

Prédictions individuelles dynamiques du risque de décès à l'aide d'un modèle conjoint : application aux patients admis en soins intensifs pour sepsis.

Alexandra Lavalley-Morelle^a, Jimmy Mullaert^a, Jean-François Timsit^{a,b}

Affiliations

^a IAME, UMR 1137 Inserm, Université Sorbonne Paris Cité, 75018, Paris, France.

^b APHP, Bichat University Hospital Medical and Infectious Diseases ICU, 75018, Paris, France.

Introduction

La réponse inflammatoire systémique à une infection, aussi appelée sepsis, peut être à l'origine de dysfonctions d'organes potentiellement fatales¹. Le SOFA, score clinique très utilisé en réanimation, permet de quantifier ces dysfonctions d'organes.

L'objectif de ce travail est de caractériser la relation entre l'évolution longitudinale du SOFA et le risque de mortalité, de construire un modèle prédictif de la mortalité et d'en étudier les performances.

Méthodes

La base d'apprentissage est un sous-ensemble de l'entrepôt de données *Outcomeréa*, et regroupe les données de 4050 patients hospitalisés en France pour sepsis. Nous proposons un modèle conjoint défini par un sous-modèle non linéaire à effets mixtes pour modéliser l'évolution journalière du score SOFA et un sous-modèle de survie à risques compétitifs de Fine et Gray². Quatre temps landmark à 5, 7, 10 et 15 jours après l'admission en réanimation et plusieurs horizons (jusqu'à 30 jours après l'admission) sont considérés pour l'évaluation des performances prédictives (AUC et Brier score). Pour chaque patient, la distribution du risque de décès *a posteriori* est calculée sachant les paramètres de population estimés et ses observations disponibles jusqu'au temps landmark supposé. Ces analyses ont été répliquées sur une base de validation composée d'un échantillon indépendant de 1996 patients.

Résultats

Les patients étaient majoritairement des hommes (62%) et l'âge médian s'élevait à 65.1 ans (IQR : 52.7 – 76.2]. Le SOFA médian à l'admission atteignait 6 (IQR : 4 – 9) et la mortalité à 30 jours 19%. Les critères de discrimination et de calibration ont été évalués pour les différents temps landmark et montrent que les capacités prédictives du modèle sont meilleures plus le temps landmark est grand, c'est-à-dire, plus on dispose de données sur l'évolution du marqueur longitudinal du patient. En particulier, un suivi de 15 jours du SOFA permet d'obtenir de bonnes propriétés prédictives de la mortalité à 30 jours avec une AUC et un Brier score à environ 0.87 et 0.1 respectivement.

Discussion

La modélisation conjointe permet de prendre en compte l'endogénéité de la variable longitudinale (le SOFA) et le modèle de Fine et Gray de comptabiliser le caractère informatif de la censure lié au contexte de la réanimation. La fonction considérée pour le modèle non linéaire à effets mixtes peut prendre tout aussi bien une forme monotone que non monotone en fonction des paramètres. Cela permet une plus grande flexibilité de modélisation que les études précédentes³.

Mais traiter une covariable dépendante du temps dans un modèle de Fine et Gray oblige à extrapoler les valeurs longitudinales pour les individus ayant expérimenté l'évènement en compétition. Des études de simulation sont à poursuivre pour évaluer les éventuels biais de cette méthode.

¹ Singer et al., « The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) ».

² Rizopoulos, « Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data ».

³ Musoro et al., « Dynamic prediction of mortality among patients in intensive care using the sequential organ failure assessment (SOFA) score ».