



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Thèse

présentée pour l'obtention du titre de

**Docteur de l'Université de Lorraine**

**en Mathématiques**

par

**Kévin DUARTE**

---

# **Aide à la décision médicale et télémédecine dans le suivi de l'insuffisance cardiaque**

---

**École doctorale : Informatique, Automatique, Électronique -  
Électrotechnique et Mathématiques**

**Département de formation doctorale : Mathématiques**

**Institut Élie Cartan de Lorraine et  
Centre d'Investigation Clinique Plurithématique de Nancy**

Soutenue publiquement le 10 décembre 2018 à Nancy, devant le jury composé de :

M. Christophe BIERNACKI	Professeur, Université de Lille	Rapporteur
M. Jérôme SARACCO	Professeur, Université de Bordeaux	Rapporteur
Mme Marie CHAVENT	Maître de conférences, Université de Bordeaux	Examinateur
M. Radu STOICA	Professeur, Université de Lorraine	Examinateur
M. Jean-Marie MONNEZ	Professeur émérite, Université de Lorraine	Directeur de thèse
Mme Éliane ALBUISSON	PU-PH, Université de Lorraine	Co-directeur de thèse







# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>5</b>
<b>Introduction</b>	<b>7</b>
<b>1 Introduction à l'insuffisance cardiaque</b>	<b>11</b>
1 Définition de l'insuffisance cardiaque . . . . .	11
1.1 Fonctionnement et rôle du cœur . . . . .	11
1.2 Insuffisance cardiaque . . . . .	13
1.3 Syndrome cardio-rénal . . . . .	14
1.4 Compensation de l'organisme à la baisse du débit cardiaque . . . . .	15
2 Causes et facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque . . . . .	16
3 Signes, symptômes et diagnostic de l'insuffisance cardiaque . . . . .	17
4 Traitement de l'insuffisance cardiaque . . . . .	20
4.1 Traitement causal . . . . .	20
4.2 Traitement médicamenteux . . . . .	20
<b>2 La base de données EPHESUS</b>	<b>23</b>
1 L'étude clinique EPHESUS . . . . .	23
1.1 Présentation de l'étude . . . . .	23
1.2 Résultats principaux de l'étude . . . . .	24
2 Résultats d'études menées sur cette base de données (hors contenu de cette thèse)	25
3 Données utilisées dans nos travaux . . . . .	27
<b>3 Le projet "Prendre votre cœur en mains"</b>	<b>29</b>
1 Contexte . . . . .	29
2 Description du projet . . . . .	30
2.1 Principe du dispositif médical . . . . .	30
2.2 Les outils innovants à créer . . . . .	31

# TABLE DES MATIÈRES

---

2.3	Démarches avant commercialisation . . . . .	31
3	Nos contributions à ce projet . . . . .	32
<b>4</b>	<b>Méthodes d'analyse discriminante</b>	<b>35</b>
1	Formulation . . . . .	35
2	Mesure de la qualité d'une règle de classement par l'aire sous la courbe ROC . .	36
2.1	Sensibilité et spécificité . . . . .	36
2.2	Courbe ROC . . . . .	37
2.3	Détermination d'un seuil optimal . . . . .	37
2.4	Méthodes de rééchantillonnage . . . . .	38
3	Règles de classement . . . . .	39
3.1	Régression logistique . . . . .	39
3.2	Analyse discriminante linéaire (Linear discriminant analysis (LDA)) . . .	40
3.3	Analyse discriminante quadratique (Quadratic discriminant analysis (QDA))	41
3.4	$k$ plus proches voisins ( $k$ -Nearest Neighbours (kNN)) . . . . .	42
3.5	Segmentation par arbre de décision . . . . .	42
3.6	Méthode des forêts aléatoires . . . . .	44
4	Traitement préliminaire des variables continues . . . . .	45
4.1	Détection des valeurs extrêmes d'une variable continue . . . . .	45
4.2	Transformation des variables continues dans le cadre d'un modèle logistique	46
5	Sélection de variables explicatives . . . . .	49
5.1	Élimination de variables non discriminantes . . . . .	49
5.2	Élimination de variables redondantes . . . . .	50
5.3	Sélection pas à pas . . . . .	51
<b>5</b>	<b>Valeur pronostique d'un biomarqueur de congestion</b>	<b>53</b>
1	Introduction . . . . .	53
2	Données . . . . .	54
3	Approche statistique . . . . .	55
3.1	Élimination de variables non discriminantes ou redondantes . . . . .	56
3.2	Sélection d'un sous-ensemble de variables discriminantes et modélisation	57
3.3	Mesure de la qualité du modèle et validation . . . . .	58
3.4	Mesures d'amélioration de la prédiction par l'ajout d'une variable dans un score . . . . .	59
4	Résultats . . . . .	63
4.1	Étude principale . . . . .	63

## TABLE DES MATIÈRES

---

4.2	Analyses de sous-groupes . . . . .	67
4.3	Etude complémentaire . . . . .	67
5	Conclusions et perspectives . . . . .	70
<b>6</b>	<b>Méthodologie de construction d'un score d'événement à court terme</b>	<b>73</b>
1	Formulation du problème . . . . .	73
2	Données . . . . .	74
3	Méthodologie de construction d'un score . . . . .	75
3.1	Généralités sur les méthodes d'ensemble . . . . .	75
3.2	Méthode de construction d'un prédicteur d'ensemble . . . . .	76
3.3	Mesure de la qualité d'un prédicteur . . . . .	77
3.4	Choix retenus . . . . .	78
3.5	Analyse discriminante linéaire de données mixtes . . . . .	79
3.6	Construction du prédicteur d'ensemble et score associé . . . . .	83
4	Résultats . . . . .	86
4.1	Pré-traitement des variables . . . . .	86
4.2	Score d'ensemble . . . . .	89
5	Conclusions et perspectives . . . . .	96
<b>7</b>	<b>Régression linéaire séquentielle avec données standardisées en ligne</b>	<b>99</b>
1	Introduction . . . . .	100
2	Convergence d'un processus avec un pas variable . . . . .	103
2.1	Théorème . . . . .	103
2.2	Application à la régression linéaire avec données standardisées en ligne . . . . .	104
3	Convergence d'un processus moyennisé avec un pas constant . . . . .	105
3.1	Théorème . . . . .	105
3.2	Application à la régression linéaire avec données standardisées en ligne . . . . .	106
4	Convergence d'un processus avec un pas variable ou constant et l'utilisation de toutes les observations jusqu'au pas courant . . . . .	107
4.1	Théorème . . . . .	107
4.2	Application à la régression linéaire avec données standardisées en ligne . . . . .	107
5	Expériences . . . . .	108
5.1	Étude pour un nombre total d'observations utilisées fixé . . . . .	111
5.2	Étude pour un temps de calcul fixé . . . . .	114
6	Conclusion . . . . .	116
	<b>Conclusion</b>	<b>119</b>

## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Bibliographie</b>	<b>121</b>
<b>Annexes</b>	<b>127</b>
Article : Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure . . . . .	127
Article : Methodology for constructing a short-term event risk score in heart failure patients . . . . .	135
Article : Sequential linear regression with online standardized data . . . . .	157

# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier vivement mon directeur de thèse, Jean-Marie Monnez, pour avoir accepté de diriger ce travail. Je le remercie profondément pour toute son aide et le temps conséquent qu'il m'a accordé durant toutes ces années. Je remercie également ma co-directrice de thèse, Éliane Albuisson, pour ses conseils et sa contribution à ces travaux.

Je tiens ensuite à remercier Christophe Biernacki et Jérôme Saracco d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse. Je remercie également Marie Chavent et Radu Stoica d'avoir accepté d'être mes examinateurs.

Je souhaite remercier Patrick Rossignol et Faiez Zannad pour avoir initié la collaboration entre le CIC-P et l'IECL, et m'avoir ainsi permis de réaliser ces travaux de recherche. Je remercie également tous les membres du personnel du CIC-P pour leur sympathie et leurs encouragements.

Enfin, je remercie ma famille et mes proches pour leur soutien inconditionnel.



# Introduction

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet "Prendre votre cœur en mains" et plus particulièrement dans son aspect de télémédecine et d'aide à la prescription médicamenteuse auprès de praticiens dans leur prise en charge de patients insuffisants cardiaques. Cette thèse de doctorat en mathématiques appliquées a été encadrée par le Pr Jean-Marie Monnez et le Pr Éliane Albuissou de l'Institut Élie Cartan de Lorraine, et financée par l'Agence de Mobilisation Économique de la région Lorraine (AME) et le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER). L'entreprise d'accueil est le Centre d'Investigation Clinique Plurithématique (CIC-P) du CHRU de Nancy, dirigé par le Pr Faiez Zannad, cardiologue et le Pr Patrick Rossignol, néphrologue. Le CIC-P est un centre de recherche clinique créé en 1995 et spécialisé en cardiologie, vieillissement et métabolisme, dont le sujet principal de recherche concerne tout particulièrement l'insuffisance cardiaque.

L'insuffisance cardiaque représente un problème majeur de santé publique qui s'accroît avec le temps. Une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque marque un tournant dans l'aggravation de la maladie et dégrade le pronostic pour les patients concernés tant en terme de décès que de ré-hospitalisations. Il est donc important d'éviter au maximum les hospitalisations en stabilisant les patients le plus longtemps possible en ambulatoire. Les moyens thérapeutiques existent pour cela mais le suivi reste difficile en raison de la complexité des traitements, de leurs interactions et de la difficulté à les adapter en médecine de ville. La mise au point d'un dispositif médical d'aide à la prescription médicamenteuse pour les médecins de ville a donc été envisagée pour faciliter cette adaptation.

A l'initiative des Pr Zannad et Rossignol, le projet "Prendre votre cœur en mains" a été développé afin d'optimiser le traitement ambulatoire du patient insuffisant cardiaque selon le principe suivant :

- un boîtier installé au domicile du patient permettra, à partir d'une simple goutte de sang prélevée sur le bout du doigt, de mesurer plusieurs biomarqueurs cardiaques et rénaux nécessaires au suivi et à la prise de décision.
- ces mesures ainsi que des données cliniques seront transmises électroniquement afin qu'un système d'aide à la prescription, basé sur des règles de décision établies par les experts du domaine, puisse proposer ou non une modification du traitement.

## Introduction

---

- le médecin traitant, informé de cette proposition, garde la décision finale de modifier ou non le traitement.

Dans le cadre de ce projet, notre travail a consisté principalement à apporter, indépendamment de ces règles et dans une logique d'analyse des données, un complément d'informations sous la forme de score d'événement. Décrivons le plan du manuscrit.

Le chapitre 1, qui est une introduction au domaine de l'insuffisance cardiaque, présente le fonctionnement des différents organes touchés par cette pathologie, les mécanismes mis en action par l'organisme pour lutter contre cette maladie ainsi que les traitements médicamenteux majeurs existant à ce jour.

Le chapitre 2 décrit la base de données mise à notre disposition, issue de l'étude clinique EPHEBUS dont l'objectif principal était de montrer l'efficacité d'un nouveau médicament, l'éplérénone, en comparaison à un placebo. Quelques résultats majeurs publiés à partir de cette base de données sont également présentés.

Le chapitre 3 présente les grandes lignes du projet "Prendre votre cœur en mains" avec le principe du système d'aide à la prescription développé par les experts. Nous y détaillons également nos contributions à ce projet.

Le chapitre 4 est un chapitre méthodologique sur les méthodes d'analyse discriminante avec quelques rappels sur les étapes de sélection de variables, de construction et de validation d'une règle de classement associée à une fonction score.

Le chapitre 5 décrit l'étude que nous avons réalisée afin de mettre en évidence la valeur pronostique d'une estimation de la volémie ou de ses variations pour la prédiction des événements cardiovasculaires majeurs à court terme.

Le chapitre 6 est dédié à la construction d'un score d'événement d'insuffisance cardiaque à court terme à partir d'une méthode d'ensemble, en utilisant deux règles de classification, la régression logistique et l'analyse discriminante linéaire de données mixtes, des échantillons bootstrap, et en introduisant un aléa supplémentaire dans la construction des prédicteurs par une sélection aléatoire de variables.

Dans le but d'actualiser la fonction de score lors de l'arrivée de nouvelles données d'apprentissage, le chapitre 7 traite le problème général de l'actualisation en ligne d'une fonction de régression linéaire multidimensionnelle, donc en particulier d'une fonction discriminante linéaire binaire, en utilisant un processus d'approximation stochastique. Pour

## Introduction

---

éviter le phénomène d'explosion numérique et réduire le temps de calcul pour prendre en compte un maximum de données entrantes, nous proposons d'utiliser un processus avec des données standardisées en ligne au lieu des données brutes et d'utiliser plusieurs observations à chaque étape ou toutes les observations jusqu'à l'étape courante. Nous définissons trois processus de ce type et en étudions la convergence presque sûre.



# Chapitre 1

## Introduction à l'insuffisance cardiaque

Ce chapitre est une introduction au domaine de l'insuffisance cardiaque afin de présenter le contexte général de ce travail avec en particulier une définition de la maladie. Nous présentons les mécanismes (physiopathologie) impliqués dans l'insuffisance cardiaque, les traitements utilisés pour lutter contre cette maladie, les signes et symptômes permettant son diagnostic ainsi que les facteurs de risque reconnus ou suspectés.

### 1 Définition de l'insuffisance cardiaque

#### 1.1 Fonctionnement et rôle du cœur

Pour vivre, l'organisme a besoin d'oxygène. Le système artériel systémique transporte le sang riche en oxygène, provenant des poumons, du cœur vers l'organisme et des veines renvoient le sang pauvre en oxygène vers le cœur qui le transmet aux poumons. Le cœur est ainsi au centre de ce processus vital. Un schéma simplifié de la circulation sanguine est présenté dans la figure 1.1.

Le cœur pompe 4 à 5 litres de sang par minute et chaque battement de cœur envoie d'une part le sang veineux vers les poumons et d'autre part le sang oxygéné vers la circulation systémique. C'est grâce à sa structure interne en compartiments que le cœur est capable de réaliser cette opération.

Le cœur est composé de deux parties : le cœur droit et le cœur gauche. Le cœur droit est composé de l'oreillette droite et du ventricule droit (cf. figure 1.2). Ces chambres vont récupérer le sang pauvre en oxygène pour l'envoyer vers les poumons où il va pouvoir s'enrichir en oxygène. Le cœur gauche comprend l'oreillette gauche et le ventricule gauche. Ces chambres récupèrent le sang riche en oxygène pour l'envoyer dans le corps, afin d'alimenter les différents organes.

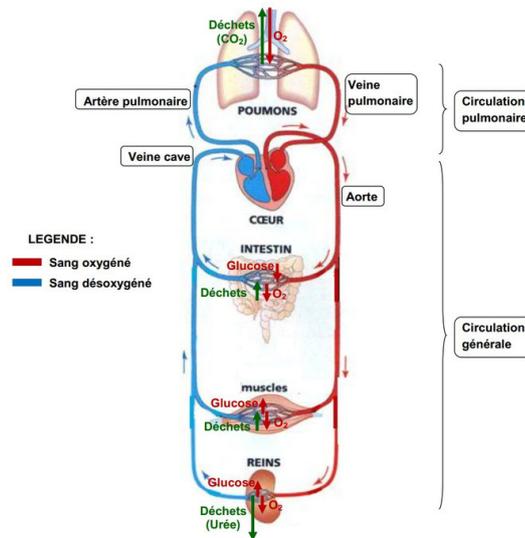


Figure 1.1 – Schéma simplifié de la circulation sanguine

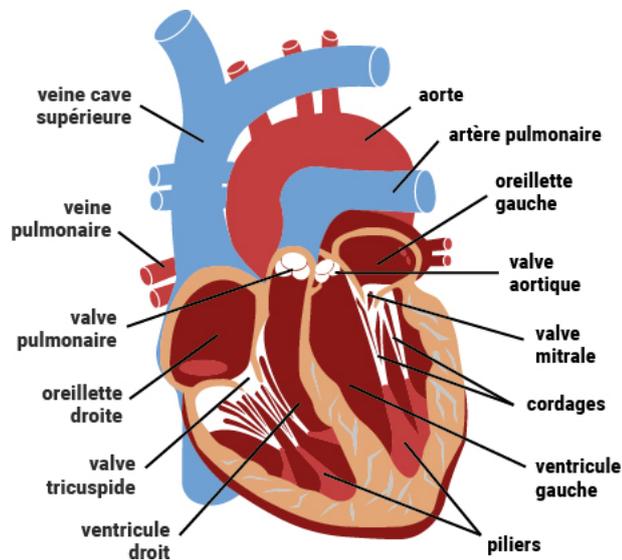


Figure 1.2 – Le fonctionnement du cœur

Pour que le sang ne se déplace pas à contre-sens à l'intérieur du cœur (reflux), quatre valves (clapets anti-retour) sont présentes. Deux valves séparent les oreillettes droite et gauche des ventricules respectifs : la valve tricuspide à droite et la valve mitrale à gauche. Les deux autres valves séparent le ventricule droit de l'artère pulmonaire (valve pulmonaire) et le ventricule gauche de l'aorte (valve aortique).

Au cours d'un battement normal du cœur, le sang riche en oxygène provenant des poumons est amené au cœur par les veines pulmonaires qui se vident dans l'oreillette gauche. L'oreillette va se contracter pour éjecter ce sang riche en oxygène, à travers l'ouverture de la

valve mitrale, dans le ventricule gauche. Lorsque le ventricule gauche se remplit, on parle de la période de diastole (décontraction). Après remplissage du ventricule gauche, la valve mitrale va se refermer lors de la contraction du ventricule qui va éjecter le sang vers l'aorte, à travers l'ouverture de la valve aortique : c'est la période de systole (contraction). L'aorte va alors distribuer le sang dans les artères de l'ensemble de l'organisme. Le retour du sang de l'aorte vers le cœur est empêché par la fermeture de la valve aortique. C'est lors de ce reflux qui bute sur la valve aortique que le cœur est lui-même alimenté en sang par les artères coronaires qui bifurquent au départ de l'aorte.

Simultanément et avec les mêmes mécanismes et le même tempo, au niveau du cœur droit, le sang pauvre en oxygène pénètre dans l'oreillette droite par les veines cave. L'oreillette droite se contracte et va faire passer le sang veineux (ouverture de la valve tricuspide) dans le ventricule droit. Le ventricule droit va se contracter pour envoyer le sang (ouverture de la valve pulmonaire et fermeture de la tricuspide) dans l'artère pulmonaire qui le conduira aux poumons.

Les valves peuvent présenter des altérations pathologiques : un rétrécissement ou une insuffisance. On parle de rétrécissement mitral, tricuspide, aortique ou pulmonaire lorsque les valves respectives sont rétrécies, diminuant la bonne circulation du sang au sein du cœur. On parle d'insuffisance mitrale, tricuspide, aortique ou pulmonaire lorsque les valves respectives sont incontinentes, entraînant des reflux de sang dans la mauvaise direction au sein du cœur. Un des traitements existant est le remplacement de ces valves par des valves artificielles. Il ne faut pas non plus que les deux ventricules communiquent entre eux : la paroi les séparant doit rester imperméable.

Le déclenchement et l'harmonisation du fonctionnement des différentes structures cardiaques est assurée par une commande électrique (nerveuse). Cette commande électrique du cœur doit bien fonctionner à tous les niveaux de l'organe. L'influx nerveux part des oreillettes, passe par la paroi entre les ventricules et se diffuse aux ventricules. On parle d'arythmie lorsque la fréquence cardiaque est irrégulière et de fibrillation lorsque la contraction est désorganisée et inefficace. En dehors d'autres atteintes plus spécifiques de la commande nerveuse, un infarctus du myocarde (défaut d'irrigation du muscle cardiaque par une ou plusieurs artères issues des coronaires) peut altérer, outre le tissu musculaire, les nerfs et donc la conduite de l'influx nerveux. En particulier, la fibrillation ventriculaire est une cause majeure de décès.

### 1.2 Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque se définit comme l'incapacité du cœur à pomper et/ou à éjecter suffisamment de sang, c'est-à-dire à assurer un débit cardiaque suffisant pour répondre aux

besoins de l'organisme.

L'insuffisance cardiaque peut toucher le cœur droit, le cœur gauche, ou les deux : on parle alors respectivement d'insuffisance cardiaque droite, gauche, ou d'insuffisance cardiaque globale. En fonction de l'atteinte, les symptômes à court ou moyen terme changent légèrement, mais compte tenu des relations fonctionnelles entre les quatre compartiments du cœur, l'évolution de l'insuffisance cardiaque se fait à terme vers une atteinte globale.

Il existe deux grandes formes d'insuffisance cardiaque : l'insuffisance cardiaque systolique et l'insuffisance cardiaque diastolique.

### **Insuffisance cardiaque systolique**

On parle d'insuffisance cardiaque systolique lorsque la défaillance est due à un dysfonctionnement de l'éjection cardiaque. Elle est caractérisée principalement par une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 45% : c'est pour cela qu'on parle également d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. La FEVG est une mesure de la capacité du cœur à se contracter efficacement et est comprise entre 50 et 70% chez un individu normal.

### **Insuffisance cardiaque diastolique**

On parle d'insuffisance cardiaque diastolique lorsque le problème est lié à un déficit de remplissage du myocarde. Le ventricule va contenir avant l'expulsion un volume sanguin insuffisant pour alimenter l'ensemble des organes du corps. Elle correspond à la présence de symptômes et signes d'insuffisance cardiaque malgré une FEVG normale ou subnormale ( $FEVG \geq 45\%$ ) : c'est la raison pour laquelle elle est également appelée insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

## **1.3 Syndrome cardio-rénal**

Les reins, au nombre de deux, sont situés dans l'abdomen, contre la paroi postérieure et à hauteur des côtes de la partie inférieure du thorax (cf. figure 1.3). La principale fonction (exocrine) des reins est de filtrer le sang afin d'en éliminer les déchets. Le sang arrive dans les reins via les artères rénales. Les déchets filtrés passent du rein dans l'urine via des conduits appelés uretères pour finalement arriver dans la vessie qui les expulsera via l'urètre. Le rein joue également un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle (fonction endocrine).

L'axe cœur-rein est un axe majeur dans l'étude de l'insuffisance cardiaque car les interactions entre les deux organes sont majeures. En cas d'insuffisance cardiaque et donc de baisse de la pression sanguine, le rein va réagir en sécrétant une hormone, la rénine, qui va provoquer via

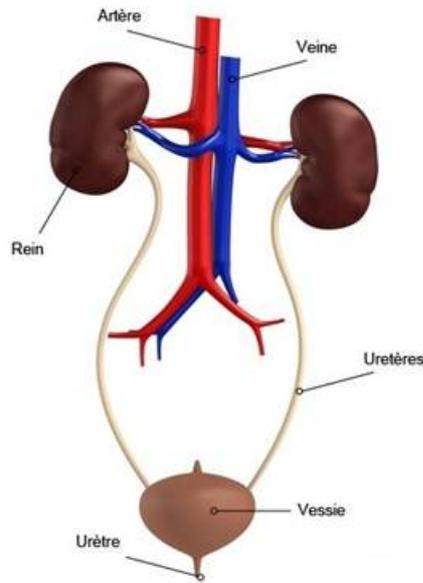


Figure 1.3 – Les reins

l'angiotensine II, une stimulation de la sécrétion d'aldostérone, une autre hormone qui va stimuler la réabsorption de sodium et ainsi entraîner une rétention d'eau, ce qui va augmenter la volémie (volume sanguin total circulant dans l'organisme) et ainsi faire augmenter la pression artérielle.

Une insuffisance cardiaque peut entraîner une insuffisance rénale et inversement : on parle alors de syndrome cardio-rénal.

### 1.4 Compensation de l'organisme à la baisse du débit cardiaque

L'organisme va réagir à la baisse du débit cardiaque et son objectif va être de maintenir une pression artérielle suffisante. En termes de perfusion (mécanisme par lequel les organes sont alimentés en oxygène et en nutriments), le cœur et le cerveau sont deux organes qui vont être préservés, au détriment de la peau et du tube digestif. La réaction globale de l'organisme est plus adaptée à une perte sanguine ponctuelle, comme suite à une hémorragie (blessure) qu'à la prise en compte d'une altération cardiaque. L'un des buts est d'éviter la perte de connaissance pour permettre de fuir un éventuel danger. A moyen et long terme, cette réaction globale va contribuer à aggraver la pathologie du cœur voire celle du rein. Les traitements de l'insuffisance cardiaque tendent pour la plupart à limiter les réactions de l'organisme dans sa mauvaise gestion de la véritable cause de la baisse du débit cardiaque. Deux systèmes principaux vont intervenir.

Le premier est le système sympathique (par opposition au système parasympathique). Par la

sécrétion d'adrénaline (catécholamine), il va augmenter la fréquence cardiaque et la contractibilité des cellules du myocarde.

La stimulation du système adrénergique va entraîner une vasoconstriction périphérique artérielle et veineuse, c'est-à-dire que les vaisseaux vont se contracter pour augmenter la pression. A terme, ceci va entraîner une augmentation de la post-charge (résistance à l'éjection ventriculaire par diminution du diamètre des artères) et donc demander un surcroît de travail au cœur. De plus, l'activation du système adrénergique peut, à la longue, avoir un effet paradoxal sur le myocarde en y entraînant une diminution de la sensibilité des récepteurs adrénergiques. Ces récepteurs vont devenir de moins en moins sensibles à l'adrénaline (adrénaline utilisée comme médicament en particulier aux urgences pour soutenir le cœur) qui aura ainsi moins d'effet.

Le second système qui va intervenir, via le rein, est le système rénine-angiotensine-aldostérone. La stimulation de ce système va être secondaire par rapport à l'action des catécholamines sur la sécrétion de rénine. La sécrétion de rénine va entraîner l'augmentation d'angiotensine II qui va entraîner une vasoconstriction périphérique puissante, afin de maintenir la tension artérielle, et une augmentation de la sécrétion d'aldostérone. L'aldostérone va induire trois actions principales. La première action va entraîner une réabsorption du sodium et donc une rétention de l'eau, c'est-à-dire que la volémie va être augmentée afin de maintenir la pression artérielle : de plus en plus de sang va être de retour vers le cœur ce qui augmente la pression de remplissage et les risques de congestion. La seconde action concerne l'élimination accrue de potassium avec un risque d'hypokaliémie puis d'arythmie cardiaque. La troisième action est une action qui favorise la production de collagène pour augmenter la résistance vasculaire. Cette action pro-fibrosante peut altérer à terme le myocarde et les vaisseaux.

## 2 Causes et facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque

De nombreuses maladies d'origine cardiaque, vasculaire ou respiratoire peuvent endommager le cœur et conduire à développer une insuffisance cardiaque. Les causes de l'insuffisance cardiaque sont donc multiples, comme par exemple :

- une coronaropathie, une maladie des artères coronaires ayant pour conséquence un apport en sang insuffisant au cœur, comme l'infarctus du myocarde ou l'angine de poitrine.
- une valvulopathie, une maladie des valves cardiaques
- une cardiomyopathie, une maladie du muscle cardiaque
- une malformation cardiaque congénitale

- une maladie respiratoire comme une bronchite chronique ou une pneumopathie.
- ...

En France, près d'un million de personnes souffrent d'insuffisance cardiaque et 120 000 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans [43]. L'insuffisance cardiaque est source d'hospitalisations et de ré-hospitalisations répétées et est responsable de plus de 23 000 décès par an [43]. Le pronostic vital reste sombre : la moitié des patients décèdent dans les 3 à 5 années suivant l'apparition des premiers symptômes d'insuffisance cardiaque [43].

Certains facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque sont bien identifiés, en particulier les facteurs de risque cardiovasculaire, comme :

- une hypertension artérielle
- une hyperthyroïdie
- une anémie sévère
- un excès de mauvais cholestérol
- l'obésité
- le diabète
- le tabagisme
- un abus d'alcool
- une alimentation trop riche en graisse ou en sel
- la sédentarité
- une apnée obstructive du sommeil
- ...

### 3 Signes, symptômes et diagnostic de l'insuffisance cardiaque

Il existe beaucoup de symptômes de l'insuffisance cardiaque, ce qui peut rendre parfois son diagnostic difficile. Toutefois, certains symptômes peuvent alerter sur la présence potentielle d'une insuffisance cardiaque, comme :

- un essoufflement au repos ou à l'effort
- une orthopnée (difficulté respiratoire en position couchée)
- une toux nocturne
- une fatigue extrême
- une difficulté à réaliser les activités quotidiennes
- des troubles du comportement
- une désorientation
- des troubles du sommeil

- une perte d'autonomie
- une prise de poids rapide
- ...

Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque est évoqué soit en ville, lors d'une consultation et en présence de symptômes évocateurs, soit à l'hôpital, à l'occasion d'une première décompensation cardiaque ou d'un autre événement aigu associé à l'insuffisance cardiaque.

La découverte de l'insuffisance cardiaque nécessite alors de réaliser un bilan de santé complet comprenant notamment un examen clinique, un électrocardiogramme, un bilan sanguin, une radiographie thoracique et une échocardiographie. Ce dernier examen permet de définir la nature de l'insuffisance cardiaque et d'en évaluer la gravité.

### Signes fonctionnels

L'augmentation de la pression capillaire pulmonaire, en conséquence de l'insuffisance cardiaque, se traduit en particulier par un essoufflement (dyspnée). La classification NYHA (New York Heart Association) permet, en évaluant le degré de dyspnée à l'effort ou au repos, de classer l'insuffisance cardiaque en quatre classes :

- Classe I : pas de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, effort normal possible.
- Classe II : signes d'insuffisance cardiaque en cas d'exercice soutenu, effort mal supporté, dyspnée lors d'un effort violent.
- Classe III : signes d'insuffisance cardiaque en cas d'exercice modéré, intolérance à l'effort, dyspnée au moindre effort, fatigue.
- Classe IV : signes d'insuffisance cardiaque au repos et globale, aucun effort possible, dyspnée au repos, pouls faible.

### Signes cliniques

Les signes cliniques liés à l'insuffisance cardiaque traduisent l'augmentation de pression dans le ventricule, dans les capillaires pulmonaires et sont des signes congestifs. Tous ces signes cliniques et examens complémentaires doivent être interprétés dans un contexte global.

A l'inspection de la veine jugulaire située au niveau du cou, on peut observer une turgescence jugulaire (gonflement) ou même un reflux hépato-jugulaire (qui se traduit par un reflux au niveau de la veine jugulaire après avoir appuyé fortement sur le foie).

On peut observer une hépatomégalie, c'est-à-dire une augmentation du volume du foie (repérable à la palpation) ou des œdèmes des membres inférieurs plus ou moins étendus et

plus ou moins importants.

La mesure de la pression artérielle (PA) peut montrer un pincement, c'est-à-dire un écart plus faible entre la valeur de la PA systolique et de la PA diastolique. Chez un adulte jeune sain, la pression artérielle est autour de 12/8 cmHg. On peut donc suspecter une insuffisance cardiaque chez une personne présentant une tension pincée à systolique basse.

Une tachycardie, c'est-à-dire un rythme cardiaque plus rapide que la normale peut également accompagner une insuffisance cardiaque.

L'auscultation cardiaque peut montrer un problème cardiaque par la perception de bruits anormaux : galop, souffle, éclat du deuxième bruit...

Les râles crépitants ou sous-crépitations retrouvés à l'auscultation pulmonaire et les signes radiologiques d'œdème pulmonaire, qui caractérisent la présence de liquide dans les alvéoles pulmonaires, ou d'épanchement pulmonaire sont également marqueurs de l'insuffisance cardiaque.

### Signes radiographiques

Sur la radiographie, l'index cardiothoracique, qui est le rapport entre la plus grande largeur de la silhouette cardiaque et la plus grande largeur du thorax, peut également permettre de repérer une insuffisance cardiaque. Normalement, ce rapport est inférieur à 0.50 ; s'il est supérieur à 0.50, il peut traduire une insuffisance cardiaque (dilatation du cœur).

### Signes échocardiographiques

La réalisation d'une échographie cardiaque est indispensable. Elle permet de déterminer le type d'insuffisance cardiaque en mesurant la FEVG, qui est le rapport du volume d'éjection systolique sur le volume d'éjection diastolique, et qui permet de mesurer la capacité du cœur à se contracter efficacement.

### Signes biologiques

Le taux de BNP qui est un peptide libéré par les ventricules en réponse à une dilatation, une hypertrophie ou une tension pariétale, est fortement augmenté en cas d'insuffisance cardiaque. Il est donc utile au diagnostic de l'insuffisance cardiaque :

- si BNP < 100 pg/mL, alors une insuffisance cardiaque est improbable
- si BNP entre 100 et 400 pg/mL (zone grise), on ne peut pas conclure

- si BNP > 400 pg/mL, alors une insuffisance cardiaque est fort probable

## 4 Traitement de l'insuffisance cardiaque

Pour lutter contre l'insuffisance cardiaque, il existe deux types de traitements pouvant être associés : le traitement causal, s'il est identifié et possible, et le traitement symptomatique médicamenteux.

### 4.1 Traitement causal

Lorsque la cause de l'insuffisance cardiaque est identifiée et peut être traitée, certaines interventions chirurgicales peuvent être prescrites. Il est par exemple possible de procéder à une angioplastie coronarienne (intervention consistant à traiter une artère coronaire rétrécie en la dilatant au moyen d'une sonde munie d'un ballon gonflable à son extrémité) ou un pontage coronarien (procédure chirurgicale consistant à contourner une ou plusieurs artères coronaires bouchées en greffant des vaisseaux sanguins) afin de rétablir le flux sanguin.

En cas d'arythmie, c'est-à-dire lorsque le cœur se contracte de façon asynchrone, on peut implanter un stimulateur cardiaque artificiel (pacemaker) pour resynchroniser l'activité électrique du cœur.

Pour un patient avec un fort risque de mort subite, la pose d'un défibrillateur automatique implantable peut être préconisée afin de prévenir efficacement ce risque.

L'insuffisance cardiaque peut être causée par la défaillance d'une valve du cœur. Ainsi, le chirurgien pourra décider de procéder à une valvuloplastie afin de réparer la valve déficiente ou la remplacer par une prothèse.

Enfin, en cas d'insuffisance cardiaque grave, une transplantation cardiaque peut être envisagée.

### 4.2 Traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux a pour but de réduire la gêne occasionnée par la maladie et d'améliorer le pronostic. Les différents traitements visent à augmenter le débit cardiaque, à diminuer la pré-charge (remplissage du ventricule) et/ou la post-charge. Le traitement de l'insuffisance cardiaque est constitué principalement de diurétiques, d'antagonistes du système rénine-angiotensine et de bêta-bloquants.

#### Diurétiques

Les diurétiques vont permettre de diminuer la réabsorption de sodium par le rein, et ainsi réduire la pré-charge. Il existe deux grands types de diurétiques dans ce contexte : les diurétiques de l'anse et les diurétiques anti-aldostérone, également appelés antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.

Les diurétiques de l'anse (partie anatomique du rein) vont diminuer à ce niveau-là la réabsorption de sodium et ainsi augmenter l'excrétion urinaire (eau + sel). Ce sont les diurétiques les plus utilisés en cas d'insuffisance rénale mais ils entraînent une perte de potassium.

Les diurétiques anti-aldostérone vont lutter contre l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. En cas d'insuffisance rénale, ils peuvent entraîner des risques d'hyperkaliémie.

### **Antagonistes du système rénine-angiotensine**

La réduction de la post-charge va se faire par la lutte contre les résistances à l'éjection. Il existe deux grands types de médicaments qui vont, en particulier, permettre la diminution des résistances artérielles en dilatant les artères. Il y a tout d'abord les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), qui agissent au niveau des artères et qui vont contrer les actions du système rénine-angiotensine-aldostérone. Il y a également les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), également appelés sartans, qui vont avoir la même action que les IEC pour l'essentiel, mais qui vont être prescrits en cas d'intolérance aux IEC.

### **Bêta-bloquants**

Enfin, toujours pour diminuer la toxicité des neuro-hormones, il y a les bêta-bloquants qui vont lutter contre la stimulation du système sympathique en réduisant la fréquence cardiaque pour améliorer la contractibilité et à terme le débit du cœur.

Ces médications doivent être associées (combinaison de deux ou plusieurs traitements simultanés ou successifs) avec des dosages à adapter au cas clinique et aux évolutions du patient, y compris aux événements pouvant entraîner l'hospitalisation. Des traitements ont prouvé leur efficacité en termes de réduction de la mortalité dans de grands essais cliniques et sont de ce fait recommandés [56].

En résumé, la complexité de cette pathologie, le caractère multiple des traitements, les interactions entre les effets provenant de l'organisme du patient, les médicaments et l'évolution de la pathologie, nécessitent une aide à la décision optimisée, référencée et personnalisée.



# Chapitre 2

## La base de données EPHESUS

Mes travaux de recherche ont pu bénéficier de la mise à disposition d'une base de données médicales issue d'une étude clinique et ayant donné lieu à un certain nombre de publications. Dans ce chapitre, nous présentons cette étude clinique et ses résultats principaux, nous décrivons brièvement la base de données et donnons quelques résultats d'analyses réalisées sur cette base.

### 1 L'étude clinique EPHESUS

#### 1.1 Présentation de l'étude

L'étude EPHESUS (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and SURvival Study) est une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, placebo-contrôlée réalisée entre 1999 et 2002 dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'éplérénone, un nouveau diurétique anti-aldostérone, chez des insuffisants cardiaques en post-infarctus [53, 51]. Cet essai a été mené en double-aveugle, c'est-à-dire que ni les patients, ni l'équipe médicale ne connaissaient la nature des traitements administrés, et cela afin de contrôler des biais et la subjectivité susceptibles d'influencer les résultats de l'essai.

Cette étude comportait deux objectifs principaux :

- comparer l'effet de l'éplérénone et d'un placebo, en complément de la thérapie standard, sur la mortalité toutes causes.
- comparer l'effet des deux traitements sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, définie par le critère composite "décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire".

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- comparer l'effet des deux traitements sur la mortalité cardiovasculaire.
- comparer l'effet des deux traitements sur le critère composite "mortalité toutes causes

ou hospitalisation toutes causes".

L'étude a été menée chez 6632 patients ayant eu un infarctus du myocarde aigu et présentant une dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure ou égale à 40%, ainsi que des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Un certain nombre de critères devaient être respectés pour que le patient soit inclus dans l'étude. Parmi les critères importants, il y avait le fait que le taux de créatinine devait être inférieur ou égal à 220  $\mu\text{mol/L}$  et la kaliémie inférieure ou égale à 5 mmol/L. Dans les 3 à 14 jours après leur infarctus, après randomisation, 3313 patients ont reçu l'éplérénone et 3319 patients ont reçu le placebo, chacun en complément de son traitement habituel.

En raison de son mécanisme d'action, une hyperkaliémie peut survenir sous éplérénone. Un contrôle régulier de la kaliémie était donc recommandé lors des modifications de posologie. La posologie initiale d'éplérénone ou de placebo était de 25 mg/jour, celle-ci pouvant être augmentée jusqu'à 50 mg/jour après quatre semaines de suivi si la kaliémie était inférieure à 5 mmol/L. La posologie était ensuite adaptée si besoin pendant l'étude en fonction des mesures du potassium.

### 1.2 Résultats principaux de l'étude

Des analyses utilisant le modèle de Cox ont été réalisées pour comparer la survie entre les deux groupes de patients en fonction des critères principaux et secondaires. L'effet de l'éplérénone a été quantifié à l'aide du Hazard Ratio (HR) ou rapport des risques instantanés. Il correspond au rapport du risque instantané d'événement dans le groupe traité par éplérénone divisé par le risque dans le groupe sous placebo.

Au cours du suivi, 14.4% des patients sous éplérénone sont décédés contre 16.7% sous placebo. Ainsi, l'éplérénone a diminué le risque de décès toutes causes de 15% (HR=0.85 (0.75–0.96),  $p=0.008$ ).

26.7% des patients traités par éplérénone et 30.0% recevant le placebo ont présenté le critère combiné "mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire". Le risque a été diminué de 13% avec l'éplérénone (HR=0.87 (0.79–0.95),  $p=0.002$ ).

L'effet de l'éplérénone a également été démontré sur les critères secondaires, avec une diminution significative de 17% de la mortalité cardiovasculaire (HR=0.83 (0.72–0.94),  $p=0.005$ ) et de 8% pour le critère composite "mortalité toutes causes ou hospitalisation toutes causes" (HR=0.92 (0.86–0.98),  $p=0.02$ ).

Le nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable lié au traitement était globalement identique entre les deux groupes (78.9% sous éplérénone vs. 79.5% sous placebo,  $p=0.57$ ). Comme attendu, le pourcentage de patients présentant une hyperkaliémie sévère au cours du suivi (supérieure ou égale à 6 mmol/L) était significativement plus élevé chez les patients traités par éplérénone que chez ceux sous placebo (5.5% vs. 3.9%,  $p=0.002$ ), tandis que le taux d'hypokaliémie sévère (inférieure à 3.5 mmol/L) était moindre dans le groupe éplérénone que dans le groupe placebo (8.4% vs. 13.1%,  $p<0.001$ ). La tolérance de l'éplérénone était donc globalement satisfaisante.

Cette étude a permis de démontrer l'efficacité et la tolérance de l'éplérénone pour le traitement des patients insuffisants cardiaques post-infarctus. Sur la base de ces résultats, une autorisation de mise sur le marché du médicament contenant le principe actif de l'éplérénone a été obtenue et ce traitement fait dorénavant partie des traitements de base de l'insuffisance cardiaque.

## 2 Résultats d'études menées sur cette base de données (hors contenu de cette thèse)

La base de données EPHEBUS rassemble des données et des informations pouvant intéresser de nombreux acteurs du monde de la santé, afin de tester de nouvelles hypothèses scientifiques chez les patients post-infarctus présentant une dysfonction ventriculaire gauche et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Le nombre d'analyses (dites post-hoc) réalisées sur cette base de données est si grand qu'il est impossible de toutes les citer. Nous en présentons tout de même quelques-unes qui ont permis notamment d'affiner les conclusions de l'étude principale et de mettre davantage en valeur l'effet bénéfique de l'éplérénone dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Une analyse visant à évaluer l'impact de l'éplérénone sur la mortalité à 30 jours a été réalisée [52]. Il a été observé que 30 jours après la randomisation, l'éplérénone réduisait le risque de mortalité toutes causes confondues de 31% (3.2% de décès à 30 jours chez les patients traités par l'éplérénone contre 4.6% chez les patients sous placebo ; HR=0.69 (0.54-0.89),  $p=0.004$ ) et le risque de mortalité cardiovasculaire de 32% (3.0% vs. 4.4% ; HR=0.68 (0.53-0.88),  $p=0.003$ ). L'éplérénone a donc un effet bénéfique sur la survie précoce après un infarctus chez ce type de patients.

Une analyse rétrospective chez les patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche sévèrement anormale ( $FEVG \leq 30\%$ ) a été réalisée afin de déterminer l'effet de l'éplérénone dans cette sous-population [50]. Le traitement par éplérénone a entraîné une réduction du

risque de 21% par rapport au placebo, tant pour la mortalité toutes causes confondues (HR=0.79 (0.66-0.95), p=0.012) que pour le critère combiné "mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire" (HR=0.79 (0.68-0.90), p=0.001) et de 23% pour la mortalité cardiovasculaire (HR=0.77, p=0.008). Dans les 30 jours suivant la randomisation, l'éplérénone a entraîné une réduction du risque de 43% pour la mortalité toutes causes confondues (HR=0.57, p=0.002) et de 29% pour la "mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire" (HR=0.71, p=0.006). Chez les patients post-infarctus présentant une insuffisance cardiaque et une FEVG  $\leq$  30%, l'éplérénone a eu des effets bénéfiques importants sur la réduction de la mortalité et de la morbidité précoces et tardives.

Bien que l'éplérénone soit fortement recommandé chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction systolique ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde aigu, certains médecins peuvent être réticents à la mise en œuvre de cette approche thérapeutique en raison du risque perçu d'hyperkaliémie. Ainsi, une sous-analyse examinant la relation entre l'éplérénone, la kaliémie et les événements cliniques a été menée [49]. Un nombre significativement plus élevé de patients traités par éplérénone que de patients traités par placebo ont eu au moins une hyperkaliémie au cours du suivi (potassium  $>$  5.5 mmol/L) (15.6% contre 11.2%, p<0.001) et une hyperkaliémie sévère (potassium  $\geq$  6 mmol/L) (5.4% versus 3.8%, p=0.002). A l'inverse, l'hypokaliémie (potassium  $<$  3.5 mmol/L) était significativement moins fréquente dans le groupe éplérénone (8,4% vs. 13,1%, p<0,001). Quatre prédicteurs indépendants (mesurés à l'inclusion) de l'hyperkaliémie sévère ont été identifiés à l'aide d'une régression logistique : le taux de potassium initial, le débit de filtration glomérulaire, le diabète et l'utilisation d'anti-arythmiques. Aucun de ces facteurs de risque indépendants n'a eu d'incidence significative sur l'effet bénéfique de l'éplérénone dans la réduction de la mortalité toutes causes confondues.

Une autre analyse a été réalisée afin de tester l'hypothèse selon laquelle l'administration précoce d'éplérénone après un infarctus du myocarde aigu chez des patients présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche et une insuffisance cardiaque était associée à un meilleur pronostic à long terme [1]. L'administration précoce d'éplérénone ( $<$ 7 jours après l'infarctus) a réduit le risque de mortalité toutes causes confondues de 31% (HR=0.69 (0.57–0.85), p=0.001) par rapport au placebo et a également réduit de 24% le risque de "mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire" (HR=0.76 (0.66–0.88), p<0.0001). Par contre, l'administration tardive de l'éplérénone ( $\geq$ 7 jours après l'infarctus) n'a pas eu d'effet significatif sur ces deux critères. Il a ainsi été montré qu'une administration précoce d'éplérénone améliorerait le pronostic des patients mais que ce bénéfice n'était pas observé lorsque l'éplérénone était administré de façon tardive.

### 3 Données utilisées dans nos travaux

Au cours de l'étude EPHESUS, une quantité importante de données a été recueillie sur chaque patient tout au long de son suivi.

Des examens complets ont été réalisés à l'inclusion du patient dans l'étude, un mois après l'inclusion, trois mois après l'inclusion, puis tous les trois mois jusqu'à la fin du suivi. Des visites non prévues par le protocole pouvaient également avoir lieu, notamment lorsque la kaliémie du patient était élevée et que cela nécessitait un contrôle du potassium pour adapter le traitement de l'étude. Toutes ces observations ont été stockées dans des tableaux de données classés par catégorie. La base de données EPHESUS est constituée au total d'une soixantaine de tableaux de données.

Parmi les données que nous avons utilisées dans nos études, on retrouve :

- des données démographiques comme l'âge, le sexe et l'ethnie (cette dernière donnée étant autorisée compte tenu de son intérêt clinique).
- des mesures biologiques recueillies au cours du suivi, principalement les taux d'hémoglobine et d'hématocrite, la créatinine, la kaliémie (taux de potassium) et la natrémie (taux de sodium).
- des données de l'examen clinique comme les tensions artérielles systolique et diastolique, la fréquence cardiaque, le poids et la taille.
- la classe NYHA à 4 modalités, définie dans le chapitre 1, qui permet d'évaluer le degré de dyspnée à l'effort ou au repos.
- la classe KILLIP qui est utilisée pour stratifier la gravité de l'infarctus du myocarde. Elle est composée de 4 classes, de la moins sévère à la plus sévère :
  - Classe I : pas de signe d'insuffisance cardiaque (pas de râles pulmonaires, ni de galop).
  - Classe II : insuffisance cardiaque légère à modérée (râles < 50% des plages pulmonaires ou B3).
  - Classe III : insuffisance cardiaque sévère : œdème aigu du poumon fréquent, râles > 50% des plages pulmonaires.
  - Classe IV : choc cardiogénique : hypotension artérielle systolique et vasoconstriction périphérique.
- des données échocardiographiques comme la FEVG mesurée uniquement à l'inclusion du patient dans l'étude.
- les traitements chirurgicaux réalisés dans les premiers jours après l'infarctus comme le pontage aorto-coronarien ou l'angioplastie coronarienne, définis dans le chapitre 1.
- les antécédents médicaux du patient dont l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, les épisodes d'insuffisance cardiaque, le nombre d'infarctus du myocarde, le diabète ou

l'hypertension.

- les événements indésirables, graves ou non, survenus au cours de l'étude comme le décès et la cause du décès, les hospitalisations et leurs causes, et les maladies.

Des données dérivées ont également été considérées, comme :

- l'indice de masse corporelle qui permet d'estimer la corpulence d'une personne et qui se calcule à partir de la taille et du poids.
- le débit de filtration glomérulaire qui permet de quantifier l'activité du rein et qui peut être estimé à l'aide de plusieurs formules : la formule de Cockcroft-Gault [11] qui tient compte de l'âge, du poids et de la créatinine, et les formules MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [37] et CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) [38] qui tiennent compte de l'âge, du sexe, de la créatinine et d'un coefficient ethnique pour les afro-américains.

Beaucoup d'autres données non nécessaires aux objectifs de notre travail avaient également été collectées pendant le suivi du patient comme par exemple les données issues de questionnaires d'auto-évaluation de la qualité de vie et de l'activité physique ou encore les traitements du patient avec les dates de début et de fin de médication ainsi que les posologies journalières prescrites. Nous les citons pour mémoire.

# Chapitre 3

## Le projet "Prendre votre cœur en mains"

Ce chapitre a pour but de présenter le projet dans lequel ce travail de thèse s'inscrit et les tâches qui nous ont été confiées dans le cadre de ce projet.

### 1 Contexte

Près de 26 millions de personnes dans le monde dont plus d'un million en France souffrent d'insuffisance cardiaque [2, 43]. Cette pathologie est la première cause d'hospitalisation chez l'adulte, avec plus de 200 000 hospitalisations par an en France [43]. Le taux de réhospitalisation est particulièrement important. En France, il est de près de 50% dans les six mois suivant la première hospitalisation [34]. Le nombre d'insuffisants cardiaques ne va cesser d'augmenter dans les années futures en raison notamment du vieillissement croissant de la population et de l'augmentation des facteurs de risque liés à cette maladie. Le coût de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque est important. Les hospitalisations itératives pèsent sur le coût de la prise en charge et cela n'est pas près de diminuer puisque le nombre des hospitalisations est en constante augmentation.

Une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque marque un tournant dans l'aggravation de la maladie et dégrade le pronostic des patients tant en termes de décès que de réhospitalisations. Il est donc important d'éviter au maximum les hospitalisations en stabilisant les patients le plus longtemps possible en ambulatoire. Des moyens thérapeutiques existent pour cela mais le suivi reste difficile en raison de la complexité des traitements (plusieurs traitements majeurs à équilibrer, leurs effets indésirables, l'impact de l'environnement, de prédispositions génétiques et de leurs interactions) et de la difficulté à les adapter en médecine de ville (manque de médecins cardiologues). La télémédecine peut apporter des solutions pour adapter au mieux la prescription médicamenteuse du patient par

les médecins généralistes (grâce à un système d'aide à la décision).

C'est dans ce contexte que les Professeurs Zannad et Rossignol ont établi et breveté une stratégie permettant la télésurveillance des patients insuffisants cardiaques. Elle consiste à mesurer des biomarqueurs d'origine cardiaque et rénale à partir d'une goutte de sang (comme dans le diabète pour adapter les doses d'insuline), et d'adapter quotidiennement les doses de traitement.

## 2 Description du projet

Le projet "Prendre votre cœur en mains" a ainsi été mis en place dans le but de concevoir, mettre au point et ensuite commercialiser un dispositif médical d'aide à la prescription médicamenteuse pour les médecins de ville.

### 2.1 Principe du dispositif médical

Le principe du dispositif médical est exposé dans la figure 3.1.

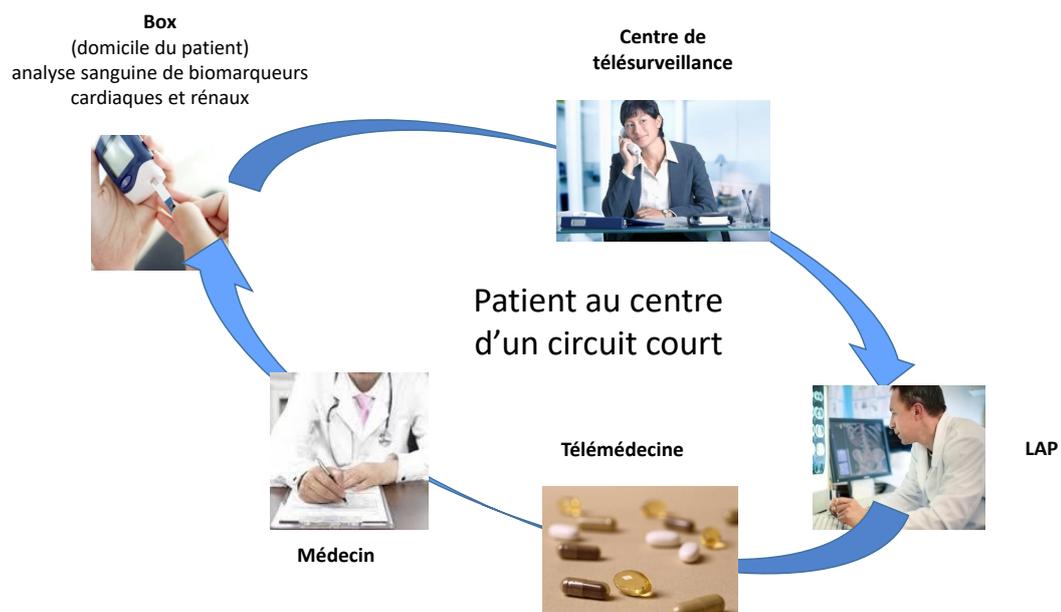


Figure 3.1 – Dispositif médical

Le principe est le suivant :

1. un boîtier (Box) installé au domicile du patient permettra, à partir d'une simple goutte de sang prélevée sur le bout du doigt du patient, de mesurer différents biomarqueurs cardiaques et rénaux.

2. les mesures collectées seront télé-transmises à un hébergeur de données de santé, via un centre de télésurveillance, et analysées par un logiciel d'aide à la prescription (LAP).
3. le LAP proposera en temps réel une modification du traitement en fonction de ces mesures et ses recommandations seront envoyées par mail au médecin du patient.
4. le médecin pourra alors adapter au mieux la prescription de son patient en suivant les recommandations faites par le système expert. Il est important de noter que c'est au médecin seul que reviendra la décision finale de modifier ou non le traitement en suivant ou non les recommandations faites par le système expert.

### 2.2 Les outils innovants à créer

Dans le cadre de ce projet, deux outils innovants sont à créer.

Le premier à créer est le boîtier avec ses dosettes de réactifs. Le boîtier, situé au domicile du patient, permettra de mesurer plusieurs biomarqueurs à partir d'une goutte de sang, de transmettre les données et de générer des alertes localement au patient.

Le second est le logiciel d'aide à la prescription (LAP) qui sera capable, dans sa version de base, de proposer (ou non) une modification du traitement en cours en se basant sur des règles de décision établies par les experts du domaine. Dans une seconde version, il sera également capable de proposer une aide à la décision médicale, en calculant un score de risque d'événement cardiovasculaire à court terme à partir des mesures biologiques et cliniques et des antécédents médicaux connus pour le patient. Le médecin aura donc à disposition le risque d'événement de son patient ainsi que l'évolution de ce risque à court terme en fonction du traitement proposé et pourra alors s'en servir comme aide pour sa décision finale de modifier ou non le traitement.

### 2.3 Démarches avant commercialisation

Une fois le dispositif médical mis au point, la première démarche sera l'obtention du marquage CE du dispositif médical ainsi que de ses consommables, en vue d'avoir une autorisation de mise sur le marché. Le marquage CE traduit le fait qu'un dispositif est conforme aux exigences applicables en Europe et qu'il a été évalué selon les procédures prévues.

Ensuite, une première étude monocentrique prospective sera mise en place afin de tester le dispositif médical en conditions réelles. L'étude consistera à munir environ 100 patients de Box pendant une durée de deux jours et d'observer l'acceptabilité et la bonne utilisation des appareils par ces malades. L'objectif principal sera d'étudier la concordance entre les mesures

de biomarqueurs mesurées par une infirmière et par le patient lui-même à l'aide de la Box. Cette étude permettra également d'évaluer la qualité de la télétransmission des données vers un serveur informatique distant. Par cette étude, il est attendu d'établir la preuve de l'efficacité du dispositif médical utilisé par le patient lui-même pour mesurer et télétransmettre les paramètres biologiques.

Enfin, un essai contrôlé randomisé de grande ampleur avec deux groupes parallèles, un groupe de patients suivis à l'aide du dispositif médical et un autre groupe de patients suivis de façon standard, sera mis en place afin de démontrer le bénéfice clinique du dispositif médical. Les patients seront inclus dans l'étude à la suite d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le critère de jugement principal de l'étude sera la survie sans réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an. Si l'étude est concluante, c'est-à-dire si le dispositif médical a un effet significativement bénéfique sur la survie sans réhospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an, un dossier de demande de remboursement du dispositif médical par l'assurance maladie pourra être déposé auprès de la Haute Autorité de Santé, ce qui permettra ainsi la généralisation du suivi à domicile du patient insuffisant cardiaque par le dispositif médical.

### 3 Nos contributions à ce projet

Dans le cadre de ce projet, un certain nombre de tâches nous ont été confiées et ont fait l'objet de mes travaux de thèse.

La première partie de notre étude dans le chapitre 5, exposée dans [18], a été consacrée à la détermination de biomarqueurs d'un événement cardiovasculaire majeur à court terme (décès ou hospitalisation pour cause cardiovasculaire) et en particulier à la mise en évidence du caractère prédictif d'une estimation de la volémie. Le volume plasmatique est un des marqueurs de la congestion, mais il est difficile de le quantifier de manière non invasive. Il existe des estimations indirectes, obtenues par des formules, du volume plasmatique ou de ses variations. Nous avons défini une nouvelle estimation du volume plasmatique, l'ePVS, fonction des taux d'hématocrite et d'hémoglobine, et avons montré son caractère prédictif en présence des autres variables d'intérêt en nous appuyant sur une méthodologie statistique précise (élimination a priori de variables non discriminantes, comparaison de la capacité individuelle de discrimination de plusieurs formules d'estimation du volume plasmatique et de ses variations, utilisation de deux méthodes d'analyse discriminante avec sélection pas à pas des variables, la régression logistique et l'analyse discriminante linéaire, et comparaison des résultats obtenus, stabilité et qualité des modèles évaluées par validation croisée, mesure de l'amélioration de la capacité de discrimination par ajout de l'ePVS et de ses variations, analyses de sous-populations).

Le logiciel d'aide à la prescription devra dans sa seconde version apporter un complément d'information sous la forme de scores. C'est ainsi que nous avons défini dans le chapitre 6 un score d'événement cardiovasculaire (décès par progression de l'insuffisance cardiaque ou hospitalisation pour progression de l'insuffisance cardiaque) à court terme [15]. Ce score prend en compte les valeurs les plus récentes des paramètres d'un patient, donc les plus proches d'un événement, dans le but de générer des alertes et de modifier éventuellement la prescription médicamenteuse. Pour construire ce score, nous utilisons une méthode d'ensemble, plus stable qu'un prédicteur unique basé sur un seul échantillon d'apprentissage, en utilisant des échantillons bootstrap, deux méthodes de classification, la régression logistique et l'analyse discriminante linéaire, et en introduisant un hasard supplémentaire dans la construction des prédicteurs en faisant une sélection aléatoire d'un nombre fixé de variables explicatives. Nous définissons une mesure de l'importance de chaque variable dans le score et de chaque groupe de variables corrélées. Nous définissons également une mesure du risque par un odds-ratio. Nous montrons au passage que, dans l'analyse discriminante linéaire de données mixtes, mélange de données discrètes et continues, il n'est pas nécessaire d'effectuer une analyse factorielle préliminaire puis une analyse discriminante linéaire en utilisant les composantes principales déterminées, mais que l'analyse peut être effectuée directement à partir des données brutes.

Un grand nombre de patients insuffisants cardiaques pourront potentiellement bénéficier du dispositif (Box + LAP), actuellement un million en France, vingt-six millions dans le monde. Des données biologiques seront transmises quotidiennement par la Box à un serveur informatique. Les nouvelles informations pourraient contribuer à affiner le score ou à en créer un nouveau, par exemple à un terme temporel différent ou pour une sous-population. Etant donné le volume massif des données, celles-ci ne pourront être stockées que temporairement. Ceci nous a conduit à nous intéresser au problème de l'actualisation en ligne d'un score dans le cas d'un flux de données. La méthode de construction d'un score que nous avons définie peut être adaptée à ce cas. La formule de définition de chaque prédicteur peut être actualisée en fonction des données entrantes.

Nous étudions dans le chapitre 7 l'actualisation des coefficients d'un modèle de régression linéaire, donc en particulier d'un modèle d'analyse discriminante linéaire binaire [17]. Soit  $R(p, 1)$  et  $S(q, 1)$  deux vecteurs aléatoires. Dans la régression linéaire multidimensionnelle de  $S$  par rapport à  $R$ , on cherche à déterminer des paramètres matriciels  $\theta(p, q)$  et  $\eta(q, 1)$  qui rendent minimale  $E[\|S - \theta'R - \eta\|^2]$ . Dans le cas d'un flux de données  $((R_n, S_n), n \geq 1)$  échantillon i.i.d. de  $(R, S)$ , on sera amené à estimer ces paramètres en ligne en utilisant un processus de gradient stochastique. Pour éviter une explosion numérique due en particulier au choix du pas et à la présence de données hétérogènes ou extrêmes, nous proposons d'utiliser des données standardisées (centrées réduites). Le problème est que l'on ne connaît pas a

priori, dans le cas d'un flux de données, les moments de  $R$  et  $S$ . On estime alors récursivement en ligne, parallèlement au processus de gradient stochastique, les espérances mathématiques et les écarts-types des composantes de  $R$  et  $S$ . A chaque étape du processus, les données introduites sont standardisées par rapport aux estimations à cette étape des espérances mathématiques et des écarts-types. Nous avons établi des théorèmes de convergence presque sûre de trois types de processus avec données standardisées en ligne, qui étendent les résultats de convergence des processus avec données brutes :

- un processus de gradient stochastique classique,
- un processus de gradient stochastique moyennisé,
- un nouveau processus qui utilise à chaque étape toutes les données entrées depuis le début du processus, sans qu'on ait besoin de les stocker.

Ces processus à données standardisées en ligne sont comparés à des processus classiques dans le cas  $q = 1$  sur onze fichiers de données en régression linéaire ou analyse discriminante linéaire binaire. Les meilleurs résultats sont obtenus pour un processus du troisième type, à données standardisées en ligne, à pas constant, utilisant toutes les données jusqu'à l'étape courante avec introduction d'un lot de plusieurs observations à chaque étape. On peut aussi actualiser les coefficients d'un modèle de régression logistique. En conclusion, dans la méthode de construction d'un score, lorsque de nouvelles données arrivent, elles peuvent être affectées à chacun des échantillons bootstrap en utilisant la technique du bootstrap Poisson. Chacun des prédicteurs construit par analyse discriminante linéaire ou par régression logistique peut ainsi être actualisé et donc la fonction de score construite par moyennisation peut être actualisée en ligne.

# Chapitre 4

## Méthodes d'analyse discriminante

### 1 Formulation

Soit  $I = \{1, \dots, n\}$  un ensemble de  $n$  individus, appelé ensemble d'apprentissage, sur lesquels on observe :

- une variable qualitative  $y$  à deux modalités, qui induit une partition de  $I$  en deux classes  $I_0$  et  $I_1$ ,
- $p$  variables quantitatives ou qualitatives  $x^1, \dots, x^p$ .

#### Exemple :

Un ensemble de patients est divisé en deux classes :

- $I_0$  la classe des patients vivants,
- $I_1$  la classe des patients décédés,
- $x^1, \dots, x^p$  sont des mesures biologiques, cliniques ou des antécédents médicaux.

Soit un nouvel individu dont on ne connaît pas la modalité du caractère qualitatif  $y$  et sur lequel on peut observer  $x^1, \dots, x^p$ . Le but de l'analyse discriminante est de prédire la modalité de  $y$  ou de classer l'individu dans  $I_0$  ou  $I_1$  (classement ou classification supervisée).

Une analyse discriminante est en général effectuée en quatre étapes :

- traitement préliminaire des variables,
- sélection d'un nombre réduit de variables qui discriminent au mieux les deux classes,
- construction d'une règle de classement,
- mesure de la qualité de la règle de classement.

Nous présentons dans ce chapitre les méthodes que nous avons utilisées dans ces quatre étapes, dans un ordre différent.

## 2 Mesure de la qualité d'une règle de classement par l'aire sous la courbe ROC

On suppose que les vecteurs des mesures des  $p$  variables explicatives observées sur les  $n$  individus de  $I$  constituent un échantillon i.i.d. d'un vecteur aléatoire  $X$  dans  $\mathbb{R}^p$  défini sur un espace probabilisé  $(\Omega, A, P)$ .

On suppose que  $\Omega$  est partitionné en deux classes  $\Omega_0$  et  $\Omega_1$ .

On souhaite affecter un individu  $\omega$  à  $\Omega_0$  ou  $\Omega_1$ . Soit  $x = X(\omega)$ .

On suppose dans ce paragraphe que l'on a déterminé une fonction score  $S$  définie sur  $X(\Omega)$  à valeurs réelles, un seuil  $s$  appartenant à un ensemble  $\mathcal{S}$  et une règle de classement de la forme :

$$\begin{cases} \text{si } S(x) < s, \text{ on affecte l'individu } \omega \text{ à la classe } \Omega_0 \text{ (l'individu est déclaré négatif),} \\ \text{si } S(x) \geq s, \text{ on affecte l'individu } \omega \text{ à la classe } \Omega_1 \text{ (l'individu est déclaré positif).} \end{cases}$$

### 2.1 Sensibilité et spécificité

On définit la matrice de confusion suivante :

Classement → Classe réelle ↓	Classement dans $\Omega_0$ ( $S(X) < s$ )	Classement dans $\Omega_1$ ( $S(X) \geq s$ )
$\Omega_0$	Vrais négatifs	Faux positifs
$\Omega_1$	Faux négatifs	Vrais positifs

On définit les deux grandeurs suivantes :

- la sensibilité  $Se(s) = P(S(X) \geq s | \Omega_1)$ , qui est la probabilité qu'un individu de la classe  $\Omega_1$  soit classé dans  $\Omega_1$ ,
- la spécificité  $Sp(s) = P(S(X) < s | \Omega_0)$ , qui est la probabilité qu'un individu de la classe  $\Omega_0$  soit classé dans  $\Omega_0$ .

### Estimation de la sensibilité et de la spécificité

On effectue un tirage au hasard de  $n$  individus de  $\Omega$ . On note  $n_0$  le nombre d'individus tirés au hasard de  $\Omega_0$  et  $n_1$  le nombre d'individus tirés au hasard de  $\Omega_1$ .

On construit la matrice de confusion suivante :

Classement → Classe réelle ↓	$S(X) < s$	$S(X) \geq s$	
$\Omega_0$	$n_{00}$	$n_{01}$	$n_0$
$\Omega_1$	$n_{10}$	$n_{11}$	$n_1$
			$n$

$n_{ij}$  est le nombre d'individus de l'échantillon tiré de  $\Omega_i$  qui sont classés dans  $\Omega_j$ .

On estime :

- la sensibilité  $Se(s) = P(S(X) \geq s | \Omega_1)$  par  $\hat{Se}(s) = \frac{n_{11}}{n_1}$ ,
- la spécificité  $Sp(s) = P(S(X) < s | \Omega_0)$  par  $\hat{Sp}(s) = \frac{n_{00}}{n_0}$ .

## 2.2 Courbe ROC

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) est l'ensemble des points  $(1 - Sp(s), Se(s))$  pour  $s \in \mathcal{S}$ . Cette courbe est inscrite dans le carré  $[0, 1] \times [0, 1]$ .

Si le classement est fait au hasard, alors la courbe ROC est sur la première bissectrice.

Comme on a intérêt à ce que le couple  $(1 - Sp, Se)$  soit le plus près possible du point idéal  $(0, 1)$ , on peut mesurer la qualité de la règle de classement indépendamment de la valeur du seuil  $s$  par l'aire sous la courbe ROC, notée AUC (Area Under Curve). L'AUC représente la probabilité qu'un individu tiré au hasard de la classe  $\Omega_1$  ait un score supérieur à un individu tiré au hasard de la classe  $\Omega_0$  :

$$AUC = P(\{(\omega_0, \omega_1) \in \Omega_0 \times \Omega_1 : S(X(\omega_1)) > S(X(\omega_0))\})$$

### Estimation de l'AUC

On dispose d'un ensemble d'apprentissage  $I$  de  $n$  individus. On note  $n_0$  le nombre d'individus de  $I_0$  et  $n_1$  le nombre d'individus de  $I_1$ .

Soit  $N_C$  (respectivement  $N_E$ ) le nombre de paires d'observations concordantes (respectivement ex-aequo), c'est à dire de paires  $(x_i, x_j) \in I_1 \times I_0$  telles que  $S(x_i) > S(x_j)$  (resp.  $S(x_i) = S(x_j)$ ). Il y a en tout  $n_1 n_0$  paires. On estime alors l'AUC par

$$A\hat{U}C = \frac{N_C + \frac{1}{2}N_E}{n_1 n_0}.$$

## 2.3 Détermination d'un seuil optimal

Après avoir tracé la courbe ROC, on peut déterminer un seuil  $s^*$  optimal au sens d'un certain critère.

Par exemple, on peut donner a priori un poids  $q_0$  à la spécificité et un poids  $q_1$  à la sensibilité et définir le critère :

$$q_0 Sp(s) + q_1 Se(s) \text{ maximal.}$$

Un autre critère, qui est celui que nous avons utilisé, est la minimisation de la distance au point  $(0, 1)$ . Le point  $(0, 1)$  représente le cas idéal où la sensibilité et la spécificité valent

toutes deux 1. On cherche le seuil  $s^*$  pour lequel le point correspondant sur la courbe ROC est le plus proche du point  $(0, 1)$ . En utilisant la distance euclidienne, ce critère s'écrit :

$$(1 - Se(s))^2 + (1 - Sp(s))^2 \text{ minimal.}$$

On remarque que ce critère donne la même importance aux fonctions  $Sp$  et  $Se$ , donc aux deux erreurs de classement.

### 2.4 Méthodes de rééchantillonnage

La qualité d'une règle de classement mesurée sur l'ensemble d'apprentissage est en général surestimée. On doit la mesurer sur un ensemble d'individus qui n'ont pas participé à la construction de la règle. Pour cela, on utilise une méthode de rééchantillonnage. Nous en avons utilisé deux que nous présentons.

#### Validation croisée

On divise l'ensemble d'apprentissage  $I$  en  $m$  parties d'effectif égal. En pratique, on choisit le plus souvent  $m$  compris entre 5 et 10, ceci dépendant du nombre d'individus dans chacune des classes.

On détermine la fonction score et la règle de classement à partir de la réunion de  $(m - 1)$  parties qui constitue l'échantillon de base à partir duquel on construit la règle de classement. L'échantillon-test est constitué de la  $m^e$  partie restante.

On calcule la sensibilité, la spécificité et l'AUC dans l'échantillon-test.

On répète ceci  $m$  fois en changeant à chaque fois d'échantillon-test.

On calcule la moyenne des sensibilités, spécificités et AUC qui sont des mesures de la qualité de la règle de classement.

#### Out-of-Bag (OOB)

La méthode Out-of-Bag (OOB) est une méthode qui permet de mesurer la qualité d'une règle de classement basée sur la construction d'un prédicteur d'ensemble en utilisant des échantillons bootstrap.

La méthode du Bagging (Bootstrap Aggregating) est un exemple de méthode d'ensemble utilisant des échantillons bootstrap. Elle a été introduite par Breiman en 1996 pour les arbres de décision, qui sont instables et sensibles aux fluctuations d'échantillonnage [7]. De façon plus générale, cette méthode peut s'appliquer pour tout type de prédicteur de base. Le principe général de la méthode consiste à agréger une collection de prédicteurs différents pour obtenir un meilleur prédicteur. Le principe de la méthode est le suivant :

- on tire  $B$  échantillons bootstrap, par un tirage au hasard avec remise de  $n$  individus de  $I$ ;
- chaque échantillon bootstrap  $b$  ( $b = 1, \dots, B$ ) sert à construire un prédicteur. On note  $S_b(x)$  la fonction score associée au prédicteur construit sur l'échantillon bootstrap  $b$ ;
- on agrège les  $B$  prédicteurs en faisant la moyenne des fonctions score. On considère la fonction score

$$S(x) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B S_b(x).$$

L'avantage de la méthode OOB est qu'elle ne nécessite pas de partitionner l'échantillon d'apprentissage [8]. Elle utilise le fait que les prédicteurs sont construits sur des échantillons bootstrap et que par conséquent, ils n'utilisent pas toutes les observations de l'échantillon d'apprentissage.

Pour chaque individu de l'ensemble d'apprentissage  $I$ , on peut calculer son score OOB de la façon suivante :

- on considère l'ensemble des prédicteurs construits sur les échantillons bootstrap ne contenant pas cet individu, c'est-à-dire les échantillons bootstrap pour lesquels cet individu est dit "Out-of-Bag"; on considère les valeurs des scores associées à chaque prédicteur ;
- puis, on fait la moyenne de ces scores.

A partir de l'ensemble des scores moyens, on construit la courbe ROC et on mesure la qualité de la règle de classement par l'AUC dit OOB.

### 3 Règles de classement

Nous présentons dans ce paragraphe les règles de classement que nous avons utilisées.

Dans la suite, on donne les règles de classement par défaut, qui ne conviennent pas dans le cas de classes déséquilibrées comme dans nos études. On sera donc amené dans ce cas à définir un seuil optimal pour la fonction score, comme on l'a vu dans le paragraphe précédent.

#### 3.1 Régression logistique

On suppose que les vecteurs des mesures des  $p$  variables explicatives observées sur les  $n$  individus de  $I$  constituent un échantillon i.i.d. d'un vecteur aléatoire  $X$  dans  $\mathbb{R}^p$  défini sur un espace probabilisé  $(\Omega, A, P)$ .  $\Omega$  est partitionné en deux classes  $\Omega_0$  et  $\Omega_1$ .

Soit un individu  $\omega$  dont la réalisation de  $X$  est  $x$ .

On suppose qu'il existe des paramètres inconnus  $\beta_0 \in \mathbb{R}$  et  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p) \in \mathbb{R}^p$  tels que

$$\text{logit}[P(\Omega_1|X = x)] = \ln\left(\frac{P(\Omega_1|X = x)}{1 - P(\Omega_1|X = x)}\right) = \beta_0 + \beta'x.$$

### Estimation des paramètres du modèle

Les paramètres du modèle sont estimés au sens du maximum de vraisemblance à partir d'un échantillon d'apprentissage  $((x_i, y_i), i = 1, \dots, n)$ , échantillon i.i.d. de  $(X, Y)$ ,  $Y$  étant la variable indicatrice de la classe  $\Omega_1$ . On a :

$$P(Y = y_i | X = x_i) = \frac{e^{\theta' z_i y_i}}{1 + e^{\theta' z_i}} \text{ avec } \theta = \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta \end{pmatrix} \text{ et } z_i = \begin{pmatrix} 1 \\ x_i \end{pmatrix}.$$

On écrit la vraisemblance  $L(\theta)$  de l'échantillon :

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n P(Y = y_i | X = x_i) = \prod_{i=1}^n \frac{e^{\theta' z_i y_i}}{1 + e^{\theta' z_i}}.$$

On cherche  $\hat{\theta}$  qui maximise cette vraisemblance. On résout le système d'équations suivant :

$$\left\{ \frac{\partial}{\partial \theta_j} \ln L = 0, j = 1, \dots, p + 1. \right.$$

Pour résoudre ce système de  $(p + 1)$  équations à  $(p + 1)$  inconnues, on utilise en général la méthode itérative de Newton-Raphson.

### Règle de classement

Pour définir la règle de classement, on peut utiliser comme fonction score, après avoir estimé les paramètres du modèle,  $S(x) = P(\Omega_1 | X = x)$  ou  $S(x) = \beta_0 + \beta'x$ .

La règle de classement par défaut consiste à affecter l'individu à la classe de probabilité  $P(\Omega_k | X = x)$  maximale, ce qui revient à définir la règle de classement suivante :

$$\begin{cases} \text{si } P(\Omega_1 | X = x) < \frac{1}{2} \Leftrightarrow \beta_0 + \beta'x < 0, \text{ on affecte l'individu } \omega \text{ à la classe } \Omega_0, \\ \text{si } P(\Omega_1 | X = x) \geq \frac{1}{2} \Leftrightarrow \beta_0 + \beta'x \geq 0, \text{ on affecte l'individu } \omega \text{ à la classe } \Omega_1. \end{cases}$$

## 3.2 Analyse discriminante linéaire (Linear discriminant analysis (LDA))

On représente les individus de l'ensemble d'apprentissage  $I$  et le nouvel individu à classer  $x$ , sur lesquels on a mesuré les variables  $x^1, \dots, x^p$ , par des points de  $\mathbb{R}^p$ .

On définit une distance  $\delta(x, I_k)$  de  $x$  à chacune des classes  $I_k$  ( $k = 0, 1$ ) par

$$\delta(x, I_k) = d_M^2(x, g_k) = (x - g_k)'M(x - g_k),$$

où  $g_k$  est le barycentre de la classe  $I_k$  et  $M$  une métrique dans  $\mathbb{R}^p$ . La métrique utilisée par défaut dans les logiciels statistiques est  $\left(\frac{n}{n-2}W\right)^{-1}$ ,  $W$  étant la matrice d'inertie intra définie par  $W = W_0 + W_1$ , où  $W_k$  est la matrice d'inertie de la classe  $I_k$ .

### Règle de classement

Pour définir une règle de classement, on peut utiliser comme fonction score

$$\begin{aligned} S(x) &= \frac{1}{2} [\delta(x, I_0) - \delta(x, I_1)] \\ &= \frac{1}{2} [(x - g_0)'M(x - g_0) - (x - g_1)'M(x - g_1)] \\ &= \left(x - \frac{g_1 + g_0}{2}\right)' M(g_1 - g_0) \end{aligned}$$

qui est la fonction linéaire discriminante de Fisher.

La règle de classement par défaut consiste à affecter l'individu à la classe  $I_k$  telle que  $\delta(x, I_k)$  soit minimale, ce qui revient à définir la règle de classement suivante :

$$\begin{cases} \text{si } \delta(x, I_0) < \delta(x, I_1) \Leftrightarrow \left(x - \frac{g_1 + g_0}{2}\right)' M(g_1 - g_0) < 0, \text{ on affecte l'individu } x \text{ à la classe } \Omega_0, \\ \text{si } \delta(x, I_0) \geq \delta(x, I_1) \Leftrightarrow \left(x - \frac{g_1 + g_0}{2}\right)' M(g_1 - g_0) \geq 0, \text{ on affecte l'individu } x \text{ à la classe } \Omega_1. \end{cases}$$

### 3.3 Analyse discriminante quadratique (Quadratic discriminant analysis (QDA))

On garde les mêmes notations que précédemment. Le principe de la règle de classement quadratique est le même que celui de la règle linéaire, mais la métrique utilisée est spécifique de la classe considérée. On définit une distance  $\delta(x, I_k)$  de  $x$  à chacune des classes  $I_k$  ( $k = 0, 1$ ) par

$$\delta(x, I_k) = d_{W_{1,k}^{-1}}^2(x, g_k) = (x - g_k)'W_{1,k}^{-1}(x - g_k) + \ln(\det W_{1,k}),$$

où  $W_{1,k} = \frac{n_k}{n_k - 1}W_k$ .

### Règle de classement

Pour définir une règle de classement, on peut utiliser comme fonction score

$$S(x) = \delta(x, I_0) - \delta(x, I_1).$$

Comme en LDA, la règle de classement par défaut consiste à affecter l'individu à la classe  $I_k$  telle que  $\delta(x, I_k)$  soit minimale, ce qui revient à définir la règle de classement suivante :

$$\begin{cases} \text{si } \delta(x, I_0) - \delta(x, I_1) < 0, \text{ on affecte l'individu } x \text{ à la classe } \Omega_0, \\ \text{si } \delta(x, I_0) - \delta(x, I_1) \geq 0, \text{ on affecte l'individu } x \text{ à la classe } \Omega_1. \end{cases}$$

### 3.4 $k$ plus proches voisins ( $k$ -Nearest Neighbours (kNN))

Soit  $k$  un nombre entier positif fixé. On définit une distance  $\delta(x, z)$  entre l'individu  $x$  et un individu  $z$  de  $I$  par

$$\delta(x, z) = d_M^2(x, z) = (x - z)'M(x - z)$$

où  $M$  est une métrique à définir.

On détermine les  $k$  individus de  $I$  les plus proches de  $x$ . On note  $V_k(x)$  cet ensemble de  $k$  individus.

#### Règle de classement

Pour définir la règle de classement, on peut utiliser comme fonction score la proportion d'individus de  $V_k(x)$  appartenant à la classe  $I_1$  :

$$S(x) = P(I_1|V_k(x)).$$

La règle de classement par défaut consiste à affecter l'individu à la classe  $I_k$  telle que  $P(I_k|V_k(x))$  soit maximale, ce qui revient à définir la règle de classement suivante :

$$\begin{cases} \text{si } P(I_1|V_k(x)) < \frac{1}{2}, & \text{on affecte l'individu } x \text{ à la classe } \Omega_0, \\ \text{si } P(I_1|V_k(x)) \geq \frac{1}{2}, & \text{on affecte l'individu } x \text{ à la classe } \Omega_1. \end{cases}$$

### 3.5 Segmentation par arbre de décision

On note  $Y$  la variable indicatrice de  $\Omega_1$  et  $X^1, \dots, X^p$  les composantes du vecteur aléatoire  $X$ . On cherche à expliquer  $Y$  par  $X^1, \dots, X^p$ . Pour cela, on définit des partitions de  $\Omega$  en classes ou segments caractérisés par des modalités de  $X^1, \dots, X^p$ , qui sont homogènes à l'intérieur et hétérogènes entre eux vis-à-vis de  $Y$ .

On peut alors calculer les probabilités a posteriori des classes  $\Omega_0$  et  $\Omega_1$  dans chaque segment et définir une règle de classement.

#### Algorithme de la segmentation

C'est un algorithme pas à pas.

1<sup>er</sup> pas :

Pour chaque variable  $X^j$ , on effectue le traitement suivant.

Soit une dichotomie  $d = (\Omega_{d1}^j, \Omega_{d2}^j)$  de  $\Omega$ , chaque ensemble  $\Omega_{dk}^j$  étant, dans le cas où  $X^j$  est discrète, une réunion d'ensembles d'individus  $\omega$  ayant une valeur fixée de  $X^j$  ou, dans le cas

où  $X^j$  est continue, un ensemble d'individus ayant une valeur de  $X^j$  inférieure à un réel  $c$  ou d'individus ayant une valeur supérieure ou égale à un réel  $c$ .

On définit une distance  $\Delta$  entre la loi conditionnelle de  $Y$  dans  $\Omega_{d1}^j$  et celle de  $Y$  dans  $\Omega_{d2}^j$ , notée  $\Delta(\Omega_{d1}^j, \Omega_{d2}^j)$ .

On effectue un nombre fini de dichotomies de ce type constituant un ensemble  $\mathcal{D}$ .

On détermine une dichotomie optimale  $(\Omega_1^{j*}, \Omega_2^{j*})$  telle que

$$\Delta(\Omega_1^{j*}, \Omega_2^{j*}) = \max_{d \in \mathcal{D}} (\Delta(\Omega_{d1}^j, \Omega_{d2}^j)).$$

Ayant effectué cette étude pour chaque variable  $X^j$ , on retient une dichotomie  $(\Omega_1^*, \Omega_2^*)$  telle que

$$\Delta(\Omega_1^*, \Omega_2^*) = \max_{j=1, \dots, p} (\Delta(\Omega_1^{j*}, \Omega_2^{j*})).$$

2<sup>e</sup> pas :

On procède à une dichotomie  $(\Omega_{11}^*, \Omega_{12}^*)$  de  $\Omega_1^*$  et une dichotomie  $(\Omega_{21}^*, \Omega_{22}^*)$  de  $\Omega_2^*$  selon le même principe, et ainsi de suite.

### Règles d'arrêt

Plusieurs règles d'arrêt peuvent être utilisées. Par exemple, on peut faire un test d'homogénéité des lois conditionnelles de  $Y$  dans les deux classes issues d'une dichotomie ; si on ne rejette pas l'hypothèse d'homogénéité, on ne procède pas à la dichotomie.

Un deuxième critère d'arrêt est basé sur la taille d'une classe.

Un troisième critère fait appel à la notion de pureté d'une classe ; une classe est dite pure si une seule modalité de  $Y$  est représentée dans cette classe. On ne peut pas alors procéder à une dichotomie.

### Distance entre classes

Plusieurs distances entre classes peuvent être utilisées pour cet algorithme. Celle utilisée dans la méthode CART est l'indice de Gini.

Soit un segment  $S$ . On note  $P(I_0|S)$  (respectivement  $P(I_1|S)$ ) la proportion d'éléments de  $I_0$  (resp.  $I_1$ ) dans le segment  $S$ . On dit que le segment  $S$  est pur si il existe  $k_0 \in \{0, 1\}$  tel que  $P(I_{k_0}|S) = 1$ .

L'indice de diversité de Gini est le nombre positif ou nul

$$i(S) = 1 - P^2(I_0|S) - P^2(I_1|S).$$

Ainsi, lorsqu'un segment  $S$  est pur,  $i(S) = 0$ .

Soit la partition  $(S_1, S_2)$  de  $S$ . On note  $p_1 = P(S_1|S)$  la proportion d'éléments de  $S_1$  dans  $S$  et  $p_2 = P(S_2|S) = 1 - p_1$  la proportion d'éléments de  $S_2$  dans  $S$ . On définit alors la distance  $\Delta$  entre les classes  $S_1$  et  $S_2$  :

$$\Delta(S_1, S_2) = i(S) - p_1 i(S_1) + p_2 i(S_2).$$

### Règle de classement

Pour chaque segment terminal  $S_t$  de l'arbre, on détermine  $P(\Omega_0|X \in S_t)$  et  $P(\Omega_1|X \in S_t)$ .

Soit un individu  $\omega$  à classer. On note  $x = X(\omega)$ .

On détermine le segment terminal  $S_t$  auquel appartient  $x$ . Pour définir la règle de classement, on peut utiliser comme fonction score

$$S(x) = P(\Omega_1|X \in S_t).$$

La règle de classement par défaut consiste à affecter l'individu à la classe  $\Omega_k$  telle que  $P(\Omega_k|X \in S_t)$  soit maximale, ce qui revient à définir la règle de classement suivante :

$$\begin{cases} \text{si } P(\Omega_1|X \in S_t) < \frac{1}{2}, \text{ on affecte l'individu } \omega \text{ à la classe } \Omega_0, \\ \text{si } P(\Omega_1|X \in S_t) \geq \frac{1}{2}, \text{ on affecte l'individu } \omega \text{ à la classe } \Omega_1. \end{cases}$$

## 3.6 Méthode des forêts aléatoires

Les forêts aléatoires ont été introduites par Breiman en 2001 [9]. L'idée consiste à agréger une collection de prédicteurs par arbre en introduisant des aléas dans la construction des arbres.

Le principe de la méthode est le suivant :

- on tire  $B$  échantillons bootstrap, par un tirage au hasard avec remise de  $n$  individus de  $I$
- sur chaque échantillon bootstrap  $b$ , on construit un arbre de décision de la façon suivante : pour effectuer une dichotomie, on tire aléatoirement un nombre  $m$  de variables et on détermine la dichotomie optimale uniquement suivant ces  $m$  variables (par défaut,  $m = \sqrt{p}$ ). De plus, on ne procède pas à un élagage de l'arbre (on conserve l'arbre maximal). On note  $S_b(x)$  la fonction score associée à l'arbre construit sur l'échantillon bootstrap  $b$ ;
- on agrège les  $B$  arbres en faisant la moyenne des  $B$  fonctions score. On considère la fonction score

$$S(x) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B S_b(x) = \frac{1}{B} \sum_{b=1}^B P(\Omega_1|X \in S_t^b)$$

Les forêts aléatoires peuvent être vues comme une variante du Bagging d'arbre, où les différences interviennent dans la construction des arbres individuels (les étapes de bootstrap

et d'agrégation sont identiques). Le tirage des  $m$  variables à chaque nœud représente un aléa supplémentaire par rapport au Bagging. Dans les forêts aléatoires, il y a donc deux sources d'aléa pour générer la collection des prédicteurs individuels : l'aléa dû au bootstrap et l'aléa du choix des variables pour découper chaque nœud d'un arbre.

Les forêts aléatoires améliorent en pratique les performances du Bagging pour les arbres de décision. Le fait de rajouter un aléa supplémentaire pour construire les arbres va rendre ces derniers encore plus différents les uns des autres, sans pour autant dégrader de façon significative leurs performances individuelles. Le prédicteur agrégé est alors meilleur.

## 4 Traitement préliminaire des variables continues

### 4.1 Détection des valeurs extrêmes d'une variable continue

La détection des valeurs extrêmes ou aberrantes est une étape importante à réaliser avant de procéder à une analyse discriminante. Les valeurs extrêmes d'une variable continue, même si elles ne sont pas aberrantes, peuvent affecter certaines méthodes, en particulier la régression logistique, l'analyse discriminante linéaire et les méthodes basées sur des calculs de variance [66].

Un outil bien adapté à la détection de ces valeurs extrêmes est la boîte à moustaches, introduite par Tuckey, qui représente les quartiles. Ce diagramme met notamment en évidence les valeurs extrêmes définies comme les valeurs inférieures à  $Q_1 - 1.5 \times (Q_3 - Q_1)$  et supérieures à  $Q_3 + 1.5 \times (Q_3 - Q_1)$ , où  $Q_1$  et  $Q_3$  sont respectivement le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> quartile.

Plusieurs possibilités s'offrent à nous afin de limiter l'influence de ces valeurs [66] :

- écarter de l'échantillon d'apprentissage les individus présentant des valeurs extrêmes,
- discrétiser la variable continue en classes de sorte à neutraliser les valeurs extrêmes dans la première et la dernière classe,
- "winsoriser" la variable, c'est-à-dire déterminer des valeurs limites, généralement le 1<sup>er</sup> et 99<sup>e</sup> centile, puis ramener à ces valeurs toutes celles qui se situent au-delà.

Parmi ces trois solutions, la winsorisation est une technique efficace de traitement des valeurs extrêmes puisqu'elle permet de minimiser l'influence de ces valeurs sans en écarter leur contribution. Cette méthode est préférable à l'exclusion d'une observation, notamment lorsque les classes sont très déséquilibrées, puisque cela pourrait conduire à l'élimination de nombreuses observations de la classe sous-représentée.

### 4.2 Transformation des variables continues dans le cadre d'un modèle logistique

Avant de construire un modèle par régression logistique, il est important de savoir comment prendre en compte les variables explicatives. Les variables qualitatives nominales à  $k$  modalités sont généralement codées par  $(k - 1)$  variables indicatrices, après avoir fixé au préalable une modalité de référence. Les variables qualitatives ordinales, comme la classe NYHA par exemple, peuvent être codées par l'intermédiaire de variables indicatrices emboîtées, pour conserver le caractère ordinal de la variable. Une attention plus particulière doit cependant être accordée aux variables quantitatives.

Lorsqu'on utilise une variable continue  $X$  dans un modèle logistique uni-variable, celui-ci s'écrit :

$$\text{logit} [P(\Omega_1|X = x)] = \beta_0 + \beta'x.$$

Ainsi, on suppose implicitement que le logit de  $P(\Omega_1|X)$  dépend linéairement de  $X$ . Cette hypothèse de linéarité doit donc être vérifiée graphiquement et/ou confirmée par un test statistique. Pour remédier au problème de non-linéarité, la stratégie privilégiée est la transformation de la variable.

Nous présentons dans la suite des méthodes permettant de tester la linéarité et de transformer les variables.

#### 4.2.1 Détection graphique de la non-linéarité

Une procédure graphique simple permet de vérifier la linéarité du logit par rapport à une variable  $X$  [30]. Le principe est le suivant :

- on discrétise la variable  $X$  en déciles ;
- dans chaque intervalle, on calcule la proportion d'individus de la classe  $\Omega_1$ , notée  $\pi$  ;
- on représente sur un graphique :
  - en abscisse, la moyenne des valeurs de  $X$  dans chaque intervalle ;
  - en ordonnée, le logit observé  $\ln\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right)$ .

Si la relation est linéaire, les points devraient être sensiblement alignés. L'avantage de cette méthode est qu'elle nous renseigne non seulement sur le caractère linéaire ou non du logit par rapport à  $X$ , mais aussi sur la forme de la relation en cas de non-linéarité.

#### 4.2.2 Tests de linéarité

##### Polynômes

Pour tester la linéarité d'une variable continue, une approche classique consiste à utiliser un polynôme de degré supérieur à 1, en général de degré 2 ou 3 [63]. On va examiner le modèle logistique contenant à la fois le terme linéaire et les termes de puissance supérieure à 1. Cette méthode a l'avantage de la simplicité et de permettre un simple test d'écart à la linéarité en testant l'hypothèse de nullité simultanée de tous les coefficients associés aux termes de puissance supérieure à 1, par la méthode du rapport de vraisemblance par exemple.

### Test du rapport de vraisemblance

Soit  $\theta = \begin{pmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \end{pmatrix}$ ,  $\dim \theta_2 = r$ ,  $\dim \theta_1 = p + 1 - r$ .

On considère le test :

$$\begin{cases} H_0 : \theta_2 = \underline{0} \\ H_1 : \theta_2 \neq \underline{0} \end{cases} \text{ au seuil } \alpha.$$

Si  $H_0$  est vraie, ceci traduit le fait que les  $r$  variables ne sont pas discriminantes dans leur ensemble.

Soit  $\hat{\theta} = \begin{pmatrix} \hat{\theta}_1 \\ \hat{\theta}_2 \end{pmatrix}$  l'estimation de  $\theta$  au sens du maximum de vraisemblance.

On suppose que  $\theta_2 = \underline{0}$  et on note  $\hat{\theta}_{10}$  l'estimation au sens du maximum de vraisemblance sous l'hypothèse  $H_0$ .

On considère le rapport de vraisemblance :

$$\lambda(\underline{0}) = \frac{\sup_{\theta_1} L(\theta_1, \underline{0})}{\sup_{\theta_1, \theta_2} L(\theta_1, \theta_2)} = \frac{L(\hat{\theta}_{10}, \underline{0})}{L(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2)}$$

Sous  $H_0$ ,  $-2 \ln(\lambda(\underline{0})) = 2 \left( \ln(L(\hat{\theta}_1, \hat{\theta}_2)) - \ln(L(\hat{\theta}_{10}, \underline{0})) \right)$  est distribué suivant la loi du  $\chi^2$  à  $r$  degrés de liberté, dont on note  $a_r(\alpha)$  le quantile d'ordre  $1 - \alpha$ .

Règle de décision :

Si  $-2 \ln(\lambda(\underline{0})) > a_r(\alpha)$ , on rejette  $H_0$  ; sinon on ne rejette pas  $H_0$ .

Si on ne rejette pas  $H_0$ , on considère que les  $r$  variables ne sont pas discriminantes en présence des autres.

### Splines cubiques restreints

Pour tester la linéarité, une autre possibilité consiste à modéliser le lien entre  $X$  et le logit à l'aide de fonctions splines.

Une fonction spline de degré  $d$ , à  $k$  nœuds  $s_1 < \dots < s_k$  ( $s_1, \dots, s_k$  sont des valeurs numériques

appartenant à l'ensemble des valeurs de  $X$ ), est définie par :

$$f(x) = \alpha_{00} + \sum_{i=1}^d \alpha_{0i} x^i + \sum_{j=1}^k \alpha_j (\max(0, x - s_j))^d$$

Dans le domaine médical, les fonctions splines les plus utilisées en pratique sont les fonctions splines cubiques restreintes [60]. Ce sont des fonctions splines cubiques ( $d = 3$ ), auxquelles on ajoute la contrainte d'être linéaires pour  $x < s_1$  et  $x > s_k$ .

Si  $x < s_1$ , la contrainte de linéarité implique que  $\alpha_{02} = \alpha_{03} = 0$ .

Si  $x > s_k$ , la contrainte de linéarité implique que  $f''(x)$  et  $f'''(x)$  sont nulles.

Sous ces deux contraintes, on peut montrer que la fonction spline cubique restreinte peut se réécrire comme suit [59] :

$$f(x) = \gamma_0 + \gamma_1 x + \sum_{j=2}^{k-1} \gamma_j \nu_j(x)$$

avec  $\gamma_0 = \alpha_{00}$ ,  $\gamma_1 = \alpha_{01}$  et pour  $j = 2, \dots, k - 1$

$$\begin{aligned} \gamma_j &= \alpha_j \\ \nu_j(x) &= (\max(0, x - s_j))^3 - \frac{s_k - s_j}{s_k - s_1} (\max(0, x - s_1))^3 \\ &\quad - \frac{s_j - s_1}{s_k - s_1} (\max(0, x - s_k))^3 \end{aligned}$$

Pour définir une fonction spline cubique restreinte, un minimum de  $k = 3$  nœuds est nécessaire. Cette fonction est composée d'un terme linéaire et de  $(k - 2)$  termes cubiques. On peut donc effectuer un test d'écart à la linéarité en testant l'hypothèse de nullité simultanée de tous les coefficients associés aux termes cubiques, en utilisant le test du rapport de vraisemblance.

### 4.2.3 Transformation d'une variable continue

#### Discrétisation

Dans le domaine médical, les variables continues sont souvent discrétisées en catégories en utilisant des valeurs seuils cliniques ou définies par des quantiles (médiane, tertiles, quartiles). L'avantage de cette méthode réside essentiellement dans la présentation et l'interprétation des résultats qui est rendue plus simple. Par contre, ce type de transformation présente beaucoup d'inconvénients [58]. La même valeur va être attribuée à toutes les observations d'une même classe. En conséquence, cela induit une perte de puissance pour le test de l'association entre la variable  $X$  et la variable cible  $Y$ . On a donc tout intérêt à trouver une fonction de transformation adéquate afin de conserver le caractère continu de la variable.

#### Fonction de transformation

Dans la pratique, la relation entre une variable quantitative et le logit est très souvent soit monotone, soit quadratique. Par conséquent, on peut avoir intérêt à appliquer une fonction de transformation monotone ou quadratique à la variable qui soit susceptible d'avoir une relation linéaire avec le logit.

Si une variable ne vérifie pas la linéarité mais que le lien paraît être monotone, nous pouvons considérer les transformations mathématiques usuelles du type  $f(x) = \ln(x)$  ou  $f(x) = x^d$  avec  $d \in \{-3, -2, -1, -0.5, 0.5, 1, 2, 3\}$ . Puis on applique à la variable  $x$  la fonction de transformation  $f(x)$  qui rend maximale la vraisemblance.

Pour une variable ne vérifiant pas la linéarité mais dont le lien paraît être plutôt quadratique, nous pouvons alors utiliser une fonction de transformation de la variable  $x$  du type  $(x - s)^2$ ,  $s$  étant une valeur optimale à déterminer selon un certain critère. Une solution possible pour déterminer cette valeur consiste à utiliser le critère du maximum de vraisemblance. Le principe en est le suivant :

Soit  $\mathcal{S} = \{s_1, \dots, s_m\}$  l'ensemble des  $m$  valeurs possibles distinctes prises par la variable  $x$ .

- pour  $s_j \in \mathcal{S}$ , on construit un modèle de régression logistique uni-variable en utilisant la variable transformée  $(x - s_j)^2$  et on note la vraisemblance du modèle ;
- on retient la fonction qui donne la vraisemblance maximale et on note  $s^*$  la valeur associée à la transformation optimale ;
- on applique à la variable  $x$  la fonction de transformation  $f(x) = (x - s^*)^2$ .

## 5 Sélection de variables explicatives

Avant de procéder à une analyse discriminante, il est important d'éliminer les variables non discriminantes, c'est-à-dire celles qui n'apportent pas d'information significative sur l'appartenance à une classe.

Un autre argument en faveur de la réduction du nombre de variables concerne le problème de la multicolinéarité, qui survient lorsque certaines variables sont fortement corrélées entre elles. Un dernier argument en faveur de la réduction du nombre de variables explicatives fait référence au principe de parcimonie. Lorsqu'il y a trop de variables explicatives dans un modèle, on peut être confronté au problème de sur-apprentissage, c'est-à-dire que le modèle s'adapte très bien aux données mais sera mauvais si on l'applique à des individus ne faisant pas partie de l'échantillon d'apprentissage.

### 5.1 Élimination de variables non discriminantes

Pour éliminer des variables non discriminantes, on peut étudier le lien entre la variable à expliquer  $Y$  et chacune des variables explicatives  $X^1, \dots, X^p$  en utilisant par exemple des tests

de comparaison de lois.

### Test de comparaison de lois

On compare les lois conditionnelles  $L_0$  et  $L_1$  d'une variable  $X$  dans les classes  $I_0$  et  $I_1$ . On considère le test suivant :

$$\begin{cases} H_0 : L_0 = L_1 \\ H_1 : L_0 \neq L_1 \end{cases} \text{ au seuil } \alpha.$$

On peut utiliser par exemple :

- le test d'homogénéité de lois de Mann-Whitney pour une variable explicative quantitative.
- le test d'homogénéité de lois du khi-deux pour une variable explicative qualitative.

### Mesure de la capacité de discrimination d'une variable

Dans les tests de comparaison au seuil  $\alpha$ , si  $T$  désigne la statistique de test (ou son opposé, ou sa valeur absolue),  $t_0$  la réalisation de  $T$  et  $t_\alpha$  le quantile d'ordre  $1 - \alpha$  de la loi de  $T$  sous  $H_0$ , la règle de décision s'écrit :

si  $t_0 > t_\alpha$ , alors on rejette  $H_0$ , sinon on ne rejette pas  $H_0$ .

$\alpha$  est la probabilité de rejeter  $H_0$  lorsque  $H_0$  est vraie.

$$\alpha = P(T > t_\alpha) \text{ sous } H_0.$$

On définit la probabilité critique (ou p-valeur ou p-value), notée  $p$  :

$$p = P(T > t_0) \text{ sous } H_0.$$

La règle de décision s'écrit : si  $p < \alpha$ , on rejette  $H_0$ ; sinon on ne rejette pas  $H_0$ .

La p-valeur  $p$  constitue une mesure de la capacité de discrimination de la variable considérée, sans tenir compte de la présence des autres variables. Plus  $p$  est petit, plus la variable est discriminante.

## 5.2 Élimination de variables redondantes

Après avoir éliminé les variables non discriminantes, on peut procéder à une étude des liaisons existant entre les variables restantes. On peut utiliser :

- le coefficient de corrélation des rangs de Spearman pour deux variables quantitatives,
- le rapport de corrélation pour une variable quantitative et une variable qualitative,
- le  $V$  de Cramer pour deux variables qualitatives.

Par exemple, parmi un ensemble de variables discriminantes, on peut éliminer des variables fortement corrélées avec d'autres. On peut conserver la variable la plus discriminante parmi deux variables fortement corrélées.

### 5.3 Sélection pas à pas

On s'intéresse dans ce paragraphe à la mesure de la capacité de discrimination d'une variable en présence d'autres variables.

On cherche le sous-ensemble de  $r$  variables discriminantes parmi les  $p$  variables retenues, qui ait la plus grande capacité de discrimination au sens d'un certain critère. On peut utiliser pour cela des méthodes de sélection pas à pas, basée sur des tests statistiques.

Parmi les tests statistiques que nous avons utilisés dans les méthodes de sélection pas à pas, on retrouve :

- le test du rapport de vraisemblance dans le cadre d'un modèle de régression logistique,
- le test du Lambda de Wilks.

On présente le test du  $\Lambda$  de Wilks, puis la méthode de sélection progressive (stepwise).

#### Test du $\Lambda$ de Wilks

On se place sous les hypothèses du modèle probabiliste normal homoscédastique :

$$\begin{aligned} L(X|\Omega_0) &= N(m_0, \Sigma_0), L(X|\Omega_1) = N(m_1, \Sigma_1), \\ \Sigma_0 &= \Sigma_1. \end{aligned}$$

On souhaite tester si une composante  $X^k$  de  $X$  est discriminante en présence d'autres composantes  $X^1, \dots, X^{k-1}$ .

On considère le test :

$$\begin{cases} H_0 : \mathbb{E} [X^k | X^1, \dots, X^{k-1}, \mathbf{1}_{\Omega_0}] = \mathbb{E} [X^k | X^1, \dots, X^{k-1}, \mathbf{1}_{\Omega_1}] \\ H_1 : \overline{H_0} \end{cases} \quad \text{au seuil } \alpha.$$

Soit les matrices d'inertie totale  $T_k$  (respectivement  $T_{k-1}$ ) et intra  $W_k$  (resp.  $W_{k-1}$ ) calculées en utilisant  $X^1, \dots, X^{k-1}, X^k$  (respectivement  $X^1, \dots, X^{k-1}$ ).

On définit le Lambda de Wilks par  $\Lambda_k = \frac{\det W_k}{\det T_k}$ .

On considère la statistique de test  $\theta_k = \frac{\Lambda_k}{\Lambda_{k-1}}$ .

Sous  $H_0$ ,  $\frac{1-\theta_k}{\theta_k}(n-k-1)$  est distribué suivant une loi de Fisher-Snedecor  $\mathcal{F}(1, n-k-1)$ , de quantile d'ordre  $1-\alpha$  noté  $f_{(1, n-k-1)}(\alpha)$ .

Règle de décision :

Si  $\frac{1-\theta_k}{\theta_k}(n-k-1) > f_{(1, n-k-1)}(\alpha)$ , alors on rejette  $H_0$ ; sinon on ne rejette pas  $H_0$ .

### Méthode progressive (stepwise)

On suppose que l'on a défini un critère de discrimination basé sur un test statistique. Dans le cas où l'on rejette  $H_0$ , la p-valeur associée à ce test est donc une mesure de la capacité de discrimination de la variable considérée en présence des autres variables.

On fixe un seuil  $\alpha_1$  pour l'introduction d'une variable et un seuil  $\alpha_2$  pour l'élimination de variables. L'algorithme est le suivant :

On part d'un ensemble vide de variables sélectionnées.

A chaque pas, on procède à une phase ascendante (introduction d'une variable) et descendante (élimination de variables) :

- on teste l'ajout de chacune des variables non sélectionnées lors des pas précédents. On considère celle qui est la plus discriminante en présence des autres variables, c'est-à-dire celle qui a la plus petite p-valeur  $p$ . Si  $p < \alpha_1$ , on l'adjoint à l'ensemble de variables déjà sélectionnées. Sinon, on arrête l'algorithme.
- puis, on teste la capacité de discrimination de chacune des variables déjà introduites en présence des autres. On considère celle qui est la moins discriminante en présence des autres, c'est-à-dire celle qui a la plus grande p-valeur  $p$ . Si  $p \geq \alpha_2$ , on élimine la variable et on continue cette phase d'élimination jusqu'à ce que l'on ne puisse plus éliminer de variable (on peut donc être amené à éliminer une ou plusieurs variables introduites lors des pas précédents). Sinon on passe au pas suivant.

# Chapitre 5

## Valeur pronostique d'un biomarqueur de congestion

### 1 Introduction

L'insuffisance cardiaque est une maladie grave et complexe définie par l'incapacité du cœur à pomper et/ou à éjecter suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme (cf. chapitre 1). En cas d'insuffisance cardiaque, la circulation sanguine est altérée et le sang a tendance à stagner dans les veines. Cela se manifeste par une accumulation de liquide (congestion) dans les veines puis dans les tissus corporels dont les membres inférieurs (œdème des membres inférieurs) ou, avec un niveau supérieur de gravité, les poumons (œdème pulmonaire). Les principaux symptômes et signes cliniques de congestion sont les œdèmes des membres inférieurs (gonflement des chevilles, pieds ou jambes), de la fatigue et de la faiblesse, une prise de poids rapide, des difficultés respiratoires (essoufflement, toux, respiration sifflante), l'œdème pulmonaire. La congestion est la principale cause d'hospitalisation chez les insuffisants cardiaques et nombre d'entre eux sortent de l'hôpital avec des signes de congestion persistants. L'évaluation de la congestion est donc d'une importance primordiale pour optimiser la prise en charge des patients insuffisants cardiaques.

Le volume plasmatique est un des marqueurs caractéristiques de la congestion. Son inconvénient vient de la difficulté à le quantifier de manière non-invasive. Il est en effet mesuré de façon optimale soit à l'aide d'un marqueur isotopique comme le bleu d'Evans qui se lie aux protéines de plasma [27] soit par l'injection de sérum-albumine marqué à l'iode radioactif [22]. Ces analyses sont coûteuses et impossibles à réaliser en routine clinique. Des mesures indirectes sont alors utilisées : le volume plasmatique ou ses variations peuvent être estimés indirectement par plusieurs formules nécessitant de connaître le poids, l'hématocrite, l'hémoglobine ou le sexe du patient. La valeur pronostique de ces diverses méthodes pour les événements cardiovasculaires majeurs présente un intérêt tout particulier dans l'aide à la

décision.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique d'une nouvelle estimation du volume plasmatique ou de ses variations, pour la prédiction des événements cardiovasculaires majeurs à court terme. Cette partie a donné lieu à la publication d'un article disponible en Annexe A [18].

Nous présentons dans un premier temps les données utilisées pour la réalisation de cette étude.

## 2 Données

Cette étude a été réalisée en utilisant la base de données EPHEBUS, présentée dans le chapitre 2. Nous nous sommes intéressés principalement aux données recueillies au cours des trois premiers mois du suivi d'un patient (M0, M1, M3).

La variable à expliquer était la survenue d'un événement cardiovasculaire à court terme, entre M1 et M3, défini par le critère composite suivant : décès pour cause cardiovasculaire ou hospitalisation pour progression de l'insuffisance cardiaque. Ce critère composite est reconnu par les cardiologues.

La liste des variables explicatives a été définie par les médecins dans le contexte spécifique de cette maladie. Elle contient des variables mesurées au cours de la visite d'inclusion (M0) et de la visite du premier mois (M1). Pour les variables continues, les variations entre M0 et M1 ont également été considérées. Parmi les variables, on retrouve :

- des mesures liées à la congestion : classe NYHA, classe KILLIP, poids, hémoglobine, hémocrite, estimation du volume plasmatique,
- des paramètres hémodynamiques : tension artérielle (TA) systolique, TA diastolique, fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG),
- des paramètres rénaux : débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (eGFR) [37], sodium,
- des données démographiques : âge, sexe, ethnicité,
- des antécédents médicaux : hospitalisation pour insuffisance cardiaque, revascularisation artérielle, infarctus du myocarde, diabète, épisodes d'insuffisance cardiaque, hypertension.

### Estimation de la variation relative du volume plasmatique

Pour estimer la variation relative du volume plasmatique entre M0 et M1, trois formules différentes ont été testées. Tout d'abord, nous avons utilisé les formules de Kaplan [35] et de

Hakim [32] qui permettent d'estimer le volume plasmatique à un temps donné (L=litre) :

$$\begin{aligned} ePV_{\text{Kaplan}}(L) &= 65 \times \text{Poids (kg)} \times (1 - \text{Hématocrite}), \\ ePV_{\text{Hakim}}(L) &= \begin{cases} (1 - \text{Hématocrite}) \times (1.53 + 0.041 \times \text{Poids (kg)}) & \text{pour un homme} \\ (1 - \text{Hématocrite}) \times (0.864 + 0.0479 \times \text{Poids (kg)}) & \text{pour une femme} \end{cases} \end{aligned}$$

A partir de ces estimations à M0 et M1, nous pouvons calculer la variation relative du volume plasmatique entre M0 et M1 :

$$\Delta ePV_{\text{M0-M1}} (\%) = \frac{ePV_{\text{M1}} - ePV_{\text{M0}}}{ePV_{\text{M0}}} \times 100.$$

La dernière formule que nous avons utilisée est celle de Strauss [64], elle permet d'estimer la variation relative du volume plasmatique entre M0 et M1 à partir des taux d'hémoglobine et d'hématocrite :

$$\Delta ePVS (\%) = 100 \times \frac{\text{Hémoglobine M0 (g/dL)}}{\text{Hémoglobine M1 (g/dL)}} \times \frac{1 - \text{Hématocrite M1}}{1 - \text{Hématocrite M0}} - 100.$$

En développant cette formule, on peut remarquer qu'elle peut être interprétée comme la variation relative d'une estimation du volume plasmatique :

$$\Delta ePVS (\%) = \frac{\frac{1 - \text{Hématocrite M1}}{\text{Hémoglobine M1 (g/dL)}} - \frac{1 - \text{Hématocrite M0}}{\text{Hémoglobine M0 (g/dL)}}}{\frac{1 - \text{Hématocrite M0}}{\text{Hémoglobine M0 (g/dL)}}} \times 100.$$

Nous avons ainsi défini ePVS, une estimation du volume plasmatique instantané dérivée de la formule de Strauss :

$$ePVS (\text{dL}/100\text{g}) = \frac{1 - \text{Hématocrite}}{\text{Hémoglobine (g/dL)}} \times 100.$$

Parmi les 6632 patients inclus dans l'étude EPHEBUS, 1675 patients ont été exclus de l'analyse en raison soit de données manquantes à M0 et/ou à M1, soit d'un suivi inférieur à trois mois sans survenue d'événement constatée pendant le suivi (patients dits perdus de vue). Au final, cette étude a été conduite sur un échantillon de 4957 patients dont 260 d'entre eux ont connu un événement cardiovasculaire à court terme, soit 5.25% des patients.

Remarque : L'ensemble des variables utilisées au cours de cette étude ont été présentées dans les chapitres 1 et 2.

### 3 Approche statistique

Nous présentons dans cette section la démarche statistique utilisée pour répondre à notre objectif. Nous souhaitons d'une part discriminer les 260 patients avec événement des 4697

patients sans événement à l'aide de variables explicatives parmi lesquelles se trouvent nos variables d'intérêt, à savoir une estimation du volume plasmatique et sa variation relative associée. Nous désirons également évaluer l'amélioration de la capacité de discrimination induite par l'ajout de la variable d'intérêt à un modèle.

Pour y parvenir, notre approche statistique se décompose en quatre phases :

- 1) élimination des variables non discriminantes ou redondantes ;
- 2) sélection pas à pas des variables discriminantes et modélisation :
  - a) régression logistique avec sélection stepwise des variables aux seuils d'introduction et d'élimination de 5% en utilisant le test du rapport de vraisemblance ;
  - b) sélection stepwise des variables aux seuils d'introduction et d'élimination de 5% par le test du lambda de Wilks, puis LDA sur l'ensemble des variables sélectionnées ;
- 3) mesure de la qualité du modèle et validation ;
- 4) évaluation de l'amélioration de la capacité de discrimination suite à l'ajout de la variable d'intérêt à un modèle.

Deux études ont été réalisées en utilisant cette méthodologie : une en utilisant une estimation de la variation de volume plasmatique, une autre en utilisant une estimation du volume plasmatique instantané.

Des analyses de sous-groupes, comprenant notamment les sous-groupes de patients anémiques et non-anémiques à l'inclusion, ont été menées. L'anémie a été définie selon la définition de l'OMS [44] : un patient est considéré comme anémique si son taux d'hémoglobine est inférieur à 12 g/dL chez une femme, 13 g/dL chez un homme.

Une étude complémentaire a également été entreprise en utilisant les données disponibles à M1, M3 et les variations entre M1 et M3 pour prédire les événements cardiovasculaires à M5 (n=5158 patients dont 155 avec événement).

Nous détaillons dans la suite de cette partie les grandes étapes de notre démarche statistique.

### **3.1 Élimination de variables non discriminantes ou redondantes**

#### **Élimination de variables non discriminantes**

La phase de détection des variables les plus discriminantes est une étape préalable importante à réaliser avant de procéder à une analyse discriminante. Il est important d'éliminer les variables non discriminantes, c'est-à-dire celles qui n'apportent pas d'information significative sur la classe d'appartenance d'un individu. On étudie donc le lien entre la variable à expliquer (ici l'événement) et chacune des variables explicatives. Pour cela, nous avons utilisé les tests

de comparaison de lois suivants :

- pour une variable explicative quantitative : le test d'homogénéité de lois de Mann-Whitney,
- pour une variable explicative qualitative : le test d'homogénéité de lois du khi-deux (pour des effectifs suffisamment grands) ou le test exact de Fisher.

La p-valeur associée au test de comparaison des lois d'une variable dans les deux populations "événement" et "non-événement" est une mesure de la capacité individuelle de discrimination de la variable considérée, sans tenir compte de la présence des autres variables. Plus cette p-valeur est petite, plus la variable est discriminante. Nous avons décidé d'éliminer au cours de cette étape toutes les variables qui présentaient une p-valeur supérieure à 0.15.

### Élimination de variables redondantes

Après l'élimination des variables non discriminantes, nous nous intéressons désormais aux liaisons existant entre les variables explicatives restantes. Cette étape est indispensable avant de procéder à une analyse discriminante comme la régression logistique ou la LDA puisque ces deux méthodes sont très sensibles à la multi-colinéarité. Il est donc nécessaire d'étudier les liens entre les variables explicatives. Pour vérifier l'absence d'une liaison trop forte entre deux variables, nous avons utilisé :

- le coefficient de corrélation des rangs de Spearman pour deux variables quantitatives,
- le rapport de corrélation pour une variable quantitative et une variable qualitative,
- le V de Cramer pour deux variables qualitatives.

Parmi un ensemble de variables discriminantes, on peut éliminer des variables fortement corrélées avec d'autres. Parmi deux variables fortement corrélées ou liées, nous avons décidé de conserver celle qui est la plus discriminante. Notons que lorsque les p-valeurs sont très voisines, nous avons décidé de conserver les deux variables et de laisser l'algorithme de sélection pas à pas utilisé faire le choix parmi elles.

### 3.2 Sélection d'un sous-ensemble de variables discriminantes et modélisation

Nous disposons à présent d'un ensemble de  $p$  variables, où  $p$  désigne le nombre de variables retenues suite aux étapes précédentes d'élimination.

Lorsqu'il y a trop de variables explicatives dans un modèle, on peut être confronté au problème de sur-apprentissage, c'est-à-dire que le modèle s'adapte très bien aux données mais conduit à de mauvaises prédictions pour des individus ne faisant pas partie de l'échantillon d'apprentissage.

On s'intéresse alors à la recherche d'un sous-ensemble de  $r$  variables discriminantes parmi les  $p$  variables retenues, qui ait la plus grande capacité de discrimination. On peut utiliser pour cela une méthode de sélection pas à pas. Le principe est de considérer à chaque pas l'ensemble de variables discriminantes déterminé au pas précédent, et selon la méthode (ascendante, descendante ou progressive), de lui adjoindre ou de lui ôter une variable. On peut ensuite construire un modèle en utilisant le sous-ensemble de variables déterminé.

Dans notre étude, nous avons utilisé deux méthodes d'analyse discriminante construites sur un sous-ensemble de variables déterminé par une méthode de sélection stepwise :

- régression logistique avec sélection stepwise des variables en utilisant le test du rapport de vraisemblance aux seuils de 5% pour l'introduction et l'élimination de variables.
- sélection stepwise de variables par le lambda de Wilks aux seuils de 5% pour l'introduction et l'élimination de variables, puis LDA sur l'ensemble des variables sélectionnées

Remarque : Les deux méthodes d'analyse discriminante (régression logistique, LDA) ainsi que les deux critères utilisés pour la sélection pas à pas des variables (test du rapport de vraisemblance, test du lambda de Wilks) sont présentés dans le chapitre 4.

### 3.3 Mesure de la qualité du modèle et validation

Les deux méthodes d'analyse discriminante que nous avons utilisées fournissent toutes deux une fonction score :

- en régression logistique, nous avons utilisé comme fonction score

$$S(x) = P(Y = 1|X = x) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta'x)}}$$

- en LDA, nous avons utilisé comme fonction score

$$\begin{aligned} S(x) &= d_{W^{-1}}^2(x, g_0) - d_{W^{-1}}^2(x, g_1) \\ &= (x - g_0)' W^{-1} (x - g_0) - (x - g_1)' W^{-1} (x - g_1) \\ &= 2x' W^{-1} (g_1 - g_0) - (g_0 + g_1)' W^{-1} (g_1 - g_0) \end{aligned}$$

où  $g_0$  est le barycentre de la classe "non-événement",  $g_1$  celui de la classe "événement" et  $W$  la matrice d'inertie intra.

Après avoir construit un score, il est nécessaire d'évaluer les performances de ce dernier. Dans une problématique de discrimination, le critère classique du pourcentage de bien classés n'est pas toujours bien adapté, notamment dans le cas de classes déséquilibrées, ce qui est clairement le cas ici. Pour cette raison, nous avons utilisé l'aire sous la courbe ROC (AUC)

comme critère de qualité. Les résultats obtenus par resubstitution étant généralement trop optimistes, puisque le modèle est appliqué aux données qui ont participé à sa construction, nous avons utilisé la méthode de validation croisée afin de mieux évaluer la capacité de généralisation du modèle.

Une fois la courbe ROC tracée, nous avons déterminé un seuil  $s^*$  optimal pour lequel le point correspondant sur la courbe ROC est le plus proche au sens de la distance euclidienne du point  $(0, 1)$  représentant le cas idéal où la sensibilité ( $Se$ ) et la spécificité ( $Sp$ ) valent toutes deux 1, ce qui revient à minimiser la fonction  $(1 - Se(s))^2 + (1 - Sp(s))^2$ .

### 3.4 Mesures d'amélioration de la prédiction par l'ajout d'une variable dans un score

Dans ce paragraphe, nous nous intéressons à évaluer l'amélioration de la capacité prédictive associée à l'inclusion d'une variable d'intérêt dans un score. Dans notre étude, la variable qui nous intéresse tout particulièrement concerne soit une estimation du volume plasmatique instantané, soit une estimation de la variation relative du volume plasmatique.

Nous allons donc comparer le pouvoir discriminant de deux scores : un score comprenant un certain nombre de variables explicatives dont la variable d'intérêt et un autre score comprenant les mêmes variables sauf la variable d'intérêt. Afin de quantifier la valeur pronostique de cette dernière, trois indices ont été calculés : Increase AUC (IAUC), Integrated Discrimination Improvement (IDI) et Continuous Net Reclassification Improvement (cNRI). Avant de présenter ces trois indices ainsi que les tests de significativité associés, introduisons quelques notations.

Supposons que les vecteurs des mesures des variables sur les individus observés forment un échantillon i.i.d. d'un vecteur aléatoire  $X$  dans  $\mathbb{R}^p$  défini sur un espace probabilisé  $(\Omega, A, P)$ . Supposons que  $\Omega$  est partitionné en 2 classes  $\Omega_0$  et  $\Omega_1$ ,  $\Omega_0$  représentant la classe "non-événement" et  $\Omega_1$  la classe "événement".

Soit  $x \in X(\Omega)$ . On suppose que l'on a déterminé deux fonctions score  $S_1$  et  $S_2$  définies sur  $X(\Omega)$  à valeurs réelles. Pour notre étude,  $S_2(x)$  est une fonction score construite à partir d'un ensemble de variables explicatives comprenant la variable d'intérêt et  $S_1(x)$  une fonction score construite à partir des mêmes variables explicatives sauf la variable d'intérêt.

Notons  $I = \{1, \dots, n\}$  l'ensemble des individus observés, partitionné en deux classes  $I_0$  et  $I_1$ ,  $n_0 = \#I_0$  et  $n_1 = \#I_1$ .

Présentons désormais les trois indices IAUC, IDI et cNRI ainsi que les tests de significativité associés.

### Increase AUC (IAUC)

L'AUC représente la probabilité qu'un individu tiré au hasard de la classe  $\Omega_1$  ait un score supérieur à un individu tiré au hasard de la classe  $\Omega_0$ .

L'IAUC est défini par :

$$IAUC = P(\{(\omega_0, \omega_1) \in \Omega_0 \times \Omega_1 : S_2(X(\omega_1)) > S_2(X(\omega_0))\}) \\ - P(\{(\omega_0, \omega_1) \in \Omega_0 \times \Omega_1 : S_1(X(\omega_1)) > S_1(X(\omega_0))\})$$

L'IAUC correspond à la différence entre l'AUC du score  $S_2$  et l'AUC du score  $S_1$ . Un IAUC positif signifie que le score  $S_2$  est meilleur que le score  $S_1$ . Pour tester si cette différence est significative, nous avons utilisé le test non paramétrique de DeLong [12] qui permet de comparer deux courbes ROC construites à partir de données provenant d'une même population.

Soit  $\theta_k = P(\{(\omega_0, \omega_1) \in \Omega_0 \times \Omega_1 : S_k(X(\omega_1)) > S_k(X(\omega_0))\})$  l'AUC du score  $S_k$ ,  $k = 1, 2$ .

Soit le test unilatéral à droite :

$$\begin{cases} H_0 : IAUC = \theta_2 - \theta_1 \leq 0 \\ H_1 : IAUC = \theta_2 - \theta_1 > 0 \end{cases}$$

Soit  $\hat{\Theta}_1$ , respectivement  $\hat{\Theta}_2$ , l'estimateur de  $\theta_1$ , resp.  $\theta_2$ , de réalisations respectives  $\hat{\theta}_1$  et  $\hat{\theta}_2$  sur l'échantillon observé  $I$ . Soit  $\hat{V}$  un estimateur de  $Var[\hat{\Theta}_2 - \hat{\Theta}_1]$  de réalisation  $\hat{v}$  (cf. [12] pour plus de détails sur cet estimateur).

On pose

$$T = \frac{\hat{\Theta}_2 - \hat{\Theta}_1}{\sqrt{\hat{V}}},$$

de réalisation

$$t = \frac{\hat{\theta}_2 - \hat{\theta}_1}{\sqrt{\hat{v}}}.$$

Sous  $H_0$ ,  $T$  suit asymptotiquement la loi  $N(0, 1)$  :

$$T \approx N(0, 1).$$

Soit  $u(\alpha)$  le quantile d'ordre  $1 - \alpha$  de la loi  $N(0, 1)$ , tel que

$$\alpha = P(G > u(\alpha)),$$

où  $G \sim N(0, 1)$ .

On construit alors la règle de décision du test :

*Règle de décision :*

*Si  $t > u(\alpha)$ , on rejette  $H_0$  au seuil  $\alpha$ ; sinon on ne rejette pas  $H_0$ .*

Lorsqu'on ajoute une variable d'intérêt dans un score préexistant, la différence d'AUC entre les deux scores est bien souvent minime et non significative. Pour cette raison, Pencina et al. ont proposé en 2008 [48], en complément de l'IAUC, deux autres mesures de discrimination : l'Integrated Discrimination Improvement (IDI) et le Continuous Net Reclassification Improvement (cNRI).

### Integrated Discrimination Improvement (IDI)

On note dans la suite  $S_k$  la variable aléatoire réelle  $S_k(X)$ ,  $k = 1, 2$ .

L'IDI comparant les deux scores  $S_1$  et  $S_2$  est défini par :

$$\begin{aligned} IDI &= \mathbb{E}[S_2|\Omega_1] - \mathbb{E}[S_1|\Omega_1] - (\mathbb{E}[S_2|\Omega_0] - \mathbb{E}[S_1|\Omega_0]) \\ &= \mathbb{E}[S_2 - S_1 | \Omega_1] - \mathbb{E}[S_2 - S_1 | \Omega_0] \end{aligned}$$

Il correspond à la différence entre l'écart moyen de score pour un patient de la classe  $\Omega_1$  et l'écart moyen de score pour un patient de la classe  $\Omega_0$ .

Intuitivement, si le score  $S_2$  est meilleur que le score  $S_1$ , alors  $\mathbb{E}[S_2 - S_1|\Omega_1]$  est positif,  $\mathbb{E}[S_2 - S_1|\Omega_0]$  est négatif, et donc IDI est positif.

Un test de significativité associé à cet indice a été proposé par Pencina et al. [48] et correspond à un test de comparaison de deux moyennes.

Soit  $Z = S_2 - S_1$  et  $m_k = \mathbb{E}[Z|\Omega_k]$ ,  $k = 0, 1$ .

Soit le test unilatéral à droite :

$$\begin{cases} H_0 : IDI = m_1 - m_0 \leq 0 \\ H_1 : IDI = m_1 - m_0 > 0 \end{cases}$$

Dans l'échantillon  $(Z_1, Z_2, \dots, Z_n)$  de  $Z$  observé, avec  $n = n_0 + n_1$ , on note  $\bar{Z}_k = \frac{1}{n_k} \sum_{i \in I_k} Z_i$  et

$$S_k^2 = \frac{1}{n_k} \sum_{i \in I_k} (Z_i - \bar{Z}_k)^2, \quad k = 0, 1.$$

Alors

$$T = \frac{\bar{Z}_1 - \bar{Z}_0}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1-1} + \frac{S_0^2}{n_0-1}}}$$

suit asymptotiquement la loi  $N(0, 1)$  sous  $H_0$ .

Soit  $t$  la réalisation de  $T$ .

On construit alors la règle de décision du test :

*Règle de décision :*

*Si  $t > u(\alpha)$ , on rejette  $H_0$  au seuil  $\alpha$  ; sinon on ne rejette pas  $H_0$ .*

### Continuous Net Reclassification Improvement (cNRI)

Le cNRI comparant les deux scores  $S_1$  et  $S_2$  est défini par :

$$\begin{aligned} cNRI &= P(S_2 - S_1 > 0 \mid \Omega_1) - P(S_2 - S_1 \leq 0 \mid \Omega_1) \\ &\quad - [P(S_2 - S_1 > 0 \mid \Omega_0) - P(S_2 - S_1 \leq 0 \mid \Omega_0)] \\ &= 2 \times [P(S_2 - S_1 > 0 \mid \Omega_1) - P(S_2 - S_1 > 0 \mid \Omega_0)] \end{aligned}$$

Par définition, cet indice est compris entre  $-2$  et  $2$  ; la valeur  $2$  correspondant au cas idéal où  $S_2$  est toujours supérieur à  $S_1$  pour un individu de la classe  $\Omega_1$  et  $S_2$  toujours inférieur ou égal à  $S_1$  pour un individu de la classe  $\Omega_0$ .

Comme pour l'IDI, un NRI positif est signe que le score  $S_2$  est meilleur que le score  $S_1$ .

Un test de significativité associé à cet indice a également été proposé par Pencina et al. [48] et correspond à un test de comparaison de deux probabilités.

Soit  $p_k = P(S_2 - S_1 > 0 \mid \Omega_k)$ ,  $k = 0, 1$ .

Le test unilatéral à droite

$$\begin{cases} H_0 : cNRI = 2 \times (p_1 - p_0) \leq 0 \\ H_1 : cNRI = 2 \times (p_1 - p_0) > 0 \end{cases}$$

est équivalent au test suivant :

$$\begin{cases} H_0 : p_1 - p_0 \leq 0 \\ H_1 : p_1 - p_0 > 0 \end{cases}$$

Soit  $K_j$  la variable aléatoire qui a pour réalisation le nombre  $k_j$  d'individus de l'échantillon appartenant à la classe  $I_j$  pour lesquels le score calculé par  $S_2$  est plus grand que celui calculé par  $S_1$ ,  $j = 0, 1$ .

On introduit la variable aléatoire

$$\hat{P} = \frac{K_0 + K_1}{n_0 + n_1},$$

de réalisation

$$\hat{p} = \frac{k_0 + k_1}{n_0 + n_1}.$$

On pose

$$T = \frac{\frac{K_0}{n_0} - \frac{K_1}{n_1}}{\sqrt{\hat{P}(1 - \hat{P})\left(\frac{1}{n_0} + \frac{1}{n_1}\right)}},$$

de réalisation

$$t = \frac{\frac{k_0}{n_0} - \frac{k_1}{n_1}}{\sqrt{\hat{p}(1-\hat{p})\left(\frac{1}{n_0} + \frac{1}{n_1}\right)}}$$

$T$  suit asymptotiquement la loi  $N(0, 1)$  sous  $H_0$ .

On construit alors la règle de décision du test :

*Règle de décision :*

*Si  $t > u(\alpha)$ , on rejette  $H_0$  au seuil  $\alpha$  ; sinon on ne rejette pas  $H_0$ .*

## 4 Résultats

### 4.1 Etude principale

#### Elimination de variables non discriminantes ou redondantes

Intéressons-nous tout d'abord à l'étude de la capacité de discrimination de chacune des variables explicatives potentielles. Les résultats du test d'homogénéité de loi de chaque variable dans les groupes "événement" et "non-événement" sont donnés dans le tableau 5.1. Les variables ayant une p-valeur supérieure à 0.15 n'ont pas été conservées. 9 variables au total ont été ainsi éliminées, dont les 4 variables de volume plasmatique instantané à M0 et à M1 estimé selon les formules de Kaplan et Hakim. De plus, la TA systolique à M0, la variation de TA diastolique, la variation de sodium, le sodium à M1 ainsi que l'ethnicité caucasienne n'ont pas été conservés.

Nous étudions ensuite les liaisons entre les 37 variables explicatives restantes. Nous décrivons les principaux résultats observés ayant conduit à l'élimination de certaines variables.

Parmi les trois formules d'estimation de la variation relative du volume plasmatique, seule la formule de Strauss a été retenue comme variable explicative potentielle pour la suite de l'analyse car elle était fortement corrélée aux deux autres formules ( $\rho = 0.82$  avec  $\Delta ePV$  Kaplan et  $\rho = 0.87$  avec  $\Delta ePV$  Hakim) et la plus discriminante ( $p = 0.0009$ ). Les patients sans événement ont tendance à diminuer leur volume plasmatique entre M0 et M1 ( $-2.3\%$  en médiane) alors que ceux avec événement ont plutôt tendance à stabiliser leur volume plasmatique (0% en médiane).

Les variations d'hémoglobine et d'hématocrite ont été éliminées en raison de leurs fortes corrélations avec  $\Delta ePVS$  ( $\rho = -0.97$  avec  $\Delta H$ émoglobine,  $\rho = -0.94$  avec  $\Delta H$ ématocrite). La même chose s'est appliquée pour l'hémoglobine et l'hématocrite mesurées à M0 et à M1,

Variables	Non-événement (n=4697)	Événement (n=260)	p-valeur
NYHA M0 $\geq$ 2 *	3274 (69.7 %)	200 (76.9 %)	0.013
NYHA M0 $\geq$ 3 *	759 (16.2 %)	89 (34.2 %)	<0.0001
NYHA M1 $\geq$ 2 *	3101 (66.0 %)	211 (81.2 %)	<0.0001
NYHA M1 $\geq$ 3 *	591 (12.6 %)	96 (36.9 %)	<0.0001
KILLIP M0 $\geq$ 2 *	3983 (84.8 %)	236 (90.8 %)	0.008
KILLIP M0 $\geq$ 3 *	861 (18.3 %)	88 (33.8 %)	<0.0001
Poids M0 (kg)	77.5 (68.0 - 87.2)	74.2 (67.0 - 84.0)	0.003
Poids M1 (kg) *	77.0 (68.0 - 86.6)	74.0 (66.0 - 83.0)	0.0005
$\Delta$ Poids (kg) *	0.0 (-2.0 - 1.0)	-0.8 (-2.0 - 0.7)	0.014
ePV M0 (Kaplan) (L)	3.0 (2.6 - 3.4)	2.9 (2.6 - 3.4)	0.28
ePV M1 (Kaplan) (L)	3.0 (2.6 - 3.3)	2.9 (2.6 - 3.3)	0.63
$\Delta$ ePV (Kaplan) (%)	-1.7 (-6.3 - 3.2)	-1.2 (-6.2 - 4.7)	0.14
ePV M0 (Hakim) (L)	2.8 (2.5 - 3.1)	2.8 (2.5 - 3.1)	0.54
ePV M1 (Hakim) (L)	2.8 (2.5 - 3.0)	2.7 (2.5 - 3.0)	0.72
$\Delta$ ePV (Hakim) (%)	-1.5 (-5.9 - 3.0)	-0.9 (-5.2 - 4.8)	0.059
ePVS M0	4.5 (3.9 - 5.1)	4.7 (4.2 - 5.4)	<0.0001
ePVS M1 *	4.3 (3.9 - 4.9)	4.7 (4.2 - 5.5)	<0.0001
$\Delta$ ePVS (%) *	-2.3 (-12.0 - 7.8)	0.0 (-8.7 - 12.3)	0.0009
eGFR M0 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	68.5 (55.9 - 81.5)	62.2 (49.0 - 75.0)	<0.0001
eGFR M1 (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) *	67.0 (55.0 - 80.2)	56.9 (45.8 - 73.2)	<0.0001
$\Delta$ eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) *	0.0 (-9.3 - 7.5)	-3.2 (-12.2 - 6.4)	0.015
TA systolique M0 (mmHg)	120 (110 - 130)	118 (106 - 130)	0.22
TA systolique M1 (mmHg) *	120 (110 - 140)	120 (108 - 136)	0.022
$\Delta$ TA systolique (mmHg) *	5.0 (-7.0 - 15.0)	2.5 (-10.0 - 10.0)	0.14
TA diastolique M0 (mmHg) *	70 (65 - 80)	70 (64 - 80)	0.042
TA diastolique BP M1 (mmHg) *	76 (70 - 80)	75 (68 - 80)	0.061
$\Delta$ TA diastolique BP (mmHg)	0.0 (-5.0 - 10.0)	0.0 (-5.0 - 10.0)	0.75
Hémoglobine M0 (g/dL)	13.4 (12.3 - 14.5)	12.9 (11.8 - 13.9)	<0.0001
Hémoglobine M1 (g/dL)	13.6 (12.6 - 14.5)	12.9 (11.8 - 14.0)	<0.0001
$\Delta$ Hémoglobine (g/dL)	0.2 (-0.6 - 1.0)	0.0 (-1.1 - 0.8)	0.001
Hématocrite M0 (%)	40 (37 - 43)	39 (36 - 42)	0.0001
Hématocrite M1 (%)	41 (38 - 43)	39 (36 - 42)	<0.0001
$\Delta$ Hématocrite (%)	1.0 (-2.0 - 3.0)	0.0 (-3.0 - 2.0)	0.002
Sodium M0 (mmol/L)	140 (137 - 142)	139 (136 - 141)	0.018
Sodium M1 (mmol/L) *	141 (139 - 143)	140 (138 - 143)	0.32
$\Delta$ Sodium (mmol/L)	1.0 (-1.0 - 4.0)	1.0 (-1.0 - 4.0)	0.29
FEVG M0 (%) *	35 (30 - 38)	34 (28 - 37)	<0.0001
Age (années) *	64 (55 - 72)	70 (61 - 76)	<0.0001
Homme *	3335 (71.0 %)	166 (63.8 %)	0.014
Caucasien	4266 (90.8 %)	232 (89.2 %)	0.39
Hospitalisation pour IC *	326 (6.9 %)	42 (16.2 %)	<0.0001
Revascularisation artérielle *	2175 (46.3 %)	95 (36.5 %)	0.002
Infarctus du myocarde *	1234 (26.3 %)	97 (37.3 %)	<0.0001
Diabète *	1437 (30.6 %)	101 (38.8 %)	0.005
Episodes d'IC *	649 (13.8 %)	68 (26.2 %)	<0.0001
Hypertension *	2855 (60.8 %)	184 (70.8 %)	0.001

Tableau 5.1 – Comparaison des groupes "événement" et "non-événement". Les résultats sont donnés en terme de médiane (premier et troisième quartile) pour les variables continues, fréquence (proportion) pour les variables qualitatives, et de p-valeur.

toutes deux fortement corrélées avec ePVS. De plus, entre ePVS M0 et ePVS M1 ( $\rho = 0.64$ ), nous avons retenu ePVS M1 car il était le plus discriminant ( $p=9.10^{-5}$  pour ePVS M0,  $p=6.10^{-11}$  pour ePVS M1).

Concernant les autres variables, le poids mesuré à M1 a été retenu au détriment du poids mesuré à M0 ( $\rho = 0.98$ ) car il était le plus discriminant des deux. Pour les mêmes raisons, eGFR M1 a été conservé et eGFR M0 a été éliminé ( $\rho = 0.70$ ).

Finalement, 26 variables ont été conservées après cette étape d'élimination (variables marquées d'un astérisque dans le tableau 5.1), dont la variation relative du volume plasmatique estimée par la formule de Strauss ( $\Delta ePVS$ ) et une estimation du volume plasmatique instantané à M1 dérivée de cette formule (ePVS M1).

### Sélection stepwise et modélisation

Les résultats obtenus par régression logistique avec sélection stepwise des variables par le test du rapport de vraisemblance, ainsi que ceux obtenus par LDA sur les variables sélectionnées stepwise par le test du lambda de Wilks, sont présentés dans le tableau 5.2.

	Variables	Régression logistique			LDA	
		Coefficient	Odds-ratio	p-valeur	Coefficient	p-valeur
avec $\Delta ePVS$	NYHA M1 $\geq 3$	1.0716	2.9201	<0.0001	3.4337	<0.0001
	eGFR M1	-0.0165	0.9836	<0.0001	-0.0331	<0.0001
	KILLIP M0 $\geq 3$	0.4685	1.5976	0.001	1.2138	0.0003
	$\Delta ePV$ (Strauss)	0.0112	1.0113	0.004	0.0243	0.003
	FEVG M0	-0.0221	0.9781	0.031	-0.0495	0.030
	Hospitalisation pour IC	0.4396	1.552	0.025	1.4717	0.004
	TA systolique M1	-0.01	0.9901	0.005	-0.023	0.001
	Hypertension	0.4328	1.5415	0.003	0.8356	0.003
	Poids M1	-0.0093	0.9908	0.043	-0.0195	0.029
avec ePVS M1	NYHA M1 $\geq 3$	1.0011	2.7213	<0.0001	3.2497	<0.0001
	ePVS M1	0.3244	1.3832	<0.0001	0.8308	<0.0001
	eGFR M1	-0.0144	0.9857	0.0001	-0.0289	0.0001
	KILLIP M0 $\geq 3$	0.4589	1.5824	0.002	1.1553	0.0007
	FEVG M0	-0.0223	0.9779	0.030	-0.0483	0.034
	Hospitalisation pour IC	0.4251	1.5297	0.030	1.3815	0.007
	TA systolique M1	-0.0094	1.4698	0.008	-0.022	0.002
	Hypertension	0.3851	0.9906	0.009	0.7233	0.011

Tableau 5.2 – Régression logistique et LDA avec sélection stepwise des variables. Pour chaque variable, la p-valeur présentée correspond à celle obtenue à l'issue du dernier test d'élimination de la variable.

Dans une première étude, nous considérons toutes les variables retenues après l'étape d'élimination, avec  $\Delta ePVS$  et sans  $ePVS$  M1.  $\Delta ePVS$  est sélectionnée par les deux méthodes de sélection pas à pas. Plus le volume plasmatique augmente entre M0 et M1, plus le score d'événement augmente. Il est intéressant de noter également que les deux méthodes de sélection pas à pas sélectionnent le même sous-ensemble de variables, à savoir le NYHA M1  $\geq 3$ , l'eGFR M1, le KILLIP M0  $\geq 3$ , la FEVG M0, l'antécédent d'hospitalisation pour IC, la TA systolique M1, l'antécédent hypertension et le poids M1.

Dans une seconde étude, nous considérons dorénavant toutes les variables conservées après l'étape d'élimination, avec  $ePVS$  M1 et sans  $\Delta ePVS$ .  $ePVS$  M1 est sélectionnée par les deux méthodes de sélection pas à pas. Plus le volume plasmatique à M1 est élevé, plus le score d'événement est élevé. Comme lors de l'étude précédente, les deux méthodes de sélection pas à pas sélectionnent le même sous-ensemble de variables. De plus, les variables sélectionnées sont les mêmes que celles retenues pour l'étude avec  $\Delta ePVS$ , à une variable près, puisque le poids M1 n'est plus retenu.

Si on introduit les deux variables  $\Delta ePVS$  et  $ePVS$  M1 ensemble, on obtient les mêmes résultats que lors de la deuxième étude :  $ePVS$  M1 est sélectionnée et  $\Delta ePVS$  ne l'est pas.

Pour chaque score construit, nous avons effectué une validation croisée en 10 blocs afin de mesurer la qualité du score. L'aire sous la courbe ROC (AUC), la sensibilité ( $Se(s^*)$ ), la spécificité ( $Sp(s^*)$ ) et la valeur du critère  $(1 - Se(s^*))^2 + (1 - Sp(s^*))^2$  pour un seuil  $s^*$  optimal, obtenues par resubstitution et par validation croisée, sont données dans le tableau 5.3.

		AUC	Se	Sp	Critère
<b>Régression logistique avec <math>\Delta ePVS</math></b>	<b>Resubstitution</b>	0.7474	0.7346	0.6904	0.1663
	<b>VC 10 blocs</b>	0.7394	0.7038	0.6947	0.1809
<b>LDA avec <math>\Delta ePVS</math></b>	<b>Resubstitution</b>	0.7490	0.7385	0.6909	0.1640
	<b>VC 10 blocs</b>	0.7421	0.7115	0.6913	0.1785
<b>Régression logistique avec <math>ePVS</math> M1</b>	<b>Resubstitution</b>	0.7519	0.7462	0.6662	0.1759
	<b>VC 10 blocs</b>	0.7448	0.6962	0.6802	0.1946
<b>LDA avec <math>ePVS</math> M1</b>	<b>Resubstitution</b>	0.7526	0.7154	0.6868	0.1791
	<b>VC 10 blocs</b>	0.7468	0.7038	0.6666	0.1989

Tableau 5.3 – Mesure de qualité des scores.

De façon générale, les résultats obtenus sont plutôt stables. En regardant uniquement les résultats obtenus par validation croisée, le meilleur score en terme de critère AUC est celui obtenu par LDA avec  $ePVS$  M1 (AUC=0.7468). A l'inverse, le meilleur score en terme de

critère  $(1 - Se)^2 + (1 - Sp)^2$  est celui obtenu par LDA avec  $\Delta ePVS$  ( $Se=0.7115$ ,  $Sp=0.6913$ ).

Pour chacun des scores utilisant le marqueur d'intérêt, à savoir  $\Delta ePVS$  ou  $ePVS$  M1, un autre score a été construit en utilisant les mêmes variables sauf la variable d'intérêt. Les valeurs des trois indices IAUC, cNRI et IDI permettant de quantifier l'amélioration de la capacité de discrimination du score par ajout de la variable d'intérêt et la p-valeur du test de significativité associé sont présentées dans le tableau 5.4.

	avec $\Delta ePVS$				avec $ePVS$ M1			
	Régression logistique		LDA		Régression logistique		LDA	
Indice	Valeur	p-valeur	Valeur	p-valeur	Valeur	p-valeur	Valeur	p-valeur
IAUC	0.0012	0.3925	0.0027	0.25	0.0102	0.035	0.0109	0.030
cNRI	0.0852	0.0902	0.0881	0.083	0.1828	0.002	0.1998	0.0008
IDI	0.0032	0.0052	0.0749	0.004	0.0064	0.002	0.1090	<0.0001

Tableau 5.4 – Mesures de l'amélioration de la capacité de discrimination par l'ajout de la variable d'intérêt.

La capacité de discrimination des scores est augmentée par l'ajout du  $\Delta ePVS$  : les trois indices sont positifs mais seul l'IDI est significatif à 5%, et cela aussi bien en régression logistique qu'en LDA. Concernant  $ePVS$  M1, les trois mesures d'évaluation de l'amélioration de la capacité de discrimination sont positives et significatives à 5%, quelle que soit la méthode utilisée.

## 4.2 Analyses de sous-groupes

Des analyses de sous-groupes ont été conduites en utilisant la méthode de régression logistique avec sélection stepwise des variables aux seuils d'introduction et d'élimination de 5%. Les résultats obtenus pour  $\Delta ePVS$  et  $ePVS$  M1 sont présentés dans le tableau 5.5.

$ePVS$  M1 est toujours retenue quel que soit le sous-groupe considéré, ce qui n'est pas le cas pour  $\Delta ePVS$ .

## 4.3 Etude complémentaire

Une étude complémentaire, similaire à celle réalisée en utilisant les données disponibles à M0 et à M1 pour prédire les événements à M3, a été menée en se servant des données recueillies à M1 et à M3 et des variations entre M1 et M3 pour prédire la survenue du même type d'événement cardiovasculaire à M5. Le KILLIP et la FEVG à M0 ont de nouveau été considérés puisque ces deux variables sont mesurées uniquement lors de la visite d'inclusion.

Sous-groupe	Régression logistique avec $\Delta$ ePVS		Régression logistique avec ePVS M1	
	Odds-ratio	p-valeur	Odds-ratio	p-valeur
Patients anémiques (n=1544, 105 événements)	1.0198	0.0043	1.5872	<.0001
Patients non anémiques (n=3413, 155 événements)	1.0145	0.005	1.4751	0.0009
Patients sous anticoagulants (n=743, 49 événements)	1.0235	0.006	1.6249	0.002
Patients sans anticoagulants (n=4174, 211 événements)	—	0.060	1.3521	0.0002
Patients sous anti-thrombotiques (n=2013, 93 événements)	1.0156	0.011	1.4050	0.005
Patients sans anti-thrombotiques (n=2944, 167 événements)	—	0.077	1.4007	0.0001
Patients ayant subi une revascularisation artérielle (n=2270, 95 événements)	1.0134	0.030	1.4208	0.003
Patient n'ayant pas subi de revascularisation artérielle (n=2687, 165 événements)	1.0106	0.034	1.4302	0.0001

Tableau 5.5 – Résultats des analyses de sous-groupes effectuées par régression logistique avec sélection stepwise des variables. La p-valeur reportée est celle correspondant au dernier test d'élimination de la variable d'intérêt. Dans le cas où la variable d'intérêt n'a pas été retenue par la procédure de sélection, la p-valeur correspond au dernier test d'introduction de cette variable et l'odds-ratio n'est pas indiqué.

Les résultats du test de comparaison de lois concernant les variables d'intérêt dans les groupes "événement" et "non-événement" sont présentés dans le tableau 5.6.

Variables	Non-événement (n=5003)	Événement (n=155)	p-valeur
ePVS M1	4.3 (3.9 - 4.9)	4.6 (4.2 - 5.3)	<0.0001
ePVS M3	4.2 (3.8 - 4.8)	4.7 (4.2 - 5.5)	<0.0001
$\Delta$ ePVS M1-M3 (%)	-2.7 (-10.7 - 5.8)	0.8 (-7.6 - 11.2)	0.0009

Tableau 5.6 – Comparaison des groupes "événement" et "non-événement" à M5. Les résultats sont donnés en terme de médiane (premier et troisième quartile).

$\Delta$ ePVS M1-M3 est significativement associé au risque d'événement à M5 ( $p=0.0009$ ). Les patients avec événement ont plutôt tendance à augmenter leur volume plasmatique entre M1 et M3 (0.8% en médiane) à l'inverse des patients sans événement qui eux diminuent leur volume plasmatique (-2.7% en médiane). L'ePVS M1 et M3 sont également significativement associés au risque d'événement ( $p<0.0001$ ), mais c'est la mesure la plus proche de l'événement étudié, à savoir ePVS M3 qui est la plus discriminante des deux. Les résultats de la régression logistique avec sélection stepwise des variables aux seuils d'introduction et d'élimination de 5% par le test du rapport de vraisemblance sont donnés dans le tableau 5.7.

	Variables	Régression logistique		
		Coefficient	Odds-ratio	p-valeur
<b>avec <math>\Delta</math>ePVS M1-M3</b>	NYHA M3 $\geq 3$	0.9178	2.5037	<0.0001
	eGFR M3	-0.0138	0.9863	0.003
	FEVG M0	-0.0324	0.9681	0.012
	Age	0.0245	1.0248	0.007
	$\Delta$ ePVS M1-M3	0.0137	1.0138	0.004
	Diabète	0.4119	1.5097	0.016
	KILLIP M0 $\geq 3$	0.4652	1.5923	0.012
	Hospitalisation pour IC	0.477	1.6112	0.045
	NYHA M3 $\geq 2$	0.4986	1.6464	0.027
Caucasien	-0.5817	0.559	0.033	
<b>avec ePVS M3</b>	NYHA M3 $\geq 3$	0.8742	2.3969	<0.0001
	ePVS M3	0.3402	1.4052	<0.0001
	eGFR M3	-0.0119	0.9882	0.009
	FEVG M0	-0.0337	0.9669	0.009
	KILLIP M0 $\geq 3$	0.4429	1.5572	0.017
	Diabète	0.4035	1.4971	0.018
	Age	0.0225	1.0227	0.012
	NYHA M3 $\geq 2$	0.4931	1.6373	0.029
	Caucasien	-0.588	0.5554	0.031

Tableau 5.7 – Régression logistique avec sélection stepwise des variables. Pour chaque variable, la p-valeur présentée correspond à celle obtenue à l'issue du dernier test d'élimination de la variable.

$\Delta$ ePVS M1-M3 est sélectionné par la méthode de sélection pas à pas ( $p=0.0043$ ) : plus le volume plasmatique augmente entre M1 et M3, plus le risque d'événement est élevé. En considérant ePVS M3, celle-ci est également retenue dans le modèle ( $p<0.0001$ ) : plus le volume plasmatique à M3 est élevé, plus le risque d'événement est élevé. Les résultats des

mesures de l'évaluation de l'amélioration de la capacité de discrimination par ajout de la variable d'intérêt au modèle logistique sont présentés dans le tableau 5.8.

	avec $\Delta$ ePVS M1-M3		avec ePVS M3	
Indice	Valeur	p-valeur	Valeur	p-valeur
IAUC	0.0088	0.031	0.0166	0.005
cNRI	0.1248	0.063	0.2246	0.003
IDI	0.0016	0.12	0.0056	0.019

Tableau 5.8 – Mesures de l'amélioration de la capacité de discrimination par l'ajout de la variable d'intérêt.

Nous obtenons quasiment les mêmes conclusions que lors de l'étude de l'événement à M3. Pour  $\Delta$ ePVS M1-M3, les trois indices sont strictement positifs mais seul ici le critère associé à l'augmentation de l'aire sous la courbe ROC est significatif à 5%. Concernant, l'ePVS M3, les trois mesures sont strictement positives et significatives à 5%.

## 5 Conclusions et perspectives

La mise en évidence du caractère prédictif d'une variation relative du volume plasmatique estimée par la formule de Strauss ( $\Delta$ ePVS) et/ou d'une nouvelle estimation du volume plasmatique dérivée de cette formule (ePVS) pour le risque d'événement cardiovasculaire à court terme (2 mois), chez des patients insuffisants cardiaques, est la première décrite dans la littérature à notre connaissance.

Notre étude repose sur une méthodologie statistique bien précise, différente de celle utilisée en pratique dans ce type d'analyse visant à évaluer l'intérêt d'un nouveau biomarqueur. Dans les études de Greene et al. [68] et de Van der Meer et al. [26] par exemple, un modèle est construit avec la variable d'intérêt auquel on lui adjoint un ensemble de variables d'ajustement, connues pour être des facteurs de risque de survenue de l'événement considéré. Ici, notre démarche est toute autre :

- des variables non discriminantes ou redondantes ont été éliminées rigoureusement à la suite de tests statistiques, sans aucun a priori.
- la capacité de discrimination individuelle de plusieurs formules d'estimation du volume plasmatique instantané et des variations respectives a ainsi pu être testée, indiquant que seules  $\Delta$ ePVS et ePVS étaient significativement associées au risque d'événement cardiovasculaire à court terme.
- deux méthodes d'analyse discriminante, la régression logistique et la LDA, chacune précédée d'une sélection pas à pas des variables basée sur un critère statistique

différent, ont donné des résultats similaires. Quelle que soit la méthode utilisée, ce sont les mêmes variables qui sont retenues, dont les variables d'intérêt  $\Delta ePVS$  et/ou  $ePVS$ .

- la stabilité et la qualité des scores construits ont été évaluées par validation croisée, ce qui est rarement le cas dans ce type d'analyse.
- l'amélioration de la capacité de discrimination engendrée par l'ajout de  $\Delta ePVS$  et/ou  $ePVS$  aux modèles a été constatée par le calcul de trois indices dédiés.
- des analyses de sous-groupes nous ont permis de mettre en évidence la persistance du caractère discriminant de ces deux variables dans des sous-populations, notamment chez les anémiques et les non-anémiques.
- l'analyse complémentaire réalisée tend à confirmer les résultats observés lors de l'étude principale de la prédiction de l'événement cardiovasculaire à M3.

Sur le plan clinique, nos résultats fournissent des informations importantes sur l'évaluation de la congestion, en utilisant la formule de Strauss ( $\Delta ePVS$ ) ou une estimation du volume plasmatique instantané dérivée de cette formule ( $ePVS$ ), et sa valeur pronostique pour la prédiction des événements cardiovasculaires à court terme. Ces estimations pourraient permettre aux médecins d'évaluer l'état de congestion du patient au-delà de l'évaluation clinique de routine habituelle. Le suivi du volume plasmatique ou de ses variations pourrait s'avérer utile notamment pour optimiser la prise en charge des insuffisants cardiaques après une sortie d'hospitalisation.



# Chapitre 6

## Méthodologie de construction d'un score d'événement à court terme

### 1 Formulation du problème

Dans ce chapitre, nous nous intéressons au problème de la construction d'un score d'insuffisance cardiaque à court terme à partir de mesures biologiques, cliniques et de l'historique médical d'un patient.

Dans un premier temps, nous présentons la façon dont nous avons constitué l'échantillon d'apprentissage à partir des données mises à notre disposition et la liste des variables explicatives que nous avons pu utiliser.

Ensuite, nous décrivons la méthodologie que nous avons utilisée pour construire le score, basée sur la construction d'un prédicteur d'ensemble en utilisant des échantillons bootstrap, deux règles de classification différentes, la régression logistique et la LDA de données mixtes, et en introduisant un aléa dans la construction des prédicteurs par une sélection aléatoire de variables. Dans cette étude, les variables explicatives sont quantitatives et qualitatives ; nous énonçons quelques propriétés de la LDA de données mixtes. Après avoir présenté la méthode permettant de ramener l'échelle de variation du score à l'intervalle  $[0; 100]$ , nous définissons une mesure du risque d'événement par un odds-ratio et une mesure de l'importance des variables ou de groupes de variables dans le score.

Finalement, nous décrivons les résultats obtenus en appliquant notre méthodologie sur l'échantillon d'apprentissage, en utilisant pour critère de qualité l'AUC OOB.

Cette partie a donné lieu à la publication d'un article disponible en Annexe B [15].

### 2 Données

La base de données mise à notre disposition est celle d'EPHESUS, une étude clinique ayant inclus 6632 patients. Cette étude est présentée en détail dans le chapitre 2.

Au cours de cette étude, des visites de suivi pour chaque patient ont été réalisées à l'inclusion du patient dans l'étude, 1 mois après l'inclusion, 3 mois après, puis tous les trois mois jusqu'à la fin du suivi. A chaque visite, de nombreux paramètres biologiques, cliniques ou d'antécédents médicaux ont été observés. De plus, tous les événements indésirables (décès, hospitalisations, maladies) survenus au cours du suivi ont été collectés.

Pour constituer l'échantillon d'apprentissage qui nous a servi à la construction du score d'insuffisance cardiaque à court terme, nous avons fait l'hypothèse de travail suivante : à partir des mesures biologiques, cliniques ou d'antécédents médicaux observées sur un patient à un temps fixé, nous cherchons à évaluer le risque que ce patient ait un événement d'insuffisance cardiaque à court terme. On ne se préoccupe donc pas de l'évolution des données du patient, ni de l'identité de celui-ci. Les individus que nous considérons sont des couples (patient-temps). On suppose donc que le devenir du patient ne dépend que de ses mesures actuelles.

Dans un premier temps, nous avons fait un examen complet de la base de données afin de :

- recenser les variables biologiques et cliniques qui étaient mesurées de façon régulière au cours de chaque visite,
- déterminer les données de l'historique médical que nous pouvions actualiser à partir des informations recueillies au cours du suivi.

Nous avons ainsi pu définir un ensemble de 27 variables explicatives dont la liste est présentée dans la figure 6.1.

Ensuite, nous avons défini la variable à expliquer, la survenue ou non d'un événement composite l'insuffisance cardiaque à court terme (décès par progression de l'insuffisance cardiaque ou hospitalisation pour progression de l'insuffisance cardiaque). Afin de disposer de suffisamment d'événements, nous avons défini le court terme à 30 jours. Ainsi, les individus considérés sont des patients-mois. Les patients-mois perdus de vue, c'est-à-dire les patients-mois avec un suivi inférieur à 30 jours et n'ayant pas eu d'événement d'insuffisance cardiaque à court terme durant cette période de suivi incomplète, n'ont pas été considérés.

Nous disposons au final de 21382 observations provenant de 5937 patients différents, dont 317 observations avec événement d'insuffisance cardiaque à 30 jours.



Figure 6.1 – Liste des variables

### 3 Méthodologie de construction d'un score

#### 3.1 Généralités sur les méthodes d'ensemble

On peut trouver un exposé sur les méthodes d'ensemble en particulier dans [24].

Le principe des méthodes d'ensemble est de construire une collection de prédicteurs pour ensuite agréger l'ensemble des prédictions obtenues en utilisant :

- en régression : la moyenne des prédictions  $\hat{y}_i$ ,
- en classification : la règle du vote majoritaire ou la moyenne des estimations des probabilités a posteriori d'appartenance à une classe.

On s'attend à ce que le prédicteur final soit meilleur que chacun des prédicteurs individuels.

Pour cela [24] :

- chaque prédicteur individuel doit être relativement bon,
- les prédicteurs individuels doivent être suffisamment différents les uns des autres.

Pour construire une collection de prédicteurs, on peut :

- utiliser des règles de classification différentes

- et/ou utiliser des échantillons différents (bootstrap, boosting, randomizing outputs) [20, 7, 29],
- et/ou utiliser des méthodes de sélection de variables différentes (ascendante, stepwise, pénalisée, au hasard) [31, 69, 4, 65, 71],
- et/ou de façon générale, introduire un aléa dans la construction des prédicteurs (par exemple dans les forêts aléatoires [9], choisir au hasard un nombre fixé de variables à chaque nœud d'un arbre).

On a appliqué ces principes pour construire un ensemble de prédicteurs.

Dans la méthode RGLM (Random Generalized Linear Model) [62], à chaque itération,

- un échantillon bootstrap est tiré,
- des variables sont tirées au hasard,
- elles sont ordonnées d'après l'intensité de leur lien avec la variable à expliquer  $y$  et les variables les plus liées à  $y$  en nombre fixé sont retenues,
- une sélection ascendante des variables est effectuée en utilisant les critères AIC ou BIC.

Tufféry [67] écrit que les modèles logistiques construits sur des échantillons bootstrap sont trop proches pour que leur agrégation diffère réellement du modèle logistique de base construit sur l'échantillon global. Ceci rejoint une affirmation de Genuer et Poggi [24].

Cependant, il préconise l'utilisation de forêts aléatoires de modèles logistiques qui introduisent un aléa supplémentaire : à chaque itération,

- un échantillon bootstrap est tiré,
- des variables sont tirées au hasard,
- une sélection ascendante des variables est effectuée en utilisant les critères AIC ou BIC.

Nous pouvons remarquer que la méthode des forêts aléatoires de modèles logistiques est en fait un cas particulier de la méthode RGLM.

Nous allons maintenant présenter la méthode que nous avons retenue pour vérifier la stabilité du prédicteur obtenu sur un échantillon d'apprentissage et améliorer éventuellement sa qualité.

### 3.2 Méthode de construction d'un prédicteur d'ensemble

#### Formulation générale

On présente la méthode générale de construction d'un ensemble de prédicteurs utilisée sous la forme d'un arbre (figure 6.2).

Au 1<sup>er</sup> niveau de l'arbre, on retient  $n_1$  règles de classification.

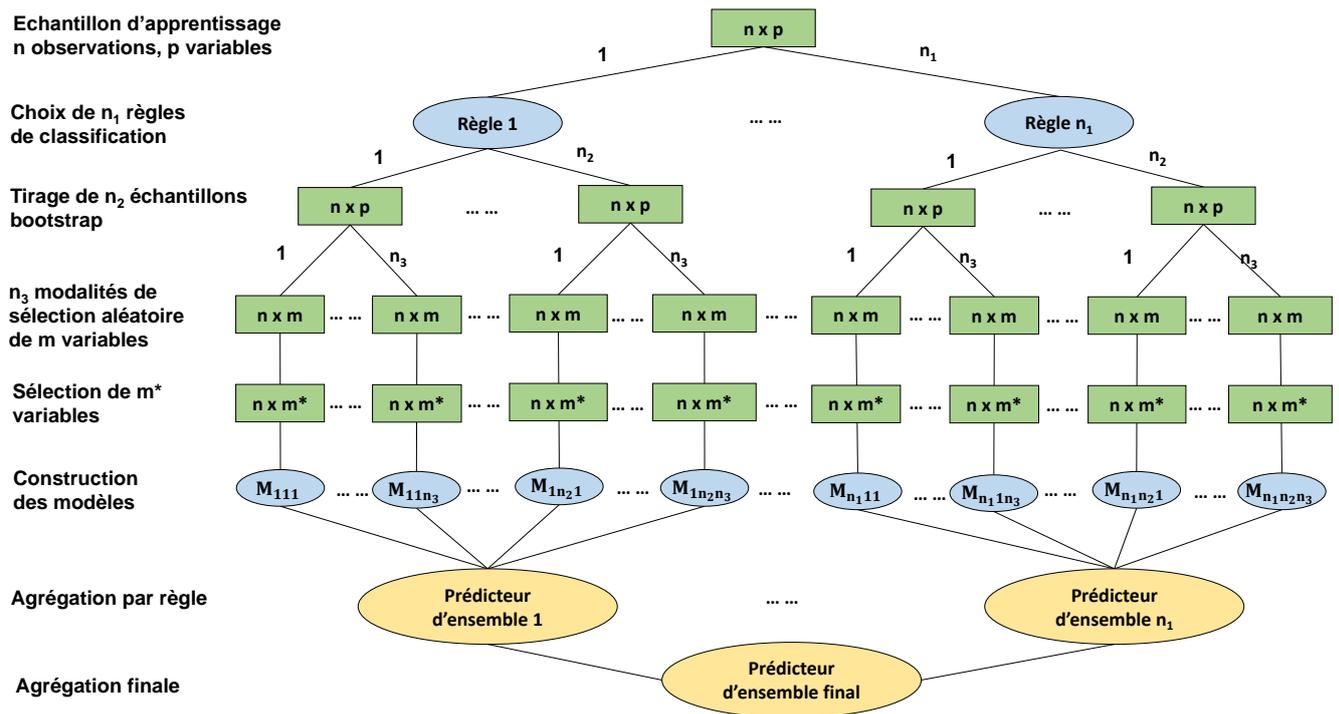


Figure 6.2 – Méthode générale de construction d'un ensemble de prédicteurs

Au 2<sup>e</sup> niveau de l'arbre, on génère  $n_2$  échantillons bootstrap, les mêmes pour chaque règle de classification.

Au 3<sup>e</sup> niveau de l'arbre, pour chaque règle et chaque échantillon bootstrap, on retient  $n_3$  modalités de sélection aléatoire de variables, une modalité étant définie soit par un nombre de variables tirées au hasard, soit par un nombre de groupes prédéfinis de variables corrélées, tirés au hasard, à l'intérieur de chacun desquels on tire au hasard une variable.

Au 4<sup>e</sup> niveau de l'arbre, pour chaque règle de classification, chaque échantillon bootstrap et chaque modalité de tirage aléatoire de variables, on retient une seule modalité de sélection de variables, par une méthode stepwise ou de pénalisation (LASSO, ridge ou elastic net).

Ceci nous donne un ensemble de  $n_1 \times n_2 \times n_3$  prédicteurs, que l'on agrège finalement.

### 3.3 Mesure de la qualité d'un prédicteur

Pour évaluer la qualité du prédicteur obtenu, il est courant d'utiliser le critère du pourcentage de bien classés mais ce critère n'est pas toujours bien adapté, notamment dans le cas de classes déséquilibrées, ce qui est clairement le cas dans notre étude. Pour cette raison, nous avons décidé d'utiliser l'aire sous la courbe ROC (AUC) comme critère de qualité. L'AUC calculée en resubstitution étant généralement trop optimiste, nous évaluons la capacité de généralisation du prédicteur en utilisant une méthode de rééchantillonnage.

Un des avantages des méthodes d'ensemble utilisant le bootstrap est qu'en plus de construire un prédicteur, nous pouvons évaluer sa capacité de généralisation grâce aux estimations "Out-Of-Bag" (OOB) [8]. Pour chaque individu, nous pouvons calculer sa prédiction OOB de la façon suivante : nous considérons l'ensemble des prédicteurs construits sur les échantillons bootstrap ne contenant pas cet individu, c'est-à-dire pour lesquels cet individu est "Out-Of-Bag", puis nous agrégeons les prédictions données par ces prédicteurs pour construire une prédiction OOB. Un avantage de l'AUC OOB par rapport aux estimateurs classiques est qu'elle ne nécessite pas de découpage de l'échantillon d'apprentissage. Ce découpage est en quelque sorte inclus dans la génération des différents échantillons bootstrap.

### 3.4 Choix retenus

Nous avons utilisé la méthode présentée précédemment, avec les 4 choix suivants :

#### 1. Règles de classification

Deux règles de classification ont été utilisées : la régression logistique et l'analyse discriminante linéaire (LDA). D'autres règles de classification comme la méthode des forêts aléatoires (RF) ou l'analyse discriminante quadratique (QDA) ont été testées, mais elles n'ont pas été retenues car elles ont donné de moins bons résultats. La méthode des k-plus proches voisins (kNN) n'a pas été testée car elle n'était particulièrement pas adaptée à notre étude, en raison des classes très déséquilibrées.

#### 2. Échantillons bootstrap

1000 échantillons bootstrap ont été tirés au sort pour chaque règle de classification. Précisons que ce sont les mêmes échantillons bootstrap pour chaque règle de classification.

#### 3. Modalité de sélection aléatoire de variables

Pour chaque règle de classification, trois modalités de sélection aléatoire de variables ont été retenues, la première en faisant un tirage au hasard d'un nombre choisi de variables, les deux autres en définissant une partition de l'ensemble des variables en groupes et en tirant au hasard un nombre choisi de groupes, puis une variable à l'intérieur de chacun des groupes tirés. Ce choix de trois modalités a été effectué d'après les expériences que nous avons réalisées. Plus de précisions seront apportées lorsque nous aborderons la présentation des résultats.

#### 4. Suppression du 4<sup>e</sup> niveau

Il est apparu que le 4<sup>e</sup> niveau n'apportait pas d'amélioration de la qualité de prédiction, d'après les expériences effectuées (cf. résultats). Il n'a donc pas été retenu.

Parmi les deux règles de classification utilisées, il y a la LDA qui ne peut, en principe, prendre en compte que des variables quantitatives. Nous donnons dans la section suivante quelques propriétés de la LDA de données mixtes.

### 3.5 Analyse discriminante linéaire de données mixtes

Lorsqu'on effectue une analyse discriminante linéaire de données mixtes obtenues à partir d'observations de caractères quantitatifs ou qualitatifs, une méthode classique est :

1. d'effectuer une analyse factorielle préliminaire selon la nature des données, comme une analyse en composantes principales (ACP) pour des données continues, une analyse factorielle des correspondances multiples (AFCM) [36] pour des données catégorielles, une analyse canonique généralisé (ACG) [10] ou une analyse factorielle multiple (AFM) [21] pour des groupes de variables, une analyse factorielle de données mixtes (AFDM) [46], ...
2. après avoir défini une distance adéquate, de réaliser ensuite l'analyse discriminante à partir des facteurs obtenus, qui sont non corrélés.

Nous citerons la méthode DISQUAL (DIScrimination sur variables QUALitatives) de Saporta [61], dont le principe est d'effectuer une AFCM, puis d'appliquer une LDA ou une QDA sur les facteurs de l'AFCM.

Nous établissons que dans l'analyse factorielle discriminante linéaire avec la métrique de Mahalanobis, ceci n'est pas nécessaire et que l'on peut faire l'analyse directement à partir du tableau des valeurs des caractères quantitatifs et des indicatrices de modalités des caractères qualitatifs.

Soit  $I = \{1, 2, \dots, n\}$  un ensemble de  $n$  individus, répartis en  $q$  classes disjointes  $I_1, \dots, I_q$ . On note  $n_k = \#I_k$ ,  $p_{ki}$  le poids du  $i^{\text{e}}$  individu de la classe  $I_k$  ( $i = 1, \dots, n_k; k = 1, \dots, q$ ) et  $P_k$  le poids de la classe  $I_k$ .

On a observé sur ces  $n$  individus  $p$  caractères quantitatifs ou indicatrices de modalités de caractères qualitatifs, notés  $x^1, \dots, x^p$ , tels qu'il n'existe pas de relation affine entre eux. Ainsi, pour chaque caractère qualitatif, on enlève une indicatrice de modalité pour que cette condition soit satisfaite. Pour  $j = 1, \dots, p$ , on note  $x_{ki}^j$  la valeur de  $x^j$  pour le  $i^{\text{e}}$  individu de la classe  $I_k$ . On note  $x_{ki}$  le vecteur  $(x_{ki}^1 \dots x_{ki}^p)'$ . On note  $g_k$  le barycentre des  $x_{ki}$ , pour  $i \in I_k$  :

$$g_k = \frac{1}{P_k} \sum_{i \in I_k} p_{ki} x_{ki}.$$

Soit  $W$  la matrice  $(p, p)$  d'inertie intra, que l'on suppose de plein rang :

$$W = \sum_{k=1}^q \sum_{i=1}^{n_k} p_{ki} (x_{ki} - g_k) (x_{ki} - g_k)'$$

La distance de Mahalanobis couramment utilisée en analyse discriminante linéaire  $d_{W^{-1}}(a, b)$  entre deux points  $a$  et  $b$  de  $\mathbb{R}^p$  est telle que :

$$d_{W^{-1}}^2(a, b) = (a - b)' W^{-1} (a - b).$$

Le principe de la LDA est d'affecter un individu pour lequel on a obtenu le vecteur de mesures  $a$  à la classe  $I_k$  dont il est le plus proche, c'est à dire telle que  $d_{W^{-1}}^2(a, g_k)$  soit minimal.

Définissons maintenant de nouveaux caractères  $y^1, \dots, y^m$  combinaisons affines de  $x^1, \dots, x^p$ , avec  $m \geq p$ , tel que :

$$y_{ki} = Ax_{ki} + \beta,$$

avec  $y_{ki} = (y_{ki}^1 \dots y_{ki}^m)'$ ,  $A$  étant une matrice  $(m, p)$  de rang  $p$  et  $\beta$  un vecteur de  $\mathbb{R}^m$ .

Déterminons le barycentre  $h_k$  des  $y_{ki}$  dans  $\mathbb{R}^m$  pour  $i \in I_k$  :

$$\begin{aligned} h_k &= \frac{1}{P_k} \sum_{i \in I_k} p_{ki} y_{ki} = \frac{1}{P_k} \sum_{i \in I_k} p_{ki} (Ax_{ki} + \beta) = Ag_k + \beta, \\ y_{ki} - h_k &= A(x_{ki} - g_k). \end{aligned}$$

Soit  $Z$  la matrice de covariance intra des  $y_{ki}$ , de dimension  $(m, m)$  :

$$Z = \sum_{k=1}^q \sum_{i \in I_k} p_{ki} (y_{ki} - h_k) (y_{ki} - h_k)' = AWA'.$$

Le rang de  $Z$  est égal au rang de  $A$ ,  $p \leq m$ . Pour  $m > p$ , la matrice  $Z$  de taille  $(m, m)$  n'est pas inversible. Dans le cas  $m > p$ , nous allons utiliser la pseudo-inverse de  $Z$ , notée  $Z^+$ , qui est égale à l'inverse de  $Z$  lorsque  $m = p$ , pour définir la pseudo-distance de Mahalanobis notée  $d_{Z^+}$  dans  $\mathbb{R}^m$ . On dit pseudo-distance car  $Z^+$  de rang  $p < m$  n'est pas définie positive. Rappelons la définition de la pseudo-inverse.

### Définition de la pseudo-inverse

Soit  $A$  une matrice de dimension  $(k, l)$  et de rang  $r$ . On appelle pseudo-inverse de  $A$  l'unique matrice  $A^+$  de dimension  $(l, k)$  vérifiant les conditions suivantes :

- $AA^+A = A$
- $A^+AA^+ = A^+$
- $(AA^+)' = AA^+$
- $(A^+A)' = A^+A$

Nous avons les deux théorèmes suivants [57] :

### Théorème 1 : Décomposition de rang maximal d'une matrice

Soit  $A$  une matrice  $(k, l)$  de rang  $r$ , alors il existe deux matrices  $F$  de dimension  $(k, r)$  et  $G$  de dimension  $(r, l)$  de plein rang ( $rg(F) = rg(G) = r$ ) telles que :

$$A = FG.$$

**Théorème 2 : Expression de  $A^+$**

Soit  $A = FG$  une décomposition de rang maximal de la matrice  $A$ , alors :

$$A^+ = G'(F'AG')^{-1}F'.$$

On établit maintenant le résultat suivant :

**Proposition 1.**

$$d_{Z^+}^2(Aa + \beta, Ab + \beta) = d_{W^{-1}}^2(a, b).$$

*Démonstration.* On a  $Z = (AW)A'$ ,  $AW$  et  $A'$  étant de rang maximal  $p$ . Donc d'après le théorème énoncé précédemment :

$$\begin{aligned} Z^+ &= (A')'((AW)'AWA'(A')')^{-1}(AW)' \\ &= A(A'A)^{-1}((AW)'AW)^{-1}(AW)' \\ &= A(A'A)^{-1}(WA'AW)^{-1}(AW)' \\ &= A(A'A)^{-1}W^{-1}(A'A)^{-1}A'. \end{aligned}$$

Notons que lorsque  $m = p$ ,  $A$  est inversible et  $Z^+ = (A')^{-1}W^{-1}A^{-1} = (AWA')^{-1} = Z^{-1}$ . De façon générale :

$$A'Z^+A = W^{-1}$$

et

$$d_{Z^+}^2(Aa + \beta, Ab + \beta) = (A(a - b))'Z^+(A(a - b)) = (a - b)'W^{-1}(a - b).$$

□

On en déduit la proposition suivante :

**Proposition 2.** Soit, pour  $k = 1, \dots, q$ ,  $i = 1, \dots, n_k$ ,  $y_{ki} = Ax_{ki} + \beta$ ,  $A$  étant une matrice  $(m, p)$  de rang  $p$ ,  $m > p$ . Les résultats de la LDA des données  $(x_{ki})$  avec la métrique de Mahalanobis  $W^{-1}$  dans  $\mathbb{R}^p$  sont les mêmes que ceux de la LDA des données  $(y_{ki})$  avec la pseudo-métrique de Mahalanobis  $Z^+ = (AWA')^+$ .

En particulier :



### 3.6 Construction du prédicteur d'ensemble et score associé

#### 3.6.1 Construction du prédicteur d'ensemble

Dans le cadre de la LDA, la fonction linéaire discriminante de Fisher

$$S_1(x) = \left(x - \frac{g_1 + g_0}{2}\right)' M (g_1 - g_0) = \alpha_1' x + \beta_1$$

peut être utilisée comme fonction score.

Dans le cas du modèle logistique, on peut utiliser comme fonction score

$$S_2(x) = \ln \frac{P(\Omega_1|X=x)}{P(\Omega_0|X=x)} = \alpha_2' x + \beta_2.$$

Remarquons que dans le cas du modèle multinormal lorsque les matrices de covariance à l'intérieur des classes sont toutes égales à la même matrice  $\Sigma$  (hypothèse d'homoscédasticité) et sous l'hypothèse  $P(\Omega_1) = P(\Omega_0)$ , le modèle logistique équivaut à une LDA, en effet dans ce cas :

$$S_2(x) = \ln \frac{P(\Omega_1|X=x)}{P(\Omega_0|X=x)} = \ln \frac{P(\Omega_1)}{P(\Omega_0)} + S_1(x) = S_1(x).$$

Nous avons donc utilisé la méthode suivante pour agréger les prédicteurs obtenus :

1. les prédicteurs obtenus par LDA ont été agrégés en faisant la moyenne des fonctions-score ; notons désormais  $S_1$  le score moyen obtenu par LDA ;
2. de même, les prédicteurs obtenus par régression logistique ont été agrégés en faisant la moyenne des fonctions-score ; notons désormais  $S_2$  le score moyen obtenu par régression logistique ;
3. une combinaison des deux scores  $(1 - \lambda)S_1 + \lambda S_2$  a été définie, avec  $\lambda \in [0; 1]$  une valeur optimale déterminée par maximisation de l'AUC OOB. Notons  $S_0$  le score optimal obtenu par cette méthode.

Soit  $s$  un seuil fixé, on obtient alors la règle de classement suivante :

$$\begin{aligned} \text{Si } S_0(x) > s, & \text{ on affecte l'individu } x \text{ à la classe } \Omega_1; \\ & \text{sinon, on affecte l'individu } x \text{ à la classe } \Omega_0. \end{aligned}$$

Ce score synthétique nous permet de construire la courbe ROC et de calculer l'AUC en resubstitution.

#### 3.6.2 Définition d'un score sur une échelle de 0 à 100

L'échelle de variation de la fonction score synthétique  $S_0(x)$  a été ensuite ramenée de 0 à 100 par la méthode suivante.

La fonction score synthétique  $S_0(x)$  est une fonction du type :

$$S_0(x) = \alpha_0'x + \beta_0 = \sum_{j=1}^p \alpha_0^j x^j + \beta_0.$$

On commence par calculer un poids  $P_j$  associé à chacune des variables et le poids total  $P$  :

$$P_j = |\alpha_0^j| \left( \max_{1 \leq i \leq n} x_i^j - \min_{1 \leq i \leq n} x_i^j \right)$$

$$P = \sum_{j=1}^p P_j = \sum_{j=1}^p |\alpha_0^j| \left( \max_{1 \leq i \leq n} x_i^j - \min_{1 \leq i \leq n} x_i^j \right).$$

Soit  $m^j$  la valeur minimale de la variable  $x^j$  si  $\alpha_0^j > 0$ , ou la valeur maximale de la variable  $x^j$  si  $\alpha_0^j < 0$  :

$$m^j = \left( \min_{1 \leq i \leq n} x_i^j \right) \times \mathbb{1}_{(\alpha_0^j > 0)} + \left( \max_{1 \leq i \leq n} x_i^j \right) \times \mathbb{1}_{(\alpha_0^j < 0)}.$$

La fonction score synthétique "normalisée", comprise entre 0 et 100 et notée  $S(x)$ , se calcule alors de la façon suivante :

$$S(x) = \frac{\sum_{j=1}^p \alpha_0^j (x^j - m^j)}{\sum_{k=1}^p |\alpha_0^k| \left( \max_{1 \leq i \leq n} x_i^k - \min_{1 \leq i \leq n} x_i^k \right)} \times 100$$

$$= \frac{1}{P} \sum_{j=1}^p \alpha_0^j (x^j - m^j) \times 100$$

$$= \sum_{j=1}^p \left( \frac{\alpha_0^j}{P} \times 100 \right) x^j - \sum_{j=1}^p \left( \frac{\alpha_0^j m^j}{P} \times 100 \right)$$

$$= \frac{100}{P} S_0(x) - \frac{100}{P} \left( \beta_0 + \sum_{j=1}^p \alpha_0^j m^j \right)$$

$$= \alpha'x + \beta.$$

Le nouveau vecteur de coefficients "normalisés" se présente donc sous la forme suivante :

$$\begin{pmatrix} \beta \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} - \sum_{j=1}^p \frac{\alpha_0^j m^j}{P} \times 100 \\ \frac{\alpha_0^1}{P} \times 100 \\ \vdots \\ \frac{\alpha_0^p}{P} \times 100 \end{pmatrix}.$$

### 3.6.3 Mesure du risque par un odds-ratio

On pourra interpréter ce score en calculant une mesure du risque associé à un score  $s$  par un odds-ratio. Nous donnons deux définitions de cet odds-ratio.

**Définition 1 :**

$$\begin{aligned} OR_1(s) &= \frac{P(Y = 1|S > s)}{P(Y = 0|S > s)} \times \frac{P(Y = 0)}{P(Y = 1)} \\ &= \frac{P(S > s|Y = 1)}{P(S > s|Y = 0)} = \frac{Se(s)}{1 - Sp(s)} \end{aligned}$$

Une estimation de  $OR_1(s)$ , que l'on notera également  $OR_1(s)$ , est donnée par  $\frac{n_1}{n_0} \times \frac{N_0}{N_1}$  avec  $n_k = \#\{S > s|Y = k\}$  et  $N_k = \#\{Y = k\}$  pour  $k = 1, 2$ .

On peut examiner l'évolution de cet odds-ratio en faisant varier le score  $s$ . Pour chaque individu de score  $s$ , on pourrait donner l'odds-ratio associé  $OR_1(s)$ . On peut remarquer les deux points suivants :

- $OR_1(s)$  décroît lorsque  $Se(s)$  diminue et  $Sp(s)$  est constante. En pratique, cette décroissance sera beaucoup plus faible lorsque l'on disposera de beaucoup d'observations.
- $OR_1(s)$  n'est pas définie lorsque  $Sp(s)$  vaut 1.

Pour ces deux raisons, il est préférable d'utiliser la définition suivante.

**Définition 2 :**

$$OR_2(s) = \max_{t \leq s: OR_1(t) < \infty} OR_1(t)$$

Étudions le comportement de ces deux fonctions sur un exemple simple.

**Exemple :** Soit 4 patients avec événement (respectivement sans événement) ayant pour score les valeurs 25, 50, 75 et 90 (respectivement 10, 20, 30 et 40). Nous présentons l'évolution de la sensibilité  $Se(s)$ , de la spécificité  $Sp(s)$ , des odds-ratios  $OR_1(s)$  et  $OR_2(s)$  en fonction de toutes les valeurs seuils possibles  $s$  dans le tableau 6.1.

$s$	$] - \infty; 10[$	$[10; 20[$	$[20; 25[$	$[25; 30[$	$[30; 40[$	$[40; 50[$	$[50; 75[$	$[75; 90[$	$[90; +\infty[$
$Se(s)$	1	1	1	0.75	0.75	0.75	0.5	0.25	0
$Sp(s)$	0	0.25	0.5	0.5	0.75	1	1	1	1
$OR_1(s)$	1	1.33	2	1.5	3	—	—	—	—
$OR_2(s)$	1	1.33	2	2	3	3	3	3	3

Tableau 6.1 – Exemple

Sur cet exemple, on peut remarquer que :

- $OR_1(s)$  n'est pas une fonction croissante, à l'inverse de  $OR_2(s)$ , puisque  $OR_1(k) < OR_1(l)$  pour  $k \in [25; 30[$  et  $l \in [20; 25[$ .
- $OR_1(s)$  n'est pas défini pour  $s \in [40; +\infty[$ , alors que  $OR_2(s)$  est bien défini sur cet intervalle et est égal à la valeur maximale de  $OR_1(s)$ .

Nous pouvons remarquer également que  $OR_1$  est égal à la pente  $y/x$  de la droite qui joint l'origine à un point  $(x, y)$  de la courbe ROC. Dans le cas d'une courbe ROC "idéale", située au-dessus de la première bissectrice, en la supposant continue (une infinité de patients), cette pente augmente lorsque l'on passe du point  $(1, 1)$ , qui correspond à la valeur minimale du score, au point  $(0, 0)$  qui correspond à la valeur maximale du score, et tend vers l'infini, tout ceci en supposant qu'il n'y ait pas de segments verticaux dans la courbe ( $y$  diminue,  $x$  constant); ce dernier cas, qui se produit lorsqu'un patient avec événement s'intercale entre deux patients sans événement (voir l'exemple ci-dessus) et qui est particulièrement visible dans le cas d'un petit nombre de patients, justifie également la définition de  $OR_2$ .

De plus, pour des valeurs de score très élevées,  $OR_1$  n'a plus grand sens lorsque les effectifs  $n_0$  ou  $n_1$  sont trop faibles pour obtenir une estimation fiable. On pourrait donc être amené à définir un intervalle de fiabilité du score dépendant des valeurs des effectifs  $n_0$  et  $n_1$ .

### 3.6.4 Importance des variables dans le score

Pour déterminer l'importance des variables dans le score, les coefficients "bruts" ne sont pas de bons indicateurs, car les variables n'ont pas toutes la même unité. Ainsi, nous avons calculé les coefficients "standardisés", en multipliant simplement les coefficients obtenus par l'écart-type de chaque variable. Le fait de standardiser les coefficients permet de ne pas tenir compte des unités et les coefficients deviennent directement comparables. Pour avoir une vision globale de l'importance des variables dans le score, nous avons représenté sur un graphique pour chaque variable la valeur absolue de son coefficient "standardisé", de la plus grande valeur à la plus petite. Le même type de graphique a été réalisé pour représenter l'importance des groupes de variables que nous avons constitués. Cette fois-ci, on représente pour chaque groupe de variables la somme des valeurs absolues des coefficients "standardisés" associés aux variable du groupe, de la plus grande somme à la plus petite.

## 4 Résultats

### 4.1 Pré-traitement des variables

#### 4.1.1 Winsorisation

Pour éviter tout problème lié à la présence de données aberrantes ou extrêmes, toutes les variables continues ont été winsorisées en utilisant pour valeurs limites le 1<sup>er</sup> centile et le

99<sup>e</sup> centile de chaque variable. Nous avons opté pour cette solution en raison du déséquilibre des classes (317 événements contre 21065 non-événements, soit un ratio d'un événement pour environ 66 non-événements). L'élimination des observations extrêmes de l'échantillon d'apprentissage nous aurait conduit au rejet de très nombreuses observations avec événement. La winsorisation permet donc de neutraliser les valeurs extrêmes tout en gardant le caractère continu de la variable.

### 4.1.2 Transformation des variables

Parmi les variables qualitatives, nous avons deux variables qualitatives ordinales : la classe NYHA à 4 modalités et le nombre d'IMA à 5 modalités. Afin de conserver le caractère ordinal de ces variables, nous avons choisi d'utiliser un codage ordinal. Pour la classe NYHA, nous avons donc considéré les 3 variables binaires associées au codage ordinal que nous avons effectué :  $NYHA \geq 2$ ,  $NYHA \geq 3$  et  $NYHA \geq 4$ . De la même façon, pour le nombre d'IMA, nous avons considéré les 4 variables binaires suivantes :  $Nb \text{ d'IMA} \geq 2$ ,  $Nb \text{ d'IMA} \geq 3$ ,  $Nb \text{ d'IMA} \geq 4$  et  $Nb \text{ d'IMA} \geq 5$ .

D'autre part, les variables continues ont été transformées dans le cadre de la régression logistique. Pour chaque variable continue, un test de linéarité a été effectué à l'aide de la méthode des splines cubiques restreints à 3 nœuds [60]. Un spline cubique restreint à 3 nœuds est composé d'une composante linéaire et d'une composante cubique. Tester la linéarité de la variable consiste donc à tester, dans le modèle logistique uni-variable, la nullité du coefficient associé à la composante cubique. Nous avons utilisé pour cela le test du rapport de vraisemblance. Les résultats des tests de linéarité sont donnés dans le tableau 6.2 (p-valeur avant transformation).

Au seuil de 5%, la linéarité a été rejetée pour 9 des 16 variables continues. Pour chacune de ces 9 variables, nous avons représenté sur un graphique la relation entre le logit (logarithme de la probabilité d'événement) et la variable. Un exemple de représentation graphique est donné pour le potassium (figure 6.3) ; nous observons une relation quadratique entre le logit et le potassium. En accord avec la relation observée graphiquement, nous avons appliqué à chacune des 9 variables une fonction de transformation simple, monotone ou quadratique. La fonction de transformation appliquée à chaque variable est présentée dans le tableau 6.2.

Pour l'hématocrite et les trois variables d'eGFR, le lien apparaît clairement monotone. Nous avons donc considéré quelques fonctions de transformation monotone simple comme  $f(x) = x^a$  avec  $a \in \{-2, -1, -0.5, 0.5, 1, 2\}$  ou  $f(x) = \log(x)$ , puis nous avons retenu pour chaque variable la transformation pour laquelle la vraisemblance uni-variable était maximale (p-valeur minimale).

Variable	Test de linéarité avant transformation	Test de linéarité après transformation	
	p-valeur	Fonction de transformation $f(x)$	p-valeur
Hémoglobine	0.090		
Hématocrite	0.007	$x^{-2}$	1.00
ePVS	0.69		
Créatinine	0.21		
eGFR (Cockroft Gault)	<0.0001	$\log(x)$	0.40
eGFR (MDRD)	<0.0001	$x^{-0.5}$	0.79
eGFR (CKD-EPI)	0.005	$\log(x)$	0.90
Sodium	0.056		
Potassium	<0.0001	$(x - 4.6)^2$	0.47
Fréquence cardiaque	<0.0001	$(x - 60)^2$	0.91
TA systolique	<0.0001	$(x - 140)^2$	0.34
TA diastolique	<0.0001	$(x - 84)^2$	0.49
TA moyenne	<0.0001	$(x - 102)^2$	0.66
Poids	0.090		
IMC	0.060		
Age	0.64		

Tableau 6.2 – Tests de linéarité et transformation des variables continues

Pour les autres variables ne vérifiant pas la linéarité, à savoir le potassium, les trois tensions artérielles (systolique, diastolique et moyenne) et la fréquence cardiaque, la relation entre le logit et la variable était plutôt quadratique. Nous avons donc appliqué une fonction de transformation quadratique du type  $(x - k^*)^2$  avec  $k^*$  une valeur optimale que nous avons déterminée par maximisation de la vraisemblance uni-variable. A titre de comparaison, nous avons également utilisé le critère de l'AUC maximale pour déterminer une valeur optimale. Nous présentons ces résultats dans le tableau 6.3. Nous pouvons remarquer que les valeurs optimales déterminées par les deux méthodes sont les mêmes pour la TA systolique, la TA diastolique et la fréquence cardiaque et très proches pour le potassium et la TA moyenne. Remarquons que la transformation appliquée à la variable "Potassium" permet de prendre en compte aussi bien les hypokaliémies que les hyperkaliémies, deux situations qui peuvent augmenter le risque de décès et/ou d'hospitalisation.

Pour vérifier que la transformation des variables convenait, un test de linéarité pour la variable transformée a été réalisé selon le principe détaillé précédemment. Tous les tests sont non significatifs au seuil de 5% (cf. tableau 6.2, p-valeur après transformation).

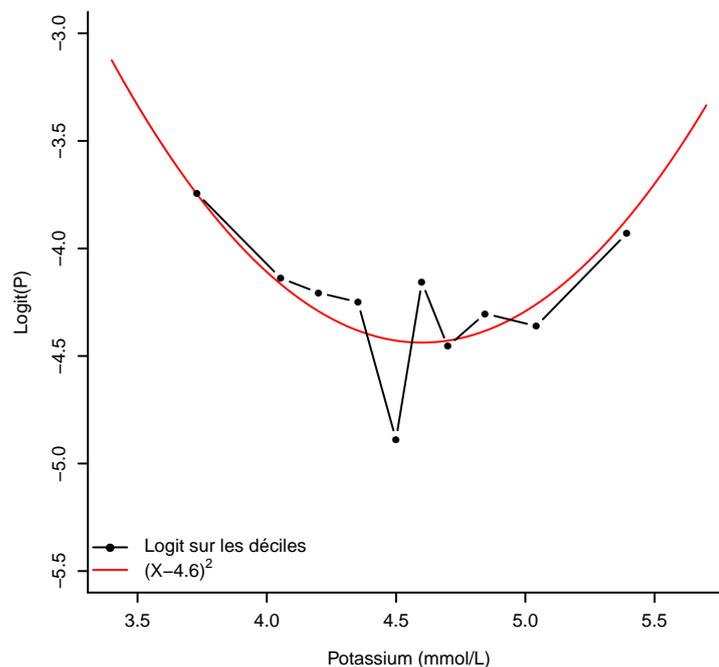


Figure 6.3 – Relation entre le logit et le potassium

Variable	AUC brut $X$	Critère n°1 Maximisation de la vraisemblance $(X - k^*)^2$		Critère n°2 AUC maximale $(X - k^*)^2$	
		$k^*$	AUC	$k^*$	AUC
		TA systolique	0.5818	140	0.5995
TA diastolique	0.5834	84	0.5970	84	0.5970
TA moyenne	0.5915	102	0.6091	101	0.6094
Potassium	0.5312	4.6	0.5665	4.7	0.5676
Fréquence cardiaque	0.6473	60	0.6521	60	0.6521

Tableau 6.3 – Transformation quadratique

Présentons maintenant les résultats obtenus pour la construction du prédicteur d'ensemble.

## 4.2 Score d'ensemble

### 4.2.1 Score d'ensemble par régression logistique

Dans un premier temps, nous avons appliqué notre méthodologie avec les paramètres suivants :

- utilisation d'une seule règle de classification, la régression logistique ( $n_1 = 1$ ),
- tirage de 1000 échantillons bootstrap ( $n_2 = 1000$ ),
- sélection aléatoire de variables selon une seule modalité ( $n_3 = 1$ ).

Trois modalités différentes pour la sélection aléatoire des variables ont été définies :

- 1<sup>ère</sup> modalité : tirer au hasard  $m$  variables parmi 32,
- 2<sup>e</sup> modalité : tirer au hasard  $m$  groupes parmi 18 groupes puis une variable dans chaque groupe,
- 3<sup>e</sup> modalité : tirer au hasard  $m$  groupes parmi 24 groupes puis une variable dans chaque groupe.

Les groupes de variables considérées pour chaque modalité sont présentés dans le tableau 6.4. Pour les modalités 2 et 3, nous avons constitué au préalable des groupes de variables en se basant sur les corrélations entre variables. Pour la seconde modalité, nous avons par exemple regroupé les variables hémoglobine, hématokrite et ePVS dans un même groupe en raison de leur fortes corrélations. Pour la troisième modalité, les mêmes groupes ont été utilisés, excepté pour les deux variables liées à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, les 4 variables liées au nombre d'IMA et les 3 variables liées à la classe NYHA, pour lesquelles chaque variable binaire a été considérée comme un seul et unique groupe. Pour chaque modalité, un prédicteur d'ensemble et donc un score d'ensemble ont été construits.

Pour chaque modalité, un score d'ensemble a été construit pour toutes les valeurs possibles de  $m$  et nous retenons le score d'ensemble qui donne un AUC OOB maximal. Nous reportons dans le tableau 6.5 le paramètre  $m$  optimal et les résultats obtenus pour cette valeur optimale pour chaque modalité. On obtient les meilleurs résultats pour la troisième modalité, avec un AUC OOB égal à 0.8634.

Le score d'ensemble par régression logistique noté  $S_2(x)$ , obtenu par synthèse des trois scores d'ensemble que nous avons construits, donne des résultats légèrement meilleurs, avec un AUC OOB de 0.8649.

### 4.2.2 Score d'ensemble par LDA de données mixtes

La même méthodologie a été utilisée en remplaçant simplement la régression logistique par une LDA de données mixtes et en conservant les mêmes autres paramètres. De nouveau, pour chaque modalité, nous avons recherché le paramètre  $m$  optimal. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 6.6. Comme pour la régression logistique, les meilleurs résultats sont obtenus pour la troisième modalité, avec un AUC OOB égal à 0.8638.

Le score synthétique par LDA de données mixtes noté  $S_1(x)$ , fournit des résultats meilleurs avec un AUC OOB égal à 0.8654.

Variables	Modalité 1	Modalité 2	Modalité 3
TA systolique	-	Tension artérielle	Tension artérielle
TA diastolique	-		
TA moyenne	-		
Fréquence cardiaque	-	-	-
Poids	-	Obésité	Obésité
IMC	-		
NYHA $\geq 2$	-	NYHA	-
NYHA $\geq 3$	-		-
NYHA $\geq 4$	-		-
Age	-	-	-
Sexe	-	-	-
Caucasien	-	-	-
Hémoglobine	-	Hématologie	Hématologie
Hématocrite	-		
ePVS	-		
Créatinine	-	Fonction rénale	Fonction rénale
eGFR Cockcroft-Gault	-		
eGFR MDRD	-		
eGFR CKD-EPI	-		
Potassium	-	-	-
Sodium	-	-	-
Hypertension	-	-	-
Diabète	-	-	-
Hosp. pour IC	-	Antécédent d'hosp. pour IC	-
Hosp. pour IC le mois précédent	-		-
Hosp. pour cause CV le mois précédent	-	-	-
Hosp. pour autre cause CV le mois précédent	-	-	-
Hosp. pour cause non CV le mois précédent	-	-	-
Nb d'IMA $\geq 2$	-	Nb d'IMA	-
Nb d'IMA $\geq 3$	-		-
Nb d'IMA $\geq 4$	-		-
Nb d'IMA $\geq 5$	-		-

Tableau 6.4 – Composition des groupes de variables

Paramètres	AUC en resubstitution	AUC OOB
Modalité 1 m=19	0.8716	0.8616
Modalité 2 m=14	0.8688	0.8611
Modalité 3 m=8	0.8691	0.8634
Score d'ensemble	0.8728	0.8649

Tableau 6.5 – Résultats obtenus par régression logistique

Paramètres	AUC en resubstitution	AUC OOB
Modalité 1 m=12	0.8679	0.8614
Modalité 2 m=5	0.8673	0.8631
Modalité 3 m=7	0.8690	0.8638
Score d'ensemble	0.8707	0.8654

Tableau 6.6 – Résultats obtenus par LDA de données mixtes

#### 4.2.3 Score d'ensemble obtenu par synthèse de régression logistique et de LDA

Nous avons finalement construit un score d'ensemble noté  $S_0(x)$  en combinant les deux scores d'ensemble  $S_1(x)$  et  $S_2(x)$  présentés précédemment. Pour cela, nous avons considéré la combinaison  $(1 - \lambda)S_1(x) + \lambda S_2(x)$  et nous avons déterminé la valeur de  $\lambda \in [0; 1]$  qui donnait l'AUC OOB maximale. Pour la valeur optimale  $\lambda = 0.586$ , le score d'ensemble final  $S_0(x)$  est celui qui nous fournit les meilleurs résultats avec un AUC en resubstitution de 0.8733 et un AUC OOB de 0.8667. Nous pouvons remarquer que ces résultats sont très proches de ceux obtenus en faisant la moyenne des deux scores  $S_1(x)$  et  $S_2(x)$ , c'est à dire en utilisant le choix par défaut  $\lambda = 0.5$ , puisque dans ce cas nous observons un AUC en resubstitution de 0.8731 et un AUC OOB de 0.8667.

Ce score d'ensemble correspond donc au score obtenu en appliquant notre méthodologie de construction d'un score avec les paramètres suivants :

- utilisation de deux règles de classification, la régression logistique et la LDA de données mixtes ( $n_1 = 2$ ),

- tirage de 1000 échantillons bootstrap ( $n_2 = 1000$ ),
- sélection aléatoire de variables selon trois modalités ( $n_3 = 3$ ).

L'échelle de variation de la fonction score  $S_0(x)$  a été ramenée de 0 à 100 selon la procédure décrite précédemment. Nous notons ce score "normalisé"  $S(x)$ .

Dans le tableau 6.7, nous présentons les coefficients "bruts" et "standardisés" associés à chacune des variables dans la fonction score  $S_0(x)$  et la fonction score "normalisée"  $S(x)$ .

#### 4.2.4 Importance des variables dans le score d'ensemble

Pour avoir une vision globale de l'importance des variables dans le score "normalisé", nous avons représenté sur un graphique pour chaque variable la valeur absolue de son coefficient "standardisé", de la plus grande valeur à la plus petite (cf. figure 6.4). On remarque que les variables les plus importantes sont principalement la fréquence cardiaque, la classe NYHA  $\geq 3$  et l'antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours du mois précédent. A l'inverse, des variables comme le poids, le nombre d'IMA  $\geq 5$  ou l'IMC ne jouent pas un grand rôle dans le score.

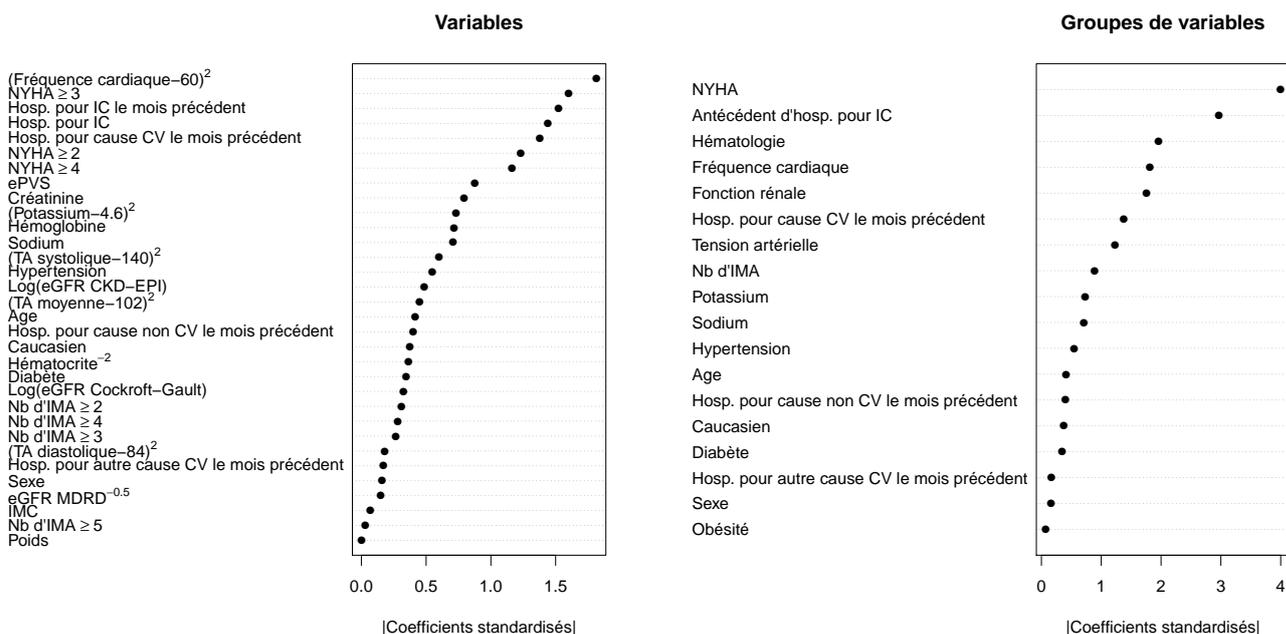


Figure 6.4 – Importance des variables et des groupes de variables

Le même type de graphique a été réalisé pour représenter l'importance des groupes de variables que nous avons constitués dans la configuration 2 (cf. figure 6.4). Cette fois-ci, on représente pour chaque groupe de variables la somme des valeurs absolues des coefficients

Variables	Score d'ensemble $S_0(x)$		Score d'ensemble "normalisé" $S(x)$	
	Coefficient	Coefficient standardisé	Coefficient	Coefficient standardisé
Constante	-0.210	—	44.60	—
Hémoglobine	-0.0580	-0.0871	-0.478	-0.717
Hématocrite <sup>-2</sup>	314.00	0.0442	2590.00	0.364
ePVS	0.131	0.107	1.07	0.877
Créatinine	0.00349	0.0964	0.0287	0.794
Log(eGFR Cockcroft-Gault)	-0.0940	-0.0396	-0.774	-0.326
eGFR MDRD <sup>-0.5</sup>	-0.892	-0.0183	-7.34	-0.151
Log(eGFR CKD-EPI)	-0.175	-0.0590	-1.44	-0.486
Sodium	-0.0232	-0.0861	-0.191	-0.709
(Potassium - 4.6) <sup>2</sup>	0.301	0.0889	2.48	0.732
(Fréquence cardiaque - 60) <sup>2</sup>	0.000696	0.221	0.00572	1.82
(TA systolique - 140) <sup>2</sup>	0.000125	0.0729	0.00103	0.600
(TA diastolique - 84) <sup>2</sup>	0.0000985	0.0220	0.000810	0.181
(TA moyenne - 102) <sup>2</sup>	0.000201	0.0545	0.00165	0.448
Poids	0.0000258	0.000374	0.000212	0.00308
IMC	0.00196	0.00844	0.0161	0.0695
Age	0.00449	0.0506	0.0370	0.416
Caucasien	-0.162	-0.0455	-1.33	-0.374
Homme	0.0434	0.0195	0.357	0.161
Hypertension	0.136	0.0665	1.12	0.547
Diabète	0.0904	0.0422	0.744	0.347
Hosp. pour IC	0.549	0.175	4.52	1.44
Hosp. pour IC le mois précédent	1.53	0.185	12.60	1.52
Hosp. pour cause CV le mois précédent	0.403	0.168	3.31	1.38
Hosp. pour cause non CV le mois précédent	0.361	0.0486	2.97	0.400
Hosp. pour autre cause CV le mois précédent	0.104	0.0205	0.852	0.169
Nb d'IMA $\geq 2$	0.0840	0.0377	0.692	0.310
Nb d'IMA $\geq 3$	0.118	0.0323	0.973	0.266
Nb d'IMA $\geq 4$	0.242	0.0342	1.99	0.281
Nb d'IMA $\geq 5$	0.0443	0.00370	0.365	0.0304
NYHA $\geq 2$	0.309	0.150	2.54	1.23
NYHA $\geq 3$	0.612	0.194	5.04	1.60
NYHA $\geq 4$	1.65	0.142	13.60	1.16

Tableau 6.7 – Score d'ensemble

"standardisés" associés aux variables du groupe, de la plus grande somme à la plus petite. On remarque que les deux groupes les plus influents sont la classe NYHA ( $NYHA \geq 2$ ,  $NYHA \geq 3$  et  $NYHA \geq 4$ ) et l'antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours du mois précédent et hospitalisation pour insuffisance cardiaque au cours de la vie). Trois groupes importants suivent après : le groupe "Hématologie" (hémoglobine, hématocrite, ePVS), la fréquence cardiaque et le groupe "Fonction rénale" (créatinine et trois formules d'eGFR). Les groupes de variables les moins importants sont le groupe "Obésité" (poids, IMC) et le sexe.

#### 4.2.5 Mesure du risque par un odds-ratio

Nous représentons dans le tableau 6.8 l'évolution des effectifs  $n_0$  et  $n_1$  et de  $Se(s)$ ,  $1 - Sp(s)$ ,  $OR_1(s)$  et  $OR_2(s)$  en fonction du score  $s$ . Pour des valeurs de score  $s > 49.1933$ , on peut constater que l'effectif  $n_1$  est inférieur ou égal à 30. Au delà de cette valeur seuil,  $OR_1$  n'est donc plus très fiable. Nous avons donc défini comme intervalle de fiabilité des fonctions  $OR_1$  et  $OR_2$  l'intervalle  $[0; 49.1933]$ .

$s$	$n_0$	$n_1$	$Se(s)$	$1 - Sp(s)$	$OR_1(s)$	$OR_2(s)$
$s^*=23.7094$	4527	250	0.7918	0.2149	3.6844	3.6844
11.8489	19683	317	1.0000	0.9344	1.0702	1.0702
15.1105	15684	316	0.9968	0.7446	1.3388	1.3388
17.6044	11689	311	0.9811	0.5549	1.7679	1.7679
20.4525	7709	291	0.9180	0.3660	2.5081	2.5081
24.7670	3766	234	0.7382	0.1788	4.1278	4.1278
33.2656	872	128	0.4038	0.0414	9.7431	9.8363
38.2403	414	86	0.2713	0.0197	13.7706	13.7706
49.1933	70	30	0.0978	0.0033	29.4283	31.5217
55.1424	28	22	0.0694	0.0014	50.4112	50.4112
58.0352	14	16	0.0505	0.0007	70.8812	74.7575

Tableau 6.8 – Évolution de  $Se(s)$ ,  $1 - Sp(s)$ ,  $OR_1(s)$  et  $OR_2(s)$  en fonction du score  $s$

Nous représentons sur la figure 6.5 l'évolution des odds-ratio  $OR_1$  et  $OR_2$  sur cet intervalle de fiabilité. Par exemple, un patient avec un score égal à 40 a une cote  $\frac{P(Y = 1|S > 40)}{P(Y = 0|S > 40)} = \frac{22.02}{100}$  qui est 14.63 fois plus élevée que la cote d'un patient de la même population ayant le score minimal qui est égale à  $\frac{P(Y = 1)}{P(Y = 0)} = \frac{317}{21065} = \frac{1.5}{100}$ , en utilisant la définition 1 de l'odds-ratio (respectivement  $\frac{22.32}{100}$  qui est 14.83 fois plus élevée, en utilisant la définition 2 de l'odds-ratio).

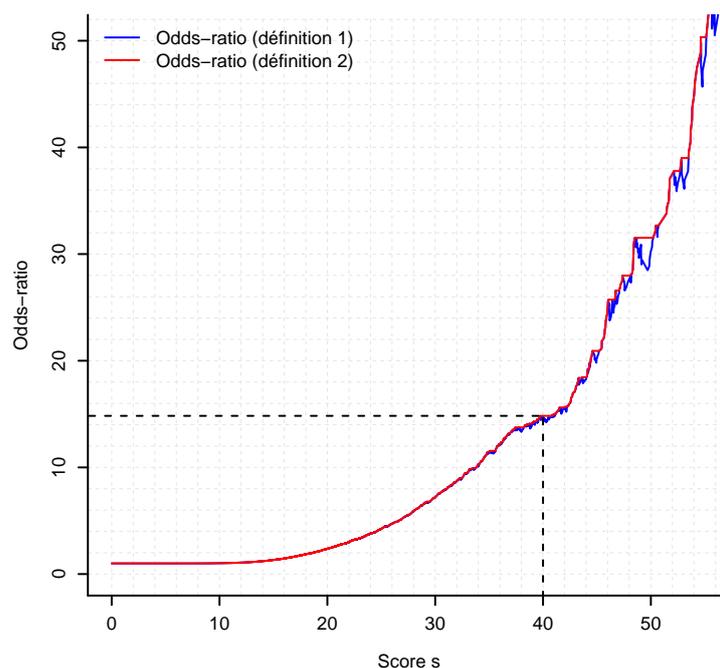


Figure 6.5 – Mesure du risque par un odds-ratio

## 5 Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons présenté une méthodologie de construction d'un score d'insuffisance cardiaque à court terme, basée sur la construction d'un prédicteur d'ensemble avec :

- l'utilisation de deux règles de classification, la régression logistique et la LDA de données mixtes,
- l'utilisation d'échantillons bootstrap,
- l'introduction d'un deuxième aléa dans la construction des prédicteurs, avec une sélection aléatoire de variables ou de groupes de variables, puis d'une variable à l'intérieur des groupes tirés.

Cette méthode nous a permis d'améliorer quelque peu la qualité du score avec un AUC OOB de 0.8667.

Nous avons défini un score normalisé sur une échelle de 0 à 100 et une mesure du risque par un odds-ratio. Nous avons mesuré l'importance de chaque variable dans le score par la valeur absolue de son coefficient standardisé et l'importance de chaque groupe de variables par la somme des valeurs absolues des coefficients standardisés des variables du groupe.

En raison de la nature des données mises à notre disposition (données de l'étude EPHEBUS), nous avons dû définir le court terme à 30 jours afin d'avoir suffisamment d'observations avec événement d'insuffisance cardiaque. L'idéal aurait été de pouvoir disposer de données de patients à intervalles plus courts, afin d'avoir les données les plus proches possibles de l'événement et ainsi éventuellement améliorer la qualité du score. Lorsqu'on disposera de données de ce type, il serait donc intéressant d'appliquer cette même méthodologie pour construire un nouveau score.



# Chapitre 7

## Régression linéaire séquentielle avec données standardisées en ligne

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté une méthode de construction d'un score d'événement d'insuffisance cardiaque à court terme, basée sur la construction d'un prédicteur d'ensemble. Cette méthode peut être mise en oeuvre dans le cadre de l'apprentissage en ligne, en utilisant des algorithmes de gradient stochastique pour mettre à jour en ligne les prédicteurs.

Ainsi, nous abordons dans ce chapitre le problème de la régression linéaire multidimensionnelle séquentielle au sens des moindres carrés, en particulier dans le cas d'un flux de données, en utilisant un processus d'approximation stochastique. Pour éviter les phénomènes d'explosion numérique et réduire le temps de calcul pour prendre en compte un maximum de données entrantes, nous proposons d'utiliser un processus avec des données standardisées en ligne au lieu des données brutes et l'utilisation de plusieurs observations à chaque étape ou de toutes les observations jusqu'à l'étape courante. Nous définissons et étudions la convergence presque sûre de trois processus avec des données standardisées en ligne :

- un processus classique avec un pas variable et l'utilisation d'un nombre variable d'observations à chaque étape,
- un processus moyennisé avec un pas constant et l'utilisation d'un nombre variable d'observations à chaque étape,
- un processus avec un pas variable ou constant et l'utilisation de toutes les observations jusqu'au pas courant.

Leur convergence est obtenue sous des hypothèses plus générales que les hypothèses classiques. Le troisième processus n'est pas traité dans la littérature. Ces processus sont comparés aux processus classiques sur 11 jeux de données pour un nombre total fixé d'observations utilisées et pour un temps de calcul fixé.

Cette partie a donné lieu à la publication d'un article disponible en Annexe C [17].

## 1 Introduction

Soit  $R = (R^1, \dots, R^p)$  et  $S = (S^1, \dots, S^q)$  deux vecteurs aléatoires dans  $\mathbb{R}^p$  et  $\mathbb{R}^q$  respectivement. Considérons la régression linéaire multidimensionnelle au sens des moindres carrés de  $S$  par rapport à  $R$  : on cherche à estimer la matrice  $\theta$  de dimension  $(p, q)$  et la matrice  $\eta$  de dimension  $(q, 1)$  tels que  $E[\|S - \theta'R - \eta\|^2]$  soit minimal.

Notons les matrices de covariances

$$\begin{aligned} B &= \text{Covar}[R] = \mathbb{E}[(R - \mathbb{E}[R])(R - \mathbb{E}[R])'], \\ F &= \text{Covar}[R, S] = \mathbb{E}[(R - \mathbb{E}[R])(S - \mathbb{E}[S])']. \end{aligned}$$

Si nous supposons que la matrice  $B$  est définie positive, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de relation affine entre les composantes de  $R$ , alors

$$\theta = B^{-1}F, \eta = \mathbb{E}[S] - \theta'\mathbb{E}[R].$$

Notons que,  $R_1$  désignant le vecteur aléatoire dans  $\mathbb{R}^{p+1}$  tel que  $R_1' = \begin{pmatrix} R' & 1 \end{pmatrix}$ ,  $\theta_1$  la matrice de dimension  $(p+1, q)$  telle que  $\theta_1' = \begin{pmatrix} \theta' & \eta \end{pmatrix}$ ,  $B_1 = \mathbb{E}[R_1 R_1']$  et  $F_1 = \mathbb{E}[R_1 S']$ , nous obtenons  $\theta_1 = B_1^{-1}F_1$ .

Afin d'estimer  $\theta$  (ou  $\theta_1$ ), un processus d'approximation stochastique  $(X_n)$  dans  $\mathbb{R}^{p \times q}$  (ou  $\mathbb{R}^{(p+1) \times q}$ ) est défini de manière récursive tel que

$$X_{n+1} = X_n - a_n (B_n X_n - F_n),$$

où  $(a_n)$  est une suite de nombres réels positifs, éventuellement constante, appelés pas. Les matrices  $B_n$  et  $F_n$  ont les mêmes dimensions que  $B$  et  $F$ , respectivement. La convergence de  $(X_n)$  vers  $\theta$  est étudiée sous des définitions et hypothèses appropriées sur  $B_n$  et  $F_n$ .

Supposons que  $((R_{1n}, S_n), n \geq 1)$  est un échantillon i.i.d. de  $(R_1, S)$ . Dans le cas où  $q = 1$ ,  $B_n = R_{1n} R_{1n}'$  et  $F_n = R_{1n} S_n'$ , plusieurs études ont été consacrées à ce processus de gradient stochastique (voir par exemple Monnez [40], Ljung [39]). Afin d'accélérer la convergence des processus d'approximation stochastique, Polyak [54] et Polyak et Juditsky [55] ont introduit la technique de moyennisation. Dans le cas de la régression linéaire, Györfi et Walk [28] ont étudié un processus d'approximation stochastique moyennisé avec un pas constant. Avec le même type de processus, Bach et Moulines [3] ont montré que la vitesse de convergence optimale était atteinte sans hypothèse de convexité forte sur la fonction de perte.

Cependant, ce type de processus peut être exposé au risque d'explosion numérique lorsque les composantes de  $R$  ou  $S$  présentent de grandes variances ou des valeurs très élevées. Pour les

jeux de données utilisés comme ensembles de test par Bach et Moulines [3], toutes les observations de l'échantillon dont la norme de  $R$  était cinq fois supérieure à la norme moyenne ont été supprimées. De plus, une seule observation de  $(R, S)$  est généralement introduite à chaque pas du processus. Cela peut ne pas convenir à une grande quantité de données générées par un flux de données par exemple.

Nous proposons deux modifications de ce type de processus dans ce chapitre.

Afin d'éviter une explosion numérique, la première modification est l'utilisation de composantes standardisées de  $R$  et  $S$ , c'est-à-dire de moyenne nulle et de variance égale à 1. En fait, l'espérance et la variance des composantes sont généralement inconnues et seront alors estimées en ligne parallèlement au processus d'approximation stochastique et les données seront standardisées en utilisant les estimations courantes des moyennes et des écart-types.

Le paramètre  $\theta$  peut être calculé à partir des composantes standardisées comme suit. Soit  $\sigma^j$  l'écart-type de  $R^j$  pour  $j = 1, \dots, p$  et  $\sigma_1^k$  l'écart-type de  $S^k$  pour  $k = 1, \dots, q$ . Définissons les matrices suivantes

$$\Gamma = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma^1} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \frac{1}{\sigma^p} \end{pmatrix}, \Gamma^1 = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma_1^1} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \frac{1}{\sigma_1^q} \end{pmatrix}.$$

Soit  $S_c = \Gamma^1 (S - \mathbb{E}[S])$  et  $R_c = \Gamma (R - \mathbb{E}[R])$ . La régression linéaire au sens des moindres carrés de  $S_c$  par rapport  $R_c$  est obtenue par estimation de la matrice  $\theta_c$  de dimension  $(p, q)$  telle que  $\mathbb{E} \left[ \|S_c - \theta_c' R_c\|^2 \right]$  soit minimal. Alors  $\theta_c = \Gamma^{-1} (B^{-1} F) \Gamma^1 \Leftrightarrow \theta = B^{-1} F = \Gamma \theta_c (\Gamma^1)^{-1}$ .

La seconde modification est l'utilisation, à chaque étape du processus, de plusieurs observations de  $(R, S)$  ou d'estimations de  $B$  et  $F$  calculées récursivement à partir de toutes les observations jusqu'à l'étape courante sans avoir à les stocker.

Plus précisément, la convergence de trois processus avec des données standardisées en ligne est étudiée dans les paragraphes 3, 4 et 5 respectivement :

- Premièrement, un processus avec un pas variable  $a_n$  et l'utilisation de plusieurs observations standardisées en ligne à chaque étape du processus ; notons que le nombre d'observations à chaque étape peut être variable.
- Deuxièmement, un processus moyennisé avec un pas constant  $a$  et l'utilisation d'un nombre variable d'observations standardisées en ligne à chaque étape.
- Troisièmement, un processus avec un pas constant  $a$  ou variable  $a_n$  et l'utilisation de toutes les observations standardisées en ligne jusqu'à l'étape courante pour estimer  $B$  et  $F$ .

Ces trois processus sont testés sur plusieurs jeux de données dans le cas  $q = 1$ ,  $S$  étant une variable continue ou binaire, et comparés à des processus existants. Notons que lorsque  $S$  est une variable binaire, la régression linéaire est équivalente à une analyse discriminante linéaire.

Ces processus appartiennent à la famille des processus de gradient stochastique et sont adaptés aux flux de données. Les méthodes de descente de gradient par paquets (batch gradient) et de descente de gradient stochastique (SGD) sont présentées dans [6] et [5], incluant des méthodes de réduction du bruit, comme les méthodes de tailles d'échantillons dynamiques, une méthode de descente de gradient avec réduction de la variance (SVRG) [33], des méthodes du second ordre, ADAGRAD [19] et d'autres méthodes. Nous apportons les contributions suivantes aux méthodes de réduction de la variance :

- dans [33], les auteurs ont proposé une modification de l'algorithme classique du gradient stochastique (SGD) pour réduire directement le gradient de la fonction à optimiser afin d'obtenir une convergence plus rapide. Il est proposé dans ce chapitre de réduire ce gradient par une standardisation en ligne des données.
- le gradient clipping [47] est une autre méthode permettant d'éviter une explosion numérique. L'idée est de limiter la norme du gradient à un nombre maximum appelé seuil. Ce nombre doit être choisi lors de l'initialisation du processus. Un mauvais choix de ce seuil peut affecter la vitesse de calcul. De plus, il est alors nécessaire de comparer la norme du gradient à ce seuil à chaque étape. Dans notre approche, la limitation du gradient est implicitement obtenue par la standardisation en ligne des données.
- si l'espérance et la variance des composantes de  $R$  et  $S$  étaient connues, la standardisation des variables pourrait être faite directement et la convergence des processus obtenue en utilisant les théorèmes existants. Mais ces moments sont inconnus dans le cas d'un flux de données et seront alors estimés en ligne. Ainsi les hypothèses des théorèmes de convergence presque-sûre (p.s.) des processus étudiés et les démonstrations correspondantes sont plus générales que pour les processus classiques dans le cas de la régression linéaire [40, 39, 54, 55, 28].
- le troisième processus que nous définissons n'est pas une méthode de descente de gradient par lots classique. En effet dans ce type de méthode, l'ensemble des données est connu a priori et est utilisé à chaque étape du processus. Ici, de nouvelles données sont censées arriver à chaque étape, comme dans un flux de données, et sont ajoutées à l'ensemble de données précédent, réduisant la variance par la moyennisation. Ce processus peut être considéré comme une méthode par lots dynamique.
- un choix approprié du pas est souvent crucial pour obtenir de bonnes performances d'un processus de gradient stochastique. Si le pas est trop petit, la convergence sera plus lente. Inversement, si le pas est trop grand, une explosion numérique pourra survenir lors des premières itérations. Suivant [3], un choix très simple de pas est proposé pour les méthodes à pas constant.

- un autre objectif est de réduire le temps de calcul afin de prendre en compte un maximum de données dans le cas d'un flux de données. Il apparaît d'après les expériences que l'utilisation de toutes les observations jusqu'au pas courant sans avoir à les stocker, plusieurs observations étant introduites à chaque pas, augmente en général la vitesse de convergence du processus. De plus, cela peut réduire l'influence des valeurs aberrantes.

Pour résumer, les contributions majeures de ce travail sont de réduire la variance du gradient par la standardisation en ligne des données ou l'utilisation d'un processus par lots dynamique, pour éviter les explosions numériques, réduire le temps de calcul et mieux adapter les processus d'approximation stochastique au cas d'un flux de données.

## 2 Convergence d'un processus avec un pas variable

Soit  $(B_n, n \geq 1)$  et  $(F_n, n \geq 1)$  deux suites de matrices aléatoires dans  $\mathbb{R}^{p \times p}$  et  $\mathbb{R}^{p \times q}$  respectivement. Dans ce paragraphe, la convergence du processus  $(X_n, n \geq 1)$  dans  $\mathbb{R}^{p \times q}$  défini récursivement par

$$X_{n+1} = X_n - a_n (B_n X_n - F_n)$$

et ses applications à la régression linéaire en ligne sont étudiées.

### 2.1 Théorème

Soit  $X_1$  une variable aléatoire dans  $\mathbb{R}^{p \times q}$  indépendante de la suite de variables aléatoires  $((B_n, F_n), n \geq 1)$  dans  $\mathbb{R}^{p \times p} \times \mathbb{R}^{p \times q}$ .

Notons  $T_n$  la tribu engendrée par  $X_1$  et  $(B_1, F_1), \dots, (B_{n-1}, F_{n-1})$ .  $X_1, X_2, \dots, X_n$  sont  $T_n$ -mesurables.

Soit  $(a_n)$  une suite de nombres réels positifs.

Soit les hypothèses suivantes :

(H1a) Il existe une matrice symétrique définie positive  $B$  telle que p.s.

- 1)  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\mathbb{E}[B_n | T_n] - B\| < \infty$
- 2)  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 \mathbb{E}[\|B_n - B\|^2 | T_n] < \infty$ .

(H2a) Il existe une matrice  $F$  telle que p.s.

- 1)  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\mathbb{E}[F_n | T_n] - F\| < \infty$
- 2)  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 \mathbb{E}[\|F_n - F\|^2 | T_n] < \infty$ .

$$(H3a) \quad \sum_{n=1}^{\infty} a_n = \infty, \quad \sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 < \infty.$$

**Théorème 1.** *Sous les hypothèses (H1a), (H2a) et (H3a),  $X_n$  converge vers  $\theta = B^{-1}F$  p.s.*

Un cas particulier est maintenant étudié, avec les hypothèses suivantes :

(H1a') Il existe une matrice symétrique définie positive  $B$  et un nombre réel positif  $b$  tel que p.s.

$$1) \text{ pour tout } n, \mathbb{E}[B_n | T_n] = B$$

$$2) \sup_n \mathbb{E}[\|B_n - B\|^2 | T_n] < b.$$

(H2a') Il existe une matrice  $F$  et un nombre réel positif  $d$  tel que p.s.

$$1) \text{ pour tout } n, \mathbb{E}[F_n | T_n] = F$$

$$2) \sup_n \mathbb{E}[\|F_n - F\|^2 | T_n] < d.$$

(H3a') Notons  $\lambda$  la plus petite valeur propre de  $B$  ;

$$\left( a_n = \frac{a}{n^\alpha}, a > 0, \frac{1}{2} < \alpha < 1 \right) \text{ ou } \left( a_n = \frac{a}{n}, a > \frac{1}{2\lambda} \right).$$

**Théorème 2.** *Sous les hypothèses (H1a'), (H2a') et (H3a'),  $X_n$  converge vers  $\theta$  presque sûrement et en moyenne quadratique. De plus,  $\overline{\lim} \frac{1}{a_n} \mathbb{E}[\|X_n - \theta\|^2] < \infty$ .*

## 2.2 Application à la régression linéaire avec données standardisées en ligne

Soit  $(R_1, S_1), \dots, (R_n, S_n), \dots$  un échantillon i.i.d. d'un vecteur aléatoire  $(R, S)$  dans  $\mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^q$ . Soit  $\Gamma$  (respectivement  $\Gamma^1$ ) la matrice diagonale d'ordre  $p$  (respectivement  $q$ ) des inverses des écarts-types des composantes de  $R$  (respectivement  $S$ ).

Définissons les matrices de corrélation

$$B = \Gamma \mathbb{E}[(R - \mathbb{E}[R])(R - \mathbb{E}[R])'] \Gamma,$$

$$F = \Gamma \mathbb{E}[(R - \mathbb{E}[R])(S - \mathbb{E}[S])'] \Gamma^1.$$

Supposons que  $B^{-1}$  existe. Soit  $\theta = B^{-1}F$ .

Notons  $\bar{R}_n$  (respectivement  $\bar{S}_n$ ) la moyenne du  $n$ -échantillon  $(R_1, R_2, \dots, R_n)$  de  $R$  (respectivement  $(S_1, S_2, \dots, S_n)$  de  $S$ ).

Notons  $(V_n^j)^2$  la variance du  $n$ -échantillon  $(R_1^j, R_2^j, \dots, R_n^j)$  de la  $j^e$  composante  $R^j$  de  $R$ , et

$(V_n^{1k})^2$  la variance du  $n$ -échantillon  $(S_1^k, S_2^k, \dots, S_n^k)$  de la  $k^e$  composante  $S^k$  de  $S$ .

Notons  $\Gamma_n$  (respectivement  $\Gamma_n^1$ ) la matrice diagonale d'ordre  $p$  (respectivement  $q$ ) dont

l'élément  $(j, j)$  (respectivement  $(k, k)$ ) est l'inverse de  $\sqrt{\frac{n}{n-1}} V_n^j$  (respectivement

$$\sqrt{\frac{n}{n-1}} V_n^{1k}).$$

Soit  $(m_n, n \geq 1)$  une suite d'entiers. Notons  $M_n = \sum_{k=1}^n m_k$  pour  $n \geq 1$ ,  $M_0 = 0$  et

$$I_n = \{M_{n-1} + 1, \dots, M_n\}.$$

Définissons

$$\begin{aligned} B_n &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}}) (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}})' \Gamma_{M_{n-1}}, \\ F_n &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}}) (S_j - \bar{S}_{M_{n-1}})' \Gamma_{M_{n-1}}^1. \end{aligned}$$

Définissons récursivement le processus  $(X_n, n \geq 1)$  dans  $\mathbb{R}^{p \times q}$  par

$$X_{n+1} = X_n - a_n (B_n X_n - F_n).$$

**Corollaire 1.** *Supposons qu'il n'existe pas de relation affine entre les composantes de  $R$  et que les moments d'ordre 4 de  $(R, S)$  existe. Supposons de plus que l'hypothèse  $(H3a'')$  est vérifiée :*

$$(H3a'') \quad a_n > 0, \sum_{n=1}^{\infty} \frac{a_n}{\sqrt{n}} < \infty, \sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 < \infty.$$

Alors  $X_n$  converge vers  $\theta$  p.s.

Les démonstrations des théorèmes 1 et 2 et du corollaire 1 sont disponibles en Annexe C.

### 3 Convergence d'un processus moyennisé avec un pas constant

Dans ce paragraphe, le processus  $(X_n, n \geq 1)$  avec un pas constant  $a$  et le processus moyennisé  $(Y_n, n \geq 1)$  dans  $\mathbb{R}^{p \times q}$  sont définis récursivement par

$$\begin{aligned} X_{n+1} &= X_n - a (B_n X_n - F_n) \\ Y_{n+1} &= \frac{1}{n+1} \sum_{j=1}^{n+1} X_j = Y_n - \frac{1}{n+1} (Y_n - X_{n+1}). \end{aligned}$$

La convergence p.s. de  $(Y_n, n \geq 1)$  et ses applications à la régression linéaire en ligne sont étudiées.

#### 3.1 Théorème

Soit les hypothèses suivantes :

(H1b) Il existe une matrice symétrique définie positive  $B$  dans  $\mathbb{R}^{p \times p}$  et un nombre réel positif  $b$  tel que p.s.

- 1)  $\lim_{n \rightarrow \infty} (\mathbb{E}[B_n | T_n] - B) = 0$
- 2)  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \left( \mathbb{E}[\|E[B_n | T_n] - B\|^2] \right)^{\frac{1}{2}} < \infty$

- 3)  $\sup_n \mathbb{E} [\|B_n - B\|^2 | T_n] \leq b$ .
- (H2b) Il existe une matrice  $F$  dans  $\mathbb{R}^{p \times q}$  et un nombre réel positif  $d$  tel que p.s.
- 1)  $\lim_{n \rightarrow \infty} (\mathbb{E} [F_n | T_n] - F) = 0$
- 2)  $\sup_n \mathbb{E} [\|F_n - F\|^2 | T_n] \leq d$ .
- (H3b) Soit  $\lambda$  la plus petite valeur propre de  $B$  et  $\lambda_{max}$  la plus grande valeur propre de  $B$ ,
- $$0 < a < \min \left( \frac{1}{\lambda_{max}}, \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b} \right).$$

**Théorème 3.** *Sous les hypothèses (H1b), (H2b) et (H3b),  $Y_n$  converge vers  $\theta = B^{-1}F$  p.s.*

**Remarque 1.** *Györfi et Walk [28] ont démontré que  $Y_n$  converge vers  $\theta$  p.s. et en moyenne quadratique sous les hypothèses  $\mathbb{E} [B_n | T_n] = B$ ,  $\mathbb{E} [F_n | T_n] = F$ , (H1b2) et (H2b2). Le théorème 3 est une extension de leur résultat de convergence p.s. quand  $\mathbb{E} [B_n | T_n] \rightarrow B$  et  $\mathbb{E} [F_n | T_n] \rightarrow F$  p.s.*

**Remarque 2.** *Définissons  $R_1 = \begin{pmatrix} R \\ 1 \end{pmatrix}$ ,  $B = \mathbb{E} [R_1 R_1']$ ,  $F = \mathbb{E} [R_1 S']$ . Si  $((R_{1n}, S_n), n \geq 1)$  est un échantillon i.i.d. de  $(R_1, S)$  dont les moments d'ordre 4 existent, les hypothèses (H1b) and (H2b) sont vérifiées pour  $B_n = R_{1n} R_{1n}'$  et  $F_n = R_{1n} S_n'$  puisque  $\mathbb{E} [R_{1n} R_{1n}' | T_n] = \mathbb{E} [R_1 R_1'] = B$  et  $\mathbb{E} [R_{1n} S_n' | T_n] = F$ .*

### 3.2 Application à la régression linéaire avec données standardisées en ligne

Définissons :

$$B_n = \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}}) (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}})' \Gamma_{M_{n-1}},$$

$$F_n = \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}}) (S_j - \bar{S}_{M_{n-1}})' \Gamma_{M_{n-1}}^1.$$

Notons  $U = (R - \mathbb{E} [R]) (R - \mathbb{E} [R])'$ ,  $B = \Gamma \mathbb{E} [U] \Gamma$  la matrice de corrélation de  $R$ ,  $\lambda$  et  $\lambda_{max}$  respectivement la plus petite et la plus grande valeur propre de  $B$ ,  $b_1 = \mathbb{E} [\|\Gamma U \Gamma - B\|^2]$ ,  $F = \Gamma \mathbb{E} [(R - \mathbb{E} [R]) (S - \mathbb{E} [S])'] \Gamma^1$ .

**Corollaire 3.** *Supposons qu'il n'existe pas de relation affine entre les composantes de  $R$  et que les moments d'ordre 4 de  $(R, S)$  existent. Supposons que l'hypothèse H3b1 soit vérifiée :*

$$(H3b1) \quad 0 < a < \min \left( \frac{1}{\lambda_{max}}, \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b_1} \right).$$

*Alors  $Y_n$  converge vers  $\theta = B^{-1}F$  p.s.*

Les démonstrations du théorème 3 et du corollaire 2 sont disponibles en Annexe C.

## 4 Convergence d'un processus avec un pas variable ou constant et l'utilisation de toutes les observations jusqu'au pas courant

Dans ce paragraphe, la convergence du processus  $(X_n, n \geq 1)$  dans  $\mathbb{R}^{p \times q}$  défini récursivement par

$$X_{n+1} = X_n - a_n (B_n X_n - F_n)$$

et ses applications à la régression linéaire en ligne sont étudiées.

### 4.1 Théorème

Soit les hypothèses suivantes :

(H1c) Il existe une matrice symétrique définie positive  $B$  telle que  $B_n \rightarrow B$  p.s.

(H2c) Il existe une matrice  $F$  tel que  $F_n \rightarrow F$  p.s.

(H3c) Soit  $\lambda_{max}$  la plus grande valeur propre de  $B$ ,

$$\left( a_n = a < \frac{1}{\lambda_{max}} \right) \text{ ou } \left( a_n \rightarrow 0, \sum_{n=1}^{\infty} a_n = \infty \right).$$

**Théorème 4.** *Sous les hypothèses (H1c), (H2c) et (H3c),  $X_n$  converge vers  $\theta = B^{-1}F$  p.s.*

### 4.2 Application à la régression linéaire avec données standardisées en ligne

Soit  $(m_n, n \geq 1)$  une suite d'entiers. Notons  $M_n = \sum_{k=1}^n m_k$  pour  $n \geq 1$ ,  $M_0 = 0$  et

$$I_n = \{M_{n-1} + 1, \dots, M_n\}.$$

Définissons

$$B_n = \Gamma_{M_n} \left( \frac{1}{M_n} \sum_{i=1}^n \sum_{j \in I_i} R_j R_j' - \bar{R}_{M_n} \bar{R}'_{M_n} \right) \Gamma_{M_n},$$

$$F_n = \Gamma_{M_n} \left( \frac{1}{M_n} \sum_{i=1}^n \sum_{j \in I_i} R_j S_j' - \bar{R}_{M_n} \bar{S}'_{M_n} \right) \Gamma_{M_n}^1.$$

Comme  $((R_n, S_n), n \geq 1)$  est un échantillon i.i.d. de  $(R, S)$ , les hypothèses (H1c) et (H2c) sont évidemment vérifiées avec  $B = \Gamma \mathbb{E} \left[ (R - \mathbb{E}[R]) (R - \mathbb{E}[R])' \right] \Gamma$  et

$$F = \Gamma \mathbb{E} \left[ (R - \mathbb{E}[R]) (S - \mathbb{E}[S])' \right] \Gamma^1.$$

Alors :

**Corollaire 3.** *Supposons qu'il n'existe pas de relation affine entre les composantes de  $R$  et que les moments d'ordre 4 de  $(R, S)$  existent. Supposons que l'hypothèse (H3c) soit vérifiée. Alors  $X_n$  converge vers  $\theta = B^{-1}F$  p.s.*

**Remarque 3**  $B$  est la matrice de corrélation de  $R$  de dimension  $p$ . Alors  $\lambda_{max} < \text{Trace}(B) = p$ . Dans le cas d'un pas constant  $a$ , il suffit de prendre  $a \leq \frac{1}{p}$  pour vérifier (H3c).

**Remarque 4.** *Dans la définition de  $B_n$  et  $F_n$ ,  $R_j$  et  $S_j$  ne sont pas directement pseudo-centrées par rapport à  $\bar{R}_{M_n}$  et  $\bar{S}_{M_n}$  respectivement. Une autre définition équivalente de  $B_n$  et  $F_n$  peut être utilisée. Elle consiste à remplacer  $R_j$  par  $R_j - m$ ,  $\bar{R}_{M_n}$  par  $\bar{R}_{M_n} - m$ ,  $S_j$  par  $S_j - m_1$ ,  $\bar{S}_{M_n}$  par  $\bar{S}_{M_n} - m_1$ ,  $m$  et  $m_1$  étant respectivement des estimations de  $E[R]$  et  $E[S]$  calculées lors de la phase d'initialisation avec un petit nombre d'observations. Par exemple, à l'étape  $n$ ,  $\sum_{j \in I_n} \Gamma_{M_n}(R_j - m)(\Gamma_{M_n}(R_j - m))'$  est calculé à la place de  $\sum_{j \in I_n} \Gamma_{M_n} R_j (\Gamma_{M_n} R_j)'$ . Ceci limite le risque d'explosion numérique.*

Les démonstrations du théorème 4 et du corollaire 3 sont disponibles en Annexe C.

## 5 Expériences

Les trois processus d'approximation stochastique avec données standardisées en ligne définis précédemment ont été comparés à deux autres processus d'approximation stochastique avec données brutes : le processus d'approximation stochastique classique et le processus d'approximation stochastique moyennisé (ASGD) avec un pas constant étudié dans [28] et [3]. Nous décrivons dans le tableau 7.1 les méthodes utilisées, avec les abréviations et les paramètres.

Avec la variable à expliquer  $S$  de dimension 1, 11 jeux de données ont été considérés, dont 8 sont disponibles en libre accès sur Internet et les 3 autres correspondent au jeu de données dérivé d'EPHESUS et utilisé dans le chapitre 6 pour la construction du score d'événement d'insuffisance cardiaque à court terme : 6 en régression linéaire (variable à expliquer continue) et 5 en analyse discriminante linéaire (variable à expliquer binaire). Tous les jeux de données utilisés sont présentés dans le tableau 7.2, avec leur lien de téléchargement. Une sélection *a priori* des variables a été réalisée sur chaque jeu de données, sélection stepwise par le test de Fisher, avec un seuil de 5% pour l'introduction et l'élimination des variables.

Soit  $D = \{(r_i, s_i), i = 1, 2, \dots, N\}$  l'ensemble des observations dans  $\mathbb{R}^p \times \mathbb{R}$  et supposons que  $D$  représente l'ensemble des réalisations d'un vecteur aléatoire  $(R, S)$  uniformément distribué ;

Type de méthode	Abréviation	Type de données	Nombre d'observations utilisées à chaque étape du processus	Utilisation de toutes les observations jusqu'à l'étape courante	Pas	Utilisation d'un processus moyennisé
Classique	C1	Données brutes	1	Non	variable	No
	C2		10			
	C3		1	Oui		
	C4		10			
ASGD	A1		1	Non	constant	Oui
	A2		1			
Standardisation 1	S11	Standardisation en ligne des données	1	Non	variable	Non
	S12		10			
	S13		1	Oui		
	S14		10			
Standardisation 2	S21		1	Non	constant	Oui
	S22		10			
Standardisation 3	S31		1	Oui		Non
	S32		10			

Tableau 7.1 – Description des méthodes

minimiser  $E[(S - \theta'R - \eta)^2]$  est équivalent à minimiser  $\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (s_i - \theta'r_i - \eta)^2$ . Un élément de  $D$  (ou plusieurs selon le processus) est tiré au hasard à chaque étape pour itérer le processus.

Pour comparer les méthodes, deux études différentes ont été réalisées : l'une en fixant le nombre total d'observations utilisées, l'autre en fixant le temps de calcul.

Le choix du pas, l'initialisation de chaque méthode et le critère de convergence utilisé sont présentés et commentés ci-après.

### Choix du pas

Dans toutes les méthodes d'approximation stochastique, un choix approprié du pas est souvent crucial pour obtenir de bonnes performances des processus. Si le pas est trop petit, la vitesse de convergence sera plus lente. Inversement, si le pas est trop grand, une explosion numérique peut survenir lors des premières itérations.

Pour les processus avec un pas variable (processus C1 à C4 et S11 à S14), nous avons choisi d'utiliser le pas  $a_n$  suivant :

$$a_n = \frac{c_\gamma}{(b+n)^\alpha}.$$

La constante  $\alpha = \frac{2}{3}$  a été fixé selon les suggestions de Xu [70] dans le cas d'un processus d'approximation stochastique en régression linéaire, et  $b = 1$ . Les résultats obtenus pour

Nom du jeu de données	$N$	$p_a$	$p$	Type de la variable à expliquer	$T^2$	Nombre d'outliers	
CADATA	20640	8	8	Continu	$1.6 \times 10^6$	122	<a href="http://www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html">www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html</a>
AILERONS	7154	40	9	Continu	247.1	0	<a href="http://www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html">www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html</a>
ELEVATORS	8752	18	10	Continu	$7.7 \times 10^4$	0	<a href="http://www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html">www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html</a>
POLY	5000	48	12	Continu	$4.1 \times 10^4$	0	<a href="http://www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html">www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html</a>
eGFR	21382	31	15	Continu	$2.9 \times 10^4$	0	derived from EPHEBUS study
HEMG	21382	31	17	Continu	$6.0 \times 10^4$	0	derived from EPHEBUS study
QUANTUM	50000	78	14	Binaire	22.5	1068	<a href="http://www.osmot.cs.cornell.edu/kddcup">www.osmot.cs.cornell.edu/kddcup</a>
ADULT	45222	97	95	Binaire	$4.7 \times 10^{10}$	20	<a href="http://www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html">www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html</a>
RINGNORM	7400	20	20	Binaire	52.8	0	<a href="http://www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html">www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html</a>
TWONORM	7400	20	20	Binaire	24.9	0	<a href="http://www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html">www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html</a>
HOSPHF30D	21382	32	15	Binaire	$8.1 \times 10^5$	0	derived from EPHEBUS study

$N$  correspond à la taille de l'échantillon global,  $p_a$  au nombre de paramètres disponibles,  $p$  au nombre de paramètres sélectionnés et  $T^2$  à la trace de  $E[RR']$ . Les outliers sont définis comme les observations dont la norme L2 est supérieure à cinq fois la norme moyenne.

Tableau 7.2 – Jeux de données utilisés dans nos expériences.

$c_\gamma = \frac{1}{p}$  sont présentés bien que ce choix ne corresponde pas au meilleur choix pour une méthode classique.

Pour la méthode ASGD (A1, A2), deux pas constants différents  $a$  comme ceux utilisés dans [3] ont été testés :  $a = \frac{1}{T^2}$  et  $a = \frac{1}{2T^2}$ ,  $T^2$  représentant la trace de  $\mathbb{E}[RR']$ . Notons que ce choix de pas constant suppose que l'on connaît *a priori* le jeu de données et ne convient pas à un flux de données.

Pour les méthodes avec standardisation des données en ligne et utilisation d'un pas constant  $a$  (S21, S22, S31, S32),  $a = \frac{1}{p}$  a été choisi puisque la matrice  $\mathbb{E}[RR']$  est alors la matrice de corrélation de  $R$ , dont la trace est égale à  $p$ , de sorte que ce choix correspond à celui de [3].

### Initialisation des processus

Tous les processus  $(X_n)$  ont été initialisés en prenant  $X_1 = \underline{0}$ , le vecteur nul. Pour les processus avec standardisation des données en ligne, un petit nombre d'observations ( $n = 1000$ ) a été pris en compte pour calculer une première estimation des moyennes et des écart-types.

### Critère de convergence

Le vecteur théorique  $\theta^1 = (\theta' \quad \eta)'$  est celui obtenu par la méthode des moindres carrés dans  $D$ . Soit  $\Theta_{n+1}^1$  l'estimateur de  $\theta^1$  obtenu par approximation stochastique après  $n$  itérations. Dans le cas d'un processus  $(X_n)$  avec standardisation des données, qui donne une estimation du vecteur noté  $\theta_c$  dans le paragraphe 1, comme  $\theta = \Gamma\theta_c(\Gamma^1)^{-1}$  et  $\eta = E[S] - \theta'E[R]$ , nous

pouvons définir :

$$\begin{aligned}\Theta_{n+1}^1{}' &= (\Theta_{n+1}' \quad H_{n+1}) \\ \text{avec } \Theta_{n+1} &= \Gamma_{M_n} X_{n+1} (\Gamma_{M_n}^1)^{-1} \\ H_{n+1} &= \bar{S}_{M_n} - \Theta_{n+1}' \bar{R}_{M_n}.\end{aligned}$$

Pour juger de la convergence de la méthode, le cosinus de l'angle formé par le vecteur théorique  $\theta^1$  et son estimation  $\theta_{n+1}^1$  a été utilisé comme critère,

$$\cos(\theta^1, \theta_{n+1}^1) = \frac{\theta^1{}' \theta_{n+1}^1}{\|\theta^1\|_2 \|\theta_{n+1}^1\|_2}.$$

D'autres critères, comme  $\frac{\|\theta^1 - \theta_{n+1}^1\|_2}{\|\theta^1\|_2}$  ou  $\frac{f(\theta_{n+1}^1) - f(\theta^1)}{f(\theta^1)}$ ,  $f$  représentant la fonction de perte, ont également été testés, les résultats ne sont pas présentés ici.

## 5.1 Étude pour un nombre total d'observations utilisées fixé

Pour toutes les  $N$  observations utilisées par l'algorithme,  $N$  étant le cardinal de  $D$ , jusqu'à un maximum de  $100N$  observations, la valeur du critère associée à chaque méthode et à chaque jeu de données a été enregistrée. Les résultats obtenus après l'utilisation de  $10N$  observations sont donnés dans le tableau 7.3.

Comme on peut le voir, une explosion numérique s'est produite pour la plupart des jeux de données lorsqu'on utilise les méthodes classiques avec des données brutes et un pas variable (C1 à C4). Comme noté dans le tableau 7.2, ces jeux de données avaient une valeur élevée de  $T^2 = Tr(\mathbb{E}[RR'])$ . Les méthodes S11 à S14 utilisant le même pas variable mais avec des données standardisées en ligne ont rapidement convergé dans la plupart des cas. Cependant, les méthodes classiques avec des données brutes peuvent donner de bons résultats pour un choix approprié du pas, comme le montrent les résultats obtenus pour le jeu de données POLY dans la figure 7.1. L'explosion numérique peut provenir d'un pas trop grand lorsque  $n$  est petit. Ce phénomène peut être évité si le pas est réduit, bien que si ce dernier est trop petit, la vitesse de convergence soit ralentie. Par conséquent, le bon équilibre doit être trouvé entre le pas et la vitesse de convergence. De plus, le choix du pas dépend généralement de l'ensemble des données qui n'est pas connu *a priori* dans son intégralité dans le cas d'un flux de données. En conclusion, les méthodes avec des données standardisées semblent être plus robustes relativement au choix du pas.

La méthode ASGD (A1 avec un pas constant  $a = \frac{1}{T^2}$  et A2 avec  $a = \frac{1}{2T^2}$ ) n'a pas donné de bons résultats, sauf pour les jeux de données RINGNORM et TWONORM qui ont été obtenus par simulation (notons que toutes les méthodes ont très bien fonctionné pour ces deux jeux de données). A1 a explosé pour le jeu de données QUANTUM contenant 1068

	CADATA	AILERONS	ELEVATORS	POLY	EGFR	HEMG	QUANTUM	ADULT	RINGNORM	TWONORM	HOSPHF30D	Mean rank
<b>C1</b>	Expl.	-0.0385	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9252	Expl.	0.9998	1.0000	Expl.	11.6
<b>C2</b>	Expl.	0.0680	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.8551	Expl.	0.9976	0.9996	Expl.	12.2
<b>C3</b>	Expl.	0.0223	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9262	Expl.	0.9999	1.0000	Expl.	9.9
<b>C4</b>	Expl.	-0.0100	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.8575	Expl.	0.9981	0.9996	Expl.	12.3
<b>A1</b>	-0.0013	0.4174	0.0005	0.3361	0.2786	0.2005	Expl.	0.0027	0.9998	1.0000	0.0264	9.2
<b>A2</b>	0.0039	0.2526	0.0004	0.1875	0.2375	0.1846	0.0000	0.0022	0.9999	1.0000	0.2047	8.8
<b>S11</b>	1.0000	0.9516	0.9298	1.0000	1.0000	0.9996	0.9999	0.7599	0.9999	1.0000	0.7723	5.2
<b>S12</b>	0.9999	0.9579	0.9311	1.0000	0.9999	0.9994	0.9991	0.6842	0.9999	1.0000	0.4566	6.1
<b>S13</b>	1.0000	0.9802	0.9306	1.0000	1.0000	0.9998	1.0000	0.7142	0.9999	1.0000	0.7754	3.7
<b>S14</b>	0.9999	0.9732	0.9303	1.0000	0.9999	0.9994	0.9991	0.6225	0.9998	1.0000	0.4551	6.9
<b>S21</b>	0.9993	0.6261	0.9935	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9998	1.0000	Expl.	10.5
<b>S22</b>	1.0000	0.9977	0.9900	1.0000	1.0000	0.9989	0.9999	-0.0094	0.9999	1.0000	0.9454	4.1
<b>S31</b>	1.0000	0.9988	0.9999	1.0000	1.0000	0.9992	0.9999	0.9907	0.9999	1.0000	0.9788	2.3
<b>S32</b>	1.0000	0.9991	0.9998	1.0000	1.0000	0.9992	0.9999	0.9867	0.9999	1.0000	0.9806	2.2

 Tableau 7.3 – Résultats après un nombre fixé d'observations utilisées égal à  $10N$ .

observations (2.1%) dont la norme L2 était cinq fois plus grande que la norme moyenne (cf. tableau 7.2). La méthode correspondante S21 avec des données standardisées en ligne a donné lieu à plusieurs explosions numériques avec le pas  $a = \frac{1}{p}$ , cependant ces explosions ont disparu en utilisant un pas plus petit (cf. figure 7.1). Il est à noter qu'il est supposé dans le corollaire 2 que  $0 < a < \min\left(\frac{1}{\lambda_{max}}, \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b_1}\right)$ ; dans le cas de  $a = \frac{1}{p}$ , seul  $a < \frac{1}{\lambda_{max}}$  est certain.

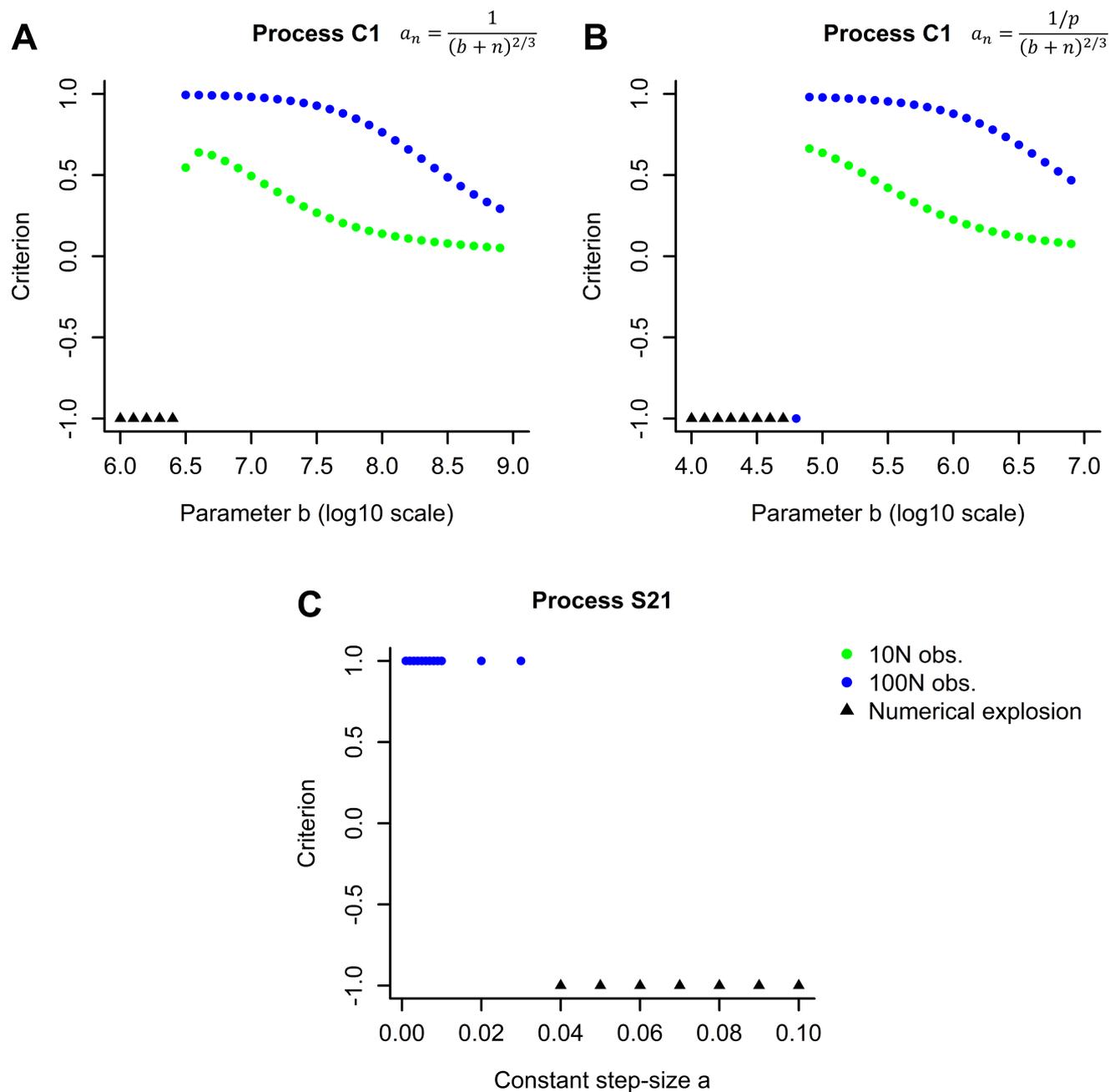


Figure 7.1 – Résultats obtenus pour le jeu de données POLY utilisant  $10N$  et  $100N$  observations : A/ processus C1 avec un pas variable  $a_n = \frac{1}{(b+n)^{2/3}}$  en faisant varier  $b$ , B/ processus C1 avec un pas variable  $a_n = \frac{1/p}{(b+n)^{2/3}}$  en faisant varier  $b$ , C/ processus S21 en faisant varier le pas constant  $a$ .

Enfin, les méthodes S31 et S32 avec des données standardisées en ligne, l'utilisation de toutes les observations jusqu'au pas courant et un choix très simple de pas constant  $a = \frac{1}{p}$ , ont donné constamment de bons résultats.

Ensuite, pour chaque nombre d'observations utilisées fixé et pour chaque jeu de données, les 14 méthodes ont été classées de la meilleure (cosinus le plus élevé) à la pire (cosinus le plus bas) en attribuant à chacune d'elles un rang allant de 1 à 14 respectivement, puis le rang moyen pour les 11 jeux de données a été calculé pour chaque méthode. Au total, 100 valeurs de rang moyen ont été calculées pour un nombre d'observations utilisées variant de  $N$  à  $100N$ . Le graphique représentant l'évolution du rang moyen en fonction du nombre d'observations utilisées et le boxplot du rang moyen sont donnés dans la figure 7.2.

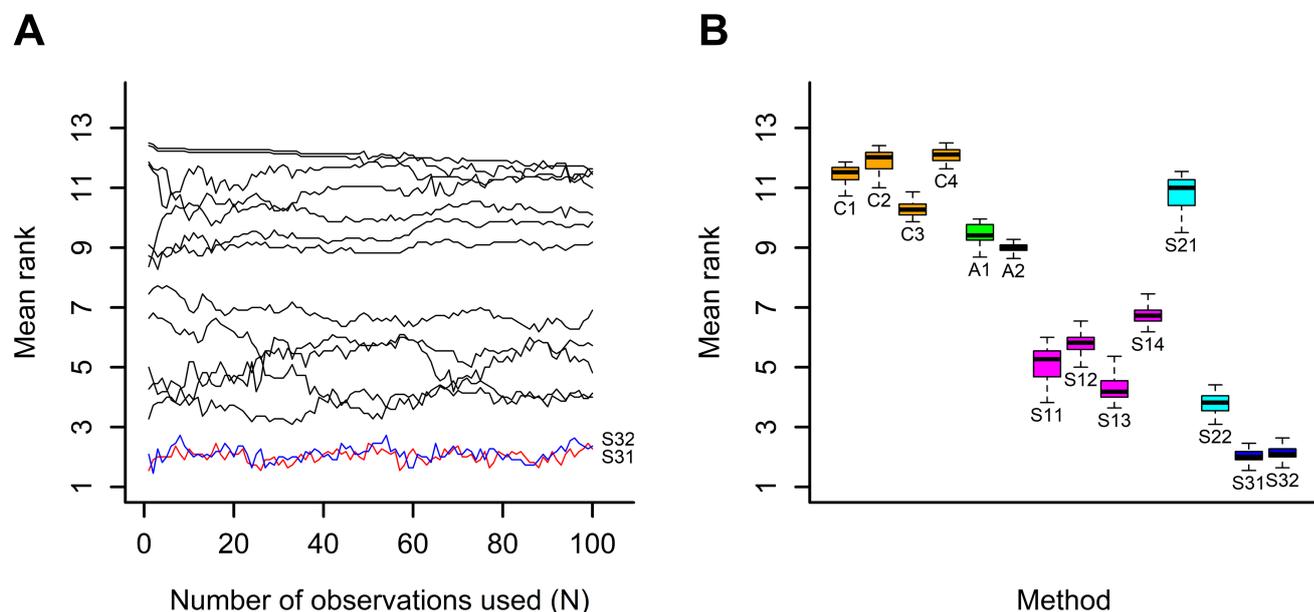


Figure 7.2 – Résultats pour un nombre total fixé d'observations : A/ évolution du rang moyen en fonction du nombre d'observations utilisées, B/ boxplot du rang moyen par méthode.

Dans l'ensemble, pour ces 11 jeux de données, une méthode avec des données standardisées, un pas constant et l'utilisation de toutes les observations jusqu'au pas courant (S31, S32) est la meilleure lorsque le nombre total d'observations utilisées est fixé.

## 5.2 Étude pour un temps de calcul fixé

A chaque seconde, jusqu'à un maximum de 2 minutes, la valeur du critère associée à chaque jeu de données a été enregistrée. Les résultats obtenus après un temps de calcul d'une minute sont donnés dans le tableau 7.4.

	CADATA	AILERONS	ELEVATORS	POLY	EGFR	HEMG	QUANTUM	ADULT	RINGNORM	TWONORM	HOSPHF30D	Mean rank
<b>C1</b>	Expl.	-0.2486	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9561	Expl.	1.0000	1.0000	Expl.	12.2
<b>C2</b>	Expl.	0.7719	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9519	Expl.	1.0000	1.0000	Expl.	9.9
<b>C3</b>	Expl.	0.4206	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9547	Expl.	1.0000	1.0000	Expl.	10.6
<b>C4</b>	Expl.	0.0504	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9439	Expl.	1.0000	1.0000	Expl.	10.1
<b>A1</b>	-0.0067	0.8323	0.0022	0.9974	0.7049	0.2964	Expl.	0.0036	1.0000	1.0000	Expl.	9.0
<b>A2</b>	0.0131	0.8269	0.0015	0.9893	0.5100	0.2648	Expl.	0.0027	1.0000	1.0000	0.2521	8.6
<b>S11</b>	1.0000	0.9858	0.9305	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.6786	1.0000	1.0000	0.9686	5.8
<b>S12</b>	1.0000	0.9767	0.9276	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	0.6644	1.0000	1.0000	0.9112	5.8
<b>S13</b>	1.0000	0.9814	0.9299	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	0.4538	1.0000	1.0000	0.9329	6.1
<b>S14</b>	1.0000	0.9760	0.9274	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	0.5932	1.0000	1.0000	0.8801	6.1
<b>S21</b>	-0.9998	0.2424	0.6665	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.0000	1.0000	1.0000	Expl.	11.5
<b>S22</b>	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	-0.0159	1.0000	1.0000	0.9995	3.1
<b>S31</b>	1.0000	0.9995	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	0.9533	1.0000	1.0000	0.9997	4.5
<b>S32</b>	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.9820	1.0000	1.0000	0.9999	1.5

Tableau 7.4 – Résultats obtenus après un temps fixé d’une minute.

Pour les méthodes classiques et la méthode ASGD, on a les mêmes conclusions que celles faites pour l’étude pour un nombre total d’observations utilisées fixé. Les méthodes avec des données standardisées en ligne donnent généralement de meilleurs résultats.

Comme dans l’étude précédente, les 14 méthodes ont été classées de la meilleure à la pire sur la base du rang moyen pour un temps de calcul fixé. Le graphe représentant l’évolution du rang moyen en fonction du temps de calcul allant de 1 seconde à 2 minutes ainsi que le boxplot du rang moyen sont donnés dans la figure 7.3.

Comme on peut le voir, les méthodes utilisant des données standardisées en ligne et plus d’une observation à chaque étape sont celles qui donnent les meilleurs résultats (S32, S22). Une explication possible est que le nombre total d’observations utilisées pour un temps de calcul fixé est plus élevé lorsque plusieurs observations sont utilisées à chaque étape plutôt qu’une seule. Ceci peut être vérifié dans le tableau 7.5 dans lequel le nombre total d’observations utilisées par seconde pour chaque méthode et pour chaque jeu de données pendant un temps de calcul fixé à 2 minutes est donné. Il est à noter que le nombre d’observations utilisées par seconde pour un processus utilisant des données standardisées en ligne et une seule observation à chaque étape (S11, S13, S21, S31) est généralement inférieur à celui d’un processus utilisant des données brutes et une seule observation à chaque étape (C1, C3, A1, A2), puisqu’une méthode avec standardisation nécessite l’estimation récursive des moyennes et des variances à chaque étape.

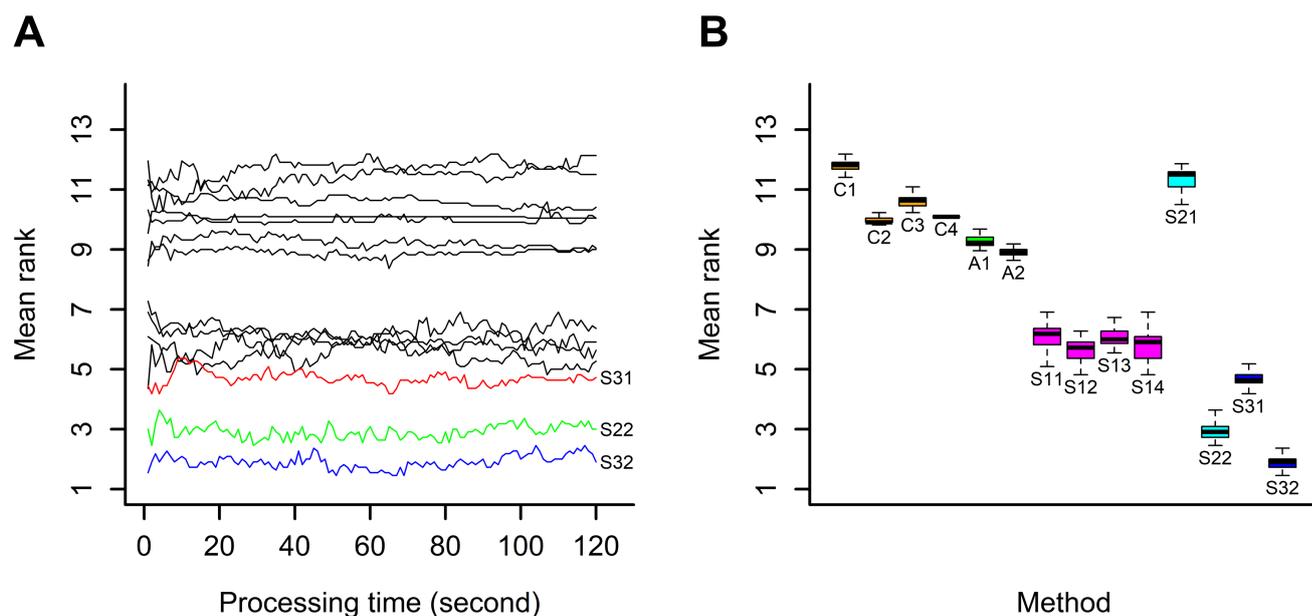


Figure 7.3 – Résultats pour un temps de calcul fixé : A/ variation du rang moyen en fonction du temps de calcul, B/ boxplot du rang moyen par méthode.

Remarquons également que pour le jeu de données ADULT avec un grand nombre de paramètres sélectionnés ( $p = 95$ ), la seule méthode donnant des résultats suffisamment satisfaisants après un temps de calcul d'une minute est S32.

## 6 Conclusion

Nous avons défini et démontré la convergence de trois processus d'approximation stochastique utilisant des données standardisées en ligne.

D'après les expériences, une méthode d'approximation stochastique utilisant des données standardisées en ligne semble être avantageuse par rapport à une méthode utilisant des données brutes. Premièrement, il est plus facile de choisir le pas. Pour les processus S31 et S32 par exemple, la définition d'un pas constant nécessite simplement de connaître le nombre de paramètres  $p$ . Deuxièmement, la standardisation permet généralement d'éviter le phénomène d'explosion numérique souvent rencontré dans nos expériences pour une méthode avec des données brutes.

L'utilisation de toutes les observations jusqu'au pas courant peut également réduire l'influence des valeurs aberrantes et augmenter la vitesse de convergence d'un processus. De plus, cette approche est particulièrement adaptée au cas d'un flux de données.

	CADATA	AILERONS	ELEVATORS	POLY	EGFR	HEMG	QUANTUM	ADULT	RINGNORM	TWONORM	HOSPHF30D
<b>C1</b>	19843	33170	17133	14300	10979	9243	33021	476	31843	31677	10922
<b>C2</b>	166473	291558	159134	134249	104152	89485	281384	4565	262847	261881	102563
<b>C3</b>	17206	28985	16036	13449	10383	8878	28707	462	28123	28472	10404
<b>C4</b>	132088	194031	125880	106259	87844	76128	184386	4252	171711	166878	86895
<b>A1</b>	33622	35388	36540	35800	35280	34494	11815	15390	34898	34216	14049
<b>A2</b>	33317	32807	36271	35628	35314	34454	15439	16349	34401	34205	34890
<b>S11</b>	17174	17133	17166	16783	15648	14764	16296	1122	14067	13836	14334
<b>S12</b>	45717	47209	45893	43470	39937	37376	40943	4554	34799	34507	36389
<b>S13</b>	12062	12731	11888	12057	11211	10369	11466	620	9687	9526	10137
<b>S14</b>	43674	46080	43068	42123	38350	35338	39170	4512	33594	31333	32701
<b>S21</b>	15396	17997	16772	10265	8404	7238	9166	996	13942	13274	7672
<b>S22</b>	47156	47865	46318	43899	40325	37467	41320	4577	34478	31758	37418
<b>S31</b>	12495	12859	12775	12350	11495	10619	11608	621	9890	9694	10863
<b>S32</b>	44827	47035	45123	42398	38932	36288	39362	4532	33435	33385	35556

Tableau 7.5 – Nombre d’observations utilisées après 2 minutes (exprimé en nombre d’observations par seconde).

Enfin, parmi tous les processus testés sur 11 jeux de données différents (régression linéaire ou analyse discriminante linéaire), le meilleur était une méthode utilisant la standardisation des données en ligne, un pas constant égal à  $\frac{1}{p}$  et toutes les observations jusqu’au pas courant, et l’utilisation de plusieurs nouvelles observations à chaque étape a amélioré la vitesse de convergence.



# Conclusion

Les objectifs principaux de cette thèse de doctorat étaient la mise en évidence de la valeur pronostique d'une estimation de la volémie ou de ses variations pour la prédiction des événements cardiovasculaires majeurs à court terme, la construction d'un score d'événement d'insuffisance cardiaque à court terme qui sera intégré dans un dispositif médical d'aide à la prescription médicamenteuse et l'actualisation en ligne de ce score en fonction des données d'apprentissage entrantes. Ce travail a contribué à apporter des solutions à ces problématiques sachant qu'il s'agit ici d'un travail d'équipe pluridisciplinaire. La validation de ces solutions se fera en utilisation réelle auprès des praticiens. Les solutions apportées donnent déjà des résultats qui apparaissent en cohérence avec la réalité du terrain. Des ajustements et des modifications seront certainement à apporter dans l'avenir mais la méthodologie que nous avons suivie est formalisée et devrait permettre des adaptations assez importantes en particulier grâce aux actualisations et aux évolutions possibles des scores.

Un grand nombre de patients insuffisants cardiaques pourront potentiellement bénéficier du dispositif médical. Sachant que des données biologiques seront transmises quotidiennement par la Box à un serveur informatique, ces nouvelles informations, qui ne pourront être stockées que temporairement étant donné le volume massif des données, pourraient contribuer à l'actualisation en ligne du score d'événement d'insuffisance cardiaque que l'on a construit et présenté dans le chapitre 6. Ce score est basé sur un prédicteur d'ensemble. Deux règles de classification ont été utilisées, la régression logistique et l'analyse discriminante linéaire, 1000 échantillons bootstrap et un nombre optimal de variables explicatives sélectionnées par un tirage aléatoire selon trois modalités différentes. Ceci donne 6000 prédicteurs différents. Une fonction de score combinaison affine des variables explicatives a été associée à chaque prédicteur. La fonction de score finale, obtenue par une moyennisation en deux étapes, a été ramenée à une échelle de 0 à 100. Des algorithmes stochastiques récursifs peuvent être utilisés pour des observations arrivant séquentiellement, par exemple pour estimer en ligne les paramètres d'un modèle de régression. Quand on utilise de tels algorithmes, il n'est pas nécessaire de stocker les données et beaucoup plus de données qu'avec les méthodes classiques peuvent être prises en compte pendant la même durée de temps. Nous avons présenté dans le chapitre 7 des algorithmes stochastiques, avec données standardisées en ligne, utilisables pour l'estimation en ligne des paramètres d'un modèle de régression linéaire, en particulier d'une

fonction discriminante linéaire binaire. Le cas de la régression logistique est étudié dans [42]. A chaque étape d'un tel algorithme, un lot de nouvelles données est pris en compte et affecté aux échantillons bootstrap en utilisant le bootstrap Poisson [45]. L'ensemble des variables explicatives tirées aléatoirement étant fixé pour chaque échantillon bootstrap, un prédicteur basé sur l'analyse discriminante linéaire ou sur la régression logistique peut être actualisé en ligne. Donc la fonction de score, obtenue à partir d'un ensemble de 6000 prédicteurs, peut être actualisée en ligne.

Par la suite, il est envisagé d'établir des modèles de prévision à très court terme des valeurs des paramètres biologiques et cliniques en fonction des caractéristiques actuelles du patient et de ses doses moyennes de médicament prises durant cette période. Ainsi, à partir des caractéristiques actuelles du patient et du traitement proposé par le logiciel d'aide à la prescription, on pourra prédire les valeurs futures des paramètres, et donc calculer le futur score d'événement. Le médecin aura alors à sa disposition le risque d'événement actuel de son patient ainsi que l'évolution de ce risque à court terme en fonction du traitement proposé par le logiciel d'aide à la prescription et pourra alors s'en servir comme aide pour sa décision finale de modifier ou non le traitement. Par exemple, il pourra décider de mettre en place le nouveau traitement si celui-ci permet de diminuer le risque d'événement de son patient. Pour mener cette étude, il sera nécessaire de disposer idéalement de données journalières ou de données à très court terme, ce qui n'était pas le cas de celles mises à notre disposition.

# Bibliographie

- [1] C. Adamopoulos, A. Ahmed, R. Fay, M. Angioi, G. Filippatos, J. Vincent, B. Pitt, F. Zannad, and E. Investigators. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction : insights from the ephesus trial. *European journal of heart failure*, 11(11) :1099–1105, 2009.
- [2] A. P. Ambrosy, G. C. Fonarow, J. Butler, O. Chioncel, S. J. Greene, M. Vaduganathan, S. Nodari, C. S. Lam, N. Sato, A. N. Shah, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure : lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(12) :1123–1133, 2014.
- [3] F. Bach and E. Moulines. Non-strongly-convex smooth stochastic approximation with convergence rate  $o(1/n)$ . In *Advances in neural information processing systems*, pages 773–781, 2013.
- [4] R. B. Bendel and A. A. Afifi. Comparison of stopping rules in forward stepwise regression. *Journal of the American Statistical Association*, 72(357) :46–53, 1977.
- [5] L. Bottou, F. E. Curtis, and J. Nocedal. Optimization methods for large-scale machine learning. *arXiv preprint arXiv :1606.04838v2*, 2017.
- [6] L. Bottou and Y. Le Cun. On-line learning for very large data sets. *Applied stochastic models in business and industry*, 21(2) :137–151, 2005.
- [7] L. Breiman. Bagging predictors. *Machine learning*, 24(2) :123–140, 1996.
- [8] L. Breiman. Out-of-bag estimation. Technical report, Citeseer, 1996.
- [9] L. Breiman. Random forests. *Machine learning*, 45(1) :5–32, 2001.
- [10] J. D. Carroll. Generalization of canonical correlation analysis to three or more sets of variables. In *Proceedings of the 76th annual convention of the American Psychological Association*, volume 3, pages 227–228, 1968.
- [11] D. W. Cockcroft and H. Gault. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1) :31–41, 1976.
- [12] E. R. DeLong, D. M. DeLong, and D. L. Clarke-Pearson. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves : a nonparametric approach. *Biometrics*, pages 837–845, 1988.

- [13] K. Duarte, J.-M. Monnez, and E. Albuissou. Valeur pronostique d'une estimation du volume plasmatique dans l'insuffisance cardiaque. In *48èmes Journées de Statistique de la Société Française de Statistique*, 2016.
- [14] K. Duarte, J.-M. Monnez, and E. Albuissou. Construction d'un score d'événement à court terme pour les insuffisants cardiaques. In *50èmes Journées de Statistique de la Société Française de Statistique*, 2018.
- [15] K. Duarte, J.-M. Monnez, and E. Albuissou. Methodology for constructing a short-term event risk score in heart failure patients. *Applied Mathematics*, 9 :954–974, 2018.
- [16] K. Duarte, J.-M. Monnez, and E. Albuissou. Score de risque d'événement et score en ligne pour des insuffisants cardiaques. In *25èmes Rencontres de la Société Francophone de Classification*, 2018.
- [17] K. Duarte, J.-M. Monnez, and E. Albuissou. Sequential linear regression with online standardized data. *PloS one*, 13(1) :e0191186, 2018.
- [18] K. Duarte, J.-M. Monnez, E. Albuissou, B. Pitt, F. Zannad, and P. Rossignol. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure. *JACC : Heart Failure*, 3(11) :886–893, 2015.
- [19] J. Duchi, E. Hazan, and Y. Singer. Adaptive subgradient methods for online learning and stochastic optimization. *Journal of Machine Learning Research*, 12(Jul) :2121–2159, 2011.
- [20] B. Efron and R. J. Tibshirani. *An introduction to the bootstrap*. CRC press, 1994.
- [21] B. Escofier and J. Pages. Multiple factor analysis (afmult package). *Computational statistics & data analysis*, 18(1) :121–140, 1994.
- [22] I. C. for Standardization in Haematology et al. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume. *Journal of Nuclear Medicine*, 21(8) :793–800, 1980.
- [23] J. H. Friedman and J. J. Meulman. Clustering objects on subsets of attributes (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 66(4) :815–849, 2004.
- [24] R. Genuer and J.-M. Poggi. Arbres CART et Forêts aléatoires, Importance et sélection de variables. working paper or preprint, Jan. 2017.
- [25] J. C. Gower. A general coefficient of similarity and some of its properties. *Biometrics*, pages 857–871, 1971.
- [26] S. J. Greene, M. Gheorghide, M. Vaduganathan, A. P. Ambrosy, R. J. Mentz, H. Subacius, A. P. Maggioni, S. Nodari, M. A. Konstam, J. Butler, et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction : insights from the everest trial. *European journal of heart failure*, 15(12) :1401–1411, 2013.
- [27] J. Greenleaf, V. Convertino, and G. Mangseth. Plasma volume during stress in man : osmolality and red cell volume. *Journal of Applied Physiology*, 47(5) :1031–1038, 1979.

- [28] L. Györfi and H. Walk. On the averaged stochastic approximation for linear regression. *SIAM Journal on Control and Optimization*, 34(1) :31–61, 1996.
- [29] T. Hastie, R. Tibshirani, and J. Friedman. The elements of statistical learning, 2009.
- [30] D. W. Hosmer Jr, S. Lemeshow, and R. X. Sturdivant. *Applied logistic regression*, volume 398. John Wiley & Sons, 2013.
- [31] K. In Lee and J. J. Koval. Determination of the best significance level in forward stepwise logistic regression. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 26(2) :559–575, 1997.
- [32] N. Ismail, R. Neyra, and R. M. Hakim. Plasmapheresis. *Handbook of dialysis*,, 3 :231–262, 2001.
- [33] R. Johnson and T. Zhang. Accelerating stochastic gradient descent using predictive variance reduction. In *Advances in neural information processing systems*, pages 315–323, 2013.
- [34] P. Jourdain, Y. Juillière, A. Boireau, M. Bellorini, M. Desnos, J. Dagorn, and F. Funck. Éducation thérapeutique des patients insuffisants cardiaques en france. *La Presse Medicale*, 38(12) :1797–1804, 2009.
- [35] A. Kaplan. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. *ASAIO transactions*, 36(3) :M597–9, 1990.
- [36] L. Lebart, A. Morineau, and K. M. Warwick. *Multivariate descriptive statistical analysis ; correspondence analysis and related techniques for large matrices*. New York (USA) Wiley, 1984.
- [37] A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk, A. T. Kausz, A. Levin, M. W. Steffes, R. J. Hogg, R. D. Perrone, J. Lau, and G. Eknoyan. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, 139(2) :137–147, 2003.
- [38] A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang, A. F. Castro, H. I. Feldman, J. W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, T. Greene, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9) :604–612, 2009.
- [39] L. Ljung. Analysis of stochastic gradient algorithms for linear regression problems. *IEEE Transactions on Information Theory*, 30(2) :151–160, 1984.
- [40] J.-M. Monnez. Le processus d’approximation stochastique de Robbins-Monro : résultats théoriques ; estimation séquentielle d’une espérance conditionnelle. *Statistique et analyse des données*, 4(2) :11–29, 1979.
- [41] J.-M. Monnez. Cours d’Analyse des Données et de Classification Supervisée. Master 2 IMOI, Université de Lorraine, 2012.
- [42] J.-M. Monnez. Online logistic regression process with online standardized data, 2018.

- [43] Novartis. L'insuffisance cardiaque et les français : décryptage de l'étude de perception « le cœur des français » dossier de presse 10 mars 2016, 2016.
- [44] W. H. Organization. *Nutritional anaemias : report of a WHO Scientific Group*, volume 405. World Health Organization, 1968.
- [45] N. C. Oza and S. Russell. Online bagging and boosting. In *Proceedings of Eighth International Workshop on Artificial Intelligence and Statistics, Key West, Florida, USA, 4-7 January 2001*, pages 105–112, 2001.
- [46] J. Pagès. Analyse factorielle de données mixtes. *Revue de statistique appliquée*, 52(4) :93–111, 2004.
- [47] R. Pascanu, T. Mikolov, and Y. Bengio. Understanding the exploding gradient problem. *arXiv preprint arXiv :1211.5063v1*, 2012.
- [48] M. J. Pencina, R. B. D'Agostino Sr, R. B. D'Agostino Jr, and R. S. Vasan. Evaluating the added predictive ability of a new marker : from area under the roc curve to reclassification and beyond. *Statistics in medicine*, 27(2) :157–172, 2008.
- [49] B. Pitt, G. Bakris, L. M. Ruilope, L. DiCarlo, R. Mukherjee, et al. Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (ephesus). *Circulation*, 118(16) :1643–1650, 2008.
- [50] B. Pitt, M. Gheorghiadu, F. Zannad, J. L. Anderson, D. J. van Veldhuisen, A. Parkhomenko, R. Corbalan, E. Q. Klug, R. Mukherjee, H. Solomon, et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of ephesus patients with baseline left ventricular ejection fraction  $\leq 30\%$ . *European journal of heart failure*, 8(3) :295–301, 2006.
- [51] B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, J. Neaton, F. Martinez, B. Roniker, R. Bittman, S. Hurley, J. Kleiman, and M. Gatlin. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 348(14) :1309–1321, 2003.
- [52] B. Pitt, H. White, J. Nicolau, F. Martinez, M. Gheorghiadu, M. Aschermann, D. J. Van Veldhuisen, F. Zannad, H. Krum, R. Mukherjee, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(3) :425–431, 2005.
- [53] B. Pitt, G. Williams, W. Remme, F. Martinez, J. Lopez-Sendon, F. Zannad, J. Neaton, B. Roniker, S. Hurley, D. Burns, et al. The ephesus trial : eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Cardiovascular drugs and therapy*, 15(1) :79–87, 2001.
- [54] B. T. Polyak. A new method of stochastic approximation type. *Automation and remote control*, 51(7) :937–946, 1990.

- [55] B. T. Polyak and A. B. Juditsky. Acceleration of stochastic approximation by averaging. *SIAM Journal on Control and Optimization*, 30(4) :838–855, 1992.
- [56] P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. Cleland, A. J. Coats, V. Falk, J. R. González-Juanatey, V.-P. Harjola, E. A. Jankowska, et al. 2016 esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the european society of cardiology (esc). developed with the special contribution of the heart failure association (hfa) of the esc. *European journal of heart failure*, 18(8) :891–975, 2016.
- [57] F. Rotella and P. Borne. *Théorie et pratique du calcul matriciel*, volume 6. Editions technip, 1995.
- [58] P. Royston, D. G. Altman, and W. Sauerbrei. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression : a bad idea. *Statistics in medicine*, 25(1) :127–141, 2006.
- [59] P. Royston and M. K. Parmar. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Statistics in medicine*, 21(15) :2175–2197, 2002.
- [60] P. Royston, W. Sauerbrei, et al. Multivariable modeling with cubic regression splines : a principled approach. *Stata Journal*, 7(1) :45, 2007.
- [61] G. Saporta. Une méthode et un programme d’analyse discriminante sur variables qualitatives. *Analyse des Données et Informatique, INRIA*, pages 201–210, 1977.
- [62] L. Song, P. Langfelder, and S. Horvath. Random generalized linear model : a highly accurate and interpretable ensemble predictor. *BMC bioinformatics*, 14(1) :5, 2013.
- [63] E. W. Steyerberg. *Clinical prediction models : a practical approach to development, validation, and updating*. Springer Science & Business Media, 2008.
- [64] M. B. Strauss, R. K. Davis, J. D. Rosenbaum, and E. C. Rossmeisl. “water diuresis” produced during recumbency by the intravenous infusion of isotonic saline solution. *The Journal of clinical investigation*, 30(8) :862–868, 1951.
- [65] R. Tibshirani. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, pages 267–288, 1996.
- [66] S. Tufféry. *Data mining et statistique décisionnelle : l’intelligence des données*. Editions Technip, 2012.
- [67] S. Tufféry. *Modélisation prédictive et apprentissage statistique avec R*. éditions Technip, 2015.
- [68] P. van der Meer, D. Postmus, P. Ponikowski, J. G. Cleland, C. M. O’Connor, G. Cotter, M. Metra, B. A. Davison, M. M. Givertz, G. A. Mansoor, et al. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute

- decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(19) :1973–1981, 2013.
- [69] Q. Wang, J. J. Koval, C. A. Mills, and K.-I. D. Lee. Determination of the selection statistics and best significance level in backward stepwise logistic regression. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 37(1) :62–72, 2007.
- [70] W. Xu. Towards optimal one pass large scale learning with averaged stochastic gradient descent. *arXiv preprint arXiv :1107.2490v2*, 2011.
- [71] H. Zou and T. Hastie. Regularization and variable selection via the elastic net. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 67(2) :301–320, 2005.

## CLINICAL RESEARCH

# Prognostic Value of Estimated Plasma Volume in Heart Failure



Kévin Duarte, MSc,<sup>\*†‡</sup> Jean-Marie Monnez, PhD,<sup>\*†‡</sup> Eliane Albuissou, MD, PhD,<sup>\*†§||¶</sup> Bertram Pitt, MD,<sup>#</sup> Faiez Zannad, MD, PhD,<sup>||\*\*†‡§§</sup> Patrick Rossignol, MD, PhD<sup>||\*\*†‡§§</sup>

### ABSTRACT

**OBJECTIVES** The purpose of this study was to assess the prognostic value of the estimation of plasma volume or of its variation beyond clinical examination in a post-hoc analysis of EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study).

**BACKGROUND** Assessing congestion after discharge is challenging but of paramount importance to optimize patient management and to prevent hospital readmissions.

**METHODS** The present analysis was performed in a subset of 4,957 patients with available data (within a full dataset of 6,632 patients). The study endpoint was cardiovascular death or hospitalization for heart failure (HF) between months 1 and 3 after post-acute myocardial infarction HF. Estimated plasma volume variation ( $\Delta$ ePVS) between baseline and month 1 was estimated by the Strauss formula, which includes hemoglobin and hematocrit ratios. Other potential predictors, including congestion surrogates, hemodynamic and renal variables, and medical history variables, were tested. An instantaneous estimation of plasma volume at month 1 was defined and also tested.

**RESULTS** Multivariate analysis was performed with stepwise logistic regression.  $\Delta$ ePVS was selected in the model (odds ratio: 1.01;  $p = 0.004$ ). The corresponding prognostic gain measured by integrated discrimination improvement was significant (7.57%;  $p = 0.01$ ). Nevertheless, instantaneous estimation of plasma volume at month 1 was found to be a better predictor than  $\Delta$ ePVS.

**CONCLUSIONS** In HF complicating myocardial infarction, congestion as assessed by the Strauss formula and an instantaneous derived measurement of plasma volume provided a predictive value of early cardiovascular events beyond routine clinical assessment. Prospective trials to assess congestion management guided by this simple tool to monitor plasma volume are warranted. (J Am Coll Cardiol HF 2015;3:886-93) © 2015 by the American College of Cardiology Foundation.

From the \*Université de Lorraine, Institut Elie Cartan de Lorraine, Unité Mixte de Recherche 7502, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; †Centre National de la Recherche Scientifique, Institut Elie Cartan de Lorraine, Unité Mixte de Recherche 7502, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; ‡INRIA, Project-Team BIGS, Villers-lès-Nancy, France; §CHU Nancy, Pôle S<sup>2</sup>R, PARC, ESPRI-BIOBASE, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; ||INSERM, Centre d'Investigations Cliniques-Plurithématique 1433, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; ¶Université de Lorraine, Faculté de Médecine, SPI-EAO, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; #University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan; \*\*INSERM U1116, Nancy, France; ††Université de Lorraine, Nancy, France; †††CHU Nancy, Pôle de Cardiologie, Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; and the §§F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), Nancy, France. The EPHEUS study was funded by Pfizer, Inc. K. Duarte received funding from Région Lorraine and the Fonds Européen de Développement Régional (FEDER). Dr. Rossignol received travel grants from Pfizer Inc. Drs. Pitt and Zannad received remuneration from Pfizer as members of the EPHEUS Executive Steering Committee. Dr. Pitt has served as a consultant to Bayer and Relypsa; and holds stock options in Relypsa. Drs. Zannad and Rossignol are cofounders of CardioRenal diagnostics. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received January 4, 2015; revised manuscript received June 8, 2015, accepted June 12, 2015.

**C**ongestion is the major cause for heart failure (HF) hospitalization; however, many HF patients are discharged with persistent signs and symptoms of congestion, high left ventricular filling pressures (1), and evidence of hypervolemia (2). Available data suggest that a pre-discharge clinical assessment of congestion is often not performed, and even if performed is not done systematically (1).

SEE PAGE 894

The same issue arises after discharge and may contribute to the burden of rehospitalizations. Careful evaluation of all physical findings, laboratory variables, weight change, and net fluid change is warranted before discharge, as suggested by guidelines (3). Among readily available data at discharge, biological surrogates of plasma volume (PV) and therefore of congestion have been shown to be associated with post-discharge outcomes (4-8). PV may be assessed indirectly by several published methods. Whether these various methods of PV measurement beyond clinical examination have different prognostic value is unknown and was therefore investigated in this study using data from EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study).

**METHODS**

**POPULATION.** The design and results of the trial have been reported previously (9). The EPHEMUS study enrolled 6,632 patients with HF after acute myocardial infarction (AMI) complicated by left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction ≤40%). HF had to be documented by at least 1 of the following: presence of pulmonary rales, chest radiography showing pulmonary venous congestion, or the presence of a third heart sound. Clinical signs of pulmonary congestion were not required at inclusion in patients with diabetes mellitus. Patients were entered into the study from 3 to 14 days after infarction (with inclusion [M0] performed before discharge from the hospital in 80% of patients). All patients were randomly assigned to treatment with eplerenone 25 mg/day or placebo. EPHEMUS was an event-driven study with a mean duration of follow-up of 16 months. Clinical assessments were made at inclusion (M0), at month 1 (M1), at month 3 (M3), and every 3 months thereafter. Among the 6,632 patients included in the EPHEMUS study, 1,675 were excluded from the analysis because of unavailable data at baseline or at month 1 (259 died before 5 weeks, and 1,416 did not have the clinical or biological data required for all of the analyses conducted in the

present study). The present analysis was therefore performed on the 4,957 remaining patients.

**STUDY ENDPOINTS.** The aim of the present study was to predict early cardiovascular events, that is, cardiovascular death or hospitalization for HF (the primary endpoint of the study, adjudicated by a blinded critical event committee, as per trial protocol [9]) between 1 and 3 months after AMI with HF (including a sensitivity analysis performed at 6 months in the study population with available hemoglobin and hematocrit data at M0).

**ESTIMATION OF CHANGE IN PV.** To estimate relative changes in PV between M0 and M1,

**ABBREVIATIONS AND ACRONYMS**

- AMI** = acute myocardial infarction
- AUC** = area under the receiver operating characteristic curve
- eGFR** = estimated glomerular filtration rate
- ePVS** = estimated plasma volume
- ΔePVS** = estimated plasma volume variation (Strauss formula)
- HF** = heart failure
- LVEF** = left ventricular ejection fraction
- PV** = plasma volume

**TABLE 1** Baseline Characteristics Between Included and Nonincluded Patients

	Included (n = 4,957)	Nonincluded (n = 1,675)	p Value
NYHA functional class			
≥2	70	71 (n = 1,326)	0.53
≥3	17	22 (n = 1,326)	<0.0001
Killip class			
≥2	85	83 (n = 1,634)	0.067
≥3	19	22 (n = 1,634)	0.030
Weight, kg	77 (68-87)	76 (68-86) (n = 1,671)	0.19
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	68 (56-81)	65 (52-80) (n = 1,406)	0.0008
Blood pressure, mm Hg			
Systolic	120 (110-130)	115 (106-130) (n = 1,673)	<0.0001
Diastolic	70 (65-80)	70 (62-80) (n = 1,673)	0.0003
Hemoglobin, g/dl	13.4 (12.3-14.5)	13.2 (11.9-14.4) (n = 1,599)	<0.0001
Hematocrit, %	40 (37-43)	39 (36-43) (n = 1,534)	0.0004
Sodium, mmol/L	140 (137-142)	139 (136-142) (n = 1,637)	<0.0001
LVEF, %	35 (30-38)	34 (29-37) (n = 1,660)	<0.0001
Medical history			
Age, yrs	65 (55-72)	65 (55-74)	0.36
Male	71	72	0.16
Caucasian	91	89	0.016
Hospitalization for HF	7	9	0.12
Reperfusion therapy	46	44	0.19
Previous AMI	27	28	0.29
Diabetes mellitus	31	36	0.0001
Prior episodes of HF	14	15	0.35
Hypertension	61	58	0.011
Medications			
Eplerenone	50	50	0.90
ACEI/ARB	86	88	0.14
Beta-blockers	76	72	0.001
Loop diuretic drugs	54	59	0.0001

Values are n, median (interquartile range), or proportion (%).  
 ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; AMI = acute myocardial infarction; ARB = angiotensin receptor blocker; BP = blood pressure; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HF = heart failure; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association functional class.

**TABLE 2** Characteristics of Patients With and Without Events

	Nonevent (n = 4,697)	Event (n = 260)	p Value
<b>NYHA functional class</b>			
MO ≥2	70	77	0.013
MO ≥3	16	34	<0.0001
M1 ≥2	66	81	<0.0001
M1 ≥3	13	37	<0.0001
<b>Killip class</b>			
MO ≥2	85	91	0.008
MO ≥3	18	34	<0.0001
<b>Weight, kg</b>			
MO	78 (68 to 87)	74 (67 to 84)	0.003
M1	77 (68 to 87)	74 (66 to 83)	0.0005
Δ weight*	0 (-2 to 1)	-1 (-2 to 1)	0.014
<b>ePVS</b>			
MO	4.478 (3.931 to 5.120)	4.701 (4.152 to 5.428)	<0.0001
M1	4.348 (3.904 to 4.882)	4.711 (4.152 to 5.485)	<0.0001
ΔePVS, %	-2 (-12 to 8)	0 (-9 to 12)	0.0009
<b>eGFR, ml/min/1.73 m<sup>2</sup></b>			
MO	68 (56 to 82)	62 (49 to 75)	<0.0001
M1	67 (55 to 80)	57 (46 to 73)	<0.0001
Δ eGFR*	0 (-9 to 8)	-3 (-12 to 6)	0.015
<b>Blood pressure, mm Hg</b>			
Systolic MO	120 (110 to 130)	118 (106 to 130)	0.22
Systolic M1	120 (110 to 140)	120 (108 to 136)	0.022
Δ systolic BP*	5 (-7 to 15)	3 (-10 to 10)	0.14
Diastolic MO	70 (65 to 80)	70 (64 to 80)	0.042
Diastolic M1	76 (70 to 80)	75 (68 to 80)	0.061
Δ diastolic BP*	0 (-5 to 10)	0 (-5 to 10)	0.75
<b>Hemoglobin, g/dl</b>			
MO	13.4 (12.3 to 14.5)	12.9 (11.8 to 13.9)	<0.0001
M1	13.6 (12.6 to 14.5)	12.9 (11.8 to 14)	<0.0001
Δ hemoglobin*	0.2 (-0.6 to 1)	0 (-1.1 to 0.8)	0.001
<b>Hematocrit, %</b>			
MO	40 (37 to 43)	39 (36 to 42)	0.0001
M1	41 (38 to 43)	39 (36 to 42)	<0.0001
Δ hematocrit*	1 (-2 to 3)	0 (-3 to 2)	0.002
<b>Sodium (mmol/l)</b>			
MO	140 (137 to 142)	139 (136 to 141)	0.018
M1	141 (139 to 143)	141 (138 to 143)	0.32
Δ sodium*	1 (-1 to 4)	1 (-1 to 4)	0.29
LVEF MO, %	35 (30 to 38)	34 (28 to 37)	<0.0001
Age, yrs	64 (55 to 72)	70 (61 to 76)	<0.0001
Male	71	64	0.014

Continued on the next page

3 different formulas were tested. The Strauss formula (estimated plasma volume variation [ΔePVS]) uses changes in hemoglobin and hematocrit concentrations and does not provide an instantaneous measure of PV but estimates its change between 2 time points (10-12), whereas the Kaplan and Hakim formulas estimate instantaneous PV taking into account weight and hematocrit concentration at a given time point (11,13,14). The only formula associated with cardiovascular events in this analysis

was the Strauss formula (Online Table 1), defined as follows:

$$\Delta ePVS = 100 \times \frac{\text{hemoglobin}(M0)}{\text{hemoglobin}(M1)} \times \frac{1 - \text{hematocrit}(M1)}{1 - \text{hematocrit}(M0)} - 100$$

This formula can be interpreted as the relative change in estimated PV between M0 and M1. For this reason, ePVS was defined as being proportional to this value.

The instantaneous formula for estimating PV, derived from ΔePVS, is as follows:

$$ePVS = \frac{1 - \text{hematocrit}}{\text{hemoglobin}(g/dl)} \times 0.01$$

**VARIABLES.** Measurements at M0 and M1 included ePVS, New York Heart Association (NYHA) functional class, Killip class (available at M0 only), weight, estimated glomerular filtration rate (eGFR) assessed by the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula (15), blood pressure, hemoglobin and hematocrit concentrations, serum sodium, and left ventricular ejection fraction (LVEF) (available at M0 only). ΔePVS and change in the continuous variables between M0 and M1 were also considered together with medical history (age, sex, race, previous hospitalization for HF, reperfusion therapy, previous AMI, diabetes mellitus, prior episodes of HF, and hypertension). Because of the number of missing values for albumin and serum protein at M0 and M1 (25%), those variables were not considered in the present analysis. Albumin and serum protein at M0 and M1 as well as albumin variation between M0 and M1 were associated with outcomes but not the change in serum protein in univariate analysis (data not shown).

**CONCISE STATISTICAL ANALYSIS SECTION.** A complete description of the statistical methods used is provided in the Online Appendix. All analyses were performed with SAS version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, North Carolina) and R software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Continuous variables are described as median and interquartile range and categorical data as proportions. The chi-square test or Fisher exact test was used for categorical variables and the nonparametric Kruskal-Wallis test for continuous variables. Correlations were obtained with Spearman's rho. The 2-tailed significance level was set to  $p \leq 0.05$ .

To select a set of predictors for multivariate analysis, a univariate analysis was performed to test the existence of a significant dependence between each of the initial variables and the 2-class variable "event/nonevent." A variable was retained if the corresponding p value was smaller than 0.15, which is

commonly used in such approaches. Moreover, any variable highly correlated with another variable and with a less significant p value was not retained.

To examine association with an event, a stepwise logistic regression based on the remaining variables was performed by using the likelihood ratio test at a threshold of 0.05. This analysis automatically excluded insufficiently predictive variables. Prognostic gain of  $\Delta$ ePVS or ePVS was assessed by the integrated discrimination improvement (IDI), the continuous net reclassification improvement (NRI), and the increased area under the receiver-operating characteristic curve (IAUC). Stepwise discriminant analysis and linear discriminant analysis were also performed to verify the stability of the set of retained variables (Online Table 2). Furthermore, the quality and stability of all models were tested by cross-validation (Online Table 3). Finally, subgroup analyses were performed by a stepwise logistic regression: with and without anemia, anticoagulant agents, antithrombotic therapy, and reperfusion therapy at baseline. Anemia was defined according to the World Health Organization criteria as a baseline hemoglobin <13 g/dl for men and <12 g/dl for women.

**RESULTS**

Comparison of the characteristics at baseline between included and nonincluded patients showed that the 1,675 nonincluded patients generally had more severe HF (Table 1).

**BASELINE, 1-MONTH, AND IN-BETWEEN FEATURES ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR EVENTS IN UNIVARIATE ANALYSIS.** Patients with events (Table 2) were older and had a lower LVEF, weight, and eGFR at baseline and M1, as well as higher NYHA and Killip classes and lower hemoglobin and hematocrit concentrations.  $\Delta$ ePVS was significantly associated with early cardiovascular events (p = 0.0009). Of note, ePVS at baseline and M1 were also significantly associated with cardiovascular events (p < 0.0001). Patients who lost weight experienced more frequent events. Of note,  $\Delta$ ePVS and changes in body weight were not significantly correlated (rho = 0.02; p = 0.093).

**MULTIVARIATE ANALYSIS INCLUDING  $\Delta$ ePVS.**  $\Delta$ ePVS was retained in the logistic regression model (odds ratio [OR]: 1.01; p = 0.004) (Table 3): if plasma volume increased, the probability of a cardiovascular event also increased. With regard to the added predictive ability of  $\Delta$ ePVS in the model beyond that of clinical variables, both NRI and IAUC measures were positive but not significant (NRI = 0.09 [p = 0.18], IAUC = 0.0012 [p = 0.39]).  $\Delta$ ePVS significantly

**TABLE 2 Continued**

	Nonevent (n = 4,697)	Event (n = 260)	p Value
Caucasian	91	89	0.39
Previous hospitalization for HF	7	16	<0.0001
Reperfusion therapy	46	37	0.002
Previous AMI	26	37	<0.0001
Diabetes mellitus	31	39	0.005
Prior episodes of HF	14	26	<0.0001
Hypertension	61	71	0.001
Medications			
Eplerenone	51	42	0.007
ACEI/ARB	86	89	0.17
Beta-blockers	76	70	0.017
Loop diuretic drugs	52	79	<0.0001

Values are median (interquartile range) or proportion (%). \*Absolute change between month 1 and baseline. Events considered between months 1 and 3 after AMI were cardiovascular death or hospitalization for HF.  
 MO = baseline measurement; M1 = measurement at month 1;  $\Delta$ ePVS = estimated plasma volume variation (Strauss formula); other abbreviations as in Table 1.

improved the IDI by 7.57% (p = 0.01). Of note, in a sensitivity analysis in the subgroups with and without anemia,  $\Delta$ ePVS was also retained in the models (Online Table 4).

**MULTIVARIATE ANALYSIS INCLUDING INSTANTANEOUS ePVS.** ePVS at M1 was retained in the logistic regression model (OR: 1.38; p < 0.0001) (Table 4). The 3 measures of added predictive ability of ePVS at M1 were positive and significant: relative IDI = 15.06% (p = 0.004), NRI = 0.18 (p = 0.004), and IAUC = 0.01 (p = 0.035).

With regard to sensitivity analyses, we found the following results: 1) ePVS M1 was a better predictor of early cardiovascular events than  $\Delta$ ePVS (Online Appendix); 2) in the subgroups with and without anemia at baseline, ePVS M1 was retained in the models, as was the case in the subgroups with and without anticoagulant agents, antithrombotic drugs, and reperfusion therapy at baseline (Online Table 4); 3) in a larger EPHEBUS dataset (i.e., that included 5,845 or 5,880 patients with available hemoglobin or hematocrit measurements at M0), ePVS M0 was only marginally associated with event occurrence at M1 (p = 0.051), whereas it was significantly associated with 90-day events (OR: 1.12, p = 0.007; NRI: p = 0.027; IDI: p = 0.075) and 180-day events (OR: 1.14, p = 0.0006; NRI: p = 0.0003; IDI: p = 0.002). Of note, when ePVS M1 was considered in lieu of ePVS M0, it was retained in the model (p < 0.0001) and significantly increased the predictive capacity of the model (data not shown); and 4) in a subset of the EPHEBUS population with available brain natriuretic peptide (BNP) measurements, we previously reported significant positive

**TABLE 3** Stepwise Logistic Regression With  $\Delta$ ePVS

Variables Retained by the Model	Coefficient	OR (95% CI)	p Value*
NYHA functional class M1 $\geq 3$	1.07	2.92 (2.21-3.86)	<0.0001
eGFR M1	-0.02	0.98 (0.98-0.99)	<0.0001
Killip class M0 $\geq 3$	0.47	1.60 (1.21-2.12)	0.001
$\Delta$ ePVS	0.01	1.01 (1.00-1.02)	0.004
LVEF M0	-0.02	0.98 (0.96-1.00)	0.031
Previous hospitalization for HF	0.44	1.55 (1.07-2.25)	0.025
Systolic BP M1	-0.01	0.99 (0.98-1.00)	0.005
Hypertension	0.43	1.54 (1.15-2.07)	0.003
Weight M1	-0.01	0.99 (0.98-1.00)	0.043

\*p value associated with the likelihood ratio test.  
CI = confidence interval; OR = odds ratio; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

correlations between changes in BNP and PV, as assessed by the Strauss formula between baseline and month 1 (5). Present analysis of this subset of 346 patients showed that BNP and instantaneous ePVS at M0 and M1 were significantly but weakly correlated ( $\rho = 0.23$ ,  $p < 0.0001$  at M0;  $\rho = 0.25$ ,  $p < 0.0001$  at M1). Among this subset, 14 patients experienced a cardiovascular event. BNP M1 (area under the ROC curve [AUC] = 0.88) and ePVS M1 (AUC = 0.78) were good predictors of cardiovascular events in univariate analysis, although the model had an even greater discriminative ability when both variables were combined (AUC = 0.90) (Figure 1). With regard to the added predictive ability of ePVS M1 in the model that included both variables, the 3 measures were positive, and only IAUC was not significant (relative IDI = 129.9%,  $p = 0.029$ ; NRI = 0.89,  $p = 0.0006$ ; and IAUC = 0.02,  $p = 0.36$ ). However, because of the small number of cardiovascular events, these last results should be interpreted with caution.

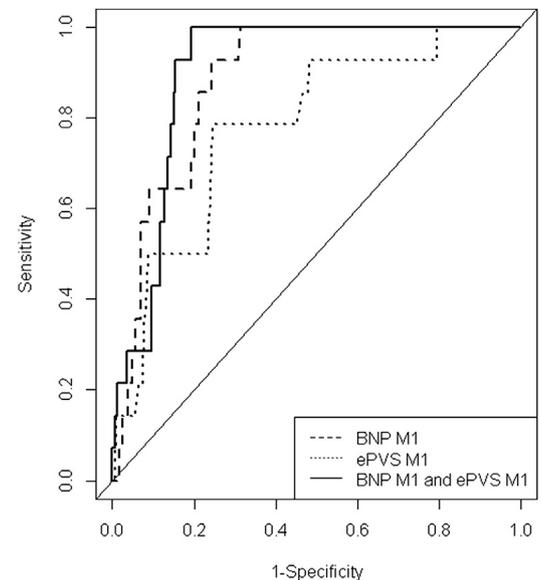
## DISCUSSION

To the best of our knowledge, the results of this analysis show for the first time that in patients with

**TABLE 4** Stepwise Logistic Regression With ePVS at M1

Variables Retained	Coefficient	OR (95% CI)	p Value*
NYHA functional class M1 $\geq 3$	1.00	2.72 (2.05-3.61)	<0.0001
ePVS M1	0.32	1.38 (1.21-1.59)	<0.0001
eGFR M1	-0.01	0.99 (0.98-0.99)	0.0001
Killip class M0 $\geq 3$	0.46	1.58 (1.19-2.10)	0.002
LVEF M0	-0.02	0.98 (0.96-1.00)	0.030
Previous hospitalization for HF	0.43	1.53 (1.06-2.22)	0.030
Hypertension	0.39	1.47 (1.10-1.97)	0.009
Systolic BP M1	-0.01	0.99 (0.98-1.00)	0.008

\*p value associated with the likelihood ratio test.  
CI = confidence interval; OR = odds ratio; other abbreviations as in Tables 1 and 2.

**FIGURE 1** ROC Curves Related to BNP and ePVS Measurements at Month 1

Receiver-operating characteristic (ROC) curves from univariate and multivariate logistic regression in the subset of the study population ( $n = 346$ , 14 with cardiovascular events) with available measurements for brain natriuretic peptide (BNP) and estimated plasma volume (ePVS) measurements at month 1 (M1).

HF and left ventricular systolic dysfunction complicating AMI, a short-term (1 month) decrease in ePVS using the Strauss formula (i.e., decongestion) was associated with better cardiovascular outcomes independent of the clinical variables used in routine practice (e.g., NYHA functional class, Killip class, body weight, blood pressure, LVEF, and eGFR). Moreover, we found that an instantaneous estimation of PV directly derived from the Strauss formula displayed greater prognostic value. An instantaneous PV estimation should enable physicians to immediately and reliably assess a patient's congestive status beyond usual routine clinical assessment and natriuretic peptide measurement.

The noninvasive assessment of PV is important in the management of HF patients to tailor diuretic doses to the needs of the individual patient, as recommended by all current guidelines (3,16) but often not achieved because of the unreliability of clinical signs and symptoms. In the present study, a majority of patients received loop diuretic drugs at baseline, with these patients experiencing more events. Of note, observational studies have shown an association between high-dose loop diuretic drugs and adverse outcomes; however, these studies are confounded by the fact that patients receiving higher doses of diuretic

drugs tend to have greater disease severity or comorbidity (17). In the present series, decongestion between baseline and at 1 month, as assessed by a decrease in ePVS, was found to be associated with better clinical outcomes. This finding corroborates and extends data derived from 3 randomized trials in acute decompensated HF that reported an association between decongestion (as assessed by biological surrogates of PV) during index hospitalization and better outcomes. An analysis of the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) trial investigated baseline-to-discharge increases in hematocrit, albumin, and total protein values. Patients with 2 or more of the 3 aforementioned variables with values in the top tertile were considered to have evidence of hemoconcentration, which was associated with greater net weight or fluid loss and greater reductions in right atrial pressure and pulmonary capillary wedge pressure, along with a substantially lower risk of mortality (4). In an analysis of the PROTECT (Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function), hemoconcentration was defined as an increase in hemoglobin levels between baseline and day 7 in patients presenting with acute decompensated HF. A rapid increase in hemoglobin during hospitalization was related to improved 180-day survival (6). In the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan), analysis of the absolute in-hospital hematocrit changes calculated between baseline and discharge or day 7 (whichever occurred first) showed that patients with hemoconcentration (i.e.,  $\geq 3\%$  absolute increase in hematocrit) were less likely to have clinical congestion at discharge, whereas every 5% increase in in-hospital hematocrit change was associated with decreased cardiovascular mortality or HF hospitalization at  $\leq 100$  days after randomization (7).

The present study, EPHEBUS, provided an opportunity to monitor decongestion using both clinical and biological variables after hospital discharge between baseline and 1 month, a critical time frame in terms of rehospitalization burden. Several formulas were used to estimate instantaneous PV and respective changes between baseline and 1-month post-myocardial infarction in patients with HF. In a head-to-head comparison during univariate analysis, only the Strauss formula (to assess variations) and its instantaneous derivation were associated with

3-month outcomes. This formula contains hemoglobin ratios and therefore includes both hemoglobin changes, which may be relevant in HF patients with cardiorenal anemia syndrome (18), and multifactorial changes, involving medications as well as bone marrow dysfunction associated with kidney dysfunction, inflammation, and malnutrition. Although both hematocrit and hemoglobin and their respective changes were also associated with outcomes under univariate analysis, they were not considered in the multivariate analysis because of the collinearity with PV estimation and the uncertainty related to the relative contribution of congestion and anemia in these variables. Hemoconcentration, as evidenced by a rising hematocrit, is an appropriate surrogate that indicates that the plasma refill rate has been exceeded by the rate of fluid removal, which can be measured easily and continuously by use of an in-line hematocrit sensor during ultrafiltration therapy (19). Importantly, however, in the subgroups with and without anemia at baseline,  $\Delta$ ePVS or ePVS at M1 was always retained in the multivariate models. The fact that neither the Kaplan nor Hakim formulas were associated with outcomes may arise from the integration of body weight in both formulas. Indeed, both Kaplan and Hakim ePVS increase when hematocrit decreases and conversely decrease when weight decreases, whereas patients with events displayed lower weight and hemoglobin. Ideally, dry weight (i.e., the body weight measured in noncongested patients), which was not assessed in the present study and is difficult to estimate in routine practice because of frequently persisting edema in HF patients, should have been used to run these 2 formulas. Moreover, body weight loss, which was found to be associated with worse outcomes, may rather be associated with cachexia (20-22) as opposed to decongestion and therefore may be misleading for use in monitoring congestive status.

**STUDY LIMITATIONS.** First, the analysis in the EPHEBUS patient population was performed in myocardial infarction patients with HF and altered ejection fraction, and thus, the external validity of these results remains to be assessed in other patient populations. In any event, the present results are hypothesis generating, stemming from a post-hoc analysis, and should be confirmed by further prospective investigations. Of importance, we believe that the statistical results are robust, considering that 2 different methods of discrimination (logistic regression and linear discriminant analysis) were used to create an event prediction model to verify the consistency of the results. Finally, the stability of the

models was tested by performing cross-validations, with  $\Delta$ ePVS or ePVS being selected consistently in the models.

Second, changes in PV, as estimated by the Strauss formula, were assessed by a proposed (10) indirect estimation of PV changes. This is a validated (on comparison with a radiolabeled gold standard) method that integrates hematocrit changes and is used routinely to estimate PV in patients with scheduled plasma exchanges (23,24), or even ultrafiltration in the HF setting (25), whereas notably, no specific validation has been reported to date in the HF setting. Interestingly, a sensitivity analysis showed that BNP (as a surrogate of cardiac congestion) measured in 346 patients and instantaneous ePVS were significantly but weakly correlated and that the coexistence of both elevated BNP and elevated instantaneous ePVS at month 1 predicted worse outcomes than either alone, which further strengthens the pathophysiological relevance of PV estimation beyond the usual tools.

## CONCLUSIONS

In the setting of HF complicating AMI, our data provide important insights related to congestion assessment and its post-discharge prognostic value using a simple estimation of PV (with the Strauss formula or its instantaneous derivate) beyond usual clinical variables, which may therefore have major

clinical implications for patient management. We suggest that monitoring plasma changes in volume may be useful to guide therapy optimization in patients after discharge from an HF hospitalization, which remains an important unmet need. Dedicated prospective outcome studies evaluating the role of the Strauss formula to estimate changes in PV are warranted.

**ACKNOWLEDGMENT** The authors thank Mr. Pierre Pothier for editing this manuscript.

**REPRINT REQUESTS AND CORRESPONDENCE:** Dr. Patrick Rossignol, Centre d'Investigations Cliniques-INSERM CHU de Nancy, Institut lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu, 4 rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre Lès Nancy, France. E-mail: [p.rossignol@chu-nancy.fr](mailto:p.rossignol@chu-nancy.fr).

## PERSPECTIVES

**COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE:** The use of a simple tool to estimate PV may enable better detection of congestion in HF patients.

**TRANSLATIONAL OUTLOOK:** Dedicated prospective outcome studies are warranted to determine whether such estimation may be useful to guide therapy optimization.

## REFERENCES

- Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423-33.
- Miller WL, Mullan BP. Understanding the heterogeneity in volume overload and fluid distribution in decompensated heart failure is key to optimal volume management: role for blood volume quantitation. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:298-305.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
- Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265-72.
- Rossignol P, Ménard J, Fay R, Gustafsson F, Pitt B, Zannad F. Eplerenone survival benefits in heart failure patients post-myocardial infarction are independent from its diuretic and potassium-sparing effects: insights from an EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1958-66.
- van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, et al. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1973-81.
- Greene SJ, Gheorghide M, Vaduganathan M, et al., for the EVEREST Trial Investigators. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1401-11.
- Testani JM, Brisco MA, Chen J, McCauley BD, Parikh CR, Tang WH. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:516-24.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [published correction appears in *N Engl J Med* 2003;348:2271]. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- Strauss MB, Davis RK, Rosenbaum JD, Rossmeis EC. Water diuresis produced during recumbency by the intravenous infusion of isotonic saline solution. *J Clin Invest* 1951;30:862-8.
- Kalra PR, Anagnostopoulos C, Bolger AP, Coats AJ, Anker SD. The regulation and measurement of plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1901-8.
- Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 1974;37:247-8.

- 13.** Kaplan AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. *ASAIO Trans* 1990; 36:M597-9.
- 14.** Ismail N, Neyra R, Hakim RM. Plasmapheresis. In: Daugirdis JT, Blake PG, Ing TS, editors. *Handbook of dialysis*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:231-62.
- 15.** Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [published correction appears in *Ann Intern Med* 2003;139:605]. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-47.
- 16.** McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J* 2013;15:361-2]. *Eur Heart J* 2012;14:803-69.
- 17.** Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:471-82.
- 18.** Davenport A, Anker SD, Mebazaa A, et al., and the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. ADQI 7: the clinical management of the cardio-renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25: 2077-89.
- 19.** Boyle A, Sobotka PA. Redefining the therapeutic objective in decompensated heart failure: hemoconcentration as a surrogate for plasma refill rate. *J Card Fail* 2006;12:247-9.
- 20.** Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure [published correction appears in *Lancet* 1997;349:1258]. *Lancet* 1997;349: 1050-3.
- 21.** Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003;361:1077-83.
- 22.** Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Programme. *Eur Heart J* 2008;29:2641-50.
- 23.** Buffaloe GW, Heineken FG. Plasma volume nomograms for use in therapeutic plasma exchange. *Transfusion* 1983;23:355-7.
- 24.** Sprenger KB, Huber K, Kratz W, Henze E. Nomograms for the prediction of patient's plasma volume in plasma exchange therapy from height, weight, and hematocrit. *J Clin Apher* 1987;3: 185-90.
- 25.** Marenzi G, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J, Agostoni P. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:963-8.

---

**KEY WORDS** congestion, heart failure, plasma volume

---

**APPENDIX** For an expanded Methods section, please see the online version of this article.

# Methodology for Constructing a Short-Term Event Risk Score in Heart Failure Patients

Kévin Duarte<sup>1,2\*</sup>, Jean-Marie Monnez<sup>1,2,3</sup>, Eliane Albuissou<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup>CNRS, INRIA, Institut Elie Cartan de Lorraine, Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>2</sup>CHRU Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Plurithématique, Nancy, France

<sup>3</sup>IUT Nancy-Charlemagne, Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>4</sup>Institut Elie Cartan de Lorraine, Université de Lorraine, CNRS, Nancy, France

<sup>5</sup>CHRU Nancy, BIOBASE, Pôle S2R, Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>6</sup>Faculté de Médecine, InSciDenS, Université de Lorraine, Nancy, France

Email: \*k.duarte@chru-nancy.fr

**How to cite this paper:** Duarte, K., Monnez, J.-M. and Albuissou, E. (2018) Methodology for Constructing a Short-Term Event Risk Score in Heart Failure Patients. *Applied Mathematics*, 9, 954-974.  
<https://doi.org/10.4236/am.2018.98065>

**Received:** May 2, 2018

**Accepted:** August 26, 2018

**Published:** August 29, 2018

Copyright © 2018 by authors and Scientific Research Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

We present a methodology for constructing a short-term event risk score in heart failure patients from an ensemble predictor, using bootstrap samples, two different classification rules, logistic regression and linear discriminant analysis for mixed data, continuous or categorical, and random selection of explanatory variables to build individual predictors. We define a measure of the importance of each variable in the score and an event risk measure by an odds-ratio. Moreover, we establish a property of linear discriminant analysis for mixed data. This methodology is applied to EPHEBUS trial patients on whom biological, clinical and medical history variables were measured.

## Keywords

Ensemble Predictor, Linear Discriminant Analysis, Logistic Regression, Mixed Data, Scoring, Supervised Classification

## 1. Introduction

In this study, we focus on the problem of constructing a short-term event risk score in heart failure patients based on observations of biological, clinical and medical history variables.

Numerous event risk scores in heart failure patients have been proposed in recent years, but one aspect is particularly important to consider in the construction of a score and in the relevance of the results obtained. This concerns the choice of classification models whose conditions of use may be restrictive. The most currently used classification models in these studies are logistic regres-

sion and Cox proportional hazard model. Quoting for example the Seattle Heart Failure Model (SHFM) risk score [1] and the Seattle Post Myocardial Infarction Model (SPIM) risk score [2] which allow respectively predicting survival in chronic and post-infarction heart failure patients:

- SHFM risk score was derived in a cohort of 1153 patients with ejection fraction < 30% and New York Heart Association (NYHA) class III to IV and validated in 5 other cohorts of patients with similar characteristics. Area under ROC curve (AUC) at 1 year was 0.725 in resubstitution and ranged from 0.679 to 0.810 in the 5 validation cohorts.
- SPIM risk score was derived in a cohort of 6632 patients from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) trial [3] and validated on a cohort of 5477 patients. AUC at 1 year was 0.742 in derivation and 0.774 in validation.

These two risk scores were developed using Cox proportional hazard model and characteristics available at baseline as explanatory variables. Overall, there are several limitations to using these risk scores. They were constructed using only data available at baseline. However, as many studies include inclusion criteria based on clinical or biological parameters measured at baseline, it is possible that some variables are not present in the score due to these inclusion criteria. For example, patients were included in the EPHESUS trial only if their potassium level at baseline was less than 5 mmol/L. This is a reason why potassium is not present in the SPIM score although this is an important parameter which moreover may evolve considerably over time. Concerning the model, the Cox proportional risk model assumes the proportionality of risks, an important condition not always obtained and verified.

In this study, we used a new approach:

- we develop a methodology for constructing a short-term event (death or hospitalization) risk score, taking into account the most recent values of the parameters and therefore the closest values of an event, in order to generate alerts and eventually immediately modify drug prescription; using EPHESUS trial data, we could only construct a score at 1 month in order not to have too few patients with event in the learning sample; but with the same methodology, a score could be constructed at a closer time;
- we use an ensemble predictor, that is more stable than a predictor built on a single learning sample, using bootstrap samples; this allows an internal validation of the score using AUC out-of-bag (OOB); moreover, we use two classification methods, logistic regression and linear discrimination analysis, and, in order to avoid overlearning, for each predictor we use a random selection of explanatory variables, after testing other methods of selection that did not give better results, the number of drawn variables being optimized after testing all possible choices;
- furthermore, our method of construction can be adapted to data streams: when patient data arrives continuously, the coefficients of variables in the score function can be updated online.

In the next section, we present how we defined the learning sample using the available data from EPHEBUS trial and the list of explanatory variables used. In the third section, we state a property of linear discriminant analysis (LDA) for mixed data, continuous or categorical. In the fourth section, after presenting the methodology used to build a risk score and to reduce its variation scale from 0 to 100, we define a measure of the importance of variables or groups of correlated variables in the score and a measure of the event risk by an odds-ratio. In the fifth section, we describe the results obtained by applying our methodology to our data. The paper ends with a conclusion.

## 2. Data

The database at our disposal was EPHEBUS, a clinical trial that included 6632 patients with heart failure (HF) after acute myocardial infarction (MI) complicated by left ventricular systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction < 40%) [3]. All patients were randomly assigned to treatment with eplerenone 25 mg/day or placebo.

In this trial, each patient was regularly monitored, with visits at the inclusion in the study (baseline), 1 month after inclusion, 3 months later, then every 3 months until the end of follow-up. At each visit, biological, clinical parameters or medical history were observed. In addition, all adverse events (deaths, hospitalizations, diseases) that occurred during follow-up were collected.

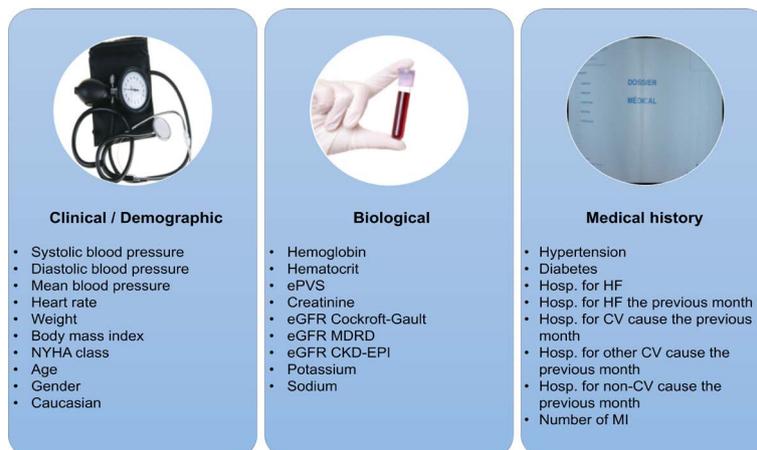
To define the learning sample used to construct the short-term event risk score, we made the following working hypothesis: based on biological, clinical measurements or medical history on a patient at a fixed time, we sought to assess the risk that this patient has a short-term HF event. The individuals considered are couples (patient-month) without taking into account the link between several couples (patient-month) concerning the same patient. Therefore, it was assumed that the short-term future of a patient depends only on his current measures.

Firstly, we did a full review of the database in order to:

- identify the biological and clinical variables that were regularly measured at each visit,
- determine the medical history data that we could update from information collected during the follow-up.

We were thus able to define a set of 27 explanatory variables whose list is presented in **Figure 1**. Estimated plasma volume derived from Strauss formula (ePVS) was defined in [4]. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was assessed using three formulas [5] [6] [7]. The different types of hospitalization were defined in supplementary material of [3].

Then, we defined the response variable as the occurrence of a composite short-term HF event (death or hospitalization for progression of HF). In order to have enough events, we defined the short term as being equal to 30 days. Patient-months with a follow-up of less than 30 days and no short-term HF event during this incomplete follow-up period, were not taken into account.



**Figure 1.** List of variables.

There were finally 21,382 patient-months from 5937 different patients whose 317 with short-term HF event and 21,065 with no short-term event.

### 3. Property of Linear Discriminant Analysis of Mixed Data

Denote  $A'$  the transposed of a matrix  $A$ .

In case of mixed data, categorical and continuous, a classical method to perform a discriminant analysis is:

1) perform a preliminary factorial analysis according to the nature of the data, such as multiple correspondence factorial analysis (MCFA) [8] for categorical data, multiple factorial analysis (MFA) [9] for groups of variables, mixed data factorial analysis (MDFA) [10], ... ;

2) after defining a convenient distance, perform a discriminant analysis from the set of values of principal components, or factors.

See for example the DISQUAL (DIScrimination on QUALitative variables) method of Saporta [11], which performs MCFA, then LDA or quadratic discriminant analysis (QDA).

Denote as usual  $T$  the total inertia matrix of a dataset partitioned in classes,  $W$  and  $B$  respectively its intraclass and interclass inertia matrix.

*We show hereafter that when performing LDA with metrics  $T^{-1}$  or  $W^{-1}$ , it is not necessary to perform a preliminary factorial analysis and LDA can be directly performed from the raw mixed data.*

Metrics  $W^{-1}$  will be used in the following but can be replaced by  $T^{-1}$ .

Let  $I = \{1, 2, \dots, n\}$  a set of  $n$  individuals, partitioned in  $q$  disjoint classes  $I_1, \dots, I_q$ . Denote  $n_k = \text{card}(I_k)$ ,  $p_{h,ki}$  the weight of  $i^{\text{th}}$  individual of class  $I_k$  ( $i = 1, \dots, n_k; k = 1, \dots, q$ ) and  $P_k = \sum_{i=1}^{n_k} p_{h,ki}$  the weight of  $I_k$ , with  $\sum_{k=1}^q P_k = 1$ .  $p$  quantitative variables or indicators of modalities of categorical variables, denoted  $x^1, \dots, x^p$ , are observed on these individuals. Suppose that there exists no affine relation between these variables, especially for each categorical variable an indicator is removed.

For  $j = 1, \dots, p$ , denote  $x_{ki}^j$  the value of  $x^j$  for  $i^{\text{th}}$  individual of class  $I_k$ .

Denote  $x_{ki}$  the vector  $(x_{ki}^1 \cdots x_{ki}^p)'$  and  $g_k$  the barycenter of the elements  $x_{ki}$  for  $i \in I_k$  :

$$g_k = \frac{1}{P_k} \sum_{i \in I_k} p_{ki} x_{ki}. \tag{1}$$

Intraclass inertia  $(p, p)$  matrix  $W$  is supposed invertible:

$$W = \sum_{k=1}^q \sum_{i=1}^{n_k} p_{ki} (x_{ki} - g_k)(x_{ki} - g_k)'. \tag{2}$$

A currently used distance in LDA  $d_{W^{-1}}(a, b)$  between two points  $a$  and  $b$  in  $\mathbb{R}^p$  is such that:

$$d_{W^{-1}}^2(a, b) = (a - b)' W^{-1} (a - b). \tag{3}$$

Suppose we want to classify an individual knowing the vector  $a$  of values of  $x^1, \dots, x^p$ . Principle of LDA is to classify it in  $I_k$  such that  $d_{W^{-1}}^2(a, g_k)$  is minimal.

Consider now new variables  $y^1, \dots, y^m$  affine combinations of  $x^1, \dots, x^p$ , with  $m \geq p$ , such that:

$$y_{ki} = Ax_{ki} + \beta, \tag{4}$$

with  $y_{ki} = (y_{ki}^1 \cdots y_{ki}^m)'$ ,  $A$  a  $(m, p)$  matrix of rank  $p$  and  $\beta$  a vector in  $\mathbb{R}^m$ .

Denote  $h_k$  the barycenter of vectors  $y_{ki}$  in  $\mathbb{R}^m$  for  $i \in I_k$  :

$$h_k = \frac{1}{P_k} \sum_{i \in I_k} p_{ki} y_{ki} = \frac{1}{P_k} \sum_{i \in I_k} p_{ki} (Ax_{ki} + \beta) = Ag_k + \beta, \tag{5}$$

$$y_{ki} - h_k = A(x_{ki} - g_k). \tag{6}$$

Let  $Z$  the intraclass inertia  $(m, m)$  matrix of  $\{y_{ki}, i = 1, \dots, n_k; k = 1, \dots, q\}$  :

$$Z = \sum_{k=1}^q \sum_{i \in I_k} p_{ki} (y_{ki} - h_k)(y_{ki} - h_k)' = AWA'. \tag{7}$$

The rank of  $Z$  is equal to the rank of  $A$ ,  $p \leq m$ . For  $m > p$ , the  $(m, m)$  matrix  $Z$  is not invertible. Then use in this case the pseudoinverse (or Moore-Penrose inverse) of  $Z$ , denoted  $Z^+$ , which is equal to the inverse of  $Z$  when  $m = p$ , to define the pseudodistance denoted  $d_{Z^+}$  in  $\mathbb{R}^m$ . The denomination pseudodistance is used because  $Z^+$  is not positive definite. Remind the definition of a pseudoinverse and two theorems [12].

**Definition** Let  $A$  a  $(k, l)$  matrix of rank  $r$ . The pseudo-inverse of  $A$  is the unique  $(l, k)$  matrix  $A^+$  such that:

- 1)  $AA^+A = A$ ,
- 2)  $A^+AA^+ = A^+$ ,
- 3)  $(AA^+)' = AA^+$ ,
- 4)  $(A^+A)' = A^+A$ .

**Theorem 1 Maximal rank decomposition**

Let  $A$  a  $(k, l)$  matrix of rank  $r$ . Then there exist two full-rank  $(r)$  matrices,  $F$  of dimension  $(k, r)$  and  $G$  of dimension  $(r, l)$  ( $rg(F) = rg(G) = r$ ) such that

$A = FG$ .

**Theorem 2 Expression of  $A^+$**

Let  $A = FG$  a full-rank decomposition of  $A$ . Then  $A^+ = G'(F'AG')^{-1}F'$ .

Prove now:

**Proposition 1**  $d_{Z^+}^2(Aa + \beta, Ab + \beta) = d_{W^{-1}}^2(a, b)$ .

*Proof.*  $Z = (AW)A'$ .  $AW$  and  $A'$  are of full-rank  $p$ . Applying theorem 2 yields:

$$Z^+ = A \left( (AW)' AWA'A \right)^{-1} (AW)' \quad (8)$$

$$= A(A'A)^{-1} (WA'AW)^{-1} (AW)' \quad (9)$$

$$= A(A'A)^{-1} W^{-1} (A'A)^{-1} A'. \quad (10)$$

$$A'Z^+A = W^{-1}. \quad (11)$$

Note that, when  $m = p$ ,  $A$  is invertible and  $Z^+ = (AWA')^{-1} = Z^{-1}$ .

$$d_{Z^+}^2(Aa + \beta, Ab + \beta) = (A(a-b))' Z^+ (A(a-b)) = (a-b)' W^{-1} (a-b). \quad \square$$

Thus:

**Proposition 2** Let  $A$  a  $(m, p)$  matrix,  $m > p$ , of rank  $p$  and for  $k = 1, \dots, q$ ,  $i = 1, \dots, n_k$ ,  $y_{ki} = Ax_{ki} + \beta$ . The results of LDA of the dataset  $\{x_{ki}, k = 1, \dots, q, i = 1, \dots, n_k\}$  with the metrics  $W^{-1}$  on  $\mathbb{R}^p$  are the same as those of LDA of the dataset  $\{y_{ki}, k = 1, \dots, q, i = 1, \dots, n_k\}$  with the pseudometrics  $Z^+ = (AWA')^+$ .

**Applications**

Denote  $x_i^j$  the value of the variable  $x^j$  for individual  $i$  belonging to  $I$ ,  $i = 1, \dots, n$ ,  $j = 1, \dots, p$  and  $x_i = (x_i^1 \dots x_i^p)'$  the vector of values of  $(x^1, \dots, x^p)$  for individual  $i$ . Denote  $p_i$  the weight of individual  $i$ , such that  $\sum_{i=1}^n p_i = 1$ . To perform a factorial analysis of the dataset  $\{x_i, i = 1, \dots, n\}$ , the difference between two individuals  $i$  and  $i'$  is measured by a distance  $d(i, i')$  defined on  $\mathbb{R}^p$  associated to a metrics  $M$ , such that

$$d^2(i, i') = (x_i - x_{i'})' M (x_i - x_{i'}). \quad (12)$$

Denote  $X$  the  $(n, p)$  matrix whose element  $(i, j)$  is  $x_i^j$ . Denote  $D$  the diagonal  $(n, n)$  matrix whose element  $(i, i)$  is  $p_i$ .

Perform a factorial analysis of  $(X, M, D)$ , for instance principal component analysis (PCA) for continuous variables or MCFA for categorical variables or MDFA for mixed data. Suppose  $X$  of rank  $p$ . Denote  $u_j = (u_j^1 \dots u_j^p)'$  a unit vector of the  $j^{\text{th}}$  principal axis. Denote  $c^j = XM u_j = (c_1^j \dots c_n^j)$  the  $j^{\text{th}}$  principal component. Denote  $U$  the  $(p, p)$  matrix  $(u_1 \dots u_p)$  and  $C$  the  $(n, p)$  matrix  $(c^1 \dots c^p) = XMU$ ; as  $u_1, \dots, u_p$  are  $M$ -orthonormal,  $U'MU = I$  and

$$C = XMU \Leftrightarrow X = CU' \Leftrightarrow \text{for } i = 1, \dots, n, x_i = U c_i \quad (13)$$

$$\Leftrightarrow \text{for } i = 1, \dots, n, c_i = U' M x_i. \quad (14)$$

Using the metrics of intraclass inertia matrix inverse, LDA from  $C$  is equivalent to LDA from  $X$ .

Suppose now that the variable  $x^{p+1} = 1 - x^p$  is introduced; when  $x^p$  is the

indicator of a modality of a binary variable,  $x^{p+1}$  is the indicator of the other modality. Then:

$$\begin{pmatrix} x_i^1 \\ \vdots \\ x_i^p \\ x_i^{p+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_1^1 & \cdots & u_p^1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ u_1^p & \cdots & u_p^p \\ -u_1^p & \cdots & -u_p^p \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_i^1 \\ \vdots \\ c_i^p \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \tag{15}$$

Denote  $X_1$  the  $(n, p+1)$  matrix whose element  $(i, j)$  is  $x_i^j$ . LDA from  $C$  with the metrics of intraclass inertia matrix inverse is equivalent to LDA from  $X_1$  with the metrics of intraclass inertia matrix pseudoinverse.

For instance:

1) If  $x^1, \dots, x^p$  are continuous variables, LDA from  $X$  is equivalent to LDA from  $C$  obtained by PCA, such as normed PCA, or generalized canonical correlation analysis (gCCA) [13] and MFA which can be interpreted as PCA with specific metrics.

2) If  $x^1, \dots, x^p$  are indicators of modalities of categorical variables, and if MCFA is performed to obtain  $C$ , LDA from  $C$  with the metrics of intraclass inertia matrix inverse is equivalent to LDA from  $X$  with the metrics of intraclass inertia matrix pseudoinverse.

3) Likewise, if  $x^1, \dots, x^p$  are continuous variables or indicators of modalities of categorical variables, and if MDFA [10] is performed to obtain  $C$ , LDA from  $C$  with the metrics of intraclass inertia matrix inverse is equivalent to LDA from  $X$  with the metrics of intraclass inertia matrix pseudoinverse. In this case, other metrics can also be used, such as that of Friedman [14] or that of Gower [15].

## 4. Methodology for Constructing a Score

### 4.1. Ensemble Methods

Consider the problem of predicting an outcome variable  $y$ , continuous (in the case of regression) or categorical (in the case of classification) from observable explanatory variables  $x^1, \dots, x^p$ , continuous or categorical.

The principle of an ensemble method [16] [17] is to build a collection of  $N$  predictors and then aggregate the  $N$  predictions obtained using:

- in regression: the average of predictions  $\widehat{y}_i$ ;
- in classification: the rule of the majority vote or the average of the estimations of a posteriori class probabilities.

The ensemble predictor is expected to be better than each of the individual predictors. For this purpose [16]:

- each single predictor must be relatively good,
- single predictors must be sufficiently different from each other.

To build a set of predictors, we can:

- use different classifiers,
- and/or use different samples (e.g. by bootstrapping, boosting, randomizing outputs) [17] [18] [19],
- and/or use different methods of variables selection (e.g. ascending, stepwise,

shrinkage, random) [20] [21] [22] [23],

- and/or in general, introduce randomness into the construction of predictors (e.g. in random forests [24], randomly select a fixed number of variables at each node of a classification or regression tree).

In Random Generalized Linear Model (RGLM) [25], at each iteration,

- a bootstrap sample is drawn,
- a fixed number of variables are randomly selected,
- the selected variables are rank-ordered according to their individual association with the outcome variable  $y$  and only the top ranking variables are retained,
- an ascending selection of variables is made using Akaike information criterion (AIC) [26] or Bayesian information criterion (BIC) [27].

Tufféry [28] wrote that logistic models built from bootstrap samples are too similar for their aggregation to really differ from the base model built on the entire sample. This is in agreement with an assertion by Genuer and Poggi [16]. However, Tufféry suggests the use of a method called “random forest of logistic models” introducing an additional randomness: at each iteration,

- a bootstrap sample is drawn,
- variables are randomly selected,
- an ascending variables selection is performed using AIC [26] or BIC [27] criteria.

Note that this method is in fact a particular case of RGLM method.

Present now the method used in this study to check the stability of the predictor obtained on the entire learning sample.

## 4.2. Method of Construction of an Ensemble Predictor

The steps of the method for constructing an ensemble predictor are presented in the form of a tree (Figure 2).

At first step,  $n_1$  classifiers are chosen.

At second step,  $n_2$  bootstrap samples are drawn and are the same for each classifier.

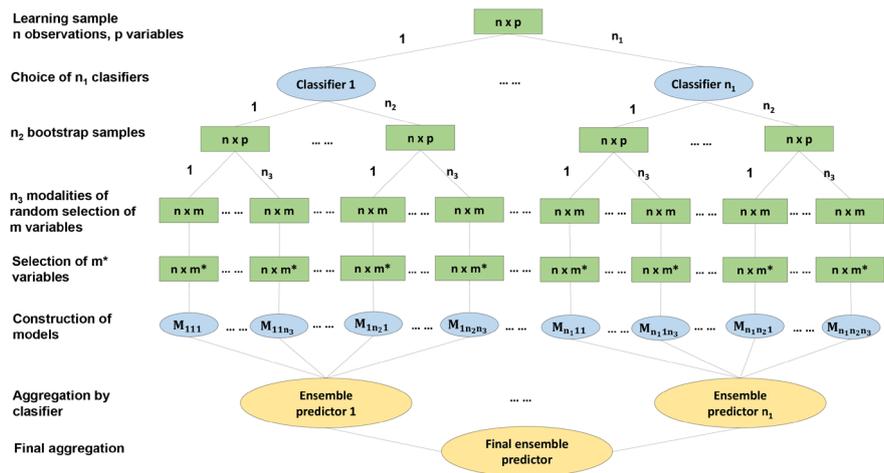
At third step, for each classifier and each bootstrap sample,  $n_3$  modalities of random selection of variables are chosen, a modality being defined either by a number of randomly drawn variables or by a number of predefined groups of correlated variables, which are randomly drawn, inside each of which a variable is randomly drawn.

At fourth step, for each classifier, each bootstrap sample and each modality of random selection of variables, one method of selection of variables is chosen, a stepwise or a shrinkage (LASSO, ridge or elastic net) method.

This yields a set of  $n_1 \times n_2 \times n_3$  predictors, which are aggregated to obtain an ensemble predictor.

## 4.3. Choices Made

To assess accuracy of the ensemble predictor, the percentage of well-classified is currently used. But this criteria is not always convenient, especially in the



**Figure 2.** General methodology for the construction of a score.

present case of unbalanced classes. We decided to use AUC. AUC in resubstitution being usually too optimistic, we used AUC OOB [29]: for each patient, consider the set of predictors built on the bootstrap samples that do not contain this patient, *i.e.* for which this patient is “out-of bag”, then aggregate the corresponding predictions to obtain an OOB prediction.

Two classifiers were used: logistic regression and LDA with metrics  $W^{-1}$ . Other classifiers were tested but not retained because of their less good results, such as random forest-random input (RF-RI) [24] or QDA. The k-nearest neighbors method (k-NN) was not tested, because it was not adapted to this study due to the presence of very unbalanced classes with a too small class size.

1000 bootstrap samples were randomly drawn.

Three modalities of random selection were retained, firstly a random draw of a fixed number of variables, secondly and thirdly a random draw of a fixed number of predefined groups of correlated variables followed by a random draw of one variable inside each drawn group. The number of variables or of groups drawn was determined by optimization of AUC OOB.

Fourth step did not improve prediction accuracy and was not retained.

#### 4.4. Construction of an Ensemble Score

Denote  $n$  the total number of patient-months and  $p$  the number of variables. Denote  $x_i^j$  the value of variable  $x^j$  for patient-month  $i$ ,  $i = 1, \dots, n$ ,  $j = 1, \dots, p$ . Each patient-month  $i$  is represented by a vector  $x_i = (x_i^1 \dots x_i^p)^t$  in  $\mathbb{R}^p$ .

##### 4.4.1. Aggregation of Predictors

In the case of two classes  $\Omega_1$  and  $\Omega_0$ , whose barycenters are respectively denoted  $g_1$  and  $g_0$ , Fisher linear discriminant function

$$S_1(x) = \left( x - \frac{g_1 + g_0}{2} \right)' W^{-1} (g_1 - g_0) = \alpha_1' x + \beta_1 \tag{16}$$

can be used as score function. For logistic regression, the following score function can be used:

$$S_2(x) = \ln \frac{P(\Omega_1 | X = x)}{P(\Omega_0 | X = x)} = \alpha'_2 x + \beta_2. \quad (17)$$

Remind that, in the case of a multinormal model with homoscedasticity (covariance matrices within classes are equal), when  $P(\Omega_1) = P(\Omega_0)$ , logistic model is equivalent to LDA [17]; indeed:

$$S_2(x) = \ln \frac{P(\Omega_1 | X = x)}{P(\Omega_0 | X = x)} = \ln \frac{P(\Omega_1)}{P(\Omega_0)} + S_1(x) = S_1(x). \quad (18)$$

So we used the following method to aggregate the obtained predictors:

- 1) the score functions obtained by LDA are aggregated by averaging; denote now  $S_1$  the averaged score;
- 2) likewise the score functions obtained by logistic regression are aggregated by averaging; denote  $S_2$  the averaged score;
- 3) a combination of the two scores,  $\lambda S_1 + (1 - \lambda) S_2$  is defined,  $0 \leq \lambda \leq 1$ ; a value of  $\lambda$  that maximizes AUC OOB is retained; denote  $S_0$  the optimal score obtained by this method.

If  $s$  is an optimal cut-off, the ensemble classifier is defined by:

$$\text{If } S_0(x) > s, x \text{ is classified in } \Omega_1; \quad (19)$$

$$\text{if not, } x \text{ is classified in } \Omega_0. \quad (20)$$

#### 4.4.2. Definition of a Score from 0 to 100

The variation scale of the score function  $S_0(x)$  was reduced from 0 to 100 using the following method. Denote:

$$S_0(x) = \alpha'_0 x + \beta_0 = \sum_{j=1}^p \alpha_0^j x^j + \beta_0. \quad (21)$$

Denote for  $j = 1, \dots, p$ :

$$P_j = |\alpha_0^j| \left( \max_{1 \leq i \leq n} x_i^j - \min_{1 \leq i \leq n} x_i^j \right) \quad (22)$$

and

$$P = \sum_{j=1}^p P_j = \sum_{j=1}^p |\alpha_0^j| \left( \max_{1 \leq i \leq n} x_i^j - \min_{1 \leq i \leq n} x_i^j \right). \quad (23)$$

Let  $m^j$  the minimal value of the variable  $x^j$  if  $\alpha_0^j > 0$ , or its maximal value if  $\alpha_0^j < 0$ .

Denote  $S(x)$  the “normalized” score function, with values from 0 to 100, defined by:

$$S(x) = \frac{100}{P} \sum_{j=1}^p \alpha_0^j (x^j - m^j) \quad (24)$$

$$= 100 \sum_{j=1}^p \frac{\alpha_0^j (x^j - m^j)}{\sum_{k=1}^p |\alpha_0^k| \left( \max_{1 \leq i \leq n} x_i^k - \min_{1 \leq i \leq n} x_i^k \right)} \quad (25)$$

$$= \alpha'x + \beta, \text{ with } \begin{pmatrix} \beta \\ \alpha_1 \\ \vdots \\ \alpha_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{100}{P} \sum_{j=1}^p \alpha_0^j m^j \\ 100 \frac{\alpha_0^1}{P} \\ \vdots \\ 100 \frac{\alpha_0^p}{P} \end{pmatrix}. \tag{26}$$

### 4.4.3. Measure of Variables Importance

Explanatory variables are not expressed in the same unit. To assess their importance in the score, we used “standardized” coefficients, multiplying the coefficient of each variable in the score by its standard deviation. These coefficients are those associated with standardized variables and are directly comparable. For all variables, the absolute values of their standardized coefficient, from the greatest to the lowest, were plotted on a graph. The same type of plot was used for groups of correlated variables, whose importance is assessed by the sum of absolute values of their standardized coefficients.

### 4.4.4. Risk Measure by an Odds-Ratio

Define a risk measure associated to a score  $s$  by an odds-ratio  $OR_1(s)$ :

$$OR_1(s) = \frac{P(Y=1|S>s)}{P(Y=0|S>s)} \frac{P(Y=0)}{P(Y=1)} = \frac{P(S>s|Y=1)}{P(S>s|Y=0)} = \frac{Se(s)}{1-Sp(s)}. \tag{27}$$

An estimation of  $OR_1(s)$ , also denoted  $\hat{OR}_1(s)$ , is  $\frac{n_1}{n_0} \times \frac{N_0}{N_1}$  with  $n_k = \#\{S>s\} \cap \{Y=k\}$  and  $N_k = \#\{Y=k\}$ ,  $k=0,1$ .

Note that:

- $OR_1(s)$  decreases when  $Se(s)$  decreases and  $Sp(s)$  is constant. In practice, the decrease will be much smaller when there are many observations;
- $OR_1(s)$  is not defined when  $Sp(s)$  is equal to 1.

For these reasons, the following definition can also be used:

$$OR_2(s) = \max_{t \leq s: OR_1(t) < \infty} OR_1(t). \tag{28}$$

Note that  $OR_1$  is the slope  $y/x$  of the line joining the origin to the point  $(x, y)$  of the ROC curve. In the case of an “ideal” ROC curve, supposed continuous above the diagonal line, assuming that there is no vertical segment in the curve, this slope increases from point  $(1,1)$ , corresponding to the minimal value of score, to point  $(0,0)$ , corresponding to its maximal value; the case of a vertical segment ( $Se$  decreases,  $Sp$  is constant), occurring when the score of a patient with event is between those of two patients without event, is particularly visible in the case of a small number of patients and also justifies the definition of  $OR_2$ , whose curve fits that of  $OR_1$ .

For very high score values, when  $n_0$  or  $n_1$  are too small, the estimation of  $OR_1$  is no longer reliable. A reliability interval of the score could be defined, depending on the values of  $n_0$  and  $n_1$ .

## 5. Results

### 5.1. Pre-Processing of Variables

#### 5.1.1. Winsorization

To avoid problems related to the presence of outliers or extreme data, all continuous variables were winsorized using the 1<sup>st</sup> percentile and the 99<sup>th</sup> percentile of each variable as limit values [30]. We chose this solution because of the large imbalance of the classes (317 patients with event against 21,065 with no event, so there is a ratio of about 1 to 66). The elimination of extreme data would have led to decrease the number of patients with event.

#### 5.1.2. Transformation of Variables

Among qualitative variables, two are ordinal: the NYHA class with 4 modalities and the number of myocardial infarction (no. MI) with 5 modalities. In order to preserve the ordinal nature of these variables, we chose to use an ordinal encoding. For NYHA, we therefore associated 3 binary variables:  $NYHA \geq 2$ ,  $NYHA \geq 3$  and  $NYHA \geq 4$ . In the same way, for the no. MI, we considered 4 binary variables:  $no. MI \geq 2$ ,  $no. MI \geq 3$ ,  $no. MI \geq 4$  and  $no. MI \geq 5$ .

On the other hand, continuous variables were transformed in the context of logistic regression. For each continuous variable, a linearity test was performed using the method of restricted cubic splines with 3 knots [31]. A cubic spline restricted with 3 knots is composed of a linear component and a cubic component. Linearity testing is to test, under the univariable logistic model, the nullity of the coefficient associated with the cubic component. To do this, we used the likelihood ratio test. The results of linearity tests are given in **Table 1** (p-value 1).

**Table 1.** Linearity tests and transformation of continuous variables.

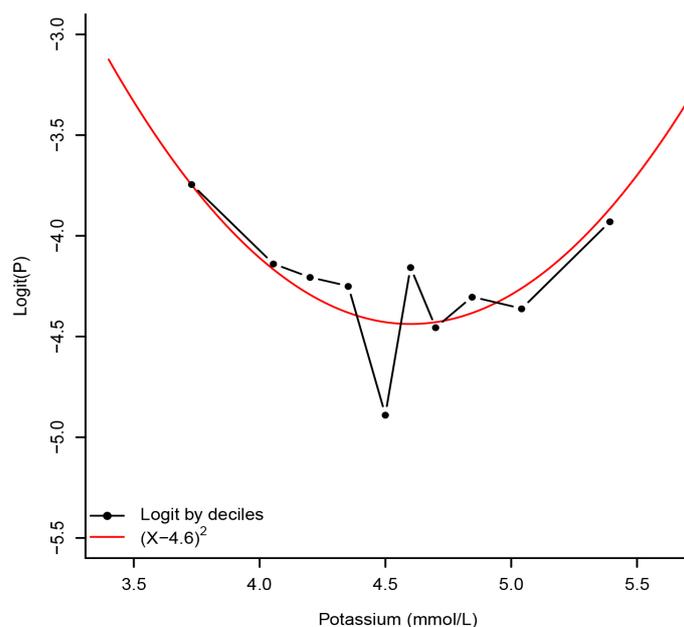
Variable	p-value 1	Transformation function $f(x)$	p-value 2
Hemoglobin	0.090		
Hematocrit	0.007	$x^{-2}$	1.00
ePVS	0.69		
Creatinine	0.21		
eGFR Cockcroft-Gault	<0.0001	$\ln(x)$	0.40
eGFR MDRD	<0.0001	$x^{-0.5}$	0.79
eGFR CKD-EPI	0.005	$\ln(x)$	0.90
Sodium	0.056		
Potassium	<0.0001	$(x-4.6)^2$	0.47
Heart rate	<0.0001	$(x-60)^2$	0.91
Systolic BP	<0.0001	$(x-140)^2$	0.34
Diastolic BP	<0.0001	$(x-84)^2$	0.49
Mean BP	<0.0001	$(x-102)^2$	0.66
Weight	0.090		
BMI	0.060		
Age	0.64		

At 5% level, linearity was rejected for 9 of 16 continuous variables. For each of these 9 variables, we represented graphically the relationship between the logit (natural logarithm of the ratio probability of event/probability of non-event) and the variable. An example of graphical representation is given for potassium: we observe a quadratic relationship between the logit and the potassium (**Figure 3**). In agreement with the relationship observed, we applied a simple, monotonous or quadratic transformation function to each of the 9 variables. The transformation function applied to each variable is given in **Table 1**.

For hematocrit and the three variables of eGFR, the relationship is clearly monotonous. So we considered some simple monotonic transformation functions as  $f(x) = x^a$  with  $a \in \{-2, -1, -0.5, 0.5, 1, 2\}$  or  $f(x) = \ln(x)$ , then we retained for each variable the transformation for which the likelihood under univariable logistic model was maximal (minimal p-value).

For other variables not checking linearity, namely potassium, the three blood pressure measures (systolic, diastolic and mean), and heart rate, the relationship between the logit and the variable was rather quadratic. We therefore applied a quadratic transformation function  $(X - k^*)^2$  with  $k^*$  an optimal value determined by maximizing likelihood under univariable logistic model. To compare, we also used the criterion of maximal AUC to determine an optimal value. These results are presented in **Table 2**. Notice that the optimal values determined by the two methods are the same for systolic BP, diastolic BP and heart rate and are very close for potassium and mean BP.

Also note that the transformation applied to potassium allows to take into account both hypokalemia and hyperkalemia, two different clinical situations pooled here that may increase the risk of death and/or hospitalization measured by the score.



**Figure 3.** Relationship between potassium and logit of probability of event.

**Table 2.** Quadratic transformations.

Variable	“Raw” variable $X$	Criterion 1 Maximizing likelihood for $(X - k^*)^2$		Criterion 2 Maximal AUC for $(X - k^*)^2$	
		AUC	$k^*$	AUC	$k^*$
Systolic BP	0.5818	140	0.5995	140	0.5995
Diastolic BP	0.5834	84	0.5970	84	0.5970
Mean BP	0.5915	102	0.6091	101	0.6094
Potassium	0.5312	4.6	0.5665	4.7	0.5676
Heart rate	0.6473	60	0.6521	60	0.6521

To verify that the transformation of the variables was good, a linearity test for each transformed variable was performed according to the previously detailed principle. All tests are not significant at the 5% level (see **Table 1**, p-value 2).

## 5.2. Ensemble Score

### 5.2.1. Ensemble Score by Logistic Regression

As a first step, we applied our methodology with the following parameters:

- use of a single classification rule, logistic regression ( $n_1 = 1$ ),
- draw of 1000 bootstrap samples ( $n_2 = 1000$ ),
- random selection of variables according to a single modality ( $n_3 = 1$ ).

Three modalities for the random selection of variables were defined:

- 1<sup>st</sup> modality: random draw of  $m$  variables among 32,
- 2<sup>nd</sup> modality: random draw of  $m$  groups among 18, then one variable from each drawn group,
- 3<sup>rd</sup> modality: random draw of  $m$  groups among 24, then one variable from each drawn group.

The groups of variables considered for each modality are presented in **Table 3**. For modalities 2 and 3, we formed groups of variables based on correlations between variables. For the second modality, we gathered for example in the same group hemoglobin, hematocrit and ePVS because of their high correlations. For the third modality, the same groups were used, except for the two variables linked to hospitalization for HF, the four variables linked to the no. MI and the three variables related to the NYHA class, for which each binary variable was considered as a single group.

For each modality, an ensemble score was built for all possible values of  $m$  and the one that gave maximal AUC OOB was selected. In **Table 4** are reported the results obtained for each modality with the optimal  $m$ . The best result was obtained for the third modality, with AUC OOB equal to 0.8634.

The ensemble score by logistic regression, denoted  $S_2(x)$ , obtained by averaging the three ensemble scores that we constructed, gave slightly better results, with AUC OOB of 0.8649.

### 5.2.2. Ensemble Score by LDA for Mixed Data

The same methodology was used by simply replacing the classification rule (logistic regression) by LDA for mixed data and keeping the same other settings.

**Table 3.** Composition of groups of variables.

Variables	Modality 1	Modality 2	Modality 3
Systolic BP	-		
Diastolic BP	-	Blood pressure	Blood pressure
Mean BP	-		
Heart rate	-	-	-
Weight	-	Obesity	Obesity
BMI	-		
NYHA $\geq 2$	-		-
NYHA $\geq 3$	-	NYHA	-
NYHA $\geq 4$	-		-
Age	-	-	-
Gender	-	-	-
Caucasian	-	-	-
Hemoglobin	-		
Hematocrit	-	Hematology	Hematology
ePVS	-		
Creatinine	-		
eGFR Cockcroft-Gault	-	Renal function	Renal function
eGFR MDRD	-		
eGFR CKD-EPI	-		
Potassium	-	-	-
Sodium	-	-	-
Hypertension	-	-	-
Diabetes	-	-	-
Hosp. for HF	-	Previous hosp. for HF	-
Hosp. for HF the previous month	-		-
Hosp. for CV cause the previous month	-	-	-
Hosp. for other CV cause the previous month	-	-	-
Hosp. for non CV cause the previous month	-	-	-
No. MI $\geq 2$	-		-
No. MI $\geq 3$	-	No. MI	-
No. MI $\geq 4$	-		-
No. MI $\geq 5$	-		-

**Table 4.** Results obtained by logistic regression.

Parameters	AUC in resubstitution	AUC OOB
Modality 1 $m = 19$	0.8716	0.8616
Modality 2 $m = 14$	0.8688	0.8611
Modality 3 $m = 8$	0.8691	0.8634
Ensemble score	0.8728	0.8649

Again, for each modality, we searched the optimal  $m$  parameter. The obtained results are presented in **Table 5**.

As for logistic regression, the best results were obtained for the third modality, with AUC OOB equal to 0.8638.

**Table 5.** Results obtained by LDA for mixed data.

Parameters	AUC in resubstitution	AUC OOB
Modality 1 $m = 12$	0.8679	0.8614
Modality 2 $m = 5$	0.8673	0.8631
Modality 3 $m = 7$	0.8690	0.8638
Ensemble score	0.8707	0.8654

The ensemble score by LDA, denoted  $S_1(x)$ , yielded better results with AUC OOB equal to 0.8654.

### 5.2.3. Ensemble Score Obtained by Synthesis of Logistic Regression and LDA

The final ensemble score denoted  $S_0(x)$ , obtained by synthesis of the two ensemble scores  $S_1(x)$  and  $S_2(x)$  presented previously, provided the best results with AUC equal to 0.8733 in resubstitution and 0.8667 in OOB.

This ensemble score corresponds to the one obtained by applying our methodology with the following parameters:

- two classification rules are used, logistic regression and LDA for mixed data ( $n_1 = 2$ ),
- 1000 bootstrap samples are drawn ( $n_2 = 1000$ ),
- $m$  variables are randomly selected according to three modalities ( $n_3 = 3$ ).

The scale of variation of the score function  $S_0(x)$  was reduced from 0 to 100 according to the procedure described previously. We denote this “normalized” score  $S(x)$ .

In **Table 6**, we present the “raw” and “standardized” coefficients associated with each of the variables in the score function  $S_0(x)$  and the “normalized” score function  $S(x)$ .

### 5.2.4. Importance of Variables in the Score

To have a global view of the importance of the variables in the “normalized” score, we represented on a graph the absolute value of standardized coefficient associated with each variable, from the largest value to the smallest (see **Figure 4**). Note that the most important variables are heart rate, NYHA class  $\geq 3$  and history of hospitalization for HF in the previous month. On the other hand, variables such as weight, no. MI  $\geq 5$  or BMI do not play a large part in the presence of others.

The same type of graph was made to represent the importance of the groups of variables in configuration 2 defined by the sum of the absolute values of the “standardized” coefficients associated with the variables of the group, from the largest sum to the smallest (see **Figure 4**). Note that the two most influential groups are “NYHA” (NYHA  $\geq 2$ , NYHA  $\geq 3$  and NYHA  $\geq 4$ ) and “History of hospitalization for HF” (hospitalization for HF in the previous month and hospitalization for HF during life). Three important groups follow: “Hematology” (ePVS, hemoglobin, hematocrit), “Heart rate” and “Renal function” (creatinine and three formulas of eGFR). The least important groups of variables are “Obesity” (weight, BMI) and “Gender”.

**Table 6.** Ensemble score.

Variables	Ensemble score $S_0(x)$		Ensemble score “normalized” $S(x)$	
	coefficient	Standardized coefficient	coefficient	Standardized coefficient
Constant	-0.210	-0.210	44.60	44.60
Hemoglobin	-0.0580	-0.0871	-0.478	-0.717
Hematocrit <sup>-2</sup>	314.00	0.0442	2590.00	0.364
ePVS	0.131	0.107	1.07	0.877
Creatinine	0.00349	0.0964	0.0287	0.794
Ln (eGFR Cockcroft-Gault)	-0.0940	-0.0396	-0.774	-0.326
eGFR MDRD <sup>-0.5</sup>	-0.892	-0.0183	-7.34	-0.151
Ln(eGFR CKD-EPI)	-0.175	-0.0590	-1.44	-0.486
Sodium	-0.0232	-0.0861	-0.191	-0.709
(Potassium-4.6) <sup>2</sup>	0.301	0.0889	2.48	0.732
(Heart rate-60) <sup>2</sup>	0.000696	0.221	0.00572	1.82
(Systolic BP-140) <sup>2</sup>	0.000125	0.0729	0.00103	0.600
(Diastolic BP-84) <sup>2</sup>	0.0000985	0.0220	0.000810	0.181
(Mean BP-102) <sup>2</sup>	0.000201	0.0545	0.00165	0.448
Weight	0.0000258	0.000374	0.000212	0.00308
BMI	0.00196	0.00844	0.0161	0.0695
Age	0.00449	0.0506	0.0370	0.416
Caucasian	-0.162	-0.0455	-1.33	-0.374
Male	0.0434	0.0195	0.357	0.161
Hypertension	0.136	0.0665	1.12	0.547
Diabetes	0.0904	0.0422	0.744	0.347
Hosp. for HF	0.549	0.175	4.52	1.44
Hosp. for HF the previous month	1.53	0.185	12.60	1.52
Hosp. for CV cause the previous month	0.403	0.168	3.31	1.38
Hosp. for non-CV cause the previous month	0.361	0.0486	2.97	0.400
Hosp. for other CV cause the previous month	0.104	0.0205	0.852	0.169
No. MI ≥ 2	0.0840	0.0377	0.692	0.310
No. MI ≥ 3	0.118	0.0323	0.973	0.266
No. MI ≥ 4	0.242	0.0342	1.99	0.281
No. MI ≥ 5	0.0443	0.00370	0.365	0.0304
NYHA ≥ 2	0.309	0.150	2.54	1.23
NYHA ≥ 3	0.612	0.194	5.04	1.60
NYHA ≥ 4	1.65	0.142	13.60	1.16

**5.2.5. Risk Measure by an Odds-Ratio**

We represented the variation of  $n_0$ ,  $n_1$ ,  $Se(s)$ ,  $1-Sp(s)$ ,  $OR_1(s)$  and  $OR_2(s)$  according to the score  $s$  (Table 7). For score values  $s > 49.1933$ ,  $n_1$  is less than or equal to 30. Thus, beyond this threshold value 49.1933,  $OR_1$  is no longer very reliable. We therefore defined as reliability interval of the  $OR_1$  and  $OR_2$  functions  $[0;49.1933]$ .

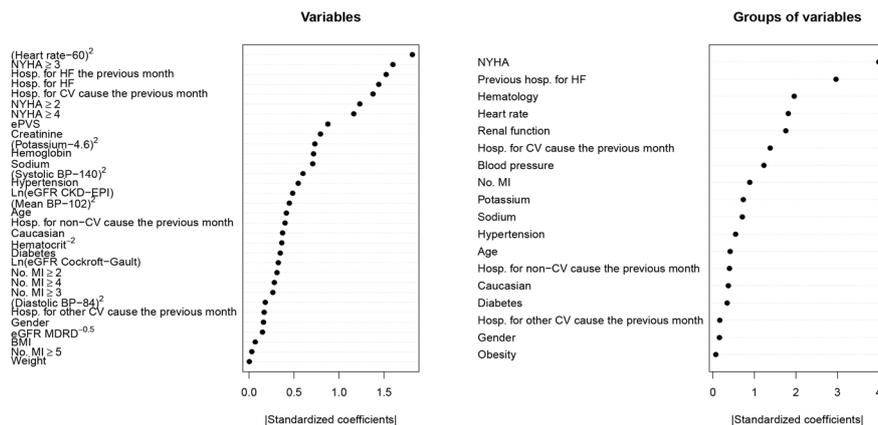


Figure 4. Importance of variables and groups of variables.

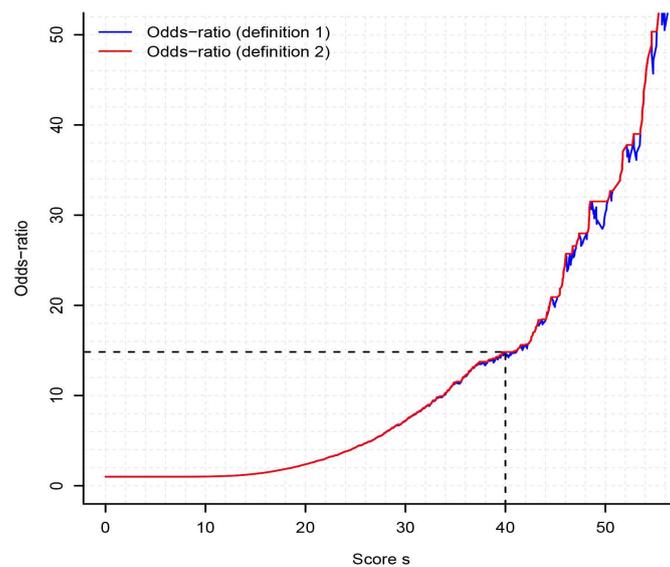
Table 7. Variation of  $n_0$ ,  $n_1$ ,  $Se(s)$ ,  $1 - Sp(s)$ ,  $OR_1(s)$  and  $OR_2(s)$  according to the values of score  $s$ .

$s$	$n_0$	$n_1$	$Se(s)$	$1 - Sp(s)$	$OR_1(s)$	$OR_2(s)$
$s^* = 23.7094$	4527	250	0.7918	0.2149	3.6844	3.6844
11.8489	19683	317	1.0000	0.9344	1.0702	1.0702
13.7320	17684	316	0.9968	0.8395	1.1874	1.1874
15.1105	15684	316	0.9968	0.7446	1.3388	1.3388
16.3630	13686	314	0.9905	0.6498	1.5245	1.5245
17.6044	11689	311	0.9811	0.5549	1.7679	1.7679
18.9050	9697	303	0.9558	0.4604	2.0762	2.0762
20.4525	7709	291	0.9180	0.3660	2.5081	2.5081
22.3007	5729	271	0.8549	0.2720	3.1428	3.1428
24.7670	3766	234	0.7382	0.1788	4.1278	4.1278
28.8573	1822	178	0.5615	0.0865	6.4884	6.4884
33.2656	872	128	0.4038	0.0414	9.7431	9.8363
38.2403	414	86	0.2713	0.0197	13.7706	13.7706
49.1933	70	30	0.0978	0.0033	29.4283	31.5217
55.1424	28	22	0.0694	0.0014	50.4112	50.4112
58.0352	14	16	0.0505	0.0007	70.8812	74.7575

We represented the variation of odds-ratio  $OR_1$  and  $OR_2$  in this reliability interval (Figure 5). By reading the graph, for a patient with a score of 40 for example,  $\frac{P(Y=1|S > 40)}{P(Y=0|S > 40)}$  is about 15 times higher than  $\frac{P(Y=1)}{P(Y=0)}$ .

### 6. Conclusions and Perspectives

In this article, we presented a new methodology for constructing a short-term event risk score in heart failure patients, based on an ensemble predictor built using two classification rules (logistic regression and LDA for mixed data), 1000 bootstrap samples and three modalities of random selection of variables. This score was normalized on a scale from 0 to 100. AUC OOB is equal to 0.8667. Note



**Figure 5.** Risk measure by an odds-ratio.

that an important variable such as potassium that does not appear in other scores (as SPIM risk score) is taken into account in this score.

Moreover, we defined a measure of the importance of each variable and each group of variables in the score and defined an event risk measure by an odds-ratio.

Due to the nature of the data available (data obtained from the EPHEBUS study), we had to define the short term to 30 days in order to have enough patients with HF event. It would be better to have data of patients with shorter intervals, in order to have data the closest possible of an event and eventually improve the quality of the score. When such data will be available, it will be interesting to apply the same methodology to construct a new score.

Furthermore, we proved a property of linear discriminant analysis for mixed data.

Finally, this methodology can be adapted to the case of a data stream. Suppose that new data for heart failure patients arrives continuously. Data can be allocated to bootstrap samples using Poisson bootstrap [32]. The coefficients of each variable in each predictor based on logistic regression or binary linear discriminant analysis can be updated online using a stochastic gradient algorithm. Such algorithms are presented in [33] for binary LDA and [34] for logistic regression; they use online standardized data in order to avoid a numerical explosion in the presence of extreme values. Thus the ensemble score obtained by averaging can be updated online. To the best of our knowledge, it is the first time that this problematic is studied in this context.

## Acknowledgements

Results incorporated in this article received funding from the Investments for the Future program under grant agreement No ANR-15-RHU-0004.

## Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

## References

- [1] Levy, W.C., Mozaffarian, D., Linker, D.T., *et al.* (2006) The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation*, **113**, 1424-1433. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102>
- [2] Ketchum, E.S., Dickstein, K., Kjekshus, J., *et al.* (2014) The Seattle Post Myocardial Infarction Model (SPIM): Prediction of Mortality after Acute Myocardial Infarction with Left Ventricular Dysfunction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, **3**, 46-55. <https://doi.org/10.1177/2048872613502283>
- [3] Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., *et al.* (2003) Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, **348**, 1309-1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
- [4] Duarte, K., Monnez, J.M., Albuisson, E., Pitt, B., Zannad, F. and Rossignol, P. (2015) Prognostic Value of Estimated Plasma Volume in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, **3**, 886-893. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.06.014>
- [5] Cockcroft, D.W. and Gault, H. (1976) Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*, **16**, 31-41. <https://doi.org/10.1159/000180580>
- [6] Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., *et al.* (2003) National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Annals of Internal Medicine*, **139**, 137-147. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>
- [7] Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., *et al.* (2009) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, **150**, 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- [8] Lebart, L., Morineau, A. and Warwick, K. (1984) Multivariate Descriptive Statistical Analysis: Correspondence Analysis and Related Techniques for Large Matrices. Wiley, New York.
- [9] Escofier, B. and Pagès, J. (1990) Multiple Factor Analysis. *Computational Statistics and Data Analysis*, **18**, 121-140. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90135-X](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90135-X)
- [10] Pagès, J. (2004) Analyse Factorielle de Données Mixtes. *Revue de Statistique Appliquée*, **52**, 93-111.
- [11] Saporta, G. (1977) Une Méthode et un Programme d'Analyse Discriminante sur Variables Qualitatives. *Analyse des Données et Informatique*, Inria, 201-210.
- [12] Rotella, F. and Borne, P. (1995) Théorie et Pratique du Calcul Matriciel. Editions Technip.
- [13] Carroll, J.D. (1968) A Generalization of Canonical Correlation Analysis to Three or More Sets of Variables. *Proceedings of the 76th Annual Convention of the American Psychological Association*, Washington DC, 227-228.
- [14] Friedman, J.H. and Meulman, J.J. (2004) Clustering Objects on Subsets of Attributes (with Discussion). *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, **66**, 815-849. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9868.2004.02059.x>
- [15] Gower, J.C. (1971) A General Coefficient of Similarity and Some of its Properties. *Biometrics*, **27**, 857-871. <https://doi.org/10.2307/2528823>
- [16] Genuer, R. and Poggi, J.M. (2017) Arbres CART et Forêts Aléatoires, Importance et

- Sélection de Variables. <https://arxiv.org/pdf/1610.08203v2.pdf>
- [17] Hastie, T., Tibshirani, R. and Friedman, J. (2009) *The Elements of Statistical Learning*. Springer, New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-84858-7>
- [18] Efron, B. and Tibshirani, R.J. (1994) *An Introduction to the Bootstrap*. CRC Press, Boca Raton.
- [19] Breiman, L. (1996) Bagging Predictors. *Machine Learning*, **24**, 123-140. <https://doi.org/10.1007/BF00058655>
- [20] In Lee, K. and Koval, J.J. (1997) Determination of the Best Significance Level in Forward Stepwise Logistic Regression. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, **26**, 559-575. <https://doi.org/10.1080/03610919708813397>
- [21] Wang, Q., Koval, J.J., Mills, C.A. and Lee, K.I.D. (2007) Determination of the Selection Statistics and Best Significance Level in Backward Stepwise Logistic Regression. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, **37**, 62-72. <https://doi.org/10.1080/03610910701723625>
- [22] Bendel, R.B. and Afifi, A.A. (1977) Comparison of Stopping Rules in Forward “Stepwise” Regression. *Journal of the American Statistical Association*, **72**, 46-53.
- [23] Tibshirani, R. (1996) Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, **58**, 267-288. <http://www.jstor.org/stable/2346178>
- [24] Breiman, L. (2001) Random Forests. *Machine Learning*, **45**, 5-35. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- [25] Song, L., Langfelder, P. and Horvath, S. (2013) Random Generalized Linear Model: A Highly Accurate and Interpretable Ensemble Predictor. *BMC Bioinformatics*, **14**, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-14-5>
- [26] Akaike, H. (1998) Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. In: Parzen, E., Tanabe, K. and Kitagawa, G., Eds., *Selected Papers of Hirotugu Akaike*, Springer Series in Statistics (Perspectives in Statistics), Springer, New York, 199-213.
- [27] Schwarz, G. (1978) Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics*, **6**, 461-464. <https://doi.org/10.1214/aos/1176344136>
- [28] Tufféry, S. (2015) *Modélisation Prédictive et Apprentissage Statistique avec R*. Editions Technip.
- [29] Breiman, L. (1996) Out-of-Bag Estimation. <https://www.stat.berkeley.edu/~breiman/OOBestimation.pdf>
- [30] Dixon, W.J. (1960) Simplified Estimation from Censored Normal Samples. *The Annals of Mathematical Statistics*, **31**, 385-391. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177705900>
- [31] Royston, P. and Sauerbrei, W. (2007) Multivariable Modeling with Cubic Regression Splines: A Principled Approach. *Stata Journal*, **7**, 45-70.
- [32] Oza, N.C. and Russell, S. (2001) Online Bagging and Boosting. *Proceedings of Eighth International Workshop on Artificial Intelligence and Statistics*, Key West, 4-7 January 2001, 105-112.
- [33] Duarte, K., Monnez, J.M. and Albuissou, E. (2018) Sequential Linear Regression with Online Standardized Data. *PLoS ONE*, **13**, e0191186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186>
- [34] Monnez, J.M. (2018) Online Logistic Regression Process with Online Standardized Data.



RESEARCH ARTICLE

# Sequential linear regression with online standardized data

Kévin Duarte<sup>1,2,3\*</sup>, Jean-Marie Monnez<sup>1,2,3,4</sup>, Eliane Albuissou<sup>1,5,6</sup>

**1** Université de Lorraine, Institut Elie Cartan de Lorraine, UMR 7502, Vandoeuvre-lès-Nancy, F-54506, France, **2** Project-Team BIGS, INRIA, Villers-lès-Nancy, F-54600, France, **3** INSERM U1116, Centre d'Investigations Cliniques-Plurithématique 1433, Université de Lorraine, Nancy, France, **4** Université de Lorraine, Institut Universitaire de Technologie Nancy-Charlemagne, Nancy, F-54052, France, **5** BIOBASE, Pôle S<sup>2</sup>R, CHRU de Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France, **6** Faculté de Médecine, InSciDenS, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

\* [k.duarte@chru-nancy.fr](mailto:k.duarte@chru-nancy.fr)



## Abstract

The present study addresses the problem of sequential least square multidimensional linear regression, particularly in the case of a data stream, using a stochastic approximation process. To avoid the phenomenon of numerical explosion which can be encountered and to reduce the computing time in order to take into account a maximum of arriving data, we propose using a process with online standardized data instead of raw data and the use of several observations per step or all observations until the current step. Herein, we define and study the almost sure convergence of three processes with online standardized data: a classical process with a variable step-size and use of a varying number of observations per step, an averaged process with a constant step-size and use of a varying number of observations per step, and a process with a variable or constant step-size and use of all observations until the current step. Their convergence is obtained under more general assumptions than classical ones. These processes are compared to classical processes on 11 datasets for a fixed total number of observations used and thereafter for a fixed processing time. Analyses indicate that the third-defined process typically yields the best results.

## OPEN ACCESS

**Citation:** Duarte K, Monnez J-M, Albuissou E (2018) Sequential linear regression with online standardized data. PLoS ONE 13(1): e0191186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186>

**Editor:** Chenping Hou, National University of Defense Technology, CHINA

**Received:** April 1, 2017

**Accepted:** December 31, 2017

**Published:** January 18, 2018

**Copyright:** © 2018 Duarte et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All datasets used in our experiments except those derived from EPHEUSUS study are available online and links to download these data appear in Table 2 of our article. Due to legal restrictions, data from EPHEUSUS study are only available upon request. Interested researchers may request access to data upon approval from the EPHEUSUS Executive Steering Committee of the study. This committee can be reached through Pr Faiez Zannad ([f.zannad@chu-nancy.fr](mailto:f.zannad@chu-nancy.fr)) who is member of this board.

## 1 Introduction

In the present analysis,  $A'$  denotes the transposed matrix of  $A$  while the abbreviation “a.s.” signifies almost surely.

Let  $R = (R^1, \dots, R^p)$  and  $S = (S^1, \dots, S^q)$  be random vectors in  $\mathbb{R}^p$  and  $\mathbb{R}^q$  respectively. Considering the least square multidimensional linear regression of  $S$  with respect to  $R$ : the  $(p, q)$  matrix  $\theta$  and the  $(q, 1)$  matrix  $\eta$  are estimated such that  $E[\|S - \theta R - \eta\|^2]$  is minimal.

**Funding:** This work is supported by a public grant overseen by the French National Research Agency (ANR) as part of the second “Investissements d’Avenir” programme (reference: ANR-15-RHU-0004). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

Denote the covariance matrices

$$B = \text{Covar}[R] = E[(R - E[R])(R - E[R])'],$$

$$F = \text{Covar}[R, S] = E[(R - E[R])(S - E[S])'].$$

If we assume  $B$  is positive definite, i.e. there is no affine relation between the components of  $R$ , then

$$\theta = B^{-1}F, \eta = E[S] - \theta'E[R].$$

Note that,  $R_1$  denoting the random vector in  $\mathbb{R}^{p+1}$  such that  $R_1' = (R' \ 1)$ ,  $\theta_1$  the  $(p + 1, q)$  matrix such that  $\theta_1' = (\theta' \ \eta)$ ,  $B_1 = E[R_1R_1']$  and  $F_1 = E[R_1S']$ , we obtain  $\theta_1 = B_1^{-1}F_1$ .

In order to estimate  $\theta$  (or  $\theta_1$ ), a stochastic approximation process  $(X_n)$  in  $\mathbb{R}^{p \times q}$  (or  $\mathbb{R}^{(p+1) \times q}$ ) is recursively defined such that

$$X_{n+1} = X_n - a_n(B_nX_n - F_n),$$

where  $(a_n)$  is a sequence of positive real numbers, eventually constant, called step-sizes (or gains). Matrices  $B_n$  and  $F_n$  have the same dimensions as  $B$  and  $F$ , respectively. The convergence of  $(X_n)$  towards  $\theta$  is studied under appropriate definitions and assumptions on  $B_n$  and  $F_n$ .

Suppose that  $((R_{1n}, S_n), n \geq 1)$  is an i.i.d. sample of  $(R_1, S)$ . In the case where  $q = 1$ ,  $B_n = R_{1n}R_{1n}'$  and  $F_n = R_{1n}S_n'$ , several studies have been devoted to this stochastic gradient process (see for example Monnez [1], Ljung [2] and references hereafter). In order to accelerate general stochastic approximation procedures, Polyak [3] and Polyak and Juditsky [4] introduced the averaging technique. In the case of linear regression, Györfi and Walk [5] studied an averaged stochastic approximation process with a constant step-size. With the same type of process, Bach and Moulines [6] proved that the optimal convergence rate is achieved without strong convexity assumption on the loss function.

However, this type of process may be subject to the risk of numerical explosion when components of  $R$  or  $S$  exhibit great variances and may have very high values. For datasets used as test sets by Bach and Moulines [6], all sample points whose norm of  $R$  is fivefold greater than the average norm are removed. Moreover, generally only one observation of  $(R, S)$  is introduced at each step of the process. This may be not convenient for a large amount of data generated by a data stream for example.

Two modifications of this type of process are thus proposed in this article.

The first change in order to avoid numerical explosion is the use of standardized, i.e. of zero mean and unit variance, components of  $R$  and  $S$ . In fact, the expectation and the variance of the components are usually unknown and will be estimated online.

The parameter  $\theta$  can be computed from the standardized components as follows. Let  $\sigma^j$  the standard deviation of  $R^j$  for  $j = 1, \dots, p$  and  $\sigma_1^k$  the standard deviation of  $S^k$  for  $k = 1, \dots, q$ . Define

the following matrices

$$\Gamma = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma^1} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \frac{1}{\sigma^p} \end{pmatrix}, \Gamma^1 = \begin{pmatrix} \frac{1}{\sigma_1^1} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & \frac{1}{\sigma_1^q} \end{pmatrix}.$$

Let  $S_c = \Gamma^1(S - E[S])$  and  $R_c = \Gamma(R - E[R])$ . The least square linear regression of  $S_c$  with respect to  $R_c$  is achieved by estimating the  $(p, q)$  matrix  $\theta_c$  such that  $E[\|S_c - \theta_c' R_c\|^2]$  is minimal. Then  $\theta_c = \Gamma^{-1}(B^{-1} F)\Gamma^1 \Leftrightarrow \theta = B^{-1} F = \Gamma\theta_c(\Gamma^1)^{-1}$ .

The second change is to use, at each step of the process, several observations of  $(R, S)$  or an estimation of  $B$  and  $F$  computed recursively from all observations until the current step without storing them.

More precisely, the convergence of three processes with online standardized data is studied in sections 2, 3, 4 respectively.

First, in section 2, a process with a variable step-size  $a_n$  and use of several online standardized observations at each step is studied; note that the number of observations at each step may vary with  $n$ .

Secondly, in section 3, an averaged process with a constant step-size and use of a varying number of online standardized observations at each step is studied.

Thirdly, in section 4, a process with a constant or variable step-size and use of all online standardized observations until the current step to estimate  $B$  and  $F$  is studied.

These three processes are tested on several datasets when  $q = 1$ ,  $S$  being a continuous or binary variable, and compared to existing processes in section 5. Note that when  $S$  is a binary variable, linear regression is equivalent to a linear discriminant analysis. It appears that the third-defined process most often yields the best results for the same number of observations used or for the same duration of computing time used.

These processes belong to the family of stochastic gradient processes and are adapted to data streams. Batch gradient and stochastic gradient methods are presented and compared in [7] and reviewed in [8], including noise reduction methods, like dynamic sample sizes methods, stochastic variance reduced gradient (also studied in [9]), second-order methods, ADA-GRAD [10] and other methods. This work makes the following contributions to the variance reduction methods:

- In [9], the authors proposed a modification of the classical stochastic gradient algorithm to reduce directly the gradient of the function to be optimized in order to obtain a faster convergence. It is proposed in this article to reduce this gradient by an online standardization of the data.
- Gradient clipping [11] is another method to avoid a numerical explosion. The idea is to limit the norm of the gradient to a maximum number called threshold. This number must be chosen, a bad choice of threshold can affect the computing speed. Moreover it is then necessary to compare the norm of the gradient to this threshold at each step. In our approach the limitation of the gradient is implicitly obtained by online standardization of the data.
- If the expectation and the variance of the components of  $R$  and  $S$  were known, standardization of these variables could be made directly and convergence of the processes obtained using existing theorems. But these moments are unknown in the case of a data stream and

are estimated online in this study. Thus the assumptions of the theorems of almost sure (a.s.) convergence of the processes studied in sections 2 and 3 and the corresponding proofs are more general than the classical ones in the linear regression case [1–5].

- The process defined in section 4 is not a classical batch method. Indeed in this type of method (gradient descent), the whole set of data is known a priori and is used at each step of the process. In the present study, new data are supposed to arrive at each step, as in a data stream, and are added to the preceding set of data, thus reducing by averaging the variance. This process can be considered as a dynamic batch method.
- A suitable choice of step-size is often crucial for obtaining good performance of a stochastic gradient process. If the step-size is too small, the convergence will be slower. Conversely, if the step-size is too large, a numerical explosion may occur during the first iterations. Following [6], a very simple choice of the step-size is proposed for the methods with a constant step-size.
- Another objective is to reduce computing time in order to take into account a maximum of data in the case of a data stream. It appears in the experiments that the use of all observations until the current step without storing them, several observations being introduced at each step, increases at best in general the convergence speed of the process. Moreover this can reduce the influence of outliers.

As a whole the major contributions of this work are to reduce gradient variance by online standardization of the data or use of a “dynamic” batch process, to avoid numerical explosions, to reduce computing time and consequently to better adapt the stochastic approximation processes used to the case of a data stream.

## 2 Convergence of a process with a variable step-size

Let  $(B_n, n \geq 1)$  and  $(F_n, n \geq 1)$  be two sequences of random matrices in  $\mathbb{R}^{p \times p}$  and  $\mathbb{R}^{p \times q}$  respectively. In this section, the convergence of the process  $(X_n, n \geq 1)$  in  $\mathbb{R}^{p \times q}$  recursively defined by

$$X_{n+1} = X_n - a_n(B_n X_n - F_n)$$

and its application to sequential linear regression are studied.

### 2.1 Theorem

Let  $X_1$  be a random variable in  $\mathbb{R}^{p \times q}$  independent from the sequence of random variables  $((B_n, F_n), n \geq 1)$  in  $\mathbb{R}^{p \times p} \times \mathbb{R}^{p \times q}$ .

Denote  $T_n$  the  $\sigma$ -field generated by  $X_1$  and  $(B_1, F_1), \dots, (B_{n-1}, F_{n-1})$ .  $X_1, X_2, \dots, X_n$  are  $T_n$ -measurable.

Let  $(a_n)$  be a sequence of positive numbers.

Make the following assumptions:

(H1a) There exists a positive definite symmetrical matrix  $B$  such that a.s.

$$1) \sum_{n=1}^{\infty} a_n \|E[B_n | T_n] - B\| < \infty$$

$$2) \sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 E[\|B_n - B\|^2 | T_n] < \infty.$$

(H2a) There exists a matrix  $F$  such that a.s.

$$1) \sum_{n=1}^{\infty} a_n \|E[F_n | T_n] - F\| < \infty$$

$$2) \sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 E[||F_n - F||^2 | T_n] < \infty.$$

$$(H3a) \sum_{n=1}^{\infty} a_n = \infty, \sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 < \infty.$$

**Theorem 1** Suppose H1a, H2a and H3a hold. Then  $X_n$  converges to  $\theta = B^{-1} F$  a.s. State the Robbins-Siegmund lemma [12] used in the proof.

**Lemma 2** Let  $(\Omega, A, P)$  be a probability space and  $(T_n)$  a non-decreasing sequence of sub- $\sigma$ -fields of  $A$ . Suppose for all  $n$ ,  $z_n, \alpha_n, \beta_n$  and  $\gamma_n$  are four integrable non-negative  $T_n$ -measurable random variables defined on  $(\Omega, A, P)$  such that:

$$E[z_{n+1} | T_n] \leq z_n(1 + \alpha_n) + \beta_n - \gamma_n \quad a.s.$$

Then, in the set  $\left\{ \sum_{n=1}^{\infty} \alpha_n < \infty, \sum_{n=1}^{\infty} \beta_n < \infty \right\}$ ,  $(z_n)$  converges to a finite random variable and

$$\sum_{n=1}^{\infty} \gamma_n < \infty \quad a.s.$$

*Proof of Theorem 1.* The Frobenius norm  $\|A\|$  for a matrix  $A$  is used. Recall that, if  $\|A\|_2$  denotes the spectral norm of  $A$ ,  $\|AB\| \leq \|A\|_2 \|B\|$ .

$$\begin{aligned} X_{n+1} - \theta &= X_n - \theta - a_n(B_n X_n - F_n) \\ &= (I - a_n B)(X_n - \theta) - a_n((B_n - B)X_n - (F_n - F)) \end{aligned}$$

Denote  $Z_n = (B_n - B)X_n - (F_n - F) = (B_n - B)(X_n - \theta) + (B_n - B)\theta - (F_n - F)$  and  $X_n^1 = X_n - \theta$ . Then:

$$\begin{aligned} X_{n+1}^1 &= (I - a_n B)X_n^1 - a_n Z_n \\ ||X_{n+1}^1||^2 &= ||(I - a_n B)X_n^1||^2 - 2a_n \langle (I - a_n B)X_n^1, Z_n \rangle + a_n^2 ||Z_n||^2. \end{aligned}$$

Denote  $\lambda$  the smallest eigenvalue of  $B$ . As  $a_n \rightarrow 0$ , we have for  $n$  sufficiently large

$$||I - a_n B||_2 = 1 - a_n \lambda < 1.$$

Then, taking the conditional expectation with respect to  $T_n$  yields almost surely:

$$\begin{aligned} E[||X_{n+1}^1||^2 | T_n] &\leq (1 - a_n \lambda)^2 ||X_n^1||^2 + 2a_n \langle (I - a_n B)X_n^1, E[Z_n | T_n] \rangle + \\ &\quad a_n^2 E[||Z_n||^2 | T_n], \\ E[Z_n | T_n] &= (E[B_n | T_n] - B)X_n^1 + (E[B_n | T_n] - B)\theta - (E[F_n | T_n] - F). \end{aligned}$$

Denoting

$$\begin{aligned} \beta_n &= ||E[B_n | T_n] - B||, \delta_n = ||E[F_n | T_n] - F||, \\ b_n &= E[||B_n - B||^2 | T_n], d_n = E[||F_n - F||^2 | T_n], \end{aligned}$$

we obtain, as  $\|X_n^1\| \leq 1 + \|X_n^1\|^2$ :

$$\begin{aligned} |\langle (I - a_n B)X_n^1, E[Z_n|T_n] \rangle| &\leq \|X_n^1\| \|E[Z_n|T_n]\| \\ &\leq \|X_n^1\|^2(\beta_n(1 + \|\theta\|) + \delta_n) + \beta_n\|\theta\| + \delta_n, \\ E[\|Z_n\|^2|T_n] &\leq 3b_n\|X_n^1\|^2 + 3b_n\|\theta\|^2 + 3d_n, \\ E[\|X_{n+1}^1\|^2|T_n] &\leq (1 + a_n^2\lambda^2 + 2(1 + \|\theta\|)a_n\beta_n + 2a_n\delta_n + 3a_n^2b_n)\|X_n^1\|^2 + \\ &\quad 2\|\theta\|a_n\beta_n + 2a_n\delta_n + 3\|\theta\|^2a_n^2b_n + 3a_n^2d_n - 2a_n\lambda\|X_n^1\|^2. \end{aligned}$$

Applying Robbins-Siegmund lemma under assumptions H1a, H2a and H3a implies that there exists a non-negative random variable  $T$  such that a.s.

$$\|X_n^1\| \rightarrow T, \sum_{n=1}^{\infty} a_n \|X_n^1\|^2 < \infty.$$

As  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n = \infty, T = 0$  a.s. ■

A particular case with the following assumptions is now studied.

(H1a') There exist a positive definite symmetrical matrix  $B$  and a positive real number  $b$  such that a.s.

1) for all  $n, E[B_n|T_n] = B$

2)  $\sup_n E[\|B_n - B\|^2|T_n] < b.$

(H2a') There exist a matrix  $F$  and a positive real number  $d$  such that a.s.

1) for all  $n, E[F_n|T_n] = F$

2)  $\sup_n E[\|F_n - F\|^2|T_n] < d.$

(H3a') Denoting  $\lambda$  the smallest eigenvalue of  $B,$

$$\left( a_n = \frac{a}{n^\alpha}, a > 0, \frac{1}{2} < \alpha < 1 \right) \text{ or } \left( a_n = \frac{a}{n}, a > \frac{1}{2\lambda} \right).$$

**Theorem 3** Suppose H1a', H2a' and H3a' hold. Then  $X_n$  converges to  $\theta$  almost surely and in quadratic mean. Moreover  $\overline{\lim} \frac{1}{a_n} E[\|X_n - \theta\|^2] < \infty.$

*Proof of Theorem 3.* In the proof of theorem 1, take  $\beta_n = 0, \delta_n = 0, b_n < b, d_n < d;$  then a.s.:

$$E[\|X_{n+1}^1\|^2|T_n] \leq (1 + \lambda^2 a_n^2 + 3b a_n^2)\|X_n^1\|^2 + 3(b\|\theta\|^2 + d)a_n^2 - 2a_n\lambda\|X_n^1\|^2.$$

Taking the mathematical expectation yields:

$$E[\|X_{n+1}^1\|^2] \leq (1 + (\lambda^2 + 3b)a_n^2)E[\|X_n^1\|^2] + 3(b\|\theta\|^2 + d)a_n^2 - 2a_n\lambda E[\|X_n^1\|^2].$$

By Robbins-Siegmund lemma:

$$\exists t \geq 0 : E[\|X_n^1\|^2] \rightarrow t; \sum_{n=1}^{\infty} a_n E[\|X_n^1\|^2] < \infty.$$

As  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n = \infty, t = 0.$  Therefore, there exist  $N \in \mathbb{N}$  and  $f > 0$  such that for  $n > N:$

$$E[\|X_{n+1}^1\|^2] \leq (1 - 2a_n\lambda)E[\|X_n^1\|^2] + f a_n^2.$$

Applying a lemma of Schmetterer [13] for  $a_n = \frac{a}{n^\alpha}$  with  $\frac{1}{2} < \alpha < 1$  yields:

$$\overline{\lim} n^\alpha E[||X_n^1||^2] < \infty.$$

Applying a lemma of Venter [14] for  $a_n = \frac{a}{n}$  with  $a > \frac{1}{2\lambda}$  yields:

$$\overline{\lim} nE[||X_n^1||^2] < \infty \blacksquare$$

### 2.2 Application to linear regression with online standardized data

Let  $(R_1, S_1), \dots, (R_m, S_m), \dots$  be an i.i.d. sample of a random vector  $(R, S)$  in  $\mathbb{R}^p \times \mathbb{R}^q$ . Let  $\Gamma$  (respectively  $\Gamma^1$ ) be the diagonal matrix of order  $p$  (respectively  $q$ ) of the inverses of the standard deviations of the components of  $R$  (respectively  $S$ ).

Define the correlation matrices

$$B = \Gamma E[(R - E[R])(R - E[R])'] \Gamma,$$

$$F = \Gamma E[(R - E[R])(S - E[S])'] \Gamma^1.$$

Suppose that  $B^{-1}$  exists. Let  $\theta = B^{-1} F$ .

Denote  $\bar{R}_n$  (respectively  $\bar{S}_n$ ) the mean of the  $n$ -sample  $(R_1, R_2, \dots, R_n)$  of  $R$  (respectively  $(S_1, S_2, \dots, S_n)$  of  $S$ ).

Denote  $(V_n^j)^2$  the variance of the  $n$ -sample  $(R_1^j, R_2^j, \dots, R_n^j)$  of the  $j^{th}$  component  $R^j$  of  $R$ , and  $(V_n^{1k})^2$  the variance of the  $n$ -sample  $(S_1^k, S_2^k, \dots, S_n^k)$  of the  $k^{th}$  component  $S^k$  of  $S$ .

Denote  $\Gamma_n$  (respectively  $\Gamma_n^1$ ) the diagonal matrix of order  $p$  (respectively  $q$ ) whose element  $(j, j)$  (respectively  $(k, k)$ ) is the inverse of  $\sqrt{\frac{n}{n-1}} V_n^j$  (respectively  $\sqrt{\frac{n}{n-1}} V_n^{1k}$ ).

Let  $(m_n, n \geq 1)$  be a sequence of integers. Denote  $M_n = \sum_{k=1}^n m_k$  for  $n \geq 1, M_0 = 0$  and  $I_n = \{M_{n-1}+1, \dots, M_n\}$ .

Define

$$B_n = \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}})(R_j - \bar{R}_{M_{n-1}})' \Gamma_{M_{n-1}},$$

$$F_n = \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}})(S_j - \bar{S}_{M_{n-1}})' \Gamma_{M_{n-1}}^1.$$

Define recursively the process  $(X_n, n \geq 1)$  in  $\mathbb{R}^{p \times q}$  by

$$X_{n+1} = X_n - a_n (B_n X_n - F_n).$$

**Corollary 4** Suppose there is no affine relation between the components of  $R$  and the moments of order 4 of  $(R, S)$  exist. Suppose moreover that assumption H3a" holds:

$$(H3a'') a_n > 0, \sum_{n=1}^{\infty} \frac{a_n}{\sqrt{n}} < \infty, \sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 < \infty.$$

Then  $X_n$  converges to  $\theta$  a.s.

This process was tested on several datasets and some results are given in section 5 (process S11 for  $m_n = 1$  and S12 for  $m_n = 10$ ).

The following lemma is first proved.

**Lemma 5** Suppose the moments of order 4 of  $R$  exist and  $a_n > 0$ ,  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{a_n}{\sqrt{n}} < \infty$ . Then

$$\sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\bar{R}_{M_{n-1}} - E[R]\| < \infty \text{ and } \sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\| < \infty \text{ a.s.}$$

*Proof of Lemma 5.* The usual Euclidean norm for vectors and the spectral norm for matrices are used in the proof.

Step 1:

$$\text{Denote } \text{Var}[R] = E[\|R - E[R]\|^2] = \sum_{j=1}^p \text{Var}[R^j].$$

$$E[\|\bar{R}_{M_{n-1}} - E[R]\|^2] = \sum_{j=1}^p \text{Var}[\bar{R}_{M_{n-1}}^j] = \sum_{j=1}^p \frac{\text{Var}[R^j]}{M_{n-1}} \leq \frac{\text{Var}[R]}{n-1}.$$

Then:

$$\sum_{n=1}^{\infty} a_n E[\|\bar{R}_{M_{n-1}} - E[R]\|] \leq \sqrt{\text{Var}[R]} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{a_n}{\sqrt{n-1}} < \infty \text{ by H3a}''.$$

It follows that  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\bar{R}_{M_{n-1}} - E[R]\| < \infty$  a.s.

Likewise  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\bar{S}_{M_{n-1}} - E[S]\| < \infty$  a.s.

Step 2:

$$\begin{aligned} \|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\| &= \max_{j=1, \dots, p} \left| \frac{1}{\sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} V_{M_{n-1}}^j}} - \frac{1}{\sqrt{\text{Var}[R^j]}} \right| \\ &\leq \sum_{j=1}^p \frac{\left| \sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} V_{M_{n-1}}^j} - \sqrt{\text{Var}[R^j]} \right|}{\sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} V_{M_{n-1}}^j} \sqrt{\text{Var}[R^j]}} \\ &= \sum_{j=1}^p \frac{\left| \frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} (V_{M_{n-1}}^j)^2 - \text{Var}[R^j] \right|}{\sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} V_{M_{n-1}}^j} \sqrt{\text{Var}[R^j]} \left( \sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} V_{M_{n-1}}^j} + \sqrt{\text{Var}[R^j]} \right)}. \end{aligned}$$

Denote  $\mu_4^j$  the centered moment of order 4 of  $R^j$ . We have:

$$\begin{aligned} E\left[\left| \frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} (V_{M_{n-1}}^j)^2 - \text{Var}[R^j] \right|\right] &\leq \sqrt{\text{Var}\left[\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} (V_{M_{n-1}}^j)^2\right]} \\ &= O\left(\sqrt{\frac{\mu_4^j - (\text{Var}[R^j])^2}{M_{n-1}}}\right). \end{aligned}$$

Then by H3a”, as  $M_{n-1} \geq n-1$ :

$$\begin{aligned} & \sum_{n=1}^{\infty} a_n \sum_{j=1}^p E \left[ \left| \frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} (V_{M_{n-1}}^j)^2 - \text{Var}[R^j] \right| \right] < \infty \\ \Rightarrow & \sum_{n=1}^{\infty} a_n \sum_{j=1}^p \left| \frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} (V_{M_{n-1}}^j)^2 - \text{Var}[R^j] \right| < \infty \text{ a.s.} \end{aligned}$$

As  $(V_{M_{n-1}}^j)^2 \rightarrow \text{Var}[R^j]$  a.s.,  $j = 1, \dots, p$ , this implies:

$$\sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\| < \infty \text{ a.s.} \blacksquare$$

*Proof of Corollary 4.*

Step 1: prove that assumption H1a1 of theorem 1 is verified.

Denote  $R^c = R - E[R]$ ,  $R_j^c = R_j - E[R]$ ,  $\bar{R}_j^c = \bar{R}_j - E[R]$ .

$$\begin{aligned} B_n &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j^c - \bar{R}_{M_{n-1}}^c) (R_j^c - \bar{R}_{M_{n-1}}^c)' \Gamma_{M_{n-1}} \\ &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j^c R_j^{c'} - \bar{R}_{M_{n-1}}^c R_j^{c'} - R_j^c (\bar{R}_{M_{n-1}}^c)' + \bar{R}_{M_{n-1}}^c (\bar{R}_{M_{n-1}}^c)') \Gamma_{M_{n-1}} \\ B &= \Gamma E[R^c R^{c'}] \Gamma. \end{aligned}$$

As  $\Gamma_{M_{n-1}}$  and  $\bar{R}_{M_{n-1}}^c$  are  $T_n$ -measurable and  $R_j^c, j \in I_n$ , is independent of  $T_n$ , with  $E[R_j^c] = 0$ :

$$\begin{aligned} E[B_n | T_n] - B &= \Gamma_{M_{n-1}} (E[R^c R^{c'}] + \bar{R}_{M_{n-1}}^c (\bar{R}_{M_{n-1}}^c)') \Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma E[R^c R^{c'}] \Gamma \\ &= (\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma) E[R^c R^{c'}] \Gamma_{M_{n-1}} + \Gamma E[R^c R^{c'}] (\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma) \\ &\quad + \Gamma_{M_{n-1}} \bar{R}_{M_{n-1}}^c (\bar{R}_{M_{n-1}}^c)' \Gamma_{M_{n-1}} \text{ a.s.} \end{aligned}$$

As  $\Gamma_{M_{n-1}}$  and  $\bar{R}_{M_{n-1}}^c$  converge respectively to  $\Gamma$  and 0 a.s. and by lemma 5,

$$\begin{aligned} & \sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\| < \infty \text{ and } \sum_{n=1}^{\infty} a_n \|\bar{R}_{M_{n-1}}^c\| < \infty \text{ a.s., it follows that} \\ & \sum_{n=1}^{\infty} a_n \|E[B_n | T_n] - B\| < \infty \text{ a.s.} \end{aligned}$$

Step 2: prove that assumption H1a2 of theorem 1 is verified.

$$\begin{aligned} \|B_n - B\|^2 &\leq 2\left\|\Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j^c - \bar{R}_{M_{n-1}}^c)(R_j^c - \bar{R}_{M_{n-1}}^c)' \Gamma_{M_{n-1}}\right\|^2 \\ &\quad + 2\|\Gamma E[R^c R^{c'}] \Gamma\|^2 \\ &\leq 2\|\Gamma_{M_{n-1}}\|^4 \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} \|R_j^c - \bar{R}_{M_{n-1}}^c\|^4 + 2\|\Gamma E[R^c R^{c'}] \Gamma\|^2 \\ &\leq 2\|\Gamma_{M_{n-1}}\|^4 \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} 2^3 \left( \|R_j^c\|^4 + \|\bar{R}_{M_{n-1}}^c\|^4 \right) + 2\|\Gamma E[R^c R^{c'}] \Gamma\|^2. \end{aligned}$$

$$E[\|B_n - B\|^2 | T_n] \leq 2^4 \|\Gamma_{M_{n-1}}\|^4 \left( E[\|R^c\|^4] + \|\bar{R}_{M_{n-1}}^c\|^4 \right) + 2\|\Gamma E[R^c R^{c'}] \Gamma\|^2 \text{ a.s.}$$

As  $\Gamma_{M_{n-1}}$  and  $\bar{R}_{M_{n-1}}^c$  converge respectively to  $\Gamma$  and 0 a.s., and  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 < \infty$ , it follows that

$$\sum_{n=1}^{\infty} a_n^2 E[\|B_n - B\|^2 | T_n] < \infty \text{ a.s.}$$

Step 3: the proofs of the verification of assumptions H2a1 and H2a2 of theorem 1 are similar to the previous ones,  $B_n$  and  $B$  being respectively replaced by

$$\begin{aligned} F_n &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j^c - \bar{R}_{M_{n-1}}^c) (S_j^c - \bar{S}_{M_{n-1}}^c)' \Gamma_{M_{n-1}}^{-1}, \\ F &= \Gamma E[R^c S^{c'}] \Gamma^{-1} \blacksquare \end{aligned}$$

### 3 Convergence of an averaged process with a constant step-size

In this section, the process  $(X_n, n \geq 1)$  with a constant step-size  $a$  and the averaged process  $(Y_n, n \geq 1)$  in  $\mathbb{R}^{p \times q}$  are recursively defined by

$$\begin{aligned} X_{n+1} &= X_n - a(B_n X_n - F_n) \\ Y_{n+1} &= \frac{1}{n+1} \sum_{j=1}^{n+1} X_j = Y_n - \frac{1}{n+1} (Y_n - X_{n+1}). \end{aligned}$$

The a.s. convergence of  $(Y_n, n \geq 1)$  and its application to sequential linear regression are studied.

#### 3.1 Lemma

**Lemma 6** Let three real sequences  $(u_n), (v_n)$  and  $(a_n)$ , with  $u_n > 0$  and  $a_n > 0$  for all  $n$ , and a real positive number  $\lambda$  such that, for  $n \geq 1$ ,

$$u_{n+1} \leq (1 - a_n \lambda) u_n + a_n v_n.$$

Suppose:

- 1)  $v_n \rightarrow 0$
- 2)  $\left( a_n = a < \frac{1}{\lambda} \right)$  or  $\left( a_n \rightarrow 0, \sum_{n=1}^{\infty} a_n = \infty \right)$ .

Under assumptions 1 and 2,  $u_n \rightarrow 0$ .

*Proof of Lemma 6.* In the case  $a_n$  depending on  $n$ , as  $a_n \rightarrow 0$ , we can suppose without loss of generality that  $1 - a_n \lambda > 0$  for  $n \geq 1$ . We have:

$$u_{n+1} \leq \prod_{i=1}^n (1 - a_i \lambda) u_1 + \sum_{i=1}^n a_i \prod_{l=i+1}^n (1 - a_l \lambda) v_i, \text{ with } \prod_{n+1}^n = 1.$$

Now, for  $n_1 \leq n_2 \leq n$  and  $0 < c_i < 1$  with  $c_i = a_i \lambda$  for all  $i$ , we have:

$$\begin{aligned} \sum_{i=n_1}^{n_2} c_i \prod_{l=i+1}^n (1 - c_l) &= \sum_{i=n_1}^{n_2} (1 - (1 - c_i)) \prod_{l=i+1}^n (1 - c_l) \\ &= \sum_{i=n_1}^{n_2} \left( \prod_{l=i+1}^n (1 - c_l) - \prod_{l=i}^n (1 - c_l) \right) \\ &= \prod_{l=n_2+1}^n (1 - c_l) - \prod_{l=n_1}^n (1 - c_l) \leq \prod_{l=n_2+1}^n (1 - c_l) \leq 1. \end{aligned}$$

Let  $\epsilon > 0$ . There exists  $N$  such that for  $i > N$ ,  $|v_i| < \frac{\epsilon}{3} \lambda$ . Then for  $n \geq N$ , applying the previous inequality with  $c_i = a_i \lambda$ ,  $n_1 = 1$ ,  $n_2 = N$ , yields:

$$\begin{aligned} u_{n+1} &\leq \prod_{i=1}^n (1 - a_i \lambda) u_1 + \sum_{i=1}^N a_i \lambda \prod_{l=i+1}^n (1 - a_l \lambda) \frac{|v_i|}{\lambda} + \frac{\epsilon}{3} \sum_{i=N+1}^n a_i \lambda \prod_{l=i+1}^n (1 - a_l \lambda) \\ &\leq \prod_{i=1}^n (1 - a_i \lambda) u_1 + \frac{1}{\lambda} \max_{1 \leq i \leq N} |v_i| \prod_{l=N+1}^n (1 - a_l \lambda) + \frac{\epsilon}{3}. \end{aligned}$$

In the case  $a_n$  depending on  $n$ ,  $\ln(1 - a_i \lambda) \sim -a_i \lambda$  as  $a_i \rightarrow 0$  ( $i \rightarrow \infty$ ); then, as  $\sum_{n=1}^{\infty} a_n = \infty$ ,  $\prod_{l=N+1}^n (1 - a_l \lambda) \rightarrow 0$  ( $n \rightarrow \infty$ ).

In the case  $a_n = a$ ,  $\prod_{l=N+1}^n (1 - a \lambda) = (1 - a \lambda)^{n-N} \rightarrow 0$  ( $n \rightarrow \infty$ ) as  $0 < 1 - a \lambda < 1$ .

Thus there exists  $N_1$  such that  $u_{n+1} < \epsilon$  for  $n > N_1$  ■

### 3.2 Theorem

Make the following assumptions

(H1b) There exist a positive definite symmetrical matrix  $B$  in  $\mathbb{R}^{p \times p}$  and a positive real number  $b$  such that a.s.

- 1)  $\lim_{n \rightarrow \infty} (E[B_n | T_n] - B) = 0$
- 2)  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (E[||E[B_n | T_n] - B||^2])^{\frac{1}{2}} < \infty$
- 3)  $\sup_n E[||B_n - B||^2 | T_n] \leq b$ .

(H2b) There exist a matrix  $F$  in  $\mathbb{R}^{p \times q}$  and a positive real number  $d$  such that a.s.

- 1)  $\lim_{n \rightarrow \infty} (E[F_n | T_n] - F) = 0$
- 2)  $\sup_n E[||F_n - F||^2 | T_n] \leq d$ .

(H3b)  $\lambda$  and  $\lambda_{max}$  being respectively the smallest and the largest eigenvalue of  $B$ ,  
 $0 < a < \min\left(\frac{1}{\lambda_{max}}, \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b}\right)$ .

**Theorem 7** Suppose H1b, H2b and H3b hold. Then  $Y_n$  converges to  $\theta = B^{-1}F$  a.s.

**Remark 1** Györfi and Walk [5] proved that  $Y_n$  converges to  $\theta$  a.s. and in quadratic mean under the assumptions  $E[B_n|T_n] = B$ ,  $E[F_n|T_n] = F$ , H1b2 and H2b2. Theorem 7 is an extension of their a.s. convergence result when  $E[B_n|T_n] \rightarrow B$  and  $E[F_n|T_n] \rightarrow F$  a.s.

**Remark 2** Define  $R_1 = \begin{pmatrix} R \\ 1 \end{pmatrix}$ ,  $B = E[R_1R_1']$ ,  $F = E[R_1S]$ . If  $((R_{1n}, S_n), n \geq 1)$  is an i.i.d. sample of  $(R_1, S)$  whose moments of order 4 exist, assumptions H1b and H2b are verified for  $B_n = R_{1n}R_{1n}'$  and  $F_n = R_{1n}S_n'$  as  $E[R_{1n}R_{1n}'|T_n] = E[R_1R_1'] = B$  and  $E[R_{1n}S_n'|T_n] = F$ .

*Proof of Theorem 7.* Denote

$$\begin{aligned} Z_n &= (B_n - B)(X_n - \theta) + (B_n - B)\theta - (F_n - F), \\ X_n^1 &= X_n - \theta, \\ Y_n^1 &= Y_n - \theta = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n X_j^1. \end{aligned}$$

Step 1: give a sufficient condition to have  $Y_n^1 \rightarrow 0$  a.s.

We have (cf. proof of theorem 1):

$$\begin{aligned} X_{n+1}^1 &= (I - aB)X_n^1 - aZ_n, \\ Y_{n+1}^1 &= \frac{1}{n+1}X_1^1 + \frac{1}{n+1} \sum_{j=2}^{n+1} X_j^1 \\ &= \frac{1}{n+1}X_1^1 + \frac{1}{n+1} \sum_{j=2}^{n+1} (I - aB)X_{j-1}^1 - a \frac{1}{n+1} \sum_{j=2}^{n+1} Z_{j-1} \\ &= \frac{1}{n+1}X_1^1 + \frac{n}{n+1}(I - aB)Y_n^1 - a \frac{1}{n+1} \sum_{j=1}^n Z_j. \end{aligned}$$

Take now the Frobenius norm of  $Y_{n+1}^1$ :

$$\|Y_{n+1}^1\| \leq \|(I - aB)Y_n^1\| + a \left\| \frac{1}{n+1} \sum_{j=1}^n Z_j - \frac{1}{n+1} \frac{1}{a} X_1^1 \right\|.$$

Under H3b, all the eigenvalues of  $I - aB$  are positive and the spectral norm of  $I - aB$  is equal to  $1 - a\lambda$ . Then:

$$\|Y_{n+1}^1\| \leq (1 - a\lambda)\|Y_n^1\| + a \left\| \frac{1}{n+1} \sum_{j=1}^n Z_j - \frac{1}{n+1} \frac{1}{a} X_1^1 \right\|.$$

By lemma 6, it suffices to prove  $\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Z_j \rightarrow 0$  a.s. to conclude  $Y_n^1 \rightarrow 0$  a.s.

Step 2: prove that assumptions H1b and H2b imply respectively  $\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n B_j \rightarrow B$  and

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n F_j \rightarrow F \text{ a.s.}$$

The proof is only given for  $(B_n)$ , the other one being similar.

Assumption H1b3 implies  $\sup_n E[\|B_n - B\|^2] < \infty$ . It follows that, for each element  $B_n^{kl}$  and  $B^{kl}$  of  $B_n$  and  $B$  respectively,  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{\text{Var}[B_n^{kl} - B^{kl}]}{n^2} < \infty$ . Therefore:

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (B_j^{kl} - B^{kl} - E[B_j^{kl} - B^{kl} | T_j]) \rightarrow 0 \text{ a.s.}$$

As  $E[B_j^{kl} - B^{kl} | T_j] \rightarrow 0$  a.s. by H1b1, we have for each  $(k, l)$

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (B_j^{kl} - B^{kl}) \rightarrow 0 \text{ a.s.}$$

Then  $\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (B_j - B) \rightarrow 0$  a.s.

Step 3: prove now that  $\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (B_j - B)X_j^1 \rightarrow 0$  a.s.

Denote  $\beta_n = \|E[B_n | T_n] - B\|$  and  $\gamma_n = \|E[F_n | T_n] - F\|$ .  $\beta_n \rightarrow 0$  and  $\gamma_n \rightarrow 0$  a.s. under H1b1 and H2b1. Then:  $\forall \delta > 0, \forall \epsilon > 0, \exists N(\delta, \epsilon): \forall n \geq N(\delta, \epsilon)$ ,

$$P\left(\{\sup_{j>n}(\beta_j) \leq \delta\} \cap \{\sup_{j>n}(\gamma_j) \leq \delta\}\right) > 1 - \epsilon.$$

As  $a < \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b}$ , choose  $\eta$  such that:

$$0 < \eta < \frac{1}{b} \left( \frac{2\lambda}{a} - (\lambda^2 + b) \right) \Leftrightarrow \lambda > \frac{a}{2} (\lambda^2 + b + \eta b).$$

Choose  $\delta$  such that

$$0 < \delta < \frac{1}{(1 - a\lambda)(\|\theta\| + 2)} \left( \lambda - \frac{a}{2} (\lambda^2 + b + \eta b) \right).$$

Let  $\epsilon$  be fixed. Denote  $N_0 = N(\delta, \epsilon)$  and, for  $n > N_0$ ,

$$G_n = \left( \left\{ \sup_{N_0 < j \leq n} (\beta_j) \leq \delta \right\} \cap \left\{ \sup_{N_0 < j \leq n} (\gamma_j) \leq \delta \right\} \right),$$

$$G = \left( \left\{ \sup_{j>N_0} (\beta_j) \leq \delta \right\} \cap \left\{ \sup_{j>N_0} (\gamma_j) \leq \delta \right\} \right) = \bigcap_{n>N_0} G_n.$$

Remark that  $G_n$  is  $T_n$ -measurable and,  $I_G$  denoting the indicator of  $G$ ,

$$G \subset G_{n+1} \subset G_n \Leftrightarrow I_G \leq I_{G_{n+1}} \leq I_{G_n}.$$

Step 3a: prove that  $\sup_n E[\|X_n^1\|^2 I_{G_n}] < \infty$ .

$$\begin{aligned} \|X_{n+1}^1\|^2 I_{G_{n+1}} &\leq \|X_{n+1}^1\|^2 I_{G_n} = \|(I - aB)X_n^1 I_{G_n} - aZ_n I_{G_n}\|^2 \\ &\leq \|(I - aB)X_n^1 I_{G_n}\|^2 - 2a\langle (I - aB)X_n^1 I_{G_n}, Z_n I_{G_n} \rangle + a^2 \|Z_n I_{G_n}\|^2. \end{aligned}$$

As the spectral norm  $\|I - aB\| = 1 - a\lambda$ , taking the conditional expectation with respect to  $T_n$  yields a.s.

$$E\left[\|X_{n+1}^1\|^2 I_{G_{n+1}} | T_n\right] \leq (1 - a\lambda)^2 \|X_n^1 I_{G_n}\|^2 - 2a\langle (I - aB)X_n^1 I_{G_n}, E[Z_n | T_n] I_{G_n} \rangle + a^2 E\left[\|Z_n I_{G_n}\|^2 | T_n\right].$$

Now:

$$\begin{aligned} \|E[Z_n | T_n] I_{G_n}\| &= \|(E[B_n | T_n] - B)X_n^1 I_{G_n} + (E[B_n | T_n] - B)\theta I_{G_n} - (E[F_n | T_n] - F)I_{G_n}\| \\ &\leq \delta \|X_n^1 I_{G_n}\| + \delta(\|\theta\| + 1) \\ E\left[\|Z_n I_{G_n}\|^2 | T_n\right] &\leq (1 + \eta)E\left[\|(B_n - B)X_n^1 I_{G_n}\|^2 | T_n\right] \\ &\quad + \left(1 + \frac{1}{\eta}\right)E\left[\|(B_n - B)\theta I_{G_n} - (F_n - F)I_{G_n}\|^2 | T_n\right] \\ &\leq (1 + \eta)b\|X_n^1 I_{G_n}\|^2 + 2\left(1 + \frac{1}{\eta}\right)(b\|\theta\|^2 + d). \end{aligned}$$

Therefore:

$$\begin{aligned} E\left[\|X_{n+1}^1\|^2 I_{G_{n+1}} | T_n\right] &\leq ((1 - a\lambda)^2 + 2a(1 - a\lambda)\delta + a^2(1 + \eta)b)\|X_n^1 I_{G_n}\|^2 \\ &\quad + 2a(1 - a\lambda)\delta(\|\theta\| + 1)\|X_n^1 I_{G_n}\| \\ &\quad + 2a^2\left(1 + \frac{1}{\eta}\right)(b\|\theta\|^2 + d). \end{aligned}$$

As  $\|X_n^1 I_{G_n}\| \leq 1 + \|X_n^1 I_{G_n}\|^2$ , taking mathematical expectation yields:

$$\begin{aligned} E\left[\|X_{n+1}^1\|^2 I_{G_{n+1}}\right] &\leq \rho E\left[\|X_n^1 I_{G_n}\|^2\right] + e, \\ \rho &= (1 - a\lambda)^2 + 2a(1 - a\lambda)\delta(\|\theta\| + 2) + a^2(1 + \eta)b, \\ e &= 2a(1 - a\lambda)\delta(\|\theta\| + 1) + 2a^2\left(1 + \frac{1}{\eta}\right)(b\|\theta\|^2 + d). \end{aligned}$$

As  $\rho = 1 + 2a\left((1 - a\lambda)(\|\theta\| + 2)\delta - \lambda + \frac{a}{2}(\lambda^2 + b + \eta b)\right) < 1$  by the choice of  $\delta$ , this implies  $g = \sup_n E\left[\|X_n^1\|^2 I_{G_n}\right] < \infty$ .

Step 3b: conclusion.

$$\begin{aligned} E\left[\|(B_n - B)X_n^1 I_{G_n}\|^2\right] &= E\left[E\left[\|(B_n - B)X_n^1 I_{G_n}\|^2 | T_n\right]\right] \\ &\leq E\left[E\left[\|B_n - B\|^2 | T_n\right]\|X_n^1 I_{G_n}\|^2\right] \\ &\leq bg. \end{aligned}$$

Then: 
$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{E\left[\|(B_n - B)X_n^1 I_{G_n}\|^2\right]}{n^2} < \infty.$$
 Therefore a.s.: 
$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \left( (B_j - B)X_j^1 I_{G_j} - E\left[ (B_j - B)X_j^1 I_{G_j} | T_j \right] \right) \longrightarrow 0.$$

Now:

$$\begin{aligned} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} E\left[\|(E[B_n | T_n] - B)X_n^1 I_{G_n}\|\right] &\leq \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} E\left[\|E[B_n | T_n] - B\| \|X_n^1 I_{G_n}\|\right] \\ &\leq \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (E[\|E[B_n | T_n] - B\|^2])^{\frac{1}{2}} (E[\|X_n^1 I_{G_n}\|^2])^{\frac{1}{2}} \\ &\leq g^{\frac{1}{2}} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (E[\|E[B_n | T_n] - B\|^2])^{\frac{1}{2}} < \infty \text{ by H1b2.} \end{aligned}$$

Then:

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \|(E[B_n | T_n] - B)X_n^1 I_{G_n}\| < \infty \text{ a.s.}$$

This implies by the Kronecker lemma:

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \left( E[B_j | T_j] - B \right) X_j^1 I_{G_j} \longrightarrow 0 \text{ a.s.}$$

Therefore:

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (B_j - B) X_j^1 I_{G_j} \longrightarrow 0 \text{ a.s.}$$

In  $G$ ,  $I_{G_j} = 1$  for all  $j$ , therefore  $\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (B_j - B) X_j^1 \longrightarrow 0$  a.s. Then:

$$P\left(\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (B_j - B) X_j^1 \longrightarrow 0\right) \geq P(G) > 1 - \varepsilon. \text{ This is true for every } \varepsilon > 0. \text{ Thus:}$$

$$\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (B_j - B) X_j^1 \longrightarrow 0 \text{ a.s.}$$

Therefore by step 2 and step 1, we conclude that  $\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n Z_j \longrightarrow 0$  and  $Y_n^1 \longrightarrow 0$  a.s. ■

### 3.3 Application to linear regression with online standardized data

Define as in section 2:

$$\begin{aligned} B_n &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}})(R_j - \bar{R}_{M_{n-1}})' \Gamma_{M_{n-1}}, \\ F_n &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j - \bar{R}_{M_{n-1}})(S_j - \bar{S}_{M_{n-1}})' \Gamma_{M_{n-1}}^1. \end{aligned}$$

Denote  $U = (R - E[R]) (R - E[R])'$ ,  $B = \Gamma E[U] \Gamma$  the correlation matrix of  $R$ ,  $\lambda$  and  $\lambda_{max}$  respectively the smallest and the largest eigenvalue of  $B$ ,  $b_1 = E[\|\Gamma U \Gamma - B\|^2]$ ,  $F = \Gamma E[(R - E[R]) (S - E[S])'] \Gamma^1$ .

**Corollary 8** Suppose there is no affine relation between the components of  $R$  and the moments of order 4 of  $(R,S)$  exist. Suppose H3b1 holds:

$$(H3b1) \quad 0 < a < \min\left(\frac{1}{\lambda_{max}}, \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b_1}\right).$$

Then  $Y_n$  converges to  $\theta = B^{-1}F$  a.s.

This process was tested on several datasets and some results are given in section 5 (process S21 for  $m_n = 1$  and S22 for  $m_n = 10$ ).

*Proof of Corollary 8.*

Step 1: introduction.

Using the decomposition of  $E[B_n|T_n] - B$  established in the proof of corollary 4, as  $\bar{R}_{M_{n-1}} \rightarrow E[R]$  and  $\Gamma_{M_{n-1}} \rightarrow \Gamma$  a.s., it is obvious that  $E[B_n|T_n] - B \rightarrow 0$  a.s. Likewise  $E[F_n|T_n] - F \rightarrow 0$  a.s. Thus assumptions H1b1 and H2b1 are verified.

Suppose that  $Y_n$  does not converge to  $\theta$  almost surely.

Then there exists a set of probability  $\varepsilon_1 > 0$  in which  $Y_n$  does not converge to  $\theta$ .

Denote  $\sigma^j = \sqrt{\text{Var}[R^j]}$ ,  $j = 1, \dots, p$ .

As  $\bar{R}_{M_{n-1}} - E[R] \rightarrow 0$ ,  $\sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1}} V_{M_{n-1}}^j - \sigma^j \rightarrow 0$ ,  $j = 1, \dots, p$  and  $\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma \rightarrow 0$  almost surely, there exists a set  $G$  of probability greater than  $1 - \frac{\varepsilon_1}{2}$  in which these sequences of random variables converge uniformly to  $\theta$ .

Step 2: prove that  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (E[\|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\|I_G])^{\frac{1}{2}} < \infty$ .

By step 2 of the proof of lemma 5, we have for  $n > N$ :

$$\|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\|I_G \leq \sum_{j=1}^p \frac{\left| \frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} (V_{M_{n-1}}^j)^2 - (\sigma^j)^2 \right|}{\sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} V_{M_{n-1}}^j} \sigma^j \left( \sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} V_{M_{n-1}}^j} + \sigma^j \right)} I_G.$$

As in  $G$ ,  $\sqrt{\frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1}} V_{M_{n-1}}^j$  converges uniformly to  $\sigma^j$  for  $j = 1, \dots, p$ , there exists  $c > 0$  such that

$$\|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\|I_G \leq c \sum_{j=1}^p \left| \frac{M_{n-1}}{M_{n-1}-1} (V_{M_{n-1}}^j)^2 - (\sigma^j)^2 \right|.$$

Then there exists  $d > 0$  such that

$$E\left[\|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\|I_G\right] \leq \frac{d}{\sqrt{M_{n-1}}} \leq \frac{d}{\sqrt{n-1}}.$$

Therefore  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (E[\|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\|I_G])^{\frac{1}{2}} < \infty$ .

Step 3: prove that assumption H1b2 is verified in  $G$ .

Using the decomposition of  $E[B_n|T_n] - B$  given in step 1 of the proof of corollary 4, with  $R^c = R - E[R]$  and  $\bar{R}_{M_{n-1}}^c = \bar{R}_{M_{n-1}} - E[R]$  yields a.s.:

$$(E[B_n|T_n] - B)I_G = ((\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma)E[R^c R^{c'}]\Gamma_{M_{n-1}} + \Gamma E[R^c R^{c'}](\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma) + \Gamma_{M_{n-1}}\bar{R}_{M_{n-1}}^c(\bar{R}_{M_{n-1}}^c)'\Gamma_{M_{n-1}})I_G.$$

As in G,  $\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma$  and  $\bar{R}_{M_{n-1}}^c$  converge uniformly to 0,  $E[B_n|T_n] - B$  converges uniformly to 0. Moreover there exists  $c_1 > 0$  such that

$$\|E[B_n|T_n] - B\|I_G \leq c_1 \left( \|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\|I_G + \|\bar{R}_{M_{n-1}}^c\| \right) \text{ a.s.}$$

By the proof of lemma 5:  $E\left[\|\bar{R}_{M_{n-1}}^c\|\right] \leq \left(\frac{\text{Var}[R]}{n-1}\right)^{\frac{1}{2}}$ ; then  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} \left(E\left[\|\bar{R}_{M_{n-1}}^c\|\right]\right)^{\frac{1}{2}} < \infty$ .

By step 2:  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (E[\|\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma\|I_G])^{\frac{1}{2}} < \infty$ .

Then:  $\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (E[\|E[B_n|T_n] - B\|I_G])^{\frac{1}{2}} < \infty$ .

As  $E[B_n|T_n] - B$  converges uniformly to 0 on G, we obtain:

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n} (E[\|E[B_n|T_n] - B\|^2 I_G])^{\frac{1}{2}} < \infty.$$

Thus assumption H1b2 is verified in G.

**Step 4:** prove that assumption H1b3 is verified in G.

Denote  $R^c = R - E[R]$ ,  $R_j^c = R_j - E[R]$ ,  $\bar{R}_j^c = \bar{R}_j - E[R]$ . Consider the decomposition:

$$\begin{aligned} B_n - B &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j^c - \bar{R}_{M_{n-1}}^c) (R_j^c - \bar{R}_{M_{n-1}}^c)' \Gamma_{M_{n-1}} \\ &\quad - \Gamma E[R^c R^{c'}] \Gamma \\ &= \alpha_n + \beta_n \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{with } \alpha_n &= \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} (R_j^c R_j^{c'} - \bar{R}_{M_{n-1}}^c R_j^{c'} - R_j^c (\bar{R}_{M_{n-1}}^c)' + \bar{R}_{M_{n-1}}^c (\bar{R}_{M_{n-1}}^c)') \Gamma_{M_{n-1}} \\ &\quad - \Gamma \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} R_j^c R_j^{c'} \Gamma \\ &= (\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma) \left( \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} R_j^c R_j^{c'} \right) \Gamma_{M_{n-1}} + \Gamma \left( \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} R_j^c R_j^{c'} \right) (\Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma) \\ &\quad - \Gamma_{M_{n-1}} \bar{R}_{M_{n-1}}^c \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} R_j^{c'} \Gamma_{M_{n-1}} - \Gamma_{M_{n-1}} \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} R_j^c (\bar{R}_{M_{n-1}}^c)' \Gamma_{M_{n-1}} \\ &\quad + \Gamma_{M_{n-1}} \bar{R}_{M_{n-1}}^c (\bar{R}_{M_{n-1}}^c)' \Gamma_{M_{n-1}}, \\ \beta_n &= \Gamma \left( \frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} R_j^c R_j^{c'} - E[R^c R^{c'}] \right) \Gamma. \end{aligned}$$

Let  $\eta > 0$ .

$$\begin{aligned} E[||B_n - B||^2 I_G | T_n] &= E[||\alpha_n + \beta_n||^2 I_G | T_n] \\ &\leq \left(1 + \frac{1}{\eta}\right) E[||\alpha_n||^2 I_G | T_n] \\ &\quad + (1 + \eta) E[||\beta_n||^2 I_G | T_n] \text{ a.s.} \end{aligned}$$

As random variables  $R_j^c, j \in I_n$ , are independent of  $T_n$ , as  $\Gamma_{M_{n-1}}$  and  $\bar{R}_{M_{n-1}}^c$  are  $T_n$ -measurable and converge uniformly respectively to  $\Gamma$  and 0 on  $G$ ,  $E[||\alpha_n||^2 I_G | T_n]$  converges uniformly to 0. Then, for  $\delta > 0$ , there exists  $N_1$  such that for  $n > N_1$ ,  $E[||\alpha_n||^2 I_G | T_n] \leq \delta$  a.s.

Moreover, denoting  $U = R^c R^{cT}$  and  $U_j = R_j^c R_j^{cT}$ , we have, as the random variables  $U_j$  form an i.i.d. sample of  $U$ :

$$\begin{aligned} E[||\beta_n||^2 | T_n] &= E\left[\left\|\frac{1}{m_n} \sum_{j \in I_n} \Gamma(U_j - E[U]) \Gamma\right\|^2 | T_n\right] \\ &\leq E[||\Gamma(U - E[U])\Gamma||^2] = E[||\Gamma U \Gamma - E[\Gamma U \Gamma]||^2] = b_1 \text{ a.s.} \end{aligned}$$

Then:

$$E[||B_n - B||^2 I_G | T_n] \leq \left(1 + \frac{1}{\eta}\right) \delta + (1 + \eta) b_1 = b \text{ a.s.}$$

Thus assumption H1b3 is verified in  $G$ .

As  $\bar{S}_{M_{n-1}} - E[S] \rightarrow 0$  and  $\Gamma_{M_{n-1}}^1 - \Gamma^1 \rightarrow 0$  almost surely, it can be proved likewise that there exist a set  $H$  of probability greater than  $1 - \frac{\epsilon_1}{2}$  and  $d > 0$  such that  $E[||F_n - F||^2 I_H | T_n] \leq d$  a.s. Thus assumption H2b2 is verified in  $H$ .

Step 5: conclusion.

$$\text{As } a < \min\left(\frac{1}{\lambda_{\max}}, \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b_1}\right), b_1 < \frac{2\lambda}{a} - \lambda^2.$$

Choose  $0 < \eta < \frac{2\lambda - \lambda^2}{b_1} - 1$  and  $0 < \delta < \frac{2\lambda - \lambda^2 - (1 + \eta)b_1}{1 + \frac{1}{\eta}}$  such that

$$b = \left(1 + \frac{1}{\eta}\right) \delta + (1 + \eta) b_1 < \frac{2\lambda}{a} - \lambda^2 \iff a < \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b}.$$

Thus assumption H3b is verified.

Applying theorem 7 implies that  $Y_n$  converges to  $\theta$  almost surely in  $H \cap G$ .

Therefore  $P(Y_n \rightarrow \theta) \geq P(H \cap G) > 1 - \epsilon_1$ .

This is in contradiction with  $P(Y_n \not\rightarrow \theta) = \epsilon_1$ . Thus  $Y_n$  converges to  $\theta$  a.s. ■

## 4 Convergence of a process with a variable or constant step-size and use of all observations until the current step

In this section, the convergence of the process  $(X_n, n \geq 1)$  in  $\mathbb{R}^{p \times q}$  recursively defined by

$$X_{n+1} = X_n - a_n (B_n X_n - F_n)$$

and its application to sequential linear regression are studied.

### 4.1 Theorem

Make the following assumptions

(H1c) There exists a positive definite symmetrical matrix  $B$  such that  $B_n \rightarrow B$  a.s.

(H2c) There exists a matrix  $F$  such that  $F_n \rightarrow F$  a.s.

(H3c)  $\lambda_{max}$  denoting the largest eigenvalue of  $B$ ,

$$\left( a_n = a < \frac{1}{\lambda_{max}} \right) \text{ or } \left( a_n \rightarrow 0, \sum_{n=1}^{\infty} a_n = \infty \right).$$

**Theorem 9** Suppose H1c, H2c and H3c hold. Then  $X_n$  converges to  $B^{-1}F$  a.s.

*Proof of Theorem 9.*

Denote  $\theta = B^{-1}F$ ,  $X_n^1 = X_n - \theta$ ,  $Z_n = (B_n - B)\theta - (F_n - F)$ . Then:

$$X_{n+1}^1 = (I - a_n B_n)X_n^1 - a_n Z_n.$$

Let  $\omega$  be fixed belonging to the intersection of the convergence sets  $\{B_n \rightarrow B\}$  and  $\{F_n \rightarrow F\}$ . The writing of  $\omega$  is omitted in the following.

Denote  $\|A\|$  the spectral norm of a matrix  $A$  and  $\lambda$  the smallest eigenvalue of  $B$ .

In the case  $a_n$  depending on  $n$ , as  $a_n \rightarrow 0$ , we can suppose without loss of generality

$a_n < \frac{1}{\lambda_{max}}$  for all  $n$ . Then all the eigenvalues of  $I - a_n B$  are positive and  $\|I - a_n B\| = 1 - a_n \lambda$ .

Let  $0 < \epsilon < \lambda$ . As  $B_n - B \rightarrow 0$ , we obtain for  $n$  sufficiently large:

$$\begin{aligned} \|I - a_n B_n\| &\leq \|I - a_n B\| + a_n \|B_n - B\| \\ &\leq 1 - a_n \lambda + a_n \epsilon, \text{ with } a_n < \frac{1}{\lambda - \epsilon} \\ \|X_{n+1}^1\| &\leq (1 - a_n(\lambda - \epsilon))\|X_n^1\| + a_n \|Z_n\|. \end{aligned}$$

As  $Z_n \rightarrow 0$ , applying lemma 6 yields  $\|X_n^1\| \rightarrow 0$ .

Therefore  $X_n \rightarrow B^{-1}F$  a.s. ■

### 4.2 Application to linear regression with online standardized data

Let  $(m_n, n \geq 1)$  be a sequence of integers. Denote  $M_n = \sum_{k=1}^n m_k$  for  $n \geq 1$ ,  $M_0 = 0$  and

$$I_n = \{M_{n-1} + 1, \dots, M_n\}.$$

Define

$$\begin{aligned} B_n &= \Gamma_{M_n} \left( \frac{1}{M_n} \sum_{i=1}^n \sum_{j \in I_i} R_j R_j' - \bar{R}_{M_n} \bar{R}_{M_n}' \right) \Gamma_{M_n}, \\ F_n &= \Gamma_{M_n} \left( \frac{1}{M_n} \sum_{i=1}^n \sum_{j \in I_i} R_j S_j' - \bar{R}_{M_n} \bar{S}_{M_n}' \right) \Gamma_{M_n}^{-1}. \end{aligned}$$

As  $((R_n, S_n), n \geq 1)$  is an i.i.d. sample of  $(R, S)$ , assumptions H1c and H2c are obviously verified with  $B = \Gamma E[(R - E[R])(R - E[R])'] \Gamma$  and  $F = \Gamma E[(R - E[R])(S - E[S])'] \Gamma^{-1}$ . Then:

**Corollary 10** Suppose there is no affine relation between the components of  $R$  and the moments of order 4 of  $(R, S)$  exist. Suppose H3c holds. Then  $X_n$  converges to  $B^{-1}F$  a.s.

**Remark 3**  $B$  is the correlation matrix of  $R$  of dimension  $p$ . Then  $\lambda_{max} < \text{Trace}(B) = p$ . In the case of a constant step-size  $a$ , it suffices to take  $a \leq \frac{1}{p}$  to verify H3c.

**Remark 4** In the definition of  $B_n$  and  $F_n$ , the  $R_j$  and the  $S_j$  are not directly pseudo-centered with respect to  $\bar{R}_{M_n}$  and  $\bar{S}_{M_n}$  respectively. Another equivalent definition of  $B_n$  and  $F_n$  can be used. It consists of replacing  $R_j$  by  $R_j - m$ ,  $\bar{R}_{M_n}$  by  $\bar{R}_{M_n} - m$ ,  $S_j$  by  $S_j - m$ ,  $\bar{S}_{M_n}$  by  $\bar{S}_{M_n} - m_1$ ,  $m$  and  $m_1$  being respectively an estimation of  $E[R]$  and  $E[S]$  computed in a preliminary phase with a small number of observations. For example, at step  $n$ ,  $\sum_{j \in I_n} \Gamma_{M_n} (R_j - m) (\Gamma_{M_n} (R_j - m))'$  is computed instead of  $\sum_{j \in I_n} \Gamma_{M_n} R_j (\Gamma_{M_n} R_j)'$ . This limits the risk of numerical explosion.

This process was tested on several datasets and some results are given in section 5 (with a variable step-size: process S13 for  $m_n = 1$  and S14 for  $m_n = 10$ ; with a constant step-size: process S31 for  $m_n = 1$  and S32 for  $m_n = 10$ ).

### 5 Experiments

The three previously-defined processes of stochastic approximation with online standardized data were compared with the classical stochastic approximation and averaged stochastic approximation (or averaged stochastic gradient descent) processes with constant step-size (denoted ASGD) studied in [5] and [6]. A description of the methods along with abbreviations and parameters used is given in Table 1.

With the variable  $S$  set at dimension 1, 11 datasets were considered, some of which are available in free access on the Internet, while others were derived from the EPHESUS study [15]: 6 in regression (continuous dependent variable) and 5 in linear discriminant analysis (binary dependent variable). All datasets used in our experiments are presented in detail in Table 2, along with their download links. An *a priori* selection of variables was performed on each dataset using a stepwise procedure based on Fisher's test with p-to-enter and p-to-remove fixed at 5 percent.

Let  $D = \{(r_i, s_i), i = 1, 2, \dots, N\}$  be the set of data in  $\mathbb{R}^p \times \mathbb{R}$  and assuming that it represents the set of realizations of a random vector  $(R, S)$  uniformly distributed in  $D$ , then minimizing  $E[(S - \theta' R - \eta)^2]$  is equivalent to minimizing  $\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (s_i - \theta' r_i - \eta)^2$ . One element of  $D$  (or several according to the process) is randomly drawn at each step to iterate the process.

Table 1. Description of the methods.

Method type	Abbreviation	Type of data	Number of observations used at each step of the process	Use of all the observations until the current step	Step-size	Use of the averaged process
Classic	C1	Raw data	1	No	variable	No
	C2		10	Yes		
	C3		1			
	C4		10			
ASGD	A1	Raw data	1	No	constant	Yes
	A2		1			
Standardization 1	S11	Online standardized data	1	No	variable	No
	S12		10	Yes		
	S13		1			
	S14		10			
Standardization 2	S21	Raw data	1	No	constant	Yes
	S22		10			
Standardization 3	S31	Raw data	1	Yes	constant	No
	S32		10			

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186.t001>

Table 2. Datasets used in our experiments.

Dataset name	$N$	$p_a$	$p$	Type of dependent variable	$T^2$	Number of outliers	
CADATA	20640	8	8	Continuous	$1.6 \times 10^6$	122	<a href="http://www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html">www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html</a>
AILERONS	7154	40	9	Continuous	247.1	0	<a href="http://www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html">www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html</a>
ELEVATORS	8752	18	10	Continuous	$7.7 \times 10^4$	0	<a href="http://www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html">www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html</a>
POLY	5000	48	12	Continuous	$4.1 \times 10^4$	0	<a href="http://www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html">www.dcc.fc.up.pt/~ltorgo/Regression/DataSets.html</a>
eGFR	21382	31	15	Continuous	$2.9 \times 10^4$	0	derived from EPHEBUS study [15]
HEMG	21382	31	17	Continuous	$6.0 \times 10^4$	0	derived from EPHEBUS study [15]
QUANTUM	50000	78	14	Binary	22.5	1068	<a href="http://www.osmot.cs.cornell.edu/kddcup">www.osmot.cs.cornell.edu/kddcup</a>
ADULT	45222	97	95	Binary	$4.7 \times 10^{10}$	20	<a href="http://www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html">www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html</a>
RINGNORM	7400	20	20	Binary	52.8	0	<a href="http://www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html">www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html</a>
TWONORM	7400	20	20	Binary	24.9	0	<a href="http://www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html">www.cs.toronto.edu/~delve/data/datasets.html</a>
HOSPHF30D	21382	32	15	Binary	$8.1 \times 10^5$	0	derived from EPHEBUS study [15]

$N$  denotes the size of global sample,  $p_a$  the number of parameters available,  $p$  the number of parameters selected and  $T^2$  the trace of  $E[RR']$ . Outlier is defined as an observation whose the L2 norm is greater than five times the average norm.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186.t002>

To compare the methods, two different studies were performed: one by setting the total number of observations used, the other by setting the computing time.

The choice of step-size, the initialization for each method and the convergence criterion used are respectively presented and commented below.

#### Choice of step-size

In all methods of stochastic approximation, a suitable choice of step-size is often crucial for obtaining good performance of the process. If the step-size is too small, the convergence rate will be slower. Conversely, if the step-size is too large, a numerical explosion phenomenon may occur during the first iterations.

For the processes with a variable step-size (processes C1 to C4 and S11 to S14), we chose to use  $a_n$  of the following type:

$$a_n = \frac{c_\gamma}{(b + n)^\alpha}$$

The constant  $\alpha = \frac{2}{3}$  was fixed, as suggested by Xu [16] in the case of stochastic approximation in linear regression, and  $b = 1$ . The results obtained for the choice  $c_\gamma = \frac{1}{p}$  are presented although the latter does not correspond to the best choice for a classical method.

For the ASGD method (A1, A2), two different constant step-sizes  $a$  as used in [6] were tested:  $a = \frac{1}{T^2}$  and  $a = \frac{1}{2T^2}$ ,  $T^2$  denoting the trace of  $E[RR']$ . Note that this choice of constant step-size assumes knowing *a priori* the dataset and is not suitable for a data stream.

For the methods with standardization and a constant step-size  $a$  (S21, S22, S31, S32),  $a = \frac{1}{p}$  was chosen since the matrix  $E[RR']$  is thus the correlation matrix of  $R$ , whose trace is equal to  $p$ , such that this choice corresponds to that of [6].

#### Initialization of processes

All processes  $(X_n)$  were initialized by  $X_1 = \underline{0}$ , the null vector. For the processes with standardization, a small number of observations ( $n = 1000$ ) were taken into account in order to calculate an initial estimate of the means and standard deviations.

**Convergence criterion**

The “theoretical vector”  $\theta^1$  is assigned as that obtained by the least square method in  $D$  such that  $\theta^1 = (\theta' \ \eta)$ . Let  $\Theta_{n+1}^1$  be the estimator of  $\theta^1$  obtained by stochastic approximation after  $n$  iterations.

In the case of a process  $(X_n)$  with standardized data, which yields an estimation of the vector denoted  $\theta_c$  in section 1 as  $\theta = \Gamma\theta_c(\Gamma^1)^{-1}$  and  $\eta = E[S] - \theta' E[R]$ , we can define:

$$\begin{aligned} \Theta_{n+1}^1 &= \left( \Theta_{n+1}' \ H_{n+1} \right) \\ \text{with } \Theta_{n+1} &= \Gamma_{M_n} X_{n+1} (\Gamma_{M_n}^1)^{-1} \\ H_{n+1} &= \bar{S}_{M_n} - \Theta_{n+1}' \bar{R}_{M_n}. \end{aligned}$$

To judge the convergence of the method, the cosine of the angle formed by exact  $\theta^1$  and its estimation  $\theta_{n+1}^1$  was used as criterion,

$$\cos(\theta^1, \theta_{n+1}^1) = \frac{\theta^1 \theta_{n+1}^1}{\|\theta^1\|_2 \|\theta_{n+1}^1\|_2}.$$

Other criteria, such as  $\frac{\|\theta^1 - \theta_{n+1}^1\|_2}{\|\theta^1\|_2}$  or  $\frac{f(\theta_{n+1}^1) - f(\theta^1)}{f(\theta^1)}$ ,  $f$  being the loss function, were also tested, although the results are not presented in this article.

**5.1 Study for a fixed total number of observations used**

For all  $N$  observations used by the algorithm ( $N$  being the size of  $D$ ) up to a maximum of 100N observations, the criterion value associated with each method and for each dataset was recorded. The results obtained after using 10N observations are provided in Table 3.

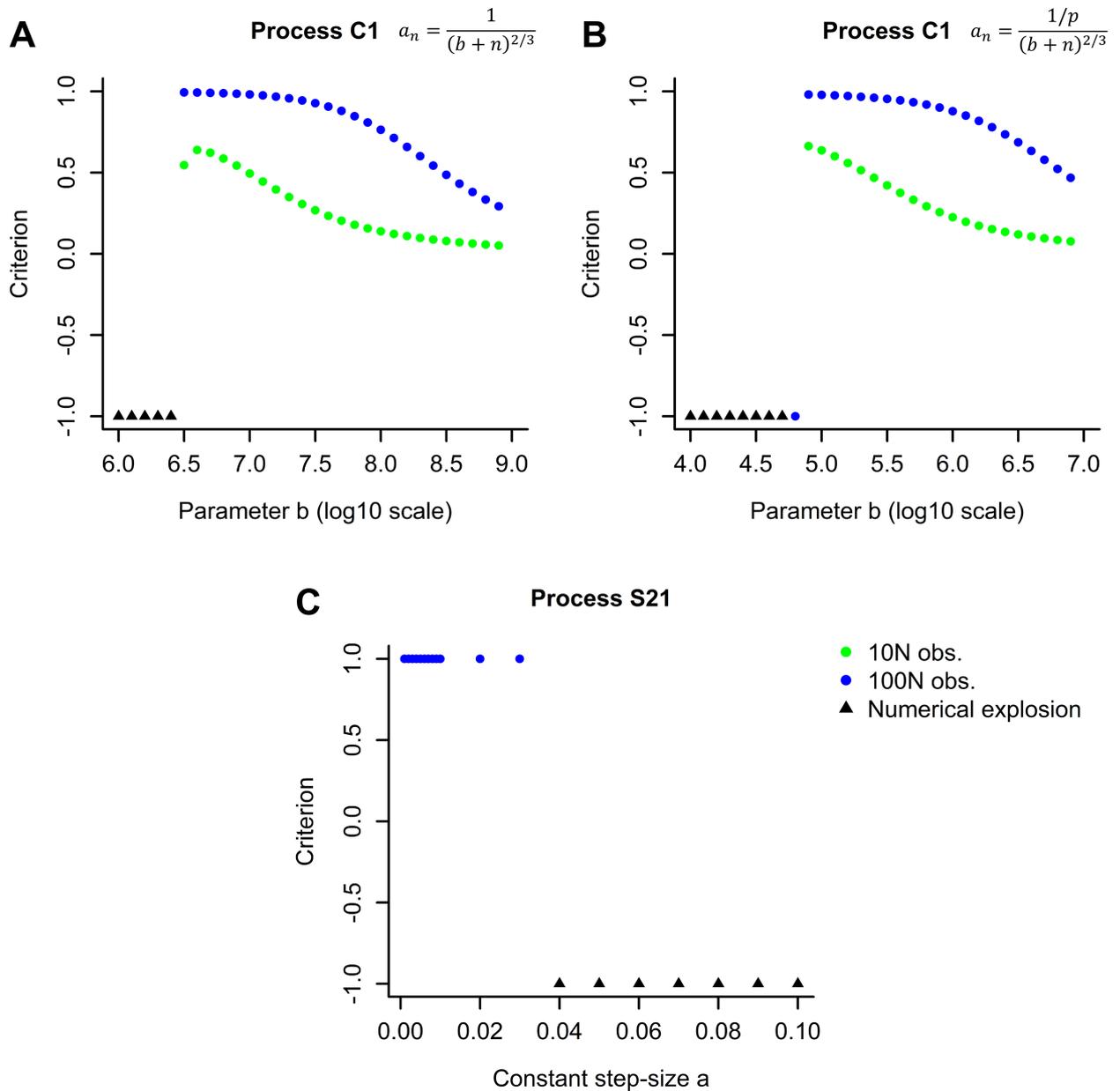
As can be seen in Table 3, a numerical explosion occurred in most datasets using the classical methods with raw data and a variable step-size (C1 to C4). As noted in Table 2, these datasets had a high  $T^2 = Tr(E[RR'])$ . Corresponding methods S11 to S14 using the same variable step-

Table 3. Results after using 10N observations.

	CADATA	AILERONS	ELEVATORS	POLY	EGFR	HEMG	QUANTUM	ADULT	RINGNORM	TWONORM	HOSPHF30D	Mean rank
C1	Expl.	-0.0385	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9252	Expl.	0.9998	1.0000	Expl.	11.6
C2	Expl.	0.0680	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.8551	Expl.	0.9976	0.9996	Expl.	12.2
C3	Expl.	0.0223	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9262	Expl.	0.9999	1.0000	Expl.	9.9
C4	Expl.	-0.0100	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.8575	Expl.	0.9981	0.9996	Expl.	12.3
A1	-0.0013	0.4174	0.0005	0.3361	0.2786	0.2005	Expl.	0.0027	0.9998	1.0000	0.0264	9.2
A2	0.0039	0.2526	0.0004	0.1875	0.2375	0.1846	0.0000	0.0022	0.9999	1.0000	0.2047	8.8
S11	1.0000	0.9516	0.9298	1.0000	1.0000	0.9996	0.9999	0.7599	0.9999	1.0000	0.7723	5.2
S12	0.9999	0.9579	0.9311	1.0000	0.9999	0.9994	0.9991	0.6842	0.9999	1.0000	0.4566	6.1
S13	1.0000	0.9802	0.9306	1.0000	1.0000	0.9998	1.0000	0.7142	0.9999	1.0000	0.7754	3.7
S14	0.9999	0.9732	0.9303	1.0000	0.9999	0.9994	0.9991	0.6225	0.9998	1.0000	0.4551	6.9
S21	0.9993	0.6261	0.9935	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9998	1.0000	Expl.	10.5
S22	1.0000	0.9977	0.9900	1.0000	1.0000	0.9989	0.9999	-0.0094	0.9999	1.0000	0.9454	4.1
S31	1.0000	0.9988	0.9999	1.0000	1.0000	0.9992	0.9999	0.9907	0.9999	1.0000	0.9788	2.3
S32	1.0000	0.9991	0.9998	1.0000	1.0000	0.9992	0.9999	0.9867	0.9999	1.0000	0.9806	2.2

Expl. means numerical explosion.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186.t003>



**Fig 1. Results obtained for dataset POLY using 10N and 100N observations:** A/ process C1 with variable step-size  $a_n = \frac{1}{(b+n)^{2/3}}$  by varying  $b$ , B/ process C1 with variable step-size  $a_n = \frac{1/p}{(b+n)^{2/3}}$  by varying  $b$ , C/ process S21 by varying constant step-size  $a$ .

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186.g001>

size but with online standardized data quickly converged in most cases. However classical methods with raw data can yield good results for a suitable choice of step-size, as demonstrated by the results obtained for POLY dataset in Fig 1. The numerical explosion can arise from a too high step-size when  $n$  is small. This phenomenon can be avoided if the step-size is reduced, although if the latter is too small, the convergence rate will be slowed. Hence, the right balance

must be found between step-size and convergence rate. Furthermore, the choice of this step-size generally depends on the dataset which is not known *a priori* in the case of a data stream. In conclusion, methods with standardized data appear to be more robust to the choice of step-size.

The ASGD method (A1 with constant step-size  $a = \frac{1}{T^2}$  and A2 with  $a = \frac{1}{2T^2}$ ) did not yield good results except for the RINGNORM and TWONORM datasets which were obtained by simulation (note that all methods functioned very well for these two datasets). Of note, A1 exploded for the QUANTUM dataset containing 1068 observations (2.1%) whose L2 norm was fivefold greater than the average norm (Table 2). The corresponding method S21 with online standardized data yielded several numerical explosions with the  $a = \frac{1}{p}$  step-size, however these explosions disappeared when using a smaller step-size (see Fig 1). Of note, it is assumed in corollary 8 that  $0 < a < \min\left(\frac{1}{\lambda_{max}}, \frac{2\lambda}{\lambda^2 + b_1}\right)$ ; in the case of  $a = \frac{1}{p}$ , only  $a < \frac{1}{\lambda_{max}}$  is certain.

Finally, for methods S31 and S32 with standardized data, the use of all observations until the current step and the very simple choice of the constant step-size  $a = \frac{1}{p}$  uniformly yielded good results.

Thereafter, for each fixed number of observations used and for each dataset, the 14 methods ranging from the best (the highest cosine) to the worst (the lowest cosine) were ranked by assigning each of the latter a rank from 1 to 14 respectively, after which the mean rank in all 11 datasets was calculated for each method. A total of 100 mean rank values were calculated for a number of observations used varying from  $N$  to  $100N$ . The graph depicting the change in mean rank based on the number of observations used and the boxplot of the mean rank are shown in Fig 2.

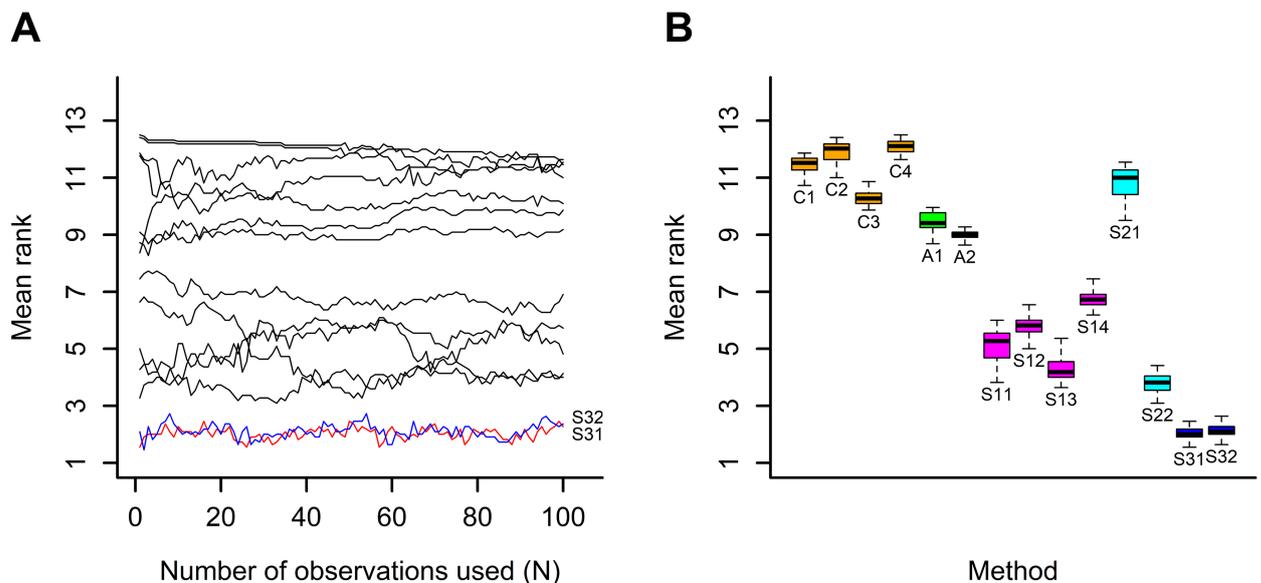


Fig 2. Results for a fixed total number of observations used: A/ change in the mean rank based on the number of observations used, B/ boxplot of the mean rank by method.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186.g002>

Overall, for these 11 datasets, a method with standardized data, a constant step-size and use of all observations until the current step (S31, S32) represented the best method when the total number of observations used was fixed.

### 5.2 Study for a fixed processing time

For every second up to a maximum of 2 minutes, the criterion value associated to each dataset was recorded. The results obtained after a processing time of 1 minute are provided in Table 4.

The same conclusions can be drawn as those described in section 5.1 for the classical methods and the ASGD method. The methods with online standardized data typically faired better.

As in the previous study in section 5.1, the 14 methods were ranked from the best to the worst on the basis of the mean rank for a fixed processing time. The graph depicting the change in mean rank based on the processing time varying from 1 second to 2 minutes as well as the boxplot of the mean rank are shown in Fig 3.

As can be seen, these methods with online standardized data using more than one observation per step yielded the best results (S32, S22). One explanation may be that the total number of observations used in a fixed processing time is higher when several observations are used per step rather than one observation per step. This can be verified in Table 5 in which the total number of observations used per second for each method and for each dataset during a processing time of 2 minutes is given. Of note, the number of observations used per second in a process with standardized data and one observation per step (S11, S13, S21, S31) was found to be generally lower than in a process with raw data and one observation per step (C1, C3, A1, A2), since a method with standardization requires the recursive estimation of means and variances at each step.

Of note, for the ADULT dataset with a large number of parameters selected (95), the only method yielding sufficiently adequate results after a processing time of one minute was S32, and methods S31 and S32 when 10N observations were used.

Table 4. Results obtained after a fixed time of 1 minute.

	CADATA	AILERONS	ELEVATORS	POLY	EGFR	HEMG	QUANTUM	ADULT	RINGNORM	TWONORM	HOSPHF30D	Mean rank
C1	Expl.	-0.2486	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9561	Expl.	1.0000	1.0000	Expl.	12.2
C2	Expl.	0.7719	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9519	Expl.	1.0000	1.0000	Expl.	9.9
C3	Expl.	0.4206	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9547	Expl.	1.0000	1.0000	Expl.	10.6
C4	Expl.	0.0504	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.9439	Expl.	1.0000	1.0000	Expl.	10.1
A1	-0.0067	0.8323	0.0022	0.9974	0.7049	0.2964	Expl.	0.0036	1.0000	1.0000	Expl.	9.0
A2	0.0131	0.8269	0.0015	0.9893	0.5100	0.2648	Expl.	0.0027	1.0000	1.0000	0.2521	8.6
S11	1.0000	0.9858	0.9305	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.6786	1.0000	1.0000	0.9686	5.8
S12	1.0000	0.9767	0.9276	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	0.6644	1.0000	1.0000	0.9112	5.8
S13	1.0000	0.9814	0.9299	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	0.4538	1.0000	1.0000	0.9329	6.1
S14	1.0000	0.9760	0.9274	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	0.5932	1.0000	1.0000	0.8801	6.1
S21	-0.9998	0.2424	0.6665	Expl.	Expl.	Expl.	Expl.	0.0000	1.0000	1.0000	Expl.	11.5
S22	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	-0.0159	1.0000	1.0000	0.9995	3.1
S31	1.0000	0.9995	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	1.0000	0.9533	1.0000	1.0000	0.9997	4.5
S32	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.9820	1.0000	1.0000	0.9999	1.5

Expl. means numerical explosion.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186.t004>

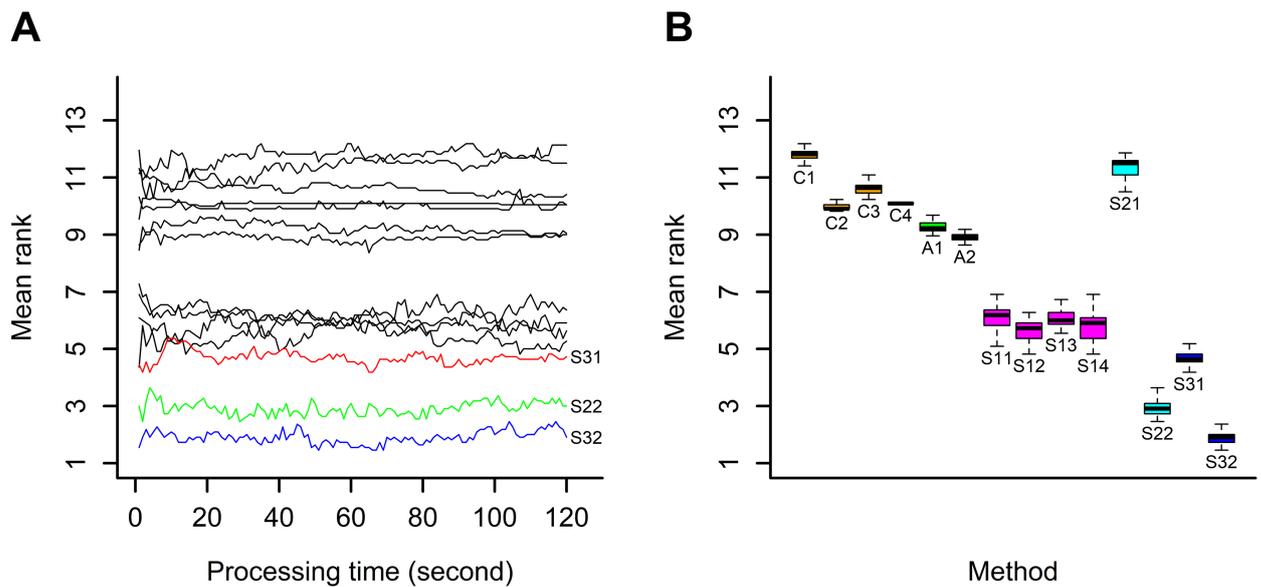


Fig 3. Results for a fixed processing time: A/ change in the mean rank based on the processing time, B/ boxplot of the mean rank by method.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186.g003>

Table 5. Number of observations used after 2 minutes (expressed in number of observations per second).

	CADATA	AILERONS	ELEVATORS	POLY	EGFR	HEMG	QUANTUM	ADULT	RINGNORM	TWONORM	HOSPHF30D
C1	19843	33170	17133	14300	10979	9243	33021	476	31843	31677	10922
C2	166473	291558	159134	134249	104152	89485	281384	4565	262847	261881	102563
C3	17206	28985	16036	13449	10383	8878	28707	462	28123	28472	10404
C4	132088	194031	125880	106259	87844	76128	184386	4252	171711	166878	86895
A1	33622	35388	36540	35800	35280	34494	11815	15390	34898	34216	14049
A2	33317	32807	36271	35628	35314	34454	15439	16349	34401	34205	34890
S11	17174	17133	17166	16783	15648	14764	16296	1122	14067	13836	14334
S12	45717	47209	45893	43470	39937	37376	40943	4554	34799	34507	36389
S13	12062	12731	11888	12057	11211	10369	11466	620	9687	9526	10137
S14	43674	46080	43068	42123	38350	35338	39170	4512	33594	31333	32701
S21	15396	17997	16772	10265	8404	7238	9166	996	13942	13274	7672
S22	47156	47865	46318	43899	40325	37467	41320	4577	34478	31758	37418
S31	12495	12859	12775	12350	11495	10619	11608	621	9890	9694	10863
S32	44827	47035	45123	42398	38932	36288	39362	4532	33435	33385	35556

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191186.t005>

## 6 Conclusion

In the present study, three processes with online standardized data were defined and for which their a.s. convergence was proven.

A stochastic approximation method with standardized data appears to be advantageous compared to a method with raw data. First, it is easier to choose the step-size. For processes S31 and S32 for example, the definition of a constant step-size only requires knowing the number of parameters  $p$ . Secondly, the standardization usually allows avoiding the phenomenon of numerical explosion often obtained in the examples given with a classical method.

The use of all observations until the current step can reduce the influence of outliers and increase the convergence rate of a process. Moreover, this approach is particularly adapted to the case of a data stream.

Finally, among all processes tested on 11 different datasets (linear regression or linear discriminant analysis), the best was a method using standardization, a constant step-size equal to  $\frac{1}{p}$  and all observations until the current step, and the use of several new observations at each step improved the convergence rate.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Kévin Duarte, Jean-Marie Monnez, Eliane Albuissou.

**Formal analysis:** Kévin Duarte, Jean-Marie Monnez, Eliane Albuissou.

**Writing – original draft:** Kévin Duarte, Jean-Marie Monnez, Eliane Albuissou.

## References

1. Monnez JM. Le processus d'approximation stochastique de Robbins-Monro: résultats théoriques; estimation séquentielle d'une espérance conditionnelle. *Statistique et Analyse des Données*. 1979; 4(2):11–29.
2. Ljung L. Analysis of stochastic gradient algorithms for linear regression problems. *IEEE Transactions on Information Theory*. 1984; 30(2):151–160. <https://doi.org/10.1109/TIT.1984.1056895>
3. Polyak BT. New method of stochastic approximation type. *Automation and remote control*. 1990; 51(7):937–946.
4. Polyak BT, Juditsky AB. Acceleration of stochastic approximation by averaging. *SIAM Journal on Control and Optimization*. 1992; 30(4):838–855. <https://doi.org/10.1137/0330046>
5. Györfi L, Walk H. On the averaged stochastic approximation for linear regression. *SIAM Journal on Control and Optimization*. 1996; 34(1):31–61. <https://doi.org/10.1137/S0363012992226661>
6. Bach F, Moulines E. Non-strongly-convex smooth stochastic approximation with convergence rate  $O(1/n)$ . *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2013;773–781.
7. Bottou L, Le Cun Y. On-line learning for very large data sets. *Applied Stochastic Models in Business and Industry*. 2005; 21(2):137–151. <https://doi.org/10.1002/asmb.538>
8. Bottou L, Curtis FE, Noceda J. *Optimization Methods for Large-Scale Machine Learning*. arXiv:1606.04838v2. 2017.
9. Johnson R, Zhang Tong. Accelerating Stochastic Gradient Descent using Predictive Variance Reduction. *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2013:315–323.
10. Duchi J, Hazan E, Singer Y. Adaptive Subgradient Methods for Online Learning and Stochastic Optimization. *Journal of Machine Learning Research*. 2011; 12:2121–2159.
11. Pascanu R, Mikolov T, Bengio Y. Understanding the exploding gradient problem. arXiv:1211.5063v1. 2012.
12. Robbins H, Siegmund D. A convergence theorem for nonnegative almost supermartingales and some applications. *Optimizing Methods in Statistics*, Rustagi J.S. (ed.), Academic Press, New York. 1971;233–257.
13. Schmetterer L. Multidimensional stochastic approximation. *Multivariate Analysis II, Proc. 2nd Int. Symp.*, Dayton, Ohio, Academic Press. 1969;443–460.
14. Venter JH. On Dvoretzky stochastic approximation theorems. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1966; 37:1534–1544. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177699145>
15. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(14):1309–1321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207> PMID: 12668699
16. Xu W. Towards optimal one pass large scale learning with averaged stochastic gradient descent. arXiv:1107.2490v2. 2011.





# Aide à la décision médicale et télémédecine dans le suivi de l'insuffisance cardiaque

## Résumé

Cette thèse s'inscrit dans le cadre du projet "Prendre votre cœur en mains" visant à développer un dispositif médical d'aide à la prescription médicamenteuse pour les insuffisants cardiaques. Dans une première partie, une étude a été menée afin de mettre en évidence la valeur pronostique d'une estimation du volume plasmatique ou de ses variations pour la prédiction des événements cardiovasculaires majeurs à court terme. Deux règles de classification ont été utilisées, la régression logistique et l'analyse discriminante linéaire, chacune précédée d'une phase de sélection pas à pas des variables. Trois indices permettant de mesurer l'amélioration de la capacité de discrimination par ajout du biomarqueur d'intérêt ont été utilisés. Dans une seconde partie, afin d'identifier les patients à risque de décéder ou d'être hospitalisé pour progression de l'insuffisance cardiaque à court terme, un score d'événement a été construit par une méthode d'ensemble, en utilisant deux règles de classification, la régression logistique et l'analyse discriminante linéaire de données mixtes, des échantillons bootstrap et en sélectionnant aléatoirement les prédicteurs. Nous définissons une mesure du risque d'événement par un odds-ratio et une mesure de l'importance des variables et des groupes de variables. Nous montrons une propriété de l'analyse discriminante linéaire de données mixtes. Cette méthode peut être mise en œuvre dans le cadre de l'apprentissage en ligne, en utilisant des algorithmes de gradient stochastique pour mettre à jour en ligne les prédicteurs. Nous traitons le problème de la régression linéaire multidimensionnelle séquentielle, en particulier dans le cas d'un flux de données, en utilisant un processus d'approximation stochastique. Pour éviter le phénomène d'explosion numérique et réduire le temps de calcul pour prendre en compte un maximum de données entrantes, nous proposons d'utiliser un processus avec des données standardisées en ligne au lieu des données brutes et d'utiliser plusieurs observations à chaque étape ou toutes les observations jusqu'à l'étape courante sans avoir à les stocker. Nous définissons trois processus et en étudions la convergence presque sûre, un avec un pas variable, un processus moyennisé avec un pas constant, un processus avec un pas constant ou variable et l'utilisation de toutes les observations jusqu'à l'étape courante. Ces processus sont comparés à des processus classiques sur 11 jeux de données. Le troisième processus à pas constant est celui qui donne généralement les meilleurs résultats.

**Mots-clés :** Intelligence artificielle, Insuffisance cardiaque, Analyse discriminante, Classification supervisée, Sélection de variables, Score d'événement, Prédicteur d'ensemble, Données massives, Algorithmes stochastiques, Apprentissage en ligne.

# Medical decision support and telemedicine in the monitoring of heart failure

## Abstract

This thesis is part of the "Handle your heart" project aimed at developing a drug prescription assistance device for heart failure patients. In a first part, a study was conducted to highlight the prognostic value of an estimation of plasma volume or its variations for predicting major short-term cardiovascular events. Two classification rules were used, logistic regression and linear discriminant analysis, each preceded by a stepwise variable selection. Three indices to measure the improvement in discrimination ability by adding the biomarker of interest were used. In a second part, in order to identify patients at short-term risk of dying or being hospitalized for progression of heart failure, a short-term event risk score was constructed by an ensemble method, two classification rules, logistic regression and linear discriminant analysis of mixed data, bootstrap samples, and by randomly selecting predictors. We define an event risk measure by an odds-ratio and a measure of the importance of variables and groups of variables using standardized coefficients. We show a property of linear discriminant analysis of mixed data. This methodology for constructing a risk score can be implemented as part of online learning, using stochastic gradient algorithms to update online the predictors. We address the problem of sequential multidimensional linear regression, particularly in the case of a data stream, using a stochastic approximation process. To avoid the phenomenon of numerical explosion which can be encountered and to reduce the computing time in order to take into account a maximum of arriving data, we propose to use a process with online standardized data instead of raw data and to use of several observations per step or all observations until the current step. We define three processes and study their almost sure convergence, one with a variable step-size, an averaged process with a constant step-size, a process with a constant or variable step-size and the use of all observations until the current step without storing them. These processes are compared to classical processes on 11 datasets. The third defined process with constant step-size typically yields the best results.

**Keywords :** Artificial intelligence, Heart failure, Discriminant analysis, Supervised classification, Variable selection, Event score, Ensemble predictor, Big data, Stochastic algorithms, Online learning.