

Modèle joint multivarié avec risques compétitifs pour prédire le risque de décès des patients hospitalisés pour infection au SARS-CoV-2

Alexandra Lavalley-Morelle*¹, Xavier Lescure^{1,2}, Nathan Peiffer-Smadja^{1,2}, France Mentré^{1,3}, Jimmy Mullaert^{1,3}

*alexandra.lavalley-morelle@inserm.fr

1 Université Paris Cité, UMR 1137 IAME, INSERM, F-75018 Paris, France

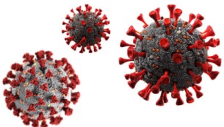
2 Department of Infectious and Tropical Diseases, AP-HP, Bichat-Claude Bernard University Hospital, F-75018 Paris, France

3 Department of Epidemiology, Biostatistics and Clinical Research, AP-HP, Bichat-Claude Bernard University Hospital, F-75018 Paris, France

17/11/2022



Contexte



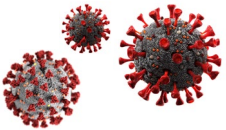
Début de la pandémie de la Covid-19



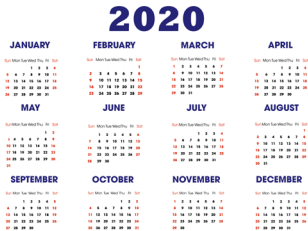
- Millions de cas
- Saturation des hôpitaux (réanimation, services d'urgence,...)

- **Prédictions personnalisées** de la survie des patients hospitalisés pour infection au SARS-CoV-2 :
 - Pour rationaliser des décisions thérapeutiques
 - Pour améliorer l'organisation des hôpitaux (nombre de lits, personnel, ...) et prévoir les besoins

Contexte



Début de la pandémie de la Covid-19



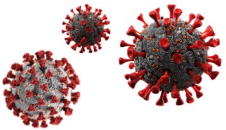
- Millions de cas
- Saturation des hôpitaux (réanimation, services d'urgence,...)

- **Prédictions personnalisées** de la survie des patients hospitalisés pour infection au SARS-CoV-2 :
 - Pour rationaliser des décisions thérapeutiques
 - Pour améliorer l'organisation des hôpitaux (nombre de lits, personnel, ...) et prévoir les besoins
- Depuis 2020 : **scores pronostiques**^{1,2,3} développés utilisant des caractéristiques cliniques disponibles à **l'admission** à l'hôpital (données baseline)

Le **Score 4C**¹ inclus des caractéristiques baseline (âge, sexe, comorbidités) et des valeurs de biomarqueurs recueillies à l'admission du patient (protéine C-réactive (CRP), urée, ...)

1- Knight et al., *BMJ*, 2020
2- Myrstad et al., *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020
3- Liang et al., *JAMA Intern Med*, 2020

Contexte



Début de la pandémie de la Covid-19



- Millions de cas
- Saturation des hôpitaux (réanimation, services d'urgence,...)

- **Prédictions personnalisées** de la survie des patients hospitalisés pour infection au SARS-CoV-2 :
 - Pour rationaliser des décisions thérapeutiques
 - Pour améliorer l'organisation des hôpitaux (nombre de lits, personnel, ...) et prévoir les besoins
- Depuis 2020 : **scores pronostiques**^{1,2,3} développés utilisant des caractéristiques cliniques disponibles à l'**admission** à l'hôpital (données baseline)

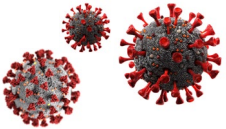
Le **Score 4C**¹ inclus des caractéristiques baseline (âge, sexe, comorbidités) et des valeurs de biomarqueurs recueillies à l'admission du patient (protéine C-réactive (CRP), urée, ...)

- **Des études cliniques** ont décrit l'association entre le pronostic des patients et certains biomarqueurs mesurés à l'admission^{4,5,6}

1- Knight et al., *BMJ*, 2020
2- Myrstad et al., *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020
3- Liang et al., *JAMA Intern Med*, 2020

4- Zhang et al., *J Thromb Haemost*, 2020
5- Zhu et al., *BMC Infect Dis*, 2020
6- Tjendra et al., *Arch Pathol Lab Med*, 2020

Contexte



Début de la pandémie de la Covid-19



- Millions de cas
- Saturation des hôpitaux (réanimation, services d'urgence,...)

- **Prédictions personnalisées** de la survie des patients hospitalisés pour infection au SARS-CoV-2 :
 - Pour rationaliser des décisions thérapeutiques
 - Pour améliorer l'organisation des hôpitaux (nombre de lits, personnel, ...) et prévoir les besoins
- Depuis 2020 : **scores pronostiques**^{1,2,3} développés utilisant des caractéristiques cliniques disponibles à l'**admission** à l'hôpital (données baseline)

Le **Score 4C**¹ inclus des caractéristiques baseline (âge, sexe, comorbidités) et des valeurs de biomarqueurs recueillies à l'admission du patient (protéine C-réactive (CRP), urée, ...)

- **Des études cliniques** ont décrit l'association entre le pronostic des patients et certains biomarqueurs mesurés à l'admission^{4,5,6}

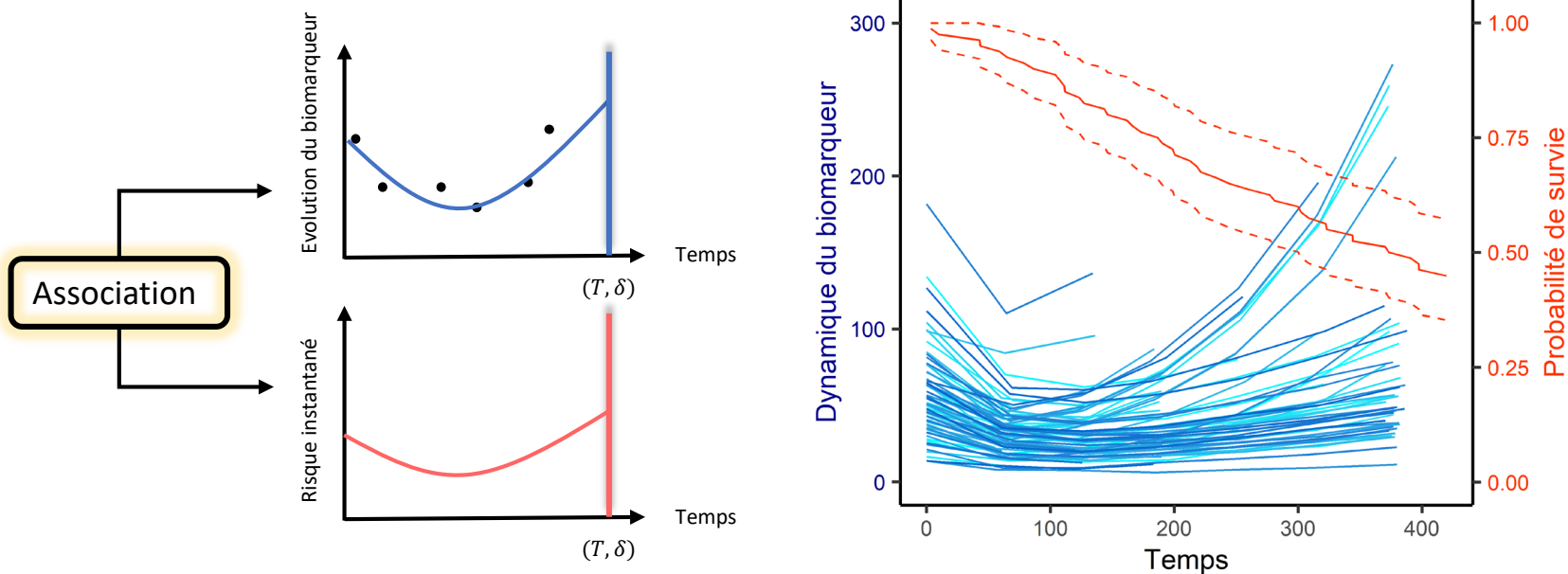
➡ Ignore l'évolution biologique durant l'hospitalisation

1- Knight et al., *BMJ*, 2020
2- Myrstad et al., *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020
3- Liang et al., *JAMA Intern Med*, 2020

4- Zhang et al., *J Thromb Haemost*, 2020
5- Zhu et al., *BMC Infect Dis*, 2020
6- Tjendra et al. *Arch Pathol Lab Med*, 2020

Contexte

- Comment prendre en compte l'évolution biologique ?
- **Modélisation conjointe^{7,8,9}**: **modèle à effets mixtes** décrivant l'évolution du biomarqueur et **modèle de survie** décrivant l'évolution du risque instantané d'évènement



Contexte

- Comment prendre en compte l'évolution biologique ?
- **Modélisation conjointe**^{7,8,9}: **modèle à effets mixtes** décrivant l'évolution du biomarqueur et **modèle de survie** décrivant l'évolution du risque instantané d'évènement
- **En 2022**, une étude¹⁰ a considéré le suivi longitudinal de 4 marqueurs immunologiques pour prédire le risqué de décès des patients hospitalisés pour infection au SARS-CoV-2 par le biais d'une **modélisation conjointe**
 - + L'évolution de certains biomarqueurs est associée au risque de décès des patients
 - Censure informative non prise en compte (sorties d'hospitalisation)
 - Biomarqueurs choisis sur des considérations cliniques et de nombreux autres n'ont pas été évalués

Contexte

- Comment prendre en compte l'évolution biologique ?
- **Modélisation conjointe**^{7,8,9}: **modèle à effets mixtes** décrivant l'évolution du biomarqueur et **modèle de survie** décrivant l'évolution du risque instantané d'évènement
- **En 2022**, une étude¹⁰ a considéré le suivi longitudinal de 4 marqueurs immunologiques pour prédire le risqué de décès des patients hospitalisés pour infection au SARS-CoV-2 par le biais d'une **modélisation conjointe**
 - + L'évolution de certains biomarqueurs est associée au risque de décès des patients
 - Censure informative non prise en compte (sorties d'hospitalisation)
 - Biomarqueurs choisis sur des considérations cliniques et de nombreux autres n'ont pas été évalués

Objectifs:

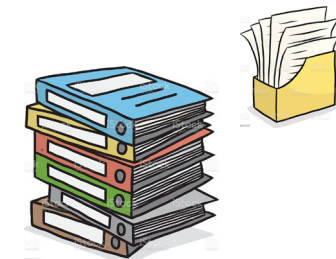
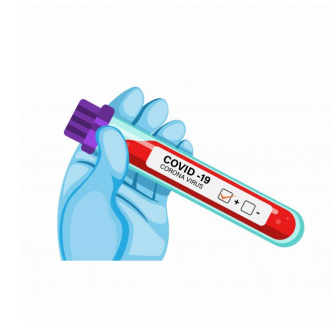
- Construire un modèle joint multivarié combinant plusieurs biomarqueurs associés au risque de décès intra-hospitalier et risque de sortie d'hospitalisation
- Evaluer les bénéfices d'une telle modélisation en comparant ses performances avec celles d'un modèle qui n'utilise que des informations disponibles à l'admission (modèle baseline)

Patients

- Cohorte rétrospective (RisCOV, IP: Pr Xavier Lescure)
 - 327 patients
 - 59 biomarqueurs
- Patients hospitalisés durant la 1^{ère} vague de l'épidémie de la Covid-19 (janvier à juillet 2020) dans le service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT) de l'hôpital Bichat (Paris, France)
- Extraction de l'entrepôt de données de l'AP-HP pour récupérer l'ensemble des **résultats des examens biologiques disponibles** pendant le séjour hospitalier jusqu'à **J30**.
- Collecte manuelle pour les variables cliniques et les outcomes à J30

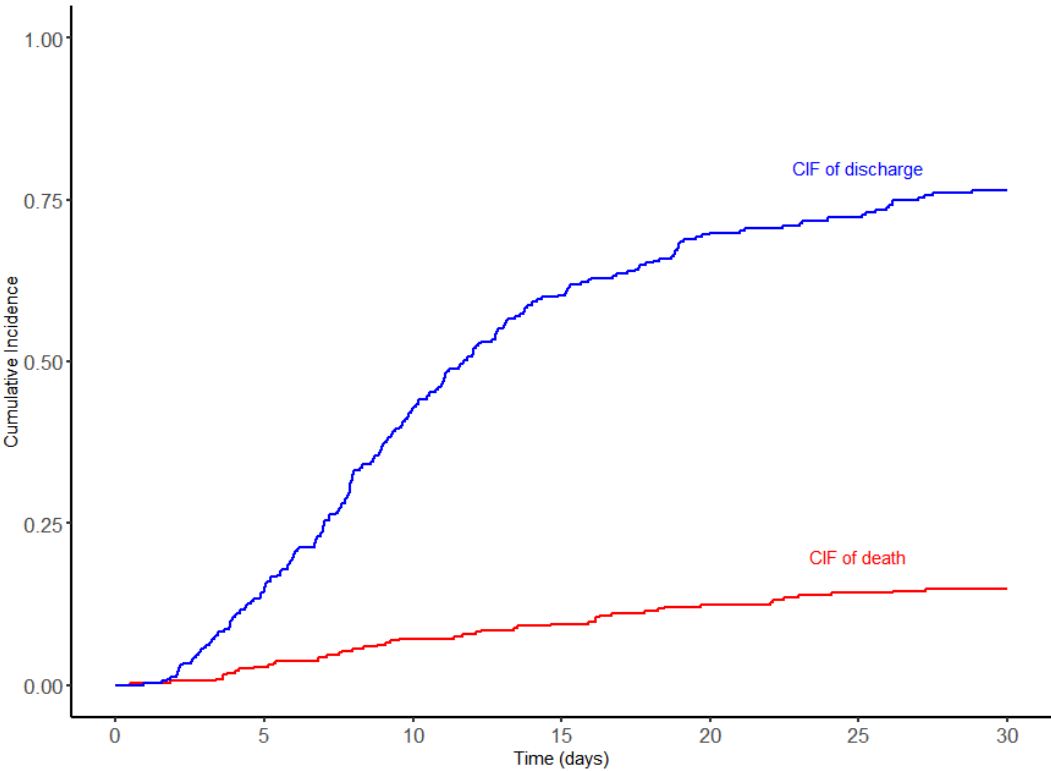
Outcomes

- **Temps jusqu'au décès intra-hospitalier** (évènement d'intérêt)
- **Temps jusqu'à la sortie de l'hôpital** (évènement en compétition)



Données de survie

Fonctions d'incidence cumulées (CIF) pour le risque de décès intra-hospitalier et de sortie de l'hôpital



$N = 327$ patients

30 jours après l'admission	
Décès – Number (%)	46 (14%)
Sorties – Number (%)	238 (73%)
Censures – Number (%)	43 (13%)
Transfert vers autre hôpital	20 (6%)
Toujours hospitalisés à J30	23 (7%)

Nb décès	0	9	23	30	39	44	46
Nb sorties	0	48	137	191	220	227	238
Nb censures	0	4	12	14	16	19	20
Nb à risque	327	266	155	92	52	37	23

Biomarqueurs

N = 327
K = 59

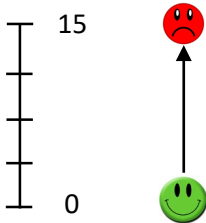
BIOMARQUEURS	UNITE	N*	n **										
Numération formule sanguine				Fonctions pulmonaires				Fonctions rénales (urines)					
Erythrocytes	x10^12/L	326	6.6	pH artériel		246	8.3	Natriurèse	mmol/L	132	3.0		
Volume globulaire moyen (VGM)	fL	326	6.6	pO2a	mm Hg	246	8.3	Kaliurèse	mmol/L	132	3.0		
Hémoglobine	g/dL	326	6.6	pCO2a	mm Hg	246	8.3	Chlorure urinaire	mmol/L	62	3.6		
Hématocrite	%	326	6.6	Lactate artériel	mmol/L	231	8.1	Protéinurie	g/L	109	2.9		
Réticulocytes	x10^9/L	170	4.4	Oxyhémoglobine	%	245	8.0	Urée urinaire	mmol/L	119	3.0		
Leucocytes	x10^9/L	326	6.6	Fonctions rénales (sang)				Créatinurie	mmol/L	134	3.0		
Polynucléaires basophiles	x10^9/L	322	6.4	Natrémie	mmol/L	327	7.1	Glycosurie	mmol/L	76	3.2		
Polynucléaires éosinophiles	x10^9/L	322	6.5	Kaliémie	mmol/L	325	7.1	Fonctions hépatiques					
Polynucléaires neutrophiles	x10^9/L	326	6.5	Chlorémie	mmol/L	300	5.7	Alamine amino transférase (ALAT)	U/L	321	5.6		
Taux de granulocytes immatures	%	139	3.7	Calcémie	mmol/L	315	5.3	Aspartate amino transférase (ASAT)	U/L	321	5.6		
Lymphocytes	x10^9/L	326	6.5	Phosphates	mmol/L	281	4.9	Gamma GT	U/L	314	5.1		
Monocytes	x10^9/L	326	6.5	Magnésium	mmol/L	260	5.2	Bilirubine totale	µmol/L	322	5.5		
Plaquettes	x10^9/L	326	6.6	Trou anionique	mmol/L	280	4.8	Lipasémie	U/L	158	4.3		
Coagulation				Bicarbonates	mmol/L	295	5.7	Albuminémie	g/L	295	3.8		
Rapport de prothrombine	%	303	4.9	Urémie	mmol/L	325	6.9	Marqueurs de l'inflammation					
Temps de céphaline activé (TCA)		297	4.6	Protidémie	g/L	290	5.6	Protéine C-réactive(CRP)	mg/L	318	5.5		
Facteur II activé	%	153	4.5	Créatininémie	µmol/L	327	6.5	Procalcitonine (PCT)	µg/L	229	4.0		
Facteur V activé	%	155	4.5	Lactate déshydrogénase (LDH)	U/L	297	4.2	Orosomucoïde	g/L	101	4.2		
Fibrinogène	g/L	294	4.4	Créatine phosphokinase (CPK)	U/L	309	4.3	Ferritine	µg/L	214	3.3		
Fibrines monomères	µg/mL	112	5.3	Phosphatases alcalines	U/L	313	5.3	Haptoglobine	g/L	116	4.7		
D-Dimères	ng/mL	218	3.9					Marqueurs cardiaques					
								Troponine IC Us	µg/L	253	3.6		
								NT pro-BNP	ng/L	262	3.5		

* : nombre de patients avec au moins 1 observation entre l’admission et J30
** : nombre moyen d’observations chez les patients qui en ont au moins 1 entre l’admission et J30

Score 4C¹ à l’admission à l’hôpital

Composantes du Score 4C

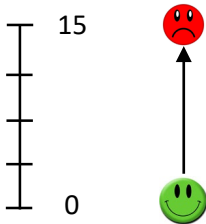
Age, années	< 50		0		✓
	50 – 59		+2		
	60 – 69		+4		
	70 – 79		+6		
	≥ 80		+7		
Sexe à la naissance	Femme 0		Homme +1		✓
Nombre de comorbidités Comorbidités incluant les maladies cardiaques/respiratoires/rénales chroniques, moyennes à sévères maladies hépatiques, démence, affections neurologiques chroniques, maladies du tissu conjonctif, diabète, VIH ou SIDA et tumeurs.	0 0	1 +1	≥ 2 +2		✓
Fréquence respiratoire, respirations/min	< 20 0	20 – 29 +1	≥ 30 +2		✗
Saturation périph. en oxygène sur l'air ambiant	≥ 92% 0		< 92% +2		✗
Echelle de Glasgow	15 0		< 15 +2		✗
Urée (mmol/L) à l’admission	< 7 0	7 – 14 +1	> 14 +3		✓
Protéine C-réactive (mg/L) à l’admission	< 50 0	50 – 100 +1	≥ 100 +2		✓



Score 4C¹ à l'admission à l'hôpital

Composantes du Score 4C

Age, années	< 50		0		✓
	50 – 59		+2		
	60 – 69		+4		
	70 – 79		+6		
	≥ 80		+7		
Sexe à la naissance	Femme 0		Homme +1		✓
Nombre de comorbidités Comorbidités incluant les maladies cardiaques/respiratoires/rénales chroniques, moyennes à sévères maladies hépatiques, démence, affections neurologiques chroniques, maladies du tissu conjonctif, diabète, VIH ou SIDA et tumeurs.	0 0	1 +1	≥ 2 +2		✓
Fréquence respiratoire, respirations/min	< 20 0	20 – 29 +1	≥ 30 +2		✗
Saturation périph. en oxygène sur l'air ambiant	≥ 92% 0		< 92% +2		✗
Echelle de Glasgow	15 0		< 15 +2		✗
Urée (mmol/L) à l'admission	< 7 0	7 – 14 +1	> 14 +3		✓
Protéine C-réactive (mg/L) à l'admission	< 50 0	50 – 100 +1	≥ 100 +2		✓



Nombre de patients	N = 327
Age – Nombre (%)	
< 50	73 (22)
[50-59[74 (23)
[60-69[71 (22)
[70-79[62 (19)
≥ 80	47 (14)
Sexe - Homme – Nombre (%)	198 (61)
Nombre de comorbidités – Nombre (%)	
0	139 (43)
1	93 (28)
≥ 2	95 (29)
Urée (mmol/L) – med [Q ₁ , Q ₃]	5.6 [4.1 – 8.1]
CRP (mg/L) – med [Q ₁ , Q ₃]	67.5 [30.3 – 120.8]
Score – med [Q ₁ , Q ₃]	6 [4 – 9]

Modèles joints univariés

y_{ijk} : $j^{\text{ème}}$ obs du marqueur k
pour le patient i at time
 med_k : médiane(y_{ijk})

$$y_{ijk} = m(\psi_{ik}, t_{ijk}) + g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] \varepsilon_{ij}$$

→

Modèle à effets mixtes

$$\lambda_{1ik}(t) = h_{1k} \times \exp(\alpha_{1k} \times [m(\psi_{ik}, t) - med_k] + \beta_{1k} \times Score_i)$$

→

risque instantané de décès

$$\lambda_{2ik}(t) = h_{2k} \times \exp(\alpha_{2k} \times [m(\psi_{ik}, t) - med_k] + \beta_{2k} \times Score_i)$$

→

risque instantané de sortie

Approche de sous-distribution

Modèles joints univariés

y_{ijk} : $j^{\text{ème}}$ obs du marqueur k
 pour le patient i at time
 med_k : médiane(y_{ijk})

$$y_{ijk} = m(\psi_{ik}, t_{ijk}) + g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] \varepsilon_{ij}$$

Modèle à effets mixtes

Approche de sous-distribution

risque instantané de décès

risque instantané de sortie

Modèle longitudinal linéaire

$$m(\psi_{ik}, t_{ijk}) = b_{0ik} + b_{1ik} \times t_{ijk}$$

$b_1 < 0$

$b_1 > 0$

Modèle longitudinal non-linéaire

$$m(\psi_{ik}, t_{ijk}) = b_{0ik} + a_{ik} \times [\exp(b_{1ik} \times t_{ijk}) - \exp(b_{2ik} \times t_{ijk})]$$

$b_1 < 0 < b_2$

$b_1 > b_2$
 $b_1 > 0$

$b_2 < b_1 < 0$

$b_1 < b_2 < 0$

$$b_{0ik} = \mu_{0k} + \eta_{b_{0ik}}$$

$$b_{1ik} = \mu_{1k} + \eta_{b_{1ik}}$$

$$b_{2ik} = \mu_{2k} + \eta_{b_{2ik}}$$

$$a_{ik} = \mu_{ak} \times e^{\eta_{a_{ik}}}$$

Effets aléatoires

$$\eta_{.ik} \sim \mathcal{N}(0, \omega_{.ik})$$

$$\varepsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0,1)$$

Erreur résiduelle

15

Modèles joints univariés

Choix du modèle longitudinal et contrôle qualité

1

Modèle longitudinal linéaire

Modèle d'erreur combiné ($g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] = [\sigma_{ak} + \sigma_{bk} \times m(\psi_{ik}, t_{ijk})]$)

2

Sélection du modèle d'erreur

- Erreur constante
- Erreur proportionnelle
- Erreur combinée

Modèles joints univariés

Choix du modèle longitudinal et contrôle qualité

1

Modèle longitudinal linéaire

Modèle d'erreur combiné ($g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] = [\sigma_{ak} + \sigma_{bk} \times m(\psi_{ik}, t_{ijk})]$)

$< 10^{-4}$

2

Sélection du modèle d'erreur

- Erreur constante
- Erreur proportionnelle
- Erreur combinée

Modèles joints univariés

Choix du modèle longitudinal et contrôle qualité

1

Modèle longitudinal linéaire
Modèle d'erreur combiné ($g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] = [\sigma_{ak} + \sigma_{bk} \times m(\psi_{ik}, t_{ijk})]$)

2

- Sélection du modèle d'erreur
- Erreur constante
 - Erreur proportionnelle
 - Erreur combinée

< 10⁻⁴

Modèles joints univariés

Choix du modèle longitudinal et contrôle qualité

1

Modèle longitudinal linéaire

Modèle d'erreur combiné ($g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] = [\sigma_{ak} + \sigma_{bk} \times m(\psi_{ik}, t_{ijk})]$)

$> 10^{-4}$

$> 10^{-4}$

2

Sélection du modèle d'erreur

- Erreur constante
- Erreur proportionnelle
- Erreur combinée

BIC

Modèles joints univariés

Choix du modèle longitudinal et contrôle qualité

1

Modèle longitudinal linéaire
Modèle d'erreur combiné ($g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] = [\sigma_{ak} + \sigma_{bk} \times m(\psi_{ik}, t_{ijk})]$)

2

Sélection du modèle d'erreur		
• Erreur constante	→	$\widehat{err}_k = \frac{\hat{\sigma}_{ak}}{med_k}$
• Erreur proportionnelle	→	$\widehat{err}_k = \hat{\sigma}_{bk}$
• Erreur combinée	→	$\widehat{err}_k = \frac{\hat{\sigma}_{ak}}{med_k} + \hat{\sigma}_{bk}$

Modèles joints univariés

Choix du modèle longitudinal et contrôle qualité

1

Modèle longitudinal linéaire

Modèle d'erreur combiné ($g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] = [\sigma_{ak} + \sigma_{bk} \times m(\psi_{ik}, t_{ijk})]$)

2

Sélection du modèle d'erreur

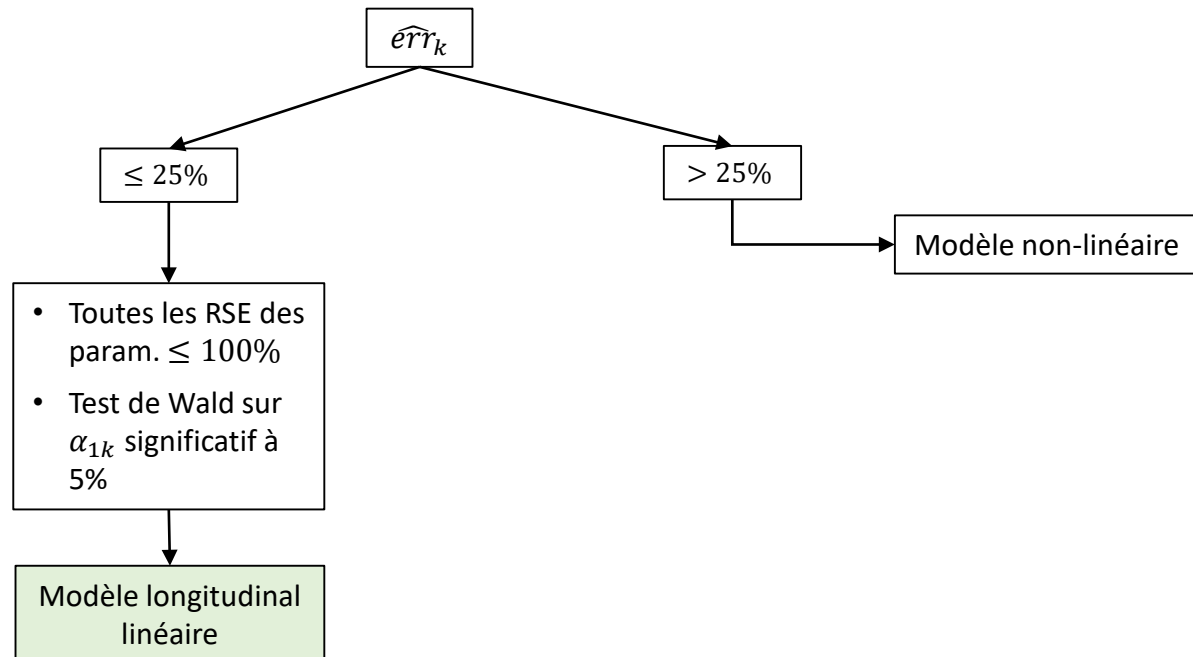
- Erreur constante
- Erreur proportionnelle
- Erreur combinée

$$\widehat{err}_k = \frac{\hat{\sigma}_{ak}}{med_k}$$

$$\widehat{err}_k = \hat{\sigma}_{bk}$$

$$\widehat{err}_k = \frac{\hat{\sigma}_{ak}}{med_k} + \hat{\sigma}_{bk}$$

3



Modèles joints univariés

Choix du modèle longitudinal et contrôle qualité

1

Modèle longitudinal linéaire
Modèle d'erreur combiné ($g[m(\psi_{ik}, t_{ijk}), \sigma_k] = [\sigma_{ak} + \sigma_{bk} \times m(\psi_{ik}, t_{ijk})]$)

2

Sélection du modèle d'erreur

• Erreur constante

• Erreur proportionnelle

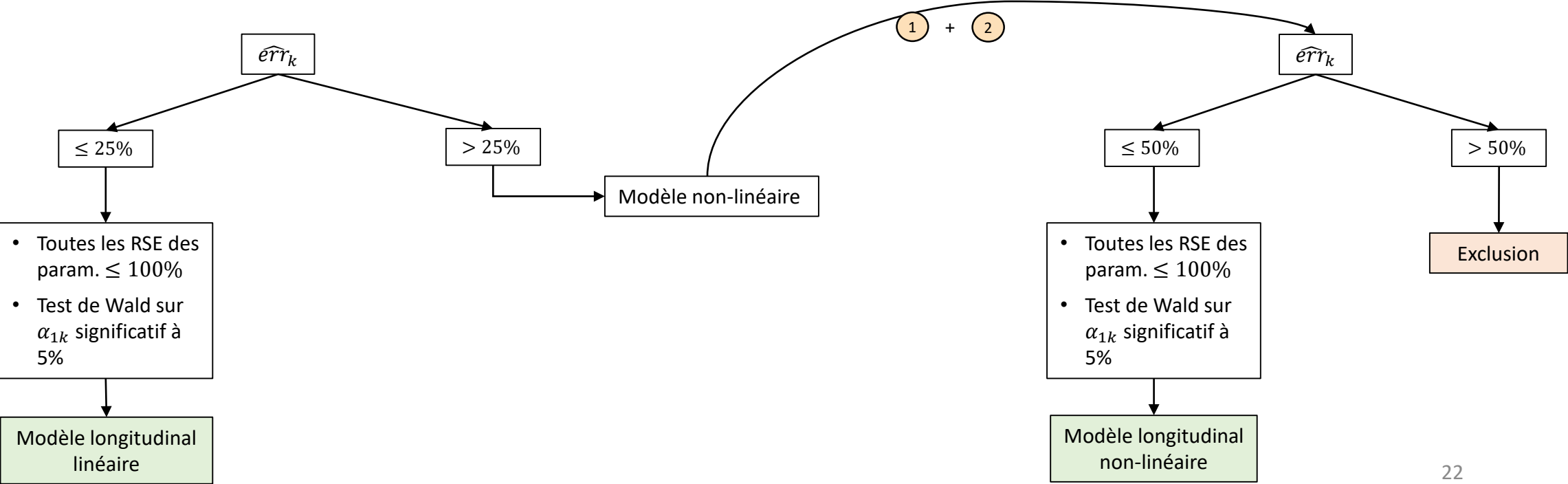
• Erreur combinée

$\widehat{err}_k = \frac{\hat{\sigma}_{ak}}{med_k}$

$\widehat{err}_k = \hat{\sigma}_{bk}$

$\widehat{err}_k = \frac{\hat{\sigma}_{ak}}{med_k} + \hat{\sigma}_{bk}$

3

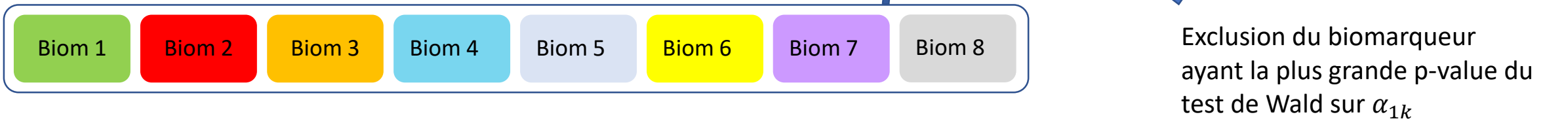


Analyse multivariée

Les biomarqueurs sélectionnés à l'étape précédente sont regroupés suivant la classification initiale

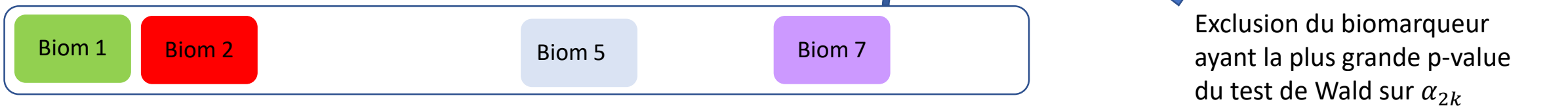
Pour chaque groupe, le biomarqueur ayant la p-value de Wald sur α_{1k} la plus significative est considéré pour le modèle multivarié

Sélection backward (pour le risque de décès intra-hospitalier)



Arrêt quand toutes les p-values pour $\alpha_{1k} < 5\%$

Sélection backward (pour le risque de sortie de l'hôpital)



Arrêt quand toutes les p-values for $\alpha_{2k} < 5\%$

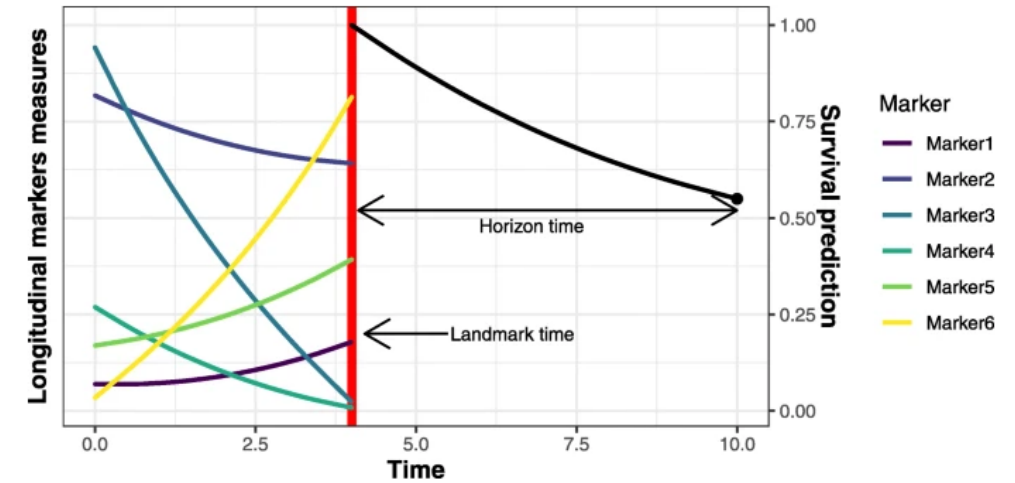
Estimation et évaluation des prédictions

Estimation des modèles

- Estimation par maximisation de la vraisemblance (algorithme SAEM, Monolix 2018R2)

Prédictions individuelles dynamiques

- Calcul des prédictions^{7,11} sachant 3 temps landmark: J3, J6, J9
- Evaluation des performances avec l'AUC temps-dépendante¹²



Source: Devaux et al. *BMC Med Res Methodol*, 2022

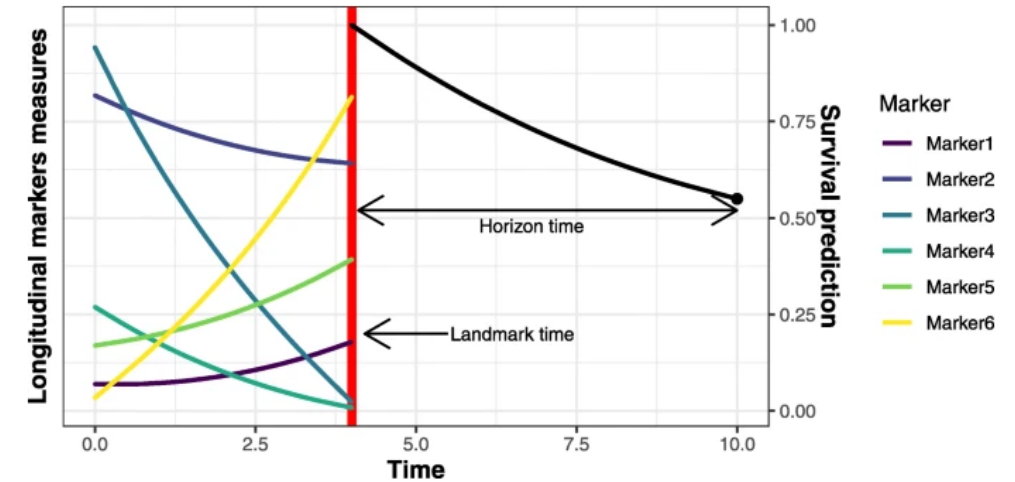
Estimation et évaluation des prédictions

Estimation des modèles

- Estimation par maximisation de la vraisemblance (algorithme SAEM, Monolix 2018R2)

Prédictions individuelles dynamiques

- Calcul des prédictions^{7,11} sachant 3 temps landmark: J3, J6, J9
- Evaluation des performances avec l'AUC temps-dépendante¹²



Source: Devaux et al. *BMC Med Res Methodol*, 2022

Comparaison des performances avec le modèle baseline

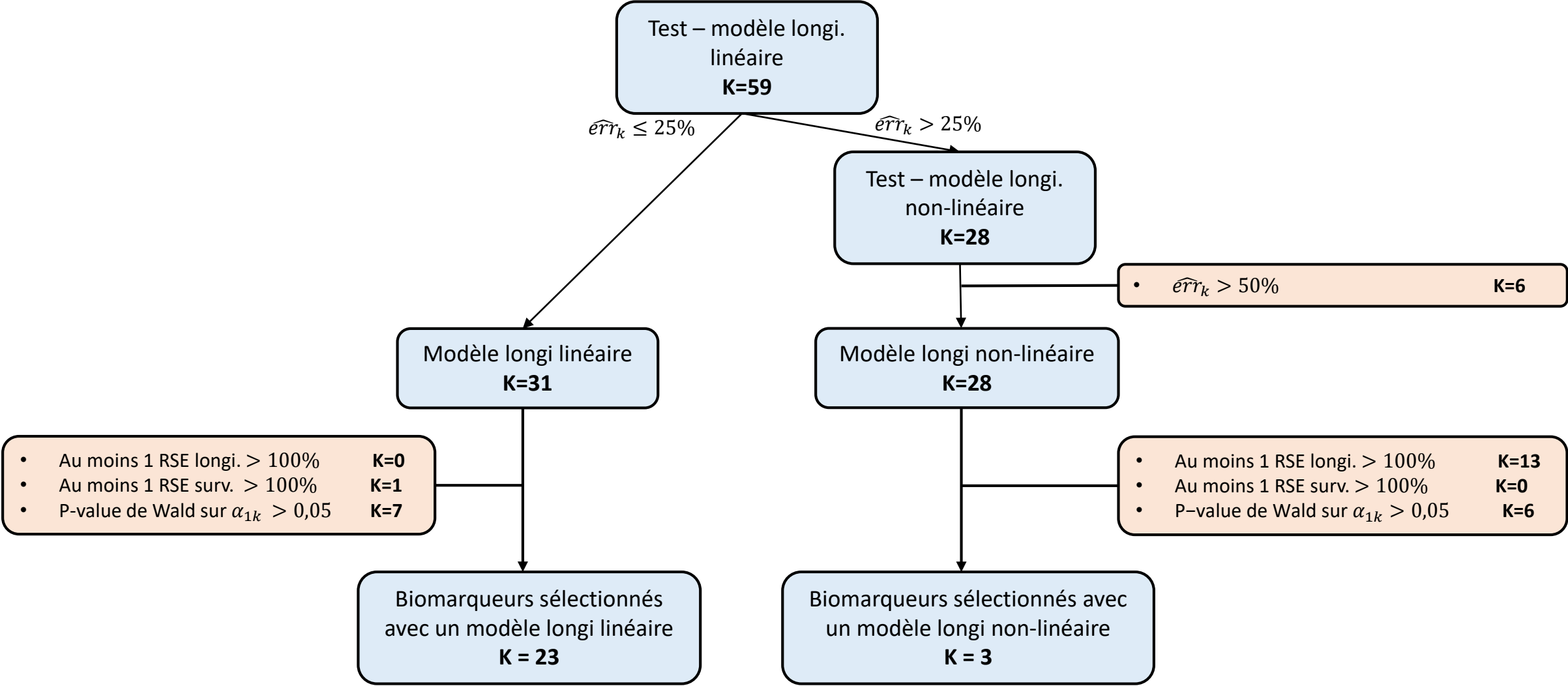
$\lambda_{1i}(t) = h_1 \times \exp(\beta_1 \times Score_i)$ ← risque instant. de sous-distribution pour le décès

$\lambda_{2i}(t) = h_2 \times \exp(\beta_2 \times Score_i)$ ← risque instant. de sous-distribution pour la sortie d'hôpital

- Package timeROC¹³ de R

Analyse univariée

Choix du modèle longitudinal et contrôle qualité



Biomarqueurs sélectionnés pour l'analyse multivariée

* : nombre de patients avec au moins 1 observation entre l'admission et J30

** : nombre moyen d'observations chez les patients qui en ont au moins 1 entre l'admission et J30

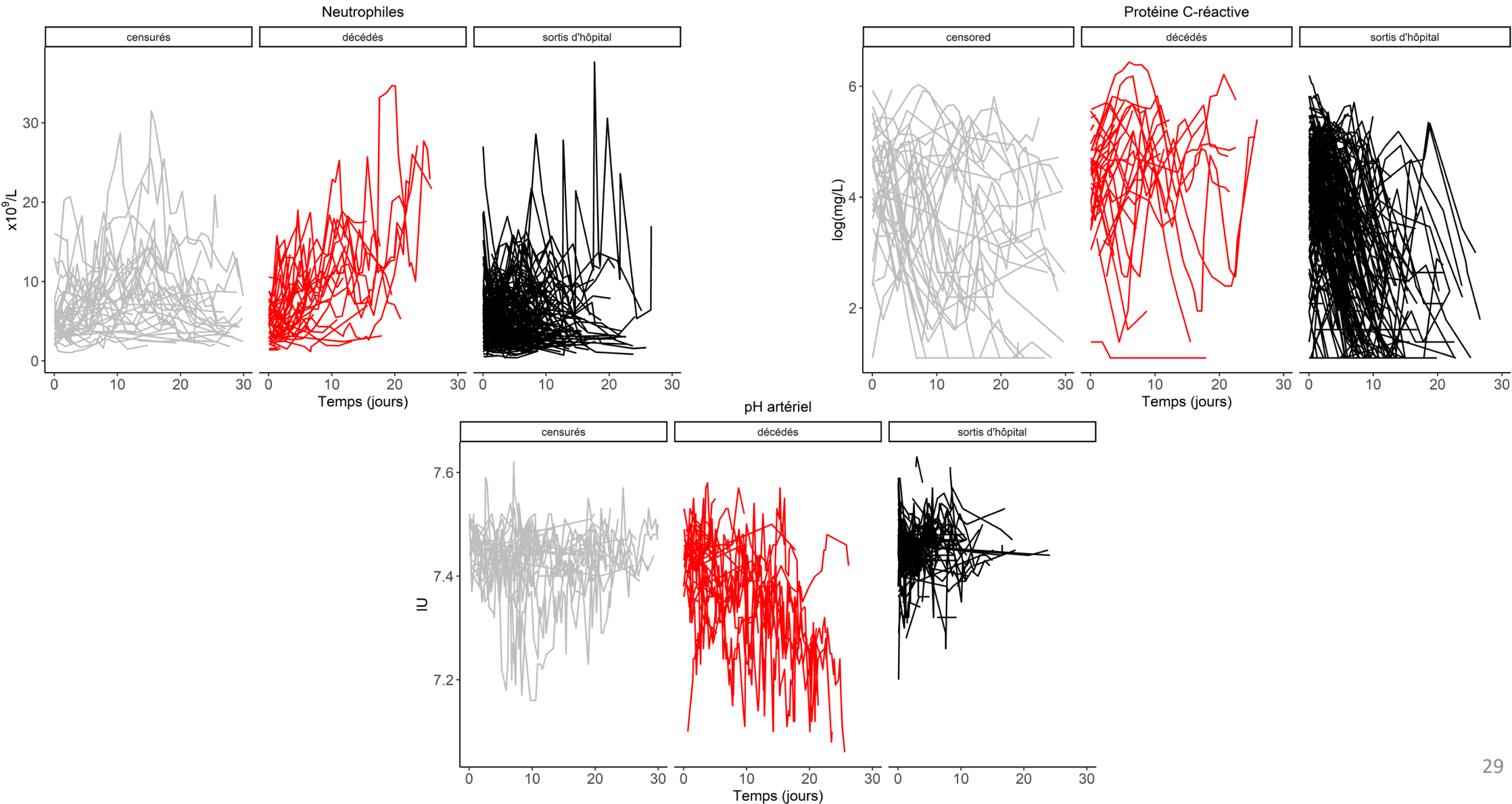
Biomarqueur	N*	n**	α_1	RSE (α_1)	-log10 pvalue de Wald sur α_1	Modèle longi
Numération formule sanguine						
Neutrophiles	326	6.5	0.24	16.17	9.20	nonlin
Plaquettes	326	6.6	-0.004	27.66	3.52	lin
Erythrocytes	326	6.6	-0.44	45.28	1.57	lin
Hémoglobine	326	6.6	-0.14	49.06	1.38	lin
Coagulation						
D-Dimères	218	3.9	1.08	14.86	10.78	lin
Facteur V activé	155	4.5	0.04	18.40	7.26	lin
Temps de céphaline activé (TCA)	297	4.6	1.50	20.00	6.24	lin
Fibrinogène	294	4.4	0.70	22.10	5.22	lin
Facteur II activé	153	4.5	-0.02	45.62	1.55	lin
Fonctions pulmonaires						
pHa	246	8.3	-20.61	11.18	18.42	lin
pCO2a	246	8.3	0.19	12.48	14.95	lin
Oxyhémoglobine	245	8.0	-2.04	45.23	1.57	lin
Fonctions rénales (sang)						
Lactate déshydrogénase (LDH)	297	4.2	0.01	12.97	13.90	lin
Urémie	325	6.9	0.07	18.11	7.48	nonlin
Kaliurèse	132	3.0	0.10	19.19	6.73	nonlin
Magnesium	260	5.2	6.65	23.96	4.52	lin
Calcémie	315	5.3	-6.00	25.27	4.12	lin
Creatininémie	327	6.5	0.003	32.27	2.71	lin
Phosphates	281	4.9	1.92	39.10	1.98	lin
Kaliémie	325	7.1	0.99	44.01	1.64	lin
Fonctions rénales (urines)						
Fonctions hépatiques et pancréatiques						
Albuminémie	295	3.8	-0.11	27.43	3.57	lin
Lipasémie	158	4.3	0.88	17.22	8.19	lin
Marqueurs de l'inflammation						
log(CRP)	318	5.5	1.25	17.63	7.85	lin
Haptoglobine	116	4.7	0.42	19.03	6.83	lin
Orosomucoïde	101	4.2	1.85	19.87	6.32	lin
Marqueurs cardiaques						
NT-proBNP	262	3.5	0.48	23.01	4.86	lin

Estimation des paramètres (modèle joint multivarié)

Paramètre	Valeur	R.S.E.(%)
<i>Sous-modèle longitudinal</i>		
Neutrophiles		
μ_{0n} (10 ⁹ .L ⁻¹)	4.59	3.6
μ_{1n} (10 ⁹ .L ⁻¹ .j ⁻¹)	-0.15	16.0
μ_{2n} (10 ⁹ .L ⁻¹ .j ⁻¹)	-0.16	10.0
μ_{an} (10 ⁹ .L ⁻¹)	5.30	29.8
ω_{0n} (10 ⁹ .L ⁻¹)	2.10	7.1
ω_{1n} (j ⁻¹)	0.13	13.0
ω_{2n} (j ⁻¹)	0.076	24.2
ω_{an} (10 ⁹ .L ⁻¹)	0.83	24.8
σ_{bn}	0.32	2.2
pHa		
μ_{0p}	7.44	0.05
μ_{1p} (j ⁻¹)	0.0027	29.1
ω_{0p}	0.039	7.1
ω_{1p} (j ⁻¹)	0.0053	11.6
σ_{ap}	0.055	1.7
CRP		
μ_{0c} (log(mg.L ⁻¹))	4.18	1.5
μ_{1c} (log(mg. L ⁻¹). j ⁻¹)	-0.16	7.3
ω_{0c} (log(mg.L ⁻¹))	0.93	5.2
ω_{1c} (log(mg. L ⁻¹). j ⁻¹)	0.15	7.4
σ_{ac} (log(mg. L ⁻¹))	0.71	2.1

Paramètre	Valeur	R.S.E.(%)	p-value
<i>Sous-modèle de survie</i>			
Décès			
h_1 (j ⁻¹)	0.00037	65.3	
α_{1n} (L.10 ⁻⁹)	0.14	24.2	< 10 ⁻⁵
α_{1p}	-11.4	24.9	< 10 ⁻⁵
α_{1c} (-log(mg.L ⁻¹))	0.63	34.7	0.004
β_1	0.33	18.1	< 10 ⁻⁵
Sortie d'hôpital			
h_2 (j ⁻¹)	0.014	51.4	
α_{2n} (L.10 ⁻⁹)	-0.14	39.1	0.01
α_{2p}	25.2	25.2	< 10 ⁻⁵
α_{2c} (-log(mg.L ⁻¹))	-1.09	16.2	< 10 ⁻⁵
β_2	-0.12	27.3	0.0002

Evolution longitudinale des 3 biomarqueurs sélectionnés



Prédictions individuelles (modèle baseline)

Estimation des paramètres

Paramètres	Estimation	SE	RSE (%)	P-value
<i>Décès</i>				
$h_1 \text{ (j}^{-1}\text{)}$	0.0003	0.00016	53	
β_1	0.357	0.05	14	$< 10^{-12}$
<i>Sorties d'hôpital</i>				
$h_2 \text{ (j}^{-1}\text{)}$	0.129	0.016	13	
β_2	-0.143	0.02	13	$< 10^{-12}$

$\exp(\hat{\beta}_1) = \mathbf{1.43}$ (IC_{95%} = [1.30 ; 1.58])

$\exp(\hat{\beta}_2) = \mathbf{0.87}$ (IC_{95%} = [0.83 ; 0.90])

Patient A



- Score baseline = 8
- Sorti de l'hôpital à J24

Probabilité de survie à J30:
0.90 (IC_{95%} [0.87,0.93])

Patient B



- Score baseline = 6
- Décédé à J22

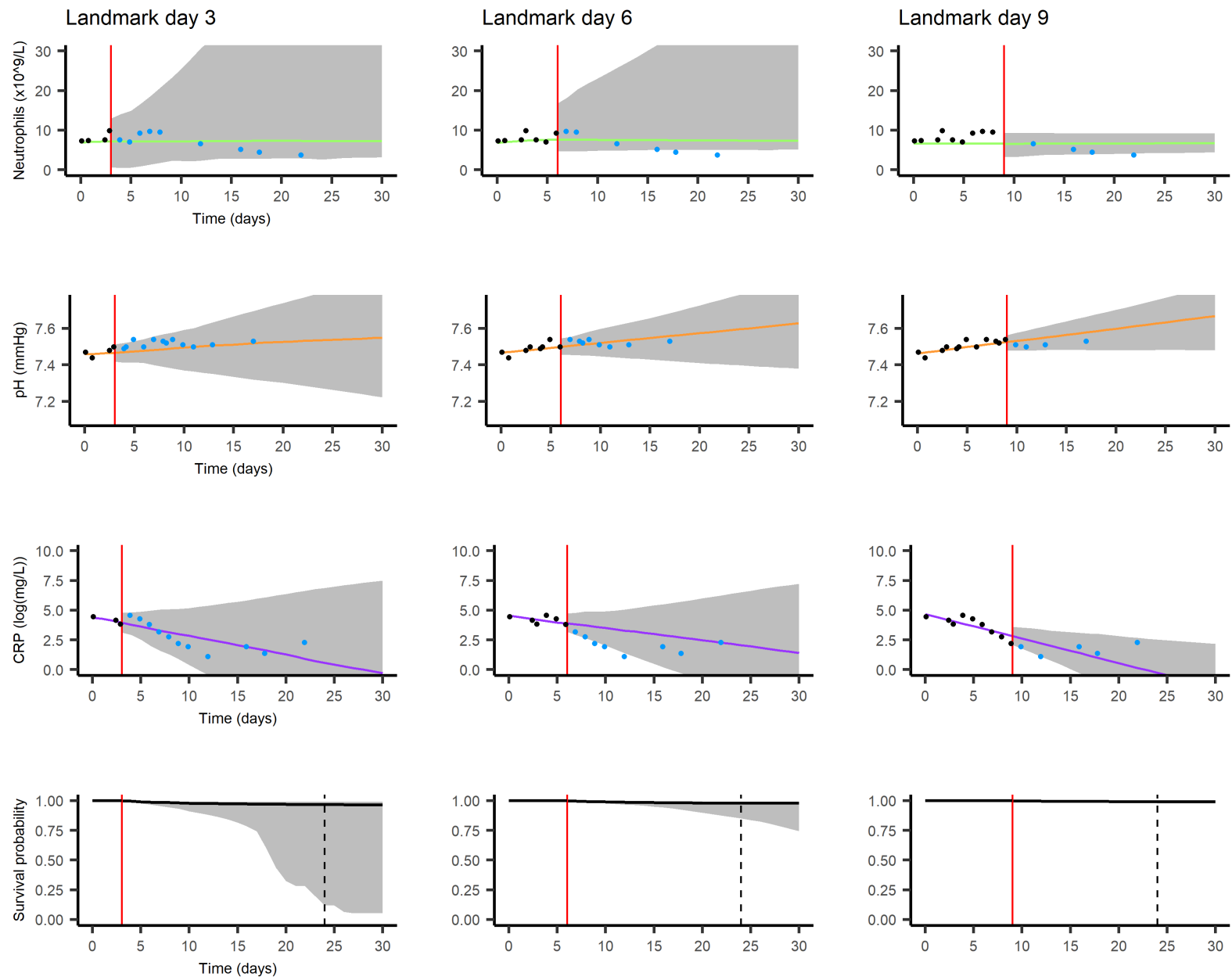
Probabilité de survie à J30:
0.95 (IC_{95%} [0.93,0.97])

Prédictions individuelles dynamiques



Patient A, score baseline = 8,
sorti d'hôpital à J24

- landmark time
- future marker value
- observed marker value
- predicted pH value
- predicted CRP value
- predicted neutrophil value
- predicted survival
- death
- discharge
- 95% prediction interval

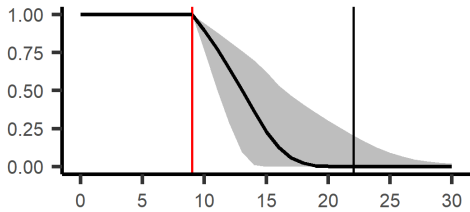
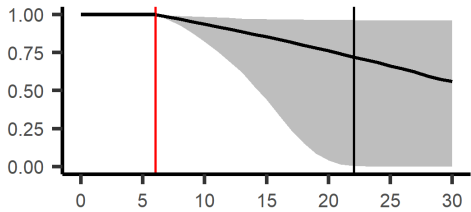
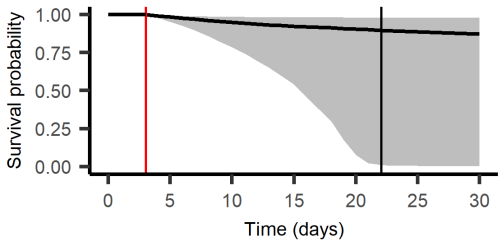
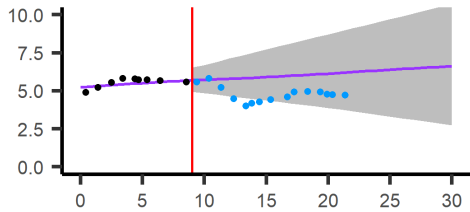
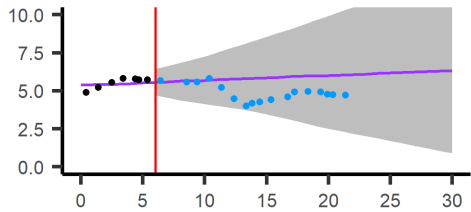
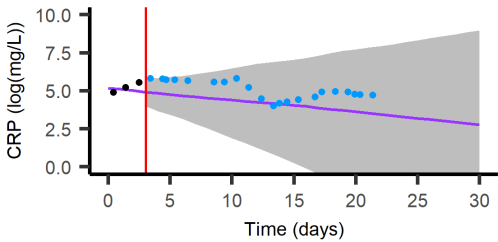
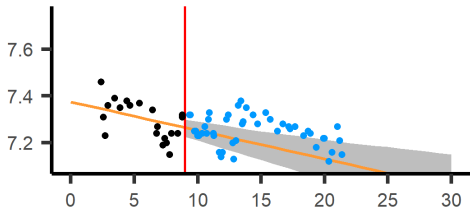
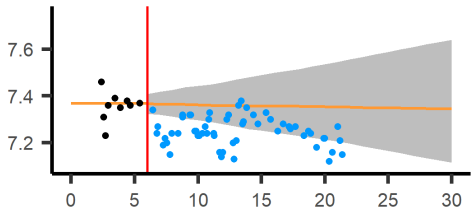
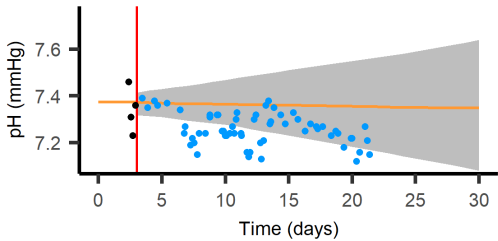
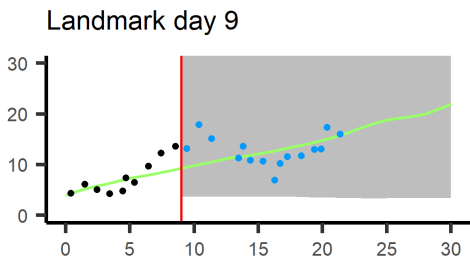
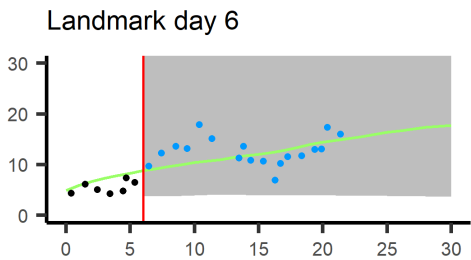
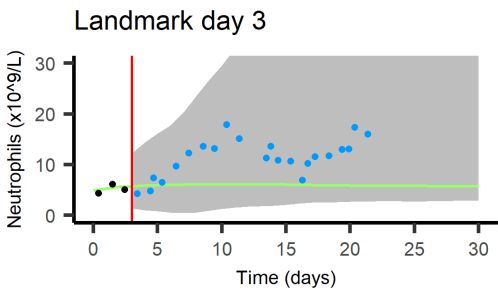


Prédictions individuelles dynamiques



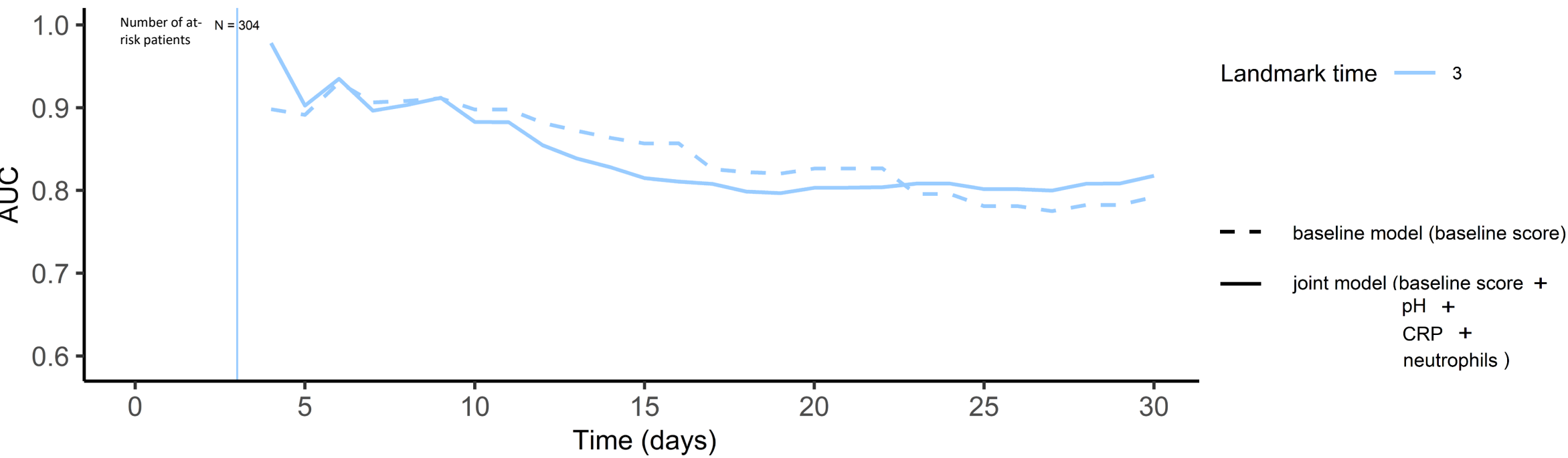
Patient B, score baseline = 6, décédé à J22

- landmark time
- future marker value
- observed marker value
- predicted pH value
- predicted CRP value
- predicted neutrophil value
- predicted survival
- death
- discharge
- 95% prediction interval



Performances prédictives des 2 modélisations

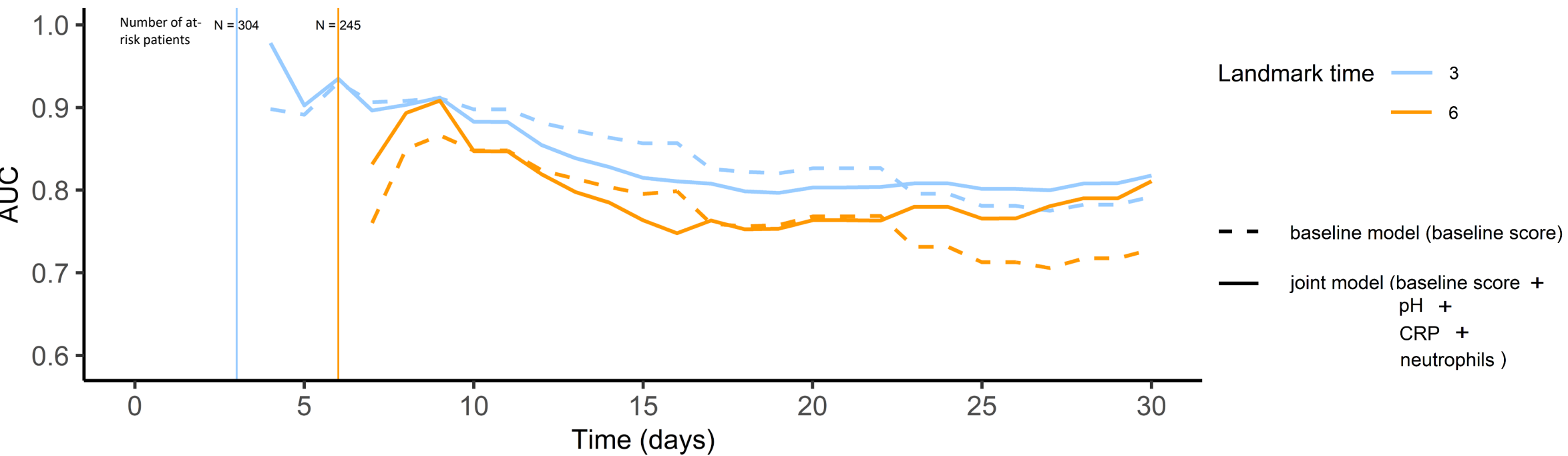
AUC temps-dépendante pour les modèles baseline et joint multivarié



Horizon de prédiction = J30	Landmark J3
AUC [95% CI] – modèle baseline	0.79 [0.72,0.86]
AUC [95% CI] – modèle joint multivarié	0.82 [0.75,0.89]
p-value	0.37

Performances prédictives des 2 modélisations

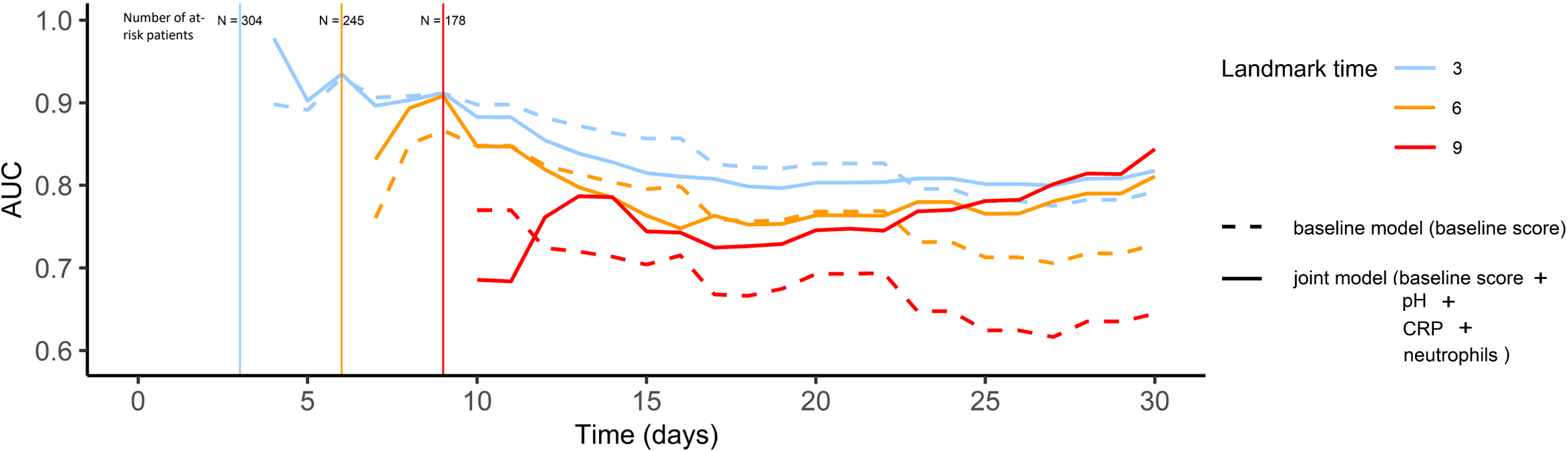
AUC temps-dépendante pour les modèles baseline et joint multivarié



Horizon de prédiction = J30	Landmark J3	Landmark day 6
AUC [95% CI] – modèle baseline	0.79 [0.72,0.86]	0.73 [0.65,0.81]
AUC [95% CI] – modèle joint multivarié	0.82 [0.75,0.89]	0.81 [0.73,0.89]
p-value	0.37	0.04

Performances prédictives des 2 modélisations

AUC temps-dépendante pour les modèles baseline et joint multivarié



Horizon de prédiction = J30	Landmark J3	Landmark day 6	Landmark day 9
AUC [95% CI] – modèle baseline	0.79 [0.72,0.86]	0.73 [0.65,0.81]	0.64 [0.55,0.74]
AUC [95% CI] – modèle joint multivarié	0.82 [0.75,0.89]	0.81 [0.73,0.89]	0.84 [0.75,0.93]
p-value	0.37	0.04	<10⁻⁵

Discussion

- Originalité du travail:
 - Approche pour sélectionner un sous-ensemble de biomarqueurs les plus associés au pronostic
 - Utilisation de données hospitalières en grande dimension
- Modèle joint multivarié plus performant pour prédire le pronostic des patients quand le suivi longitudinal est suffisant (par rapport à un modèle baseline)
- Outil qui peut supporter certaines décisions cliniques (escalade ou limitation thérapeutique) car ces décisions interviennent généralement au cours du suivi et non pas à l'admission du patient

Discussion

- Originalité du travail:
 - Approche pour sélectionner un sous-ensemble de biomarqueurs les plus associés au pronostic
 - Utilisation de données hospitalières en grande dimension
- Modèle joint multivarié plus performant pour prédire le pronostic des patients quand le suivi longitudinal est suffisant (par rapport à un modèle baseline)
- Outil qui peut supporter certaines décisions cliniques (escalade ou limitation thérapeutique) car ces décisions interviennent généralement au cours du suivi et non pas à l'admission du patient

Limites

- Pas de corrélation entre les paramètres associés aux biomarqueurs
- Evaluation des performances sur données d'apprentissage
- En grande dimension, les méthodes de sélection type backward sont dépassées par des méthodes dites pénalisées^{13,14}

Perspective: implémenter une pénalisation **LASSO**¹³

Merci pour votre attention !

