

Modèles semi-Markoviens pour l'analyse longitudinale des pathologies chroniques

Yohann Foucher

Université Montpellier 1

Groupe Structure Cachée - Fév. 2006

Plan

1 Introduction

- Problématique clinique
- Problématique statistique

2 SM avec fragilité (VIH)

- Définitions
- Estimation et paramétrisation
- Incorporation de termes aléatoires
- Application au VIH

3 Censure par Intervalle (Rein)

- Définition du modèle
- Résultats

Outline

- 1 Introduction**
 - Problématique clinique
 - Problématique statistique
- 2 SM avec fragilité (VIH)
 - Définitions
 - Estimation et paramétrisation
 - Incorporation de termes aléatoires
 - Application au VIH
- 3 Censure par Intervalle (Rein)
 - Définition du modèle
 - Résultats

Problème

L'étude de l'évolution de pathologies chroniques sous-entend une problématique multi-états, alors que la littérature médicale se consacre à l'étude d'un événement terminal.

Problème

L'étude de l'évolution de pathologies chroniques sous-entend une problématique multi-états, alors que la littérature médicale se consacre à l'étude d'un événement terminal.

Exemples VIH (cohorte CHU de Nice)

- Analyse du temps avant l'apparition d'une charge virale inacceptable.
- Analyse du temps avant l'apparition d'une concentration de lymphocytes CD4 inacceptable.
- Analyse du temps de survie du patient après l'infection.

Problème

L'étude de l'évolution de pathologies chroniques sous-entend une problématique multi-états, alors que la littérature médicale se consacre à l'étude d'un événement terminal.

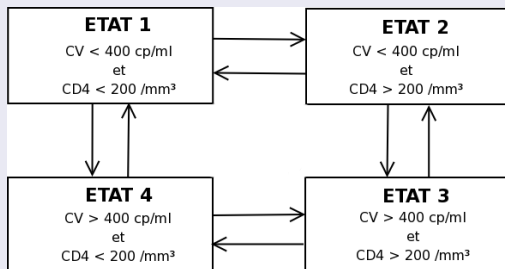
Exemples greffons rénaux (cohorte CHU de Nantes)

- Analyse du temps avant la survenue d'un échec (décès ou rejet).
- Analyse du taux de retour en dialyse (décès = censure).
- Analyse du temps avant la survenue d'une protéinurie inacceptable.

Problème

L'étude de l'évolution de pathologies chroniques sous-entend une problématique multi-états, alors que la littérature médicale se consacre à l'étude d'un événement terminal.

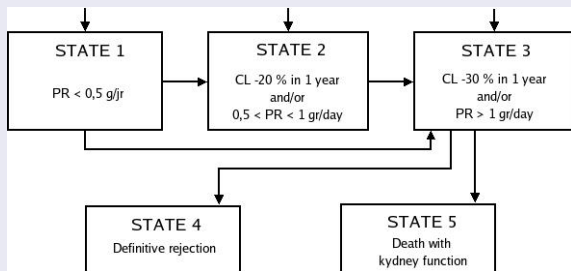
Modèle proposé pour le VIH



Problème

L'étude de l'évolution de pathologies chroniques sous-entend une problématique multi-états, alors que la littérature médicale se consacre à l'étude d'un événement terminal.

Modèle proposé pour les greffons rénaux



Problèmes

- Approches multi-états utilisant des modèles Markoviens homogènes
- Introduction des covariables (Hypothèse PH)
- Plusieurs types de censure (gauche, droite, intervalle)
- Répétitions de certaines transitions

Problèmes

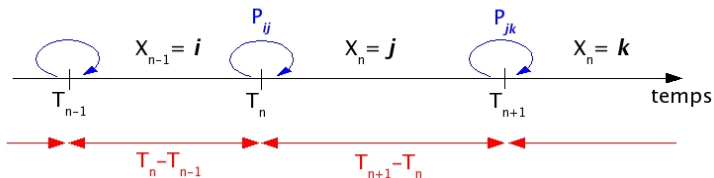
- Approches multi-états utilisant des modèles Markoviens homogènes
- Introduction des covariables (Hypothèse PH)
- Plusieurs types de censure (gauche, droite, intervalle)
- Répétitions de certaines transitions

Solutions proposées

- Utilisation de la théorie semi-Markovienne.
- Généralisation aux risques non proportionnels.
- Prise en compte de la censure par intervalle.
- Ajout de termes aléatoires pour prendre en compte une dépendance entre sous-groupes.

Outline

- 1 Introduction
 - Problématique clinique
 - Problématique statistique
- 2 **SM avec fragilité (VIH)**
 - Définitions
 - Estimation et paramétrisation
 - Incorporation de termes aléatoires
 - Application au VIH
- 3 Censure par Intervalle (Rein)
 - Définition du modèle
 - Résultats



- \rightarrow Probabilité de transition de la chaîne de Markov sous-jacente avec $P_{ij} = 0$
- \longleftrightarrow Temps d'attente dans l'état dont la distribution dépend des deux états contigus
 $T_{n+1} - T_n \rightsquigarrow F_{ij}(T_{n+1} - T_n)$

Chaîne de Markov sous-jacente

$$P_{ij} = P(X_{n+1} = j | X_n = i)$$

- Si i est un état transitoire alors $P_{ij} \geq 0$ et $P_{ii} = 0$
- Si i est un état absorbant alors $P_{ij} = 0$ et $P_{ii} = 1$

Distribution des temps de séjour

- $F_{ij}(x) = P(T_{n+1} - T_n \leq x | X_{n+1} = j, X_n = i)$
- $F_{ij}(x) = F^{(ij)}(x, \varphi_{ij})$
 $\implies S_{ij}(x), f_{ij}(x)$ et $\lambda_{ij}(x)$
- $F_{i.}(x) = P(T_{n+1} - T_n \leq x | X_n = i) = \sum_{j \neq i} F_{ij}(x) P_{ij}$

Contributions

- Transition $i \rightarrow j$ observée au temps x

$$\lim_{\Delta h \rightarrow 0^+} \frac{P(x < T_{n+1} - T_n < x + h, X_{h,r+1} = j | X_{h,r} = i)}{h} = P_{ij} f_{ij}(x)$$

- Censure à droite dans l'état i

$$P(T_{n+1} - T_n > x | X_n = i) = S_i(x)$$

Contributions

- Transition $i \rightarrow j$ observée au temps x

$$\lim_{\Delta h \rightarrow 0^+} \frac{P(x < T_{n+1} - T_n < x + h, X_{h,r+1} = j | X_{h,r} = i)}{h} = P_{ij} f_{ij}(x)$$

- Censure à droite dans l'état i

$$P(T_{n+1} - T_n > x | X_n = i) = S_i(x)$$

Vraisemblance (observations *iid*)

$$L = \prod_h \left[\prod_{r=1}^{m_h} \left\{ P_{X_{r-1}^h, X_r^h} f_{X_{r-1}^h, X_r^h}(T_{h,r} - T_{h,r-1}) \right\}^{I\{T_{h,r} = V_{h,r-1}\}} \right. \\ \left. \times \left\{ S_{X_{r-1}^h}(V_{h,r-1} - T_{h,r-1}) \right\}^{1 - I\{T_{h,r} = V_{h,r-1}\}} \right]$$

Introduction des covariables

- Hypothèse de risque proportionnel

- $\lambda_{ij}(x, z_{ij}) = \lambda_{0,ij}(x) \exp(\beta_{ij}^T z_{ij})$

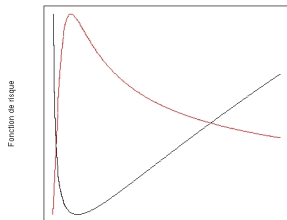
où $\beta_{ij} = (\beta_{ij}^1, \beta_{ij}^2, \dots, \beta_{ij}^{n_{ij}})$ et $z_{ij} = (z_{ij}^1, z_{ij}^2, \dots, z_{ij}^{n_{ij}})$

Introduction des covariables

- Hypothèse de risque proportionnel

- $\lambda_{ij}(x, z_{ij}) = \lambda_{0,ij}(x) \exp(\beta_{ij}^T z_{ij})$

où $\beta_{ij} = (\beta_{ij}^1, \beta_{ij}^2, \dots, \beta_{ij}^{n_{ij}})$ et $z_{ij} = (z_{ij}^1, z_{ij}^2, \dots, z_{ij}^{n_{ij}})$



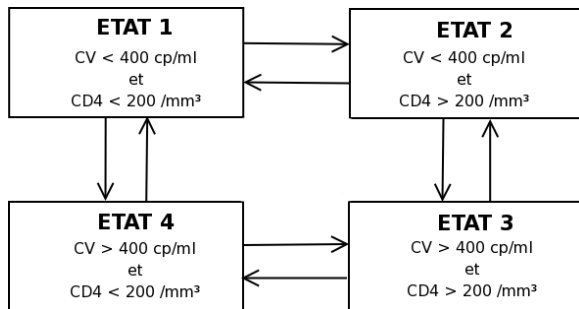
Distribution des temps d'attentes

$$\lambda_{0,ij}(x) = \frac{1}{\theta_{ij}} \left(1 + \left(\frac{x}{\sigma_{ij}} \right)^{\nu_{ij}} \right)^{\frac{1}{\theta_{ij}} - 1} \frac{\nu_{ij}}{\sigma_{ij}} \left(\frac{x}{\sigma_{ij}} \right)^{\nu_{ij} - 1}$$

avec $\nu_{ij}, \sigma_{ij}, \theta_{ij} \geq 0$

Problème (application au VIH)

- Plusieurs transitions identiques peuvent être observées pour un même sujet.
- Les temps de ces transitions peuvent être corrélés (covariables non-observées).
- Hypothèse *iid* trop forte.



Principe de la fragilité en survie (Aalen et Husebye, 1991)

- Posons ω_{ij} l'effet aléatoire propre à un individu, spécifique à la transition $i \rightarrow j$ et *iid*.
- Conditionnellement à cet effet aléatoire, la fonction de risque est donnée par $\omega_{ij}\lambda_{ij}(x)$.
- Posons n_{ij} transitions ij observées pour un individu.

Vraisemblance marginale individuelle

$$\mathcal{L} = E \left[\prod_{ij} \left\{ P_{ij}^{n_{ij}} \omega_{ij}^{n_{ij}} \lambda_{ij}(x_{ij1}, z_{ij1}) \dots \lambda_{ij}(x_{ijn_{ij}}, z_{ijn_{ij}}) \exp(-\omega_{ij} v_{ij}) \right\} \times \left[\sum_{j \neq k} P_{kj} \exp(-\omega_{kj} u_{kj}) \right]^{1-d} \right]$$

où $v_{ij} = \Lambda_{ij}(x_{ij1}, z_{ij1}) + \dots + \Lambda_{ij}(x_{ijn_{ij}}, z_{ijn_{ij}})$ and $u_{kj} = \Lambda_{kj}(y, z_y)$.

Transformée de Laplace

- $L(a) = E[\exp(-a\omega_{ij})]$
- Soit $L^{(r)}(a)$ égale à la $r^{\text{ième}}$ dérivée avec

$$L^{(r)}(a) = (-1)^r E[\omega_{ij}^r \exp(-a\omega_{ij})]$$

Transformée de Laplace

- $L(a) = E[\exp(-a\omega_{ij})]$
- Soit $L^{(r)}(a)$ égale à la $r^{\text{ième}}$ dérivée avec

$$L^{(r)}(a) = (-1)^r E[\omega_{ij}^r \exp(-a\omega_{ij})]$$

Vraisemblance marginale individuelle

$$\mathcal{L} = E \left[\prod_{ij} \left\{ P_{ij}^{n_{ij}} \omega_{ij}^{n_{ij}} \lambda_{ij}(x_{ij1}, z_{ij1}) \dots \lambda_{ij}(x_{ijn_{ij}}, z_{ijn_{ij}}) \exp(-\omega_{ij} v_{ij}) \right\} \right. \\ \left. \times \left\{ \sum_{j \neq k} P_{kj} \exp(-\omega_{kj} u_{kj}) \right\}^{1-d} \right]$$

Transformée de Laplace

- $L(a) = E[\exp(-a\omega_{ij})]$
- Soit $L^{(r)}(a)$ égale à la $r^{\text{ième}}$ dérivée avec

$$L^{(r)}(a) = (-1)^r E[\omega_{ij}^r \exp(-a\omega_{ij})]$$

logVraisemblance marginale individuelle

$$\begin{aligned} \ln \mathcal{L} &= \sum_{ij} \left\{ n_{ij} \ln(P_{ij}) + \sum_{p=1}^{n_{ij}} \ln(\lambda_{ij}(x_{ijp}, z_{ijp})) \right. \\ &\quad \left. + \ln((-1)^{n_{ij}} L^{(n_{ij})}(v_{ij})) \right\} + (1-d) \ln\left(\sum_{j \neq k} P_{kj} L(u_{kj})\right) \end{aligned}$$

Distribution de la fragilité (Hougaard, 2000)

- Supposons les ω_{ij} distribués suivant un loi gamma de paramètre δ_{ij} (strictement positif) et de densité :

$$g(\omega_{ij}) = \left(\omega_{ij}^{(\delta_{ij}^{-1}-1)} \exp(-\omega_{ij}\delta_{ij}^{-1}) \right) / \left(\Gamma(\delta_{ij}^{-1}) \delta_{ij}^{\delta_{ij}^{-1}} \right)$$

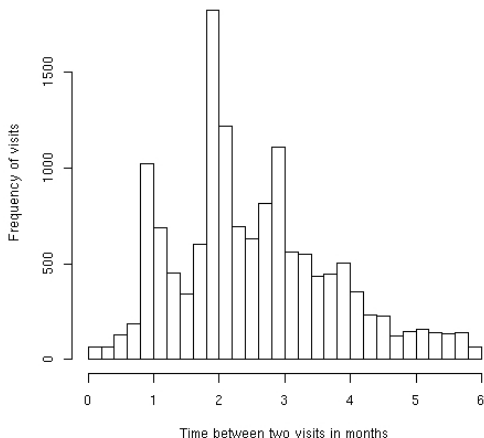
avec comme espérance 1 et variance δ_{ij} .

- La transformée de Laplace correspondante est égale à $(1 + \delta_{ij}a)^{-\delta_{ij}^{-1}}$
- Sa $r^{\text{ième}}$ dérivée est égale à

$$L^{(r)}(a) = -\delta_{ij}^{r-1} (1 + \delta_{ij}a)^{(-1/\delta_{ij}-r)} \prod_{p=1}^{r-1} (-1/\delta_{ij} - p)$$

Données disponibles

- Cohorte suivie au CHU de Nice
- Consultations hospitalières
- Patients suivis depuis 1996
- Patients majeurs
- Nb patients = 163
- Nb contributions = 1478



Covariate	Transit.	Estim.	SD	RR	p-value
Hepatitis B	1 → 4	-0.67	0.30	0.51	0.0243
Hepatitis B	2 → 1	0.66	0.35	1.93	0.0581
Homosexuality	2 → 1	-1.35	0.65	0.26	0.0384
Hepatitis B	2 → 3	-0.52	0.18	0.59	0.0044
Hepatitis C	3 → 2	0.31	0.13	1.36	0.0129

TAB.: Paramètres de régression β_{ij} du modèle multivarié final

Transition	ν_{ij}		σ_{ij}		θ_{ij}		δ_{ij}	
	Estim	SD	Estim	SD	Estim	SD	Estim	exp(Estim)
1 → 2	0.12	0.02	3.04	0.54	4.93	1.13	-8.18	0.0003
1 → 4	0.13	0.02	3.29	0.76	4.52	1.38	-7.13	0.0008
2 → 1	0.13	0.02	5.08	1.26	10.82	3.75	-1.11	0.3296
2 → 3	0.18	0.03	2.64	0.34	4.24	0.94	-2.63	0.0721
3 → 2	0.15	0.02	2.62	0.34	4.64	0.85	-9.14	0.0001
3 → 4	0.11	0.02	2.30	0.44	4.50	1.17	-7.22	0.0007
4 → 1	0.13	0.02	3.58	1.07	7.44	2.66	-8.29	0.0003
4 → 3	0.11	0.02	2.81	0.59	5.15	1.39	-7.94	0.0004

TAB.: Paramètres de distribution et de fragilité du modèle multivarié final

Transition	ν_{ij}		σ_{ij}		θ_{ij}		δ_{ij}	
	Estim	SD	Estim	SD	Estim	SD	Estim	exp(Estim)
1 → 2	0.12	0.02	3.04	0.54	4.93	1.13	-8.18	0.0003
1 → 4	0.13	0.02	3.29	0.76	4.52	1.38	-7.13	0.0008
2 → 1	0.13	0.02	5.08	1.26	10.82	3.75	-1.11	0.3296
2 → 3	0.18	0.03	2.64	0.34	4.24	0.94	-2.63	0.0721
3 → 2	0.15	0.02	2.62	0.34	4.64	0.85	-9.14	0.0001
3 → 4	0.11	0.02	2.30	0.44	4.50	1.17	-7.22	0.0007
4 → 1	0.13	0.02	3.58	1.07	7.44	2.66	-8.29	0.0003
4 → 3	0.11	0.02	2.81	0.59	5.15	1.39	-7.94	0.0004

TAB.: Paramètres de distribution et de fragilité du modèle multivarié final

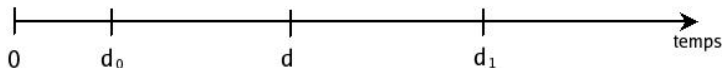
Test du rapport de Vraisemblance
 $\chi^2 = 1.89$, $ddl = 8$ et $p = 0.9841$

Limites du modèle

- Censure par intervalle.
- Homogénéité de la chaîne de Markov sous-jacente.
- Hypothèse de proportionalité.

Outline

- 1 Introduction
 - Problématique clinique
 - Problématique statistique
- 2 SM avec fragilité (VIH)
 - Définitions
 - Estimation et paramétrisation
 - Incorporation de termes aléatoires
 - Application au VIH
- 3 **Censure par Intervalle (Rein)**
 - Définition du modèle
 - Résultats



Définitions des temps de censure (Lawless, 1982)

- Soit $d_{h,r}$ le temps d'attente avant la $r^{\text{ième}}$ transition pour le sujet h .
- Soit $d_{h,r}^0$ la valeur du temps telle que si $d_{h,r}^0 < d_{h,r}$ alors $d_{h,r}^0$ est observée.
- Soit $d_{h,r}^1$ la valeur du temps telle que si $d_{h,r}^1 > d_{h,r}$ alors $d_{h,r}^1$ est observée.

Définitions des indicatrices de censure

- Si $0 < d_{h,r}^0 < d_{h,r} \leq d_{h,r}^1 < \infty$ alors $d_{h,r}$ est censuré par intervalle : $\delta_{h,r}^I = 1$
- Si $d_{h,r}^0 \leq d_{h,r} < d_{h,r}^1 = \infty$ alors $d_{h,r}$ est censuré à droite : $\delta_{h,r}^R = 1$
- $\delta_{h,r}^E = 1 - \delta_{h,r}^R - \delta_{h,r}^I$ pour $d_{h,r}$ exactement observé.

Censure à droite ($\delta_{h,r}^R = 1$)

$$P(x > d_{h,r}^0 | X_{h,r} = i) = \sum_{j \neq i} P_{ij} S_{ij}(d_{h,r}^0)$$

Censure à droite ($\delta_{h,r}^R = 1$)

$$P(x > d_{h,r}^0 | X_{h,r} = i) = \sum_{j \neq i} P_{ij} S_{ij}(d_{h,r}^0)$$

Censure par intervalle ($\delta_{h,r}^I = 1$)

$$P(d_{h,r}^0 < x < d_{h,r}^1, X_{h,r+1} = j | X_{h,r} = i) = P_{ij}(S_{ij}(d_{h,r}^0) - S_{ij}(d_{h,r}^1))$$

Censure à droite ($\delta_{h,r}^R = 1$)

$$P(x > d_{h,r}^0 | X_{h,r} = i) = \sum_{j \neq i} P_{ij} S_{ij}(d_{h,r}^0)$$

Censure par intervalle ($\delta_{h,r}^I = 1$)

$$P(d_{h,r}^0 < x < d_{h,r}^1, X_{h,r+1} = j | X_{h,r} = i) = P_{ij} (S_{ij}(d_{h,r}^0) - S_{ij}(d_{h,r}^1))$$

Transition observée ($\delta_{h,r}^E = 1$)

$$\lim_{\Delta d \rightarrow 0^+} \frac{P(d_{h,r} < x < d_{h,r} + \Delta d, X_{h,r+1} = j | X_{h,r} = i)}{\Delta d} = P_{ij} f_{ij}(d_{h,r})$$

Introduction des covariables

- Proportionnalité des risques

$$S_{ij}(x, \eta_{h,ij}^{PH}) = S_{0,ij}(x) \exp(\eta_{h,ij}^{PH})$$

- Risques non-proportionnels

$$S_{ij}(x, \eta_{h,ij}^{AFT}(x), \eta_{h,ij}^{PH}(x)) = S_{0,ij}(x \exp(\eta_{h,ij}^{AFT}(x))) \exp(\eta_{h,ij}^{PH}(x))$$

$$\text{avec } \eta_{h,ij}^{PH}(x) = \beta_{ij}^{(1)} z_{h,ij} + \beta_{ij}^{(2)} z_{h,ij} x + \beta_{ij}^{(3)} z_{h,ij} x^2$$

Introduction des covariables

- Proportionalité des risques

$$\lambda_{ij}(x, \eta_{h,ij}^{PH}) = \lambda_{0,ij}(x) \exp(\eta_{h,ij}^{PH})$$

- Risques non-proportionnels

$$\lambda_{ij}(x, \eta_{h,ij}^{AFT}(x), \eta_{h,ij}^{PH}(x)) = \exp(\eta_{h,ij}^{PH}(x)) \left\{ \lambda_{0,ij}(x \exp(\eta_{h,ij}^{AFT}(x))) \exp(\eta_{h,ij}^{AFT}(x)) \right. \\ \left. \times \left(1 + x \frac{\partial \eta_{h,ij}^{AFT}(x)}{\partial x} \right) - \frac{\partial \eta_{h,ij}^{PH}(x)}{\partial x} \left(1 - \left(1 + \left(\frac{x \exp(\eta_{h,ij}^{AFT}(x))}{\sigma_{ij}} \right)^{\nu_{ij}} \right)^{\frac{1}{\theta_{ij}}} \right) \right\}$$

Initialisation du processus

Soit $G = \{1, 2, \dots, c\}$ l'espace fini d'état initiaux, avec $G \in E$. On définit

$$\pi_{0j} = P(X_{h,1} = j) \quad \forall j \in G$$

comme la probabilité que le sujet h commence son évolution dans l'état j .

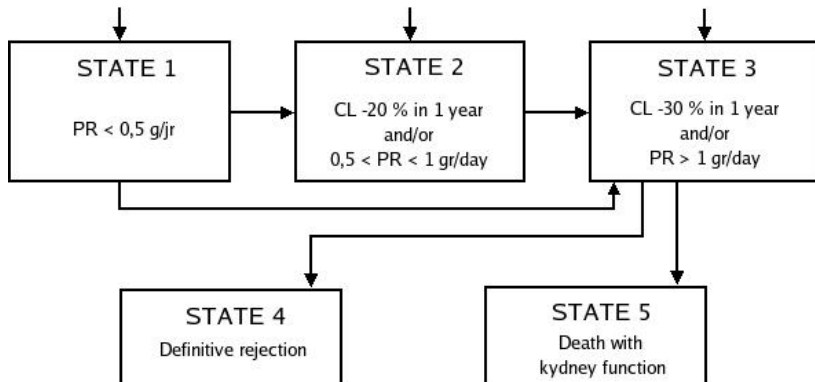
$$\pi_{0j} = \frac{\exp(\gamma_{0j} + \beta_{0j}z_{h,0j})}{\sum_{k=1}^c \exp(\gamma_{0k} + \beta_{0j}z_{h,0k})} \quad \text{for } j = 1, \dots, c$$

γ_{0j} et β_{0j} sont respectivement l'intercept et le vecteur des paramètres de régression associés à $z_{h,0j}$, $\gamma_{0c} = 0$ et $\beta_{0c} = 0$.

LogVraisemblance

$$\begin{aligned}
\ln \mathcal{L} &= \sum_h \left\{ \gamma_{0X_{h,1}} + \beta_{0X_{h,1}} z_{h,0X_{h,1}} - \ln \left(\sum_{i=1}^c \exp(\gamma_{0i} + \beta_{0i} z_{h,0X_{h,1}}) \right) \right. \\
&+ \sum_{ij} \sum_{X_{h,r}=i, X_{h,r+1}=j} \left\{ \delta_{h,r}^E \left[\ln P_{ij} - \ln \theta_{ij} + \left(\frac{1}{\theta_{ij}} - 1 \right) \ln \left(1 + \left(\frac{d_{h,r}}{\sigma_{ij}} \right)^{\nu_{ij}} \right) \right. \right. \\
&+ \left. \ln \nu_{ij} + (\nu_{ij} - 1) \ln d_{h,r} - \nu_{ij} \ln \sigma_{ij} + \beta_{ij} z_{h,ij} + \ln S_{ij}(d_{h,r}) \right] \\
&+ \left. \delta_{h,r}^L \left[\ln P_{ij} + \ln (S_{ij}(d_{h,r}^0) - S_{ij}(d_{h,r}^1)) \right] \right\} \\
&+ \left. \sum_{ij} \sum_{X_{h,r}=i} \left\{ \delta_{h,r}^R \left[\ln \left(\sum_{j \neq i} P_{ij} S_{ij}(d_{h,r}^0) \right) \right] \right\} \right\}
\end{aligned}$$

where $S_{ij}(x) = \exp\left(1 - \left(1 + \left(\frac{x}{\sigma_{ij}}\right)^{\nu_{ij}}\right)^{\frac{1}{\theta_{ij}}}\right) \exp(\beta_{ij} z_{h,ij})$ and $\gamma_{03} = \beta_{03} = 0$.

**FIG.:** Five-state semi-Markov model

Transition	σ_{ij}		ν_{ij}		θ_{ij}	
	Estim.	SD	Estim.	SD	Estim.	SD
1 → 2	1071.00	2.49 e - 7	0.56	2.80 e - 2	0.06	9.18 e - 3
1 → 3	1542.00	2.66 e - 6	0.61	3.89 e - 2	0.04	8.74 e - 3
2 → 3	895.00	3.56 e - 7	0.56	3.08 e - 2	0.08	1.17 e - 2
3 → 4	28.93	6.78 e - 4	1.36	8.78 e - 2	0.31	6.08 e - 2
3 → 5	153.99	1.35 e - 4	1.10	1.61 e - 1	0.17	1.28 e - 1

TAB.: Paramètres de distribution des temps d'attente

Transition	Covariate	Estim.	SD	RR	p using LRS	p using Wald
0 → 1	Intercept	2.45	0.16	.	0.0001	0.0001
0 → 1	Recipient Gender	0.40	0.17	.	0.0207	0.0205
0 → 1	Delayed graft function	-0.53	0.17	.	0.0013	0.0014
0 → 2	Intercept	-0.63	0.44	.	0.0842	0.1411
0 → 2	Cold ischemia time	1.10	0.43	.	0.0028	0.0104
1 → 2	Year of transplantation	0.76	0.12	2.13	0.0001	0.0001
1 → 3	Recipient Gender	0.28	0.15	1.32	0.0603	0.0575
1 → 3	Year of transplantation	1.20	0.19	3.32	0.0001	0.0001
2 → 3	Year of transplantation	0.52	0.12	1.68	0.0001	0.0001
3 → 5	Recipient age	1.62	0.40	5.05	0.0001	0.0001

TAB.: Paramètres de régression du modèle multivarié final

Transition	Covariante	Estim.	SD	RR	p using LRS	p using Wald
0 → 1	Intercept	2.45	0.16	.	0.0001	0.0001
0 → 1	Recipient Gender	0.40	0.17	.	0.0207	0.0205
0 → 1	Delayed graft function	-0.53	0.17	.	0.0013	0.0014
0 → 2	Intercept	-0.63	0.44	.	0.0842	0.1411
0 → 2	Cold ischemia time	1.10	0.43	.	0.0028	0.0104
1 → 2	Year of transplantation	0.76	0.12	2.13	0.0001	0.0001
1 → 3	Recipient Gender	0.28	0.15	1.32	0.0603	0.0575
1 → 3	Year of transplantation	1.20	0.19	3.32	0.0001	0.0001
2 → 3	Year of transplantation	0.52	0.12	1.68	0.0001	0.0001
3 → 5	Recipient age	1.62	0.40	5.05	0.0001	0.0001

TAB.: Paramètres de régression du modèle multivarié final

Problème

- Les patients greffés après 1996 sont plus à risque de s'aggraver (biais période, biais d'information, etc...)
- Comment modéliser l'année de la greffe en effet aléatoire ?

Ecriture générale de la Vraisemblance

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L} &= \prod_h \prod_{ij} \prod_{X_{h,r}=i, X_{h,r+1}=j} \{ [P_{ij} \lambda_{ij}(d_{h,r}) S_{ij}(d_{h,r})]^{\delta_{h,r}^E} \} \\
 &\times \prod_h \prod_{ij} \prod_{X_{h,r}=i, X_{h,r+1}=j} \{ [P_{ij} (S_{ij}(d_{h,r}^0) - S_{ij}(d_{h,r}^1))]^{\delta_{h,r}^I} \} \\
 &\times \prod_h \prod_{ij} \prod_{X_{h,r}=i} \{ \sum_{j \neq i} \{ [\ln(\sum_{j \neq i} P_{ij} S_{ij}(d_{h,r}^0))]^{\delta_{h,r}^R} \} \}
 \end{aligned}$$

Ecriture générale de la Vraisemblance

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L} &= \prod_h \prod_{ij} \prod_{X_{h,r}=i, X_{h,r+1}=j} \{ [P_{ij} \lambda_{ij}(d_{h,r}) S_{ij}(d_{h,r})]^{\delta_{h,r}^E} \} \\
 &\times \prod_h \prod_{ij} \prod_{X_{h,r}=i, X_{h,r+1}=j} \{ [P_{ij} (S_{ij}(d_{h,r}^0) - S_{ij}(d_{h,r}^1))]^{\delta_{h,r}^I} \} \\
 &\times \prod_h \prod_{ij} \prod_{X_{h,r}=i} \{ \sum_{j \neq i} \{ [\ln(\sum_{j \neq i} P_{ij} S_{ij}(d_{h,r}^0))]^{\delta_{h,r}^R} \} \}
 \end{aligned}$$

Problèmes

- Transformée de Laplace non-utilisable
- Utilisation EM, bayésien WinBUGS...

Pistes de travail

- Introduction de termes aléatoires avec présence de censures par intervalle.
- Recherche de seuils pour mieux définir les états d'aggravation.
- Introduction de covariables dans la chaîne de Markov sous-jacente.
- Modèles à risques non-proportionnels.