

# ETUDE MULTICENTRIQUE DE LA SURVENUE D'ESCARRES PAR UN MODELE DE COX BASE SUR UNE APPROCHE MARGINALE

Analysis of a multicenter clinical trial on pressure ulcer development by a marginal approach in the Cox model

V. RONDEAU<sup>1</sup>, D. COMMENGES<sup>1</sup>, I. BOURDEL-MARCHASSON<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> : *INSERM Unité 330, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat,  
33076 Bordeaux*

<sup>2</sup> : *Centre de gériatrie du centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, Hôpital  
Xavier-Arnoz, 33604 Pessac*

<sup>3</sup> : *RMSB, UMR 5536 CNRS, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo  
Saignat, 33076 Bordeaux*

*Titre abrégé* : analyse de temps de survie corrélés

*Mots Clés* : Approche marginale. Modèle de Cox. Temps de survie corrélées. Escarres

Marginal approach. Cox model. Correlated survival times. pressure ulcer.

## Abstract

We exemplify the use of a marginal approach with proportional hazards model when failure times are correlated. The marginal distribution for each failure time is formulated by the Cox proportional hazards model, while the dependence structure is unspecified. However, a correct variance-covariance estimate of the regression coefficients that takes into account the intra-group correlation is proposed. The program MULCOX2 which implements this statistical methodology is used to assess the effect of a nutritional supplementation intervention on pressure ulcer development in critically ill older patients from a multicentric trial (involving 19 wards). We compare the results obtained with those of the usual Cox regression. The naive approach yields much smaller standard error estimates of the regression parameters than the robust approach. In our example, the results obtained with the marginal approach do not modify the conclusions : a nutritional supplementation intervention tend to decrease significantly the formation of pressure ulcers. However in others situations, ignoring the intra-cluster dependence could lead to invalid statistical inference. The variability of the estimated effects by MULCOX2 can be quite sensitive to the number of clusters in the sample and to the clusters size.

## Résumé

Position du problème : Nous présentons l'utilisation d'une approche marginale dans le modèle de Cox pour l'analyse des temps de survie corrélés.

Méthodes : Cette méthode formule les distributions marginales des temps de survie par le modèle à risques proportionnels de Cox en laissant la nature de la dépendance complètement non spécifiée. Des estimateurs "robustes" de la matrice de variance-covariance

des estimateurs des coefficients de régression sont construits pour prendre en compte cette corrélation intra-groupe. Un programme informatique (MULCOX2) implémentant cette méthode est appliqué à l'analyse des données d'un essai multicentrique (dans 19 services hospitaliers) visant à étudier les effets d'une intervention consistant en une supplémentation nutritionnelle sur la survenue d'escarres chez des personnes âgées atteintes d'affections aiguës. Nous comparons les résultats obtenus avec ceux du modèle de Cox classique.

Résultats : On constate que l'écart-type de l'effet de l'intervention est sous-estimé par le modèle de Cox habituel qui ne prend pas en compte le regroupement des participants.

Conclusions : Les résultats obtenus par l'approche marginale ne modifient pas, dans notre exemple, les conclusions concernant l'effet de la supplémentation qui reste significativement associé à une diminution de la formation d'escarres. Cependant, dans d'autres situations ne pas tenir compte de la dépendance intra-groupe pourrait conduire à des inférences statistiques erronées. L'estimation des paramètres de variabilité par MULCOX2 peut être néanmoins sensible au nombre de groupes inclus dans l'échantillon et à la taille de ces groupes.

## 1 Introduction

Le modèle à risques proportionnels de Cox [1] est largement utilisé en épidémiologie pour estimer les effets de variables explicatives sur des temps de survie (ou plus généralement des délais jusqu'à la survenue d'événements), néanmoins il est basé sur l'hypothèse que les temps de survie d'individus distincts sont indépendants les uns par rapport aux autres. Cette hypothèse risque de ne plus être valide dans certaines situations. Ainsi, lorsque dans

une étude on observe pour chaque sujet des données répétées d'événements du même type ou des événements récurrents, l'hypothèse d'indépendance n'est pas respectée. Lorsqu'il existe un regroupement par famille ou par zone géographique des sujets, on peut supposer que les personnes d'un même groupe partagent des facteurs de risque génétiques ou environnementaux, non observés ou non mesurés, qui peuvent avoir une influence sur les durées de survie.

Dans cet article, à titre d'exemple, nous présentons les résultats d'une analyse des données d'un essai multicentrique [2]. Cet essai visait à étudier les effets d'une supplémentation nutritionnelle orale pendant 15 jours sur la survenue d'escarres chez des personnes atteintes d'affections aiguës. En effet, de nombreux facteurs de risque se sont révélés associés à la formation d'escarres [3], cependant le rôle de la malnutrition n'a pas été clairement établi [4]. L'effet bénéfique possible d'un support nutritionnel dans la prévention des escarres méritait donc d'être étudié. Les personnes incluses dans l'étude sont regroupées dans différents services hospitaliers de la région Aquitaine. Les événements étudiés dans un même centre sont susceptibles d'être semblables ou corrélés puisque les participants ont en commun la même exposition environnementale qui crée une dépendance entre les individus. Ces dépendances accentuent le rapport des variabilités entre groupes par rapport aux variabilités intra-groupe. Ainsi, les groupes de patients (ou services) sont probablement hétérogènes donnant lieu à une composante de variation qui doit être prise en compte dans les analyses. Ne pas tenir compte de cette source supplémentaire d'hétérogénéité peut provoquer une augmentation du risque de 1<sup>ère</sup> espèce et donc conduire à des inférences incorrectes sur l'effet de l'intervention nutritionnelle. En effet, l'utilisation sur des données corrélées d'un modèle de régression conçu pour l'analyse de données indépendantes peut

conduire à une sous-estimation de la variance de l'estimateur du paramètre de régression pour une variable explicative spécifique au groupe. Même si l'ajustement sur des facteurs de risque important peut réduire une part de cette hétérogénéité, celle-ci doit être prise en compte dans les analyses.

Nous présentons donc l'utilisation d'une approche marginale dans le modèle de Cox qui tient compte du fait que les personnes hospitalisées dans un même service ne sont pas indépendantes. Cette méthode va nous fournir un estimateur corrigé de la matrice de variance-covariance des effets des variables explicatives.

La suite de l'article comprend une présentation de la population d'étude et des données, puis une description de la méthode marginale utilisée dans les analyses de temps de survie corrélés et le programme qui implémente cette méthode. Nous comparerons enfin les résultats obtenus par le modèle de Cox classique à ceux obtenus par l'approche marginale, dans l'analyse des effets d'une supplémentation orale sur la survenue d'escarres.

## **2 MATERIEL**

### **2.1 La population d'étude**

Les données utilisées comme illustration de la méthode sont issues d'un essai multicentrique réalisé dans 19 services hospitaliers de la région aquitaine [2]. Une première sélection de 35 services de la région Aquitaine a été réalisée selon plusieurs critères : plus de 40 % des personnes du service devaient être âgées de plus de 65 ans, ces services devaient disposer d'un personnel capable de contrôler l'état nutritionnel des patients et tous ces services devaient adopter le même protocole de prévention d'escarres (changements de position,

matelas anti-escarres et soins d'hygiène). Puis 19 services ont été tirés au sort parmi les 35 éligibles avec une stratification sur leur spécialité et leur admission de personnes à risque d'escarres, afin d'obtenir un équilibre entre les deux groupes étudiés. Chaque service a contribué à l'inclusion dans l'étude d'au moins 3 sujets et d'au maximum 203 sujets. Ces 19 services ont donc été randomisés en deux groupes, 9 d'entre eux ont procédé à une intervention nutritionnelle sur l'ensemble de leurs patients. Un tirage au sort individuel au sein de chaque service n'a pas pu être réalisé en raison des difficultés pour les infirmières d'appliquer dans un même service et en aveugle deux approches nutritionnelles différentes.

Cette dernière consistait en deux suppléments oraux de 200 kcal chacune par jour, une le matin et une à quatre heures. Elles étaient composées de 30% de protéines, 20% de graisse, 50% de carbohydrate en plus des minéraux et des vitamines. Dans les deux groupes, les patients recevaient chaque jour la même alimentation de base, soit 1800 kcal en 3 repas. A la fin de chaque repas les infirmières estimaient de manière visuelle la quantité ingérée pour chaque catégorie d'aliments. Ces données étaient rentrées dans un logiciel afin d'évaluer les rations journalières caloriques et protidiques pour chaque patient.

Les patients inclus dans l'étude étaient des personnes à risque d'escarres : elles étaient âgées de plus de 65 ans, en phase aiguë d'une pathologie (fractures, accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque, infections, pathologies médicales diverses), en bon état cutané, et ne se mobilisaient ni ne s'alimentaient seules. Les personnes ayant déjà des escarres à l'admission étaient exclues de l'étude.

## 2.2 Données recueillies

Les escarres, enregistrées chaque jour par une infirmière ont été classées en quatre niveaux de gravité [5] : le niveau 1 pour un érythème de la peau, le niveau 2 pour des phlyctènes superficielles, le niveau 3 lorsque les escarres touchent le tissu sous-cutané et le niveau 4 lorsque les escarres s'étendent au muscle ou à l'os.

Plusieurs facteurs de risque évoqués dans la littérature ont été évalués à l'inclusion dans l'étude. L'échelle de Norton a été utilisée afin de déterminer le degré de risque d'escarres pour chaque patient. Les scores obtenus, entre 5 et 20 étaient regroupés en 3 classes : [5-10] pour un risque élevé, [11-14] pour un risque modéré et [15-20] sans risque d'escarres. Les 5 items de l'échelle de Kuntzman [7] ont permis d'évaluer l'autonomie des sujets pour les activités de base de la vie courante. Le score était compris entre 0 et 10, la valeur 10 désignant le plus haut niveau de dépendance et d'intervention médicale.

A l'inclusion dans l'étude les personnes ont été pesées et des mesures biologiques ont été enregistrées : la concentration d'albumine dans le sang (valeurs normales entre 35 et 45 g/l) qui permet d'apprécier s'il y a dénutrition ou pas et la protéine C-réactive (valeur normale  $< 5$  mg/l), qui évalue l'intensité de l'état inflammatoire des patients.

## 3 METHODE

### 3.1 L'approche marginale en analyse de survie

Deux types d'approches ont été proposées pour traiter les données de survie corrélées : une approche marginale et une approche conditionnelle. Dans la première approche on

modélise (par un modèle à risques proportionnels de Cox) les distributions marginales en présence d'une dépendance possible des durées de survie, mais sans spécifier cette dépendance dans le modèle. Alors que dans l'approche conditionnelle, on modélise les distributions des temps de survie conditionnelles à un effet aléatoire (ou variable de fragilité) non observé et propre à chaque groupe. Les temps de survie observés sont alors supposés indépendants conditionnellement aux effets aléatoires. La méthode à laquelle nous nous intéressons ici est la méthode marginale.

L'approche marginale a été développée par Wei, Lin et Weissfeld [8] qui se sont tout d'abord intéressés à un modèle dans lequel les individus subissaient des événements répétés, puis par Lee, Wei et Amato [9] qui s'intéressaient davantage aux données groupées. Cette approche consiste à spécifier la fonction de risque marginale des temps de survie corrélés sans modéliser de façon explicite la structure de dépendance entre les temps de survie, ainsi cette méthode traite la dépendance des temps de survie comme une nuisance. On considère  $T_{ij}$  le temps de survie du  $j^{ieme}$  sujet ( $j = 1, \dots, n_i$ ) du  $i^{ieme}$  groupe ( $i = 1, \dots, G$ ), et  $C_{ij}$  le temps de censure correspondant. Les temps de survie observés seront alors  $X_{ij} = \min(T_{ij}, C_{ij})$  et l'indicateur permettra de déterminer si le temps de survie observé  $X_{ij}$  est un temps de censure ou d'événement. Si  $Z_{ij} = (Z_{1ij}, \dots, Z_{pij})'$  correspond au vecteur des  $p$  variables explicatives, alors le vecteur des temps de survie  $T_i = (T_{i1}, \dots, T_{in_i})'$  et le vecteur des temps de censure  $C_i = (C_{i1}, \dots, C_{in_i})'$  sont supposés être indépendants conditionnellement au vecteur des covariables  $Z_i = (Z'_{i1}, \dots, Z'_{in_i})$ . Dans cette approche, la distribution marginale pour chaque temps de survie est modélisée par un modèle à risques

proportionnels, la fonction de risque marginale en un temps  $t$  s'exprime par :

$$\lambda_{ij}(t; Z_{ij}) = \lambda_0(t) \exp\{\beta' Z_{ij}\} \quad (1)$$

Le vecteur des coefficients de régression  $\beta$  est alors estimé par maximisation de la vraisemblance partielle classique de Cox construite à partir du modèle “de travail” précédent (1) dans lequel on supposera l'indépendance des temps de survie.

Lee et col [9] ont montré que lorsque l'on avait des données corrélées, un modèle de Cox classique estime des coefficients de régression convergents et asymptotiquement normaux. Cependant, l'estimateur correspondant de variance-covariance  $\hat{V}$  risque de ne plus être valide en raison de la dépendance intra-groupe. Ainsi, ils proposent d'utiliser  $\tilde{V}$  un estimateur corrigé et “robuste” de la matrice de variance-covariance pour  $\hat{\beta}$  (dit estimateur “sandwich”) qui ajuste la matrice de variance-covariance usuelle  $\hat{V}$  en tenant compte des possibles associations intra-groupes des événements. L'estimateur corrigé et robuste de la matrice de variance-covariance pour  $\hat{\beta}$  est alors donné par :  $\tilde{V} = \hat{V}C\hat{V}$  [8] où  $C$  est une matrice de correction de la variance qui tient compte des corrélations des observations.

L'estimateur  $\hat{\beta}$  suit alors une loi normale multivariée de moyenne  $\beta$  et de variance estimée  $\tilde{V}$ . On peut montrer que si les temps de survie dans un même groupe sont indépendants alors  $C$  est asymptotiquement équivalente à  $\hat{V}^{-1}$ , et la matrice de variance-covariance pour  $\hat{\beta}$  devient  $\hat{V}$ , l'estimateur classique de la matrice de variance-covariance (ou estimateur naïf).

## 3.2 Le programme : MULCOX2

Lin a publié un programme écrit en fortran en 1990 [10] puis une version plus générale (MULCOX2) en 1993 [11] mettant en oeuvre cette approche marginale afin d'analyser l'effet de variables explicatives sur les temps de survie par un modèle de Cox. Ce programme permet de traiter différentes situations de données corrélées; soit lorsqu'il existe un regroupement des sujets, soit lorsque chaque sujet peut subir des événements multiples (de même nature ou non). Un certain nombre d'événements dans chaque unité sera observé, chaque unité pouvant être constituée d'un groupe de patients ou chaque patient pouvant constituer une unité. Dans le cas des données groupées, on étudie un seul type d'événement pour chaque unité (ou chaque groupe). Par contre, dans les autres situations, on peut clairement distinguer différents types d'événements pour un même sujet (exemples : observations successives de crises d'asthme pour un même sujet, ou étude de la survenue d'un cancer puis d'un décès pour un même sujet). Dans ce cas d'événements multiples, l'ordre d'apparition des événements est important et il est possible et pratiquement nécessaire de permettre à la fonction de risque de base d'être différente pour chaque événement dans chaque unité. La fonction de risque pour le  $j^{ieme}$  événement du sujet  $i$  est formulée par  $\lambda_{ij}(t; Z_{ij}) = \lambda_{0j}(t)exp\{\beta'Z_{ij}\}$ . Pour les données groupées il est généralement suffisant d'estimer une fonction de risque de base commune à tous les sujets (modèle(1)).

Ce programme permet également d'étudier des variables explicatives dépendantes du temps. De plus, MULCOX2 peut traiter l'entrée retardée (aussi appelée condition de troncature à gauche), ainsi une observation est dite tronquée si elle est conditionnelle à un autre événement. En d'autres termes, lorsque les observations sont tronquées à gauche,

tous les temps de suivi doivent excéder une certaine valeur fixe qui peut être la même ou différente pour chaque sujet ; les sujets pour lesquels leur temps de suivi n'excède pas cette valeur seront exclus de l'échantillon.

Pour chaque variable explicative, le programme fournit un estimateur  $\hat{\beta}_k$  de l'effet de cette variable sur l'événement étudié, les estimateurs naïfs et robustes des écart-types de  $\hat{\beta}_k$  et les tests de Wald correspondant pour tester l'hypothèse nulle  $H_0 : \beta_k = 0$ .

Le programme MULCOX2 peut être obtenu gratuitement en écrivant à son auteur (D.Y. Lin, department of Biostatistics, SC-32, University of Washington, Seattle, WA 98195, U.S.A.).

### 3.3 Application aux données de notre exemple

Les données issues d'un essai multicentrique ont été étudiées et décrites dans un article précédent [2]. Nous avons dans un premier temps étudié les corrélations intra-services par un test du score d'homogénéité [12]. Si ce test concluait à une corrélation significative intra-groupe, il était alors justifié de tenir compte de ces corrélations dans les analyses par l'approche marginale.

Dans un second temps nous avons utilisé le programme MULCOX2 pour étudier l'effet de la supplémentation nutritionnelle et d'autres facteurs de risque sur la survenue d'escarres tout en tenant compte d'éventuelles corrélations intra-groupes. Le modèle analysé est le modèle final retenu dans l'article précédent [2]. Dans ce type d'étude où les données sont regroupées, un moyen de tenir compte de l'hétérogénéité entre groupes serait d'ajuster sur le service d'inclusion. Cependant cet ajustement n'est pas possible puisqu'il nécessiterait l'estimation d'un nombre trop élevé de paramètres. Ainsi, dans l'essai multi-

centrique incluant 19 services hospitaliers, il aurait fallu introduire 18 variables indicatrices dans le modèle et l'estimation des paramètres de régression n'aurait été probablement pas identifiable. Nous comparerons donc les estimateurs naïfs (estimateurs classiques) aux estimateurs robustes des variances des coefficients de régression.

## 4 Résultats

Dans 19 services hospitaliers, 672 sujets ont participé à cet essai parmi lesquels 295 étaient dans le groupe d'intervention nutritionnelle et 377 dans le groupe controle. Ces deux groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le poids et le taux de protéine C-réactive. L'incidence cumulée était après 15 jours de suivi de 40% dans le groupe d'intervention et de 48 % dans le groupe controle.

Le test d'homogénéité nous a amenés à conclure à une corrélation intra-service significative ( $p=0.024$ ) et ceci après ajustement sur l'ensemble des facteurs de risque d'escarres détectés dans l'étude. Ce résultat justifiait l'utilisation d'un modèle qui tenait compte des corrélations intra-groupe. Les résultats des analyses présentées dans le *tableau I* ont montré que l'hypoalbuminémie, la présence d'une fracture des membres inférieurs, un score de Norton  $\leq 10$  (comparé à  $>14$ ) et un score de Kuntzman élevé étaient des facteurs de risque d'escarres. Les personnes n'étant pas dans les services où était appliquée une supplémentation nutritionnelle systématique, semblaient avoir un risque plus élevé de développer des escarres (RR=1.57).

Si on compare les deux approches, naïve ou robuste, on constate que les tests aboutissent aux mêmes conclusions, cependant on peut noter des différences non négligeables

sur la variabilité des effets des variables explicatives. Ainsi, pour la variable caractérisant l'intervention, on remarque que l'écart-type naïf a tendance à être sous-estimé par rapport à l'écart-type corrigé ou robuste, ceci a une répercussion sur la statistique du test de Wald (et sa significativité), qui passe de 3.28 ( $p = 0.001$ ) dans l'approche naïve à 2.10 ( $p = 0.04$ ) dans l'approche robuste. Pour les variables caractérisant les observations individuelles, les estimations des écart-type deviennent plus petites avec l'approche marginale.

Concernant les variables explicatives individuelles, on peut noter une diminution de l'écart-type robuste de l'effet du score de Norton par rapport à l'écart-type naïf, ceci conduisant à une association significative entre le score de Norton et la survenue d'escarres.

## 5 Discussion

La comparaison des deux méthodes d'analyse, nous a montré l'intérêt d'utiliser une approche marginale plutôt qu'une approche classique dans le cas de données groupées et potentiellement corrélées. Même après un ajustement sur plusieurs facteurs de risque, l'estimation de la variabilité du paramètre de régression pour la supplémentation était biaisée et sous-estimée par le modèle de Cox classique. Dans ce type d'étude avec des données groupées, les patients d'un même groupe (ou même service), et par conséquent leur délai de survie ont tendance à être semblables ou dépendants. En général, cette dépendance conduit à une réduction apparente de la taille de l'échantillon. Ainsi l'ensemble des individus d'un même groupe ne forme plus qu'une unité voire qu'une observation ; dans notre étude cela pourrait revenir à traiter 19 observations au lieu de 672. Introduire cette dépendance intra-groupe dans l'approche marginale a pour effet de corriger et d'augmenter

la variabilité des coefficients de régression pour des variables explicatives spécifiques à chaque groupe. Dans le cas présent ceci n'a pas eu de conséquences sur l'interprétation des résultats : une supplémentation nutritionnelle semblerait être significativement associée à une diminution de la survenue d'escarres. Cependant dans d'autres situations, ne pas tenir compte du regroupement des données et de la corrélation intra-groupe peut avoir des conséquences sur les résultats des analyses et conduire lorsque la variable explicative est spécifique au groupe, à une sous-estimation de la variance de l'estimateur du paramètre et par conséquent à des inférences statistiques inexactes par des tests anti-conservatifs (significatifs à tort).

Le programme MULCOX2 ne donne peut-être pas des estimateurs très satisfaisants lorsque comme dans notre étude on ne dispose que d'un faible nombre de groupes et surtout de taille très variable. En effet les propriétés des estimateurs ont été démontrées dans le cas d'échantillons constitués d'un grand nombre de petits groupes [9]. Lin [13] remarque après simulations que lorsque le nombre de groupes est assez faible (50 ou 100 groupes) le test de Wald "robuste" peut être anti-conservatif (significatif à tort). Ces résultats laissent à penser que le programme MULCOX2 serait probablement plus adapté aux données récurrentes, où le nombre d'événements par sujet est assez faible.

Les simulations de Lin [13] ont également montré que les estimateurs naïfs de variance pour des variables explicatives spécifiques aux individus surestimaient la variance robuste. Ceci pourrait expliquer une partie de nos résultats, notamment sur l'effet du score de Norton (score  $\leq 10$  vs  $> 14$ ) qui devient significativement associé au risque d'escarres par l'approche marginale alors qu'il ne l'était pas dans l'approche naïve.

Le modèle marginal ne permet pas d'obtenir une estimation de la force d'association

des individus dans les groupes car il traite la dépendance des temps de survie comme une nuisance. C'est pourquoi nous avons appliqué un test d'homogénéité pour évaluer cette corrélation intra-groupe. De nombreux auteurs [14, 15] se sont intéressés à d'autres types de modèles, les "frailty" modèles, ou modèles à effets aléatoires qui forment explicitement la nature de la dépendance. Plus précisément dans ce type de modèles, la fonction de risque pour le  $j^{ieme}$  sujet du  $i^{ieme}$  groupe, sachant l'effet aléatoire  $U_i$  prend la forme :  $\lambda_{ij}(t; Z_{ij}, U_i) = U_i \lambda_0(t) \exp\{\beta' Z_{ij}\}$ , où les variables de fragilité  $U_i$  ( $i = 1, \dots, G$ ) propres à chaque groupe sont censées suivre une distribution paramétrique donnée. Conditionnellement aux effets aléatoires  $U_i$  non observés les temps de survie sont supposés être indépendants. Il existe une controverse autour de ces deux approches, marginale ou conditionnelle pour savoir laquelle des deux serait la plus adaptée. En terme d'interprétation des résultats et de procédures d'estimation, ces deux méthodes sont très différentes [16]. L'approche conditionnelle a l'avantage de raisonner en terme de risque individuel, alors que l'approche marginale estime un risque moyen dans la population. Ainsi, dans l'approche conditionnelle un risque relatif mesure l'effet d'une variable explicative d'un individu par rapport à un autre individu du même groupe (ou d'un autre groupe ayant les mêmes caractéristiques), alors que dans l'approche marginale le risque relatif estimé compare l'effet moyen d'une population par rapport à une autre population.

Par ailleurs, un inconvénient de l'approche conditionnelle est que la forme de la fonction individuelle peut dépendre fortement des hypothèses concernant la distribution des effets aléatoires.

L'utilisation de l'approche marginale semble adaptée lorsque l'on souhaite étudier des données récurrentes ou des données groupées en unités de petite taille. Cependant, si

l'intérêt premier d'une étude est d'évaluer la force de l'association dans chaque groupe, il est alors plus judicieux d'utiliser l'approche conditionnelle (exemple : étude de l'association intra-famille dans des études génétiques).

## Références

- [1] Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 1972 ; 34 : 187-220.
- [2] Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V *et al.* A multicentric trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. *Nutrition* 1999, in press.
- [3] Allman RM. Pressure Ulcers among the elderly. *New England Journal of Medicine* 1989 ;320 : 850-853.
- [4] Finucane TE. Malnutrition, tube feeding and pressure sores : data are incomplete. *Journal of the American Geriatric Society* 1996 ;44 : 1435-1440.
- [5] Pressure ulcers in adult. Prediction and prevention. Quick reference guide for clinician. AHCPR No. 92-0050. Rockville, MD : Agency for Health Care Policy and research, Public health service, U.S. Department of Health and Human Service, May 1992.
- [6] Norton D, McLaren R, Exton-Smith AN. *An investigation of geriatric nursing problems in hospitals, 2nd Ed.* Edinburg : churchill livingston, 1975 ; 193-238.
- [7] Kuntzmann F. Dependence evaluation in institution (Evaluation de la dépendance en institution) in Israël L, Kozarevic D, Sartorius N, Karger S, *Evaluation en Gerontologie, Basel*, 1984.
- [8] Wei LJ, Lin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *Journal of the American Statistical Association* 1989 ;84 : 1065-1073.

- [9] Lee EW, Wei LJ, Amato DA. Cox-type regression analysis for large numbers of small groups of correlated failure time observations. *Survival Analysis : State of the arts*, JP Klein, PK Goel eds. 1992 ;237-247.
- [10] Lin DY. MULCOX : a computer program for the Cox regression analysis of multiple failure time variables. *Computer Methods and programs in medicine* 1989 ;32 : 125-135.
- [11] Lin DY. MULCOX2 : a general computer program for the Cox regression analysis of multivariate failure time data. *Computer Methods and programs in medicine* 1993 ;40 : 279-293.
- [12] Commenges D, Jacqmin-Gadda H. Generalized score test of homogeneity based on correlated random effects models. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* 1997 ; 59 : 157-171.
- [13] Lin DY. Cox regression analysis of multivariate failure time data : the marginal approach. *Statistics in medicine* 1994 ;13 :2233-2247.
- [14] Klein JP. Semiparametric estimation of random effects using the Cox model based on the EM algorithm. *Biometrics* 1992 ;48 : 795-806.
- [15] Hougaard P. Frailty models for survival data. *Lifetime data analysis* 1995 ;255-273.
- [16] Liang KY, Self SG, Bandeen-Roche KJ, Zeger SL. Some recent developments for regression analysis of multivariate failure time data. *Lifetime data analysis* 1995 ;1 :403-415.

## TABLEAU :

Tableau I.- Facteurs de risque potentiels dans la survenue d'escarres, chez 672 sujets âgés de 19 services hospitaliers; comparaison d'une analyse classique à une analyse marginale dans le modèle de Cox (par le programme MULCOX2).

Tableau I.- Facteurs de risque potentiels dans la survenue d'escarres, chez 672 sujets âgés de 19 services hospitaliers; comparaison d'une analyse classique à une analyse marginale dans le modèle de Cox (par le programme MULCOX2).

Facteurs	Méthode naïve			Méthode robuste	
	$\hat{\beta}$	E.T. <sup>a</sup>	$\hat{\beta}/E.T.^b$	E.T. <sup>a</sup>	$\hat{\beta}/E.T.^b$
Groupe controle <i>vs</i> groupe d'intervention nutritionnelle	0.449	0.137	3.28	0.214	2.10
Score de Norton					
≤ 10 <i>vs</i> > 14	0.250	0.258	0.97	0.120	2.08
11-14 <i>vs</i> > 14	0.070	0.213	0.33	0.115	0.61
Score de Kuntzman	0.203	0.073	2.78	0.067	3.03
Albumine (g/l)	-0.046	0.013	-3.54	0.011	-4.18
Fracture d'un membre inférieur	0.986	0.371	2.66	0.217	4.54

<sup>a</sup> Ecart-type pour  $\hat{\beta}$

<sup>b</sup> Test de Wald