the first VAP episode was higher than in the other centers (Fig. 2), suggesting a possible target for a quality-improvement program.

Table 2. Logistic regression model

Main Effect	$\beta$ Estimate	SD	$P$	OR	95% CI (Wald)	
Intercept	-7.9883					
Male gender	0.6795	0.2056	0.001	1.97	1.319	2.952
SOFA score at admission						
0–2	0			1	—	—
3–4	0.9447	0.3153	.0027	2.57	1.386	4.772
5–8	1.9975	0.2822	<.0001	7.37	4.239	12.814
>8	1.7600	0.3042	<.0001	5.81	3.202	10.552
Parameters on days 1 and 2						
No parenteral nutrition	0.8267	0.2093	<.0001	2.29	1.516	3.445
No broad-spectrum antimicrobials <sup>a</sup>	0.7466	0.1889	<.0001	2.11	1.457	3.055
Duration of MV						
3–4 days	0	—	—	1	—	—
5–7 days	2.7391	0.7544	.0003	15.5	3.527	67.880
8–15 days	3.7713	0.7287	<.0001	43.4	10.415	181.180
>15 days	5.2096	0.7276	<.0001	183.0	43.967	761.832

SD, standard deviation; OR, odds ratio, CI, Confidence Interval; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score; MV, mechanical ventilation.

<sup>a</sup>Broad-spectrum antimicrobials included amoxicillin-clavulanate, cephalosporins, fluoroquinolones, carbapenems, ureidopenicillin, and carboxypenicillin. All variables significant at the .25 level in the training data set (Table 1) were introduced into the logistic regression model. Then, stepwise elimination at the .05 level was performed. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.881 and the Hosmer-Lemeshow  $\chi^2$  test was 10.9 ( $p = .21$ , 8 *df*) indicating good discrimination and calibration of the final model in the training data set.



Three centers on left down had a low VAP observed rate and fewer VAP than prediction (best centers). Two centers on right up had a very high VAP observed rate and more VAP than prediction

Figure 1. Standardized VAP ratio (observed VAP rate over theoretical VAP rate) and confidence intervals in the seven largest intensive care units (validation data set). VAP, ventilator-associated pneumonia; ICU, intensive care unit.

## DISCUSSION

This study, using data from a large high-quality database (19), provides a universal score predicting the risk of first-episode VAP. In addition, we were able to compute a standardized VAP ratio by dividing the observed VAP rate by the theoretical VAP rate. The model shows good accuracy on the validation data set.

Variables associated with the VAP risk in our study were MV duration, admission

SOFA score, and absence of parenteral nutrition and broad-spectrum antimicrobial therapy during the first 2 days on MV.

The VAP rate observed in this study (16.9 per 1000 MV-days), defined as the ratio of number of first VAP episode and the overall number of ventilator-days, is in the range of previous studies including patients receiving MV for >2 days (2, 20). It is also comparable with the one observed in the U.S., German (21), or

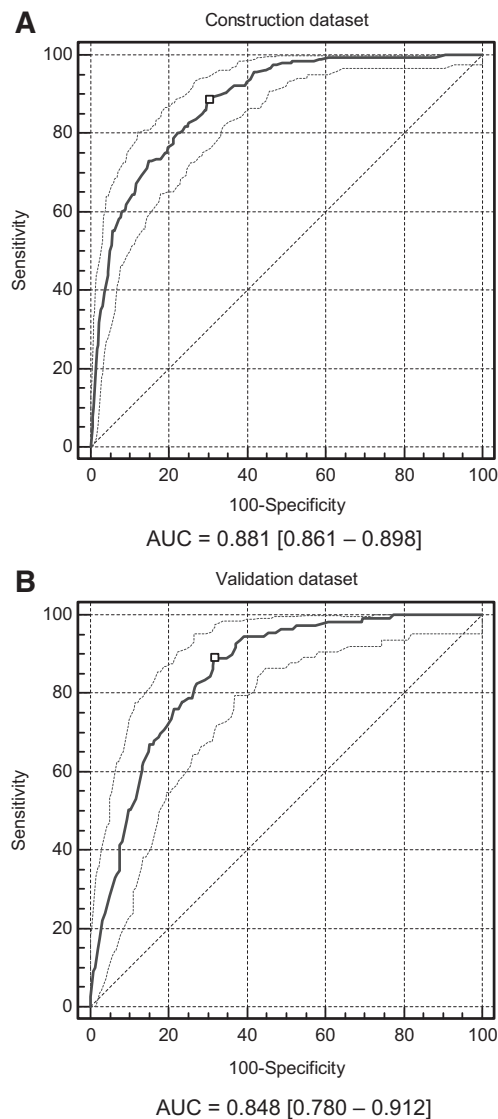


Figure 2. Actual receiver operating characteristic curve for the construction (A) and validation (B) sets. *AUC*, area under the curve.

French national networks (22). However, it was higher than the one reported in quality improvement experiences in the United States (23). The cause of this finding remains speculative because the case-mix of the population enrolled in these studies was not precisely reported.

Surveillance of major nosocomial infections has been shown to reduce nosocomial infection rates in various settings and is therefore used as a key tool for designing nosocomial infection control programs (24) and quality of care improvements. VAP is the second most common nosocomial infection in ICU patients, with an overall rate of 27% (1). VAP was associated with a three- to four-fold increase in ICU stay, longer durations of total hospital stay, and higher costs of in-patient care (2). Given that most patients admitted to the ICU receive

MV, the VAP rate may be a good marker for ICU performance. However, it has been suggested that, in contrast to many quality indicators, VAP rate may be difficult to measure accurately and reproducibly (3, 20, 25). Also, Klompas et al (26) recently demonstrated that the apparent rate of VAP might vary up to five-fold in an ICU, depending on the frequency of other common disorders and makes VAP a questionable basis for assessing hospital quality. Clinical diagnosis of VAP is still difficult (27) and is often undiagnosed (28). Furthermore, the National Nosocomial Infections Surveillance System study suggested that, although data on reported nosocomial infections were usually accurate, underreporting made sensitivity a less reliable measure than positive predictive value or specificity (29). Therefore, in accordance with the results

of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia (17) and with the National Nosocomial Infections Surveillance System algorithm for diagnosing pneumonia, we used quantitative cultures for VAP diagnosis. In contrast, many other studies relied on clinical diagnosis. Antibiotic therapy started before specimen collection may decrease the likelihood of recovering causative organisms, thereby leading to underestimation of the VAP rate (30, 31).

We focused on the first VAP episode in this study. Indeed, it has been previously demonstrated that the methods used to report VAP rates significantly influences risk estimates, considering only the first episode eliminated errors due to misclassification of second episodes (25).

Although VAP rates varied widely across centers (Fig. 2), in keeping with previous results (4, 5, 7), the 95% Confidence Interval of the standardized VAP ratio was outside the normal range in only two centers. No differences in patient case-mix or main patient characteristics were found between these two centers and the other centers. There were no differences in the case-mix and main patient characteristics between centers that explained variability. Only the male/female ratio and SOFA score on admission were slightly higher in centers with high VAP rate.

VAP rates are usually reported as number of VAP episodes/1000 MV-days. However, this reporting method assumes that the risk of VAP is the same from day to day throughout the period spent on MV. In our database, this assumption was not verified; the risk of VAP was higher between days 4 and 7 of MV than at other times, in keeping with previous data. For instance, in a study of 1014 patients from 16 ICUs, the overall VAP rate was 14.8 episodes/1000 MV-days, and the daily risk increased initially, to about 3.3% on day 5, then decreased to 2.3% on day 10, and 1.3% on day 15 (32). Thus, the risk associated with two ICU stays of 5 days each is not the same as the risk associated with a single 10-day stay. Therefore, reporting VAP rates as number of episodes/1000 MV-days may be inaccurate.

Many studies suggested that appropriate surveillance may reduce the risk of nosocomial infections (33, 34). For example, determining surgeon-specific rates of surgical-site infections and communicating them to the surgeons decreased the rate of surgical-site infections (35). Although many national surveillance sys-

tems adjust on device-days and type of ICU (medical, surgical, cardiac, or pediatric), they fail to consider patient-related factors that exert a strong influence. The standardized VAP ratio (observed over theoretical VAP rate) allows more reliable comparisons of VAP rates across centers, as it minimizes variability due to case-mix differences and emphasizes variability due to differences in care. Thus, the standardized VAP ratio may be a useful benchmark tool capable of estimating the proportion of VAP episodes amenable to prevention (36).

It is possible that, in a specific population, other important risk factors exist and explain very high or very low risk index. Outliers could either prove that their particular case-mix or practice totally explained the situation or decide to promote a quality improvement program.

Even though the model was accurate for medical and surgical patients, the number of trauma patients in the database is probably too small to eliminate a potential independent effect of the trauma nature of the patient on the VAP risk.

In the VAP score, we considered for clarity and ease the overall duration of MV, including duration of MV after VAP which may be a consequence and not a cause of VAP. However, the overall number of MV-day after VAP represents only a slight proportion of the MV-days and the use of the duration of MV before pneumonia did not influence the accuracy of the final model.

Patient management, including the strategy for diagnosing VAP, was similar across study centers; however, we cannot be sure that all the ICUs involved in the database complied strictly with our procedures and recommendation. The lack of data about compliance is a major limitation of this study. However, many efforts are performed to make the OUT-COMEREA database a high-quality one.

In conclusion, the standardized VAP ratio is an accurate and easy-to-determine index that may allow reliable comparisons of ICUs that use similar definitions. International validation of the VAP risk prediction score is needed.

## REFERENCES

1. Koenig SM, Truitt JD: Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 637–657
2. Safdar N, Dezfouli C, Collard HR, et al: Clinical and economic consequences of ven-

- tilator-associated pneumonia: A systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:2184–2193
3. Uckay I, Ahmed QA, Sax H, et al: Ventilator-associated pneumonia as a quality indicator for patient safety? *Clin Infect Dis* 2008; 15: 46:557–563
4. Coello R, Gastmeier P, de Boer AS: Surveillance of hospital-acquired infection in England, Germany, and The Netherlands: Will international comparison of rates be possible? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:393–397
5. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, et al: Are nosocomial infection rates in intensive care units useful benchmark parameters? *Infection* 2000; 28:346–350
6. L'Heriteau F, Alberti C, Cohen Y, et al: Nosocomial infection and multidrug-resistant bacteria surveillance in intensive care units: A survey in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:13–20
7. Sax H, Pittet D: Interhospital differences in nosocomial infection rates: Importance of case-mix adjustment. *Arch Intern Med* 2002; 162:2437–2442
8. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage: Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27:633–638
9. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al: Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA* 2002; 16:287: 345–355
10. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957–2963
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829
12. McCabe WR, Jackson GG: Gram-negative bacteremia, I: Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110:847–853
13. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, et al: The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA* 1996; 276:802–810
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707–710
15. Bornstein C, Azoulay E, De Lassence A, et al: Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1401–1408. Epub 2004 Apr 29
16. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867–903
17. Hubmayr RD, Burchardi H, Elliot M, et al:

- Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia—Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 2002; 28:1521–1536
18. Zhou H, Romano PS: Confidence interval estimates of an index of quality performance based on logistic regression models. *Stat Med* 1997; 16:1301–1303
19. Black N: High-quality clinical databases: Breaking down barriers. *Lancet* 1999; 10: 353:1205–1206
20. Klompas M, Platt R: Ventilator-associated pneumonia—The wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med* 2007; 147: 803–805
21. Zuschned I, Schwab F, Geffers C, et al: Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:314–318
22. Savey A, Tressieres B, Lepape A, et al: Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Available at <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr>. Accessed July 21, 2009
23. Craven DE: Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. *Chest* 2006; 130:251–260
24. Gaynes R, Richards C, Edwards J, et al: Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:295–298
25. Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, et al: Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. *Intensive Care Med* 2003; 3:3
26. Klompas M, Kulldorff M, Platt R: Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. *Clin Infect Dis*. 2008; 1:46:1443–1446
27. Bregeon F, Papazian L, Thomas P, et al: Diagnostic accuracy of protected catheter sampling in ventilator-associated bacterial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16:969–975
28. Fabregas N, Ewig S, Torres A, et al: Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867–883
29. Emori TG, Edwards JR, Culver DH, et al: Accuracy of reporting nosocomial infections in intensive-care-unit patients to the National Nosocomial Infections Surveillance System: A pilot study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:308–316
30. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al: Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: Impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26: 236–244
31. Timsit JF, Misset B, Renaud B, et al: Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995; 108:1036–1040
32. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al: Incidence of and risk factors for ventilator-associated



pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129:433–440

33. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al: Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837–843
34. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P: The preventable proportion of nosocomial infections: An overview of published reports. *J Hosp Infect* 2003; 54:258–266; quiz 321
35. Cruse PJ, Foord R: A five-year prospective study of 23, 649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973; 107:206–210
36. Timsit JF: Bronchoalveolar lavage for VAP diagnosis: Patients must be sampled before any change of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2007; 33:1690–1693. Epub 2007 Aug 3

## APPENDIX

### Members of the Outcomerea Study Group

#### Scientific Committee

Jean-François Timsit (Hôpital Albert Michallon and INSERM U823, Grenoble, France), Pierre Moine (Surgical ICU, Denver, CO), Arnaud de Lassence (ICU, Hôpital Louis Mourier, Combes, France), Elie Azoulay (Medical ICU, Hôpital Saint Louis, Paris, France), Yves Cohen (ICU, Hôpital Avicenne, Bobigny, France), Maité Garrouste-Orgeas (ICU Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Lilia Soufir (ICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Jean-Ralph Zahar (Department of Microbiology, Hôpital Necker, Paris, France), Christo-

phe Adrie (Department of Physiology, Hôpital Cochin, France), Adel Benali (Microbiology and Infectious Diseases, Hôpital Saint-Joseph, Paris France), Christophe Clec'h (ICU, Hôpital Avicenne, Bobigny, France), and Jean Carlet (ICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France).

#### Biostatistical and Informatics Expertise

Jean-Francois Timsit (Epidemiology of Cancer and Severe Illnesses, INSERM U823, Grenoble, France), Sylvie Chevret (Medical Computer Sciences and Biostatistics Department, Hôpital Saint-Louis, Paris, France), Corinne Alberti (Medical Computer Sciences and Biostatistics Department, Robert Debré, Paris, France), Adrien Francais (Epidemiology of Cancer and Severe Illnesses, INSERM U823, Grenoble, France), Muriel Tafflet (Outcomerea, France); Frederik Lecorre (Supelec, France), and Didier Nakache (Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France), Aurélien Vesin (Epidemiology of Cancer and Severe Illnesses, INSERM U823, Grenoble, France).

#### Investigators of the OUTCOMEREA Database

Christophe Adrie (Department of Physiology, Hôpital Cochin, France), Bernard Allaouchiche (Surgical ICU, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France) Caroline Bornstain (ICU, Hôpital de Montfermeil, France), Alexandre Boyer (ICU, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France), Antoine Caubel (ICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Christine Cheval (ICU, Hôpital général Hyeres, France), Marie-Alliette Costa de Beauregard (Nephrology, Hôpital Tenon, Paris, France), Jean-Pierre Colin (ICU, Hôpital de Dourdan, Dourdan, France),

Mickael Darmon (Hôpital St Louis, Paris, France), Anne-Sylvie Dumenil (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France), Adrien Descorps-Declere (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France), Jean-Philippe Fosse (ICU, Hôpital Avicenne, Bobigny, France), Samir Jamali (ICU, Hôpital de Dourdan, Dourdan, France), Françoise Jauréguy (Department of Microbiology, Hôpital Avicenne, Bobigny, France) Christian Laplace (ICU, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Bicêtre, France), Thierry Lazard (ICU, Hôpital de la Croix Saint-Simon, Paris, France), Eric Le Miere (ICU, Hôpital Louis Mourier, Combes, France), Laurent Montesino (ICU, Hôpital Bichat, Paris, France), Bruno Mourvillier (ICU, Hôpital Bichat, France), Benoît Misset (ICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Delphine Moreau (ICU, Hôpital Saint-Louis, Paris, France), Roman Mounier (ICU, Hôpital Louis Mourier, Combes, France), François Philippart (Groupe hospitalier Saint-Joseph, Paris, France), Etienne Pigné (ICU, Hôpital Louis Mourier, Combes, France), Carole Schwebel (University Hospital A Michallon, Grenoble, France), Alexis Tabah (University Hospital A Michallon, Grenoble, France), Jean-Francois Timsit (University Hospital A Michallon, Grenoble, France), Bertrand Souweine (Hôpital Gabriel Montpied, Clermont Ferrand, France) Gilles Troché (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France), Marie Thuong (Agence de Biomédecine, Saint Denis, France), Guillaume Thierry (ICU, Hôpital Saint-Louis, Paris, France), Dany Golgran-Toledano (CH Gonesse, France), Eric Vantalou (SICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), and François Vincent (ICU, Hôpital Avicenne, Bobigny, France).

Database monitors: Caroline Tournegros, Boris Berthe, Loic Ferrand.

## Chapitre 3

# Modèles multi-états : intérêt dans la problématique

La pneumonie nosocomiale est un événement qui survient au cours du temps. Son observation chez les patients en réanimation qui sont sous ventilation mécanique peut être compromise par la survenue d'un événement concurrent comme le décès ou la sortie du service. L'ensemble des informations recueillies chez les patients en réanimation peut être défini comme un ensemble d'états concurrents ou non auxquels les patients appartiennent à chaque instant passé dans le service. Ce type d'information s'inscrit dans le cadre des données dites longitudinales, les sujets sont suivis par intermittence et l'information recueillie se présente sous la forme de mesures ou d'états de santé en plusieurs temps discrets. Il est alors utile de modéliser le passage des individus entre les différents états définis au préalable. Dans ce contexte, les modèles multi-états qui fournissent une vision complète et détaillée de l'évolution des individus dans le temps sont des méthodes intéressantes, en particulier quand les temps de consultation d'un individu à l'autre ainsi que les temps entre deux consultations sont variables.

Les modèles multi-états ont connu un regain d'intérêt récent notamment avec de nombreuses applications en épidémiologie et en recherche clinique. Ils sont considérés comme une généralisation du cadre de base du traitement des données de survie dans le cas où plusieurs événements se produisent successivement au fil du temps. Ils utilisent des processus stochastiques pour décrire l'évolution du phénomène étudié. Par essence, le principe du modèle est la résultante d'un système de combinaison du comportement des transitions entre les états. Ce système est décrit par des mesures sommaires comme le taux instantané appelé risque instantané, le taux cumulé appelé le risque cumulé, etc. Le comportement hypothétique du système est partiellement ou totalement prescrit à l'extérieur et il peut être prédit à partir des mesures de synthèse. De nombreux travaux ont été publiés dans ce domaine. Il existe une littérature abondante sur les modèles multi-états. On trouve les principales contributions dans les livres Andersen et al. [7] et Hougaard [61]. Les études récentes sur ce sujet peuvent être trouvées dans les articles de Commenges [27], [60] et Andersen et Keiding [10]. Meira-Machado [91] a publié tout récemment un article qui fait le point sur l'état de l'art dans ce domaine. Malgré l'intérêt grandissant de par ses potentialités, il n'en demeure pas moins que le modèle de survie reste encore le plus utilisé par les non-spécialistes.

Dans l'utilisation des modèles multi-états l'hypothèse markovienne est généralement considérée. Cette hypothèse suppose que l'évolution future du processus ne dépend pas de son passé, mais uniquement de l'état présent, autrement dit, l'histoire du processus est résumée par l'état présent. Cette hypothèse permet une compréhension intuitive du graphique du modèle, une simplification des calculs dans l'estimation. Cependant, elle peut ne pas être considérée alors on parle de modèle

non markovien. Il y a très peu de références dans la littérature à ce sujet. Voir quelques ouvrages Pepe [105], Strauss et Shavelle [121], Datta et Satten [33].

Les modèles markoviens font appel aux processus markoviens. Ces types de processus décrivent la survenue des événements dans le temps en tenant compte de la variété des modes de progression et des régimes d'observation. Les processus markoviens sont caractérisés par l'hypothèse faite sur le temps d'observation et l'hypothèse faite sur la variabilité des intensités de transitions au cours du temps d'observation. Le choix de toutes ces hypothèses dépend de la modélisation envisagée.

Lorsque l'on modélise le temps du processus markovien qui s'écoule depuis son origine, on parle alors de l'approche markovienne. Un grand nombre de publications liées au sujet abonde dans la littérature. Pérez-Ocon [103] étudie la survie des patientes après la chirurgie du cancer du sein, Ocañ-Riola et al [98] analysent les données biomédicales. Cependant, si la modélisation envisagée traite le temps passé du processus dans le dernier état visité alors on parle de l'approche semi-markovienne. Des exemples récents utilisent cette approche : Huber-Carol et al [63] qui modélisent le suivi des patients après une transplantation cardiaque, Mathieu et al [89] qui modélisent l'évolution du VIH chez les patients infectés ou Dabrowska et al [32] qui étudient le suivi des patients qui ont subi un rejet de greffe de moelle osseuse.

Une fois l'une de ces deux approches choisie, la dernière hypothèse qui reste à examiner est la variabilité des intensités de transition. Si les intensités de transition sont constantes au cours du temps, on parle d'un modèle homogène sinon on parle du modèle non homogène. Cependant il existe des situations où toutes les transitions n'ont pas d'intensité constantes au cours du temps ou variables, dans ces conditions on s'abstient à l'appellation de l'approche markovienne ou semi-markovienne. Les applications du modèle markovien homogène ou non sont nombreuses, en épidémiologie par exemple. Kay [70], Hsieh [62] l'utilisent pour modéliser des stades du cancer, Marshall et Jones [88] l'utilisent pour modéliser les différents stades du diabète. Tout récemment Borodovsky et al [18] ont utilisé ces approches pour détecter de nouveaux gènes dans un génome bactérien. L'homogénéité des processus qualifiés en fiabilité des processus de non-vieillessement est régulièrement utilisée pour la simplicité des calculs et la facilité dans l'interprétation des résultats. Cependant, cela impose des contraintes fortes sur le comportement de l'évolution du phénomène étudié ce qui peut être très restrictif surtout dans des études cliniques. Par exemple, il est faux de penser que le risque de contracter la pneumonie sous ventilation mécanique en réanimation après les trois premiers jours est le même qu'après les 10 premiers jours. Il est important d'envisager d'autres hypothèses moins restrictives par l'intermédiaire des modèles non homogènes (Voir par exemple l'article de Datta et al [33]).

Le but de ce chapitre n'est pas de faire une revue complète de la littérature des modèles multi-états, mais de proposer quelques définitions de base et de présenter les principales méthodes d'estimation. Dans la suite de nos travaux, nous allons plus nous concentrer sur le modèle proposé pour la description des patients en réanimation. Le présent chapitre est structuré de la façon suivante : dans la première section nous aborderons les généralités sur les modèles multi-états, puis nous présenterons le modèle proposé pour la modélisation des pneumonies acquises sous ventilation mécanique en réanimation (*PAVM*), et nous terminerons par les méthodes d'inférence des modèles multi-états.

### 3.1 Généralités sur les modèles multi-états

Dans cette section, nous revenons brièvement sur la définition du modèle multi-états, de l'hypothèse markovienne, de la différence entre l'approche markovienne et semi-markovienne et le modèle d'inclusion des covariables dans un modèle multi-états.

#### Définition graphique

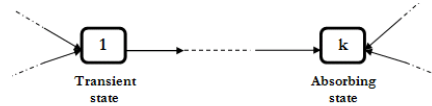


FIGURE 3.1 – *Modèle générique des modèles multi-états.*

Les modèles multi-états sont généralement représentés par un graphe orienté, où des boîtes représentent les états et les flèches représentent les transitions possibles entre les états. Il existe deux types d'états : les états absorbants et les états transitoires. Un état est dit absorbant s'il n'existe aucune transition possible partant de cet état. C'est-à-dire que la probabilité de sortir de l'état considéré est nulle. Un état est dit transitoire s'il existe au moins une transition partant de cet état. La figure 3.1 représente un modèle générique des modèles multi-états avec un état absorbant et un état transitoire. Les généralités sur la structure et les différents types de modèles multi-états sont décrits dans l'article de Hougaard [60].

#### Définition mathématiques

Les modèles multi-états sont définis mathématiquement par des processus stochastiques, voir Andersen [11]. Soit  $\{X(t), t \in \mathcal{T} = [0, \tau]\}$  un processus à temps continu et à espace d'états finis  $\mathcal{S} = \{1, \dots, K\}$  qui décrit un modèle multi-états  $MSM_k$  où  $k$  représente le nombre d'états. On note par  $\mathcal{E}$  l'ensemble des transitions possibles du modèle multi-états. Le processus génère une  $\sigma$ -algèbre qui intègre tout le passé du processus jusqu'à l'instant  $t$ , appelé filtration ou histoire du processus noté  $\mathcal{F}_t$ . Le processus  $\{X(t), t \in \mathcal{T}\}$  qui décrit le modèle  $MSM_k$  est complètement défini [91] par la *matrice des probabilités de transition* dont les éléments sont définis par :

$$0 \leq s \leq t, \quad \forall h, j \in \mathcal{S}, \quad P_{hj}(s, t; \mathcal{F}_{s-}) = \Pr(X(t) = j | X(s) = h; \mathcal{F}_{s-}), \quad (3.1)$$

ou par la *matrice des intensités de transition* dont les éléments sont définis par :

$$0 \leq s \leq t, \quad \forall h, j \in \mathcal{S}, \quad \alpha_{hj}(t; \mathcal{F}_{t-}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P_{hj}(t, t + \Delta t; \mathcal{F}_{t-})}{\Delta t}, \quad (3.2)$$

avec  $\mathcal{F}_{t-}$  l'histoire du processus jusqu'à l'instant juste avant  $t$ , et par la probabilité initiale :

$$\pi_h(0) = \Pr(X(0) = h), \quad \forall h \in \mathcal{S}. \quad (3.3)$$

#### 3.1.1 Approche markovienne et semi-markovienne

##### Hypothèse markovienne

Un modèle est dit markovien si toute l'histoire du processus qui le caractérise est résumée par son état présent.

$$P_{hj}(s, t; \mathcal{F}_{s-}) = \Pr(X(t) = j | X(s) = h) \quad (3.4)$$

Cette hypothèse exprime l'absence de mémoire du processus. Ils sont communément appelés dans la littérature des *processus sans mémoire*. Une fois cette hypothèse faite, nous pouvons écrire l'équation différentielle *forward* de Kolmogorov [5] qui met en relation les intensités et les probabilités de transition. Elle est définie par :

$$\frac{\partial \mathbf{P}(s, t)}{\partial t} = \mathbf{P}(s, t) \alpha(t), \quad (3.5)$$

où  $\mathbf{P}(s, t)$  est la matrice de probabilités de transition de terme  $P_{hj}(s, t)$  et  $\alpha(t)$  est la matrice des intensités de transition de terme générique  $\alpha_{hj}(t)$ . La résolution de ces équations permet d'obtenir les expressions des probabilités de transition en fonction des intensités de transition qui sont les fonctions d'intérêt. Pour chaque transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  nous pouvons aussi définir la probabilité d'être dans un état  $\{h\}$  au temps  $t$  par :

$$\pi_h(t) = \mathbf{Pr}(X(t) = h) \iff \pi_h(t) = \sum_{j \in \mathcal{S}} \pi_h(0) P_{hj}(0, t), \quad (3.6)$$

avec  $\pi_h(t)$  la probabilité initiale.

### Hypothèse d'homogénéité

Le processus est dit non homogène si les intensités de transition varient au cours du temps c'est-à-dire  $\alpha_{hj}(t; \mathcal{F}_{t-}) = \alpha_{hj}(t)$  et il est dit homogène si  $\alpha_{hj}(t; \mathcal{F}_{t-}) = \alpha_{hj}$  où  $\alpha_{hj}$  est une constante. L'homogénéité du processus fait référence à une modélisation des temps de transition par une distribution exponentielle. Ce type de processus est appelé processus du non-vieillessement. Il est généralement utilisé dans l'analyse de fiabilité.

**Remarque 3.1** *L'hypothèse markovienne définie ici, renvoie à un processus markovien d'ordre 1, c'est-à-dire sans mémoire, en effet, seul l'état présent, résume le passé. Mais cette mémoire peut être agrandie à l'ordre  $r$  [16] de telle sorte que le passé sera résumé par les  $r$  états précédents. Ces processus peuvent être intéressants dans les cas où l'évolution du processus est fortement liée au passé (étude d'une maladie par exemple). Cependant, ils sont très peu étudiés et peu utilisés, car ils nécessitent un effort mathématique très accru.*

### Approche markovienne

L'approche markovienne fait référence au processus markovien où le temps observé correspond au temps qui s'écoule depuis l'origine du processus c'est-à-dire depuis le début de l'observation du phénomène étudié. L'état du processus est bien explicité par la connaissance de l'instant observé. Sous cette approche, le risque instantané de transition devient :  $\alpha_{hj}(t; \mathcal{F}_{t-}) = \alpha_{hj}(t)$ ,  $t$  fait référence au temps passé depuis le début de l'étude. On définit alors :

- la fonction de risque cumulé ou risque intégré de la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  :

$$A_{hj}(t) = \int_0^t \alpha_{hj}(u) du,$$

- la fonction de survie à la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  :

$$S_{hj}(t) = \exp(-A_{hj}(t)) = \exp\left(-\int_0^t \alpha_{hj}(u) du\right),$$

- la fonction de survie dans l'état  $h \in \mathcal{S}$  :

$$S_h(t) = \prod_{\substack{j \in \mathcal{S} \\ (h \rightarrow j) \in \mathcal{E}}} S_{hj}(t).$$

### Approche semi-markovienne

L'approche semi-markovienne fait référence au processus markovien où le temps observé correspond au temps passé dans un état et non le temps passé depuis l'origine du processus. Ce type de processus est communément appelé dans la littérature processus de renouvellement. L'évolution du processus est bien définie par la connaissance de la date d'entrée  $T_h$  dans l'état  $h$  et de l'instant d'observation  $t$ . Le temps  $t$  correspond au temps qui s'écoule depuis l'origine du processus. Sous cette approche le risque instantané devient :  $\alpha_{hj}(t; \mathcal{F}_{t-}) = \alpha_{hj}(t; t - T_h) = \alpha_{hj}(t - T_h)$ . On définit de manière analogue au modèle markovien :

- la fonction du risque cumulé ou risque intégré pour  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  :

$$A_{hj}(t - T_h) = \int_0^{t-T_h} \alpha_{hj}(u - T_h) du,$$

- la fonction de survie à la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  :

$$S_{hj}(t - T_h) = \exp(-A_{hj}(t - T_h)) = \exp\left(-\int_0^{t-T_h} \alpha_{hj}(u - T_h) du\right),$$

- la fonction de survie dans l'état  $h \in \mathcal{S}$  :

$$S_h(t - T_h) = \prod_{\substack{j \in \mathcal{S} \\ (h \rightarrow j) \in \mathcal{E}}} S_{hj}(t - T_h).$$

**Remarque 3.2** La fonction  $S_{hj}(\cdot)$  s'interprète comme la probabilité de ne pas effectuer la transition  $(h \rightarrow j)$  et la fonction  $S_h(\cdot)$  comme la probabilité de survivre à tous les événements dans l'état  $\{h\}$ . Dans un simple modèle à risque compétitif [8], c'est-à-dire un modèle multi-états n'ayant qu'un seul état transitoire, l'approche markovienne est équivalente à l'approche semi-markovienne car le temps passé dans l'état transitoire est égal au temps qui s'écoule depuis le début de l'étude.

#### 3.1.2 Incorporation des covariables

Dans de nombreuses applications, la population observée présente souvent des différences d'ordre socioprofessionnel, phénotypique ou de mesures biologiques. L'utilisation des covariables permet de réduire ces différences qui peuvent être une potentielle source de biais sur les estimateurs des grandeurs mesurées. Le modèle de Cox [30] communément appelé modèle à risque proportionnel est très bien adapté à l'utilisation des covariables dans le domaine de l'analyse de survie. Il explore un lien log-linéaire entre le risque instantané et les covariables. En particulier l'inclusion des covariables continues nécessite la vérification de cette hypothèse de log-linéarité. Par exemple si on considère l'âge comme étant un facteur de risque de pneumonie, alors cette hypothèse stipule que pour un instant donné, le ratio du risque de contracter la pneumonie entre deux individus âgés de 45 et 50 ans est le même que pour des individus âgés de 80 et 85 ans. Dans un modèle multi-état, il sera particulièrement intéressant d'inclure les covariables et de mesurer l'impact de ces covariables sur les intensités de transition (voir Andersen [9]), Marshall [88]). De plus, le modèle fournit des résultats en terme de risques relatifs qui sont facilement interprétables. Soit une transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  et  $\mathbf{Z}_{hj}(t) = \left(\bar{Z}_{hj}^1, \dots, \bar{Z}_{hj}^{p_{hj}}, \tilde{Z}_{hj}^1(t), \dots, \tilde{Z}_{hj}^{q_{hj}}(t)\right)^T$  le vecteur de covariables où  $p_{hj}$  est le nombre de covariables fixes et  $q_{hj}$  le nombre de covariables dépendantes du temps. Le modèle de Cox suppose la relation suivante sur le risque instantané de la transition  $(h \rightarrow j)$  :

$$\alpha_{hj}(t; \mathbf{Z}_{hj}(t)) = \alpha_{hj_0}(t; \boldsymbol{\mu}_{hj}) \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}(t)), \quad (3.7)$$

où  $\alpha_{hj_0}(t; \boldsymbol{\mu}_{hj})$  est le risque éventuel de base,  $\boldsymbol{\beta}_{hj} = (\bar{\beta}_{hj}^1, \dots, \bar{\beta}_{hj}^{p_{hj}}, \tilde{\beta}_{hj}^1, \dots, \tilde{\beta}_{hj}^{q_{hj}})^T$  est le  $(p_{hj} + q_{hj})$ -vecteur des coefficients des régresseurs,  $\boldsymbol{\mu}_{hj}$  le vecteur des paramètres de la distribution du temps de transition. L'équation (3.7) montre que l'effet des covariables reste constant au cours du temps. Pour la suite, notons  $\mathcal{H}_{hj}(s, t) = \{\mathbf{Z}_{hj}(x); x \in [s, t]\}$  l'histoire des covariables dans l'intervalle  $[s, t]$  associé à la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  et  $\mathcal{H}_h(s, t) = \{\mathbf{Z}_h(x); x \in [s, t]\}$  l'histoire des covariables de toutes les transitions qui partent de  $h$ ,  $\mathbf{Z}_h(x)$  l'ensemble des covariables mesurées dans l'état  $h$  et  $\mathcal{H}_h^i(s, t) = \{\mathbf{Z}_h^i(x); x \in [s, t]\}$ , l'histoire des covariables de l'individu  $i$  relative à la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$ . On définit de façon analogue aux sections précédentes :

### Approche markovienne

- la fonction de risque cumulé ou risque intégré de la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  :

$$A_{hj}(t; \mathcal{H}_{hj}(0, t)) = \int_0^t \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}(u)) \alpha_{hj_0}(u; \boldsymbol{\mu}_{hj}) du,$$

- la fonction de survie à la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  :

$$S_{hj}(t; \mathcal{H}_{hj}(0, t)) = \exp\left(-\int_0^t \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}(u)) \alpha_{hj_0}(u; \boldsymbol{\mu}_{hj}) du\right),$$

- la fonction de survie dans l'état  $h \in \mathcal{S}$  :

$$S_h(t; \mathcal{H}_h(0, t)) = \prod_{\substack{j \in \mathcal{S} \\ (h \rightarrow j) \in \mathcal{E}}} S_{hj}(t; \mathcal{H}_{hj}(0, t)). \quad (3.8)$$

### Approche semi-markovienne

- la fonction de risque cumulé ou risque intégré de la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  :

$$A_{hj}(t - T_h; \mathcal{H}_{hj}(T_h, t)) = \int_{T_h}^t \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}(u)) \alpha_{hj_0}(u - T_h; \boldsymbol{\mu}_{hj}) du,$$

- la fonction de survie à la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  :

$$S_{hj}(t - T_h; \mathcal{H}_{hj}(T_h, t)) = \exp\left(-\int_{T_h}^t \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}(u)) \alpha_{hj_0}(u - T_h; \boldsymbol{\mu}_{hj}) du\right),$$

- la fonction de survie dans l'état  $h \in \mathcal{S}$  :

$$S_h(t - T_h; \mathcal{H}_h(T_h, t)) = \prod_{\substack{j \in \mathcal{S} \\ (h \rightarrow j) \in \mathcal{E}}} S_{hj}(t - T_h; \mathcal{H}_{hj}(T_h, t)). \quad (3.9)$$

**Remarque 3.3** Pour tenir compte de l'hétérogénéité de la population d'étude, nous incluons les covariables via le modèle de Cox qui est très largement utilisé dans la littérature. Il existe d'autres types de modèle pour inclure les covariables ; le modèle additif [73] ou le modèle multiplicatif où la fonction de lien n'est pas une exponentielle [91].

## 3.2 Modèle multi-états pour les patients en réanimation

Dans cette section nous abordons essentiellement deux points ; le modèle multi-états décrivant le mouvement des patients de réanimation sous ventilation mécanique et la description des probabilités de transition qui tient compte de covariables fixes et covariables dépendantes du temps.

### 3.2.1 Disability Model

Le principal événement que nous observons au fil du temps en réanimation chez les patients qui sont sous ventilation mécanique est la pneumonie nosocomiale (*PAVM*). Mais, il existe d'autres événements qui peuvent empêcher l'observation de la *PAVM*, comme le décès ou la sortie du service de réanimation. Ces autres événements qui obstruent l'information sur la *PAVM* sont appelés événements compétitifs ou concurrents. Les modèles multi-états sont une bonne alternative pour pallier au problème d'événements concurrents. Nous avons choisi un modèle multi-états noté ( $MSM_4$ ) communément appelé *disability model* [60] voir la figure 3.2. Le modèle  $MSM_4$  contient quatre états et cinq transitions possibles. Soit  $S = \{1, 2, 3, 4\}$  l'ensemble des états du modèle qui représentent respectivement l'admission en unité de soins intensifs, l'apparition de la pneumonie sous ventilation mécanique (*PAVM*), le décès et la sortie du service de réanimation. Le décès et la sortie sont des états absorbants tandis que l'admission aux soins intensifs et la *PAVM* sont des états transitoires. Tous les patients commencent leur séjour en réanimation dans l'état  $\{1\}$  à l'instant  $t = 0$  et sont exposés aux trois risques concurrents (la sortie, le décès et la *PAVM*) et tous les patients qui se trouvent dans l'état  $\{2\}$  sont exposés à deux risques concurrents (la sortie et le décès).

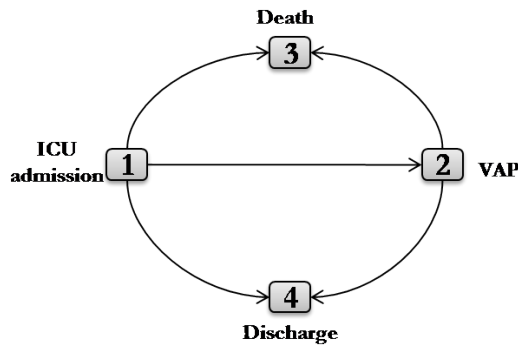


FIGURE 3.2 – Modèle des patients de la réanimation (*Disability model*) ( $MSM_4$ ).

### 3.2.2 Probabilité de transition du $MSM_4$

Dans cette section, nous étudions les probabilités de transition du modèle précédent suivant l'approche markovienne et semi-markovienne. Chaque probabilité de transition est exprimée en fonction de la fonction de survie, du risque instantané ou du risque intégré pour tout instant  $0 \leq s \leq t$ .

#### Approche markovienne

Dans cette première partie de la section, nous nous plaçons dans le cadre de l'approche markovienne. Le temps  $t$  fait référence au temps qui s'écoule depuis le début de l'étude.

Probabilité  $P_{11}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t))$

$$\begin{aligned}
 P_{11}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t)) &= \frac{S_1(t; \mathcal{H}_1(0, t))}{S_1(s; \mathcal{H}_1(0, s))} \\
 &= \exp\left(-\int_s^t (\alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) + \alpha_{13}(u; \mathbf{Z}_{13}(u)) + \alpha_{14}(u; \mathbf{Z}_{14}(u))) du\right).
 \end{aligned}$$



Probabilité  $P_{22}(s, t; \mathcal{H}_2(s, t))$

$$\begin{aligned} P_{22}(s, t; \mathcal{H}_2(s, t)) &= \frac{S_2(t; \mathcal{H}_2(0, t))}{S_2(s; \mathcal{H}_2(0, s))} \\ &= \exp\left(-\int_s^t (\alpha_{23}(u; \mathbf{Z}_{23}(u)) + \alpha_{24}(u; \mathbf{Z}_{24}(u))) du\right). \end{aligned}$$

Probabilité  $P_{12}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t))$

$$\begin{aligned} P_{12}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t)) &= \int_s^t P_{11}(s, u; \mathcal{H}_1(s, u)) \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) P_{22}(u, t; \mathcal{H}_1(u, t)) du \\ &= \int_s^t \exp\left(-\int_s^u \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j}(v; \mathbf{Z}_{1j}(v)) dv\right) \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) \\ &\quad \times \exp\left(-\int_u^t \sum_{j=3}^4 \alpha_{1j}(v; \mathbf{Z}_{2j}(v)) dv\right) du \\ &= \frac{S_2(t; \mathcal{H}_2(0, t))}{S_1(s; \mathcal{H}_1(0, s))} \int_s^t \frac{S_1(u; \mathcal{H}_1(0, u))}{S_2(u; \mathcal{H}_1(0, u))} \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) du. \end{aligned}$$

Probabilité  $P_{2j}(s, t; \mathcal{H}_2(s, t))$  for  $j \in \{3, 4\}$

$$\begin{aligned} P_{2j}(s, t; \mathcal{H}_2(s, t)) &= \int_s^t P_{22}(s, u; \mathcal{H}_2(s, u)) \alpha_{2j}(u; \mathbf{Z}_{2j}(u)) P_{jj}(u, t; \mathcal{H}_j(u, t)) du \\ &= \int_s^t \exp\left(-\int_s^u (\alpha_{23}(v; \mathbf{Z}_{23}(v)) + \alpha_{24}(v; \mathbf{Z}_{24}(v))) dv\right) \alpha_{2j}(u; \mathbf{Z}_{2j}(u)) du \\ &= \frac{1}{S_2(s; \mathcal{H}_2(0, s))} \int_s^t S_2(u; \mathcal{H}_2(0, u)) \alpha_{2j}(u; \mathbf{Z}_{24}(u)) du. \end{aligned}$$

Probabilité  $P_{1j}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t))$  for  $j \in \{3, 4\}$

$$\begin{aligned} P_{1j}(s, t; \mathcal{H}_1(s, u)) &= \int_s^t P_{11}(s, u; \mathcal{H}_1(s, u)) \alpha_{1j}(u; \mathbf{Z}_{1j}(u)) du \\ &\quad + \int_s^t P_{11}(s, u; \mathcal{H}_1(s, u)) \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) P_{2j}(u, t; \mathcal{H}_2(u, t)) du. \end{aligned}$$

### Approche semi-markovienne

Soit  $T_h$  le temps d'entrée dans l'état  $\{h\}$  depuis le début de l'étude,  $t$  désignant toujours le temps depuis l'origine.

Probabilité  $P_{11}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t))$

$$P_{11}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t)) = \frac{S_1(t; \mathcal{H}_1(0, t))}{S_1(s; \mathcal{H}_1(0, s))}.$$

Probabilité  $P_{22}(s, t; T_2, \mathcal{H}_2(s, t))$  pour tout  $T_2 \leq s \leq t$

$$\begin{aligned} P_{22}(s, t; T_2, \mathcal{H}_2(s, t)) &= \frac{S_2(t - T_2; \mathcal{H}_2(0, t))}{S_2(s - T_2; \mathcal{H}_2(0, s))} \\ &= \exp\left(-\int_s^t (\alpha_{23}(u - T_1; \mathbf{Z}_{23}(u)) + \alpha_{24}(u - T_1; \mathbf{Z}_{24}(u))) du\right). \end{aligned}$$

Probabilité  $P_{12}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t))$

$$\begin{aligned} P_{12}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t)) &= \int_s^t P_{11}(s, u; \mathcal{H}_1(s, u)) \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) P_{22}(u, t; \mathcal{H}_2(u, t)) du \\ &= \frac{1}{S_1(s; \mathcal{H}_1(0, s))} \int_s^t S_1(u; \mathcal{H}_1(0, u)) S_2(t - u; \mathcal{H}_2(0, u)) \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) du. \end{aligned}$$

Probabilité  $P_{2j}(s, t; \mathcal{H}_2(s, t))$  pour  $j \in \{3, 4\}$  pour tout  $T_2 \leq s \leq t$

$$\begin{aligned} P_{2j}(s, t; T_2, \mathcal{H}_2(s, t)) &= \int_s^t P_{22}(s, u, T_2, \mathcal{H}_2(s, u)) \alpha_{2j}(u - T_2; \mathbf{Z}_{2j}(u)) du \\ &= \frac{1}{S_2(s - T_2; \mathcal{H}_2(0, s))} \int_s^t S_2(u - T_2; \mathcal{H}_2(0, u)) \alpha_{2j}(u - T_2; \mathbf{Z}_{2j}(u)) du. \end{aligned}$$

Probabilité  $P_{1j}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t))$  pour  $j \in \{3, 4\}$

$$\begin{aligned} P_{1j}(s, t; \mathcal{H}_1(s, t)) &= \int_s^t P_{11}(s, u; \mathcal{H}_1(s, u)) \alpha_{1j}(u; \mathbf{Z}_{1j}(u)) du \\ &\quad + \int_s^t P_{12}(s, u; \mathcal{H}_2(s, u)) P_{2j}(u, t; \mathcal{H}_2(u, t)) \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) du \\ &= \int_s^t \frac{S_1(u; \mathcal{H}_1(s, t))}{S_1(s; \mathcal{H}_1(s, t))} \alpha_{1j}(u; \mathbf{Z}_{1j}(u)) du \\ &\quad + \int_s^t \frac{S_1(u; \mathcal{H}_1(0, u))}{S_1(s; \mathcal{H}_1(0, s))} \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_{12}(u)) \\ &\quad \times \int_u^t \frac{S_2(v - u; \mathcal{H}_2(0, u - v))}{S_2(u - u; \mathcal{H}_2(0, u - u))} \alpha_{2j}(v - u; \mathbf{Z}_{12}(v)) dv du. \end{aligned}$$

**Remarque 3.4** Le modèle markovien diffère du modèle semi-markovien par l'échelle du temps. L'un modélise les temps de séjour (semi-markovien) et l'autre, le temps passé dans l'étude. Il n'existe pas de test pouvant justifier le choix de l'une par rapport à l'autre de ces deux approches. Au final, le choix de l'utilisation de l'un de ces modèles va dépendre de la modélisation envisagée.

### 3.3 Inférence des modèles multi-états

Le problème traité dans cette section est le suivant : nous nous trouvons en présence d'un échantillon et l'on cherche à estimer explicitement la loi de probabilité des temps de passage entre transitions observées issues de la population d'étude. Dans ces conditions, on se trouve conduit à une estimation soit paramétrique, soit non paramétrique soit semi-paramétrique de la distribution de probabilité à partir de l'échantillon. C'est-à-dire tirer de cet échantillon une information concernant la valeur des paramètres inconnus.

L'estimation paramétrique suppose que la distribution du processus aléatoire d'un phénomène étudié est régi par une fonction déterministe dont le vecteur de paramètres est de dimension finie. L'avantage de cette méthode est la facilité attendue dans l'estimation des paramètres. L'inconvénient est l'inadéquation pouvant exister entre le modèle retenu et les phénomènes étudiés. L'estimation non paramétrique ne fait pas d'hypothèses sur la distribution du processus étudié, c'est son principal avantage. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite un grand échantillon pour estimer efficacement la densité du processus et son estimateur est défini sur un support fini ce qui peut poser des problèmes dans le cadre de la prévision. L'estimation semi-paramétrique est une alternative entre l'approche paramétrique et non paramétrique. On la retrouve généralement dans les modèles de survie pour évaluer l'effet des covariables sur l'événement observé. Elle considère que tous les individus ont un même risque de base et qu'ils ne diffèrent que par la valeur de leurs covariables. L'objectif de l'estimation semi-paramétrique est d'évaluer les paramètres de la fonction déterministe des effets sur la variable *outcome* et non la fonction de nuisance (*Risque de base*).

Dans le contexte des modèles multi-états, l'estimation paramétrique consiste à ajuster à chaque transition une distribution qui modélise au mieux les temps de passage. Dans le cas d'observations en temps continu du processus, le modèle est généralement estimé en étudiant séparément chaque transition dans la mesure où les paramètres de régression sont propres à chaque transition. Nous reviendrons par la suite sur ce résultat important pour l'optimisation. D'un point de vue pratique, chaque intensité de transition peut être estimée avec des procédures d'estimation d'un simple modèle de survie avec censure à droite et une troncature à gauche [82, 120] si la modélisation envisagée utilise l'approche markovienne et seulement une censure à droite si la modélisation envisagée est l'approche semi-markovienne. Plusieurs auteurs ont utilisé avec succès l'approche semi-markovienne. Foucher et al [44] modélisent l'infection du VIH en utilisant la distribution Weibull généralisé pour chaque transition. Jong-Hyeon et al [65] utilisent les méthodes paramétriques pour estimer l'incidence cumulée, Nixon et al [97] les utilisent également pour analyser des données des coûts dans les études médicales. Les principales distributions des modèles de survie qu'on trouve majoritairement dans la littérature sont détaillées dans le livre de Klein et al [73].

L'approche non paramétrique dans le domaine des modèles multi-états, a été beaucoup développée à partir de la théorie des processus de comptage et des intégrales stochastiques. Cette théorie mathématiques a permis aux auteurs d'établir avec beaucoup d'efficacité les propriétés de ces estimateurs. L'estimation des intensités de transition du modèle est réalisée soit en utilisant l'estimateur *Product-integration* appelé estimateur d'Aalen & Johansen [2, 42, 43], soit en estimant les intensités séparément en utilisant l'estimateur de survie de Kaplan & Meier [68] ou l'estimateur du risque cumulé de Nelson & Aalen [1]. Dans le cadre de l'utilisation des facteurs d'ajustement, Breslow [86] a proposé un estimateur qui possède de très bonnes propriétés asymptotiques pour évaluer le risque de base.

Généralement, il est souvent plus intéressant de lisser la fonction de risque instantané pour éviter l'effet bruité et donner une allure moyenne qui ne s'ajuste pas parfaitement aux données. Watson et Leadbetter [135, 136] sont les premiers à proposer l'estimateur du risque instantané lissé en utilisant l'estimateur empirique du risque cumulé de Nelson & Aalen. Par la suite, cette approche a été largement développée par des auteurs comme Ramlau-Hansen [107], Yandell [139], Tanner et Wong [122], Müller et Wong [95] en introduisant la fonction noyau. Les noyaux communément utilisés dans la littérature sont : le noyau d'Epanechnikov, le noyau uniforme et le noyau gaussien (voir [7, 73]). Un des problèmes importants dans l'utilisation de cette méthode est le choix de la fenêtre de lissage. Il existe quelques méthodes qui sont très utilisées comme le *cross-validation* et *plug-in* [95, 96, 102]. Toutes ces méthodes sont largement détaillées dans Andersen [4], Therneau et al [123].

Dans la suite de ce document, nous allons utiliser les notations suivantes :

- \*  $\boldsymbol{\mu}_{hj}$  : le vecteur des paramètres de distribution par rapport à la transition ( $h \rightarrow j$ ).
- \*  $\boldsymbol{\beta}_{hj}$  : le vecteur des paramètres des covariables relatifs à la transition ( $h \rightarrow j$ ).
- \*  $\boldsymbol{\theta}_{hj}$  : le vecteur de l'ensemble des paramètres de transition ( $h \rightarrow j$ ).
- \*  $n$  : le nombre de patients dans l'état  $\{1\}$  au début de l'étude.
- \*  $d_h$  : la durée du séjour dans l'état  $\{h\}$ .
- \*  $d_h^i$  : la durée du séjour de l'individu  $i$  dans l'état  $\{h\}$ .
- \*  $t_h$  : l'instant d'entrée dans l'état  $\{h\}$ .
- \*  $t_h^i$  : l'instant d'entrée de l'individu  $i$  dans l'état  $\{h\}$ .
- \*  $\tau_h$  : l'instant de sortie de l'état  $\{h\}$ .
- \*  $\tau_h^i$  : l'instant de sortie de l'individu  $i$  de l'état  $\{h\}$ .
- \*  $L_{MSM}^\bullet(\boldsymbol{\theta})$  : la vraisemblance globale du modèle multi-états.
- \*  $\mathcal{L}_{MSM}^\bullet(\boldsymbol{\theta})$  : le logarithme de la vraisemblance globale du modèle multi-états.
- \*  $L_{M_{hj}}(\boldsymbol{\theta}_{hj})$  : la vraisemblance du modèle de survie d'une transition ( $h \rightarrow j$ ).
- \*  $\mathcal{L}_{M_{hj}}^\bullet(\boldsymbol{\theta}_{hj})$  : le logarithme de la vraisemblance du modèle de survie d'une transition ( $h \rightarrow j$ ).
- \*  $\bullet$  = markovien ou semi-markovien.

$$\mathbf{NB} : \boldsymbol{\theta}_{hj} = \left( \boldsymbol{\beta}_{hj}^\top, \boldsymbol{\mu}_{hj}^\top \right)^\top.$$

Pour toute transition ( $h \rightarrow j$ )  $\in \mathcal{E}$  on définit un processus de comptage  $N_{hj}(t)$  qui donne le nombre d'individus ayant effectué la transition ( $h \rightarrow j$ )  $\in \mathcal{E}$  dans l'intervalle de temps  $[0, t]$ .  $N_{hj}(t) = \sum_i N_{hj}^i(t)$  où  $N_{hj}^i(t)$  est le processus qui vaut 1 si l'individu  $i$  a effectué la transition ( $h \rightarrow j$ ) dans l'intervalle de temps  $[0, t]$  et 0 sinon.  $Y_h^i(t)$  le processus qui compte le nombre d'individus à risque à l'instant  $t$  dans l'état  $\{h\}$ . Nous avons la relation suivante :  $Y_h(t) = \sum_i Y_h^i(t)$  où  $Y_h^i(t)$  est l'indicatrice qui vaut 1 si l'individu  $i$  est à risque dans l'état  $\{h\}$  et 0 sinon. L'intensité du processus est définie par  $\lambda_{hj}(t) = Y_{hj}(t)\alpha_{hj}(t)$  et  $\mathcal{I}_h$  l'ensemble des individus présents dans l'état  $\{h\}$ .

Dans son article "*Multi-state models : A review*" paru en 1999, Philip Hougaard [60] a donné l'écriture de la vraisemblance d'un modèle multi-état en considérant les données comme des processus observables sur une période. Par la suite, il énonce que si on peut énumérer chaque période comme une observation entre deux états, avec troncature à gauche, alors chaque transition peut être considérée séparément si elle a son propre ensemble de paramètres. Des nombreuses applications des modèles multi-états utilisent cette proposition pour faire de l'estimation. Ensuite, nous aborderons l'estimation paramétrique du modèle des patients de la réanimation et nous terminerons par l'estimation non paramétrique du modèle des patients de la réanimation.

### 3.3.1 Vraisemblance d'un modèle multi-états

Dans cette section on rappelle un résultat de Philip Hougaard [60] qui sera utilisé dans la suite de nos travaux.

**Proposition 3.3.1** *Soit un modèle multi-états  $MSM_k$  avec  $k$  le nombre d'états,  $\mathcal{S}$  l'ensemble des états du modèle et  $\mathcal{E}$  l'ensemble des transitions possibles. Notons  $L_{MSM}^\bullet$  la vraisemblance globale du modèle multi-états  $L_{M_{hj}}^\bullet$  la vraisemblance du modèle de survie relative à la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  avec  $\bullet = \text{markovien (M) ou semi-markovien (SM)}$ .*

#### Hypothèses

1. Le processus est observé à tout instant.
2. L'état du processus est connu exactement à l'instant d'observation.

Alors nous avons la relation suivante :

$$L_{MSM}^\bullet = \prod_{(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}} L_{M_{hj}}^\bullet, \quad (3.10)$$

c'est-à-dire la vraisemblance globale d'un modèle multi-états est égale au produit des vraisemblances des modèles de survie. Avec

$$L_{M_{hj}}^\bullet = \begin{cases} \prod_{i=1}^{n_{hj}} S_{hj}(d_h^i) \alpha_{hj}(d_h^i)^{\delta_{hj}^i} & \text{si SM} \\ \prod_{i=1}^{n_{hj}} \frac{S_{hj}(\tau_h^i)}{S_{hj}(t_h^i)} \alpha_{hj}(\tau_h^i)^{\delta_{hj}^i} & \text{si M} \end{cases}, \quad (3.11)$$

$\delta_{hj}^i$  est la fonction indicatrice qui vaut 1 si le processus a effectué une transition et 0 sinon.  $n_{hj}$  est l'effectif des individus ayant effectué exactement la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$ .

Une démonstration de cette proposition est faite en Annexe A.

**Remarque 3.5** *Nous appelons fonctions de la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$ ; la fonction de risque instantané  $\alpha_{hj}(\cdot)$ , la fonction de risque cumulé  $A_{hj}(\cdot)$ , la fonction de survie  $S_{hj}(\cdot)$ , la fonction de répartition  $F_{hj}(\cdot)$  et la fonction de densité  $f_{hj}(\cdot)$ . Toutes ces fonctions sont liées par les relations classiques de survie à savoir :*

Pour tout  $t \geq 0$ ,

1.  $S_{hj}(t) = 1 - F_{hj}(t)$  et  $F_{hj}(t) = \mathbf{Pr}(X(t) = j | X(0) = h)$ .
2.  $\alpha_{hj}(t) = \frac{f_{hj}(t)}{S_{hj}(t)} = -\frac{d}{dt} (\ln(S_{hj}(t)))$ .
3.  $A_{hj}(t) = \int_0^t \alpha_{hj}(u) du$  et  $S_{hj}(t) = \exp(-A_{hj}(t))$ .

**Remarque 3.6** *Ce résultat est très intéressant, car il permet d'estimer séparément les transitions et réduit le nombre des paramètres à estimer. Les paramètres qui optimisent la vraisemblance globale du modèle multi-états sont les mêmes qui optimisent les vraisemblances des modèles de survie de chaque transition. Ce résultat reste aussi valable lorsqu'on inclut les covariables à condition que chaque transition possède ses propres paramètres.*

### 3.3.2 Estimation paramétrique de $MSM_4$

Dans cette section nous revenons sur l'estimation paramétrique appliquée au modèle des patients de la réanimation sous ventilation mécanique. L'estimation se fait transition par transition d'après la proposition (3.3.1). À noter que la vraisemblance est identique sous l'approche markovienne et semi-markovienne pour les transitions  $(1 \rightarrow j)$  avec  $j \in \{2, 3, 4\}$  car tous les patients de la réanimation commencent à l'instant  $t_1 = 0$  dans l'état  $\{1\}$  et par conséquent le temps passé dans l'état  $\{1\}$  correspond exactement au temps passé dans l'étude. Cependant, la vraisemblance est bien différente pour les transitions  $(2 \rightarrow j)$  pour  $j \in \{3, 4\}$ .

#### Transition $(1 \rightarrow j)$ avec $j \in \{2, 3, 4\}$

Pour cette catégorie de transition, seule la censure à droite peut perturber l'observation de l'une d'entre elles. Dans ce contexte les individus censurés sont ceux qui n'ont pas effectué la transition observée ou qui restent dans l'état  $\{1\}$  jusqu'à la fin de l'étude. Soit un échantillon de variables aléatoires i.i.d. de densité de transition  $f_{1j}(\cdot)$ . La vraisemblance s'écrit alors :

$$\begin{aligned} L_{1j}^\bullet(\boldsymbol{\theta}_{1j}) &= \prod_{i \in \mathcal{I}_1} (\alpha_{1j_0}(\tau_1^i; \boldsymbol{\mu}_{1j}) \exp(\boldsymbol{\beta}_{1j}^\top \mathbf{Z}_{1j}^i(\tau_1^i)))^{\Delta N_{1j}(\tau_1^{i-})} S_{1j}(\tau_1^i; \mathbf{Z}_{1j}^i(\tau_1^i)) \\ &= \prod_{i \in \mathcal{I}_1} (\alpha_{1j_0}(\tau_1^i; \boldsymbol{\mu}_{1j}) \exp(\boldsymbol{\beta}_{1j}^\top \mathbf{Z}_{1j}^i(\tau_1^i)))^{\Delta N_{1j}(\tau_1^{i-})} \\ &\quad \times \exp\left(-\int_0^{\tau_1^i} \exp(\boldsymbol{\beta}_{1j}^\top \mathbf{Z}_{1j}^i(u)) \alpha_{1j_0}(u; \boldsymbol{\mu}_{1j}) du\right). \end{aligned} \quad (3.12)$$

où  $\Delta N_{1j}(\tau_1^{i-}) = N_{1j}(\tau_1^i) - N_{1j}(\tau_1^{i-})$ .

#### Transition $(2 \rightarrow j)$ avec $j \in \{3, 4\}$

Dans ces deux transitions, la troncature à gauche et la censure à droite peuvent être observées. Dans ce contexte, les individus tronqués à gauche sont définis comme étant les individus qu'on observe conditionnellement au fait qu'ils ont atteint l'état  $\{2\}$ , et les individus censurés sont ceux qui n'ont pas effectué la transition observée jusqu'à la fin de l'étude.

#### Approche markovienne

Sous l'approche markovienne, nous considérons donc la troncature à gauche et la censure à droite. Soit un échantillon de variables aléatoires i.i.d. de densité  $f_{2j}(\cdot)$ , la vraisemblance s'écrit alors :

$$\begin{aligned} L_{2j}^M(\boldsymbol{\theta}_{2j}) &= \prod_{i \in \mathcal{I}_2} (\alpha_{2j_0}(\tau_2^i; \boldsymbol{\mu}_{2j}) \exp(\boldsymbol{\beta}_{2j}^\top \mathbf{Z}_{2j}^i(\tau_2^i)))^{\Delta N_{2j}(\tau_2^{i-})}, \\ &\quad \times \exp\left(-\int_{t_2^i}^{\tau_2^i} \exp(\boldsymbol{\beta}_{2j}^\top \mathbf{Z}_{2j}^i(u)) \alpha_{2j_0}(u; \boldsymbol{\mu}_{2j}) du\right). \end{aligned} \quad (3.13)$$

### Approche Semi-markovienne

Sous hypothèse semi-markovienne seule la censure à droite est présente. Soit un échantillon de variables aléatoires i.i.d. de densité  $f_{2j}(\cdot)$  la vraisemblance s'écrit alors :

$$\begin{aligned} L_{2j}^{SM}(\boldsymbol{\theta}_{2j}) &= \prod_{i \in \mathcal{I}_2} (\alpha_{2j_0}(d_2^i; \boldsymbol{\mu}_{2j}) \exp(\boldsymbol{\beta}_{2j}^T \mathbf{Z}_{2j}^i(d_2^i)))^{\Delta N_{2j}(d_2^{i-})}, \\ &\times \exp\left(- \int_0^{d_2^i} \exp(\boldsymbol{\beta}_{2j}^T \mathbf{Z}_{2j}^i(u)) \alpha_{2j_0}(d_2^i; \boldsymbol{\mu}_{2j}) du\right). \end{aligned} \quad (3.14)$$

Du point de vue pratique, on note par  $t_h^i \leq s_0 \leq \dots, s_{k_i} \leq \tau_h^i$  les instants de changement des covariables pour le *ime* individu. L'intégrale utilisée dans les équation (3.13,3.14) est égale à :

$$\int_{t_h^i}^{\tau_h^i} \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}^i(u)) dA_{hj}(u) = \sum_{l=0}^{k_i-1} \exp(\boldsymbol{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}^i(s_l)) \Delta A_{hj}(s_l), \quad (3.15)$$

où  $\Delta A_{hj}(s_l) = A_{hj}(s_l) - A_{hj}(s_{l-1})$ .

### Inférence paramétrique et propriétés des estimateurs

Il existe plusieurs méthodes d'inférence paramétrique : les moindres carrés, les équations généralisées, le maximum de vraisemblance, etc. Dans le domaine de la survie généralement, on utilise la méthode du maximum de vraisemblance et les estimateurs obtenus par cette méthode possèdent de très bonnes propriétés asymptotiques. L'idée principale est simple, on écrit la probabilité conditionnelle à l'échantillon d'étude (fonction de vraisemblance) puis on cherche à optimiser cette fonction par la résolution des équations de score. Pour toute transition ( $h \rightarrow j$ ), nous considérons par  $\mathcal{L}_{M_{hj}}(\boldsymbol{\theta}_{hj}) = \log(L_{M_{hj}}(\boldsymbol{\theta}_{hj}))$  la vraisemblance transformée, les équations de score sont alors définies par :

$$\mathbf{U}_{hj}(\boldsymbol{\theta}_{hj}) = \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\theta}_{hj}} \mathcal{L}_{M_{hj}}(\boldsymbol{\theta}_{hj}) = 0. \quad (3.16)$$

Les effets des covariables sont testés à partir de la statistique de test de Wald. Pour finir, les estimateurs obtenus par Maximum de Vraisemblance possèdent une faible variance et sont asymptotiquement efficaces.

### 3.3.3 Estimation non paramétrique : la vraisemblance partielle

Dans cette dernière partie de la section nous revenons particulièrement sur l'estimation non paramétrique des fonctions de transition du modèle multi-états des patients de réanimation en tenant compte des covariables. L'estimation est également effectuée séparément en considérant chaque transition comme un simple modèle de survie ayant seulement une censure à droite ou une censure à droite et une troncature à gauche. La vraisemblance partielle est utilisée pour estimer les effets des covariables et le risque cumulé de base est estimé par l'estimateur de Breslow et les autres fonctions de base sont déduites des délations classiques de survie (voir la remarque 3.5). Pour l'estimation sans covariables nous utiliserons les méthodes de Kaplan & Meier que nous n'aborderons pas dans cette partie. Soit  $i \in \mathcal{I}_h$ , pour toute transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$ , nous avons les informations suivantes  $\left\{ N_{hj}^i(\cdot), Y_h^i(\cdot), \mathbf{Z}_{hj}^i(\cdot) \right\}$  qui concernent l'individu  $i$ .

### Approche markovienne

Sous l'hypothèse markovienne les processus  $N_{hj}^i(\cdot)$  et  $Y_{hj}^i(\cdot)$  sont définis de façon suivante :  
 Transition  $(1 \rightarrow j)$  avec  $j \in \{2, 3, 4\}$ ,  $N_{1j}^i(t) = \mathbf{1}_{\{\tau_1^i \leq t\}}$  et  $Y_1^i(t) = \mathbf{1}_{\{\tau_1^i \geq t\}}$ .  
 Transition  $(2 \rightarrow j)$  avec  $j \in \{3, 4\}$   $N_{2j}^i(t) = \mathbf{1}_{\{t_2^i \leq \tau_2^i \leq t\}}$  et  $Y_2^i(t) = \mathbf{1}_{\{t_2^i \leq t \leq \tau_2^i\}}$ .  
 La vraisemblance partielle [73, 86], pour toutes transitions  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$  est :

$$PL(\beta_{hj}) = \prod_{i \in \mathcal{I}_h} \prod_{\tau_h^i \geq 0} \left\{ \frac{\exp(\beta_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}^i(\tau_h^i))}{\sum_{l \in \mathcal{I}_h} Y_h^l(\tau_h^l) \exp(\beta_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}^l(\tau_h^l))} \right\}^{\Delta N_{hj}^i(\tau_h^l)}, \quad (3.17)$$

où  $\Delta N_{hj}^i(\tau_h^l) = N_{hj}^i(\tau_h^l) - N_{hj}^i(\tau_h^{l-})$ .

### Approche semi-markovienne

Sous hypothèse semi-markovienne, les équations de la vraisemblance sont identiques (3.17) mais la définition du processus de comptage est modifié. Pour tout  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$ ,  $N_{hj}^i(t) = \mathbf{1}_{\{d_h^i \leq t\}}$  et  $Y_h^i(t) = \mathbf{1}_{\{d_h^i \geq t\}}$ . La vraisemblance partielle de  $h \rightarrow j \in \mathcal{E}$  est

$$PL(\beta_{hj}) = \prod_{i \in \mathcal{I}_h} \prod_{d_h^i \geq 0} \left\{ \frac{\exp(\beta_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}^i(d_h^i))}{\sum_{l \in \mathcal{I}_h} Y_h^l(d_h^l) \exp(\beta_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}^l(d_h^l))} \right\}^{\Delta N_{hj}^i(d_h^l)}. \quad (3.18)$$

### Estimateur $\hat{A}_{hj}(\cdot; \mathbf{Z}_{hj}(\cdot))$

On note  $\hat{\beta}_{hj}$  le vecteur des paramètres des covariables relatives à la transition  $(h \rightarrow j) \in \mathcal{E}$ . Ce vecteur minimise la vraisemblance partielle  $PL(\beta_{hj})$ . Le risque intégré de base est défini en utilisant l'estimateur de Breslow :

$$\hat{A}_{hj_0}(t) = \sum_{i \in \mathcal{I}_h} \int_0^t \frac{dN_{hj}^i(u)}{\sum_{l \in \mathcal{I}_h} Y_h^l(u) \exp(\hat{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}^l(u))}. \quad (3.19)$$

**Remarque 3.7** La définition de l'estimateur de Breslow dépend de l'hypothèse markovienne ou semi-markovienne. En effet, si dans la modélisation envisagée, on choisit l'approche markovienne alors l'estimateur de Breslow est écrit en tenant compte de la troncature à gauche et de la censure à droite. À contrario si on choisit l'approche semi-markovienne l'estimateur de Breslow ne prendra en compte que la censure à droite.

L'estimateur de Breslow possède des bonnes propriétés, voir Breslow [86]. A savoir,  $\hat{\beta}_{hj}$  et  $\hat{A}_{hj_0}(\cdot)$  sont respectivement des estimateurs consistants, et asymptotiquement consistant.  $\sqrt{n}(\hat{\beta}_{hj} - \beta_{hj})$  converge vers une distribution normale, dont la matrice de variance covariance est  $(\frac{1}{n} \mathbf{F}(\hat{\beta}_{hj}))^{-1}$  où  $\mathbf{F}(\beta_{hj})$  est la matrice d'information de Fischer. De plus  $\sqrt{n}(\hat{A}_{hj_0}(\cdot) - A_{hj_0}(\cdot))$  converge vers un processus gaussien. Pour plus de détails, voir Andersen [5].

De façon pratique, soit  $0 \leq s_{hj}^0 \leq s_{hj}^1 \leq s_{hj}^2 \leq s_{hj}^3 \leq \dots \leq t$  le temps ordonné des transitions  $h \rightarrow j$ , les estimateurs intégrés de transition :

$$\hat{A}_{hj}(t; \mathbf{Z}_{hj}(t)) = \sum_{s_{hj}^i \leq t} \exp(\hat{\beta}_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}(s_{hj}^i)) \Delta \hat{A}_{hj_0}(s_{hj}^i), \quad (3.20)$$



où  $\Delta\widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^i) = \widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^i) - \widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^{i-})$ .

**Lissage des intensités de transition**  $\widetilde{\alpha}_{hj}(t; \mathbf{Z}_{hj}(t))$

Soit  $\widehat{A}_{hj_0}(\cdot)$  l'estimateur des intensités de base obtenu par l'estimateur de Breslow. On note  $K(\cdot)$  le noyau de lissage défini sur  $[-1, 1]$  et dont l'intégrale est 1. La fonction d'intensité de transition lissée est définie par :

$$\widetilde{\alpha}_{hj_0}(t) = \int_0^t \frac{1}{b} K\left(\frac{u-t}{b}\right) d\widehat{A}_{hj_0}(u). \quad (3.21)$$

où  $b$  est la fenêtre de lissage. En utilisant la même partition du temps à la section (3.3.2), l'estimateur s'écrit finalement par :

$$\widehat{\widetilde{\alpha}}_{hj_0}(t) = \sum_{s_{hj}^i \leq t} \frac{1}{b} K\left(\frac{s_{hj}^i - t}{b}\right) \Delta\widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^i), \quad (3.22)$$

et l'estimateur avec covariables s'écrit :

$$\widehat{\widetilde{\alpha}}_{hj}(t; \mathbf{Z}_{hj}(t)) = \sum_{s_{hj}^i \leq t} \frac{1}{b} \exp(\widehat{\beta}_{hj}^\top \mathbf{Z}_{hj}(s_{hj}^i)) K\left(\frac{s_{hj}^i - t}{b}\right) \Delta\widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^i). \quad (3.23)$$

Dans notre document, nous allons utiliser trois noyaux habituellement utilisés dans la littérature :

1. Le noyau d'Epanechnikov  

$$K(t) = \frac{3}{4}(1-t^2)\mathbf{1}_{\{|t| \leq 1\}},$$
2. Le noyau Gaussien  

$$K(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right)$$
3. Le noyau Biweight  

$$K(t) = \frac{15}{16}(1-t^2)^2\mathbf{1}_{\{|t| \leq 1\}}$$

Pour un noyau fixé, le choix de la fenêtre optimale est obtenu par la technique du Cross-validation que nous décrivons à la section 3.5.1.

## 3.4 Validation des modèles

La validation d'un modèle statistique est le processus consistant à évaluer les performances d'un modèle construit sur un échantillon de données. Elle permet de quantifier un ordre de grandeur de l'erreur commise en utilisant le modèle. Plusieurs méthodes permettent de valider un modèle : des méthodes basées sur la mesure de distance entre le modèle et la vraie information (construction des intervalles ou bandes de confiance, estimation du biais, estimation de l'erreur standard, etc.) ou des méthodes basées sur la discrimination (l'*AIC*, l'*AUC*, l'information mutuelle, etc.). Dans cette section, nous présentons brièvement deux méthodes de validation. L'estimation des bandes de confiance par la méthode de bootstrap et l'*AUC* dépendante du temps.

### 3.4.1 Construction des bandes de confiance par bootstrap

Le bootstrap a été initialement proposé par Efron [36] dans le cadre d'une population finie. Depuis l'article fondateur d'Efron, de nombreux ouvrages ont été consacrés au bootstrap ; Efron et Tibshirani [37], Shao et Tu [118] et Davison et Hinkley [34] sont parmi les principales références. Ces deux derniers ouvrages présentent une revue des principales méthodes de bootstrap

en population finie. La méthode de bootstrap nous permettra dans le cadre de cette thèse, d'estimer les bandes de confiance des fonctions de transitions. Nous allons considérer  $g(x)$  une fonction quelconque définie sur un espace  $D_g$  et nous allons construire la bande de confiance de la fonction  $g(x)$  par la méthode *Pointwise confidence Intervals* [73].

### Bande de confiance par bootstrap paramétrique

Soit  $\hat{g}(\cdot) = g(\cdot|\hat{\mu})$  l'estimateur de la fonction  $g(\cdot)$  construit sur l'échantillon  $T = (T_1, \dots, T_n)$  de la distribution inconnue  $F(\cdot; \mu)$  et  $\hat{\mu}$  l'estimateur paramétrique de  $\mu$ . Soit la distribution normale multi-dimensionnelle  $\mathcal{N}_p(\hat{\mu}, \hat{\Sigma})$  avec  $\hat{\Sigma}$  la matrice de variance covariance estimée et  $p$  la dimension du vecteur  $\mu$ . Soit  $(\mu_1, \dots, \mu_B)$  un échantillon généré selon la loi  $\mathcal{N}_p(\hat{\mu}, \hat{\Sigma})$ . Pour chaque  $b \in \{1, 2, \dots, B\}$  notons  $\hat{g}^{*b}(\cdot) = g(\cdot|\mu_b)$ . Pour tout  $t_o$  appartenant au domaine de définition de  $D_g$  nous avons un B-échantillon  $(\hat{g}^{*1}(t_o), \dots, \hat{g}^{*B}(t_o))$ . Nous pouvons alors calculer la moyenne empirique de l'estimateur par :

$$\bar{\hat{g}}^*(t_o) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B \hat{g}^{*b}(t_o), \quad (3.24)$$

l'écart type empirique de l'estimateur  $\hat{g}(t_o)$

$$\hat{\sigma}_{\hat{g}^*}(t_o)^2 = \frac{1}{B-1} \sum_{b=1}^B \left( \hat{g}^{*b}(t_o) - \bar{\hat{g}}^*(t_o) \right)^2, \quad (3.25)$$

et l'intervalle de confiance est :

$$\left[ \hat{g}(t_o) - q_{(1-\alpha/2)} \hat{\sigma}_{\hat{g}^*}(t_o), \hat{g}(t_o) + q_{(1-\alpha/2)} \hat{\sigma}_{\hat{g}^*}(t_o) \right], \quad (3.26)$$

où  $q_{(1-\alpha/2)}$  est le  $(1-\alpha/2)$ -percentile de la distribution normale centrée réduite. Cette méthode est appelée la méthode *Pointwise confidence intervals*. Pour  $t$  parcourant un intervalle  $[a, b]$ , l'ensemble des intervalles de confiance donne finalement une bande de confiance.

### Bande de confiance par bootstrap non paramétrique

Soit  $T = (T_1, \dots, T_n)$  un  $n$ -échantillon d'une distribution inconnue  $F$ . On note  $\hat{g}_T(\cdot)$  l'estimateur non paramétrique de la fonction  $g(\cdot)$  sur l'échantillon  $T$ . Pour tout  $t_o \in \text{supp}(g)$ <sup>1</sup> on souhaite estimer l'écart type noté  $\sigma_F(\hat{g}(t_o))$  et l'intervalle de confiance de l'estimateur  $\hat{g}_T(t_o)$ . On effectue un tirage avec remise sur l'échantillon  $T$ , soient  $T^{*1}, T^{*2}, \dots, T^{*B}$  les B-échantillons bootstrapés indépendants. Pour  $b \in \{1, 2, \dots, B\}$ , nous avons l'estimateur suivant  $\hat{g}^{*b}(\cdot)$ . Pour tout  $t_o$  fixé, nous avons un B-échantillon  $(\hat{g}^{*1}(t_o), \dots, \hat{g}^{*B}(t_o))$ . Par les mêmes arguments que précédemment, on peut dériver des bandes de confiance.

#### 3.4.2 Courbes ROC et AUC

Les caractéristiques *Receiver Operating Characteristic (ROC)* et *Area under curve (AUC)* sont des outils populaires qui permettent d'évaluer la performance d'un marqueur dans le dépistage et la prédiction des maladies. Un marqueur peut être une variable continue ou un score composite de plusieurs variables. Diverses approches ont été proposées pour estimer la courbe ROC [50, 142, 141]. Récemment, Heagerty, Lumley et Pepe [55] ont proposé une extension de la courbe ROC au modèle de survie. Ils ont proposé également une approche non paramétrique de l'estimation

---

1.  $\text{supp}(g) = \{t; g(t) \neq \infty\}$

de la courbe *ROC* en fonction du temps en utilisant l'estimateur de Kaplan-Meier de la survie. Heagerty et Zheng [56] ont proposé une approche semi-paramétrique de la courbe *ROC* en utilisant les modèles de risque proportionnel. Dans cette section, nous proposons de décrire cette méthode sans rentrer dans les détails de l'estimation.

### Notations et définitions

Nous allons introduire les notations suivantes

- $M$  : marqueur. Par convention, les grandes valeurs de  $M$  indiquent la maladie.
- $T$  : temps de survenue de l'événement.
- $C$  : temps de la censure.
- $X = \min(T, C)$ .
- $D = 1_{\{T < C\}}$  : la fonction indicatrice qui vaut 1 si l'événement est survenu et 0 sinon.
- $N^*(t) = 1_{\{X \leq t, D=1\}}$  : le processus de comptage

Pour la courbe *ROC* classique, le taux des vrais positifs est appelé *sensibilité* et le taux des vrais négatifs est appelé *spécificité*. Pour la courbe *ROC* dépendante du temps, les auteurs ont redéfini ces concepts en fonction du temps. Soient  $t$  et  $c$  respectivement le temps d'observation et le cut-off(seuil), on définit par :

la sensibilité incidente (*incidence sensitivity*),

$$SE^I(c, t) = \Pr(M > c | T = t) = \Pr(M > c | dN^*(t) = 1), \quad (3.27)$$

la spécificité dynamique (*Dynamic specificity*),

$$SP^D(c, t) = \Pr(M \leq c | T \geq t) = \Pr(M \leq c | dN^*(t) = 0). \quad (3.28)$$

Le terme sensibilité incident indique le taux des nouveaux vrais positifs dans un intervalle de temps relativement très court et spécificité dynamique décrit le taux des vrais négatif au cours du temps.

### Courbe *ROC* dépendante du temps

Pour tout  $t$ , nous avons  $c^p$  le seuil avec  $p = 1 - SP^D(c^p, t)$  qui représente le taux des faux positifs. Le taux des vrais positifs noté  $ROC_t^{I/D}(p)$  représentant la sensibilité obtenue avec le seuil  $c^p$ . En utilisant le taux des vrais positifs  $TP_t^I(c) = SE^I(c, t)$  et le taux des faux positifs  $FP_t^D(c) = 1 - SP^D(c, t)$ , la courbe *ROC* est obtenue par l'ensemble des points  $TP_t^I(c)$  et l'inverse de la fonction  $[FP_t^D]^{-1}(p) = c^p$  :

$$ROC_t^{I/D}(p) = TP_t^I \left\{ [FP_t^D]^{-1}(p) \right\}, \text{ pour } p \in \{0, 1\} \quad (3.29)$$

Pour tout  $t$  fixé on définit l'aire sous la courbe *ROC* par :

$$AUC(t) = \int_0^1 ROC_t^{I/D}(p) dp. \quad (3.30)$$

### *AUC* dépendante du temps et concordance

Dans le paragraphe précédent, nous avons vu comment les méthodes *ROC* sont utilisées pour mesurer la capacité d'un marqueur à discriminer à un instant donné. Cependant, dans de nombreuses applications il est souvent souhaitable d'avoir une précision globale plutôt qu'instantanée.

Dans ce paragraphe nous allons définir le C-index qui résume la capacité d'un marqueur à discriminer dans un intervalle temps en tenant compte de la "concordance" des individus. La capacité globale d'un marqueur à discriminer au cours du temps est résumée par la quantité suivante :

$$C = \Pr(M_i > M_j | T_i < T_j). \quad (3.31)$$

Cette quantité donne la probabilité que le sujet qui a l'événement très tôt ait une valeur du marqueur plus élevée que celui qui l'aura plus tard. Ce n'est pas forcément une forme usuelle, mais reflète le bon scénario de l'analyse des courbes *ROC* dépendantes du temps. Soient  $(M_i, T_i)$  et  $(M_j, T_j)$  deux observations, nous faisons l'hypothèse que les observations sont indépendantes et  $T_i$  est continue tel que  $\Pr(T_i = T_j) = 0$ , Nous utilisons  $P(x)$  pour désigner la probabilité ou la densité en fonction du contexte. Ces hypothèses impliquent que le résumé de concordance  $C$  soit une moyenne pondérée de la superficie des courbes *ROC*.

**Remarque 3.8**  $\Pr(T_i < T_j) = \frac{1}{2}$  (pour l'indépendance)

$$\begin{aligned} \Pr(M_i > M_j | T_i < T_j) &= \frac{\Pr(\{M_i > M_j\} \cap \{T_i < T_j\})}{\Pr(T_i < T_j)} \\ &= 2 \int_t \Pr(\{M_i > M_j\} | \{T_i = t\} \cap \{t < T_j\}) \Pr(\{T_i = t\} \cap \{t < T_j\}) dt \\ &= \int_t AUC(t) \omega(t) dt = \mathbf{E}_T [2AUC(T)S(T)], \end{aligned} \quad (3.32)$$

avec  $\omega(t) = 2S(t)f(t)$ . En pratique on limite l'espace de calcul, d'où

$$C^\tau = \int_0^\tau AUC(t) \omega^\tau(t) dt \quad (3.33)$$

où  $\omega^\tau(t) = 2 \frac{f(t)S(t)}{W^\tau}$ ,  $W^\tau = \int_0^\tau 2f(t)S(t)dt = 1 - S(\tau)^2$ .

Pour plus de détail sur la démonstration, voir l'article de Heagerty et al. [56]. La concordance restreinte sur un intervalle  $[s, \tau]$  reste une moyenne pondérée des *AUCs* sur cet intervalle où l'intégrale de la fonction de pondération sur cet intervalle vaut 1. L'interprétation de  $C^\tau$  est la probabilité d'avoir une paire aléatoire des sujets concordants sachant que le plus petit événement se produit dans cet intervalle de temps  $[0, \tau]$ .

**Remarque 3.9** *L'estimation de l'AUC dépendante du temps est basée sur les hypothèses du modèle de survie. Elle suppose donc que l'effet du marqueur est non dépendante du temps, c'est-à-dire qu'il respecte l'hypothèse de proportionnalité, suppose que la censure est non informative et que l'événement observé n'est pas un événement rare.*

## 3.5 Sélection du Modèle

### 3.5.1 Sélection des modèles pour différentes branches

Dans cette section il est question de d'écrire les méthodes de sélection des modèles paramétriques et non paramétriques que nous allons utiliser tout au long de ce travail de thèse.

### Sélection des modèles paramétriques

Dans des modèles de régression où la variable dépendante peut être expliquée par  $p$  variables, de nombreux modèles paramétriques ( $2^p$  choix de variables) sont alors disponibles. Choisir le modèle approprié parmi toutes les possibilités est crucial. Dans notre cas, pour chaque transition, on doit choisir des covariables fixes et dépendante du temps qui expliquent au mieux la transition observée. Nous devons également choisir la distribution qui est en adéquation avec les données. Plusieurs solutions sont envisageables comme la  $C_p$  de Mallows [87] utilisée principalement en régression linéaire, le  $BIC$  (*Bayesian Information Criterion*) [117] ou encore l' $AIC$  [3] proposé par Akaike. Nous utiliserons le critère d' $AIC$  qui est basé sur l'espérance de l'information de Kullback-Leibler [80]. Il est défini par l'équation suivante :

$$AIC = -2\log(L) + 2K, \quad (3.34)$$

où  $K$  est le nombre des paramètres du modèle. Le modèle ayant la valeur de l' $AIC$  la plus petite est généralement choisi. Commenges et al [28], proposent d'estimer la différence de risque de Kullback Leibler entre deux modèles ( $M_1$  et  $M_2$ ) par une différence de  $AIC$  normalisée :

$$D_{AIC} = \frac{1}{n}(AIC(M_1) - AIC(M_2)), \quad (3.35)$$

où  $n$  est le nombre d'observations. Dans un autre l'article, Commenges et al. [29], donnent un guide simple pour le praticien afin de qualifier cette différence. Des différences de  $AIC$  normalisés de l'ordre de  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  sont qualifiées de *larges*, *modérés*, *petites* et *négligeables*.

### Sélection des modèles non-paramétriques

Dans des problèmes non-paramétriques comme l'estimation de la densité de l'effet d'une variable de régression ou l'estimation de sa fonction de risque [100, 67], le nombre de paramètres est considéré comme infini. Dans le but d'obtenir des estimations lisses, les méthodes d'estimations non-paramétriques comme l'approche par vraisemblance pénalisée [119] ou la méthode de lissage à noyau [51] dépendent alors d'un paramètre de lissage. La sélection de modèles se résume alors au choix d'une valeur pour le paramètre de lissage.

Les critères paramétriques comme l' $AIC$  peuvent être adaptés pour déterminer le paramètre de lissage dans des problèmes simples de régression linéaire [64]. Par ailleurs, la validation croisée basée sur une erreur quadratique (notée  $CV$ ) est généralement utilisée pour résoudre ce choix [48], [31]. Dans le cadre de cette thèse ce dernier sera préféré par rapport aux autres. Le détail de cette méthode est donné à la suite. Il existe d'autres méthodes comme le  $GCV$  (Generalized Cross-Validation) qui est une version approchée du  $CV$ . Cependant plusieurs auteurs soulèvent quelques limites de ces critères [49] et ont proposé un critère de validation croisée basé sur la vraisemblance noté  $LCV$  (Likelihood Cross Validation), mais ce critère est coûteux en temps de calcul et est souvent remplacé par des versions simplifiées et approchées [100].

### Sélection de fenêtre de lissage par validation croisée

La méthode la plus utilisée dans la littérature est de minimiser la moyenne intégrée des carrés des erreurs ( $MISE$ ). On considère deux instants  $t_1$  à  $t_2$ , alors la fenêtre optimale notée  $h_{op}$  est la valeur qui minimise la grandeur suivante  $MISE(h)$ .

**Estimation de la  $MISE(h)$** 

$$\begin{aligned} MISE(h) &= E \int_{t_1}^{t_2} \left( \widehat{\alpha}_{hj_0}(u) - \alpha_{hj_0}(u) \right)^2 du \\ &= E \int_{t_1}^{t_2} \widehat{\alpha}_{hj_0}(u)^2 du - 2E \int_{t_1}^{t_2} \widehat{\alpha}_{hj_0}(u) \alpha_{hj_0}(u) du + E \int_{t_1}^{t_2} \alpha_{hj_0}(u)^2 du. \end{aligned}$$

Nous savons que  $\widehat{\alpha}_{hj_0}(t) = \sum_{s_{hj}^i \leq t} \frac{1}{h} K \left( \frac{s_{hj}^i - t}{h} \right) \Delta \widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^i)$  donc le terme  $\int_{t_1}^{t_2} \widehat{\alpha}_{hj_0}(u)^2 du$  peut être estimé par la méthode des trapèzes. Notons  $g(h)$  l'estimateur du terme  $\int_{t_1}^{t_2} \widehat{\alpha}_{hj_0}(u)^2 du$  alors  $g(h) = \sum_i \frac{u_{i+1} - u_i}{2} \left( \widehat{\alpha}_{hj_0}(u_{i+1})^2 + \widehat{\alpha}_{hj_0}(u_i)^2 \right)$  avec  $t_1 = u_1 \leq \dots < u_m = t_2$  les instants d'événements entre  $t_1$  et  $t_2$ . Le terme  $-2E \int_{t_1}^{t_2} \widehat{\alpha}_{hj_0}(u) \alpha_{hj_0}(u) du$  est calculé par validation croisée, méthode proposé par Ramlau-Hansen conduisant à

$$-2 \sum_{i \neq l} \frac{1}{h} K \left( \frac{s_{hj}^i - s_{hj}^l}{h} \right) \Delta \widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^i) \Delta \widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^l).$$

Finalement  $h_{op}$  minimise la fonction définie par

$$\widehat{MISE}(h) = g(h) - 2 \sum_{i \neq l} \frac{1}{h} K \left( \frac{s_{hj}^i - s_{hj}^l}{h} \right) \Delta \widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^i) \Delta \widehat{A}_{hj_0}(s_{hj}^l), \quad (3.36)$$

pour un noyau fixé (voir Keiding [72]).

**3.6 Conclusion**

Ce chapitre pose des outils nécessaires à la modélisation des pneumonies nosocomiale en réanimation. Les différents états par lesquels un patient peut transiter sont décrits par un modèle multi-états (quatre états) appelé *Disability model*.

Nous avons détaillé les probabilités de transition avec les covariables fixes et dépendantes du temps tout en introduisant des nouvelles notations pour exprimer l'histoire des covariables dans un intervalle temporelle. Nous avons décrit des nouvelles méthodologies d'évaluation (comme la courbe *ROC* dépendante du temps), et enfin discuté les différences entre modèles markovien et semi-markovien.



## Chapitre 4

# Application : estimation des intensités de transition

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté les modèles multi-états et les différentes méthodes d'inférence ainsi que quelques méthodes de validation. Dans ce chapitre, nous réalisons une application à l'estimation du modèle *Disability* des patients en réanimation qui sont sous ventilation mécanique. L'application a été réalisée sous le logiciel **R**. Le présent chapitre est structuré de la façon suivante : dans la première section, nous abordons la sélection des modèles (distributions, covariables), dans la deuxième section nous débattons de l'estimation des intensités de transition sans covariables et nous terminons par l'estimation des intensités de transition ajustées sur les facteurs de risques.

Il est important de noter que dans le modèle *Disability* la différence entre le markovien et le semi-markovien n'intervient que pour les transitions  $2 \rightarrow 3$  et  $2 \rightarrow 4$ .

Rappel ; {1} : Service de réanimation, {2} : PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation.

Dans la suite du document on utilisera les notations suivantes. Pour les distributions : *BS* (Birnbaum & Saunders) ; *EXP* (exponentielle) ; *GI* (gaussienne inverse) ; *LL* (log-logistique) ; *LN* (log-normale) ; *WBG* (Weibull généralisé). Pour les modèles : *M* (markovien) ; *SM* (semi-markovien) ; *NP* (non paramétrique discret) ; *NPSM* (non paramétrique lissé) ; *P* (paramétrique).

### 4.1 Sélection des modèles

#### 4.1.1 Base d'apprentissage / base de validation

La modélisation s'est faite sur une base d'apprentissage extraite de l'archivage des données *OUTCOMEREA* entre 1997 et 2007. Elle contient essentiellement des patients qui sont sous ventilation mécanique invasive de 12 services de réanimation médicaux français. Les critères d'admission des patients dans l'étude ont été énumérés dans la section 2.2. Tous les patients ont été observés de l'admission jusqu'à la fin de leur séjour en réanimation sous ventilation mécanique invasive. En conséquence, nous n'avons pas de données censurées<sup>1</sup>. Dans notre modélisation, nous faisons l'hypothèse que les patients sont observés de façon continue afin d'éviter le traitement de la censure par intervalle. Le temps de chaque patient est initialisé à  $t = 0$  dès l'entrée dans le

---

1. Le processus est dit censuré dans le modèle multi-états si à la fin du délai d'observation il se trouve dans un état transitoire (exemple : être en réanimation sans PAVM ou avec la PAVM)



service de réanimation. Pour chaque patient, les instants de changement d'état sont connus. Tous les individus de l'échantillon d'étude sont caractérisés par leur temps passé en réanimation, leurs instants de changement d'état et leur histoire résumée par les valeurs de leurs covariables. La base d'apprentissage contient 2871 individus correspondant à 26715 jours de réanimation.

La validation des modèles est faite sur une base externe extraite de l'archivage des données *OUTCOMEREA* entre 2007 et 2009. Elle contient exactement 1218 patients du service de réanimation remplissant les mêmes critères de sélection que les patients de la base d'apprentissage. Notez que le taux moyen par année des pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique a très peu changé de 1997 à 2007 (14%) et de 2007 à 2009 (15%). En d'autres termes, il semble que la période considérée n'affecte pas le taux d'incidence. Nous avons donc considéré que les données récentes contenues dans la base dite de *validation* pourront être utilisées pour tester nos modèles.

Les statistiques descriptives du temps de la survenue des événements sur la base d'apprentissage et de validation sont présentées dans la table 4.1 et la table 4.2.

Transition	Effectif		Temps de transition ( $T$ )					
	Nbr	Tb(%)	Min( $T$ )	Q1( $T$ )	Med( $T$ )	$\mathbf{E}[T]$	Q3( $T$ )	Max( $T$ )
1 $\rightarrow$ 2	433	15	3	4	7	9.29	11	56
1 $\rightarrow$ 3	470	16	3	4	6.5	9.9	12	73
1 $\rightarrow$ 4	1968	69	3	4	6	9.15	10	111
2 $\rightarrow$ 3 <sub>M</sub>	119	27	5	11	16	22.5	30	76
2 $\rightarrow$ 4 <sub>M</sub>	314	73	4	12	20	25.41	34	150
2 $\rightarrow$ 3 <sub>SM</sub>	119	27	1	5	8	14.20	18	71
2 $\rightarrow$ 4 <sub>SM</sub>	314	73	1	6	12	17.13	23	136

TABLE 4.1 – *Statistiques descriptives sur la base d'apprentissage. Nbr : nombre de patients ayant effectué la transition considéré. Tb : taux brut. T : la variable de temps de survenue, Min( $T$ ) : le temps minimum de réalisation d'une transition. Qi( $T$ ) : i<sup>ème</sup> quartile de la variable  $T$ , Med( $T$ ) : le temps médian de réalisation d'une transition, Max( $T$ ) : temps maximum de réalisation d'une transition. M : l'approche markovienne. SM pour l'approche semi-markovienne. {1} : Service de réanimation, {2} : PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation. M : Markov, SM : semi-Markov.*

Transition	Effectif		Temps de transition ( $T$ )					
	Nbr	CR(%)	min( $T$ )	Q1( $T$ )	med( $T$ )	$\mathbf{E}[T]$	Q3( $T$ )	max( $T$ )
1 $\rightarrow$ 2	192	15.7	3	4	7.5	10.3	12.3	54
1 $\rightarrow$ 3	245	20.1	3	3	6.0	8.7	11	54
1 $\rightarrow$ 4	781	64.2	3	4	6	9.2	10	107

TABLE 4.2 – *Statistiques descriptives sur la base de validation. Nbr : nombre de patients ayant effectué la transition considéré. Tb : taux brute. T : la variable de temps de survenue, Min( $T$ ) : le temps minimum de réalisation d'une transition. Qi( $T$ ) : i<sup>ème</sup> quartile de la variable  $T$ , Med( $T$ ) : le temps médian de réalisation d'une transition, Max( $T$ ) : temps maximum de réalisation d'une transition. {1} : Service de réanimation, {2} : PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation. M : Markov, SM : semi-Markov.*

Nous pouvons noter que le taux d'incidence des événements est quasi identique à la fois sur la base d'apprentissage et sur la base de validation. Nous remarquons aussi que 50% des premiers événements (*Décès, Sortie, PAVM*) arrivent en réanimation en moyenne dans les 7 premiers jours et 75% en moyenne dans les 9 premiers jours. Manifestement nous pouvons noter après comparaison de la durée de séjour des patients en réanimation, que la *PAVM* augmente la durée de ce séjour. Ce résultat est connu dans la littérature [111]. Chaque patient de la base est unique par ses caractéristiques phénotypiques ou biologiques, ce qui nous amène à décrire les caractéristiques que nous devons prendre en considération pour ajuster nos modèles. Ces caractéristiques sont appelées covariables.

### 4.1.2 Sélection des covariables

La première sélection des covariables a été faite par des médecins experts et par la connaissance de la littérature [129]. La variable  $LOD$  a été transformée en une variable qualitative notée  $LOD_t^3$  définie de la façon suivante :

$$LOD_t^3 = \mathbf{1}_{\{\Delta LOD_{t-3} > 2\}} \quad \text{où} \quad \Delta LOD_{t-3} = LOD_t - LOD_{t-3},$$

et  $LOD_{t-3}$  est la valeur du  $LOD$  trois jours avant  $t$ . La variable  $PAFI$  a été transformée en une variable qualitative notée  $PAFI_t^3$  définie de la façon suivante :

$$PAFI_t^3 = \mathbf{1}_{\{\Delta PAFI_{t-3} > 49\}} \quad \text{où} \quad \Delta PAFI_{t-3} = PAFI_{t-3} - PAFI_t.$$

et  $PAFI_{t-3}$  est la valeur du  $PAFI$  trois jours avant  $t$ . La variable antibiotique à large spectre  $ABLP$  a été transformée en la variable  $ABLSP_{t-1}$  (antibiotiques large spectre la veille) qui vaut 1 si le patient a pris l'antibiotique à large spectre la veille et 0 sinon.

La covariable Glycopeptides a été transformée en  $GLYP_{t-1}$  qui vaut 1 si le patient a pris l'antibiotique de groupe Glycopeptides la veille et 0 sinon.

Ensuite nous avons appliqué la transformation détaillée dans la section 2.2 aux deux variables (voir la table 4.3).

Covariables	Q1	Q2	Q3		Nouvelles variables			classe de référence
<i>Age</i>	52	66	76	⇒	<i>Agaq1</i>	<i>Agaq2</i>	<i>Agaq3</i>	<i>Age</i> < 52
<i>SAPS</i>	35	46	56	⇒	<i>SAPSq1</i>	<i>SAPSq2</i>	<i>SAPSq3</i>	<i>SAPS</i> < 35

TABLE 4.3 – Transformation des covariables.

Nous avons créé une nouvelle variable  $TEMP$  qui vaut 1 si la température maximum ou minimum est comprise dans l'intervalle ]36; 38[ et 0 sinon.

À la fin de cette étape de sélection, nous avons retenu 34 covariables pour la transition<sup>2</sup> (1 → 2), 35 pour la transition (1 → 3), 32 pour la transition (1 → 4), 36 pour la transition (1 → 2) et 37 pour la transition (1 → 3).

Dans la deuxième étape de la sélection, nous avons appliqué une sélection automatique *stepwise* combinée avec le modèle de Cox. Nous avons considéré un seuil d'entrée de 0.25 et un seuil de sortie de 0.05. À la fin de cette étape, nous avons gardé : pour la transition (1 → 2) 10 covariables, dont 4 dépendantes du temps et 6 fixes ; 9 covariables pour la transition (1 → 3) dont 3 dépendantes du temps ; pour la transition (1 → 4), nous avons gardé 14 covariables, dont 5 dépendantes du temps. Sous hypothèse markovienne, nous avons gardé 2 covariables pour la transition (2 → 3) et 9 pour la transition (2 → 4). Sous hypothèse semi-markovienne, nous avons conservé 2 covariables pour la transition (2 → 3) et 8 covariables pour la transition (2 → 4).

### 4.1.3 Choix des distributions

Dans l'estimation paramétrique, nous avons utilisé six distributions présentées en introduction de ce chapitre dont la description est faite en Annexe C. Toutes ces distributions exceptées la Weibull généralisée et l'exponentielle ont deux paramètres : un paramètre de forme et un paramètre d'échelle. La caractéristique commune de toutes ces distributions à l'exception de l'exponentielle qui a toujours un risque constant, est qu'il existe un ensemble de valeurs de paramètres pour lequel les fonctions de risque ont une forme en cloche. Le choix de ces distributions est fondé sur le fait que le taux d'incidence des événements en réanimation est croissant dans les premiers jours et décroissant par la suite.

2. {1} : Service de réanimation, {2} : PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation.

## 4.2 Estimation des intensités de transition sans covariables

Dans cette section, nous effectuons l'estimation du modèle *Disability* des patients en réanimation sans tenir compte des facteurs d'ajustement. Dans un premier temps, nous faisons l'estimation paramétrique et dans un second temps, l'estimation non paramétrique. Les méthodes que nous utilisons dans cette partie sont très connues dans la littérature. Pour plus de détails, le lecteur pourra se référer aux ouvrages de Klein [73], et Terneau [124].

L'estimation paramétrique a été faite par transition en utilisant la proposition 3.3.1. Pour chaque transition, nous avons utilisé la méthode du maximum de vraisemblance. L'optimisation est faite avec l'algorithme de Newton-Raphson avec une tolérance de convergence de  $10^{-6}$ . La sélection d'une distribution parmi les six distributions énumérées précédemment est faite sur le critère d'*AIC* (voir la section 3.5.1) et la convergence de l'algorithme d'optimisation.

Pour des distributions qui admettent des moments d'ordre 1 et 2, nous avons utilisé comme valeurs initiales de l'algorithme d'optimisation les estimateurs obtenus en résolvant les équations des moments où la variance et la moyenne sont estimées empiriquement sur la base de données.

Transition	<i>WBG</i>	<i>BS</i>	<i>GI</i>	<i>LN</i>	<i>LL</i>	<i>EX</i>
1 → 2	4116.06	<b>4193.96</b>	4185.46	4264.22	4329.35	4437.86
1 → 3	4373.27	<b>4511.25</b>	4511.29	4572.87	4633.48	4739.83
1 → 4	12416.70	13268.06	<b>13178.70</b>	13317.16	13413.03	14203.90
2 → 3 <sub>M</sub>	<b>1199.23</b>	1217.86	1355.47	1207.92	1210.28	1212.11
2 → 4 <sub>M</sub>	<b>2587.67</b>	2604.29	2588.81	2588.81	2597.20	2585.73
2 → 3 <sub>SM</sub>	1209.28	1219.46	1248.31	<b>1205.20</b>	1210.13	1212.11
2 → 4 <sub>SM</sub>	2746.71	2585.02	2608.52	<b>2568.85</b>	2569.08	2585.73

TABLE 4.4 – Valeurs d'*AIC* de chaque modèle non ajusté. En gras, les *AIC* des distributions sélectionnées. {1} : Service de réanimation, {2} : PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation. *M* : Markov, *SM* : semi-Markov.

Transition	<i>WBG</i>	<i>BS</i>	<i>GI</i>	<i>LN</i>	<i>LL</i>	<i>EX</i>
1 → 2	2	1	3	1	1	1
1 → 3	2	1	3	1	1	1
1 → 4	2	1	1	1	1	1
2 → 3 <sub>M</sub>	1	3	2	1	1	1
2 → 4 <sub>M</sub>	1	3	1	1	1	1
2 → 3 <sub>SM</sub>	1	1	3	1	1	1
2 → 4 <sub>SM</sub>	1	1	1	1	1	1

TABLE 4.5 – Résultat du comportement de l'algorithme d'optimisation. 1 : la valeur du gradient est proche de zéro, une solution possible (convergence). 2 : une itération est dans l'intervalle de tolérance, une itération est une solution possible. 3 : un minimum locale. 4 : pas de convergence. *M* : Markov, *SM* : semi-Markov.

La table 4.4 donne les valeurs de l'*AIC* et la table 4.5 donne le comportement de la convergence de l'algorithme d'optimisation.

Nous avons calculé les estimateurs des écarts types des estimateurs de chaque paramètre en utilisant la matrice Hessienne. Les résultats de l'estimation sont présentés dans la table 4.6.

### 4.2.1 Estimation non paramétrique des intensités de transition sans covariables

Pour chaque transition, nous avons estimé les fonctions suivantes : la fonction de survie, la fonction du risque instantané et la fonction du risque intégré. Nous avons utilisé l'estimateur de Kaplan & Meier pour

Distribution Nom	Distribution Paramètres	$\hat{\mu}$	$se(\hat{\mu})$
<i>BS</i>	$\mu_{12}$	40.247	3.546
	$\rho_{12}$	1.540	0.089
<i>BS</i>	$\mu_{13}$	36.027	2.771
	$\rho_{13}$	1.494	0.077
<i>GI</i>	$\mu_{14}$	12.891	0.288
	$\rho_{14}$	1.171	0.048
<i>WBG (M)</i>	$\mu_{23}$	6.638	0.630
	$\rho_{23}$	8.144	3.807
	$\gamma_{23}$	29.829	15.227
<i>WBG (M)</i>	$\mu_{24}$	12.236	4.125
	$\rho_{24}$	1.484	0.390
	$\gamma_{24}$	1.909	0.799
<i>LN (SM)</i>	$\mu_{23}$	3.785	0.133
	$\rho_{23}$	1.571	0.107
<i>LN (SM)</i>	$\mu_{24}$	2.674	0.055
	$\rho_{24}$	1.040	0.041

TABLE 4.6 – Estimation de l'erreur standard de chaque paramètre de la distribution sélectionnée pour une transition ( $i \rightarrow j$ ).  $\{1\}$  : Service de réanimation,  $\{2\}$  : PAVM,  $\{3\}$  : Décès,  $\{4\}$  : Sortie du service de réanimation.

l'estimation de la fonction de survie. Le risque intégré a été estimé en utilisant l'estimateur de Nelson & Aalen. En utilisant les relations classiques de survie (voir la remarque 3.5), nous avons déduit l'estimateur de la fonction de risque instantané. L'estimateur de risque instantané sera décliné sous deux formes : sous forme lissée que nous appellerons le risque lissé (voir l'équation 3.22) et sous forme empirique que nous appellerons le risque discret, et défini par :

$$\hat{\alpha}_{hj}(t) = \sum_k \mathbf{1}_{[t_{k-1}, t_k[}(t) \Delta \hat{A}_{hj}(t_k), \quad (4.1)$$

où  $\Delta \hat{A}_{hj}(t_k) = \hat{A}_{hj}(t_k) - \hat{A}_{hj}(t_{k-1})$  et  $0 < t_1 < \dots < t_s < \tau$  constitue la partition de l'intervalle d'observation  $[0, \tau[$  et les  $t_k$  sont les instants de transition.

Le risque discret suppose que le risque est constant entre deux observations. Le deuxième type d'estimateur de la fonction de risque est la fonction de risque lissé en utilisant la méthode des noyaux. Le calcul de la fenêtre optimale est obtenu par validation croisée (voir les détails en section 3.4.2). Pour chaque transition, nous avons testé tous les noyaux et pour chaque noyau, calculé la fenêtre optimale. Le couple noyau, fenêtre optimale est sélectionné si la fenêtre a un maximum global et non local. Les résultats sont donnés dans la table 4.7.

<i>Transition</i>	$1 \rightarrow 2$	$1 \rightarrow 3$	$1 \rightarrow 4$	$2 \rightarrow 3_M$	$2 \rightarrow 4_M$	$2 \rightarrow 3_{SM}$	$2 \rightarrow 4_{SM}$
<i>Kernel</i>	<i>Biweight</i>	<i>Gaussian</i>	<i>Biweight</i>	<i>Gaussian</i>	<i>Biweight</i>	<i>Biweight</i>	<i>Biweight</i>
$h_{op}$	6.78	3.85	9.34	5.93	10.75	3.44	3.44

TABLE 4.7 – Fenêtre optimale et noyau utilisés pour chaque transition.

### Estimation de la bande de confiance

Nous avons utilisé la méthode du bootstrap paramétrique et non paramétrique décrite dans la section 3.4.1 pour construire des bandes de confiance. Les bandes de confiance du risque paramétrique ont été construites à 95% à partir d'un échantillon généré de taille 500. Et les bandes de confiance pour l'estimation non paramétrique du risque ont été construites à 95% avec un ré-échantillonnage de taille 500. Dans la suite nous présentons les résultats des risques estimés ainsi que leurs bandes de confiances. Pour toute transition ( $i \rightarrow j$ ) nous avons effectué quatre représentations graphiques :

- (*aij*) l'ensemble des risques non paramétriques et paramétriques qui ont été testés.
- (*bij*) les fonctions de risque paramétrique, non paramétrique discret et lissé sélectionnées.
- (*cij*) le risque paramétrique avec ses bandes de confiance.
- (*dij*) le risque non paramétrique lissé avec ses bandes de confiance.
- (*eij*) le risque non paramétrique discret avec ses bandes de confiance.

Sur chaque graphique, le temps d'observation est représenté sur l'axe des abscisses et l'axe des ordonnées représente le risque instantané. Les résultats graphiques sont présentés plus loin.

Le graphe (*b12*) de la figure 4.1 montre que le risque de contracter une *PAVM* dans les 8 premiers jours de réanimation est croissant et atteint son maximum autour du 8<sup>ème</sup> jour puis décroît. Son taux d'incidence<sup>3</sup> maximal estimé par les distributions paramétriques et non paramétriques donne 2.5% des *PAVMs* par jour. La bande de confiance (voir graphe (*c12*) de la figure 4.1) paraît très étroite dans les 18 premiers jours, ensuite elle s'élargit. Ce phénomène est dû au fait qu'un grand nombre d'événements se produit dans cette période. Ensuite, les événements deviennent rares. Cette description du risque de la *PAVM* va dans le même sens que les résultats publiés par Langer et al. [81].

Les estimateurs (paramétriques et non paramétriques) de la fonction du risque de décès sans la *PAVM* montrent aussi que le taux d'incidence est croissant en moyenne dans les 10 premiers jours et décroissant par la suite (voir le graphe (*b13*) de la figure 4.2). Le taux d'incidence maximal estimé par le risque paramétrique est de 2.7% de décès par jour et 2.1% par le risque non paramétrique lissé. Mais la bande de confiance de l'estimateur paramétrique (voir le graphe (*d13*) de la figure 4.2) est plus fine que celle de l'estimateur non paramétrique (voir le graphe (*c13*) de la figure 4.2). La sortie de réanimation est l'événement qui a le taux d'incidence le plus élevé pouvant atteindre les 10% de sorties par jour (voir le graphe (*c14*) de la figure 4.3). Ces bandes de confiance sont plus fines comme le montre le graphe (*c14*) et (*d14*) de la figure 4.3. Ce résultat est en partie expliqué par le taux élevé de patients sortant du service de réanimation (69%).

Sous hypothèse markovienne, nous remarquons que le taux d'incidence maximal du décès avec la *PAVM* est estimé non paramétriquement à 2% par jour, et par l'estimateur paramétrique à 3% par jour (voir le graphe (*b23m*) de la figure 4.4). Sous hypothèse semi-markovienne, les taux d'incidence du décès estimé par le risque paramétrique et non paramétrique sont quasi-identiques et atteignent un maximum de 2.2% par jour (voir le graphe (*b23sm*) de la figure 4.4).

En comparant visuellement les graphes (*b13*) et (*b23m*) ainsi que (*b13*) et (*b23sm*), on remarque que le taux d'incidence maximal estimé par le risque paramétrique ou non paramétrique du décès sans pneumonie est plus élevé que le taux d'incidence du décès avec pneumonie<sup>4</sup>. Nous définirons un indicateur basé sur la comparaison des aires en dessous des courbes de risques, limité dans un intervalle de temps. Cet indicateur nous permettra de mieux comparer les taux d'incidence. L'objectif est donc de comparer le taux d'incidence moyen du décès avec et sans pneumonie sur un intervalle de temps.

Soit  $[s, t]$  un intervalle de temps, on définit le rapport des taux d'incidence moyens *RTIM* sur l'intervalle  $[s, t]$  par :

$$RTIM_{123}(s, t) = \frac{\int_s^t \alpha_{13}(u) du}{\int_s^t \alpha_{23}(u) du}, \quad (4.2)$$

avec  $\int_s^t \alpha_{23}(u) du \neq 0$ . En remplaçant dans l'équation (4.2) les différents estimateurs de risque, on obtient l'estimateur paramétrique noté  $\widehat{RTIM}_{123}^p(\cdot, \cdot)$ , l'estimateur non paramétrique lissé noté  $\widehat{RTIM}_{123}^{ns}(\cdot, \cdot)$  et l'estimateur non paramétrique discret noté  $\widehat{RTIM}_{123}^d(\cdot, \cdot)$ . Nous avons donc appliqué notre indicateur sur la comparaison du taux d'incidence de décès avec et sans la pneumonie suivant que nous sommes sous

3. Le taux d'incidence correspond au risque instantané.

4. Le terme pneumonie implique une pneumonie acquise sous ventilation mécanique.

l'approche markovienne ou semi-markovienne.

Sous l'approche markovienne nous avons :

$$\widehat{RTIM}_{123}^p(0, 18) = 1.699 \quad \text{et} \quad \widehat{RTIM}_{123}^{ns}(0, 18) = 1.22.$$

Sous l'approche semi-markovienne nous avons :

$$\widehat{RTIM}_{123}^p(0, 18) = 1.177 \quad \text{et} \quad \widehat{RTIM}_{123}^{ns}(0, 18) = 1.141.$$

On note finalement que de façon globale le taux d'incidence des décès sans pneumonie est plus élevé que le taux d'incidence du décès avec la pneumonie acquise sous ventilation mécanique sur une durée de 18 jours.

En calculant l'*AIC* du modèle global sous hypothèse markovienne nous avons 25670.81 et sous hypothèse semi-markovienne nous avons 25657.96. Nous avons également calculé la différence de *AIC* (voir l'équation (3.35)) normalisé correspondant ainsi à la différence de risque de Kullback Leibler. Nous obtenons  $4,2 \times 10^{-3}$  cette différence est qualifiée de petite par Commenges et al. [29]. Le modèle semi-markovien semble donc être plus en adéquation avec les données que le modèle markovien.

### Représentation graphique des risques estimés sans covariables.

$(a_{hj})$  représente le risque paramétrique de transition  $h \rightarrow j$  et  $(b_{hj})$  représente les risques sélectionnées de transition  $h \rightarrow j$ .  $(c_{hj})$  représente le risque paramétrique de transition  $h \rightarrow j$  et ses bandes de confiances,  $(d_{hj})$  représente le risque non paramétrique lissé de transition  $h \rightarrow j$  et ses bandes de confiances  $(e_{hj})$  représente le risque non paramétrique discret de transition  $h \rightarrow j$  et ses bandes de confiances. {1} : Service de réanimation, {2} :PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation.

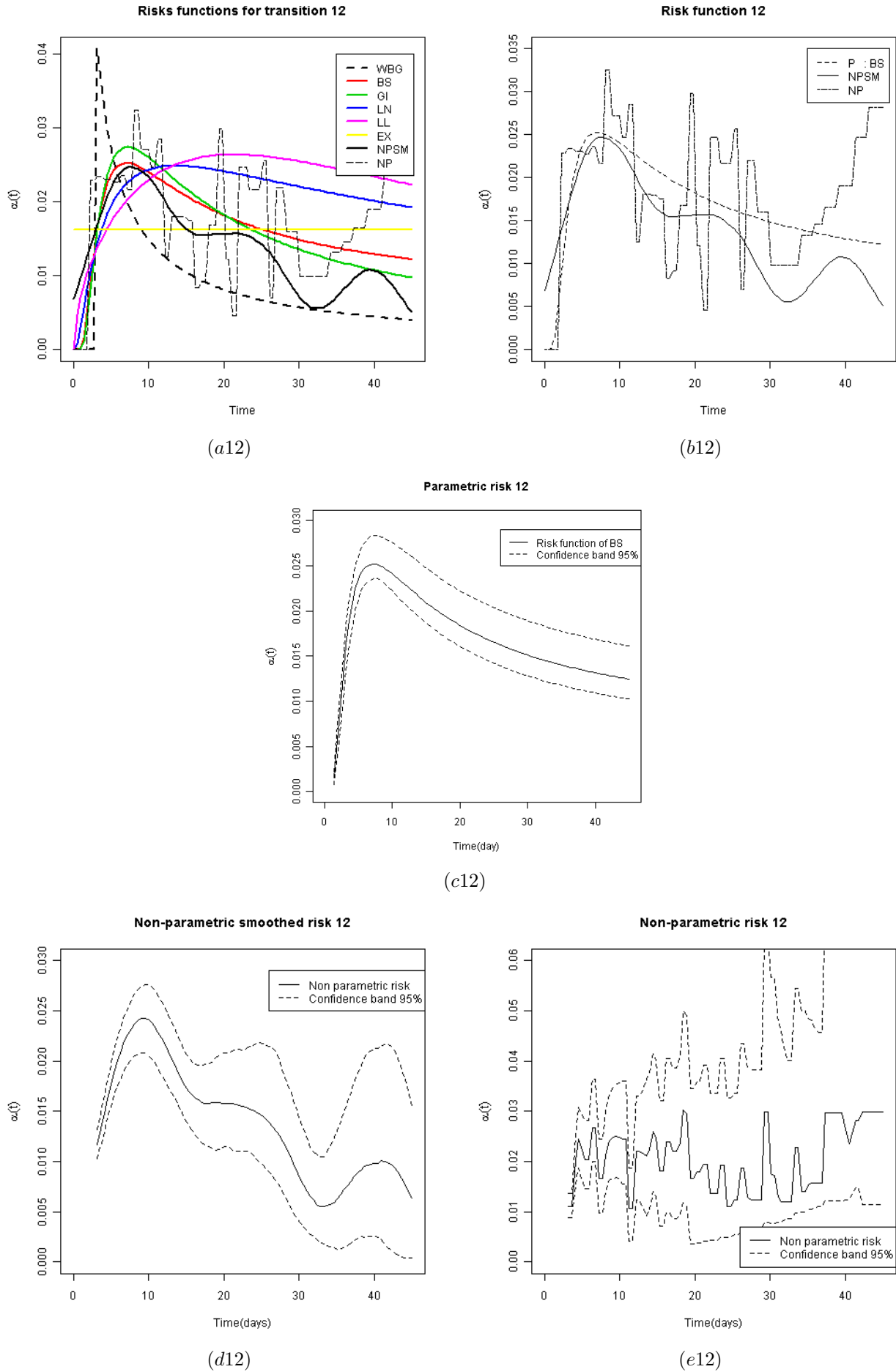
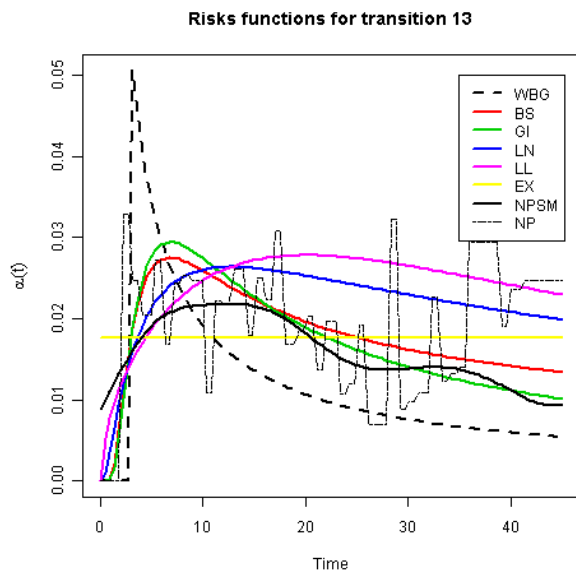
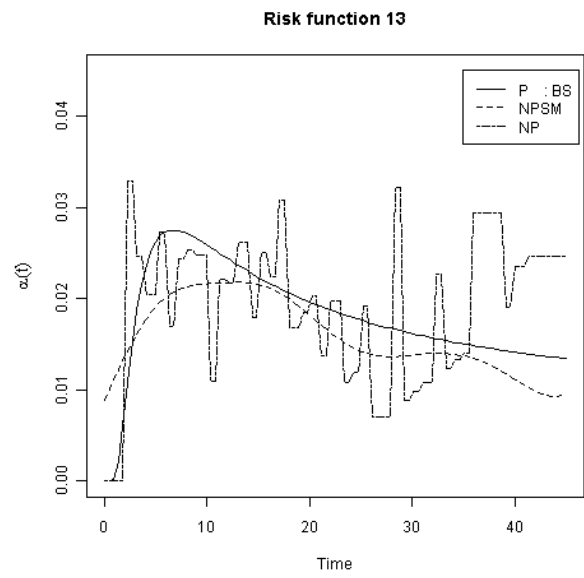


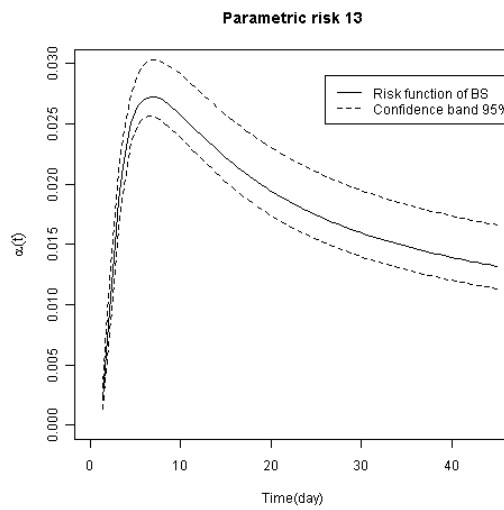
FIGURE 4.1 – Transition (1 → 2). Noyau Biweight et fenêtre optimale  $h_{op} = 6.78$ .



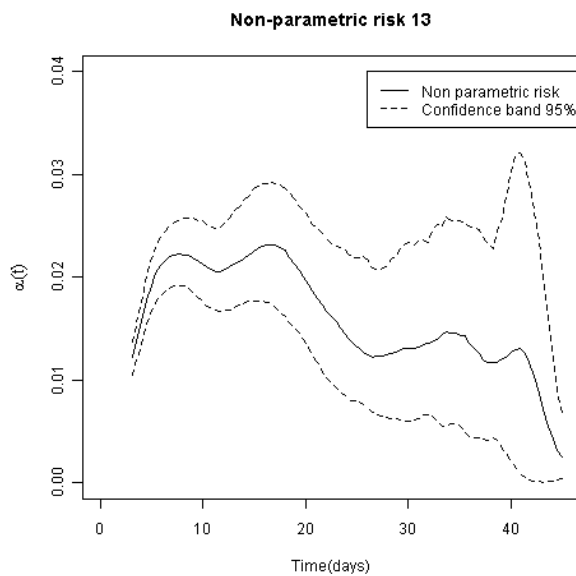
(a13)



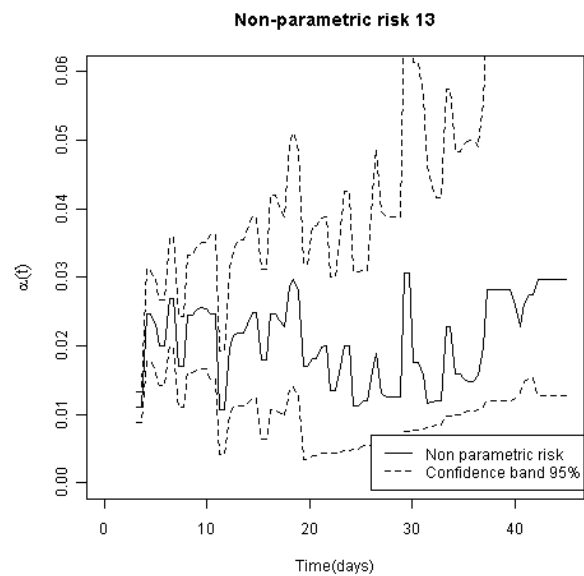
(b13)



(c13)



(d13)



(e13)

FIGURE 4.2 – Transition (1 → 3). Noyau Gaussien et fenêtre optimale  $h_{op} = 3.85$ .



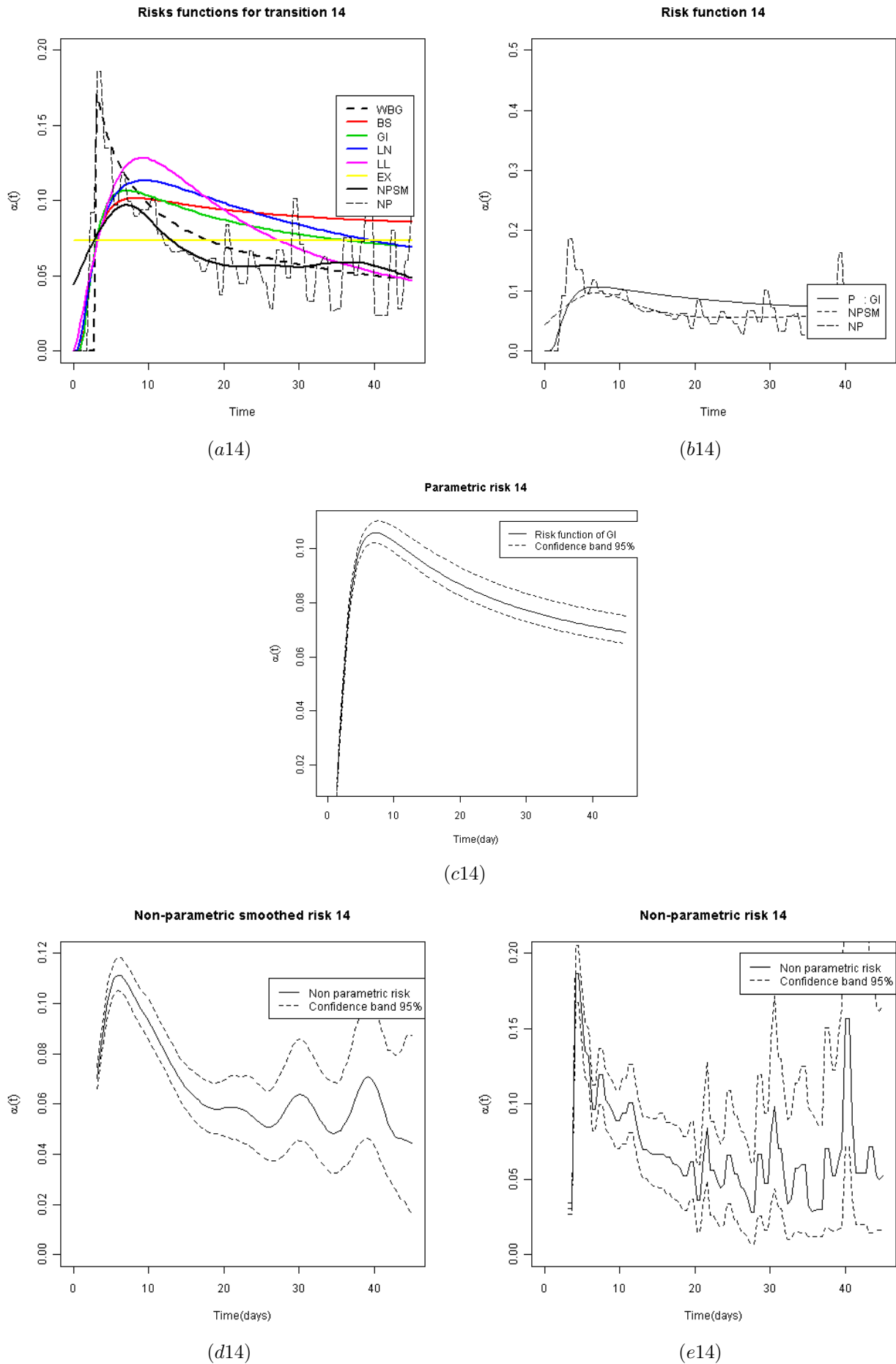
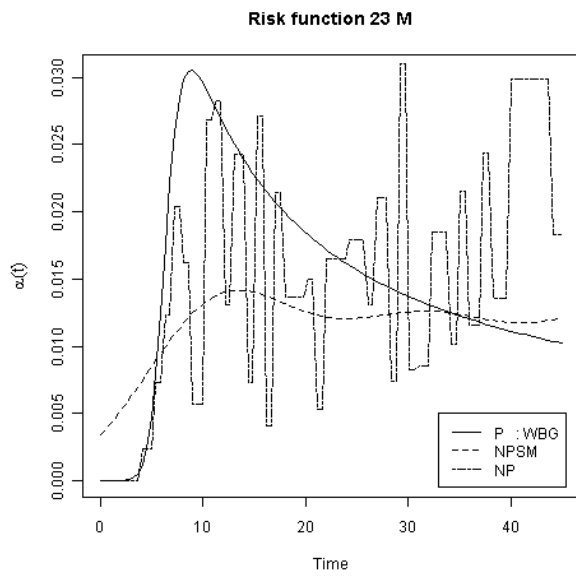
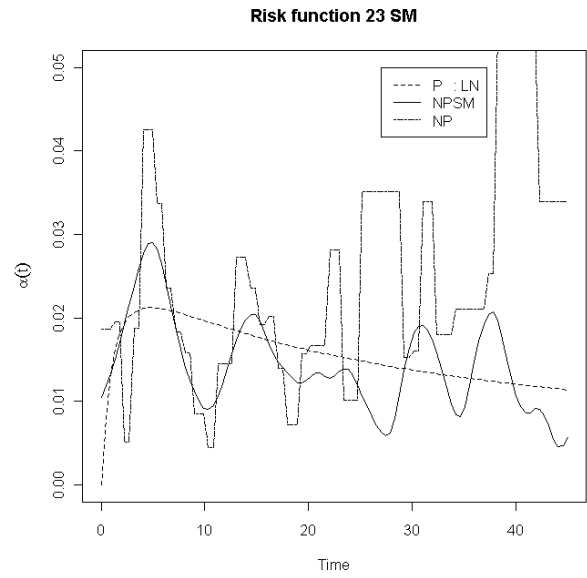


FIGURE 4.3 – Transition (1 → 4). Noyau Biweight et fenêtre optimale  $h_{op} = 9.34$ .

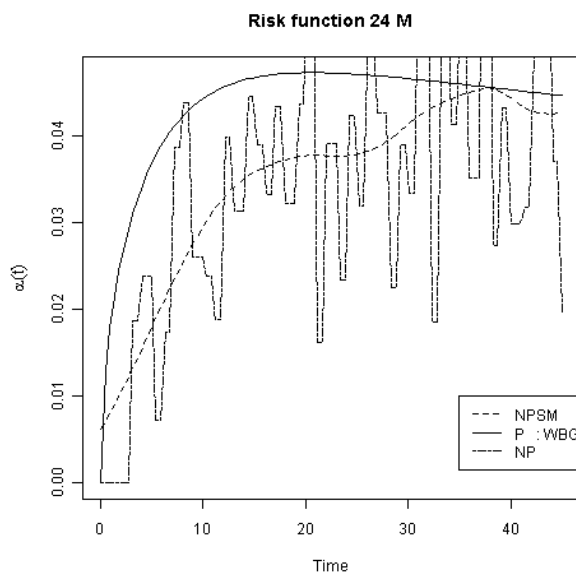


(b23) markovien

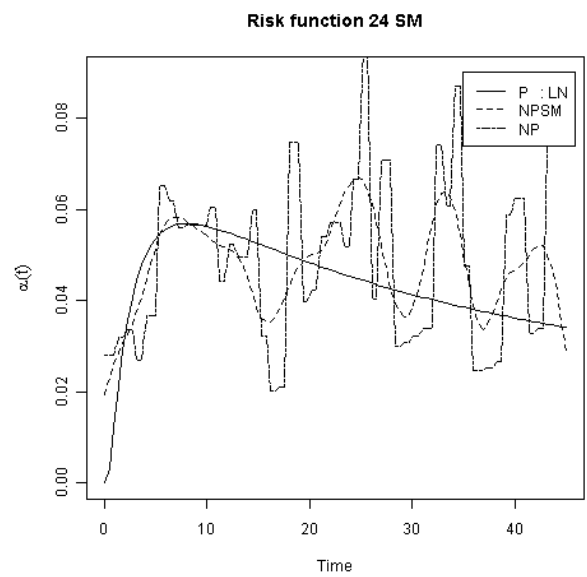


(b23) semi-markovien

FIGURE 4.4 – Fonctions du risque paramétrique et non paramétrique discret et lissé pour la transition (2 → 3). (b23) markovien : sous approche markovienne. (b23) semi-markovien : sous approche semi-markovienne.



(b24) markovien



(b24) semi-markovien

FIGURE 4.5 – Fonctions du risque paramétrique et non paramétrique discret et lissé pour la transition (2 → 4). (b24) markovien : sous approche markovienne. (b24) semi-markovien : sous approche semi-markovienne.

### 4.3 Estimation des intensités ajustées aux facteurs de risques

Dans la section précédente, nous avons effectué la modélisation sans tenir compte des facteurs d'ajustement. Dans cette section, nous allons inclure les facteurs d'ajustement, estimer de nouveau, paramétriquement et non paramétriquement, les intensités de transition. Toutes les méthodes appliquées dans cette partie sont décrites dans le chapitre 3.

#### 4.3.1 Estimation paramétrique des intensités de transition ajustées

L'estimation du modèle des patients en réanimation a été faite transition par transition en considérant une transition comme un modèle de survie (voir la proposition du chapitre 3). Pour chaque transition observée, nous avons appliqué la méthode du maximum de vraisemblance décrite dans la section 3.3. L'optimisation a été faite à partir de l'algorithme de Newton-Raphson. L'initialisation des paramètres dans l'algorithme d'optimisation a été faite de la manière suivante : les paramètres de distribution ont été initialisés à partir des estimateurs de distribution obtenus dans l'estimation non ajustée. Les paramètres des covariables ont été initialisés à partir des estimateurs obtenus par la vraisemblance partielle de Cox. La sélection des distributions de base pour chaque transition est faite sur le critère *AIC* et la convergence de l'algorithme d'optimisation. L'erreur standard de chaque paramètre est estimée via la matrice hessienne. Les effets des covariables sont évalués par la statistique de Wald. Il faut noter que pour chaque transition, nous n'avons inclus que les covariables qui ont été retenues après la sélection automatique. Les table 4.8 et 4.9 donnent respectivement les valeurs de *AIC* de chaque modèle et le comportement de l'algorithme d'optimisation.

Transition	<i>WBG</i>	<i>BS</i>	<i>GI</i>	<i>LN</i>	<i>LL</i>	<i>EX</i>
1 → 2	<b>4034.55</b>	4031.42	4056.84	4135.63	4210.00	4306.74
1 → 3	2741.99	2904.05	2981.82	<b>2939.78</b>	2980.50	2994.06
1 → 4	11243.48	11846.62	11788.77	11590.27	<b>11460.02</b>	12812.42
2 → 3 <sub>M</sub>	<b>807.21</b>	826.98	1393.40	814.05	817.20	816.93
2 → 4 <sub>M</sub>	2417.92	2427.48	2426.10	2430.04	<b>2466.58</b>	2429.90
2 → 3 <sub>SM</sub>	812.31	898.46	1012.30	<b>809.89</b>	817.62	816.94
2 → 4 <sub>SM</sub>	<b>2418.31</b>	2418.93	2427.13	2436.85	2457.24	2429.18

TABLE 4.8 – Valeurs d'*AIC* des modèles ajustés pour chaque transition aux covariables. En gras, les *AICs* des distributions sélectionnées. {1} : Service de réanimation, {2} : PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation. *M* : Markov, *SM* : semi-Markov.

Transition	<i>WBG</i>	<i>BS</i>	<i>GI</i>	<i>LN</i>	<i>LL</i>	<i>EX</i>
1 → 2	1	4	3	1	1	3
1 → 3	2	4	3	1	1	3
1 → 4	2	2	3	3	1	2
2 → 3 <sub>M</sub>	1	2	2	1	1	3
2 → 4 <sub>M</sub>	2	2	3	2	1	3
2 → 3 <sub>SM</sub>	1	1	3	1	1	3
2 → 4 <sub>SM</sub>	1	2	3	1	1	2

TABLE 4.9 – Résultat du comportement de l'algorithme d'optimisation du modèle ajusté. 1 : la valeur du gradient est proche de zéro une solution possible (convergence). 2 : une itération est dans l'intervalle de tolérance, une itération est une solution possible. 3 : un minimum local. 4 : pas de convergence. *M* : Markov, *SM* : semi-Markov.

Le risque de la distribution de Weibull généralisée a été retenu pour la transition (1 → 2). Pour les transitions (1 → 3) et (2 → 4) nous avons retenu respectivement la distribution log-normal et log-logistique. Sous hypothèse markovienne, nous avons retenu les distributions Weibull généralisée et log-logistique correspondant aux transitions (2 → 3) et (2 → 4). Sous hypothèse semi-markovienne, nous avons retenu les distributions log-normal et Weibull généralisée correspondant aux transitions (2 → 3) et (2 → 4).

Les résultats des estimateurs des effets des covariables et des paramètres de distribution sont décrits dans la table 4.12. Dans cette table nous ne présentons que les résultats des transitions  $(1 \rightarrow 2)$ ,  $(1 \rightarrow 3)$  et  $(1 \rightarrow 4)$  les autres résultats sont donnés en Annexe C.

### 4.3.2 Estimation non paramétrique avec covariables

Pour chaque transition observée, nous avons utilisé la vraisemblance partielle pour estimer les effets des covariables, pour les détails voir la section 3.3. L'estimateur Breslow, cf l'équation (3.19), nous a permis d'estimer le risque cumulé de base  $\widehat{A}_{hjo}(\cdot)$ .

À partir de ce risque on en déduit le risque lissé. La fenêtre de lissage a été obtenue par validation croisée, voir l'équation 3.36. La table 4.13 donne les résultats de l'estimation non paramétrique des covariables ainsi que les résultats du test de Wald pour mesurer la significativité des effets de covariables. Les résultats de la sélection du couple noyau fenêtre sont donnés dans la table 4.5.

Pour finir, nous avons utilisé l'*AUC* dépendante du temps décrite dans la section 3.4.2 pour mesurer le pouvoir discriminatoire de nos modèles. Pour chaque transition, nous avons utilisé comme marqueur le *régresseur linéaire* défini par l'équation suivante  $M_{hj}(t) = \exp(\beta_{hj}^T \mathbf{Z}_{hj}(t))$ . Les résultats sont donnés dans la table 4.15. Chaque colonne représente une transition et deux *C-index* correspondants à l'estimation paramétrique et non paramétrique. On remarque que les modèles des transitions suivantes  $(1 \rightarrow 3)$ ,  $(2 \rightarrow 3)$  markovienne<sup>5</sup> et  $(2 \rightarrow 3)$  semi-markovienne<sup>6</sup> ont un *C-index* supérieur 0.9, c'est-à-dire les facteurs de risque associés à ces transitions semblent être ceux qui apportent le plus d'information à l'explication du risque de décès.

### Représentation graphique des risques de base

- Pour chaque transition  $(i \rightarrow j)$ , nous avons effectué deux représentations identifiées par :
- (*cij*) l'ensemble des fonctions de risque de base paramétrique et non paramétrique testées.
  - (*fij*) les trois fonctions de risques de base : le risque paramétrique sélectionné, les risques non paramétriques discret et lissé.

L'axe des ordonnées représente le temps observé et l'axe des abscisses représente le risque de base.

Le graphe (*f12*) de la figure 4.6 représente le risque de base de contracter la *PAVM*. Les trois courbes montrent que le taux d'incidence de la pneumonie est croissant dans les 10 premiers jours et décroissant par la suite. Ces trois courbes représentent le risque de base qui est interprété comme le risque associé à tout patient de réanimation sous ventilation mécanique et dont toutes les covariables sont à zéro. Les tables 4.12 et 4.13 donnent, à la fois pour les modèles paramétrique et le modèle non paramétrique, les facteurs de risque associés à la pneumonie. Quatre de ces facteurs (*GLYP<sub>t-1</sub>*, *DNR*, *TRSF*, *ABLSPAD*) sortent dans le modèle comme des facteurs protecteurs de la pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique. Il faut noter que le *DNR* variable binaire (0/1) caractérise l'arrêt thérapeutique. Par conséquent, il est souvent très difficile de savoir si après l'arrêt des soins, le patient a contracté une pneumonie. Les médecins ont tendance à penser qu'il ne l'a pas contracté ce qui explique en partie l'effet protecteur de cette covariable. Toutes les autres covariables expriment leurs effets dans le bon sens, déjà connus dans la littérature. Il est aussi intéressant de remarquer que les estimateurs des effets des covariables obtenus par l'approche paramétrique sont identiques aux estimateurs obtenus par l'approche non paramétrique. Ce qui n'est pas surprenant compte tenu de l'hypothèse du Modèle de Cox qui suppose que le risque de base étant commun à tous les individus, l'estimation des effets des covariables est indépendante du risque de base.

La transition  $(1 \rightarrow 3)$  qui modélise le décès sans pneumonie nosocomiale est représenté par le graphe (*f13*) de la figure 4.8. Les courbes (non paramétrique discrète et non paramétrique lissée) montrent une croissance dans les 7 premiers jours, une constance entre 7 et 15 jours ensuite une décroissance. La courbe paramétrique montre une croissance dans les 7 premiers jours suivis d'une très faible décroissance. Cette

---

5. Approche markovienne

6. Approche semi-markovienne

faible décroissance est due à la diminution des effectifs dans les derniers jours d'étude rendant instable l'algorithme d'optimisation. Toutes les covariables incluses dans cette transition sortent comme des facteurs de risque excepté le *SIRS* et le *TRSF* qui sortent comme des facteurs protecteurs. La covariable  $LOD_t^3$  retient plus notre attention, car son rapport de risque est de 23, 29 : un patient de réanimation ayant  $LOD$  augmenté de plus de deux unités à l'intervalle de trois jours, voit son risque de décès se multiplié par 23.

Le graphe (f14) de la figure 4.9 donne la représentation des trois estimateurs du risque de base de la sortie. Les trois courbes décrivent la même tendance journalière du mouvement de la sortie. Elles sont croissantes dans les 7 premiers jours suivis d'une très forte décroissance jusqu'au 20<sup>ème</sup> jour, après le 20<sup>ème</sup> jour, elles décroissent très faiblement. Cette transition n'a jamais été étudiée dans la littérature des infections nosocomiales, car en général elle est souvent considérée sans intérêt. Toutes les covariables traitées dans cette transition sortent comme des facteurs protecteurs. Ce qui semble être logique car ces covariables sont des facteurs de risque pour les autres transitions qui empêchent la sortie.

La figure 4.10 présente les estimateurs du risque de base de décès avec la pneumonie acquise sous ventilation mécanique. Sous hypothèse markovienne et semi-markovienne, il semble intéressant de comparer les taux d'incidence moyens de décès avec et sans la *PAVM* tout en distinguant le cas markovien et semi-markovien. Nous allons utiliser le même indicateur défini à l'équation 4.2 mais ajusté sur les covariables relatives à la transition concernée. Soit l'intervalle  $[s, t]$ , on définit le rapport du taux d'incidence moyen ajusté sur la covariable par :

Sous hypothèse markovienne :

$$RTIM_{123}(s, t; \mathcal{H}_{13}(s, t), \mathcal{H}_{23}(s, t)) = \frac{1}{K} \sum_{t_k} \frac{Y_2(t_k)}{Y_1(t_k)} \frac{\sum_i \alpha_{13}(t_k; \mathbf{Z}_{13}^i(t_k))}{\sum_j \alpha_{23}(t_k; \mathbf{Z}_{23}^j(t_k))}, \quad (4.3)$$

sous hypothèse semi-markovienne :

$$RTIM_{123}(s, t; \mathcal{H}_{13}(s, t), \mathcal{H}_{23}(s, t)) = \frac{1}{K} \sum_{t_k} \frac{Y_2(t_k - T)}{Y_1(t_k)} \frac{\sum_i \alpha_{13}(t_k; \mathbf{Z}_{13}^i(t_k))}{\sum_j \alpha_{23}(t_k - T; \mathbf{Z}_{23}^j(t_k))}, \quad (4.4)$$

où  $T$  est la variable du temps d'entré dans l'état  $\{2\}$ , les  $t_k$  forment les  $K$  parties de l'intervalle  $[s, t]$  et  $Y_h(t)$  le nombre de patient à risque dans l'état  $\{h\}$  au temps  $t$ . Cette quantité peut être estimée paramétriquement ou non paramétriquement. Le terme  $RTIM_{123}(0, 18|., .)$  s'interprète comme le rapport du taux d'incidence moyen entre le risque de décès avec pneumonie et sans pneumonie, ajusté sur les facteurs de risque.

Sous l'approche markovienne : l'estimateur paramétrique  $\widehat{RTIM}^p(0, 18) = 1.135$ , l'estimateur non paramétrique lissé  $\widehat{RTIM}^{ns}(0, 18) = 1.27$  et l'estimateur non paramétrique discret  $\widehat{RTIM}^d(0, 18) = 1.553$ .

Sous l'approche semi-markovienne : l'estimateur paramétrique  $\widehat{RTIM}^p(0, 18) = 1$ , l'estimateur non paramétrique lissé  $\widehat{RTIM}^{ns}(0, 18) = 1.27$  et l'estimateur non paramétrique discret  $\widehat{RTIM}^{ns}(0, 18) = 1.308$ .

En comparant les taux d'incidence sur une période de 0 à 18 jours on se rend compte que le taux d'incidence du décès sans pneumonie estimé avec la méthode paramétrique ou non paramétrique reste plus élevé qu'avec la pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique.

La table 4.10 représente les *AICs* des modèles ajustés et non ajustés. On remarque effectivement que la différence d'*AIC* est plus importante pour la transition  $(1 \rightarrow 3)$  que pour la transition  $(1 \rightarrow 2)$ , c'est-à-dire l'apport d'information dans la transition  $(1 \rightarrow 3)$  est plus significatif que dans la transition  $(1 \rightarrow 2)$ .

Le table 4.11 présente la comparaison du modèle semi-markovien et markovien . En résumé sans les facteurs d'ajustement, la différence du *AIC* normalisé entre le markovien et le semi-markovien n'est pas

significative, elle est qualifiée de petite. Cependant après ajustement sur les facteurs de risque, le modèle semi-markovien devient meilleur que le modèle markovien. De même la différence est significative lorsqu'on compare le modèle ajusté vs non ajusté de l'approche markovienne ou semi-markovienne, la différence des  $AIC$  est qualifiée de grande.

Transition	Modèle non ajusté		Modèle ajusté		$\Delta AIC$
	$AIC$		$AIC$		
	valeur	Nbrpar	valeur	Nbrpar	
1 $\rightarrow$ 2	4193.96	2	4034.55	13	159.61
1 $\rightarrow$ 3	4511.25	2	2939.78	11	1571.47
1 $\rightarrow$ 4	13178.7	2	11460.02	16	1718.68
2 $\rightarrow$ 3 <sub>M</sub>	1199.23	3	807.21	5	392.02
2 $\rightarrow$ 4 <sub>M</sub>	2587.67	3	2466.58	11	121.02
2 $\rightarrow$ 3 <sub>SM</sub>	1205.20	2	809.89	4	395.31
2 $\rightarrow$ 4 <sub>SM</sub>	2568.85	2	2418.31	11	150.54

TABLE 4.10 – Comparaison de l' $AIC$ . {1} : Service de réanimation, {2} : PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation.

	M. Markov	M.semi-Markov	$D_{AIC}$
Modèle sans covariables	25670, 81	25657.96	$4.7 \times 10^{-3}$
Modèle avec covariables	21708, 14	18980, 2	$9.5 \times 10^{-1}$
$D_{AIC}$	1.3	2.35	

TABLE 4.11 – Comparaison du semi-Markov avec ou sans covariables vs. Markov avec ou sans covariables.

## 4.4 Discussion

Ce chapitre présente une application des modèles markoviens. En particulier l'utilisation des modèles non homogènes qui prennent en compte les covariables fixes et dépendantes du temps permet de gommer l'hétérogénéité observable des populations d'étude. Ce type de modélisation se positionne comme une réelle alternative à l'hypothèse d'homogénéité qui suppose des risques constants au cours du temps et qui apparaît souvent comme une hypothèse très forte pour la modélisation clinique. Nous avons donc discuté de l'application de ces modèles au cas de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique en réanimation. En particulier, nous avons modélisé le taux d'incidence des pneumonies ainsi que ceux de ces événements concurrents (*décès*, *sortie*), comparé l'approche markovienne à l'approche semi-markovienne sur les données des patients en réanimation, étudié les facteurs de risque des pneumonies, ainsi que ceux du décès et de la sortie, et enfin étudié l'impact de la pneumonie sur l'intensité de la mortalité en réanimation.

Nous avons réussi à montrer que le risque de la pneumonie en réanimation suivait une distribution de Birnbaum & Saunders avec une bande de confiance de très bonne qualité. Un patient qui rentre en réanimation et qui est sous ventilation mécanique, voit son risque de contracter la PAVM augmenter dans les 8 premiers jours et diminuer ensuite. Le *SIRS* est le facteur de risque le plus probant, car il augmente presque quatre fois le risque de contracter une pneumonie. Ces résultats corroborent et renforcent les conclusions de plusieurs travaux visant à étudier le risque de la PAVM en réanimation. Dans nos travaux, nous avons aussi mis en évidence que la PAVM n'a pas d'impact significatif sur le taux d'incidence du décès dans les 18 premiers jours de réanimation. Nous avons établi ce résultat sur les 18 premiers jours du fait que plus de 75% des événements en réanimation se passent dans cette période, et que les bandes de confiance de nos estimateurs de risque sont étroites dans cette même période. Un résultat qui nous semble également très intéressant est qu'un patient de réanimation dont le *LOD* augmente de plus de 2 unités sur un intervalle de trois jours, voit son risque de décès multiplié par 23.

Les modèles multi-états s'avèrent des outils très attractifs pour la modélisation des données longitudinales. En particulier les modèles markoviens sont de plus en plus utilisés, car ils permettent de modéliser

des données où les individus sont observés en temps différents. L'approche semi-markovienne, semble la plus pratique d'utilisation, et aussi, celle qui modélise le mieux le phénomène. Dans notre étude, nous avons montré que l'approche semi-markovienne ajustée sur les facteurs de risque est, de façon significative, meilleure que l'approche markovienne. Une possible explication est que les covariables sélectionnées sont plus sensibles avec l'approche semi-markovienne que markovienne.

Tout au long de notre modélisation, nous avons utilisé l'approche paramétrique et non paramétrique. Il en résulte que les estimateurs des deux approches convergent dans le même sens.

Cependant, nous avons rencontré quelques difficultés dans la modélisation. Notamment, le problème du nombre de paramètres, en effet, plus il y a de paramètres dans le modèle, plus les algorithmes mettent du temps à trouver les solutions. Nous avons donc optimisé transition par transition afin de réduire le temps d'optimisation des algorithmes.

La sélection des covariables est une réelle difficulté. En effet, face à un grand nombre de variables, il est souvent très complexe de trouver celles qui expliquent le mieux le phénomène modélisé. Nous avons donc combiné à la fois l'intuition des experts et les méthodes de sélection automatique qui sont critiquées dans la littérature.

En observant les  $C - index$  de chaque transition (voir tableau 4.15) on remarque que le marqueur linéaire de la transition ( $1 \rightarrow 2$ ) qui représente l'acquisition de la *PAVM* est celui qui a le plus faible score (0.69). Ce résultat signifie que les covariables sélectionnées pour cette transition n'expliquent pas correctement la survenue de la *PAVM*. Cependant, nous avons trouvé par le modèle de Cox (voir tableau 4.13) que ces covariables sont très significatives, résultat corroboré par la littérature. Ce qui nous donne un résultat nuancé.

Le modèle de Cox sur certaines covariables pose problème, l'hypothèse de proportionnalité suppose que les effets des covariables sont constants au cours du temps. Or certaines covariables ne vérifient pas cette hypothèse (par exemple, il est connu que les antibiotiques administrés à l'entrée en réanimation ont un effet protecteur que dans les 7 premiers jours). Par conséquent l'utilisation de ce modèle sur certaines covariables peut engendrer un biais, ce qui justifierait l'incohérence montrée précédemment.

L'idée d'utiliser le modèle de Cox est pratique mais présente des hypothèses rarement vérifiées dans des études cliniques. Utiliser des modèles à effets variables dans le temps [59] semble être une bonne alternative pour ne pas être contraints par l'hypothèse de proportionnalité.

## 4.5 Conclusion

Nous avons réussi à estimer le modèle multi-états en utilisant les risques instantanés qui nous permettront d'estimer les probabilités des transitions du modèle *Progressive Disability* en tenant compte de l'hypothèse de la non homogénéité des risques. Ces risques instantanés ont aussi permis d'inclure les covariables fixes et dépendantes du temps, transition par transition.

Dans ce chapitre nous avons montré que l'intensité de la survenue de la *PAVM* était très élevée dans les premiers jours de réanimation et qu'elle ne change pas l'intensité, du décès en réanimation : la force de la survenue du décès en réanimation. Nous avons également montré qu'il y a très peu de différence entre l'approche markovienne et semi-markovienne lorsqu'il n'y a pas d'ajustement sur les facteurs de risque. Cependant il apparaît que le modèle semi-markovien est plus sensible à l'inclusion des covariables que le markovien.

Transition	Covariables	Paramètres	<i>HR</i>	Erreur standard	<i>z</i>	<i>p</i>
$(1 \rightarrow 2)$ ( <i>USI, PAVM</i> )	Etiquette	$\mu_{12}$	–	$se(\beta_{12})$	<i>z</i>	<i>p</i>
	<i>WBG</i>	$\nu_{12}$	3.52	–	0.39	–
		$\rho_{12}$	6.66	–	2.15	–
		$\gamma_{12}$	96.36	–	44.98	–
<i>Covariables dépendantes du temps</i>	Etiquette	$\beta_{12}$	$\exp(\beta_{12})$	$se(\beta_{12})$	<i>z</i>	<i>p</i>
	<b>SIRS</b>	1.36	3.89	0.25	5.44	0.00
	<b>GMR</b>	0.66	1.93	0.13	5.07	0.00
	<b>GLYP</b> <sub><i>t</i>-1</sub>	-0.39	0.67	0.19	-2.05	0.04
	<b>DNR</b>	-0.49	0.61	0.20	-2.45	0.01
<i>Covariables fixes</i>	<i>ABLSPAD</i>	-0.70	0.50	0.10	-7.00	0.00
	<i>ARDS</i>	0.58	1.79	0.19	3.052	0.00
	<i>PNC</i>	0.48	1.62	0.12	4.000	0.00
	<i>DIABETE</i>	0.36	1.43	0.15	2.400	0.01
	<i>SEXM</i>	0.29	1.34	0.11	2.636	0.00
	<i>TRSF</i>	-0.35	0.71	0.10	-3.500	0.00
$(1 \rightarrow 3)$ ( <i>USI, Décès</i> )	Etiquette	$\mu_{13}$	–	$se(\mu_{13})$	<i>z</i>	<i>p</i>
	<i>LM</i>	$\nu_{13}$	5.97	–	0.34	–
		$\rho_{13}$	1.82	–	0.10	–
		Etiquette	$\beta_{13}$	$\exp(\beta_{13})$	$se(\beta_{13})$	<i>z</i>
<i>Covariables dépendantes du temps</i>	<b>SIRS</b>	-0.35	0.71	0.13	-2.69	0.00
	<b>DNR</b>	1.67	5.34	0.10	16.70	0.00
	<b>LOD</b> <sub><i>t</i>-3</sub>	3.06	21.33	0.11	27.81	0.00
<i>Covariables fixes</i>	<i>SAPSQ1</i>	0.39	1.47	0.20	1.95	0.05
	<i>SAPSQ2</i>	0.56	1.75	0.19	2.94	0.00
	<i>SAPSQ3</i>	0.91	2.48	0.17	5.35	0.00
	<i>AVC</i>	0.43	1.54	0.16	2.68	0.00
	<i>TRSF</i>	-0.30	0.74	0.10	-3.0	0.00
	<i>CVC</i>	0.36	1.44	0.11	3.27	0.00
$(1 \rightarrow 4)$ ( <i>USI, Sortie</i> )	Etiquette	$\mu_{14}$	–	$se(\mu_{14})$	<i>z</i>	<i>p</i>
	<i>LL</i>	$\nu_{14}$	3.70	–	0.06	–
		$\rho_{14}$	6.94	–	0.29	–
		Etiquette	$\beta_{14}$	$\exp(\beta_{14})$	$se(\beta_{14})$	<i>z</i>
<i>Covariables dépendantes du temps</i>	<b>SIRS</b>	-1.32	0.27	0.05	-26.40	0.00
	<b>GLYP</b> <sub><i>t</i>-1</sub>	-0.22	0.80	0.10	-2.20	0.02
	<b>ABLSP</b> <sub><i>t</i>-1</sub>	-0.33	0.72	0.05	-6.60	0.00
	<b>DNR</b>	-0.24	0.79	0.09	-2.66	0.00
	<b>PAFI</b> <sub><i>t</i></sub> <sup>3</sup>	-0.64	0.53	0.06	-10.6	0.00
<i>Covariables fixes</i>	<i>SAPSQ1</i>	-0.28	0.76	0.06	-4.66	0.00
	<i>SAPSQ2</i>	-0.45	0.64	0.06	-7.50	0.00
	<i>SAPSQ3</i>	-0.68	0.51	0.07	-9.71	0.00
	<i>NUTE</i>	-0.45	0.64	0.06	-7.50	0.00
	<i>SEXM</i>	-0.16	0.85	0.05	-3.20	0.00
	<i>CORTICO</i>	-0.16	0.85	0.06	-2.66	0.00
	<i>CHPG</i>	0.51	1.67	0.07	7.28	0.00
	<i>TRSF</i>	-0.26	0.77	0.05	-5.20	0.00
	<i>SPTDEF</i>	-0.31	0.73	0.14	-2.21	0.02

TABLE 4.12 – Estimation paramétrique des effets des covariables.  $p_{ij}$  : *p*-value du test de Wald, relatif à la transition ( $i \rightarrow j$ ).



Transition	Covariables	Paramètres	$HR$	Erreur standard	$z$	$p$
(1 → 2) ( <i>USI, PAVM</i> )	Etiquette	$\beta_{12}$	$\exp(\beta_{12})$	$se(\beta_{12})$	$z$	$p$
<i>Covariables</i>	<b>SIRS</b>	1.53	4.60	0.26	5.98	0.00
<i>Dépendantes du temps</i>	<b>GMR</b>	0.64	1.90	0.12	5.18	0.00
	<b>GLYP</b> <sub><i>t</i>-1</sub>	-0.41	0.66	0.19	-2.18	0.03
	<b>DNR</b>	-0.51	0.60	0.20	-2.57	0.01
<i>Covariables fixes</i>	<i>ABLSPAD</i>	-0.69	0.50	0.10	-6.91	0.00
	<i>ARDS</i>	0.60	1.82	0.19	3.10	0.00
	<i>PNC</i>	0.50	1.66	0.12	4.29	0.00
	<i>DIABETE</i>	0.41	1.50	0.15	2.63	0.00
	<i>SEXM</i>	0.33	1.39	0.11	3.08	0.00
	<i>TRSF</i>	-0.35	0.71	0.10	-3.54	0.00
(1 → 3) ( <i>USI, Décès</i> )	Etiquette	$\beta_{13}$	$\exp(\beta_{13})$	$se(\beta_{13})$	$z$	$p$
<i>Covariables</i>	<b>SIRS</b>	-0.38	0.69	0.14	-2.68	0.01
<i>Dépendantes du temps</i>	<b>DNR</b>	1.92	6.80	0.10	18.92	0.00
	<b>LOD</b> <sub><i>t</i>-3</sub>	3.15	23.29	0.11	27.79	0.00
<i>Covariables fixes</i>	<i>SAPSQ1</i>	0.49	1.63	0.21	2.34	0.02
	<i>SAPSQ2</i>	0.65	1.91	0.20	3.32	0.00
	<i>SAPSQ3</i>	1.04	2.83	0.19	5.61	0.00
	<i>AVC</i>	0.41	1.50	0.16	2.49	0.01
	<i>TRSF</i>	-0.22	0.81	0.10	-2.19	0.03
	<i>CVC</i>	0.42	1.52	0.11	3.73	0.00
(1 → 4) ( <i>USI, Sortie</i> )	Etiquette	$\beta_{14}$	$\exp(\beta_{14})$	$se(\beta_{14})$	$z$	$p$
<i>Covariables</i>	<b>SIRS</b>	-1.46	0.23	0.05	-30.85	0.00
<i>Dépendantes du temps</i>	<b>GLYP</b> <sub><i>t</i>-1</sub>	-0.27	0.77	0.10	-2.78	0.01
	<b>ABLSP</b> <sub><i>t</i>-1</sub>	-0.26	0.77	0.05	-5.39	0.00
	<b>DNR</b>	-0.29	0.74	0.09	-3.12	0.00
	<b>PAFI</b> <sub><i>t</i>3</sub>	-0.71	0.49	0.06	-11.02	0.00
<i>Covariables fixes</i>	<i>SAPSQ1</i>	-0.22	0.80	0.06	-3.68	0.00
	<i>SAPSQ2</i>	-0.39	0.68	0.07	-5.93	0.00
	<i>SAPSQ3</i>	-0.68	0.51	0.07	-9.54	0.00
	<i>NUTE</i>	-0.45	0.64	0.06	-7.17	0.00
	<i>SEXM</i>	-0.13	0.87	0.05	-2.84	0.00
	<i>CORTICO</i>	-0.13	0.88	0.06	-2.38	0.02
	<i>CHPG</i>	0.55	1.73	0.07	7.37	0.00
	<i>TRSF</i>	-0.23	0.80	0.05	-4.57	0.00
	<i>SPTDEF</i>	-0.29	0.75	0.14	-2.15	0.03

TABLE 4.13 – Estimation semi-paramétrique des effets des covariables.  $p_{ij}$  :  $p$ -value du test de Wald, relatif à la transition ( $i \rightarrow j$ ).

- **PAFI** : rapport  $PaO_2/FiO_2$
- **GMR** : germes multi-résistants à un jour donné
- **GLYP**<sub>*t*-1</sub> : utilisation d'un glycopeptide la veille
- **DNR** : limitation thérapeutique
- **LOD**<sub>*t*-3</sub> : LOD score 3 jours avant
- *AVC* : accident vasculaire cérébrale
- *STDEF* : défaillance multi-viscérale
- *SAPSQ<sub>i</sub>* : SAPS transformée en variable binaire avec  $i \in \{1, 2, 3\}$
- *ARDS* : Acute respiratory distress syndrome
- *PNC* : pneumonie communautaire
- *TRSF* : Transfert à un autre service
- *CORTICO* : Corticoïdes à l'admission
- *SEXM* : sexe masculin
- *ABLSPAD* : antibiotique large spectre à l'admission
- *CVC* : cathéter centrale veineux
- *SIRS* : Systemic Inflammatory Response Syndrome

**Représentation graphique des risques de base estimés à partir de covariables**

$(c_{hj})$  représente le risque paramétrique de transition  $h \rightarrow j$  et  $(f_{hj})$  représente les risques sélectionnés de transition  $h \rightarrow j$ . {1} : Service de réanimation, {2} :PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation.

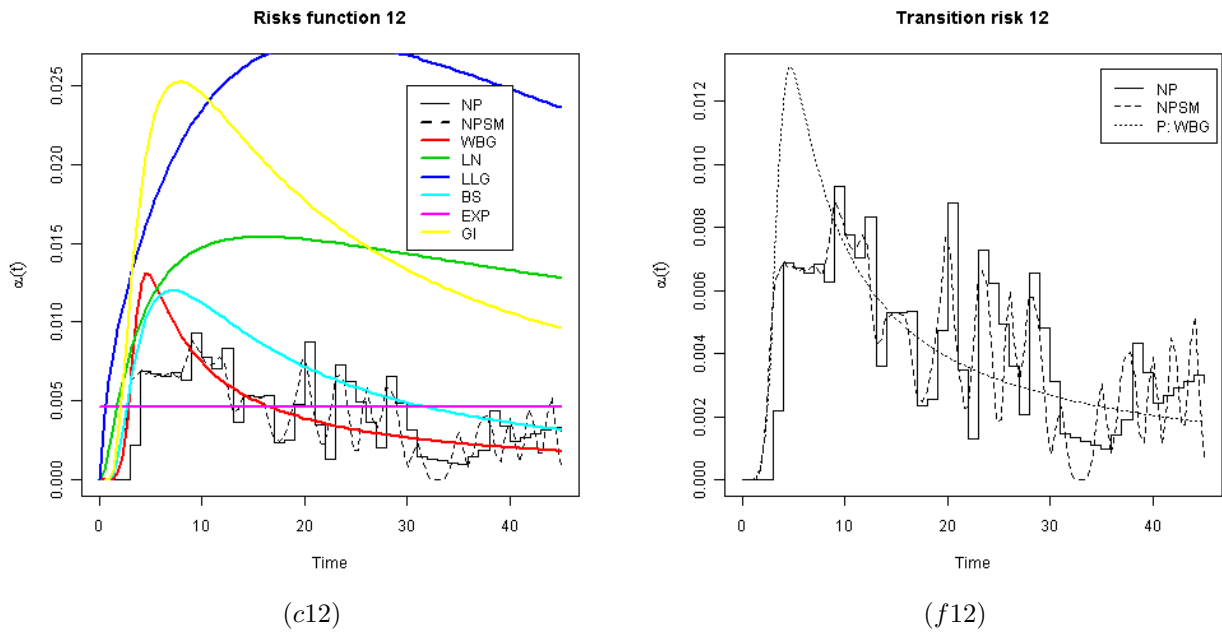


FIGURE 4.6 – Transition (1 → 2). (c12), noyau Gaussien et fenêtre optimale  $h_{op} = 2.96$ . (f12), noyau Biweigth et fenêtre optimale  $h_{op} = 2.96$ .

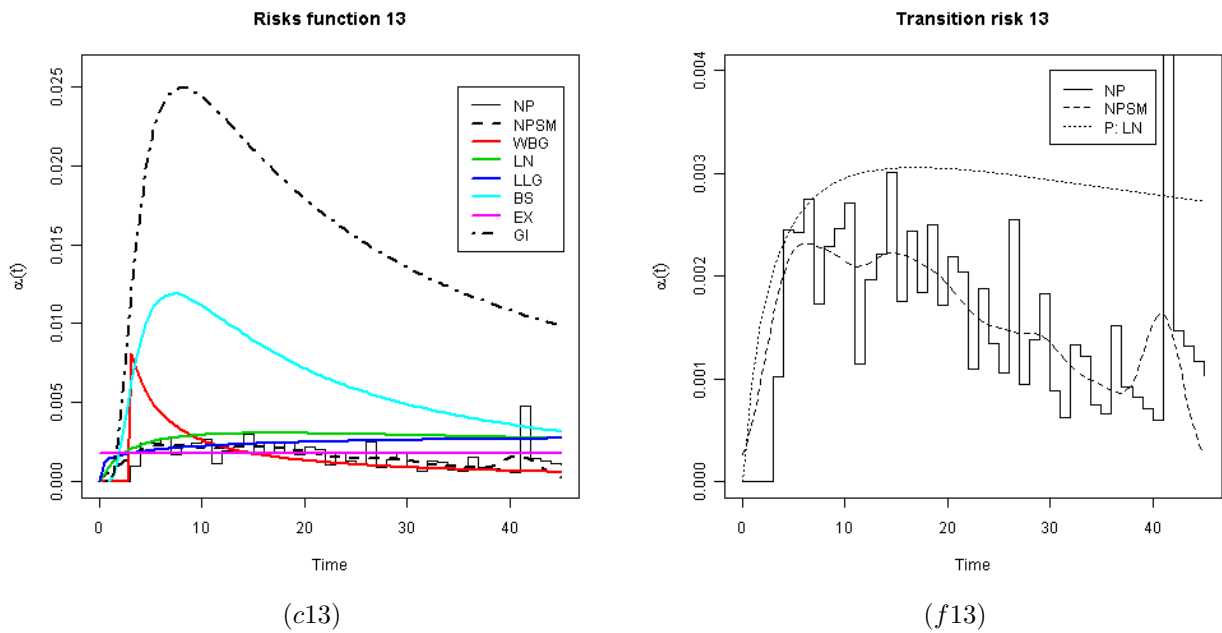


FIGURE 4.7 – Transition (1 → 3). (c13) : noyau Gaussien et fenêtre optimale  $h_{op} = 3.82$ . (f13), noyau Gaussien et fenêtre optimale  $h_{op} = 3.82$ .

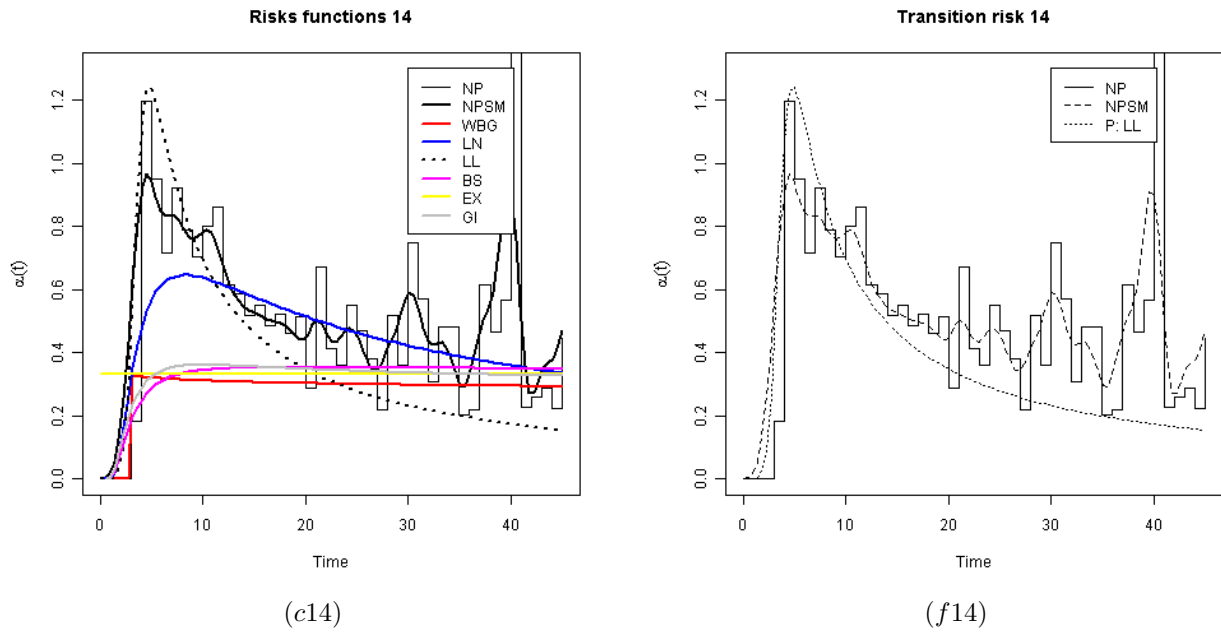


FIGURE 4.8 – Transition (1  $\rightarrow$  4). (c14), noyau Gaussien, fenêtre optimale  $h_{op} = 2.96$ . (f14), noyau Biweigh et fenêtre optimale  $h_{op} = 2.96$ .

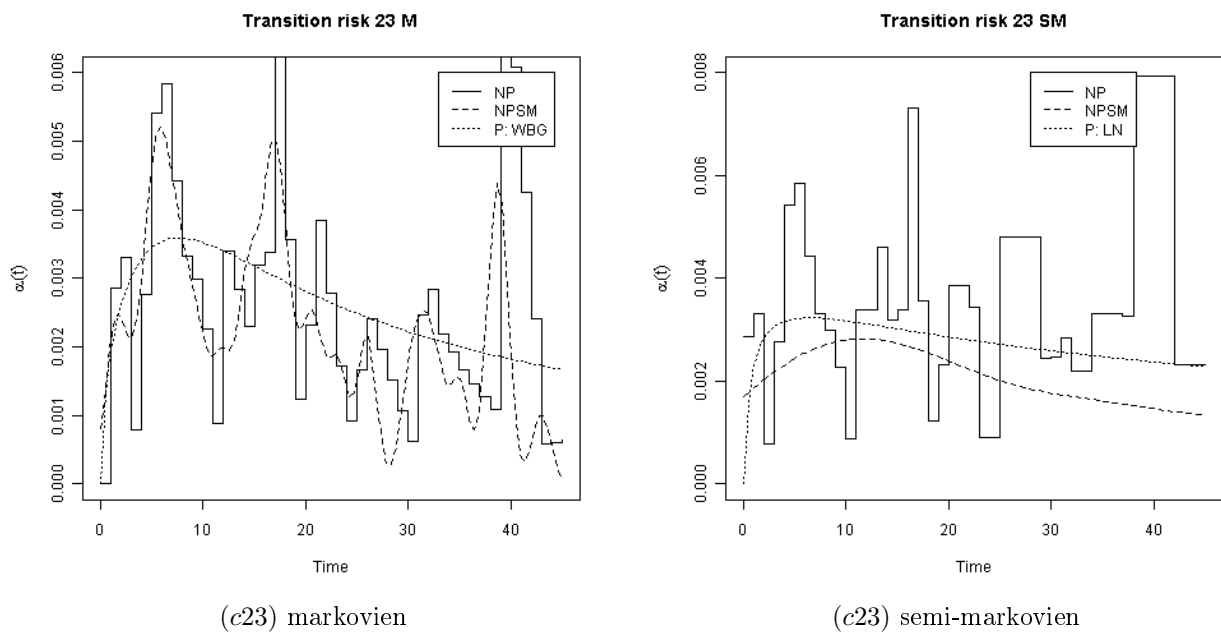


FIGURE 4.9 – (c23) markovien, noyau Gaussien et fenêtre optimale  $h_{op} = 3.71$ . (c23) semi-markovien, noyau Biweigh et fenêtre optimale  $h_{op} = 7.55$ .

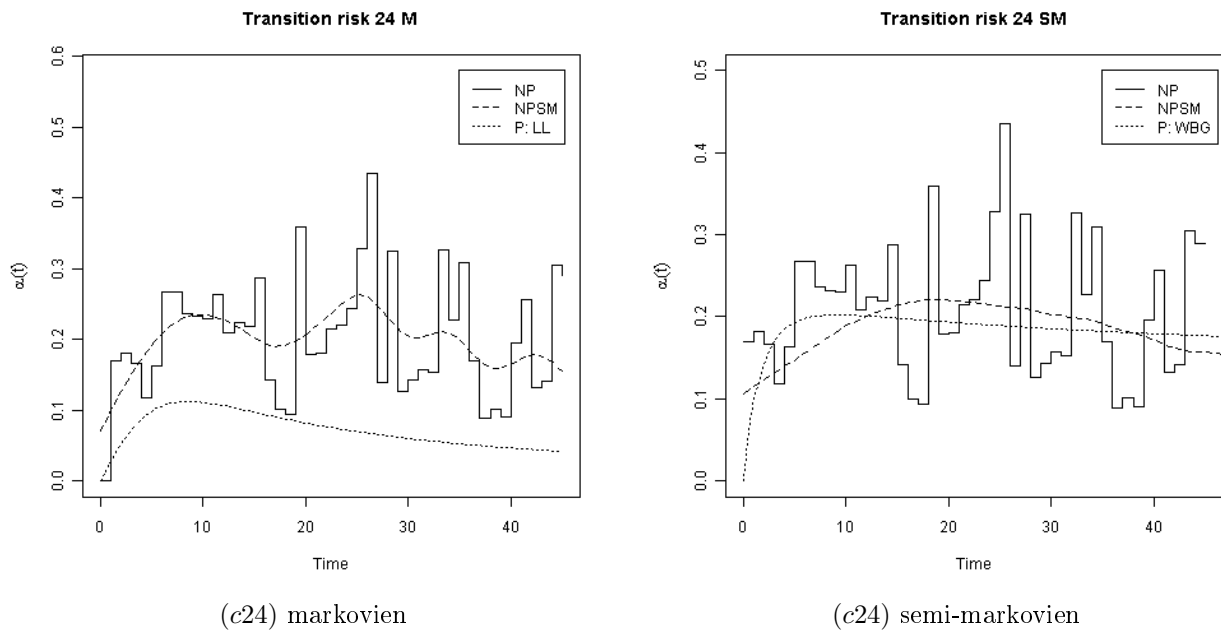


FIGURE 4.10 – (c24) markovien, noyau Gaussien et fenêtre optimale  $h_{op} = 61.65$ . (c24) semi-markovien, noyau Epanachtinekov et fenêtre optimale  $h_{op} = 18.42$ .

Transition	1 → 2	1 → 3	1 → 4	2 → 3 <sub>M</sub>	2 → 4 <sub>M</sub>	2 → 3 <sub>SM</sub>	2 → 4 <sub>SM</sub>
Noyau	Gaussien	Gaussien	Gaussien	Gaussien	Gaussien	Gaussien	Epanachtinekov
$h_{op}$	2.96	3.82	5.26	3.71	61.65	7.55	18.42

TABLE 4.14 – Noyau et fenêtre optimale ( $h_{op}$ ) sélectionnés pour le risque de base de chaque transition.

Transition	1 → 2	1 → 3	1 → 4	2 → 3 <sub>M</sub>	2 → 4 <sub>M</sub>	2 → 4 <sub>SM</sub>	2 → 4 <sub>SM</sub>
$C - index (P)$	0.6966	0.9365	0.7613	0.9165	0.7217	0.9020	0.7134
$C - index (NPD)$	0.6968	0.9361	0.7618	0.9167	0.7216	0.9016	0.7131

TABLE 4.15 –  $C - index$  des modèles paramétriques et non paramétriques sous l'hypothèse markovienne ou semi-markovienne. Marqueur utilisé : prédicteur linéaire.

## Chapitre 5

# Prévision individualisée de la pneumonie nosocomiale

La problématique de la prédiction est peu abordée dans les études cliniques ou épidémiologiques. Cependant, c'est une autre utilisation fort intéressante des modèles multi-états. La possibilité d'obtenir une prédiction du pronostic clinique d'un patient à un temps donné a un intérêt capital pour les cliniciens. Arjas et Eerola [13] sont les premiers à avoir proposé un cadre de calcul de prédiction dynamique. Leurs travaux ont été repris et illustrés dans une étude de la greffe de moelle osseuse par Klein et al. [74]. Par la suite, ces méthodes de prédiction ont été appliquées avec succès dans le domaine du cancer [106, 53]. Dans le cadre des études portant sur les infections nosocomiales, un seul article a été publié par Escolano et al [39] dans lequel les auteurs proposent un modèle de prédiction des infections nosocomiales en utilisant un modèle semi-markovien homogène.

Dans ce chapitre, l'objectif principal est de construire une fonction de prédiction individualisée du pronostic de la pneumonie acquise sous ventilation mécanique en réanimation. Par la suite, nous développerons des procédures de validation afin de mesurer la performance du modèle. Notre définition de la prédiction a été en grande partie inspirée des travaux de Klein [74].

Ce chapitre est structuré de la manière suivante : la première partie est réservée à l'aspect théorique de la prédiction et la seconde partie est consacrée à une application sur les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique en réanimation.

### 5.1 Problématique de la prédiction

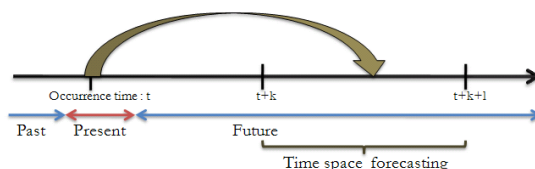


FIGURE 5.1 – *Scénario de prédiction.*

Soit  $t$  un instant d'observation de la population des patients sous ventilation mécanique du service de réanimation qui n'ont pas contracté la PAVM et qui ne sont ni sortis, ni décédés. L'objectif est de prédire le pronostic de la pneumonie chez un patient  $i$  ayant une histoire  $\mathcal{H}^i(t, k, l)$  dans l'intervalle de temps futur  $[t + k, t + k + l]$  avec  $(k, l) \in \mathbf{N}^2$  (voir le graphe 5.1). Notons par  $\varphi_{12}^i(\cdot)$  la fonction de prédiction individualisée,  $\varphi_{12}(\cdot)$  la fonction de prédiction globale ou prédiction non ajustée.

La prédiction peut être construite selon deux visions : soit en considérant que la pneumonie est le

seul événement observable en réanimation et les autres événements ne sont que des censures non informatives et dans ces conditions, il est possible d'utiliser le modèle de survie classique à deux états ; soit en considérant que la survenue de la pneumonie est un événement compétitif à d'autres événements comme le décès et la sortie qui ont autant d'importance. Dans ces conditions, il est possible d'utiliser le modèle à risque compétitif. Le choix de l'une de ces deux modélisations est conditionné par la qualité de l'erreur de prédiction. Nous allons donc utiliser la totalité des méthodes décrites au chapitre 3 et les résultats du chapitre 4 pour l'estimation de la prédiction.

## 5.2 Modèle de prédiction non ajustée

Dans cette section, la prédiction est traitée sans tenir compte des facteurs de risque (covariables). Elle est définie à partir du modèle à deux états, suivie de la définition du modèle à quatre états. L'estimation est faite en trois approches : paramétrique, non paramétrique discrète et non paramétrique lissé.

### 5.2.1 Modèle de prédiction à deux états

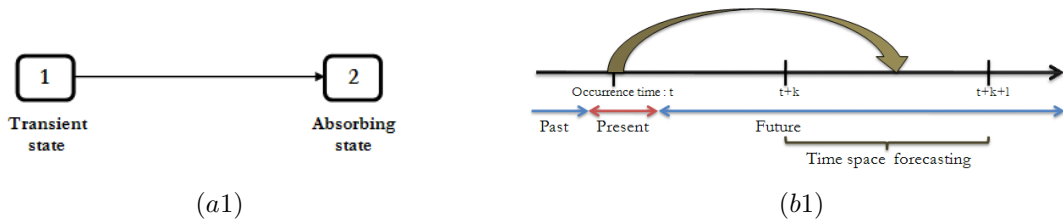


FIGURE 5.2 – (a1) : Modèle à deux états, (b1) : Scénario de la prédiction.  $t$  : Instant d'observation de la population à risque.  $k, l \in \mathbf{N}$ .

Considérons le modèle à deux états décrit par le graphe (a1) de la figure 5.2. L'état  $\{1\}$  représente l'admission en réanimation sous ventilation mécanique. L'état  $\{2\}$  représente la PAVM. L'état  $\{1\}$  est un état transitoire et l'état  $\{2\}$  est considéré comme un état absorbant car nous n'observons dans notre étude que le premier épisode de pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique.

Soit  $\{X(t), t \in \mathcal{T} = [0, \tau]\}$  un processus markovien non-homogène à espace d'état fini  $E = \{1, 2\}$  associé au modèle (a1) pour décrire la survenue de la pneumonie nosocomiale sous ventilation mécanique. La fonction de prédiction  $\varphi_{12}(t, k, l)$  est définie par :

$$\begin{aligned} \varphi_{12}(t, k, l) &= \mathbf{Pr}(X(t+k+l) = 2 | X(t+k) = 1) \\ &= 1 - \frac{S_{12}(t+k+l)}{S_{12}(t+k)} \end{aligned} \quad (5.1)$$

Pour les détails de la démonstration voir l'annexe A.

**Remarque 5.1** Cette fonction de prédiction permet d'évaluer potentiellement la fréquence des nouveaux cas de pneumonie nosocomiale dans l'intervalle  $[t+k, t+k+l]$ . Cette équation fait l'hypothèse qu'un patient en réanimation est exposé à un seul risque (PAVM).

### 5.2.2 Modèle de prédiction à quatre états

Cette fois, nous considérons un modèle à quatre états représenté par le graphe (a2) de la figure 5.3, qui n'est rien d'autre que le modèle *Disability* des patients en réanimation dont les transitions  $(2 \rightarrow 3)$  et  $(2 \rightarrow 4)$  sont ignorées. L'état 2 est considéré comme un état absorbant au même titre que les états  $\{3\}$  et  $\{4\}$ . Nous l'utilisons comme tel, du fait que le devenir du patient nous importe peu une fois le diagnostic de la pneumonie posé. Mais il est important de souligner que les autres transitions peuvent être prédites,

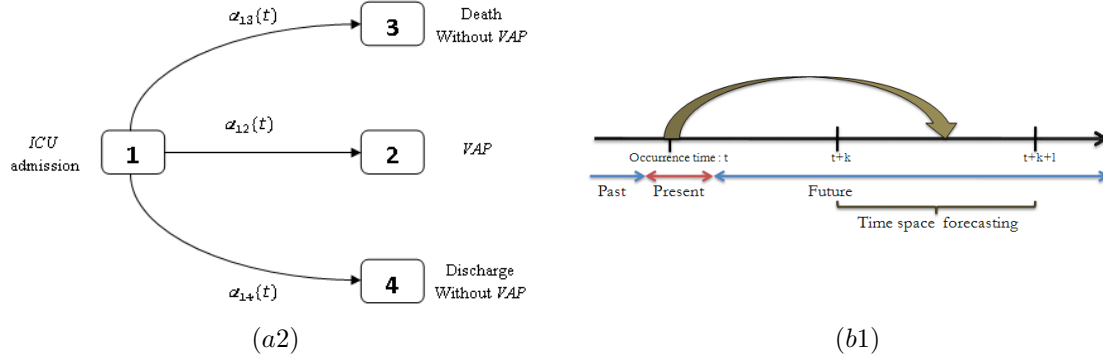


FIGURE 5.3 – (a2) : Modèle à quatre états. (b1) : Scénario de prédiction.  $t$  : instant d'observation.  $k, l \in \mathbb{N}$ .

dans ces conditions l'état  $\{2\}$  passe au régime transitoire.

Soit  $\{X(t)\}_{t \in \mathcal{T}}$  un processus markovien non-homogène à espace d'état fini  $E = \{1, 2, 3, 4\}$  associé au modèle (a2). La fonction de prédiction de passer de l'état  $\{1\}$  à l'état  $\{j\}$  avec  $j \in \{2, 3, 4\}$  entre l'instant  $t+k$  et  $t+k+l$  sachant qu'à l'instant  $t$  on observe  $n_t$  patients qui n'ont eu aucun événement jusqu'à présent, est définie par :

$$\begin{aligned}
 \varphi_{1j}(t, k, l) &= \Pr(X(t+k+l) = j | X(t+k) = 1) \\
 &= \frac{1}{S_1(t+l)} \int_{t+k}^{t+k+l} S_1(u) \alpha_{1j}(u) du \\
 &= \left\{ \exp \left( - \int_0^{t+k} \sum_{h=2}^4 \alpha_{1h}(u) du \right) \right\}^{-1} \left\{ \int_{t+k}^{t+k+l} \exp \left( - \int_0^u \sum_{i=2}^4 \alpha_{1i}(x) dx \right) \alpha_{1j}(u) d(u) \right\}
 \end{aligned} \tag{5.2}$$

où  $S_1(t) = \prod_{j=2}^4 S_{1j}(t)$  avec  $j \in \{2, 3, 4\}$ .

Pour les détails voir l'annexe A.

Contrairement à la prédiction décrite avec le modèle à deux états, la prévision décrite avec le modèle à quatre états prend en compte les événements concurrents. Les quantités qui diffèrent dans les deux fonctions de prédiction sont les fonctions de survie dans l'état  $\{1\}$ . En effet, la fonction de risque de contracter la PAVM est identique dans les deux modèles. Cependant, la fonction de survie dans l'état  $\{1\}$  est écrite dans l'équation du modèle à quatre états, comme le produit de trois fonctions de survie. Ce qui n'est pas le cas pour le modèle à deux états.

**Remarque 5.2** Il est important de noter que la prédiction de la pneumonie nosocomiale ne fait pas intervenir les intensités de transition  $(2 \rightarrow 3)$  et  $(2 \rightarrow 4)$ . Par conséquent, le modèle markovien non-homogène et le modèle semi-markovien aboutissent à la même définition de la prédiction. En revanche, il est aussi possible et intéressant d'étudier la prédiction d'événements autres que la pneumonie, comme le décès par exemple. Dans ce cas, la prédiction dépendra alors du modèle markovien ou semi-markovien utilisé.

### Inférence de la prédiction de la PAVM ( $\hat{\varphi}_{12}(t, k, l)$ )

Dans cette partie nous utiliserons les fonctions relatives aux transitions  $(1 \rightarrow 2)$ ,  $(1 \rightarrow 3)$  et  $(1 \rightarrow 4)$  estimées au chapitre 4. Il faut noter que pour la suite du document on prendra  $k = 0$ ,  $l = 3$  en d'autres



termes la prédiction sera faite dans les trois jours qui suivent l'observation. Ce choix est justifié par la durée d'incubation du germe et pour augmenter l'incidence de l'événement.

### Estimateur paramétrique

On écrit  $\widehat{S}_{1j}(t) = S_{1j}(t; \widehat{\mu}_{1j})$ ,  $\widehat{\alpha}_{1j}(t) = \alpha_{1j}(t; \widehat{\mu}_{1j})$  et  $\widehat{A}_{1j}(t) = A_{1j}(t; \widehat{\mu}_{1j})$  les estimateurs paramétriques respectifs de la survie, des intensités de transition et du risque cumulé. L'estimateur paramétrique de prédiction s'écrit :

– *Modèle à deux états*

$$\widehat{\varphi}_{12}(t, 0, 3) = 1 - \left\{ \exp \left( - \int_t^{t+3} \widehat{\alpha}_{12}(x) dx \right) \right\}.$$

– *Modèle à quatre états*

$$\widehat{\varphi}_{12}(t, 0, 3) = \frac{1}{\widehat{S}_{11}(t)} \int_t^{t+3} \prod_{j=2}^4 \widehat{S}_{1j}(x) \alpha_{12}(x) dx.$$

### Estimation non paramétrique discrète

On note par  $\widehat{S}_{1j}(t)$  les estimateurs non paramétriques de survie et  $\widehat{A}_{12}(t)$  l'estimateur de risque cumulé. L'estimateur non paramétrique de la prédiction s'écrit :

– *Modèle à deux états*

$$\widehat{\varphi}_{12}(t, 0, 3) = 1 - \frac{\widehat{S}_{12}(t+3)}{\widehat{S}_{12}(t)}.$$

– *Modèle à quatre états*

$$\widehat{\varphi}_{12}(t, 0, 3) = \frac{1}{\widehat{S}_{11}(t)} \sum_{\substack{t \leq s_i \\ t+3 \geq s_i}} \prod_{j=2}^4 \widehat{S}_{1j}(s_i) \Delta \widehat{A}_{12}(s_i).$$

### L'estimateur lissé

$\widehat{\alpha}_{1j}(t)$  l'estimateur de risque lissé et  $\widehat{S}_{1j}(t) = \exp(-\widehat{A}_{1j}(t))$  où  $\widehat{A}_{1j}(t) = \exp(-\int_1^t \widehat{\alpha}_{1j}(x) dx)$ . L'estimateur non paramétrique de la prédiction lissée s'écrit :

– *Modèle à deux états*

$$\widehat{\varphi}_{12}(t, 0, 3) = 1 - \frac{\widehat{S}_{12}(t+3)}{\widehat{S}_{12}(t)}.$$

– *Modèle à quatre états*

$$\widehat{\varphi}_{12}(t, 0, 3) = \frac{1}{\widehat{S}_{11}(t)} \sum_{\substack{t \leq s_i \\ t+3 \geq s_i}} \prod_{j=2}^4 \widehat{S}_{1j}(s_i) \widehat{\alpha}_{1j}(s_i) \Delta s_i.$$

## 5.3 Prédiction individualisée

Précédemment, nous avons discuté de la prédiction non ajustée définie à partir du modèle à deux états et à quatre états. Dans cette section nous abordons la notion de prédiction individualisée. Contrairement à la section précédente, elle ne sera définie qu'à partir du modèle à quatre états.

### 5.3.1 Prédiction individualisée

Soit  $t$  un instant d'observation de l'individu  $i$  de la cohorte d'étude dans l'état  $\{1\}$ . L'individu est caractérisé par son histoire  $\mathcal{H}_1^i(0, t) = \{\mathbf{Z}_1^i(x); x \in [0, t]\}$ , on appelle prédiction individualisée de la transition  $(1 \rightarrow 2)$  sur l'intervalle  $[t, t+3]$ , la fonction définie par :

$$\varphi_{12}^i(t, 0, 3; \mathcal{H}_1^i(t, t+3)) = \frac{1}{S_1(t; \mathbf{Z}_1^i(t))} \int_t^{t+3} S_1(u; \mathbf{Z}_1^i(u)) \alpha_{12}(u; \mathbf{Z}_1^i(u)) du. \quad (5.3)$$

La même prédiction peut être écrite en fonction de  $\alpha_{1j}(\cdot)$  ou  $j \in \{2, 3, 4\}$  :

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

La prédiction de base est alors obtenue en mettant  $\mathbf{Z}_0(t) = 0$  pour tout  $t > 0$ ,

$$\varphi_{12_0}^i(t, 0, 3) = \left\{ \exp \left( - \int_0^t \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j_0}(u) du \right) \right\}^{-1} \left\{ \int_t^{t+3} \exp \left( - \int_0^t \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j_0}(u) du \right) \alpha_{12_0}(u) d(u) \right\}, \quad (5.4)$$

où  $\varphi_{12_0}^i(t, 0, 3)$  représente la prédiction de base pour un individu dont toutes les covariables sont nulles.

**Remarque 5.3** La prédiction de base est différente de la prédiction non ajustée. En effet, la prédiction de base tient compte des facteurs de risques et elle s'interprète comme la prédiction d'un individu ayant pour valeur de covariables zéro. A contrario la prédiction non ajustée ne tient pas compte des facteurs de risques et elle s'interprète comme la prédiction de l'espérance associée à tous les individus.

Le détail de cette fonction de prédiction est identique à celle de la prédiction non ajustée à l'exception que celle-ci contient des covariables. La difficulté sous-jacente à cette fonction de prédiction est le manque d'information entre  $t$  et  $t+3$  lorsque l'on inclut les covariables dépendantes du temps. Nous proposons d'imputer l'information manquante sur l'intervalle de prédiction par un vecteur de fonctions qui nous permettra de définir un *profil*.

### Inférence de la prédiction individualisée

Soit  $t_0$  l'instant d'observation d'un patient  $i$  on définit le *profil* relatif à la transition  $(1 \rightarrow j)$  par :

$$\mathbf{Z}_{1j,t_0}^i(t) = \mathbf{Z}_{1j}^i(t) \mathbf{1}_{[0,t_0]} + \kappa_{1j}^i(t) \mathbf{1}_{]t_0,+\infty[}, \quad (5.5)$$

où  $\kappa_{1j}^i(t)$  est un vecteur de fonctions qui permet d'imputer les valeurs manquantes des covariables associées à l'individu  $i$  et  $\mathbf{Z}_{1j}^i(t)$  est le vecteur de covariables de l'individu  $i$  relatif à la transition  $(1 \rightarrow j)$ . La fonction de prédiction sera conditionnée par le vecteur de fonctions  $\kappa_{1j}^i(t)$ .

Dans la suite du document le vecteur de fonctions que nous avons choisi pour imputer est celui qui correspond aux dernières valeurs observées des covariables, c'est-à-dire pour tout  $t \geq 0$ , notons  $z_{1j}^i = \mathbf{Z}_{1j}^i(t)$  (les dernières valeurs observées) alors le vecteur de fonctions  $\kappa_{1j}^i$  est défini par :  $\kappa_{1j}^i(u) = z_{1j}^i$ .

### Estimateur paramétrique de la prédiction individualisée

On note par  $\hat{S}_{1j_0}(t) = S_{1j_0}(t; \hat{\mu}_{1j})$ ,  $\hat{\alpha}_{1j_0}(t) = \alpha_{1j_0}(t; \hat{\mu}_{1j})$  et  $\hat{A}_{1j_0}(t) = A_{1j_0}(t; \hat{\mu}_{1j})$  les estimateurs paramétriques des fonctions de transition de base partant de l'état  $\{1\}$ . Les distributions utilisées sont celles qui ont été sélectionnées à la section 4.3. Nous avons donc :

$$\hat{\varphi}_{1j}^i(t, 0, 3; \mathcal{H}_1^i(t, t+3)) = \frac{1}{\prod_{h=2}^4 \hat{S}_{1h}(t; \mathbf{z}_{1h,t}^i(t))} \int_t^{t+3} \prod_{h=2}^4 \hat{S}_{1h}(u; \mathbf{Z}_{1h,t}^i(u)) \hat{\alpha}_{1j}(u; \mathbf{Z}_{1j,t}^i(u)) du.$$

### Estimateur non paramétrique de la prédiction individualisée

En utilisant les estimateurs non paramétriques évalués à la section 4.3.2 nous avons :

$$\hat{\varphi}_{1j}^i(t, 0, 3; \mathcal{H}_1^i(t, t+3)) = \frac{1}{\prod_{h=2}^4 \hat{S}_{1h}(t; \mathbf{z}_{1h,t}^i(t))} \sum_{s_k} \prod_{h=2}^4 \hat{S}_{1h}(s_k; \mathbf{Z}_{1h,t}^i(s_k)) \Delta \hat{A}_{1j}(s_k; \mathbf{Z}_{1h,t}^i(s_k)).$$

### Estimateur lissé de la prédiction individualisée

$\widehat{\alpha}_{1j}(s_k; \mathbf{Z}_{1j,t}^i(s_k))$  désigne l'estimateur lissé de risque instantané,  $\widehat{A}_{1j}(t; \mathbf{Z}_{1,t}^i(t)) = \sum_{s_k \leq t} \widehat{\alpha}_{1j}(s_k; \mathbf{Z}_{1j,t}^i(s_k)) \Delta s_k$

l'estimateur du risque cumulé et  $\widehat{S}_{1j}(t; \mathbf{Z}_{1,t}^i(t)) = \exp(-\widehat{A}_{1j}(t; \mathbf{Z}_{1,t}^i(t)))$  l'estimateur de survie. La prédiction lissée s'écrit alors :

$$\widehat{\varphi}_{1j}^i(t, 0, 3; \mathcal{H}_1^i(t, t+3)) = \frac{1}{\prod_{h=2}^4 \widehat{S}_{1h}(t; \mathbf{Z}_{1h,t}^i(t))} \sum_{s_k} \prod_{h=2}^4 \widehat{S}_{1h}(s_k; \mathbf{Z}_{1h,t}^i(s_k)) \widehat{\alpha}_{1j}(s_k; \mathbf{Z}_{1h,t}^i(s_k)) \Delta s_k.$$

## 5.4 Validation de l'outil de prédiction

Dans les modèles de pronostic il existe deux types de mesure de validation :

- Les mesures de discrimination : concordance,  $AUC$ , courbe  $ROC$  [52], [55], [56], [12].
- Les mesures prédictives : erreur de prédiction,  $R^2$ , etc [115] [57] [125].

Dans cette section, nous allons utiliser l'erreur de prédiction, l' $AUC$  et la courbe  $ROC$  dépendante du temps (voir les détails section 3.4.2) pour mesurer la qualité de notre prédiction. Les concepts des processus de comptage (défini dans la section 3.3) seront utilisés tout au long de cette section.

NB : pour alléger les notations, la fonction de prédiction individualisée sera notée

$$\varphi^i(t) = \widehat{\varphi}^i(t, 0, 3; \mathcal{H}(t, 0, 3))$$

Soit  $t$  un instant d'observation des patients de réanimation sous ventilation mécanique et  $i$  le patient présent à cet instant d'observation et dont  $\widehat{\varphi}^i(t)$  est la fonction de prédiction de contracter la maladie dans l'intervalle futur  $[t, t+3]$  où  $\mathcal{H}^i(t, 0, 3)$  est son histoire. On note par  $\varphi(t)$  la fonction indicatrice définie par :

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

où  $T$  est une variable aléatoire de survenue de la  $PAVM$  au cours du temps. En abordant dans le même sens que Graf et al. [47], on définit l'erreur de prédiction du modèle par :

$$\mathbf{se}(t) = \mathbf{E} \left[ (\widehat{\varphi}^i(t) - \varphi(t))^2 \right]. \quad (5.6)$$

Dans une cohorte de suivi des patients de réanimation qui sont sous ventilation mécanique, on connaît le statut de l'individu  $i$  dans l'intervalle  $[t, t+3]$ . On note le statut de l'individu  $i$  dans l'intervalle de temps  $[t, t+3]$  par  $\varphi_{obs}^i(t)$ . Si l'individu  $i$  contracte la maladie dans l'intervalle  $[t, t+3]$  alors  $\varphi_{obs}^i(t) = 1$ . Si par compte il ne contracte pas la maladie ou décède ou sort de l'étude dans l'intervalle  $[t, t+3]$  alors  $\varphi_{obs}^i(t) = 0$ . L'estimateur de l'erreur de prédiction s'écrit finalement :

$$\widehat{\mathbf{se}}(t) = \frac{1}{n_t} \sum_i (\widehat{\varphi}^i(t) - \varphi_{obs}^i(t))^2. \quad (5.7)$$

Soit  $n_t$  l'effectif à risque à l'instant d'observation  $t$  alors cette effectif peut se décomposer de la manière suivante :

$$n_t = n_t^0 + n_t^1$$

où  $n_t^0$  représente le nombre des patients qui ne vont pas contracter la pneumonie dans l'intervalle  $[t, t+3]$ , et  $n_t^1$  le nombre des patients qui vont contracter la pneumonie dans l'intervalle  $[t, t+3]$  alors l'équation devient :

$$\begin{aligned} \widehat{\mathbf{se}}(t) &= \frac{1}{n_t} \sum_i (\widehat{\varphi}^i(t) - \varphi_{obs}^i(t))^2 \\ &= \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t^0} (\widehat{\varphi}^i(t) - \varphi_{obs}^i(t))^2 \\ &\quad + \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t^1} (\widehat{\varphi}^i(t) - \varphi_{obs}^i(t))^2. \end{aligned}$$

En remplaçant les valeurs observées de  $obs^i(t)$  on obtient :

$$\widehat{\mathbf{se}}(t) = \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t^0} (\widehat{\varphi}^i(t))^2 + \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t^1} (\widehat{\varphi}^i(t) - 1)^2 \quad (5.8)$$

1.  $\widehat{\mathbf{se}}_0(t) = \sum_{i=1}^{n_t^0} (\widehat{\varphi}^i(t))^2$  est l'erreur commise sur la prédiction des patients qui ne contracteront pas la PAVM dans l'intervalle  $[t, t + 3]$ .
2.  $\widehat{\mathbf{se}}_1(t) = \frac{1}{n_t} \sum_{i=1}^{n_t^1} (\widehat{\varphi}^i(t) - 1)^2$  est l'erreur commise sur la prédiction des patients qui tomberont malades dans l'intervalle  $[t, t + 3]$ .

**Remarque 5.4** *Le modèle est meilleur si son erreur de prédiction est très faible et de plus si*

$$\mathbf{se}_0(t) > \mathbf{se}_1(t)$$

*alors le modèle prédit mieux les individus qui vont contracter la PAVM.*

### Cas particulier

Si on suppose que tous les individus ont la même prédiction  $\varphi(t, 0, 3)$  dont l'estimateur est  $\widehat{\varphi}(t, 0, 3)$  alors les équations du calcul de l'erreur peuvent se simplifier de la façon suivante :

$$\begin{cases} \widehat{\mathbf{se}}_0(t) &= \frac{n_t^0}{n_t} \widehat{\varphi}(t)^2 \\ \widehat{\mathbf{se}}_1(t) &= \frac{n_t^1}{n_t} (\widehat{\varphi}(t) - 1)^2 \end{cases} \quad (5.9)$$

**Remarque 5.5** *Par la suite, nous utilisons également l'erreur de prédiction définie par l'équation 5.7 pour mesurer la prédiction obtenue avec un modèle à 2 états. Le statut d'un individu qui sort du service ou qui décède dans l'intervalle de prédiction sans avoir contracté la pneumonie est considéré à 0 ; c'est à dire qu'il n'a pas contracté la pneumonie. Pour un modèle 2 états classique qui considère les autres événements comme des censures non informatives, le statut de cet individu est inconnu ; le patient pourrait contracter la pneumonie après la date de censure à droite (date de sortie du service ou date de décès). Graf et al. [47] définit l'erreur de prédiction pour un modèle à 2 états avec censure à droite. Notre contexte est différent puisque la censure du modèle à deux états étudié est informative. Notre erreur de prédiction tiens compte de cette situation.*

#### 5.4.1 Les mesures résumées

Comme il est plus intéressant de regarder l'erreur sur un intervalle de temps que sur un instant alors l'aire sous la courbe de l'erreur quadratique entre l'instant  $s$  et l'instant  $t$  est définie par :

$$\forall t, s \in \mathcal{T}, \quad \mathbf{mse}(s, t) = \frac{1}{t-s} \int_s^t \mathbf{E} \left[ (\varphi(u)) - \widehat{\varphi}^i(u) \right]^2 du.$$

L'équation (5.4.1) suppose qu'à tout instant  $t$ , l'erreur quadratique de prévision a la même importance, cependant dans le chapitre 3 nous avons vu que plus de 75% des événements d'intérêts se produisent dans les 18 premiers jours dans l'unité des soins intensifs. Par conséquent, il paraît important d'évaluer l'erreur quadratique moyenne de la prédiction en affectant un poids de pondération à chaque instant de prédiction. Pour surmonter ce problème, nous proposons une fonction de pondération qui donne plus d'importance au moment où il y a beaucoup d'événements et une grande population à risque.

### Estimation de la fonction de pondération

Soient  $S_1(t)$  la probabilité de survivre dans l'état  $\{1\}$  jusqu'au temps  $t$  et  $(1 - S_1(t))$  la probabilité cumulée de quitter l'état  $\{1\}$ . La différentielle par rapport au temps donne la fréquence de nouveaux cas des patients qui ont quitté l'état  $\{1\}$  à l'instant  $t$ . Nous pouvons définir la fonction de pondération par l'équation suivante :

$$\forall t \in \mathcal{T}, \quad W(t) = \frac{d}{dt} (1 - S_1(t)).$$

Développons l'équation.

$$\begin{aligned} \forall t \in \mathcal{T}, \quad W(t) &= \frac{d}{dt} (1 - S_1(t)) \\ &= -\frac{d}{dt} S_1(t), \end{aligned}$$

puisque

$$\frac{d}{dt} S_{1j}(t) = -S_{1j}(t) \alpha_{1j}(t),$$

alors

$$\frac{d}{dt} S_1(t) = -S_1(t) \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j}(t).$$

Finalement nous obtenons

$$W(t) = S_1(t) \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j}(t)$$

Comme notre prédiction se fait dans l'espace temporel  $[s, t]$ , en posant

$$\omega(s, t) = \int_s^t W(u) du = [(1 - S_1(u))]_s^t,$$

la fonction de pondération s'écrit, pour tout  $u \in [s, t]$

$$W^{(s,t)}(u) = \frac{S_1(u) \sum_{j=2}^4 \alpha_{1j}(u)}{\omega(s, t)}. \quad (5.10)$$

L'erreur quadratique moyenne pondérée de prévision s'écrit

$$\mathbf{mse}(s, t) = \frac{1}{(t - s) \omega(s, t)} \int_s^t \mathbf{se}(u) W(u) du. \quad (5.11)$$

Comme nous avons vu que pour tout  $t > 0$ ,

$$\mathbf{se}(t) = \mathbf{se}_0(t) + \mathbf{se}_1(t)$$

, alors l'équation (5.11) se décompose de la façon suivante :

$$\begin{cases} \mathbf{mse}_0(s, t) &= \frac{1}{(t - s) \omega(s, t)} \int_s^t \mathbf{se}_0(u) W(u) du. \\ \mathbf{mse}_1(s, t) &= \frac{1}{(t - s) \omega(s, t)} \int_s^t \mathbf{se}_1(u) W(u) du. \end{cases} \quad (5.12)$$

### Estimation des mesures résumées

L'estimation de l'erreur de prédiction moyenne  $[s, t]$  est :

$$\forall t, s \in \mathcal{T}, s \neq t, \quad \widehat{\text{mse}}(s, t) = \frac{1}{(t-s)} \sum_{s \leq t_i \leq t} \widehat{\text{se}}(t_i). \quad (5.13)$$

L'estimateur de l'erreur quadratique moyenne de la prédiction avec la fonction de pondération est :

$$\forall t, s \in \mathcal{T}, s \neq t, \quad \widehat{\text{mse}}(s, t) = \frac{1}{(t-s)\widehat{\omega}(s, t)} \sum_{s \leq t_i \leq t} \widehat{\text{se}}(t_i)\widehat{W}(t_i). \quad (5.14)$$

Alors les estimateurs des erreurs décomposés s'écrivent :

$$\left\{ \begin{array}{l} \widehat{\text{mse}}_0(s, t) = \frac{1}{(t-s)\omega(s, t)} \sum_{s \leq t_i \leq t} \widehat{\text{se}}_0(t_i)\widehat{W}(t_i). \\ \widehat{\text{mse}}_1(s, t) = \frac{1}{(t-s)\omega(s, t)} \sum_{s \leq t_i \leq t} \widehat{\text{se}}_1(t_i)\widehat{W}(t_i). \end{array} \right. \quad (5.15)$$

Pour comparer nos modèles nous allons utiliser le  $R^2$  défini dans l'article de Graf et al [47] ainsi que dans l'article de Schemper et al [114]. Soient  $M_1$  et  $M_2$  deux modèles de prédiction la différence de variation expliquée par le modèle  $M_2$  par rapport au modèle  $M_1$  est défini par :

$$R^2(s, t; M_2|M_1) = \frac{\widehat{\text{mse}}_{M_1}(s, t) - \widehat{\text{mse}}_{M_2}(s, t)}{\widehat{\text{mse}}_{M_1}(s, t)} \quad (5.16)$$

Cette quantité s'interprète comme le gain relatif dans la précision de la prédiction du modèle  $M_2$  par rapport au modèle  $M_1$ .

**Remarque 5.6** L'erreur de prédiction pourrait être définie autrement par l'équation suivante

$$\text{se}(t) = (\widehat{\varphi}_{12}(t, k, l) - \varphi(t, k, l))^2$$

pour le modèle sans covariables. Si on note par  $\frac{N_{12}(t, t_3)}{n_t}$  l'estimateur empirique de  $\varphi(t, 0, 3)$  alors nous avons

$$\text{se}(t) = \left( \widehat{\varphi}_{12}(t, k, l) - \frac{N_{12}(t, t_3)}{n_t} \right)^2$$

et  $n_t\varphi(t, 0, 3)$  est approximativement le nombre des patients prédits par le modèle appelé "attendus" ( $\mathbf{ex}$ ) et  $N_{12}(t, t+3)$  est le nombre des "observées" ( $\mathbf{obs}$ ). Mais l'inconvénient de ce critère est qu'il ne prend pas en compte la variabilité inter-individus lorsqu'on l'applique sur la prédiction individualisée.

## 5.5 Application à la prédiction de la PAVM

L'application sera faite en deux grandes étapes. Dans la première étape, nous appliquerons la prédiction sans covariables et dans la seconde étape, nous appliquerons la prédiction avec covariables. La modélisation pour chaque étape sera faite d'abord sur la base d'apprentissage et ensuite validée sur une base externe. Tous les résultats concernant les fonctions de transition énoncées aux chapitres 3 et 4 seront considérés comme acquis. La description de la base d'apprentissage et celle de validation sont définies à la chapitre 4. Cette partie sera terminée par une discussion et une conclusion.

### 5.5.1 Prédiction de la PAVM sans covariables

Dans cette section, nous estimons la prédiction sans covariables afin de comparer les modèles à deux états et quatre états.

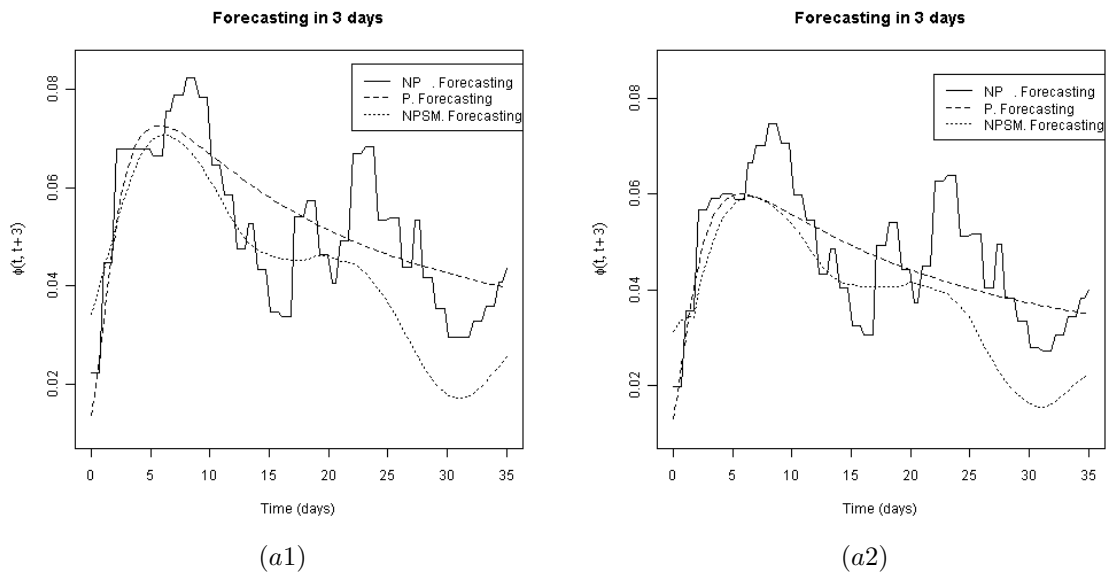


FIGURE 5.4 – Estimateurs PAVM (prédiction sans covariables) de la PAVM. NP : prédiction non paramétrique discrète, P : prédiction paramétrique, NPSM : prédiction non paramétrique lissée

### Estimation de la prédiction

La prédiction sans covariables décrite à la section 5.2 par l'équation (5.1) pour le modèle à deux états et par l'équation (5.2) pour le modèle à quatre états nous permet d'estimer le nombre de personnes susceptibles de tomber malades dans les trois jours qui suivent leur observation. Cette fonction est estimée à la fois par l'approche paramétrique (dont les distributions ont été sélectionnées à la section 4.1.3), par l'approche non paramétrique lissée et discrète (dont les estimateurs des fonctions de transition sont faits à la section 4.2). Les résultats de la modélisation sur la base d'apprentissage faite à partir du modèle à deux états et à quatre états sont présentés à la figure 5.4.

Le graphe (a1) représente les estimateurs de prédiction évalués sur les trois jours qui suivent l'observation à partir du modèle à deux états et le graphe (a2) à partir du modèle à quatre états. Sur chaque graphique, nous avons trois courbes qui représentent les prédictions paramétrique, non paramétrique lissée et non paramétrique discrète. L'axe des abscisses représente le temps d'observation des patients en réanimation et l'axe des ordonnées représente les valeurs de prédiction dans les trois jours.

Globalement, pour chaque graphique, les trois estimateurs de prédiction sont croissants sur les dix premiers jours de prédiction (atteignant les valeurs prédictives autour de 8%) et décroissants dans le reste du temps. Ce résultat ne fait que confirmer la tendance décrite par les fonctions de risque instantané.

Les bandes de confiance à 95% des prédictions ont été estimées par les méthodes de bootstrap décrites à la section 3.4.1. Pour les estimateurs paramétriques nous avons généré un échantillon de taille 500. Pour les estimateurs non paramétriques, nous avons généré 500 échantillons de taille 2871. Les résultats sont présentés à la figure 5.5 pour le modèle à deux états et à la figure 5.6 pour le modèle à quatre états. Sur chaque figure, les graphes (c.), (d.) et (e.) donnent respectivement les prédictions et les bandes de confiances des estimateurs paramétriques, non paramétriques lissés et non paramétriques discrets. L'axe des abscisses donne les valeurs de prédiction dans les trois jours qui suivent l'observation, l'axe des ordonnées donne les instants d'observation.

Globalement, on peut noter que les modèles à deux et à quatre états ont des bandes de confiance étroites du premier jour de réanimation jusqu'aux jours 17 et 18. Après, elles sont larges notamment pour la prédiction non paramétrique discrète. Il est donc difficile de savoir lequel de ces deux modèles effectue une bonne prédiction. Pour la suite, nous allons évaluer l'erreur de prédiction afin de comparer les deux modèles.

Bandes de confiance à 95% de prédiction de la PAVM du modèle à 2 et 4 états

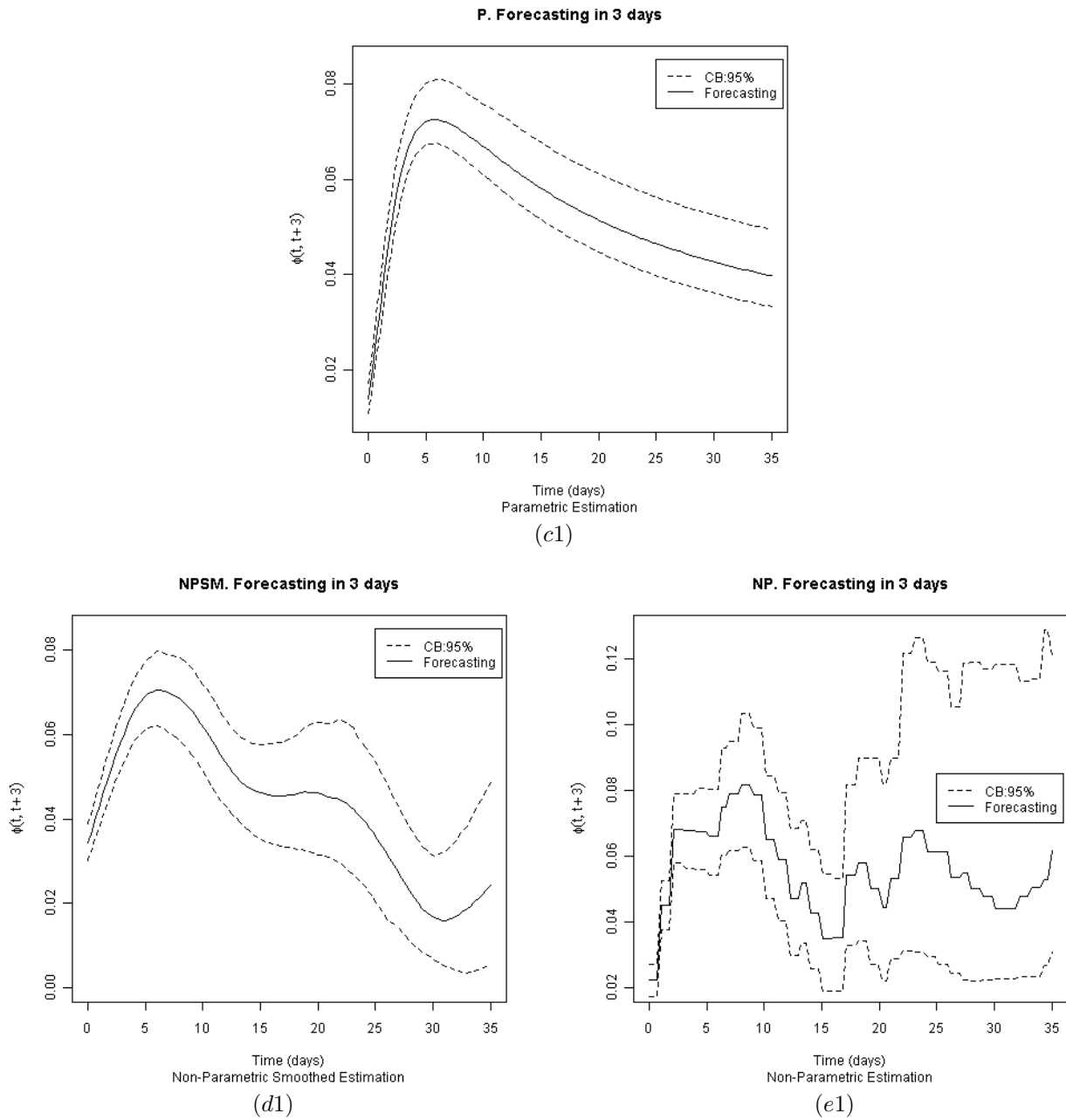


FIGURE 5.5 – Fonctions de prédiction et leurs bandes de confiance à 95% pour le modèle à deux états.



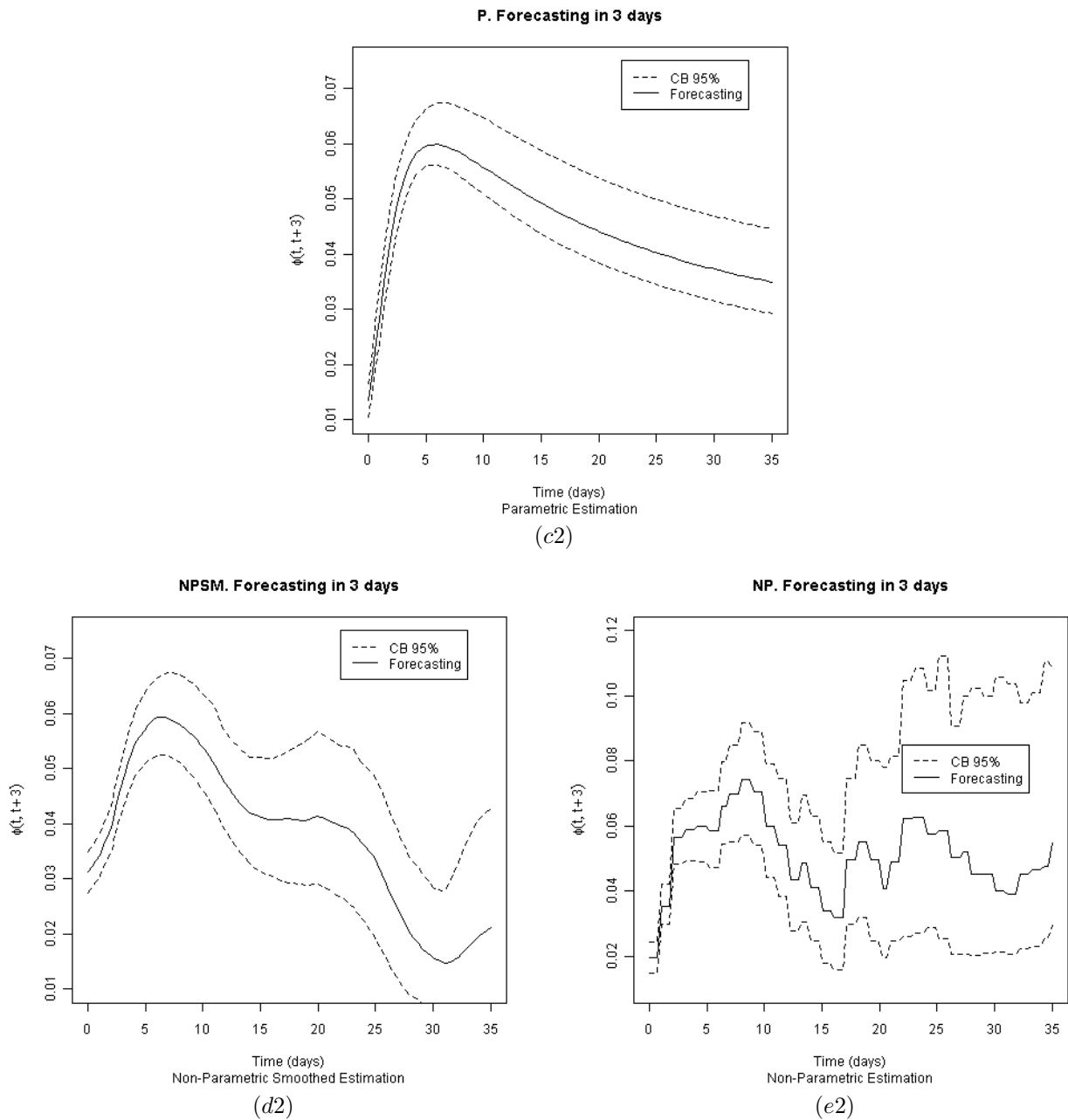


FIGURE 5.6 – Fonctions de prédiction et leurs bandes de confiance à 95% pour le modèle à quatre états.

### Comparaison des modèles à deux et quatre états pour la prédiction de la PAVM

Pour chaque modèle, nous avons évalué l'erreur de prédiction pondérée commise sur les patients qui n'auront pas la PAVM et celle commise sur ceux qui contracteront la maladie dans les trois jours qui suivent l'observation. Ces deux types d'erreur sont calculées à partir des équations (5.8) et (5.15). Les résultats de ces analyses sont présentés sur les figures 5.7, 5.8 et 5.9, représentant respectivement la modélisation non paramétrique discrète, la non paramétrique lissée et la paramétrique. La table 5.2 présente le résumé des erreurs et la table 5.1 donne l'erreur moyenne pondérée de prédiction sur l'intervalle temporel [4, 18]. Nous avons aussi comparé les "attendus" aux "observés" via le critère défini à la remarque 5.6, les résultats sont donnés en annexes (voir annexe D).

	Modèle 2E $M_1$ $\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	Modèle 4E $M_2$ $\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	Erreur relative (%) $\widehat{R}^2(M_2 M_1)$
Méthode	$\widehat{W}^{(4,18)}(t)$	$\widehat{W}^{(4,18)}(t)$	$\widehat{W}^{(4,18)}(t)$
P	$1.526 \times 10^{-3}$	$1.484 \times 10^{-3}$	2.9
NP	$1.518 \times 10^{-3}$	$1.483 \times 10^{-3}$	1.9
NPSM	$1.510 \times 10^{-3}$	$1.481 \times 10^{-3}$	1.7

TABLE 5.1 – Comparaison des erreurs de prédiction (Base d'apprentissage, sans covariables).  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée. (4, 8) : espace temporel de prédiction.  $\widehat{\text{mse}}$  : mean square error,  $W(t)$  fonction de pondération.  $E$  : états

	Modèle 2E $M_1$		Modèle 4E $M_2$		Erreur relative (%)	
	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_0)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_1)$
Méthode	$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$	
$P$	$6.77 \times 10^{-3}$	$38.82 \times 10^{-3}$	$2.78 \times 10^{-3}$	$41.47 \times 10^{-3}$	58.86	-6.81
$NP$	$5.87 \times 10^{-3}$	$39.25 \times 10^{-3}$	$2.95 \times 10^{-3}$	$41.30 \times 10^{-3}$	49.65	-5.23
$NPSM$	$5.48 \times 10^{-3}$	$39.51 \times 10^{-3}$	$2.39 \times 10^{-3}$	$41.79 \times 10^{-3}$	56.26	-5.75

TABLE 5.2 – Erreurs de prédiction décomposées (base d'apprentissage, sans covariables),  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée (4, 8) : espace temporel de prédiction.

On remarque, de façon générale, que les erreurs de prédiction du modèle à quatre états sont plus faibles que celles du modèle à deux états. Mais on remarque aussi que le modèle à deux états effectue une meilleure prédiction sur les patients qui contracteront la maladie que le modèle à quatre états. Cependant, le modèle à quatre états prédit bien les non malades. L'erreur relative montre finalement qu'en utilisant le modèle à quatre états nous obtenons un gain moyen d'information expliqué de 2% par rapport au modèle à deux états et en particulier l'estimateur paramétrique semble être le meilleur. Ces résultats s'expliquent par le fait que le modèle à quatre états prend en compte les événements compétitifs ce qui n'est pas le cas pour le modèle à deux états.

Nous pensons aussi que le modèle à deux états surestime la proportion des patients qui survivent dans l'état  $\{1\}$ . Pour vérifier ce résultat, nous avons simulé un échantillon de taille 5000 d'un modèle de risque compétitif avec trois distributions de Weibull généralisée. Par la suite, nous avons estimé la survie  $S_{12}(\cdot)$  et  $S_1(\cdot)$  par des méthodes non paramétriques. Ces deux estimateurs ont été comparés à la survie empirique. Il faut noter que les fonctions  $S_{12}(\cdot)$  et  $S_1(\cdot)$  paramétriques sont les fonctions de survie définies avec les paramètres de simulation. Les résultats sont présentés à la figure 5.10. On note que  $S_1(\cdot)$  est l'estimateur le plus proche de la survie empirique.

De manière générale, le modèle à quatre états est meilleur que le modèle à deux états. Nous avons effectué le calcul, d'erreur sur la base d'apprentissage pour confirmer ce résultat, et avons évalué l'erreur de prédiction sur la base de validation. Les résultats sont donnés dans les tables 5.3 et 5.4

L'erreur moyenne pondérée a été calculée entre le 4<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> jour.

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

TABLE 5.3 – Comparaison des erreurs de prédiction (Base de validation, sans covariables).  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée. (4, 8) : espace temporel de prédiction.  $\widehat{\text{mse}}$  : mean square error,  $W(t)$  fonction de pondération.  $E$  : états

Méthode	Modèle 2E $M_1$		Modèle 4E $M_2$		Erreur relative (%)	
	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_0)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_1)$
	$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$	
$P$	$6.749 \times 10^{-3}$	$42.146 \times 10^{-3}$	$2.776 \times 10^{-3}$	$45.019 \times 10^{-3}$	58.86	-6.81
$NP$	$5.860 \times 10^{-3}$	$42.741 \times 10^{-3}$	$2.949 \times 10^{-3}$	$44.919 \times 10^{-3}$	49.67	-5.09
$NPSM$	$5.463 \times 10^{-3}$	$42.957 \times 10^{-3}$	$2.388 \times 10^{-3}$	$45.386 \times 10^{-3}$	56.28	-5.65

TABLE 5.4 – Erreurs de prédiction décomposées (Base validation, sans covariables),  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée(4, 8) : espace temporel de prédiction.

Il ressort que le modèle à quatre états effectue une meilleure prédiction que le modèle à deux états. Parmi les trois estimateurs de prédiction du modèle à quatre états, l'estimation paramétrique est celle qui a le gain d'information le plus élevé, avec 2.7% d'information expliquée. Ce gain relativement faible s'explique par le fait que le modèle à 2 états tient compte aussi des autres événements dans le calcul de l'erreur de prédiction (voir remarque 5.5). Quelque soit le modèle, l'erreur du modèle à deux états est plus grande que celle du modèle à quatre états. Et parmi les estimateurs du modèle à quatre états, le paramétrique est celui qui semble être le meilleur.

Il faut souligner que l'estimation de la prédiction que nous venons d'établir donne un nombre global d'individus qui potentiellement vont contracter la  $PAVM$ , mais elle ne permet pas d'identifier quels sont ces patients. Dans la section suivante, nous allons donc inclure les covariables dans le modèle à quatre états afin d'individualiser la prédiction.

**Représentation graphique des erreurs décomposées du modèle 2 vs 4 états sans covariables**

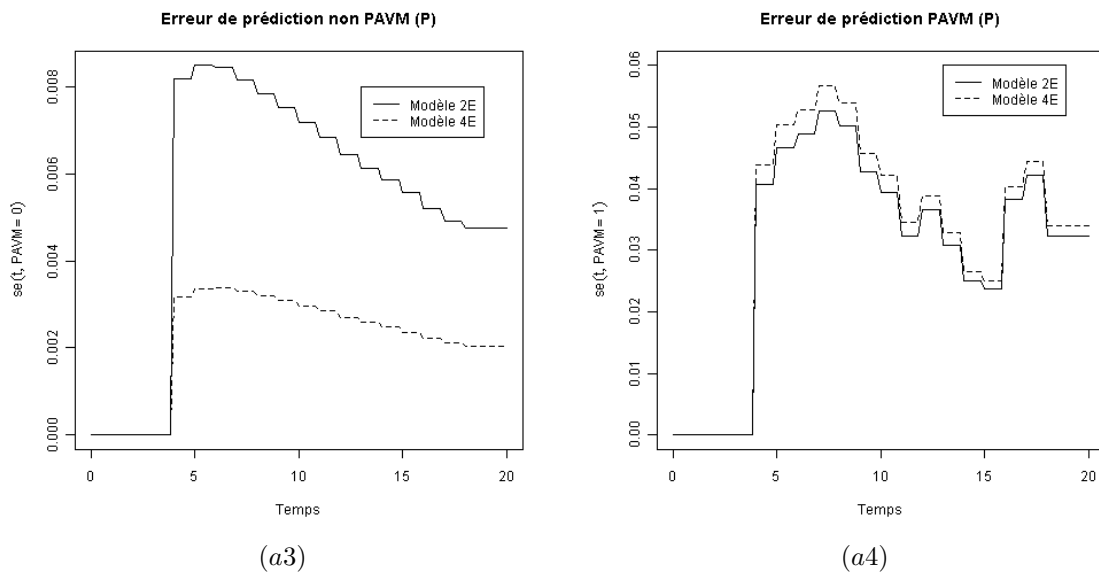


FIGURE 5.7 – *Comparaison des erreurs de prédiction (modèle paramétrique, base d'apprentissage) (a3) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les non malades. (a4) : comparaison des erreurs de prédiction pour des malades (modèle paramétrique, base d'apprentissage)*

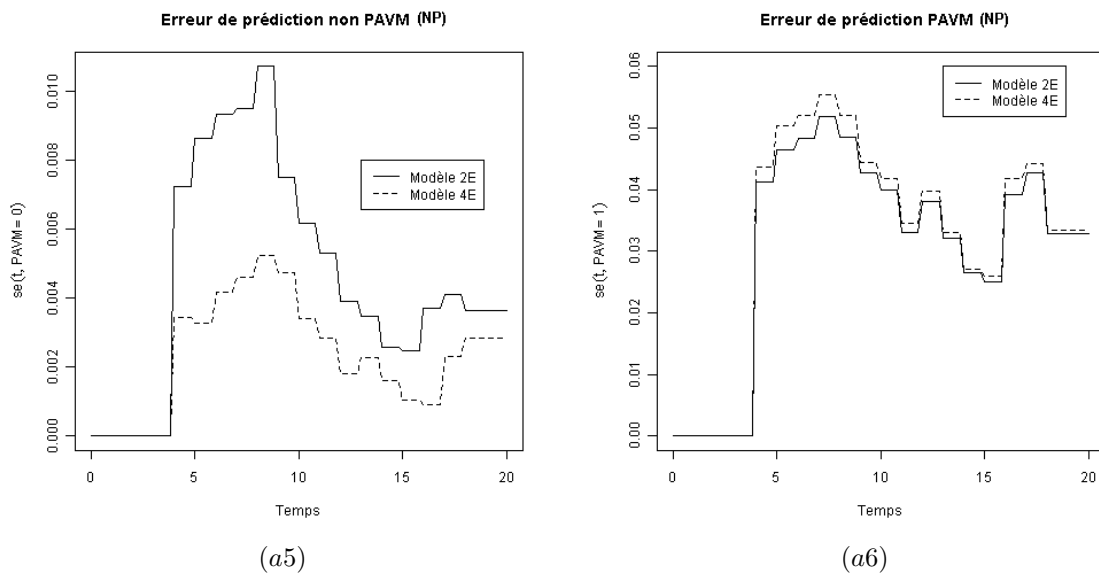


FIGURE 5.8 – *Comparaison des erreurs de prédiction (modèle non paramétrique discret, Base d'apprentissage) (a5) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les non malades. (a6) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les malades (modèle non paramétrique discret, base d'apprentissage)*

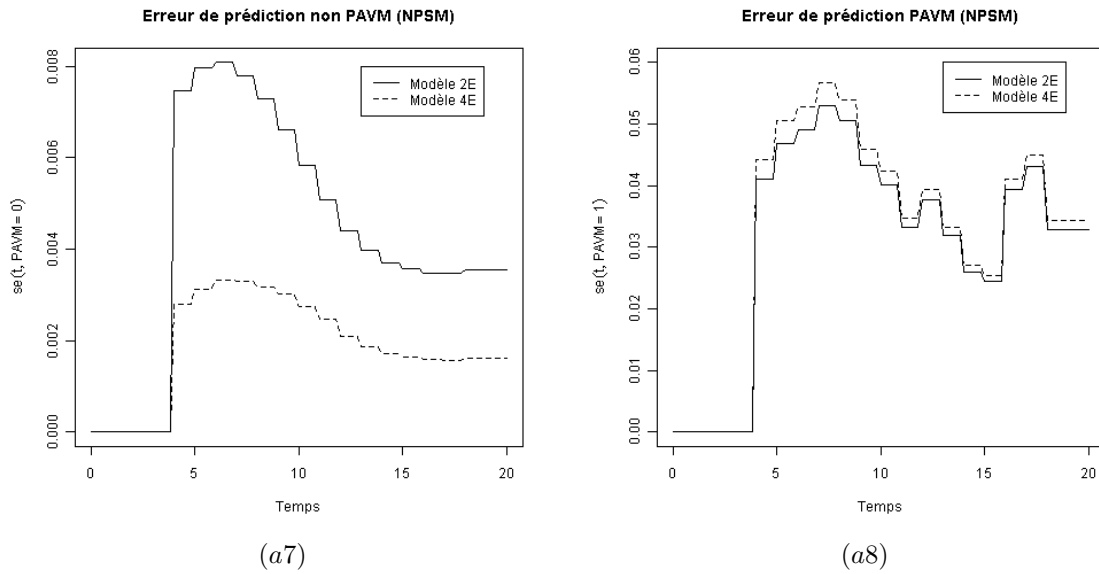


FIGURE 5.9 – Comparaison de l'erreur de prédiction (modèle non paramétrique lissé, base d'apprentissage) (a8) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les non malades. (a7) : comparaison des erreurs de prédiction pour les non malades (le modèle non paramétrique lissé, base d'apprentissage)

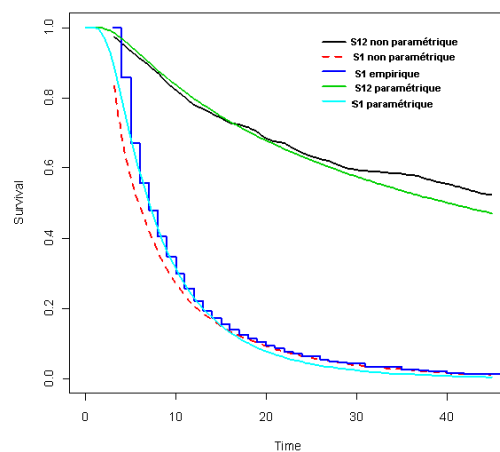


FIGURE 5.10 – Comparaison de la fonction de survie dans l'état  $\{1\}$ .  $S_{12}(t)$  : survie à deux états,  $S_1(t)$  : survie en considérant les autres états.

### 5.5.2 Prédiction individualisée de la PAVM

La notion de la prédiction individualisée suppose l'inclusion des covariables dans le modèle à quatre états (qui a été sélectionné dans la section 5.5.1). Pour cela nous allons proposer quatre modèles de prédiction individualisée (pour quatre méthodes d'inclusions des covariables).

#### Estimation et sélection du meilleur modèle de prédiction individualisée

Le critère *AIC* décrit à la section 3.5 et la différence du *AIC* normalisé ont été utilisés pour la sélection du meilleur modèle de prédiction individualisée. 4 modèles ont été testés.

**Modèle I** : Modèle à quatre états dont chaque transition<sup>1</sup> est estimée par le modèle de Cox. La transition de base (1 → 2) est modélisée par la distribution de Weibull généralisée et prend en compte les covariables relatives à la transition décrite dans la table 4.12 (covariables fixes et dépendantes du temps). La transition (1 → 3) est modélisée par un risque de base de distribution Log-normal et prend également en compte les covariables relatives à la transition étudiée et décrite dans la table 4.12. La transition (1 → 4) est modélisée par un risque de base de distribution Log-logistique et prend en compte toutes les covariables relatives à la transition décrite dans la table 4.12.

**Modèle II** : Modèle à quatre états dont chaque transition est estimée par le modèle de Cox. Toutes les transitions ont pour risque de base la distribution de Birnbaum & Saunders et ne contiennent que les covariables fixes relatives à la transition observée et décrite dans la table 4.12.

**Modèle III** : Modèle à quatre états dont la transition (1 → 2) est estimée par un modèle de Cox avec un risque de base modélisé par la distribution de Weibull généralisée et prend en compte toutes les covariables de la transition (1 → 2) décrites dans la table 4.12. Les deux autres transitions sont estimées sans covariables. La transition (1 → 3) est modélisée par la distribution log-normal et la transition (1 → 4) est modélisée par la distribution log-logistique.

**Modèle IV** : Modèle à quatre états où chaque transition est modélisée par un modèle *GLM* (*Generalized Linear Model* avec comme *logit* fonction de lien) en prenant toutes les covariables relatives à cette transition, dont la sélection, a été faite dans la section 3.1.

Type de modèle	AIC		$D_{AIC}$
	valeur	paramètres	
Modèle I	18434.35	40	—
Modèle II	21138.95	27	$9.4 \times 10^{-1}$
Modèle III	21724.50	17	1.14
Modèle IV	19487.00	33	$3.6 \times 10^{-1}$

TABLE 5.5 – Comparaison de l'AIC des modèles de prédiction individualisée.

Les résultats du calcul des *AICs* de chaque modèle et la différence du *AIC* normalisé du **modèle I** avec les autres modèles sont présentés dans la table 5.5. Le **Modèle I** est celui qui a la plus faible valeur du *AIC* et la différence de son *AIC* normalisé avec les autres modèles est d'ordre  $10^{-1}$ . Cet ordre de grandeur est qualifié de large.

En résumé le **Modèle I** est le meilleur. Lorsqu'on compare le modèle sans covariables avec le **modèle I** en utilisant la différence du *AIC* normalisé nous obtenons un ordre de grandeur supérieur à  $10^{-1}$ , ce qui est qualifié de large. En résumé l'incorporation des covariables apporte suffisamment de l'information au modèle de prédiction individualisée. Nous allons estimer les fonctions de prédiction individualisée, évaluer les erreurs de prédiction et les comparer au modèle à quatre états sans covariables pour une durée allant de 4<sup>ème</sup> à 18<sup>ème</sup> jours. Nous avons calculé l'erreur de prédiction suivant les equation (5.8) et (5.15). La table 5.6 donne les résultats de l'estimation de l'erreur de prédiction sur entre 4<sup>ème</sup> à 18<sup>ème</sup> jours.

Nous remarquons de façon générale que l'erreur relative est négative pour tous les types d'estimation, c'est-à-dire il y a une perte d'information en utilisant les covariables que nous avons choisis. Cependant, nous avons vu que l'*AIC* du modèle comportant toutes les covariables était le plus faible. Nous

1. {1} : Service de réanimation, {2} :PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation

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

TABLE 5.6 – Comparaison des erreurs de prédiction (Base d'apprentissage, avec covariables).  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée. (4, 8) : espace temporel de prédiction. No.cov : sans covariables  $\widehat{\text{mse}}$  : mean square error,  $W(t)$  fonction de pondération.  $E$  : état

	Modèle 4E No.cov $M_1$		Modèle 4E cov $M_2$		Erreur relative (%)	
	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_0)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_1)$
Méthode	$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$	
$P$	$2.788 \times 10^{-3}$	$41.471 \times 10^{-3}$	$5.047 \times 10^{-3}$	$39.677 \times 10^{-3}$	-81.01	4.32
$NP$	$2.959 \times 10^{-3}$	$42.309 \times 10^{-3}$	$6.501 \times 10^{-3}$	$38.707 \times 10^{-3}$	-19.71	6.28
$NPSM$	$2.398 \times 10^{-3}$	$42.792 \times 10^{-3}$	$5.391 \times 10^{-3}$	39.389	-24.81	$5.75 \times 10^{-3}$

TABLE 5.7 – Erreurs de prédiction décomposées. No.cov : sans covariables (Base d'apprentissage, avec covariables),  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée (4, 8) : espace temporel de prédiction.  $E$  : état

avons décomposé l'erreur suivant les équation 5.15. Les figures 5.11, 5.9, 5.13 représentent respectivement la comparaison des erreurs du modèle sans covariables et avec celles du modèle avec covariables. Les tables 5.7, 5.7 résumant ces erreurs il en ressort que : le modèle sans covariables est meilleur dans la prédiction des patients qui ne vont pas contracter la PAVM dans les trois jours qui suivent l'observation. Cependant, la prédiction est améliorée pour le modèle à quatre états avec covariables pour les patients qui vont contracter la PAVM dans les trois jours qui suivent l'observation. Mais le résultat global donne l'avantage au modèle à quatre états sans covariables. Nous avons appliqué ce calcul des erreurs de prédiction sur une base de validation (description voir le chapitre 4). Les résultats sont présentés dans les tables 5.8 et 5.9.

	Modèle 4E No.cov ( $M_1$ )	Modèle 4E cov $M_1$	Erreur relative (%)
	$\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1)$
Méthode	$\widehat{W}^{4,18}(t)$	$\widehat{W}^{4,18}(t)$	$\widehat{W}^{4,18}(t)$
P	$1.21 \times 10^{-3}$	$1.29 \times 10^{-3}$	-6.13
NP	$1.213 \times 10^{-3}$	$1.31 \times 10^{-3}$	-8.63
NPSM	$1.211 \times 10^{-3}$	$1.28 \times 10^{-3}$	-6.42

TABLE 5.8 – Comparaison des erreurs de prédiction (Base de validation, avec covariables).  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée. (4, 8) : espace temporel de prédiction. No.cov : sans covariables  $\widehat{\text{mse}}$  : mean square error,  $W(t)$  fonction de pondération.  $E$  : état

Les résultats de la base de validation corroborent ceux de la base d'apprentissage. Le modèle à quatre états sans covariables estime toujours mieux la prédiction que le modèle à quatre états avec covariables, avec la même tendance que le modèle à quatre états a une meilleure prédiction pour les individus qui vont contracter la PAVM dans les trois jours qui suivent l'observation.

Pour finir, nous avons estimé notre modèle de prédiction seulement avec des covariables fixes sur la base d'apprentissage. Les résultats sont présentés dans les tables 5.10 et 5.11. Les résultats sont satisfaisants, en effet, l'inclusion des covariables fixes améliore la prédiction avec un gain moyen de 4.9% quelque soit l'estimateur.

Méthode	Modèle 4E No.cov $M_1$		Modèle 4E cov $M_2$		Erreur relative (%)	
	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_0)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_1)$
	$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$	
<i>P</i>	$2.77 \times 10^{-3}$	$45.019 \times 10^{-3}$	$6.75 \times 10^{-3}$	$43.55 \times 10^{-3}$	-143.33	3.24
<i>NP</i>	$2.94 \times 10^{-3}$	$44.919 \times 10^{-3}$	$8.62 \times 10^{-3}$	$42.72 \times 10^{-3}$	-192.47	4.89
<i>NPSM</i>	$2.38 \times 10^{-3}$	$45.385 \times 10^{-3}$	$7.321 \times 10^{-3}$	$43.19 \times 10^{-3}$	-206.56	4.83

TABLE 5.9 – Erreurs de prédiction décomposées. *No.cov* : sans covariables (Base de validation, avec covariables), *P* : Estimation paramétrique, *NP* : Estimation non paramétrique, *NPSM* : Estimation non paramétrique lissée(4, 8) : espace temporel de prédiction. *E* : état

Méthode	Modèle 4E No cov $M_1$	Modèle 4E cov $M_1$	Erreur relative (%)
	$\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1)$
	$\widehat{W}^{4,18}(t)$	$\widehat{W}^{4,18}(t)$	$\widehat{W}^{4,18}(t)$
<i>P</i>	$1.482 \times 10^{-3}$	$1.475 \times 10^{-3}$	6.015
<i>NP</i>	$1.483 \times 10^{-3}$	$1.478 \times 10^{-3}$	4.955
<i>NPSM</i>	$1.481 \times 10^{-3}$	$1.476 \times 10^{-3}$	3.976

TABLE 5.10 – Comparaison des erreurs de prédiction (Base d'apprentissage, avec covariables fixes). *P* : Estimation paramétrique, *NP* : Estimation non paramétrique, *NPSM* : Estimation non paramétrique lissée. (4, 8) : espace temporel de prédiction. *No.cov* : sans covariables  $\widehat{\text{mse}}$  : mean square error,  $W(t)$  fonction de pondération. *E* : état

Méthode	Modèle 4E $M_1$		Modèle 4E $M_2$		Erreur relative (%)	
	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_0)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_1)$
	$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$	
<i>P</i>	$3.21 \times 10^{-3}$	$41.47 \times 10^{-3}$	$3.25 \times 10^{-3}$	$40.74 \times 10^{-3}$	-16.64	1.76
<i>NP</i>	$2.95 \times 10^{-3}$	$41.30 \times 10^{-3}$	$3.49 \times 10^{-3}$	$40.55 \times 10^{-3}$	-18.01	1.82
<i>NPSM</i>	$2.39 \times 10^{-3}$	$41.79 \times 10^{-3}$	$3.13 \times 10^{-3}$	$40.87 \times 10^{-3}$	-30.87	2.19

TABLE 5.11 – Erreurs de prédiction décomposées. *No.cov* : sans covariables (Base d'apprentissage, avec covariables fixes), *P* : Estimation paramétrique, *NP* : Estimation non paramétrique, *NPSM* : Estimation non paramétrique lissée(4, 8) : espace temporel de prédiction. *E* : état



### Représentation graphique des erreurs décomposées du modèle 4 vs 4 états avec covariables

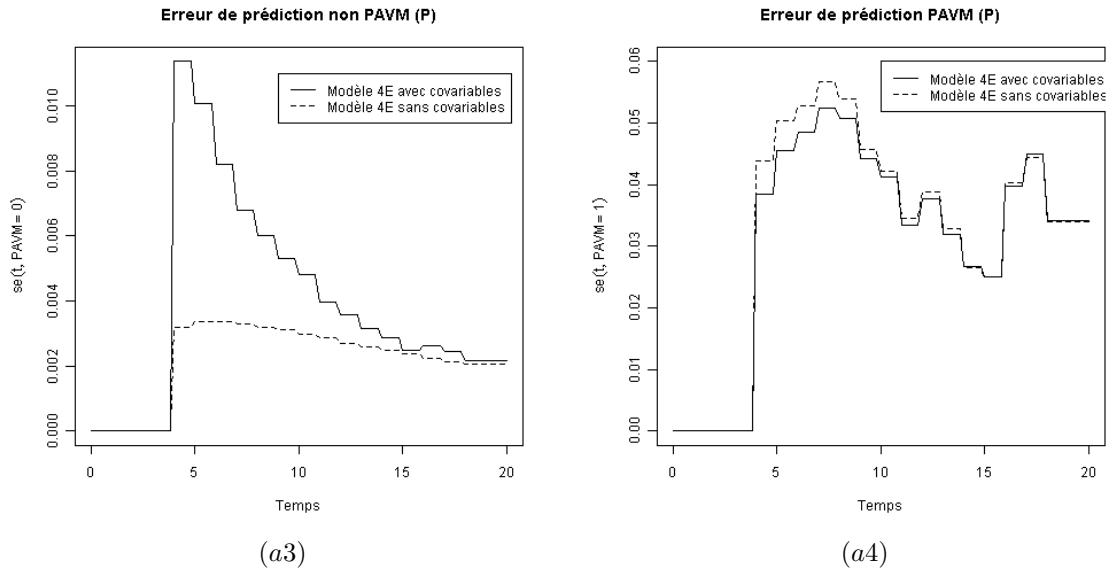


FIGURE 5.11 – Comparaison des erreurs de prédiction (Modèle paramétrique, Base d'apprentissage) (a3) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les non malades. (a4) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les malades (modèle paramétrique, base d'apprentissage)

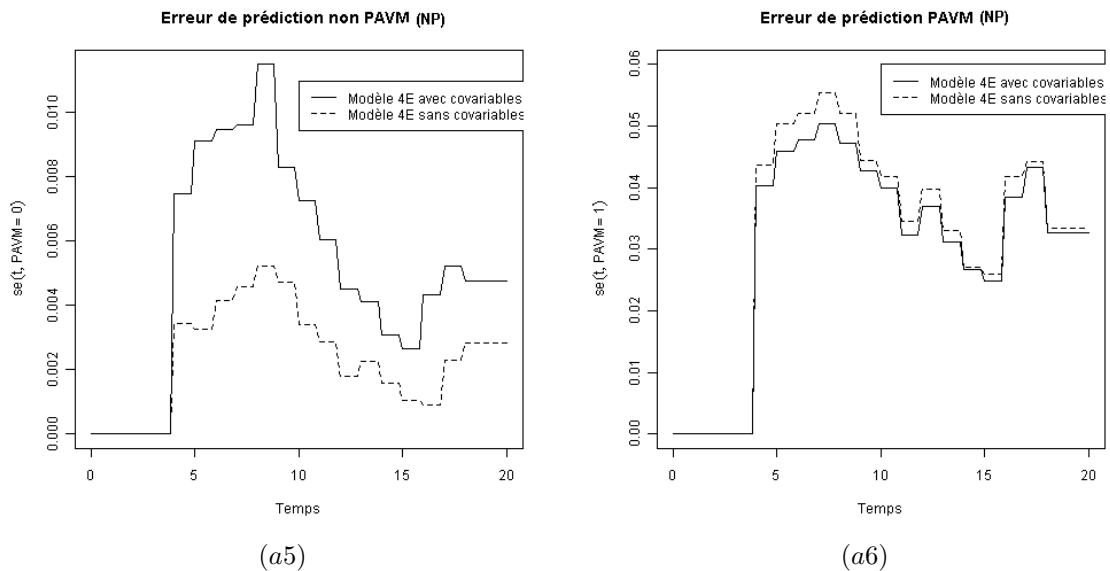


FIGURE 5.12 – Comparaison des erreurs de prédiction (Modèle non paramétrique discret, Base d'apprentissage) (a5) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les non malades. (a6) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les malades (modèle non paramétrique discret, base d'apprentissage)

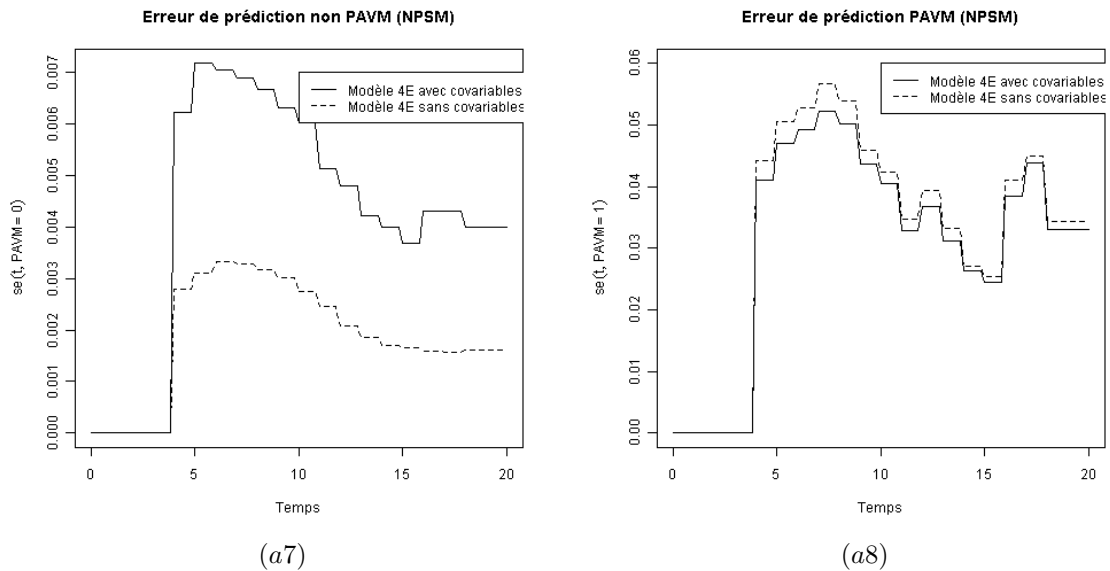
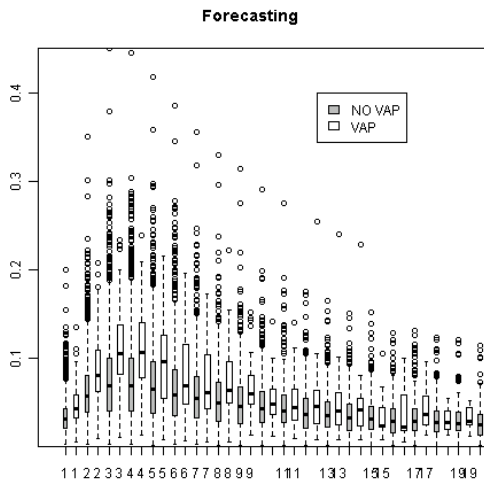


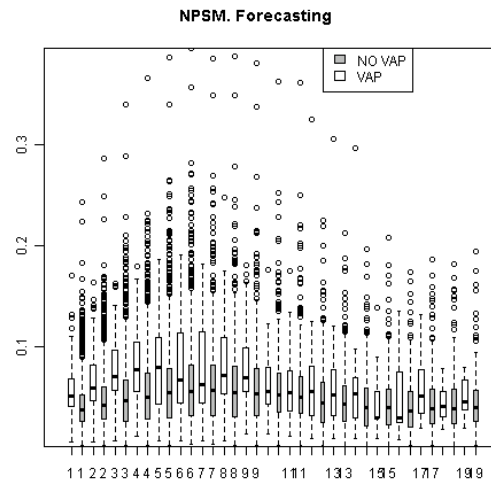
FIGURE 5.13 – Comparaison des erreurs de prédiction (Modèle non paramétrique lissé, Base d'apprentissage) (a8) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les non malades. (a7) : Comparaison des erreurs de prédiction pour les malades (modèle non paramétrique lissé, base d'apprentissage)

Type de modèle	(1 → 2)	(1 → 3)	(1 → 4)
<i>P</i>	0.615	0.602	0.657
<i>NP</i>	0.604	0.565	0.621
<i>NPSM</i>	0.602	0.575	0.601

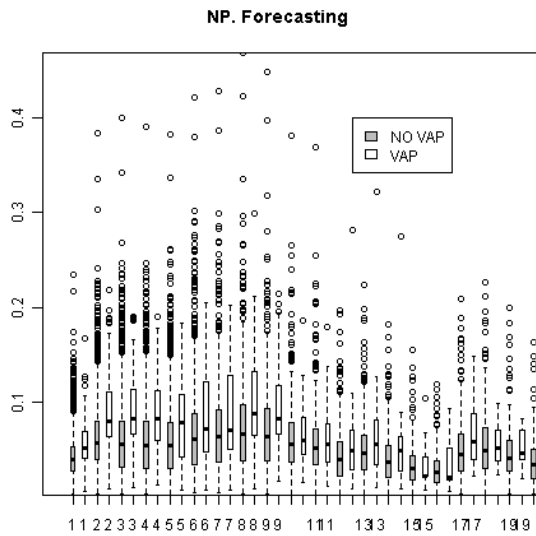
TABLE 5.12 – *C-index* pour chaque transition. {1} : Service de réanimation, {2} :PAVM, {3} : Décès, {4} : Sortie du service de réanimation



(c6)



(d6)



(e6)

FIGURE 5.14 – Répartition de la prédiction individualisée par jour.

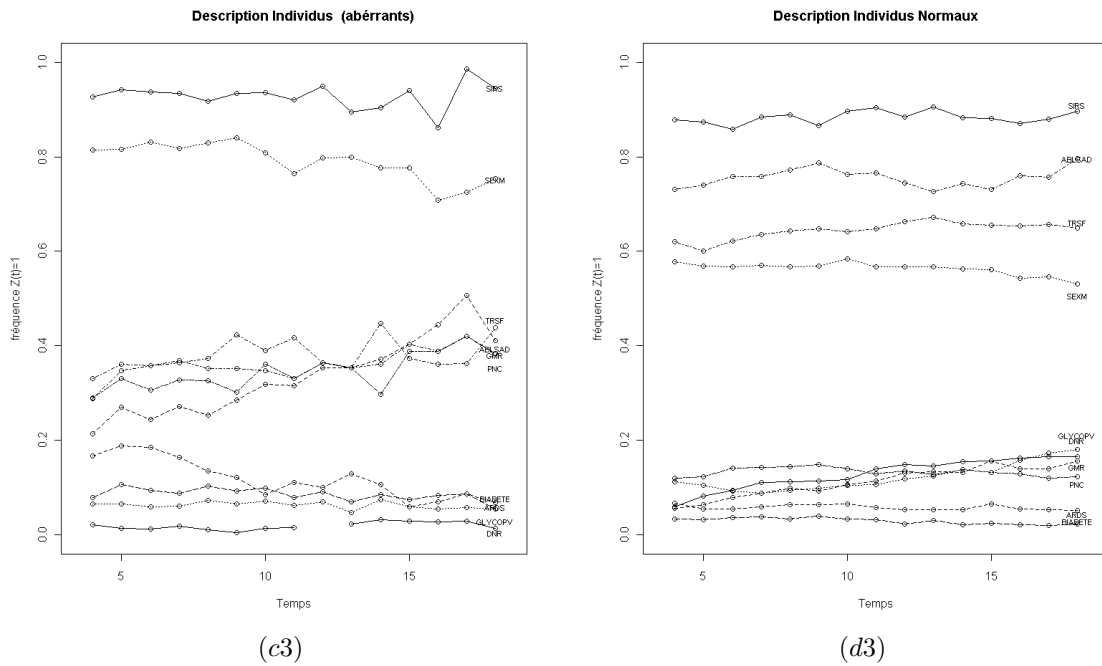


FIGURE 5.15 – Comparaison des fréquences des variables au cours du temps pour les individus aberrants vs non aberrants (transition PAVM)

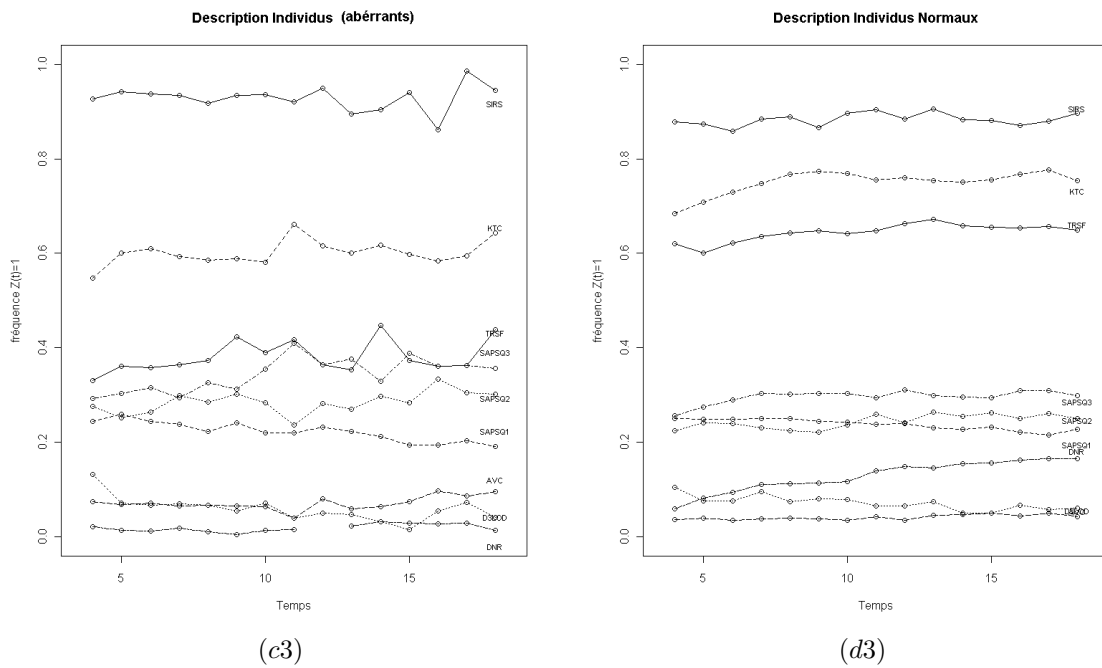
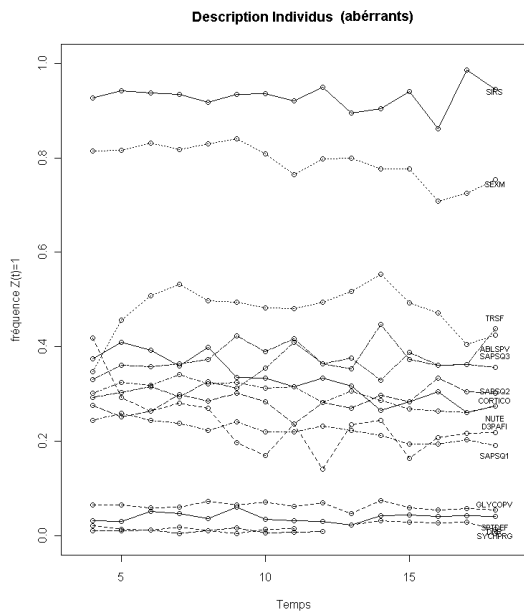
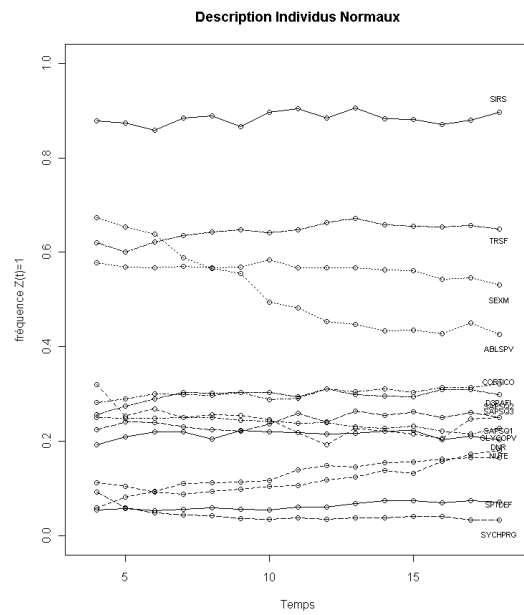


FIGURE 5.16 – Comparaison des fréquences des variables au cours du temps pour les individus aberrants vs non aberrants (transition Décès sans PAVM)

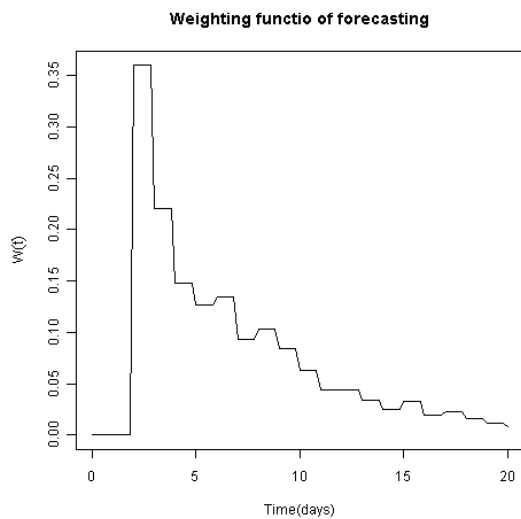


(c3)

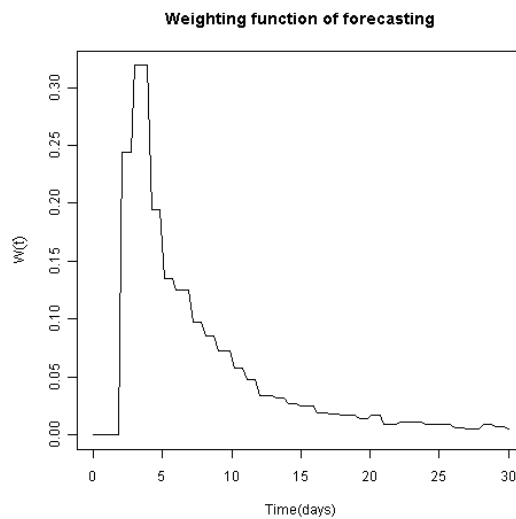


(d3)

FIGURE 5.17 – Comparaison des fréquences des variables au cours du temps pour les individus aberrants vs non aberrants (transition sortie sans PAVM)



(a4)



(a5)

FIGURE 5.18 – Fonction de pondération. (a4) : Estimée sur la base d'apprentissage. (a5) : Estimée sur la base de validation

## 5.6 Discussion

Dans le présent chapitre, nous avons montré par une illustration de la prédiction des pneumonies nosocomiales en réanimation une autre application des modèles multi-états. Il a été question de définir une prédiction individualisée, de l'estimer et de qualifier l'estimation.

Nous avons montré que l'utilisation d'un modèle à quatre états (de risque compétitif) était préférable à un modèle de survie classique pour l'estimation d'une prédiction. En effet dans un modèle à risque compétitif, on réussit à résumer toute l'information des autres transitions par une fonction de survie qui est écrite comme le produit des différentes fonctions de survies de chaque événement. Cela nous a permis de mieux estimer la survie dans l'état  $\{1\}$ . Ce qui explique en partie, lorsque l'on décompose l'erreur de prédiction, que le modèle à quatre états a une meilleure prédiction sur les patients qui vont contracter la maladie par rapport à celle du modèle à deux états.

Un autre élément intéressant dans cette thèse est notre manière de traiter la compétition. En effet, on utilise généralement la théorie des causes spécifiques (voir Andersen [6]) ou celle des variables latentes pour estimer les risques cumulés. Cependant dans cette étude nous avons estimé les intensités de chaque transition par de simples modèles de survie où nous avons supposé une censure à droite et nous avons récupéré l'information perdue, par le biais de notre fonction de survie.

Le deuxième point de ce chapitre qui suscite beaucoup d'interrogations est la comparaison du modèle à quatre états sans covariables versus avec covariables. En effet, nous avons vu précédemment que le modèle avec covariables avait l'*AIC* le plus faible de tous les autres modèles. Cependant, ce n'est pas le cas lorsque l'on calcule l'erreur de prédiction. En effet, le modèle qui semble être le meilleur est celui qui ne contient pas les covariables. En décomposant l'erreur de prédiction, nous nous apercevons que le modèle avec covariables prédisait mieux les patients qui doivent tomber malades dans les trois jours qui suivent leurs observations. En représentant graphiquement des boîtes à moustaches des probabilités prédites des individus qui contracteront la maladie vs ceux qui ne contracteront pas la maladie chaque jour d'observation (voir la figure 5.14) on remarque que les individus qui ne contracteront pas la maladie ont beaucoup de valeurs aberrantes ce qui explique probablement les mauvais résultats de la prédiction. En effet, lorsque l'on regarde notre équation (5.8) qui caractérise l'erreur globale de prédiction du modèle, le terme de l'erreur des non malades s'écrit comme le carré de la fonction de prédiction ce qui laisse penser que si la prédiction des non malades est faible et celle des malades est grande alors la prédiction sera de bonne qualité. Avec un grand nombre de valeurs aberrantes il semble que les individus qui ne vont pas contracter la maladie rendent en partie la prédiction mauvaise. La question qui nous semble naturelle est de savoir qui sont ces individus dont les probabilités sont très élevées et pourquoi ont-ils des valeurs de prédiction aussi élevées ?

Pour apporter quelques éléments de réponses, nous avons effectué une description journalière de ces individus dits "aberrants " et les avons comparés avec les individus dits "normaux ". Les graphes sont donnés dans les figures 5.15, 5.16, 5.17. Chaque figure présente deux graphes qui de fréquences des covariables au cours du temps. La représentation graphique nous révèle que ces individus sont différents car 50% à 60% sont transférés, plus de 35% n'ont pas pris d'antibiotiques à large spectre à l'admission, et plus de 30% ont une pneumonie communautaire. Nous avons par la suite retiré les individus aux valeurs aberrantes et de nouveau nous avons calculé l'erreur de prédiction les résultats sont présente dans les tables 5.14 et 5.13 .

On remarque que la perte d'information a relativement diminué, particulièrement pour le modèle paramétrique. Lorsqu'on observe les erreurs décomposées, on observe clairement que seul le modèle paramétrique est amélioré. En résumé les valeurs aberrantes ne sont pas la seule raison de la mauvaise prédiction. Nous avons aussi constaté qu'en utilisant uniquement les covariables fixes, le modèle est amélioré. En résumé l'estimation des covariables dépendantes par le modèle de Cox semble être inadaptée. En effet, l'hypothèse de proportionnalité qui suppose que les effets doivent être constants au cours du temps, réduit l'information apportée par des covariables dépendantes du temps.

Enfin la mauvaise qualité de la prédiction pourrait se justifier également par des points suivants :

- La définition des états, en effet, le scénario des événements en réanimation peut être défini autrement.

	Modèle 4E $M_1$ No cov	Modèle 4E $M_1$ cov	
	$\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1)$
Méthode	$\widehat{W}^{4,18}(t)$	$\widehat{W}^{4,18}(t)$	$\widehat{W}^{4,18}(t)$
P	$1.482 \times 10^{-3}$	$1.502 \times 10^{-3}$	-1.33
NP	$1.483 \times 10^{-3}$	$1.503 \times 10^{-3}$	-1.31
NPSM	$1.481 \times 10^{-3}$	$1.495 \times 10^{-3}$	-0.92

TABLE 5.13 – Comparaison des erreurs de prédiction (Base d'apprentissage, avec covariables).  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée.  $(4, 8)$  : espace temporel de prédiction. No.cov : sans covariables  $\widehat{\text{mse}}$  : mean square error,  $W(t)$  fonction de pondération.  $E$  : état. Données sans valeurs aberrantes.

Méthode	Modèle 4E ( $M_1$ )		Modèle 4E ( $M_2$ )		Erreur relative (%)	
	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_0(4, 18)$	$\widehat{\text{mse}}_1(4, 18)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_0)$	$\widehat{R}^2(M_2 M_1, \widehat{\text{mse}}_1)$
	$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$		$\widehat{W}^{4,18}(t)$	
P	$2.78 \times 10^{-3}$	$41.47 \times 10^{-3}$	$4.07 \times 10^{-3}$	$40.89 \times 10^{-3}$	-46.12	1.38
NP	$2.95 \times 10^{-3}$	$41.30 \times 10^{-3}$	$5.18 \times 10^{-3}$	$39.86 \times 10^{-3}$	-75.11	3.49
NPSM	$2.39 \times 10^{-3}$	$41.79 \times 10^{-3}$	$4.36 \times 10^{-3}$	$40.49 \times 10^{-3}$	-81.84	3.09

TABLE 5.14 – Erreurs de prédiction décomposées. No.cov : sans covariables (Base d'apprentissage, avec covariables),  $P$  : Estimation paramétrique,  $NP$  : Estimation non paramétrique,  $NPSM$  : Estimation non paramétrique lissée  $(4, 8)$  : espace temporel de prédiction.  $E$  : état. Données sans valeurs aberrantes

- Le patient ayant contracté la pneumonie peut observer une guérison donc un retour dans l'état  $\{1\}$  cela suppose la définition d'une transition de l'état  $\{2\}$  à l'état  $\{1\}$ . De même un patient peut avoir plusieurs épisodes de  $PAVM$ . Définir un autre état permettrait de prendre en considération d'autres épisodes. Le fait d'avoir défini la sortie comme un état sachant que la sortie est dictée par le jugement des médecins, peut entraîner un potentiel biais dans l'estimation des deux autres transitions.
- Le problème du choix des covariables. Nous disposons environ de plus de 200 variables, le choix préliminaire que nous avons effectué de façon empirique peut entraîner une omission de certaines covariables importantes qui expliquent mieux la transition observée. La transformation de certaines covariables continues en binaire peut également entraîner une perte d'informations.
  - Le problème lié au modèle de sélection des covariables. Nous avons utilisé après la sélection empirique le modèle de Cox pour sélectionner et mesurer les effets des covariables. Le problème est que le modèle de Cox fait l'hypothèse de la proportionnalité des risques dans le temps, de la non variabilité des effets des covariables dans le temps et de la censure non informative. Cependant toutes ces hypothèses n'ont pas été vérifiées dans notre étude.
  - Il est possible que le fait d'avoir privilégié le critère de convergence des algorithmes d'optimisation au détriment du  $AIC$  puisse entraîner une mauvaise sélection de la distribution. Car nous avons sélectionné pour chaque transition la distribution ayant le plus faible  $AIC$  conditionnellement au fait que l'optimisation de sa fonction de vraisemblance converge.

La fonction de prédiction non ajustée, et la fonction de prédiction individualisée permettent de donner le nombre de patients susceptibles de tomber malade dans les trois jours qui suivent l'observation en réanimation. En incluant les covariables la fonction de prédiction individualisée peut nous permettre d'identifier les profils des individus qui entrent dans le nombre d'individus prédits par le modèle (*i.e.* de contracter la pneumonie dans les trois jours qui suivent l'observation). La question de la prédiction individualisée, suppose la construction d'un test diagnostic afin de discriminer parmi les patients en réanimation qui sont prédits par le modèle ceux qui contracteront la  $PAVM$  (*vrais positifs*). Des outils qui nous semblent intéressants sont la courbe  $ROC$  et l' $AUC$  dépendante du temps.

Lorsque l'on fait une représentation du marqueur de la prédiction individualisée (voir la figure 5.10), nous remarquons que la moyenne journalière de prévision de la  $PAVM$  est toujours supérieure à la moyenne de prévision de la non  $PAVM$ . Cependant la répartition des boîtes à moustaches au cours du temps montre

qu'il n'y a pas une bonne discrimination entre les patients qui tomberont malades et les autres. Car la différence de moyenne des cas (*malades*) et des contrôles (*non malades*) n'est pas très significative. Il n'est donc pas aisé de construire une fonction dépendante du temps qui permettrait de discriminer les malades des non-malades.

La table 5.12 présente les *C-index* de différentes transitions en prenant pour marqueur la fonction de prédiction. Les valeurs obtenues de nos *C-index* ne sont pas excellentes (de l'ordre de 0.6), et ce résultat corrobore les résultats sur les boîtes à moustaches. Cela se justifie probablement par le fait que les courbes d'*AUC(t)* ne sont pas adaptées à l'évaluation des modèles à risque compétitif. En effet, dans les méthodes des *AUCs* dépendantes du temps, on fait l'hypothèse que seul un événement peut être observable, la censure est non informative et le marqueur est non dépendant du temps [54].

Nous avons réussi à construire une fonction de prédiction individualisée, cependant, il est difficile d'estimer son erreur de prédiction. L'idée d'explorer les méthodes tests diagnostic en particulier l'*AUC* et le *ROC* dépendants du temps pour des modèles multi-états (voir Saha et al [112]) avec des marqueurs dépendants du temps qui s'affranchissent des hypothèses de proportionnalité est une piste intéressante. Nous savons que les modèles de survie à effet dynamique existent déjà, ces modèles pourraient être couplés avec les courbes *ROC* et *AUC* dépendantes du temps et redéfinir ce qu'est un vrai positif et un faux positif pour les modèles multi-états.

## 5.7 Conclusion

Les modèles markovien non homogènes semblent être adaptés pour la modélisation des événements qui surviennent dans le temps, car ils réussissent à prendre en compte la variabilité de l'incidence de l'événement. Dans ce chapitre ces modèles nous ont permis de construire une prédiction individualisée. Nous avons utilisé l'erreur de prédiction pour juger de la qualité de nos modèles.

A partir de ce critère nous avons réussi à montrer que le modèle à quatre états (compétition) est meilleur que celui à deux états, en particulier l'estimateur paramétrique, qui est plus efficace que les autres. Par ce même critère nous avons montré que l'inclusion des covariables dépendantes du temps via le modèle Cox semble ne pas être adéquat. Cependant avec des covariables fixes le modèle donne des résultats meilleurs. Enfin, nous avons également décrit les individus qui présentaient des probabilités très élevées suggérant des erreurs de mesure qu'il convient de vérifier.





## Chapitre 6

# Influence de la *PAVM* sur le pronostic

Ce dernier chapitre est consacré à la problématique de la mortalité associée à la pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique dans l'unité de soins intensifs. En effet, la mortalité imputable à la *PAVM* est un sujet très controversé dans la littérature. Certaines études retrouvent une surmortalité significative [127], [99], [14] et [22], alors que d'autres études ne la mettent pas en évidence [40]. Plusieurs problèmes ont été évoqués pour expliquer ces différences, comme les problèmes liés à la définition, aux méthodes de diagnostic ou encore à l'hétérogénéité des populations d'étude. Le choix des méthodes statistiques employées est primordial. En effet, les méthodes classiques habituellement utilisées ne sont peut-être pas les meilleures pour résoudre ce type de problème (pour les détails voir section 1.1).

Dans ce chapitre nous proposons une alternative pour évaluer la mortalité imputable à la *PAVM* en utilisant le modèle multi-états appelé *Progressive Disability model* proposé par Schumacher et al. [116] dans lequel les auteurs définissent la mortalité attribuable et la fraction de risque attribuable comme des fonctions du temps qui sont facilement exprimées en fonction des probabilités de transition. Les différentes intensités de transition sont estimées par l'estimateur non-paramétrique de Aalen-Johansen [5] donnant lieu à une estimation de la mortalité attribuable et de la fraction de risque attribuable.

Nous avons repris en partie ces travaux pour les réadapter à notre problématique. Ce chapitre est consacré à l'étude de la mortalité des pneumonies suivie d'une analyse de sensibilité. Dans la dernière partie de ce chapitre, nous faisons une proposition théorique de ré-estimer la mortalité attribuable et l'application aux données en perspective de nos travaux.

### 6.1 Estimation de la mortalité attribuable

Nous nous intéressons ici à la notion de *mortalité attribuable* à la pneumonie nosocomiale. Différentes mesures sont définies pour représenter cette mortalité (voir l'article de Geffeler [46]). La définition adoptée ici pour la pneumonie nosocomiale est :

$$MA = P(D|PAVM) - P(D|\overline{PAVM}), \quad (6.1)$$

où  $P(D|PAVM)$  est la probabilité conditionnelle de décéder sachant être atteint de pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique, et  $P(D|\overline{PAVM})$  est la probabilité conditionnelle de décéder sachant ne pas être atteint de pneumonie nosocomiale.

Un deuxième indicateur que nous considérons est la fraction de risque attribuable à la pneumonie nosocomiale. Il est défini par :

$$RA = \frac{P(D) - P(D|\overline{PAVM})}{P(D)}, \quad (6.2)$$

où  $P(D)$  représente la probabilité de décéder. Cet indicateur est souvent interprété comme étant la fraction de la mortalité qui pourrait être supprimée si la pneumonie nosocomiale pouvait totalement disparaître.

Schumacher et al [116] ont étendus cette définition dans le cadre des infections nosocomiales en incluant

la composante temporelle. Ces quantités dépendantes du temps sont facilement exprimées en fonction des probabilités de transition. Ils ont proposé un modèle (*progressive disability*) décrit par un processus de Markov non-homogène et les intensités de transition sont estimées par l'estimateur d'Aalen Johansen. Il en découle alors une estimation de la mortalité attribuable.

$$\widehat{MA}(t) = \widehat{P}(D|PAVM, t) - \widehat{P}(D|\overline{PAVM}, t), \quad (6.3)$$

où  $\widehat{P}(D|PAVM, t)$  est l'estimateur de probabilité conditionnelle de décéder sachant être atteint de pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique dans l'intervalle  $[0, t]$  et  $\widehat{P}(D|\overline{PAVM}, t)$  est l'estimateur de probabilité conditionnelle de décéder sachant ne pas être atteint de pneumonie nosocomiale dans l'intervalle  $[0, t]$ .

$$\widehat{RA}(t) = \frac{\widehat{P}(D, t) - \widehat{P}(D|\overline{PAVM}, t)}{\widehat{P}(D, t)}, \quad (6.4)$$

où  $\widehat{P}(D, t)$  représente l'estimateur de probabilité de décéder entre la date d'entrée en réanimation et l'instant  $t$ .

Nous avons utilisé ce modèle pour évaluer la mortalité attribuable aux pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique. L'étude que nous avons menée porte sur une cohorte de 2873 patients en réanimation extraits de la base *OUTCOMEREA*, qui sont sous ventilation mécanique, et dont la sélection a été faite suivant les critères énumérés à la section 2.2. L'objectif de l'étude était d'évaluer la mortalité associée à la *PAVM*. Nous avons d'abord comparé trois méthodes. La régression logistique appliquée sur toute la cohorte, le modèle multi-états, et la régression logistique conditionnelle appliquée sur l'appariement.

La régression logistique a été appliquée sur une cohorte de 2873 patients. La variable d'intérêt est le décès et la variable explicative est la *PAVM*.

Le modèle multi-états utilisé est le *Progressive Disability* (voir l'article à la suite) estimé avec un processus markovien non-homogène. Le modèle a été appliqué sur toute la cohorte de 2873 patients.

Le modèle de régression logistique conditionnelle a été appliqué sur les patients appariés. Nous avons apparié 1 patient ayant la *PAVM* à 6 patients *contrôles*<sup>1</sup> au maximum en fonction de la durée de ventilation mécanique (*VM*). Pour finir, nous avons effectué une analyse de sensibilité sur les différents groupes de patients.

Cette étude montre sur un exemple pratique

- Que les études exposées non exposées nichées, appariées sur la durée d'exposition au risque, sur-estiment la mortalité attribuable en considérant les patients atteints de *PAVM* avant qu'ils ne le soient.
- Que l'estimation de la mortalité attribuable varie beaucoup en fonction des caractéristiques de la *PAVM*.
- Enfin, que l'estimation varie considérablement en fonction du temps de suivi.

NB : Dans cette cohorte, un simple modèle de Cox ne retrouve pas la mortalité surajoutée probablement du fait de l'information apportée par la censure (sortie vivant).

Les détails, résultats ainsi que la discussion sont donnés dans l'article publié dans le journal *Intensive Care Medicine*. Les suppléments électroniques sont disponibles en ligne, à l'adresse : <http://www.springerlink.com/gate1.inist.fr/content/c21780731u105365/supplementals/>.

***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***

---

1. patient n'ayant pas contracté la *PAVM*

Molière Nguile-Makao  
Jean-Ralph Zahar  
Adrien Français  
Alexis Tabah  
Maité Garrouste-Orgeas  
Bernard Allaouchiche  
Dany Goldgran-Toledano  
Elie Azoulay  
Christophe Adrie  
Samir Jamali  
Christophe Clec'h  
Bertrand Souweine  
Jean-Francois Timsit

## 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

Received: 5 August 2009  
Accepted: 13 January 2010  
Published online: 16 March 2010  
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2010

This manuscript was written on behalf of the OUTCOMEREA study group.

### Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00134-010-1824-6) contains supplementary material, which is available to authorized users.

M. Nguile-Makao · J.-R. Zahar ·  
A. Français · A. Tabah ·  
M. Garrouste-Orgeas · E. Azoulay ·  
C. Clec'h · J.-F. Timsit  
INSERM U823, University Grenoble 1,  
Albert Bonniot Institute, Grenoble, France

J.-R. Zahar  
Microbiology and Infection Control Unit,  
Necker Teaching Hospital, Paris, France

A. Tabah · J.-F. Timsit (✉)  
Medical ICU, Albert Michallon Teaching  
Hospital, BP 217, 38043 Grenoble  
Cedex 9, France  
e-mail: jf.timsit@outcomerea.org  
Tel.: +33-476-768779  
Fax: +33-476-765569

M. Garrouste-Orgeas  
Medical-Surgical ICU, Saint Joseph  
Hospital, Paris, France

B. Allaouchiche  
Surgical ICU, Edouard Heriot Hospital,  
Lyon, France

D. Goldgran-Toledano  
Medical-Surgical ICU, Gonesse Hospital,  
Gonesse, France

E. Azoulay  
Medical ICU, Saint Louis Teaching  
Hospital, Paris, France

C. Adrie  
Medical-Surgical ICU, Delafontaine  
Hospital, Saint-Denis, France

S. Jamali  
Medical-Surgical ICU, Dourdan Hospital,  
Dourdan, France

C. Clec'h  
Medical-Surgical ICU, Avicenne Teaching  
Hospital, Bobigny, France

B. Souweine  
Medical ICU, Gabriel Montpied University  
Hospital, Clermont-Ferrand, France

**Abstract Purpose:** Methods for estimating the excess mortality attributable to ventilator-associated pneumonia (VAP) should handle VAP as a time-dependent covariate, since the probability of experiencing VAP increases with the time on mechanical ventilation. VAP-attributable mortality (VAP-AM) varies with definitions, case-mix, causative microorganisms, and treatment adequacy. Our objectives here were to compare VAP-AM estimates obtained using a traditional cohort analysis, a multistate progressive disability model, and a matched-cohort analysis; and to compare

VAP-AM estimates according to VAP characteristics. **Methods:** We used data from 2,873 mechanically ventilated patients in the Outcome-rea® database. Among these patients from 12 intensive care units, 434 (15.1%) experienced VAP; of the remaining patients, 1,969 (68.5%) were discharged alive and 470 (16.4%) died. With the multistate model, VAP-AM was 8.1% (95% confidence interval [95%CI], 3.1–13.1%) for 120 days' complete observation, compared to 10.4% (5.6–24.5%) using a matched-cohort approach (2,769 patients) with matching on mechanical ventilation duration followed by conditional logistic regression. VAP-AM was higher in surgical patients and patients with intermediate (but not high) Simplified Acute Physiologic Score II values at ICU admission. VAP-AM was significantly influenced by time to VAP but not by resistance of causative microorganisms. Higher Logistic Organ Dysfunction score at VAP onset dramatically increased VAP-AM (to 31.9% in patients with scores above 7). **Conclusion:** A multistate model that appropriately handled VAP as a time-dependent event produced lower VAP-AM values than conditional logistic regression. VAP-AM varied widely with case-mix. Disease severity at VAP onset markedly influenced VAP-AM; this

may contribute to the variability of previous estimates.

**Keywords** Nosocomial pneumonia · Multistate models · Benchmarking · Critically ill  
Logistic regression ·

## Introduction

Nosocomial pneumonia is the most commonly reported infection in intensive care units (ICUs), with mechanically ventilated patients being at highest risk. The incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) has ranged from 8 to 28% [1]. VAP is associated with significant increases in hospital stay length, morbidity, and mortality [2]. In the United States, VAP was recently proposed as a quality-of-care indicator for ICUs.

The excess risk of death attributable to VAP varies considerably across studies, from 0 to 50% [3]. Four main factors contribute to this variability. First, the diagnosis of VAP is difficult to establish with complete certainty, as there is no pathognomonic finding or set of findings, and the surveillance definition developed by the Centers for Disease Control is both complex and subjective [4–6]. Second, antimicrobials are often started before samples are collected for microbiological tests [7]. Third, the patient populations vary across studies. Thus, studies have been done in trauma patients [8], patients with acute respiratory distress syndrome [9] or COPD [10], medical ICU patients [11], and general [2] ICU patients. Finally, adequacy of antimicrobial and timing of adequate antibiotic therapy may influence the estimates [3, 12, 13].

In addition to these factors, the statistical methods used may contribute to the variability in reported VAP-attributable mortality (VAP-AM) values. The risk of VAP increases with the duration of mechanical ventilation (MV). Therefore, MV duration is often used to match patients with and without VAP in matched-cohort studies [14]. However, with this method, the event of interest (e.g., VAP) is assumed to be present at study initiation, since each patient is classified either as a VAP patient or as a control, and conditional logistic regression is used to assess the risk of death associated with the event, which may bias the estimate of AM due to the matching [15]. Recently, a multistate model known as the progressive disability model was developed to take into account both the time-dependency of the risk factor (e.g., VAP) and the presence of competing risks (e.g., death and discharge) at each time point [16, 17].

Here, our purpose was to compare VAP-AM computed in the same population using either logistic regression or the progressive disability model on the overall cohort or using conditional logistic regression on a nested-matched cohort. The population was composed of patients entered into the Outcomerea<sup>®</sup> database. We also assessed the influence of VAP characteristics on VAP-AM.

## Materials and methods

### Data source

We conducted a prospective observational study using data entered into the multicenter Outcomerea<sup>®</sup> database from November 1996 to April 2007. The database was fed by 12 French ICUs, which entered data on admission features and diagnosis, daily disease severity, iatrogenic events, nosocomial infections, and vital status. Each year, these data were entered for a subsample of at least 50 patients who were older than 16 years and had ICU stays longer than 24 h. To obtain the random subsample, each participating ICU chose to take either consecutive admissions to selected ICU beds throughout the year or consecutive admissions to all ICU beds over a single month.

### Data collection

Data were collected daily by senior physicians or trained clinical research assistants with the help of local investigators in the participating ICUs (see Electronic Supplement Material).

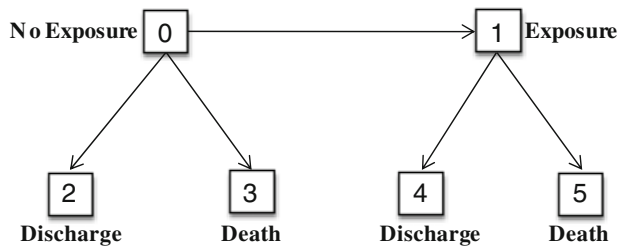
### Quality of the database

All precautions were taken to assure a permanent quality of database, like formation of investigators in each ICU or data quality check. More details are available in the ESM (Electronic Supplementary Material).

In all the ICUs, as previously reported [12, 13, 18], VAP was suspected based on the development of persistent pulmonary infiltrates on chest radiographs combined with purulent tracheal secretions, and/or body temperature  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  or  $\leq 36.5^{\circ}\text{C}$ , and/or peripheral blood leukocyte count  $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$  or  $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$ . The definite diagnosis of VAP required a positive culture result from a protected specimen brush ( $\geq 10^3$  cfu/ml), plugged telescopic catheter specimen ( $\geq 10^3$  cfu/ml), BAL fluid specimen ( $\geq 10^4$  cfu/ml), or quantitative endotracheal aspirate ( $\geq 10^5$  cfu/ml).

### Study population

In this study, the data set consisted of longitudinal observations from the multicenter Outcomerea<sup>®</sup> database. Patients were included if they remained in the ICU for at least 48 h and received MV within 48 h after ICU



**Fig. 1** Multistate progressive disability model. The boxes indicate the possible states and the arrows possible transitions in a given patient during the ICU stay. The full statistical model specifies the state structure and the form of the risk function for each possible transition. Of the six states, two (0 and 1) are transient states, i.e., states that are invariably followed by transition to another state. The other four states (2 through 5) are absorbing states, i.e., states from which further transitions cannot occur

admission. Patients were excluded if any of the following events did not occur: death in the ICU, discharge alive from the ICU, or the cessation of mechanical ventilation more than 48 h.

Data in the results section and Table 2 were obtained from 2,873 patients, corresponding to 40,524 ICU days. Median MV duration was 7 days (IQR, 4–14).

#### Statistical analysis

We compared three methods for estimating VAP-AM, namely, logistic regression (full cohort), multistate model [16, 17] (full cohort, Fig. 1), and conditional logistic regression (matched-cohort). The last two methods listed are described in the ESM.

We then performed a sensitivity analysis on the full cohort by using the multistate model to estimate VAP-AM according to case-mix and severity at ICU admission and according to VAP characteristics (methicillin-susceptible vs. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* VAP, ceftazidime-, ureidopenicillin-, and carbapenem-susceptible vs. -resistant *Pseudomonas aeruginosa* VAP, organ dysfunctions at VAP onset (LOD score divided in four groups according to quartiles), and MV duration at VAP onset (<8 days or ≥8 days).

All analyses were done using SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The multistate model used the package written by M. Wangler and J. Beyersman to assess changes in length of stay [19].

## Results

Of the 2,873 patients, 434 (15.1%) experienced VAP. Table 1 shows the main patient characteristics in the full cohort. Patients with VAP were predominantly males in whom the main reason for ICU admission was more often

acute respiratory failure and less often scheduled surgery, compared to patients without VAP. Crude ICU mortality was significantly higher in patients with VAP (119/434, 27.4%) than in patients without VAP (470/2,439, 19.2%). In the 470 patients who died without VAP, time from ICU admission to death was 3–73 days. In the 119 patients who died after acquiring VAP, median time from VAP onset to death was 16 days (IQR, 11–30). The main micro-organisms in the 434 episodes of VAP were *P. aeruginosa* ( $n = 130$ , 29%), *S. aureus* ( $n = 89$ , 20%), *Enterobacter* spp. ( $n = 66$ , 15%), and *Escherichia coli* ( $n = 40$ , 9%). Median MV duration at VAP onset was 7 days (IQR, 4–11). Of the 2,769 patients matched on duration of MV, 1,879 (67.9%) were discharged alive and 456 (16.4%) died (Fig. 2).

#### Crude estimates of attributable mortality

The unadjusted logistic regression model on the full cohort indicated that VAP was associated with an increased risk of death (OR, 1.58; 95%CI, 1.25–2.00;  $P = 0.0001$ ). As all observations were complete, the logistic regression and PD models produced the same AM at the end of follow-up (8.1%; 95% CI [3.1%; 13.1%]) on the full cohort, but the PD model depicted variations in AM and the confidence band over time (Fig. 3). AM increased progressively to a plateau starting on day 78. We decided to set  $t$  at 120 days to derive summary measures and to maximize the number of transitions. Logistic regression analysis of the full cohort adjusted on SAPS II, male sex, admission category with three classes, and MV duration indicated a slightly higher estimate of the odds ratio of death (OR, 1.76; 95%CI, 1.33–2.32;  $P < 0.0001$ ) compared to the unadjusted model.

#### Conditional logistic regression (matched population) versus progressive disability model (full cohort)

The conditional logistic regression model (on 2,769 patients) indicated that VAP was associated with an increased risk of death (OR, 1.54; 95%CI, 1.22–1.96;  $P = 0.0004$ ). Adjusting on SAPS II, male sex, and admission category led to a small increase in the impact of VAP (adjusted OR, 1.71; 95%CI, 1.32–2.22;  $P < 0.0001$ ).

Unadjusted VAP-AM estimated by conditional logistic regression was 10.4% [95%CI 5.6; 24.5], which was higher than the estimate provided by the progressive disability model (8.1% [95%CI 3.1%; 13.1%]).

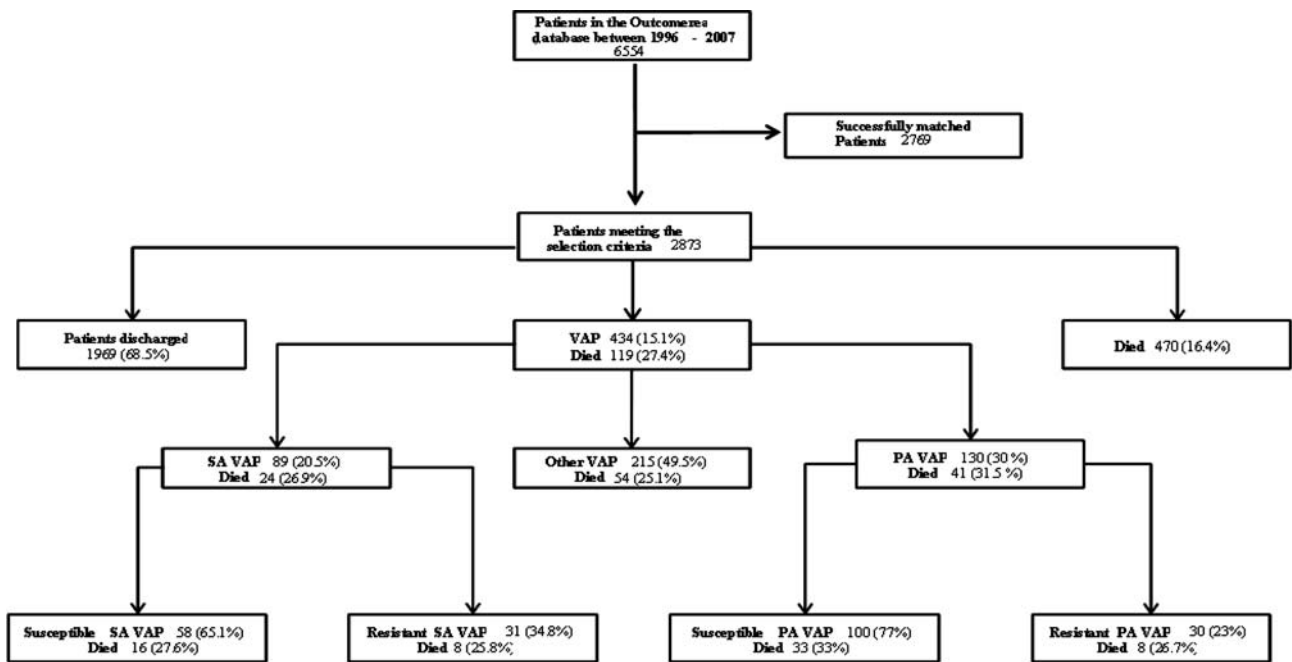
#### Sensitivity analysis

The sensitivity analysis using the multistate model (Table 2) showed marked differences in VAP-AM across

**Table 1** Patient characteristics

Variable	Patients with VAP: exposed (n = 434)	Patients without VAP: unexposed (n = 2,439)	P value <sup>a</sup>
Male gender, n (%)	315 (72.5)	1,518 (62.2)	0.005
Age, median	62.8	62.7	0.94
SAPS II, median	47.2	46.1	0.06
Admission category			
Medicine, n (%)	292 (67.3)	1,342 (55)	0.0001
Emergency surgery, n (%)	74 (17.1)	595 (24.4)	0.0004
Scheduled surgery, n (%)	68 (15.6)	337 (13.8)	0.36
History of immunosuppression			
Haematological malignancy, n (%)	20 (4.6)	81 (3.3)	0.22
Metastatic cancer, n (%)	20 (4.6)	153 (6.3)	0.21
AIDS, n (%)	11 (2.5)	39 (1.6)	0.26
Corticosteroid therapy, n (%)	82 (18.9)	454 (18.6)	0.94
Anticancer chemotherapy, n (%)	21 (4.8)	125 (5.1)	0.89
Main symptom at ICU admission			
Shock, n (%)	149 (34.3)	731 (29.9)	0.08
Coma, n (%)	100 (23.0)	533 (21.8)	0.62
Acute respiratory failure, n (%)	115 (26.5)	502 (20.5)	0.01
Other chronic illnesses			
Hepatic, n (%)	28 (6.4)	150 (6.2)	0.81
Cardiovascular, n (%)	73 (16.8)	344 (14.1)	0.21
Pulmonary, n (%)	70 (16.1)	330 (13.5)	0.23
Renal, n (%)	14 (3.2)	84 (3.4)	0.81
Diabetes, n (%)	49 (11.2)	202 (8.3)	0.04
ICU mortality, n (%)	119 (27.4)	470 (19.2)	0.0001

<sup>a</sup> Fisher test for qualitative variables and Kruskal–Wallis test for continuous variables

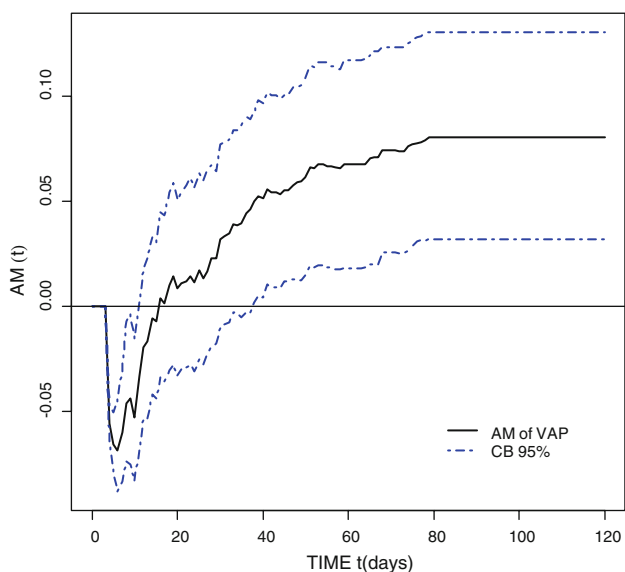


**Fig. 2** Flow chart of the study patients. VAP, ventilator-associated pneumonia; SA VAP, VAP caused by *Staphylococcus aureus*; PA VAP, VAP caused by *Pseudomonas aeruginosa*

subgroups in the full cohort (2,873). Thus, VAP-AM was high and significantly different from zero in surgical patients and in patients with intermediate SAPS II values

at ICU admission but was not different from zero in medical patients (Fig. 4, panel 2) or in patients with SAPS II values in the highest quartile (Fig. 4, panel 1).





**Fig. 3** Attributable mortality over time after mechanical ventilation onset. The Y-axis shows the attributable mortality of VAP on death and the X-axis the time since onset of mechanical ventilation. The continuous line represents VAP attributable mortality (AM) at time  $t$  after ICU admission. The dotted lines represent the 95% confidence band of the estimate. Of note, AM increased progressively to a plateau starting on day 78. The lower limit of the 95% confidence band became positive on day 35. The negative values at the beginning of the curve indicate a protective effect of VAP on mortality. This result is due to the underlying illnesses of some patients who did not have time to develop VAP before dying

VAP-AM was not significantly different from 0 in patients whose LOD score at VAP onset was lower than 5 but was 10.4% in patients whose LOD score was 6 or 7 and reached 31.9% in patients whose LOD score was greater than 7 (Fig. 4, panel 4). VAP-AM was higher in patients with late-onset VAP. High-level of resistance of *S. aureus* and *P. aeruginosa* did not affect VAP-AM.

## Discussion

Using a large high-quality database and an appropriate statistical model, we found a significant VAP-AM of 8.1% (95%CI, 3.1–13.1). Although earlier studies found higher values of 15–50% [2, 3], our value is based on less biased assumptions and is consistent with the 10.6% value obtained in five German ICUs using a multistate model [17].

VAP-AM varied considerably with case-mix. Being a surgical patient or having an intermediate SAPS II score at ICU admission was associated with a higher VAP-AM value, whereas chronic co-morbidities had no effect. Greater disease severity as assessed by the LOD score at VAP onset was associated with a marked increase in VAP-AM. In the subgroup of patients with VAP due to

*P. aeruginosa*, VAP-AM was higher when the organism was susceptible rather than resistant to ureidopenicillin. In contrast, no difference in VAP-AM was found between patients with methicillin-susceptible and methicillin-resistant *S. aureus* VAP. Finally, VAP-AM was higher in patients with late-onset VAP.

Occurrence of VAP is a time-dynamic process [17] and ICU discharge acts as a competing risk [20] when estimating the relationship between VAP and death. Both factors may bias the AM estimate.

Matching patients with and without VAP on MV duration and then performing conditional logistic regression is a widely used method to evaluate VAP-AM. This method is also used for other events that are dependent on the duration of exposure to a risk factor, such as bloodstream infections related to intravascular catheters. With this method, each patient is classified as being exposed (VAP) or unexposed (no VAP) and, in exposed patients, the data are handled as if the exposure were present at study initiation (although exposure status is determined at study completion). Thus, the excess risk of death associated with the exposure is assumed to be present throughout the ICU stay, that is, both before and after the occurrence of the exposure. In other words, the exposure is handled as a time-independent variable. If the exposure is in fact time-dependent (e.g., VAP or bloodstream infection, whose risk increases with MV and catheter duration, respectively), then a bias is introduced [21]. Thus, the impact of a time-dependent exposure on mortality is overestimated with this method (10.4% instead of 8.1% in our study). The progressive disability model, [16], in contrast, considers that the excess risk of death associated with the exposure exists only after the exposure occurs. In this multistate model, each patient goes through two or more states. Thus, at study initiation, all patients are classified as being in the unexposed state. Over time, some patients acquire the exposure of interest (here, VAP), thus switching to the exposed state, at different time points during the ICU stay (Fig. 1). Thus, the model fits reality far more closely than does the matched cohort design resulting in narrowest confidence intervals. The main advantage of using the multistate model for complete data is that mortality can be estimated over time. Thus, changes in the mortality rate over time can be detected. However, results from survival analysis and from simple logistic regression will coincide when the endpoints (discharge or death) are always observed (no excluded patients). In this situation, the multistate model and unadjusted logistic regression provide the same AM (because of the properties of the Aalen-Johansen multistate estimator used, see reference [22] for details). On the contrary, if no events of interest are observed (for example in the case of censoring after a fixed time-point), the progressive disability model will provide very different estimates of AM (on day 28, for example, the estimated VAP-AM in our study was 2.46%, 95%CI [−2.86–5.54%], Fig. 3) [23, 24].



**Table 2** Attributable mortality estimated by the multistate model according to the characteristics of ventilator-associated pneumonia

	No VAP	VAP	Death without VAP <i>n</i> (%)	Death with VAP <i>n</i> (%)	Progressive disability model	
					AM	95%CI
VAP (overall estimate)	2,439	434	470 (19.3)	119 (27.4)	0.081	[0.031; 0.131]
Estimates according to characteristics at ICU admission						
SAPS II ≤ 33	759	86	112 (3.9)	11 (12.8)	0.089	[0.021; 0.167]
33 < SAPS II ≤ 45	750	125	196 (11.4)	31 (24.8)	0.134	[0.064; 0.207]
46 < SAPS II ≤ 58	679	116	242 (22.4)	32 (27.6)	0.052	[-0.042; 0.146]
SAPS II > 58	685	107	354 (43.7)	45 (42.1)	-0.007	[-0.101; 0.095]
Medicine	1,342	292	1,006 (25)	86 (29.5)	0.044	[-0.018; 0.107]
Surgery (elective or emergent)	1,097	142	963 (12.2)	33 (23.3)	0.110	[0.046; 0.180]
At least one chronic illness	1,021	192	770 (24.6)	63 (32.8)	0.082	[0.009; 0.157]
No chronic illness	1,418	242	1,199 (15.4)	56 (23.1)	0.075	[0.020; 0.124]
Estimates according to characteristics at VAP onset						
VAP caused by methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	2,439	58	470 (19.3)	16 (27.6)	0.083	[-0.016; 0.194]
VAP caused by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2,439	31	470 (19.3)	8 (25.8)	0.065	[-0.025; 0.226]
VAP caused by susceptible <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,439	100	470 (19.3)	33 (33)	0.137	[0.042; 0.235]
VAP caused by resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,439	30	470 (19.3)	8 (26.7)	0.074	[-0.087; 0.252]
LOD <3 at VAP onset	2,439	109	470 (19.3)	14 (12.8)	-0.064	[-0.127; 0.003]
LOD 3–5 at VAP onset	2,439	152	470 (19.3)	36 (23.7)	0.044	[-0.014; 0.116]
LOD 6–7 at VAP onset	2,439	91	470 (19.3)	27 (29.7)	0.104	[0.017; 0.196]
LOD >7 at VAP onset	2,439	82	470 (19.3)	42 (51.2)	0.319	[0.216; 0.424]
EOP (early-onset pneumonia)	2,439	235	470 (19.3)	59 (25.1)	0.058	[-0.002; 0.109]
LOP (late-onset pneumonia)	2,439	199	470 (19.3)	60 (30.2)	0.106	[0.046; 0.186]

VAP ventilator-associated pneumonia, AM attributable mortality computed using the progressive disability model, 95%CI 95% confidence interval, SAPS II Simplified Acute Physiology Score

version II at admission (33, 45, and 58 separate the four quartiles), LOD Logistic Organ Dysfunction score at VAP onset (3, 5 and 7 separate the four quartiles)

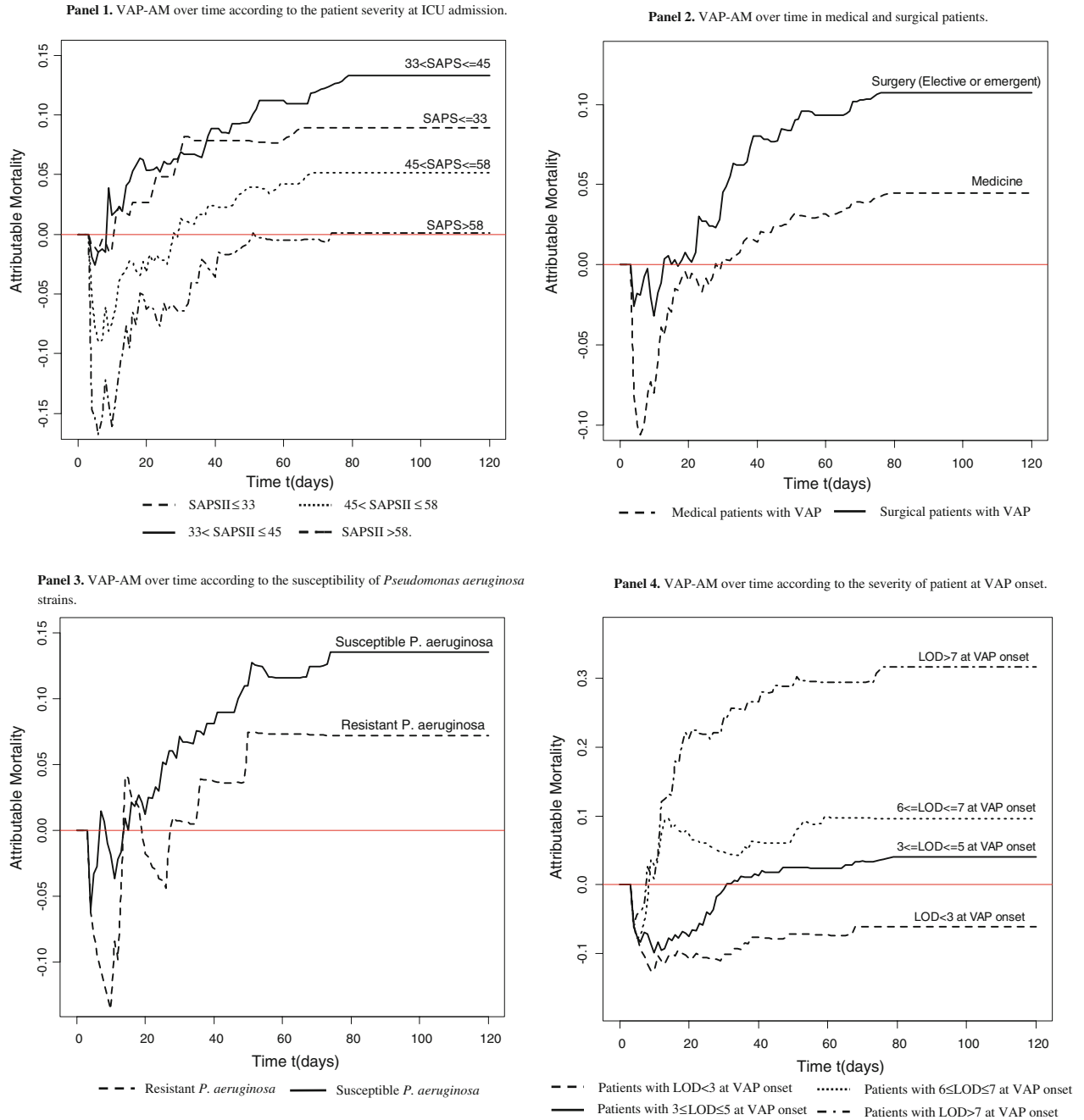
The negative AM values during the first few ICU days indicated a protective effect of VAP on mortality. This surprising result was due to underlying illnesses in some of the patients, in whom the time to death was too short to allow the development of VAP.

At present, the progressive disability model allows the evaluation of a single exposure and does not allow multiple adjustments. We therefore performed subgroup analyses to assess the impact of VAP characteristics on VAP-AM. In the numerous previous studies of VAP-AM, the estimates varied widely, as did the definition of VAP [2], case-mix, and distribution of causative micro-organisms. We found an interaction between the severity score (SAPS II) at ICU admission and VAP-AM. Thus, VAP-AM was greatest in the subgroup of patients with SAPS II scores in the 33–45 range at ICU admission and nonexistent in the subgroup with the highest SAPS II scores (≥59). Similarly, in an earlier study, VAP was associated with an increase in the OR for death only in patients whose admission APACHE II score was between 11 and 29; however, MV duration was not taken into account in the analysis [25]. Another study showed that hospital-acquired bloodstream infections had no impact on mortality in patients with APACHE II scores greater than 20, whereas a highly significant impact was found in the less

severely ill patients [26]. These data suggest that, in patients with a very high likelihood of death due to the severity of the acute illness, the added effect on mortality of experiencing VAP may be negligible. At the other end of the spectrum, patients with low disease severity may be able to mount an adequate immune response to the VAP-causing organism, so that VAP has little effect on mortality. Toward the centre of the spectrum, in contrast, patients with intermediate disease severity experience a marked increase in mortality in the event of VAP.

The VAP-AM was higher in surgical patients compared to medical patients. A difference in AM between medical and surgical patients has already been reported [27] with opposite conclusions. This difference may be due to difference in disease severity at admission or to other differences in case-mix and needs to be further explored.

Late-onset VAP is reported to be associated with higher mortality rates more often than early-onset VAP [13]. A likely explanation is the greater prominence of multidrug-resistant microorganisms among late-onset cases [6, 28, 29]. In one study, observed mortality in patients with late-onset VAP was twice that predicted based on the SAPS II (51.7 vs. 26.7%, yielding a 25% difference ascribable to VAP), whereas no difference was



**Fig. 4** Mortality attributable to ventilator-associated pneumonia (VAP-AM) over time after mechanical ventilation in several patient subgroups. At each time  $t$ , attributable mortality is defined as the

probability of death if VAP occurs minus the probability of death if VAP does not occur

observed in patients with early-onset VAP [6]. However, this finding is probably ascribable to the lack of accuracy of mortality predictions in patients with ICU stays longer than 7 days (the population exposed to late-onset VAP) [30]. In our study, which took into account the time from ICU admission to VAP, VAP-AM was considerably lower

for early-onset VAP (5.8%) than for late-onset VAP (10.6%).

We found that VAP due to methicillin-resistant *S. aureus* was not associated with excess mortality compared to VAP due to methicillin-susceptible *S. aureus*, in keeping with other studies that took into account the time

from ICU admission to VAP [31, 32]. Interestingly, VAP-AM was not higher when the causative organism was *P. aeruginosa* resistant to ureido/carboxypenicillin, ceftazidime, or imipenem than when the organism was susceptible to these antimicrobials. Many in vitro studies have established that the multidrug-resistance efflux pumps encoded by the *P. aeruginosa* genome are associated with decreased expression of the type III secretion system, which is involved in the pathogenic effect of the organism [33]. This mechanism might explain our finding that resistant *P. aeruginosa* was not associated with excess mortality compared to susceptible strains. However, we did not routinely seek to identify specific resistance mechanisms.

The factor that made the largest contribution to VAP-AM in our study was the LOD score at VAP onset. Similarly, earlier studies found that severity at VAP onset was the best predictor of mortality [4, 34, 35]. In our patients, an LOD score of 6 or 7 at VAP onset was associated with 10.4% VAP-AM and LOD scores higher than 7 with 31.9% VAP-AM, whereas no excess mortality from VAP was noted when the LOD score was less than 6 at VAP onset. If VAP is used for benchmarking, perhaps as a process indicator, [36] then VAP associated with LOD scores of 6 or more would deserve consideration, as this event is strongly associated with mortality. It would also be of interest to perform subgroup analyses in

surgical patients and in patients with intermediate severity scores at ICU admission.

In conclusion, the progressive disability model provides a more accurate estimate of VAP-AM than do earlier methods, as it appropriately limits the impact of VAP to the portion of the ICU stay that follows VAP onset, describes variations in mortality over time, and involves informative censoring of ICU discharge. Our analysis of a high-quality database showed that VAP-AM was 8.1% overall. VAP-AM varied widely with case-mix, severity at admission, time to VAP onset, and severity of organ dysfunction at VAP onset. Bacterial resistance did not affect VAP-AM. The PD model unmasked potential sources of variation in AM. Other variables such as other case-mix issues, diagnostic techniques, and antibiotic timing need to be taken into account in future studies. New methods are under development to allow for further adjustment of AM estimates on multiple time-independent and time-dependent covariates.

**Acknowledgments** OUTCOMEREA is a non-profit organization supported by nonexclusive educational grants from four pharmaceutical companies (Aventis Pharma, France; Wyeth; Pfizer, and MSD) and by research grants from three publicly funded French agencies (Centre National de la Recherche Scientifique [CNRS], Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale [INSERM], and the French Ministry of Health).

## References

1. Klompas M, Platt R (2007) Ventilator-associated pneumonia—the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med* 147:803–805
2. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S (2005) Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 33:2184–2193
3. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ (2009) Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 37:2709–2718
4. Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
5. Klompas M (2007) Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *Jama* 297:1583–1593
6. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R (2007) Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 33:1363–1368
7. Timsit JF (2007) Bronchoalveolar lavage for VAP diagnosis: patients must be sampled before any change of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 33:1690–1693
8. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF (1996) Pneumonia in intubated trauma patients *Microbiology and outcomes*. *Am J Respir Crit Care Med* 153:343–349
9. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, Merrer J, Herman B, Veber B, Fontaine A, Dreyfuss D (2000) Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1942–1948
10. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Cavestri B, Jozefowicz E, Saulnier F, Durocher A (2005) Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 128:1650–1656
11. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C (1997) Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1092–1098
12. Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, Mourvilier B, Troche G, Tafflet M, Tuil O, Cohen Y (2004) Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 30:1327–1333
13. Moine P, Timsit JF, De Lassence A, Troche G, Fosse JP, Alberti C, Cohen Y (2002) Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med* 28:154–163
14. Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izumi S (1999) Analysis of case-cohort designs. *J Clin Epidemiol* 52:1165–1172

15. Wolkewitz M, Beyersmann J, Gastmeier P, Schumacher M (2009) Modeling the effect of time-dependent exposure on intensive care unit mortality. *Intensive Care Med* 35:826–832
16. Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, Barwolff S, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Schumacher M (2006) Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:493–499
17. Schumacher M, Wangler M, Wolkewitz M, Beyersmann J (2007) Attributable mortality due to nosocomial infections: a simple and useful application of multistate models. *Methods Inf Med* 46:595–600
18. Zahar JR, Nguile-Makao M, François A, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, Thuong M, Jamali S, Cohen Y et al (2009) Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking: construction and validation of a score. *Crit Care Med* 37:2545–2551
19. Wangler M, Beyersmann J, Schumacher M (2006) changeLOS: an R-package for change in length of hospital stay based on the Aalen-Johansen estimator. *R Newsl* 6(2):31–35
20. Wolkewitz M, Vonberg R, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Barwolff S, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Schumacher M (2008) Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Critical Care* 12:R44–R44
21. Beyersmann J, Wolkewitz M, Schumacher M (2008) The impact of time-dependent bias in proportional hazards modelling. *Stat Med* 27:6439–6454
22. Andersen PK, Keiding N (2002) Multi-state models for event history analysis. *Stat Methods Med Res* 11:91–115
23. Chevret S (2001) Logistic or Cox model to identify risk factors of nosocomial infection: still a controversial issue. *Intensive Care Med* 27:1559–1560
24. Schoenfeld D (2006) Survival methods, including those using competing risk analysis, are not appropriate for intensive care unit outcome studies. *Crit Care* 10:103
25. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Schaffino-Cano S, Galvez-Vargas R (1994) Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 22:55–60
26. Kim PW, Perl TM, Keelaghan EF, Langenberg P, Perencevich EN, Harris AD, Song X, Roghmann MC (2005) Risk of mortality with a bloodstream infection is higher in the less severely ill at admission. *Am J Respir Crit Care Med* 171:616–620
27. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1249–1256
28. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH (2000) A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 117:1434–1442
29. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E (1995) The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 108:1655–1662
30. Timsit JF, Fosse JP, Troche G, de Lasseance A, Alberti C, Garrouste-Orgeat M, Bornstain C, Adrie C, Cheval C, Chevret S (2002) Calibration and discrimination of daily LOD score in predicting hospital mortality of critically ill patients, comparison with daily SOFA score. *Crit Care Med* 30:2003–2013
31. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J (2004) Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 170:786–792
32. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, De Lasseance A, Descorps-Declere A, Adrie C, Costa de Beauregard MA, Azoulay E, Schwebel C, Timsit JF (2005) Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 41:1224–1231
33. Linares JF, Lopez JA, Camafeita E, Albar JP, Rojo F, Martinez JL (2005) Overexpression of the multidrug efflux pumps MexCD-OprJ and MexEF-OprN is associated with a reduction of type III secretion in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 187:1384–1391
34. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr (1996) Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 109:1019–1029
35. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodriguez A, Rello J (2008) The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 134:1208–1216
36. Uckay I, Ahmed QA, Sax H, Pittet D (2008) Ventilator-associated pneumonia as a quality indicator for patient safety? *Clin Infect Dis* 46:557–563

## 6.2 Estimation de la mortalité ajustée

Le programme *Disability model* est disponible en pratique. Mais il ne permet pas d'inclure l'impact des covariables d'intérêt dans l'estimation de la mortalité attribuable. Dans cette partie, nous proposons une extension théorique du modèle précédent en incluant des covariables inspirée des travaux de Samuelsen et al. [113]. L'application est une perspective envisageable. Pour cela nous allons ré-estimer la mortalité attribuable en utilisant le modèle *Disability* des patients en réanimation. L'équivalence entre les modèles *Disability* et *Progressive Disability* sera montrée au passage par simulation. Dans ce document nous ne traitons que le cas des covariables fixes, tous les résultats théoriques décrits au chapitre 3 seront utilisés.

Le processus de modélisation est un processus markovien non-homogène. Seule l'estimation non paramétrique discrète sera faite. Pour chaque transition nous utiliserons les estimateurs de Breslow afin d'évaluer les risques de base.

### 6.2.1 Mortalité ajustée

#### Mortalité d'un profil

Considérons le modèle *Disability* des patients en réanimation décrits dans la section 3.2.1,  $\mathfrak{S}$  l'ensemble de profils qui compose les patients de réanimation. Chaque profil est caractérisé par une unique combinaison de covariables. Par exemple si nous avons deux covariables binaires  $Z_1(0/1)$  et  $Z_2(0/1)$  alors un profil possible serait  $\mathcal{Z} = (0, 1)$ . Soit  $\mathcal{Z} \in \mathfrak{S}$  un profil quelconque de patients en réanimation, on peut définir les quantités suivantes :

- $P(D, t; \mathcal{Z})$  la probabilité de décès en réanimation des patients de profil  $\mathcal{Z}$  dans l'intervalle  $[0, t]$  :

$$P(D, t; \mathcal{Z}) = \int_0^t S_1(u; \mathcal{Z}) (\alpha_{13}(u; \mathcal{Z}) + \alpha_{12}(u; \mathcal{Z}) P_{23}(u, \mathcal{Z})) du. \quad (6.5)$$

- $P(D|\overline{PAVM}, t; \mathcal{Z})$  la probabilité de décès en réanimation des patients de profil  $\mathcal{Z}$  dans l'intervalle  $[0, t]$  sachant qu'ils n'ont pas contracté la maladie jusqu'à l'instant  $t$  :

$$P(D|\overline{PAVM}, t; \mathcal{Z}) = \frac{\int_0^t S_1(u; \mathcal{Z}) \alpha_{13}(u; \mathcal{Z}) du}{S_1(t; \mathcal{Z}) + \int_0^t S_1(u; \mathcal{Z}) (\alpha_{13}(u; \mathcal{Z}) + \alpha_{14}(u; \mathcal{Z})) du}. \quad (6.6)$$

- $P(D|PAVM, t; \mathcal{Z})$  la probabilité de décès dans l'intervalle  $[0, t]$  des patients de réanimation ayant le profil  $\mathcal{Z}$  sachant l'exposition à la maladie :

$$P(D|PAVM, t; \mathcal{Z}) = \frac{\int_0^t S_1(u; \mathcal{Z}) \alpha_{12}(u; \mathcal{Z}) P_{23}(u, \mathcal{Z}) du}{\int_0^t S_1(u; \mathcal{Z}) \alpha_{12}(u; \mathcal{Z}) (1 + P_{23}(u, t; \mathcal{Z}) + P_{24}(u, t; \mathcal{Z})) du}. \quad (6.7)$$

À partir des quantités définies précédemment, définissons la mortalité attribuable et le risque attribuable du profil  $\mathcal{Z}$  dans l'intervalle  $[0, t]$  (voir Schumacher et al. [116]).

La mortalité attribuable du profil  $\mathcal{Z}$  des patients de réanimation est :

$$MA(t|\mathcal{Z}) = P(D|PAVM, t; \mathcal{Z}) - P(D|\overline{PAVM}, t; \mathcal{Z}), \quad (6.8)$$

et le risque attribuable est :

$$RA(t|\mathcal{Z}) = \frac{P(D, t; \mathcal{Z}) - P(D|\overline{PAVM}, t; \mathcal{Z})}{P(D, t; \mathcal{Z})}. \quad (6.9)$$

### Mortalité ajustée à un temps $t$

La méthode de profil est très intéressante pour les cliniciens car elle permet de faire une analyse de sensibilité d'une maladie. Par exemple, effectuer une étude sur le des groupe présentant une surmortalité parmi les patients qui ont contracté la *PAVM*. Mais il n'en demeure pas moins qu'il est toujours important de donner une mortalité globale qui est indicatrice de santé publique. Pour ce fait, nous avons évalué pour chaque temps  $t$  donné une espérance de mortalité en fonction de la distribution des profils.

#### 6.2.2 Estimation

Toutes les quantités définies précédemment sont écrites avec les fonctions de survie, de risque et de risque cumulé. Nous allons donc utiliser les mêmes méthodes d'estimation décrite dans la section 4.2.

On note  $0 \leq t_1 \leq \dots \leq t_l \leq t$  les temps ordonnés de la survenue des événements en réanimation et  $\mathcal{Z}$  un profil quelconque des patients de réanimation, alors les estimateurs des quantités précédentes s'écrivent :

- $\widehat{P}(D, t; \mathcal{Z})$ , l'estimateur de la probabilité de décès en réanimation des patients de profil  $\mathcal{Z}$  dans l'intervalle  $[0, t]$  :

$$\widehat{P}(D, t; \mathcal{Z}) = \sum_{t_k} \widehat{S}_1(t_k; \mathcal{Z}) \Delta \widehat{A}_{12}(t_k; z) + \sum_{t_k} \widehat{S}_1(t_k; \mathcal{Z}) \widehat{P}_{12}(s, t_k; \mathcal{Z}) \Delta \widehat{A}_{23}(t_k; z). \quad (6.10)$$

- $\widehat{P}(D|\overline{PAVM}, t; \mathcal{Z})$  l'estimateur de la probabilité de décès en réanimation des patient de profil  $\mathcal{Z}$  dans l'intervalle  $[0, t]$  sachant qu'ils n'ont pas contracté la maladie :

$$\widehat{P}(D|\overline{PAVM}, t; \mathcal{Z}) = \frac{\sum_{t_k} \widehat{S}_1(t_k; \mathcal{Z}) \Delta \widehat{A}_{12}(t_k; \mathcal{Z})}{\widehat{S}_1(t; \mathcal{Z}) + \sum_{t_k} \widehat{S}_1(t_k; \mathcal{Z}) \Delta \widehat{A}_{13}(t_k; \mathcal{Z}) + \sum_{t_k} \widehat{S}_1(t_k; \mathcal{Z}) \Delta \widehat{A}_{14}(t_k; \mathcal{Z})}. \quad (6.11)$$

- $\widehat{P}(D|PAVM, t; \mathcal{Z})$  l'estimateur de la probabilité de décès dans l'intervalle  $[0, t]$  des patients de réanimation ayant le profil  $\mathcal{Z}$  sachant l'exposition à la maladie :

$$\widehat{P}(D|PAVM, t; \mathcal{Z}) = \frac{\sum_{t_k} \widehat{S}_1(t_k; \mathcal{Z}) \Delta \widehat{A}_{12}(t_k; \mathcal{Z}) \widehat{P}_{23}(t_k; t, \mathcal{Z})}{\sum_{t_k} \widehat{S}_1(t_k; \mathcal{Z}) \left(1 + \widehat{P}_{23}(t_k; t, \mathcal{Z}) + \widehat{P}_{24}(t_k; t, \mathcal{Z})\right) \Delta \widehat{A}_{12}(t_k; \mathcal{Z})}. \quad (6.12)$$

Estimateur de la mortalité des patients de profil  $\mathcal{Z}$  :

$$\widehat{MA}(t; z) = \widehat{P}(D|PAVM, t; \mathcal{Z}) - \widehat{P}(D|\overline{PAVM}, t; \mathcal{Z}). \quad (6.13)$$

Estimateur du risque attribuable des patients de profil  $\mathcal{Z}$  :

$$\widehat{RA}(t; z) = \frac{\widehat{P}(D, t; \mathcal{Z}) - \widehat{P}(D|\overline{PAVM}, t; \mathcal{Z})}{\widehat{P}(D, t; \mathcal{Z})}. \quad (6.14)$$

Pour estimer la mortalité globale, nous avons :

$$\widehat{MA}(t) = \frac{1}{\text{card}(\mathfrak{S})} \sum_z \widehat{MA}(t|\mathcal{Z} = z). \quad (6.15)$$

#### 6.2.3 Simulation

Nous avons effectué deux types de simulation. Une sans covariables dans le but de montrer que le modèle *Disability* et *Progressive Disability* sont équivalents et l'autre est une simulation avec les covariables fixes dans le but de valider l'estimation du modèle *Disability* avec covariables.

### Simulation sans covariables

La taille de l'échantillon simulé est  $n = 5000$ . Les temps de transitions  $(1 \rightarrow 2)$ ,  $(1 \rightarrow 3)$  et  $(1 \rightarrow 4)$  ont été générés par des distributions de Weibull de paramètres respectifs :  $(1.29, 44.1)$ ,  $(1.29, 41.31)$ ,  $(1.29, 13.65)$  et les transitions  $(2 \rightarrow 3)$ ,  $(2 \rightarrow 4)$  par les distributions de Weibull de paramètres  $(1.29, 45.1)$  et  $(1.29, 45.1)$ .

La simulation s'est passée de la manière suivante : on génère les trois premières distributions correspondantes aux transitions  $(1 \rightarrow 2)$ ,  $(1 \rightarrow 3)$  et  $(1 \rightarrow 4)$ . La transition est réalisée si son temps est le minimum des trois temps. Conditionnellement à la réalisation de la transition  $(1 \rightarrow 2)$ , on génère les temps des deux dernières distributions, alors la transition réalisée est celle qui a le temps minimum. Sur la base simulée, nous avons effectué les statistiques descriptives présentées à la table 6.1. La première colonne présente les différentes transition, la deuxième colonne donne les effectifs des événements et la troisième colonne les pourcentages.

transition	nbr	(%)
$1 \rightarrow 2$	748	14.9%
$1 \rightarrow 3$	786	15.8%
$1 \rightarrow 4$	3466	69.3%
$2 \rightarrow 3$	377	504%
$2 \rightarrow 4$	371	49.6%

TABLE 6.1 – *Statistiques descriptives de la base de simulation.*

À partir de la base de simulation, la mortalité a été évaluée avec le *package R changeLOS* développé par Matthias Wangler et Jan Beyersmann. Le package est destiné en partie à évaluer la mortalité attribuable via le modèle *Progressive Disability*, il utilise le processus markovien non homogène et l'estimation est faite avec les estimateurs d'Aalen Joahsen [5]. Ensuite, nous avons évalué la mortalité en utilisant le *Disability model* que nous avons implémenté dans le logiciel R.

### Résultats de la simulation sans covariables

Les résultats sont présentés à la figure 6.1. Les quatre graphiques représentent respectivement de gauche à droite et de haut en bas la probabilité de sortie sachant l'exposition à la maladie la mortalité, la mortalité totale, la mortalité sachant l'exposition au facteur de risque et la mortalité sans l'exposition au facteur de risque. Sur chaque graphique, l'axe d' abscisse représente le temps passé et l'axe des ordonnées représente la mortalité.

En conclusion le modèle *Disability* est équivalent au modèle *Progressive Disability*. L'utilité de montrer ce résultat permet de valider nos équations des différentes quantités décrites précédemment.

### Simulation avec covariables

La table 6.2 décrit les covariables et les distributions que nous avons généré pour chaque transition. La table contient 7 colonnes, la première colonne présente le type de distribution qui permet de générer la distribution de la transition. La deuxième colonne indique le type de transition, de la troisième à la cinquième colonne les paramètres de la loi binomiale qui permet de générer les covariables, et la dernière colonne donne le coefficient de l'effet de la covariable. Nous avons donc généré un échantillon de  $n = 5000$  individus.

Distribution	transition	$Z_1$	$Z_1$	$Z_1$	$\beta$
weibull(1.29, 44.32)	01	0.35	0.45	0.6	-0.56
weibull(1.29, 41.1)	02	0.45	0.36	0.36	0.67
weibull(1.25, 13.75)	03	0.25	0.42	-0.38	0.38
weibull(1.29, 42.23)	12	0.35	0.45	0.6	-0.65
weibull(1.29, 44.32)	13	0.35	0.45	0.36	0.6

TABLE 6.2 – *Paramètres de simulation.*

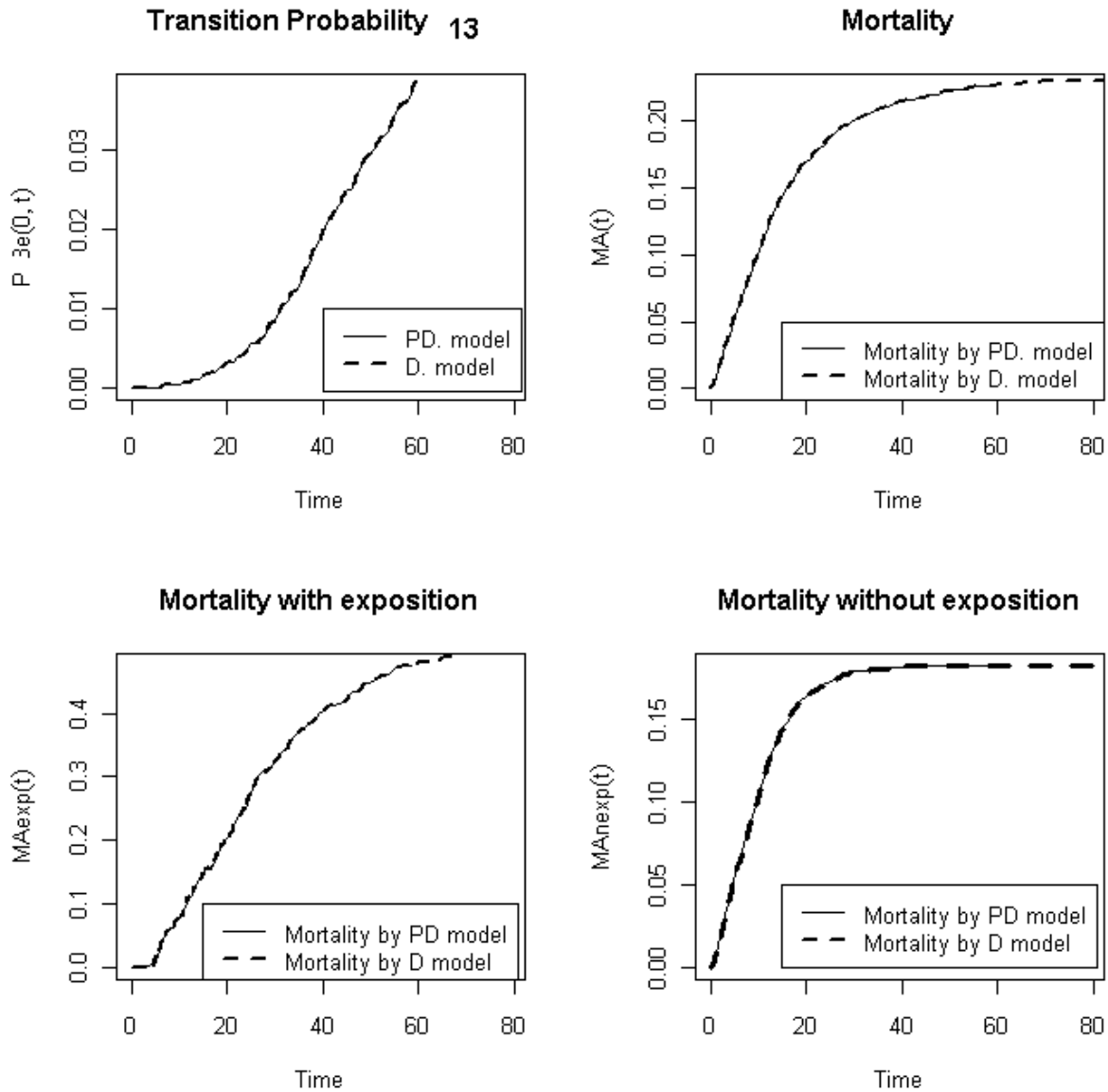


FIGURE 6.1 – Comparaison des probabilités. PD : Le modèle Progressive Disability. D : Le modèle Disability.

### Résultats de la simulation avec covariables

La simulation a été faite sur le même principe que la première simulation. Dans cette partie on compare la mortalité sachant l'exposition et la non exposition au facteur de risque, la mortalité totale et le risque relatif attribuable ( $RR(t)$ ), tous évalués à partir des paramètres de simulation avec les estimateurs que nous avons proposé dans le but de valider nos estimateurs avec covariables. Les résultats des statistiques descriptives sont présentés dans la table 6.3. La figure 6.2 présente quatre graphiques qui représentent de gauche à droite et de haut en bas la mortalité globale, le risque relatif, la mortalité sachant l'exposition au risque et la mortalité sans exposition. Sur chaque graphique on peut lire sur l'axe des abscisses le temps passé et sur l'axe des ordonnées les grandeurs évaluées. Chaque graphique nous présente deux courbes, une représente la quantité évaluée aux paramètres de simulation et l'autre représente la quantité estimée. On remarque que toutes ses grandeurs sont évaluées pour le profil de base, c'est-à-dire  $Z = c(0, 0, 0)$ .



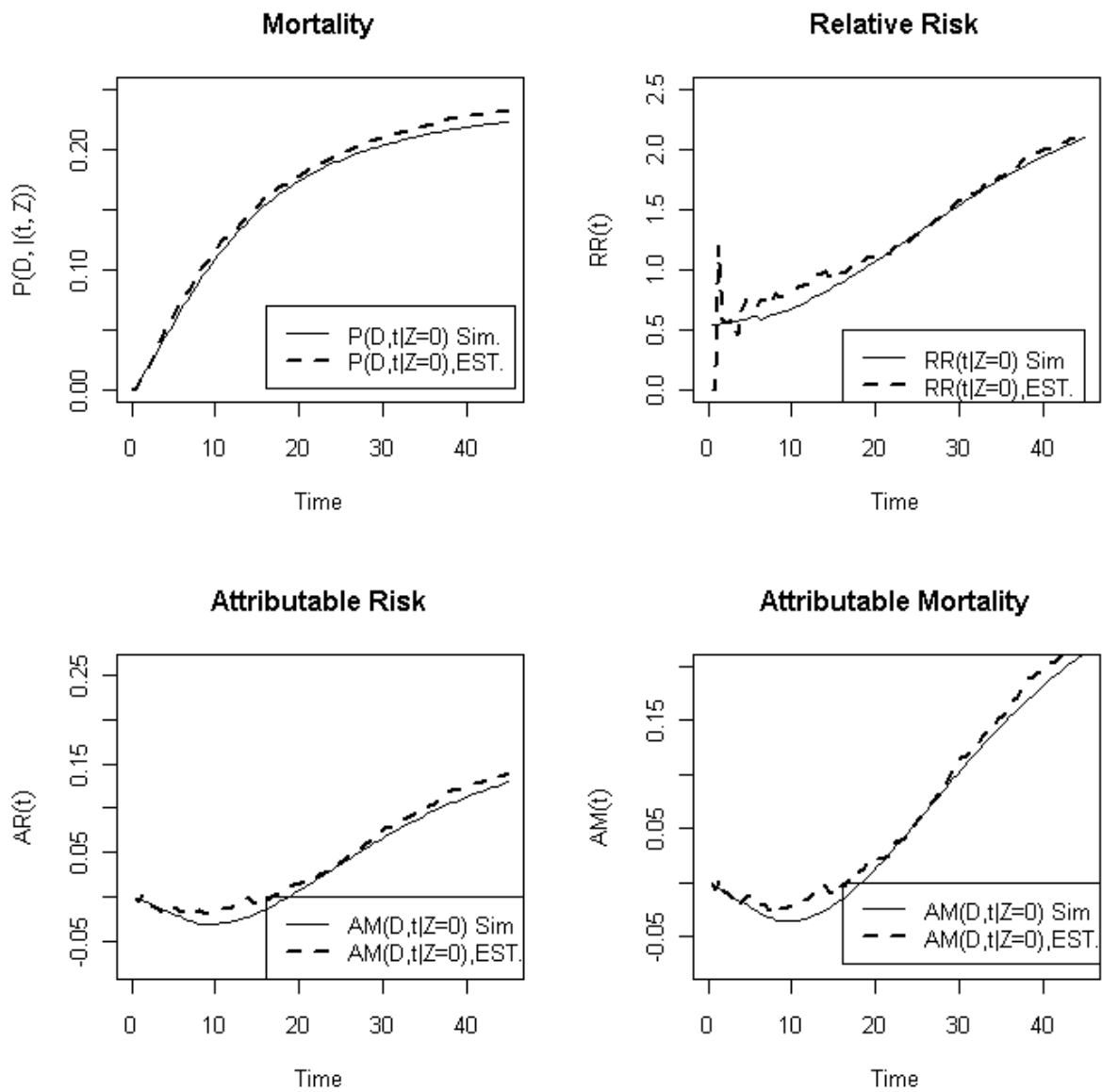


FIGURE 6.2 – Comparaison des quantités simulées et estimées.  $AM(t) = MA(t)$ ,  $AR(t) = RA(t)$ .

Transition	nbr (%)	Min. Time	Max. Time	Median
1 → 2	678(13.5)	0.069	41.84	6.34
1 → 3	1141(22.8)	0.02	64.11	7.87
1 → 4	3181(63.6)	0.035	47.12	6.87
2 → 3	275(40.56)	1.826	92.9	21.3
2 → 4	403(59.43)	0.99	137.8	22.39

TABLE 6.3 – *Statistiques descriptives de la base de simulation avec covariables.*

De manière générale, on remarque que les quantités estimées sont identiques aux quantités simulées. Ce résultat nous permet de montrer que les estimateurs que nous avons écrit estiment les bonnes quantités.

## Discussion

Dans ce chapitre, il était question d'évaluer la mortalité attribuable à la pneumonie nosocomiale au cours du temps, de faire une analyse de sensibilité et enfin d'étendre le modèle *Progressive Disability* en incluant les covariables. Nous avons en effet montré que l'interprétation généralement faite dans les registres de santé publique n'est pas forcément exacte, du fait que la mortalité est une quantité qui évolue au cours du temps. Nous avons par exemple montré que la mortalité attribuable à la pneumonie n'est pas significative dans les 28 premiers jours. Ce résultat indique que si une étude est faite en prenant cet espace temporel dans le but d'évaluer la mortalité attribuable, il sera fort possible d'obtenir un résultat montrant que la pneumonie n'augmente pas la mortalité en réanimation. Cependant, nous avons clairement montré que globalement après 28 jours passés en réanimation la mortalité imputable à la pneumonie est très significative.

Nous avons d'autre part montré que les pneumonies causées par des germes sensibles ont une mortalité plus important que celles causées par des germes résistants aux antibiotiques, notamment le *Pseudomonas aeruginosa*. De même les patients de chirurgie ont une mortalité plus élevée que ceux de la médecine générale.

Nous avons également montré de manière théorique comment inclure les covariables dans le modèle *Disability* pour évaluer non seulement la mortalité par profil mais aussi la mortalité globale (mortalité ajustée sur les covariables). Par un échantillon simulé nous avons montré que le modèle *Disability* est équivalent au modèle *Progressive Disability*. En utilisant un échantillon simulé avec des covariables nous avons également montré que l'estimation proposée évalue les bonnes quantités. Un tel modèle permet d'effectuer une analyse en sous groupes tout en conservant la puissance de l'étude.

Ce travail peut être complété par des analyses complémentaires telles que comparer la mortalité attribuable à chaque instant  $t$  évaluée par le *Progressive Disability* et par le *Disability* avec les covariables sur une base de simulation, et par la suite mesurer le biais des deux estimateurs en réalisant du bootstrap. Pour finir, cette méthode pourrait être appliquée pour réévaluer la mortalité attribuable de la *PAVM*. La vérification des résultats pourra se faire en utilisant une régression logistique à la date de la fin de l'étude. En effet on considère qu'à la fin de l'étude tous les événements se sont déjà produits, par conséquent une régression logistique peut être appliquée sans qu'elle ne cause des biais potentiels dans l'estimation. Si le modèle est de bonne qualité alors il donnera le même résultat que la régression logistique.

La modélisation de la mortalité attribuable à un facteur de risque peut être encore améliorée. En effet, l'inclusion des covariables est faite via l'hypothèse de la proportionnalité. De façon générale, les patients de réanimation sont atteints des pathologies si graves que ces pathologies entraînent une mortalité précoce qui empêche l'observation de la survenue de la pneumonie, générant une source de biais potentiels dans l'estimation. L'idée d'inclure l'hétérogénéité non observable via les modèles de fragilité [63] pour prendre en compte la sensibilité des patient graves, ainsi que des modèles à coefficients dynamiques [20], [126] pour palier au problème de la proportionnalité pourrait être une idée intéressante afin d'améliorer l'estimation de la mortalité attribuable.

## Conclusion

La pneumonie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique a une surmortalité qui lui est significativement imputable après une durée minimum de 28 à 30 jours en réanimation. Grâce à l'utilisation du modèle *Progressive Disability*, nous avons pu déterminer avec plus de précision la mortalité attribuable à la PAVM et surtout les facteurs qui expliquent la variation de cette estimation. La mortalité attribuable varie en fonction du temps où elle est estimée. En effet, les patients peuvent décéder avant la survenue de la PAVM d'une autre cause interférant avec cette estimation. L'estimation de la mortalité attribuable varie ainsi considérablement selon quelle soit mesurée aux jours 14, 28 ou 60 après la mise sous ventilation mécanique. Par l'intermédiaire d'analyses de sous groupes, nous avons pu mettre en évidence des sous populations pour lesquelles la mortalité attribuable est très importante et d'autres pour lesquelles elle paraît nulle. Les éléments les plus marquants qui contribuent à ses discordances sont les suivants :

- la gravité de la maladie sous-jacente à la PAVM n'augmente pas le risque de décès des patients avec les scores de gravité les plus élevés à l'admission. Dans ce cas les patients décèdent avant la survenue d'une PAVM, par contre les patients de gravité à l'admission intermédiaire (*SAPS* dans l'intervalle [33, 48]) sont ceux pour lesquels la mortalité attribuable est la plus élevée.
- La gravité des défaillances d'organes au moment de la PAVM, alors que la mortalité attribuable était nulle si le *LOD* était inférieur à 5, atteint 10% si le *LOD* atteint 6-7 et plus de 30% si le *LOD* est supérieur à 7.
- La résistance de certains micro-organismes (ainsi que la PAVM à pyocyanique sensible aux b-lactamines) est associée à une mortalité plus importante que la PAVM à pyocyaniques résistants, suggérant une perte de virulence de la part des bactéries résistantes.

Nous avons démontré de manière théorique qu'il était possible d'introduire des covariables d'ajustement dans le modèle employé. La simulation montre que des covariables binaires sont aisément utilisables. Le travail doit être poursuivi par la vérification sur données réelles des résultats de la simulation. L'ajustement sur des variables continues indépendantes du temps et sur des variables dépendantes du temps nécessite encore une validation théorique et est considérablement gêné par le temps de calcul nécessaire.

# Chapitre 7

## Conclusions et perspectives

Dans ce travail de thèse nous nous sommes intéressés à la problématique de la pneumonie nosocomiale acquise en réanimation sous ventilation mécanique. Tout au long de cette thèse nous avons entrepris de répondre à deux questions : *est-il possible de prédire la survenue de la pneumonie nosocomiale ?* et *est-il possible d'estimer de façon efficace la mortalité qui lui est imputable ?*

Pour résoudre ces deux problèmes, il était important de mesurer la variabilité des centres de soins en comparant la qualité des soins administrés aux patients dans chaque centre. En effet, la base *OUTCO-MEREA*, outil principal de la construction et validation de nos modèles, est alimentée par ces différents centres. Nous avons construit un score, basé sur une régression logistique stratifiée sur les centres, en incluant les facteurs de risque de la pneumonie. Il en résulte un score de prédiction du risque de bonne qualité et qui a été validé sur une base externe. Ce score pourrait permettre de quantifier les prélèvements, comparer la qualité des soins entre les différents services. L'inconvénient de ce score est qu'il est conditionné à la définition de la *PAVM* que nous avons retenue, par conséquent il ne peut être utilisé que pour des centres ayant adopté la même définition.

Par la suite, nous avons modélisé la *PAVM* en utilisant essentiellement les modèles multi-états. De ce fait nous avons effectué une revue de la littérature traitant de ces modèles, discuté leurs différentes hypothèses et enfin montré qu'il était possible d'obtenir une prédiction individualisée dans le temps. L'estimation du modèle est l'une des difficultés rencontrée dans ce travail de thèse. Nous avons estimé la matrice des probabilités de transition du modèle multi-états en considérant ces dernières comme le produit de la fonction de survie et des risques instantanés. Cela nous a permis de simplifier la modélisation, d'intégrer la non homogénéité des risques ainsi que les covariables associées aux transitions qu'elles soient fixes ou dépendantes du temps. Par conséquent l'utilisation de l'estimateur de Aalen-Johansen [5] qui rend compliquée l'intégration des covariables, a été évitée.

A partir du modèle à quatre états "*disability*", nous avons estimé une prédiction globale dans les trois jours qui suivent l'observation ainsi que l'estimation la prédiction individualisée. La fonction de prédiction non ajustée ainsi obtenue est globalement performante. En effet, nous parvenons à prédire un nombre de patients susceptibles de contracter la *PAVM* dans les trois jours qui suivent l'instant d'observation avec une erreur relativement faible. Nous avons réussi à montrer que le modèle à quatre états est meilleur par rapport au modèle de survie. Cependant les résultats concernant la prédiction individualisée sont mitigés. Les raisons de cette insuffisance sont liées aux covariables dépendantes du temps, probablement mal estimées par le modèle de Cox. En effet en utilisant uniquement des covariables fixes nous obtenons des résultats meilleurs. D'autre part le deuxième point qui explique cette insuffisance concerne les patients *Outliers* qui ne contractent pas la *PAVM* dans les trois jours qui suivent l'observation malgré une probabilité prédite par le modèle très élevée.

A partir du modèle à six états ("*progressive disability*"), nous avons estimé efficacement la mortalité associée à la *PAVM* à 8.1% [3.1% – 13.1%] et identifié ses sources de variation (gravité des patients, caractéristiques cliniques de la *PAVM* et temps après lequel elle est estimée ). Ce modèle ne tient pas compte des covariables. Nous avons montré que ce modèle est équivalent au modèle à quatre états "*disability*" et montré théoriquement la possibilité d'inclure les covariables fixes d'ajustement.

Les perspectives de poursuite de ces travaux de thèse peuvent se résumer en quatre grands points.

#### **Amélioration de la sélection des covariables**

Une sélection judicieuse et intelligente des covariables pourra optimiser l'apport de l'information. Pour cela l'utilisation des critères de sélection comme le *LCV* (*Likelihood Cross Validation*), ou *GCV* (*Generalized Cross Validation*) devrait être utilisée malgré son coût en temps de calcul. On pourrait aussi redéfinir le modèle *Disability* des patients de réanimation en incluant un cinquième état qui permettra de modéliser la guérison (modèle avec des états réversibles).

#### **Amélioration du modèle d'incorporation des covariables**

L'inclusion de covariables par des effets dynamiques peut être une bonne solution. En effet ce type de modèle passe outre l'hypothèse de proportionnalité étant donné que l'estimation des effets se fait à chaque instant d'observation. Il semble également important d'inclure la fragilité car elle permettra de prendre en compte l'hétérogénéité non observable des patients, c'est-à-dire prendre en compte la gravité de la maladie des patients. Enfin il serait éventuellement préférable d'utiliser des modèles discrets car la pneumonie est un événement qui est observé jour par jour, ou encore inclure la censure par intervalle.

#### **Qualité de la prédiction individualisée**

Il serait enfin possible de définir une nouvelle mesure de l'erreur de la prédiction individualisée en utilisant des méthodes *test diagnostic* ou des méthodes de discrimination.

#### **La mortalité attribuable à la PAVM**

Les patients en réanimation ont des pathologies si complexes qu'il est difficile de distinguer si c'est la pneumonie qui entraîne la gravité du patient ou si c'est la gravité de la maladie qui augmente le risque de contracter la pneumonie. Au final, la mortalité attribuable estimée même avec les modèles multi-états, laisse encore une porte ouverte à d'éventuels biais d'estimation. Inclure les covariables qui ne sont pas dépendantes entre elles ainsi qu'un terme de l'hétérogénéité non observable pour prendre en compte la sensibilité des patients, permettrait de diminuer ces biais. Un tel modèle pourrait également servir aux praticiens pour faire de l'analyse de sensibilité sans perdre la puissance de l'étude. Enfin il serait également important de continuer à développer des programmes informatiques simples et pratiques pour rendre ces outils accessibles à tous.

# Annexe A

## Démonstrations

### Démonstration de la proposition 3.3.1

Il est à souligner que dans le cas d'observations en temps continu du processus  $X(t)$ , le modèle peut être estimé en étudiant séparément chaque transitions. Considérons une période d'observation  $[0, C]$  où le processus est dans l'état  $s_0$  et notons  $t_j, j = 1, \dots, E$  les temps de transition dans les états  $s_j, j = 1, \dots, E$ . La contribution à la vraisemblance pour cette trajectoire est :

$$\mathcal{L} = \left[ \prod_{j=1}^E p_{s_{j-1}, s_{j-1}}(t_{j-1}, t_{j-}) \alpha_{s_{j-1}, s_j}(t_j) \right] p_{s_E, s_E}(t_E, C).$$

La probabilité de ne pas transiter entre  $s_{j-1}$  et  $s_j$  sachant que  $X(t_{j-1}) = s_{j-1}$  est égale à :

$$p_{s_{j-1}, s_{j-1}}(t_{j-1}, t_{j-}) = \exp \left\{ \int_{t_{j-1}}^{t_j} \alpha_{s_{j-1}}(u) du \right\},$$

où  $\alpha_i(t) = -\sum_{j \neq i} \lambda_{ij}(t)$ . La contribution à la vraisemblance s'écrit alors

$$\mathcal{L} = \left[ \prod_{j=1}^E \exp \left\{ \int_{t_{j-1}}^{t_j} \alpha_{s_{j-1}}(u) du \right\} \alpha_{s_{j-1}, s_j}(t_j) \right] \exp \left\{ \int_{t_E}^C \alpha_{s_E}(u) du \right\}.$$

En notant, comme Hougaard [60],  $K = E + 1, t_K = C$  et  $s_K = -1$ , cette écriture se simplifie :

$$\mathcal{L} = \prod_{j=1}^K \exp \left\{ \int_{t_{j-1}}^{t_j} \alpha_{s_{j-1}}(u) du \right\} \alpha_{s_{j-1}, s_j}(t_j)^{\mathbf{I}_{\{s_j \neq -1\}}}.$$

Finalement, il est possible de distinguer les intensités de transition en définissant  $D_{mlj} = \mathbf{I}_{\{s_{j-1}=m, s_j=l\}}$  valant 1 quand la  $j^{\text{ème}}$  transition correspond à la transition de l'état  $m$  vers l'état  $l$  et  $R_m(t) = \sum_{j=1}^K \mathbf{I}_{\{s_{j-1}=m, t_{j-1} < t < t_j\}}$  valant 1 quand le processus est dans l'état  $m$  à l'instant  $t$  :

$$\mathcal{L} = \prod_m \prod_l \left[ \left\{ \prod_{j=1}^K \alpha_{ml}(t_j)^{D_{mlj}} \right\} \exp \left\{ - \int_0^C R_m(u) \alpha_{ml}(u) du \right\} \right].$$

Ainsi, chaque transition peut être considérée séparément dans la mesure où les paramètres de régression sont propres à chaque transition. D'un point de vue pratique chaque intensité de transition peut être estimée dans un modèle à deux états à partir des procédures d'estimations pour des modèles de données de survie avec censure à droite et troncature à gauche.

### Démonstration de l'équation 5.1

$$\begin{aligned}
\varphi_{12}(t, k, l) &= \mathbf{Pr}(X(t+k+l) = 2 | X(t+k) = 1) \\
&= P_{12}(t+k, t+k+l) \\
&= \int_{t+k}^{t+k+l} P_{11}(t+k, u) \alpha_{12}(u) du \\
&= \frac{1}{S_1(t+k)} \int_{t+k}^{t+k+l} S_1(u) \alpha_{12}(u) du,
\end{aligned}$$

comme nous avons un modèle à deux états, on a :

$$S_1(t) = S_{12}(t),$$

d'où

$$\begin{aligned}
\varphi_{12}(t, k, l) &= \frac{1}{S_{12}(t+k)} [1 - S_{12}(u)]_{t+k}^{t+k+l} \\
&= 1 - \frac{S_{12}(t+k+l)}{S_{12}(t+k)}.
\end{aligned}$$

### Démonstration de l'équation 5.4

$$\begin{aligned}
\varphi_{1j}(t, k, l) &= \mathbf{Pr}(X(t+k+l) = 2 | X(t+k) = 1) \\
&= P_{1j}(t+k, t+k+l) \\
&= \int_{t+k}^{t+k+l} P_{11}(t+k, u) \alpha_{1j}(u) du \\
&= \frac{1}{S_1(t+k)} \int_{t+k}^{t+k+l} S_1(u) \alpha_{1j}(u) du,
\end{aligned}$$

comme nous avons un modèle à quatre états, on a :

$$S_1(t) = \prod_{h=2}^4 S_{1h}(t),$$

d'où

$$\varphi_{1j}(t, k, l) = \frac{1}{\prod_{h=2}^4 S_{1h}(t)} \int_{t+k}^{t+k+l} \prod_{h=2}^4 S_{1h}(u) \alpha_{1j}(u) du,$$

comme  $S_1(u) = \exp\left(-\int_0^u \sum_{h=2}^4 \alpha_{1h}(t) dt\right)$ , nous avons

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

## Annexe B

# Description des distributions

### Weibull généralisée

Une variable aléatoire  $T$  suit une distribution *Weibull généralisée* de paramètres  $\theta$ ,  $\sigma$  et  $\nu$  si sa fonction de survie est définie par :

$$S(t, \sigma, \nu, \theta) = \exp \left\{ 1 - \left( 1 + \left( \frac{t}{\sigma} \right)^\nu \right)^{\frac{1}{\theta}} \right\}.$$

Le risque s'écrit :

$$\alpha(t, \sigma, \nu, \theta) = \frac{\nu}{\theta \sigma^\nu} \cdot t^{\nu-1} \cdot \left( 1 + \left( \frac{t}{\sigma} \right)^\nu \right)^{\frac{1}{\theta}-1}.$$

L'espérance et la variance de  $T$  s'écrivent :

$$\mathbf{E}[T] = \frac{1}{\lambda} \Gamma \left( 1 + \frac{1}{\alpha} \right) \quad \text{et} \quad \mathbf{Var}[T] = \left( \frac{1}{\lambda} \right)^2 \left( \Gamma \left( 1 + \frac{2}{\alpha} \right) - \Gamma^2 \left( 1 + \frac{1}{\alpha} \right) \right).$$

La distribution de Weigull généralisé donne une généralisation des distributions exponentielles, avec une vision paramétrée du temps.

### Birnbaun & Saunders

Une variable aléatoire  $T$  suit une distribution *Birnbaun & Saunders* (BS) de paramètres  $\mu > 0$  et  $\sigma > 0$  si  $\Psi(T)$  (avec  $\Psi(t) = \frac{1}{\mu} (\sqrt{\frac{t}{\sigma}} - \sqrt{\frac{\sigma}{t}})$ ) suit une distribution normale.

La fonction de densité s'écrit :

$$f(t) = \frac{1}{2t\nu} \left( \sqrt{\frac{t}{\mu}} + \sqrt{\frac{\mu}{t}} \right) \phi \left( \frac{1}{\nu} \left( \sqrt{\frac{t}{\mu}} - \sqrt{\frac{\mu}{t}} \right) \right),$$

où  $\phi$  est la densité de la distribution normale.

La fonction de survie s'écrit :

$$S(t) = 1 - \Phi \left( \sqrt{\frac{t}{\mu}} - \sqrt{\frac{\mu}{t}} \right).$$

L'espérance et la variance de  $T$  s'écrivent :

$$\mathbf{E}[T] = \mu \left( 1 + \frac{\nu^2}{2} \right) \quad \text{et} \quad \mathbf{Var}[T] = \left( \frac{\mu}{\nu} \right)^2 \left( 1 + \frac{5}{4} \nu^2 \right).$$



## Exponentielle

Une variable aléatoire  $T$  suit une distribution **exponentielle** si sa fonction de densité est définie par :

$$f(t) = \theta \exp(-\theta t)$$

avec  $\theta > 0$  et  $t > 0$ .

La fonction de survie s'écrit :

$$S(t) = \exp(-\theta t).$$

La distribution exponentielle est souvent utilisée pour une absence de mémoire du fait de :

$$\Pr(T \geq t + z | T \geq t) = P(T > z).$$

## Log-normale

Une variable aléatoire  $T$  suit une distribution **log-normale** si  $\ln(T)$  suit une distribution normale. Cette distribution est définie par deux paramètres,  $\mu$  et  $\sigma$  qui sont la moyenne et la variance de  $\ln(T)$ .

La fonction de densité s'écrit

$$f(t) = \frac{\exp(-\frac{1}{2}(\frac{\ln(t)-\mu}{\sigma})^2)}{t(2\pi)^{\frac{1}{2}}\sigma} = \frac{\phi(\frac{\ln(t)-\mu}{\sigma})}{t}.$$

La fonction de survie s'écrit :

$$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma}\right).$$

La fonction de risque s'écrit :

$$\alpha(t) = \frac{f(t)}{S(t)}.$$

L'espérance et la variance de  $T$  s'écrivent :

$$\mathbf{E}[T] = \exp(\mu + 0.5\sigma^2) \quad \text{et} \quad \mathbf{Var}[T] = (\exp(\sigma^2) - 1) \exp(2\mu + \sigma^2) .$$

Nous notons par  $\hat{\mu}$  et  $\hat{\sigma}$  les estimateurs empiriques respectivement de  $\mathbf{E}[T]$  et  $\mathbf{Var}[T]$  calculés à l'aide d'un échantillon d'étude. On peut écrire le système d'équations suivant :

$$(S) \begin{cases} \hat{\mu} = \exp(\mu + 0.5\sigma^2) \\ \hat{\sigma} = (\exp(\sigma^2) - 1) \exp(2\mu + \sigma^2) \end{cases}$$

La solution de ce système est  $\sigma_o = \{\log[\log(\hat{\sigma}) - 2\log(\hat{\mu}) + 1]\}^{1/2}$  et  $\mu_o = \log(\hat{\mu}) - \frac{1}{2}\sigma_o^2$ . Ces deux estimateurs seront utilisés comme valeur initiale pour une optimisation des probabilités d'une distribution log-normale.

## Log-logistique

Une variable aléatoire  $T$  suit une distribution **log-logistique** de paramètres  $\theta, \nu > 0$  si sa fonction de survie est définie par :

$$S(t, \theta, \nu) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\theta}\right)^\nu}.$$

La fonction de densité est définie par :

$$f(t, \theta, \nu) = \frac{\nu}{\theta^\nu} t^{\nu-1} \left(1 + \left(\frac{t}{\theta}\right)^\nu\right)^{-2}.$$

Le risque est défini par :

$$\alpha(t, \theta, \nu) = \frac{\nu}{\theta^\nu} t^{\nu-1} \left(1 + \left(\frac{t}{\theta}\right)^\nu\right)^{-1}.$$

L'espérance n'est définie que pour  $\nu > 1$ , par :

$$\mathbf{E}[T] = \theta \Gamma\left(1 + \frac{1}{\nu}\right) \Gamma\left(1 - \frac{1}{\nu}\right).$$

La variance n'est définie que pour  $\nu > 2$ , par :

$$\mathbf{Var}[T] = \theta^2 \left\{ \Gamma\left(1 + \frac{2}{\nu}\right) \Gamma\left(1 - \frac{2}{\nu}\right) - \Gamma^2\left(1 + \frac{1}{\nu}\right) \Gamma^2\left(1 - \frac{1}{\nu}\right) \right\}.$$

## Gaussienne inverse

Une variable aléatoire  $T$  suit une distribution *gaussienne inverse* de paramètres  $\theta, \nu > 0$  si sa fonction de survie est définie par :

$$S(t, \theta, \nu) = 1 - \left\{ \Phi\left(\sqrt{\nu}\left(\sqrt{\frac{t}{\theta}} - \sqrt{\frac{\theta}{t}}\right)\right) + e^{2\nu} \Phi\left(-\sqrt{\nu}\left(\sqrt{\frac{t}{\theta}} + \sqrt{\frac{\theta}{t}}\right)\right) \right\}.$$

La fonction de densité est définie par :

$$f(t, \theta, \nu) = \sqrt{\nu\theta} t^{-\frac{3}{2}} \Phi\left(\sqrt{\nu}\left(\sqrt{\frac{t}{\theta}} - \sqrt{\frac{\theta}{t}}\right)\right).$$

Le risque est défini par :

$$\alpha(t, \theta, \nu) = \frac{f(t, \theta, \nu)}{S(t, \theta, \nu)}.$$

L'espérance et la variance de  $T$  s'écrivent :

$$\mathbf{E}[T] = \theta \quad \text{et} \quad \mathbf{Var}[T] = \frac{\theta^2}{\nu}.$$



## Annexe C

# Estimation du risque instantané

Les distributions testées sont : *WBG* : distribution de Weibull généralisée, *LN* : distribution log-normal, *LL* : distribution log-logistic, *BS* : distribution Birnbaum & Saunders, *GI* : distribution gaussien inverse, *EX* : distribution exponentielle. *NPSM* : distribution non paramétrique lissée.

(a.) représente les fonctions de risque paramétrique et non paramétrique testées, (b.) la fonction de risque paramétrique sélectionnée et sa bande de confiance à 95% et (c.) la fonction de risque non paramétrique et sa bande de confiance à 95%.

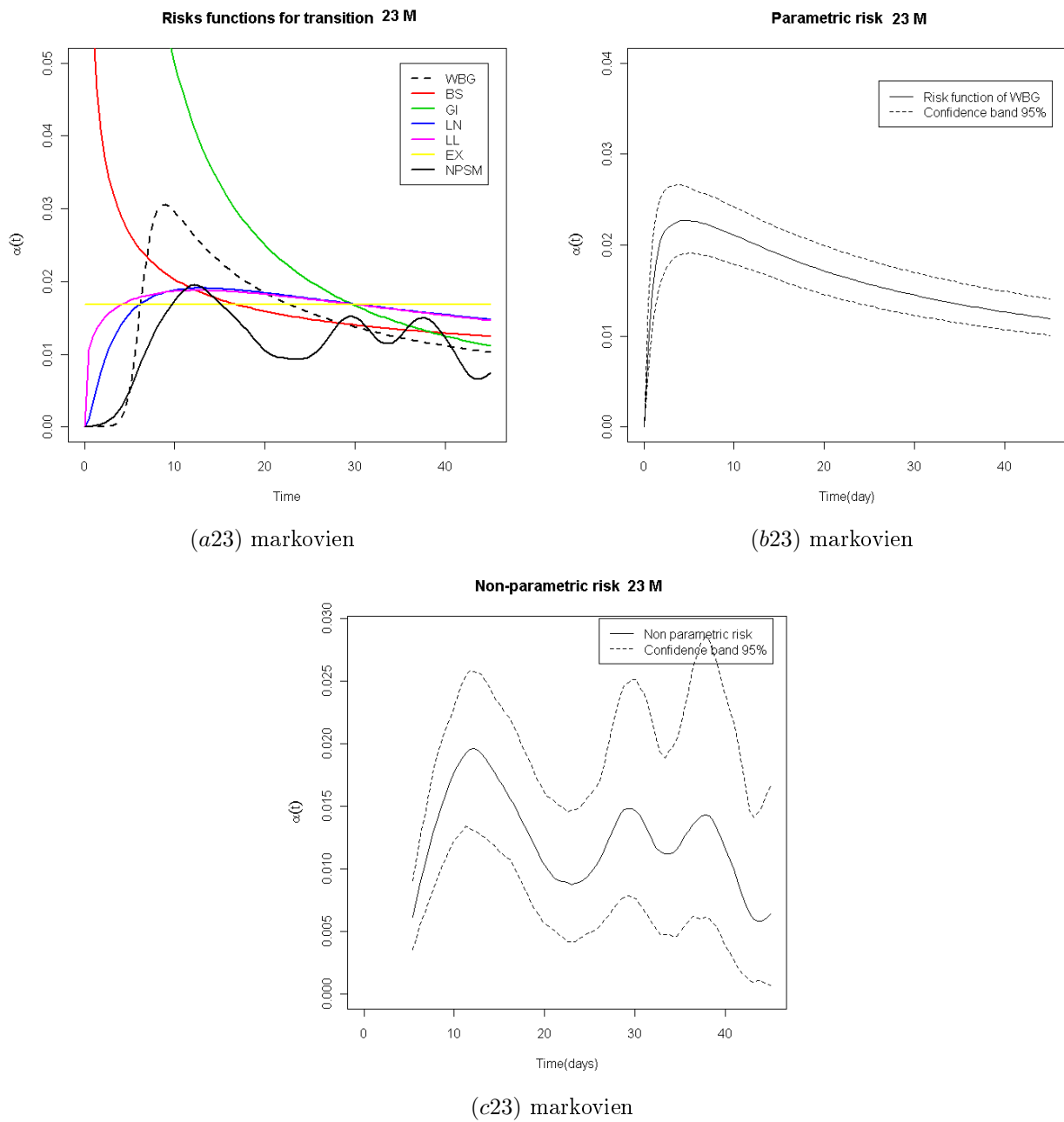


FIGURE C.1 – Transition  $(2 \rightarrow 3)$  et modèle markovien. Noyau : gaussien et  $h_{op} = 5.93$ .

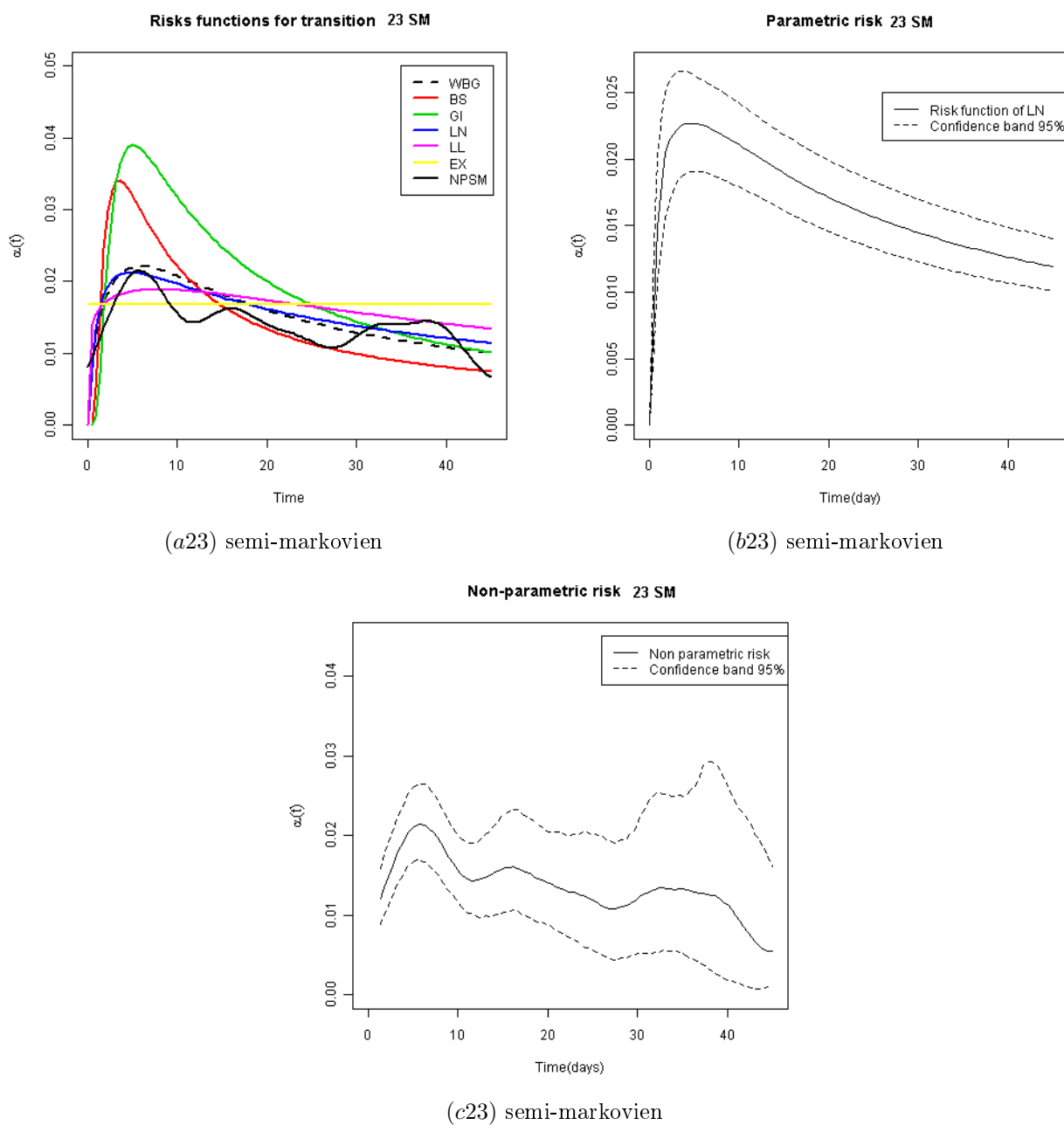


FIGURE C.2 – Transition  $(2 \rightarrow 3)$  et modèle semi-markovien. Noyau : biweight et  $h_{op} = 3.44$ .

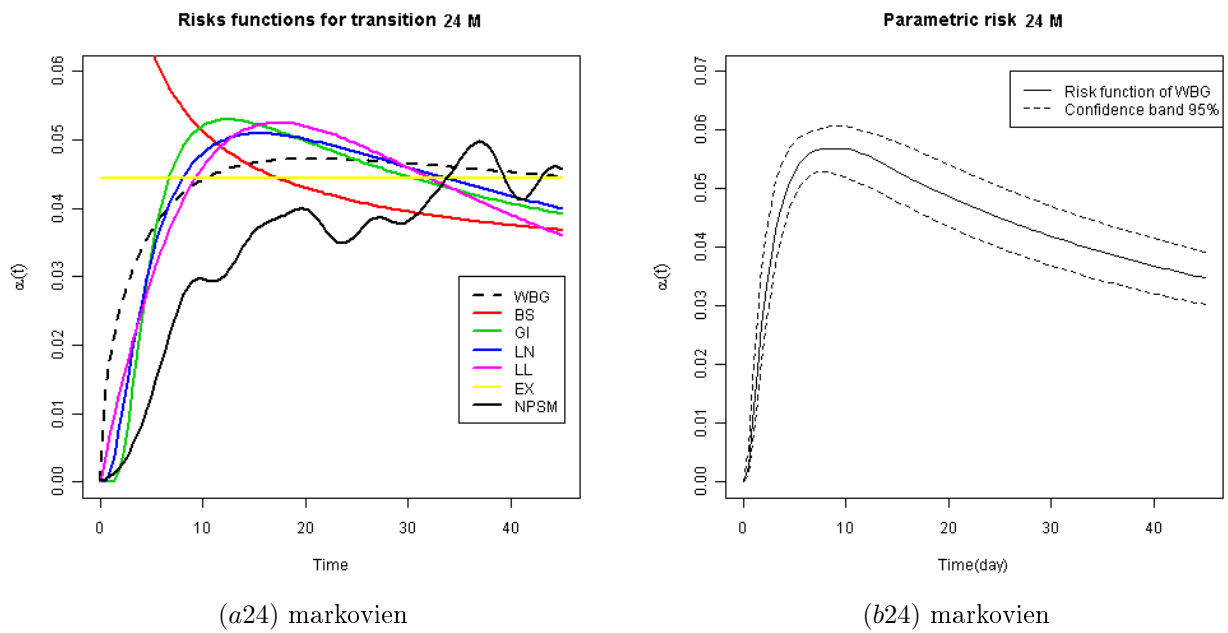
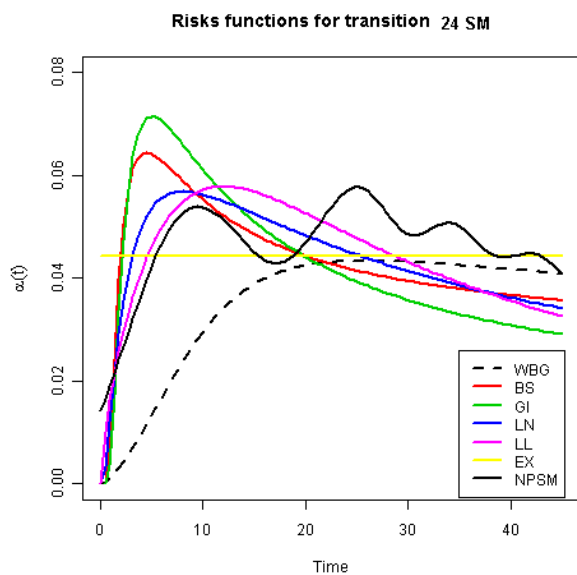
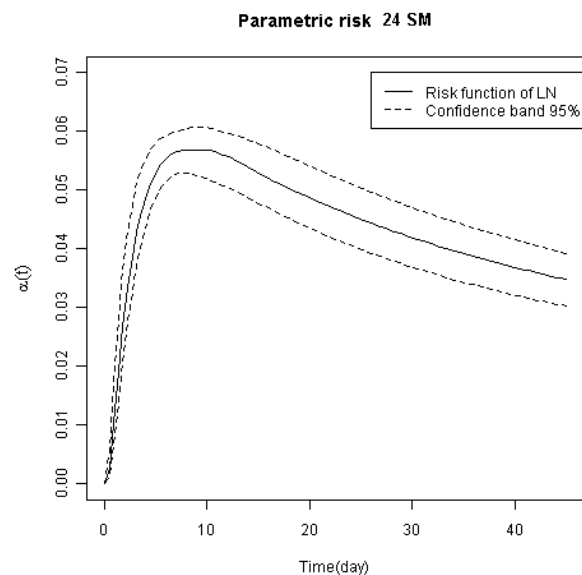


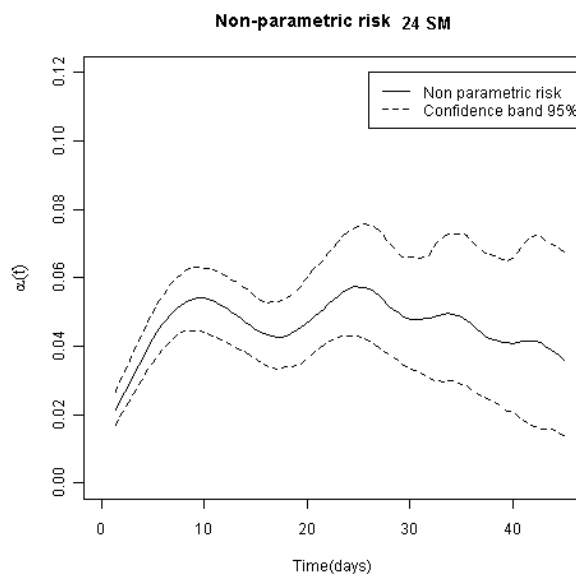
FIGURE C.3 – Transition ( $2 \rightarrow 4$ ) et modèle semi-markovien. Noyau : biweight et  $h_{op} = 10.75$ .



(a24) semi-markovien



(b24) semi-markovien



(c24) semi-markovien

FIGURE C.4 – Transition ( $2 \rightarrow 4$ ) et le modèle semi-markovien. Noyau : biweight et  $h_{op} = 3.44$ .





## Annexe D

# Les résultats complémentaires de prédiction

Temps	$Y_1(t)$	obs(t)	Modèle à deux états		Modèle à quatre états	
			ex(t)	$\widehat{se}(t).10^4$	ex(t)	$\widehat{se}(t).10^4$
4	1926	112	130	0.944	115	0.038
5	1600	93	106	0.708	94	0.005
6	1373	89	103	1.162	91	0.031
7	1164	80	91	1.006	81	0.016
8	1001	73	82	0.899	74	0.028
9	858	59	67	0.917	60	0.034
10	737	43	47	0.381	44	0.020
11	640	34	37	0.284	34	0.017
12	560	24	26	0.230	24	0.001
13	503	24	26	0.237	24	0.005
14	449	18	19	0.101	18	0.001
15	404	13	14	0.064	13	0.002
16	362	11	12	0.112	11	0.0005
17	330	16	17	0.321	16	0.006

TABLE D.1 – *Estimateur non paramétrique discret de l'erreur quadratique de prédiction ( $\widehat{se}$ ) des modèles à deux et quatre états (base d'apprentissage).*

Temps	$Y_1(t)$	obs(t)	Modèle à deux états		Modèle à quatre états	
			ex(t)	$\widehat{se}(t).10^4$	ex(t)	$\widehat{se}(t).10^4$
4	1926	112	126	0.560	104	0.151
5	1600	93	111	1.270	91	0.004
6	1373	89	97	0.344	81	0.282
7	1164	80	81	0.012	68	0.895
8	1001	73	68	0.214	58	2.191
9	858	59	56	0.115	48	1.539
10	737	43	45	0.096	39	0.213
11	640	34	36	0.186	32	0.063
12	560	24	29	1.007	26	0.148
13	503	24	24	0.033	22	0.145
14	449	18	21	0.529	18	0.032
15	404	13	18	2.003	16	0.803
16	362	11	16	2.316	14	1.053
17	330	16	14	0.105	13	0.616

TABLE D.2 – Estimateur non paramétrique lissé de l'erreur quadratique de prédiction ( $\widehat{se}$ ) des modèles à deux et quatre états (base d'apprentissage).

Temps	$Y_1(t)$	obs(t)	Modèle à deux états		Modèle à quatre états	
			exp(t)	$\widehat{se}(t).10^4$	ex(t)	$\widehat{se}(t).10^4$
4	1926	112	134	1.316	111	0.001
5	1600	93	115	1.967	95	0.022
6	1373	89	99	0.592	82	0.239
7	1164	80	83	0.089	69	0.873
8	1001	73	70	0.068	58	2.116
9	858	59	58	0.0003	49	1.349
10	737	43	49	0.709	41	0.064
11	640	34	41	1.388	34	0.017
12	560	24	35	4.093	29	1.049
13	503	24	30	1.854	26	0.166
14	449	18	26	3.828	22	1.090
15	404	13	23	6.701	19	2.942
16	362	11	20	6.851	17	3.169
17	330	16	18	0.443	15	0.018

TABLE D.3 – Estimateur paramétrique de l'erreur quadratique de prédiction ( $\widehat{se}$ ) des modèles à deux et quatre états (base d'apprentissage).

# Bibliographie

- [1] O. Aalen. Nonparametric inference for a family of counting processes. *The Annals of Statistics*, 6(4) :701–726, 1978.
- [2] O.O. Aalen and S. Johansen. An empirical transition matrix for non-homogeneous Markov chains based on censored observations. *Scandinavian Journal of Statistics*, 5(3) :141–150, 1978.
- [3] H. Akaike. Factor analysis and AIC. *Psychometrika*, 52(3) :317–332, 1987.
- [4] P. K. Andersen. *Statistical models based on counting processes*. Springer, 1993.
- [5] Per K. Andersen, Ornulf Borgan, Richard D. Gill, and Niels Keiding. *Statistical Models Based on Counting Processes*. Springer, 1st ed. 1993. corr. 4th printing edition, December 1996.
- [6] Per Kragh Andersen and Niels Keiding. Multi-state models for event history analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 11 :91–115, April 2002.
- [7] P.K. Andersen. *Statistical models based on counting processes*. Springer Verlag, 1993.
- [8] P.K. Andersen, S.Z. Abildstrom, and S. Rosthoj. Competing risks as a multi-state model. *Statistical Methods in Medical Research*, 11(2) :203, 2002.
- [9] P.K. Andersen, L.S. Hansen, and N. Keiding. Non-and semi-parametric estimation of transition probabilities from censored observation of a non-homogeneous Markov process. *Scandinavian Journal of Statistics*, 18(2) :153–167, 1991.
- [10] P.K. Andersen and N. Keiding. Multi-state models for event history analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 11(2) :91, 2002.
- [11] P.K. Andersen and M. Pohar Perme. Inference for outcome probabilities in multi-state models. *Lifetime data analysis*, 14(4) :405–431, 2008.
- [12] L. Antolini, P. Boracchi, and E. Biganzoli. A time-dependent discrimination index for survival data. *Statistics in medicine*, 24(24) :3927–3944, 2005.
- [13] E. Arjas and M. Eerola. On predictive causality in longitudinal studies. *Journal of statistical planning and inference*, 34(3) :361–386, 1993.
- [14] N. Bercault and T. Boulain. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit : a prospective case-control study. *Critical care medicine*, 29(12) :2303, 2001.
- [15] J. Beyersmann and M. Schumacher. Time-dependent covariates in the proportional subdistribution hazards model for competing risks. *Biostatistics*, 2008.
- [16] P. Billingsley. Statistical methods in Markov chains. *The Annals of Mathematical Statistics*, 32(1) :12–40, 1961.
- [17] C. Bornstain, E. Azoulay, A. De Lassece, Y. Cohen, MA Costa, B. Mourvillier, A. Descorps-Declere, M. Garrouste-Orgeas, M. Thuong, B. Schlemmer, et al. Outcomerea Study Group : Sedation, sucral-fate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*, 38(10) :1401–1408, 2004.
- [18] M. Borodovsky, J.D. McIninch, E.V. Koonin, K.E. Rudd, C. Medigue, and A. Danchin. Detection of new genes in a bacterial genome using Markov models for three gene classes. *Nucleic Acids Research*, 23(17) :3554, 1995.
- [19] L. Bouadma, B. Mourvillier, V. Deiler, N. Derennes, B. Le Corre, I. Lolom, B. Régnier, M. Wolff, and J.C. Lucet. Changes in knowledge, beliefs, and perceptions throughout a multifaceted behavioral program aimed at preventing ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Medicine*, pages 1–7.

- [20] Z. Cai and Y. Sun. Local linear estimation for time-dependent coefficients in Cox's regression models. *Scandinavian Journal of Statistics*, 30(1) :93–111, 2003.
- [21] J. Chastre and JY Fagon. Pneumonia in the ventilator-dependent patient. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York, McGraw-Hill Inc, pages 857–90, 1994.
- [22] J. Chastre and J.Y. Fagon. Ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(7) :867, 2002.
- [23] S. Chevret. Logistic or Cox model to identify risk factors of nosocomial infection : still a controversial issue. *Intensive Care Medicine*, 27(10) :1559–1560, 2001.
- [24] S. Chevret and J.F. Timsit. Attributable risk estimation : an open issue. *Am J Respir Crit Care Med*, 159 :341–342, 1999.
- [25] C. Clech, J.F. Timsit, A.D. Lassence, E. Azoulay, C. Alberti, M. Garrouste-Orgeas, B. Mourvilier, G. Troche, M. Tafflet, O. Tuil, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia : influence of disease severity. *Intensive care medicine*, 30(7) :1327–1333, 2004.
- [26] J. Cohen. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and psychological measurement*, 20(1) :37, 1960.
- [27] D. Commenges. Multi-state models in epidemiology. *Lifetime data analysis*, 5(4) :315–327, 1999.
- [28] D. Commenges, P. Joly, A. Gégout-Petit, and B. Liqueur. Choice between semi-parametric estimators of Markov and non-Markov multi-state models from coarsened observations. *Scandinavian journal of statistics*, 34(1) :33–52, 2007.
- [29] D. Commenges, A. Sayyareh, L. Letenneur, J. Guedj, and A. Bar-Hen. Estimating a difference of Kullback-Leibler risks using a normalized difference of AIC. *Annals*, 2(3) :1123–1142, 2008.
- [30] D. R. Cox. Regression models and life tables. *J*, pages 187–220, 1972.
- [31] P. Craven and G. Wahba. Smoothing noisy data with spline functions. *Numerische Mathematik*, 31(4) :377–403, 1978.
- [32] D.M. Dabrowska, G. Sun, and M.M. Horowitz. Cox Regression in a Markov Renewal Model : An Application to the Analysis of Bone Marrow Transplant Data. *Journal of the American Statistical Association*, 89(427), 1994.
- [33] S. Datta and G.A. Satten. Validity of the Aalen-Johansen estimators of stage occupation probabilities and Nelson-Aalen estimators of integrated transition hazards for non-Markov models. *Statistics & probability letters*, 55(4) :403–411, 2001.
- [34] A.C. Davison and D.V. Hinkley. *Bootstrap methods and their application*. Cambridge Univ Pr, 1997.
- [35] H. Dupont, H. Mentec, JP Sollet, and G. Bleichner. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*, 27(2) :355–362, 2001.
- [36] B. Efron. Bootstrap methods : another look at the jackknife. *The annals of statistics*, 7(1) :1–26, 1979.
- [37] B. Efron, R. Tibshirani, and R.J. Tibshirani. *An introduction to the bootstrap*. Chapman & Hall/CRC, 1993.
- [38] I.C.A.R. Epidemiology. surveillance report, data summary from January 1996 through December 1997 : a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control*, 27(3) :279–84, 1999.
- [39] S. Escolano, J.L. Golmard, A.M. Korinek, and A. Mallet. A multi-state model for evolution of intensive care unit patients : prediction of nosocomial infections and deaths. *Statistics in medicine*, 19(24) :3465–3482, 2000.
- [40] N. Fàbregas, S. Ewig, A. Torres, M. El-Ebiary, J. Ramirez, J.P. de la Bellacasa, T. Bauer, and H. Cabello. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited : comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax*, 54(10) :867, 1999.
- [41] JY Fagon, J. Chastre, Y. Domart, JL Trouillet, J. Pierre, C. Darne, and C. Gibert. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *The American review of respiratory disease*, 139(4) :877, 1989.

- [42] T.R. Fleming. Asymptotic distribution results in competing risks estimation. *The Annals of Statistics*, 6(5) :1071–1079, 1978.
- [43] T.R. Fleming. Nonparametric estimation for nonhomogeneous Markov processes in the problem of competing risks. *The Annals of Statistics*, 6(5) :1057–1070, 1978.
- [44] Y. Foucher, E. Mathieu, P. Saint-Pierre, J. Durand, and J. Daures. A semi-Markov model based on generalized Weibull distribution with an illustration for HIV disease. *Biometrical journal*, 47(6) :825, 2005.
- [45] M. Garrouste Orgeas, J.F. Timsit, A. Vesin, C. Schwebel, P. Arnodo, J.Y. Lefrant, B. Souweine, A. Tabah, J. Charpentier, O. Gontier, et al. Selected Medical Errors in the ICU : Results of the IATROREF Study (Parts I and II). *American journal of respiratory and critical care medicine*, page 200812, 2009.
- [46] O. Gefeller. Definitions of attributable risk—revisited. *Public health reviews*, 23(4) :343, 1995.
- [47] E. Graf, C. Schmoor, W. Sauerbrei, and M. Schumacher. Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Statistics in Medicine*, 18(17-18) :2529–2545, 1999.
- [48] P.J. Green and B.W. Silverman. Nonparametric Regression and Generalized Linear Models. Number 58 in Monographs on Statistics and Applied Probability, 1994.
- [49] P.J. Green and B.S. Yandell. Semi-parametric generalized linear models, 1985.
- [50] J.A. Hanley. Receiver operating characteristic (ROC) methodology : the state of the art. *Critical Reviews in Diagnostic Imaging*, 29(3) :307, 1989.
- [51] W. Hardle. *Applied nonparametric regression*. Cambridge University Press Cambridge, 1990.
- [52] F.E. HARRELL Jr, K.L. Lee, and D.B. Mark. Multivariable prognostic models : issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statistics in medicine*, 15(4) :361–387, 1996.
- [53] L. Hatteville, C. Mahe, and C. Hill. Prediction of the long-term survival in breast cancer patients according to the present oncological status. *Statistics in medicine*, 21(16) :2345–2354, 2002.
- [54] P. J. Heagerty, T. Lumley, and M. S. Pepe. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*, 56(2) :337–344, 2000.
- [55] P.J. Heagerty, T. Lumley, and M.S. Pepe. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*, 56(2) :337–344, 2000.
- [56] P.J. Heagerty and Y. Zheng. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics*, 61(1) :92–105, 2005.
- [57] R. Henderson, P. Diggle, and A. Dobson. Identification and efficacy of longitudinal markers for survival. *Biostatistics*, 3(1) :33, 2002.
- [58] DK Heyland, DJ Cook, L. Griffith, SP Keenan, and C. Brun-Buisson. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically III patient. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 159(4) :1249–1256, 1999.
- [59] B. Hofner, T. Kneib, W. Hartl, and H. K "uchenhoff. Building Cox-Type Structured Hazard Regression Models with Time-Varying Effects. 2008.
- [60] P. Hougaard. Multi-state models : A review. *Lifetime Data Analysis*, 5 :239–264, 1999.
- [61] P. Hougaard. *Analysis of multivariate survival data*. Springer Verlag, 2000.
- [62] H.J. Hsieh, T.H.H. Chen, and S.H. Chang. Assessing chronic disease progression using non-homogeneous exponential regression Markov models : an illustration using a selective breast cancer screening in Taiwan. *Statistics in medicine*, 21(22) :3369–3382, 2002.
- [63] C. Huber-Carol and I. Vonta. Frailty models for arbitrarily censored and truncated data. *Lifetime Data Analysis*, 10(4) :369–388, 2004.
- [64] C.M. Hurvich, J.S. Simonoff, and C.L. Tsai. Smoothing parameter selection in nonparametric regression using an improved Akaike information criterion. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 60(2) :271–293, 1998.

- [65] J.H. Jeong and J.P. Fine. Parametric regression on cumulative incidence function. *Biostatistics*, 8(2) :184, 2007.
- [66] J. J.F. Timsit, J. Fosse, G. Troche, A. De Lassence, C. Alberti, M. Garrouste-Orgeas, E. Azoulay, S. Chevret, P. Moine, and Y. Cohen. Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. *Intensive care medicine*, 27(6) :1012–1021, 2001.
- [67] P. Joly, D. Commenges, and L. Letenneur. A penalized likelihood approach for arbitrarily censored and truncated data : application to age-specific incidence of dementia. *Biometrics*, 54(1) :185–194, 1998.
- [68] EL Kaplan and P. Meier. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*, 53(282) :457–481, 1958.
- [69] J.A. Karlowsky, M.E. Jones, D.C. Draghi, C. Thornsberry, D.F. Sahm, and G.A. Volturo. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 3(1) :7, 2004.
- [70] R. Kay. A Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies. *Biometrics*, 42(4) :855–865, 1986.
- [71] A.R. Keene and D.J. Cullen. Therapeutic intervention scoring system : update 1983. *Critical Care Medicine*, 11(1) :1, 1983.
- [72] N. Keiding, J. P. Klein, and M. M. Horowitz. Multi-state models and outcome prediction in bone marrow transplantation. *Statistics in Medicine*, 20 :1871–1885, 2001.
- [73] J. P. Klein and M. L. Moeschberger. *Survival analysis techniques for censored and truncated data* *Statistics for biology and health*. Springer, 1997.
- [74] J.P. Klein, N. Keiding, and E.A. Copelan. Plotting summary predictions in multistate survival models : Probabilities of relapse and death in remission for bone marrow transplantation patients. *Statistics in Medicine*, 12(24) :2315–2332, 1993.
- [75] M. Klompas. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *Jama*, 297(14) :1583, 2007.
- [76] M. Klompas, M. Kulldorff, and R. Platt. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. *Clinical infectious diseases*, 46 :1443–1446, 2008.
- [77] M. Klompas and R. Platt. Ventilator-associated pneumonia—the wrong quality measure for benchmarking. *Annals of Internal Medicine*, 147(11) :803, 2007.
- [78] W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, and J.E. Zimmerman. APACHE II : a severity of disease classification system. *Critical care medicine*, 13(10) :818, 1985.
- [79] W.A. Knaus, E.A. Draper, D.P. Wagner, and J.E. Zimmerman. Prognosis in acute organ-system failure. *Annals of surgery*, 202(6) :685, 1985.
- [80] S. Kullback and R.A. Leibler. On information and sufficiency. *The Annals of Mathematical Statistics*, 22(1) :79–86, 1951.
- [81] M. Langer, P. Mosconi, M. Cigada, and M. Mandelli. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 140(2) :302–305, 1989.
- [82] Klaus Langohr, Guadalupe Gómez, and Robert Muga. A parametric survival model with an interval-censored covariate. *Statistics in Medicine*, 23(20) :3159–75, October 2004. PMID : 15449329.
- [83] J.R. Le Gall, J. Klar, S. Lemeshow, F. Saulnier, C. Alberti, A. Artigas, and D. Teres. The Logistic Organ Dysfunction system : a new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. *Jama*, 276(10) :802, 1996.
- [84] J.R. Le Gall, S. Lemeshow, and F. Saulnier. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*, 270(24) :2957, 1993.
- [85] S. Lemeshow, J. Klar, D. Teres, J.S. Avrunin, S.H. Gehlbach, J. Rapoport, et al. Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours : a prospective, multicenter study. *Critical care medicine*, 22(9) :1351, 1994.

- [86] D.Y. Lin. On the breslow estimator. *Lifetime Data Analysis*, 13(9) :471–480, 2007.
- [87] C.L. Mallows. Some comments on C p. *Technometrics*, 42(1) :87–94, 2000.
- [88] G. Marshall and R.H. Jones. Multi-state models and diabetic retinopathy. *Statistics in Medicine*, 14(18) :1975–1983, 1995.
- [89] E. Mathieu, Y. Foucher, P. Dellamonica, and JP Daures. Parametric and Non Homogeneous Semi-Markov Process for HIV Control. *Methodology and Computing in Applied Probability*, 9(3) :389–397, 2007.
- [90] W.R. McCABE and G.G.E.E. JACKSON. Gram-negative bacteremia : I. Etiology and ecology. *Archives of Internal Medicine*, 110(6) :847, 1962.
- [91] L.F. Meira-Machado, J.D. Una-Alvarez, C. Cadarso-Suarez, and P. Andersen. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Statistical Methods in Medical Research*, page 0962280208092301v1, 2008.
- [92] D.R. Miranda, R. Moreno, and G. Iapichino. Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS). *Intensive care medicine*, 23(7) :760–765, 1997.
- [93] P. Moine, J.F. Timsit, A. De Lassence, G. Troche, J.P. Fosse, C. Alberti, and Y. Cohen. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit : Results of a multi-center cohort study. *Intensive care medicine*, 28(2) :154–163, 2002.
- [94] R.P. Moreno, P.G.H. Metnitz, E. Almeida, B. Jordan, P. Bauer, R.A. Campos, G. Iapichino, D. Edbrooke, M. Capuzzo, and J.R. Le Gall. SAPS 3ŪFrom evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2 : Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive care medicine*, 31(10) :1345–1355, 2005.
- [95] H.G. Müller and J.L. Wang. Locally adaptive hazard smoothing. *Probability Theory and Related Fields*, 85(4) :523–538, 1990.
- [96] H.G. Müller and J.L. Wang. Hazard rate estimation under random censoring with varying kernels and bandwidths. *Biometrics*, 50(1) :61–76, 1994.
- [97] RM Nixon and SG Thompson. Parametric modelling of cost data in medical studies. *Statistics in medicine*, 23(8) :1311–1331, 2004.
- [98] R. Ocañ-Riola. Non-homogeneous Markov processes for biomedical data analysis. *Biometrical Journal*, 47(3) :369–376, 2005.
- [99] M.G. Orgeas, J.F. Timsit, L. Soufir, M. Tafflet, C. Adrie, F. Philippart, J.R. Zahar, C. Clech, D. Goldran-Toledano, S. Jamali, et al. Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Critical care medicine*, 36(7) :2041, 2008.
- [100] F. OŠullivan. Fast computation of fully automated log-density and log-hazard estimators. *SIAM Journal on scientific and statistical computing*, 9 :363, 1988.
- [101] L. Papazian, F. Bregeon, X. Thirion, R. Gregoire, P. Saux, J.P. Denis, G. Perin, J. Charrel, J.F. Dumon, J.P. Affray, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 154(1) :91, 1996.
- [102] PN Patil. Bandwidth choice for nonparametric hazard rate estimation. *Journal of statistical planning and inference*, 35(1) :15–30, 1993.
- [103] R. Pérez-Ocón, J.E. Ruiz-Castro, and M.L. Gà Miz-Pérez. Non-homogeneous Markov models in the analysis of survival after breast cancer. *Journal of the Royal Statistical Society : Series C (Applied Statistics)*, 50(1) :111–124, 2001.
- [104] JE Pennington. Nosocomial respiratory infection. *Principles and practice of infectious diseases. St. Louis, MO : Churchill Livingstone*, pages 2199–2205, 1990.
- [105] M.S. Pepe. Inference for events with dependent risks in multiple endpoint studies. *Journal of the American Statistical Association*, 86(415) :770–778, 1991.
- [106] H. Putter, J. van der Hage, G.H. de Bock, R. Elgalta, and C.J.H. van de Velde. Estimation and prediction in a multi-state model for breast cancer. *Biometrical journal*, 48(3) :366–380, 2006.
- [107] H. Ramlau-Hansen. Smoothing counting process intensities by means of kernel functions. *The Annals of Statistics*, 11(2) :453–466, 1983.



- [108] J. Rello, H. Lode, G. Cornaglia, and R. Masterton. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*, 36(5) :773–780, 2010.
- [109] J. Rello, D.A. Ollendorf, G. Oster, M. Vera-Llonch, L. Bellm, R. Redman, and M.H. Kollef. Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. *Chest*, 122(6) :2115, 2002.
- [110] M. Rué, A.A. MD, M. Álvarez, S. Quintana, and C. Valero. Performance of the Mortality Probability Models in assessing severity of illness during the first week in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 28(8) :2819, 2000.
- [111] N. Safdar, C. Dezfulian, H.R. Collard, and S. Saint. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia : a systematic review. *Critical care medicine*, 33(10) :2184, 2005.
- [112] P. Saha and PJ Heagerty. Time-Dependent Predictive Accuracy in the Presence of Competing Risks. *Biometrics*.
- [113] S.O. Samuelsen and G.E. Eide. Attributable fractions with survival data. *Statistics in medicine*, 27(9) :1447–1467, 2008.
- [114] M. Schemper. Predictive accuracy and explained variation. *Statistics in medicine*, 22(14) :2299–2308, 2003.
- [115] M. Schemper and R. Henderson. Predictive accuracy and explained variation in Cox regression. *Biometrics*, 56(1) :249–255, 2000.
- [116] M. Schumacher, M. Wangler, M. Wolkewitz, and J. Beyersmann. Attributable mortality due to nosocomial infections—a simple and useful application of multistate models. *Methods of Information in medicine*, 46 :595, 2007.
- [117] G. Schwarz. Estimating the dimension of a model. *The annals of statistics*, 6(2) :461–464, 1978.
- [118] J. Shao and D. Tu. *The jackknife and bootstrap*. Springer, 1995.
- [119] B.W. Silverman. Some aspects of the spline smoothing approach to non-parametric regression curve fitting. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 47(1) :1–52, 1985.
- [120] Yvonne H Sparling, Najj Younes, John M Lachin, and Oliver M Bautista. Parametric survival models for interval-censored data with time-dependent covariates. *Biostatistics (Oxford, England)*, 7(4) :599–614, October 2006. PMID : 16597670.
- [121] D. Strauss and R. Shavelle. An extended Kaplan-Meier estimator and its applications. *Statistics in medicine*, 17(9) :971–982, 1998.
- [122] M.A. Tanner and W.H. Wong. The estimation of the hazard function from randomly censored data by the kernel method. *The Annals of Statistics*, 11(3) :989–993, 1983.
- [123] T. M. Therneau and P. M. Grambsch. *Modeling survival data : extending the Cox model*. Springer, 2000.
- [124] T.M. Therneau and P.M. Grambsch. *Modeling survival data : extending the Cox model*. Springer Verlag, 2000.
- [125] L. Tian, T. Cai, E. Goetghebeur, and LJ Wei. Model evaluation based on the sampling distribution of estimated absolute prediction error. *Biometrika*, 94(2) :297, 2007.
- [126] L. Tian, D. Zucker, and LJ Wei. On the Cox model with time-varying regression coefficients. *Journal of the American Statistical Association*, 100(469) :172–183, 2005.
- [127] J.F. Timsit, S. Chevret, J. Valcke, B. Misset, B. Renaud, FW Goldstein, P. Vaury, and J. Carlet. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients : influence of diagnostic tools. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 154(1) :116, 1996.
- [128] J.F. Timsit, J.P. Fosse, G. Troché, A. de Lassence, C. Alberti, M. Garrouste-Orgeas, C. Bornstain, C. Adrie, C. Cheval, and S. Chevret. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Critical care medicine*, 30(9) :2003, 2002.
- [129] A. Torres, R. Aznar, JM Gatell, P. Jimenez, J. Gonzalez, A. Ferrer, R. Celis, and R. Rodriguez-Roisin. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *The American review of respiratory disease*, 142(3) :523–528, 1990.

- [130] A. Torres, M. El-Ebiary, L. Padro, J. Gonzalez, J.P. De La Bellacasa, J. Ramirez, A. Xaubet, M. Ferrer, and R. Rodriguez-Roisin. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149(2) :324, 1994.
- [131] A. Tsiatis. A nonidentifiability aspect of the problem of competing risks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(1) :20, 1975.
- [132] J.L. Vincent, D.J. Bihari, P.M. Suter, H.A. Bruining, J. White, M.H. Nicolas-Chanoin, M. Wolff, R.C. Spencer, and M. Hemmer. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe : results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama*, 274(8) :639, 1995.
- [133] J.L. Vincent, A. de Mendonca, F. Cantraine, R. Moreno, J. Takala, P.M. Suter, C.L. Sprung, F. Colardyn, and S. Blecher. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units : results of a multicenter, prospective study. *Critical care medicine*, 26(11) :1793, 1998.
- [134] D.K. Warren, S.J. Shukla, M.A. Olsen, M.H. Kollef, C.S. Hollenbeak, M.J. Cox, M.M. Cohen, and V.J. Fraser. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Critical care medicine*, 31(5) :1312, 2003.
- [135] GS Watson and MR Leadbetter. Hazard analysis. I. *Biometrika*, 51(1-2) :175, 1964.
- [136] M.T. Wells. Nonparametric kernel estimation in counting processes with explanatory variables. *Biometrika*, 81(4) :795, 1994.
- [137] M. Wolkewitz, J. Beyersmann, P. Gastmeier, and M. Schumacher. Regression modelling in hospital epidemiology : a statistical note. *Critical Care*, 12(5) :427, 2008.
- [138] M. Wolkewitz, J. Beyersmann, P. Gastmeier, and M. Schumacher. Modeling the effect of time-dependent exposure on intensive care unit mortality. *Intensive care medicine*, 35(5) :826–832, 2009.
- [139] B.S. Yandell. Nonparametric inference for rates with censored survival data. *The Annals of Statistics*, 11(4) :1119–1135, 1983.
- [140] J.R. Zahar, C. Clech, M. Tafflet, M. Garrouste-Orgeas, S. Jamali, B. Mourvillier, A. De Lassence, A. Descorps-Declere, C. Adrie, M.A.C. de Beauregard, et al. Is Methicillin Resistance Associated with a Worse Prognosis in Staphylococcus aureus Ventilator-Associated Pneumonia? *Clinical Infectious Diseases*, 41 :1224–1231, 2005.
- [141] X.H. Zhou, N. Obuchowski, and D. McClish. Statistical methods in diagnostic medicine. *New York*, 2002.
- [142] M. H. Zweig and G. Campbell. Receiver-operator characteristic plots : A fundamental evaluation tool in clinical medicine,. *Clinical Chemistry*, 39 :561–577, 1993.