



Thèse

2023

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours chez les patients très âgés critiques

Abidi, Nour Elhouda

How to cite

ABIDI, Nour Elhouda. Modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours chez les patients très âgés critiques. Doctoral Thesis, 2023. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:168766

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:168766>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:168766](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:168766)

Section de *médecine Clinique,*
Fondamentale, ou Dentaire
Département de Médecine Aiguë
Service d'Anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Bernhard Walder

" MODÈLES DE PRÉDICTION DE LA MORTALITÉ À 30 JOURS CHEZ LES PATIENTS TRÈS ÂGÉS CRITIQUES "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Nour Elhouda ABIDI

du

KEF (TUNISIE)

Thèse n° 11159

Genève

2022

Modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours chez les patients très âgés critiques

Table des matières

1. SYNOPSIS DE LA THÈSE	4
2. REMERCIEMENTS	5
3. CONFLIT D'INTÉRÊT ET FINANCEMENT.....	6
4. GLOSSAIRE	7
5. RÉSUMÉ	8
6. INTRODUCTION.....	9
6.1 Épidémiologie dans les structures des soins intensifs et intermédiaires	9
6.2 Particularités des patients âgés critiques	9
6.3 Facteurs de risque de la mortalité chez les patients âgés critiques.....	10
6.3.1 Généralités	10
6.3.2 Score “ Sequential Organ Failure Assessment ” (SOFA)	10
6.3.3 Âge chronologique	12
6.3.4 Échelle de la fragilité clinique ou score “ Clinical Frailty Scale ” (CFS).....	13
6.4 Modèles de prédiction de la mortalité chez les patients âgés critiques	15
6.4.1 Généralités	15
6.4.2 Intérêts des modèles de prédiction de la mortalité	16
6.4.3 Limites des modèles de prédiction de la mortalité	16
7. OBJECTIFS DE LA THÈSE	17
8. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	18
8.1 Base de données : l'étude VIP1.....	18
8.1.1 Conception de l'étude VIP1 et aspects éthiques	18
8.1.2 Population de l'étude VIP1, critères d'inclusion et d'exclusion	18
8.1.3 Taille de l'échantillon de l'étude VIP1	19

8.1.4	Données recueillies dans l'étude VIP1.....	19
8.2	Méthodologie de la thèse	20
8.2.1	Population de la thèse et approbation éthique.....	20
8.2.2	Variables sélectionnées pour la thèse et leurs définitions	20
8.2.3	Données manquantes et biais	20
8.2.4	Analyses statistiques de la thèse	21
9.	RÉSULTATS.....	23
9.1	Caractéristiques de la population de la thèse	23
9.2	Développement des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours	23
9.3	Discrimination des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours	24
9.4	Calibration des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours	24
9.5	Performance des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours	24
9.6	Graphique de prédiction de la mortalité à 30 jours	24
10.	DISCUSSION.....	26
10.1	Principaux résultats de notre thèse.....	26
10.2	Limitations de nos modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours	26
10.2.1	Limitations liées au prédicteur " Score Sequential Organ Failure Assessment " (SOFA)	26
10.2.2	Limitations liées au prédicteur " Âge chronologique "	27
10.2.3	Limitations liées au prédicteur score " Clinical Frailty Scale " (CFS)	28
10.2.4	Autres limitations de nos modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours	28
10.3	Points forts de nos modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours	30
10.4	Comparaison avec les modèles de prédiction existants pour la mortalité à 30 jours.....	31
10.5	Implications futures.....	32
11.	CONCLUSION	33
12.	RÉFÉRENCES	35
13.	SUPPLÉMENT.....	46
14.	TABLEAUX	47
15.	FIGURES.....	51

1. SYNOPSIS DE LA THÈSE

L'admission dans une unité des soins critiques [U-SC ; soins intensifs (SI) ou soins intermédiaires (IMC)] représente un événement majeur pour tous les patients et particulièrement pour les patients très âgés. La proportion des patients âgés de 80 ans et plus admis aux U-SC, connus sous le nom de « Very Old Intensive Care Patients » (VIP), représentait environ 10 à 25% des admissions dans des études récentes. La mortalité chez ces patients était élevée. Elle était estimée à 50 - 60% durant le séjour aux U-SC et pouvait atteindre 92% à 6 mois en cas de survenue d'un état de choc cardiovasculaire durant l'hospitalisation. Les survivants des U-SC sont à risque de développer des nouveaux troubles cognitifs et des handicaps fonctionnels. Le risque élevé de mortalité entraîne une incertitude quant à l'intérêt d'admettre des patients très âgés aux U-SC particulièrement s'ils sont fragiles et présentent des comorbidités graves. Il est cliniquement difficile de prédire les bénéfices d'une hospitalisation aux U-SC chez cette population. La décision d'une admission au sein de ces unités d'un patient critique âgé reste subjective. Pour diminuer cette subjectivité, des modèles de prédiction ont été développés. Les facteurs « âge » et « atteinte organique et sa sévérité » estimée par le score « Sequential Organ Failure Assessment » (SOFA), étaient associés à la mortalité chez les patients aux U-SC. La fragilité des patients âgés était identifiée comme facteur prédictif pour la mortalité. Le score « Clinical Frailty Scale » (CFS) est une échelle de fragilité souvent utilisée en recherche et en clinique. Le but de cette thèse était de développer, chez des patients très âgés admis aux U-SC, des modèles de prédiction de mortalité à 30 jours en combinant le score SOFA, le score CFS et l'âge. Pour atteindre cet objectif, nous avons réalisé une analyse rétrospective des données d'une étude prospective multicentrique (VIP1) faite auprès de patients de 80 ans et plus, hospitalisés aux U-SC durant la période s'étalant d'octobre 2016 à mai 2017. 4626 patients ont été inclus dans 20 pays européens avec une mortalité de 35% à 30 jours. Le modèle quadratique de prédiction de la mortalité à 30 jours incluant les scores SOFA et CFS comme facteurs de risque, avait une discrimination modérée et similaire aux modèles linéaires. Sa calibration était meilleure comparée aux modèles linéaires. Dès lors, une amélioration de la précision des prédicteurs utilisés et une association de prédicteurs supplémentaires sont probablement nécessaires pour augmenter la performance de nos modèles prédictifs. Une validation externe du modèle finalement développé est nécessaire avant son implémentation en clinique.

2. REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bernhard Walder,

Je vous remercie, cher Professeur, d'avoir accepté de diriger le travail de ma thèse, pour votre soutien indéfectible dans sa réalisation, pour vos précieux conseils, votre confiance et pour tout ce que vous m'avez appris. Ma reconnaissance et mon respect vous seront éternels.

A Monsieur le Médecin Adjoint et mon ami, Bernardo Marinheira Monteiro Bollen Pinto,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'être le co-directeur de ma thèse et de m'avoir proposé ce sujet en collaboration avec le Pr Bernhard Walder. Merci pour ta bienveillance, tes encouragements et ton amitié.

A Madame la Professeure Nadia Elia et Madame Isabelle Zaccharia,

Je vous remercie pour vos conseils et pour votre disponibilité.

A mes amis et à l'équipe SINPI,

Merci pour votre amitié, votre soutien et votre aide inestimable. Merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés et je les souhaite de plus en plus nombreux pour l'avenir.

A ma famille,

Je vous remercie pour votre présence dans ma vie, votre amour inconditionnel, votre générosité éternelle et votre foi inébranlable en moi. Convaincue que sans vous je ne serai pas la femme que je suis avec cette force et ce dévouement, je vous dois tout...

3. CONFLIT D'INTÉRÊT ET FINANCEMENT

L'auteur de cette thèse ne déclare aucun conflit d'intérêt. Elle n'a disposé d'aucun financement public ou privé pour la réalisation de ce travail.

4. GLOSSAIRE

AIC	Akaike information criterion ; Critère d'information d'Akaike
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score (version I, II, III, IV)
AUROC	Area Under the Receiver-Operating Curve ; Aire sous la courbe
CFS	Clinical Frailty Scale score
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
DPI	Dossier informatisé du patient
eCRF	Electronic Case Record Form
EER	Épuration extra-rénale
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine ; Société Européenne de Médecine Intensive
FiO ₂	Fraction inspirée en oxygène
GCS	Glasgow Coma Scale
HSRO	Health Services Resource and Outcome
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Intermediate Care, Soins intermédiaires (niveau de soins similaire aux SI avec moins de techniques invasives)
IQR	Interquartile Range ; Écart interquartile
MPM	Mortality Probability Models
PaO ₂	Pression artérielle en oxygène
SAPS	Score Physiologique Aigu Simplifié (version I ou II ou III)
SAS	Statistical Analysis System ; Logiciel d'analyse statistique
SI	Soins Intensifs (niveau de soins le plus haut)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
U-SC	Unité des Soins Critiques incluant IMC et SI
VA	Ventilation Artificielle
VIP	Very Old Intensive Care Patients (patients $\geq$ 80 ans admis aux U-SC)

5. RÉSUMÉ

Objectif : Développer des modèles de prédiction de mortalité à 30 jours chez des patients ≥ 80 ans admis aux U-SC. Prédicteurs : atteinte organique [Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)], fragilité [Clinical Frailty Scale (CFS)].

Méthode : Analyse rétrospective estimant la discrimination [aire sous la courbe (AUROC)] et la calibration (test Hosmer-Lemeshow).

Résultats : Médiane d'âge : 84 ans (IQR 81–86 ; 4626 patients) ; mortalité : 35% ; médiane SOFA : 7 (IQR 4–10) ; CFS ≥ 5 : 2011 patients (43%). Les AUROC des modèles linéaires : SOFA 0.717 [IC 0.702–0.732], SOFA et CFS 0.734 [IC 0.719–0.748]. L'AUROC du modèle quadratique (SOFA et CFS) : 0.736 [IC 0.721–0.750]. Les tests Hosmer-Lemeshow : SOFA 41.02 ($p < 0.001$), SOFA et CFS 22.78 ($p = 0.0037$), modèle quadratique 6.45 ($p = 0.6$).

Conclusion : Tous les modèles avaient une discrimination modérée. Le modèle quadratique avait une meilleure calibration.

6. INTRODUCTION

6.1 Épidémiologie dans les structures des soins intensifs et intermédiaires

D'ici 2045, le nombre des personnes âgées de 80 ans et plus aura doublé dans le monde et plus d'un million en Suisse auront cet âge à la même époque ¹. Ce vieillissement démographique génère des charges supplémentaires pour le système de santé y compris des soins intensifs (SI) et des soins intermédiaires (IMC) (unités des soins critiques ; U-SC) dans les prochaines années ¹.

Environ 20% de la population des U-SC sont âgés de 80 ans et plus (Very Old Intensive Care Patients ; VIP). Selon les statistiques locales des hôpitaux universitaires de Genève (HUG) fournies par le Professeur Bernhard Walder, responsable de l'IMC péri-interventionnel, le taux d'hospitalisation des patients âgés de 80 ans et plus était de 31% en 2019. Une mortalité extrêmement élevée a été observée dans cette population VIP (jusqu'à 60% durant le séjour aux SI et jusqu'à 90% à 6 mois) ¹. Les survivants d'un séjour aux U-SC risquent de développer des troubles cognitifs et des handicaps fonctionnels nouveaux ².

La balance entre bienfaisance et malfaisance est souvent étroite chez les potentiels VIP. La question d'admettre des patients très âgés atteints de maladies aiguës, fragiles et ayant des comorbidités dans les U-SC, est un défi dans tous les établissements de santé ^{1,2}.

6.2 Particularités des patients âgés critiques

Les modifications physiologiques du vieillissement se traduisent principalement par des déficiences cognitives, une diminution du débit cardiaque, une augmentation de la pression artérielle, une réduction de l'oxygénation et un risque accru d'atélectasie, un ralentissement du métabolisme hépatique et du taux de filtration glomérulaire et une diminution de la capacité à contrôler l'équilibre électrolytique ³. Tous ces changements créent un état physiologique complexe identifié comme un état de fragilité. Cet état est responsable du déclin fonctionnel progressif et d'une altération de la capacité à répondre aux agressions intrinsèques et extrinsèques ³⁻⁵. Ces changements sont aussi accompagnés d'une diminution de la performance des organes de perception avec des besoins d'aides oculaires et auditives.

Cet état de fragilité fait que les personnes âgées rencontrent des difficultés d'adaptation face à des maladies aiguës critiques et des traumatismes. Les conséquences pour ces VIP sont lourdes au niveau physique et psycho-sociale et se manifestent dans des parcours de soins longs et complexes ⁶. Ceci conduit à une fragilisation supplémentaire de leur état de santé et donc à de nouvelles hospitalisations ou à un risque de mortalité plus élevé ⁷.

6.3 Facteurs de risque de la mortalité chez les patients âgés critiques

6.3.1 Généralités

Plusieurs scores d'appréciation comme le score « Sepsis-related Organ Failure Assessment » (SOFA), le « Score Physiologique Aigu Simplifié » (SAPS), le score « Acute Physiology and Chronic Health Evaluation » (APACHE) et le score « Mortality Probability Models » (MPM) sont couramment utilisés aux U-SC. Ces modèles généraux ont également été appliqués, souvent sans validation, à des populations âgées de 65 ans et plus ⁸. Le facteur âge chronologique est connu comme facteur prédictif indépendant pour la mortalité chez la population hospitalisée ⁹.

6.3.2 Score “ Sequential Organ Failure Assessment ” (SOFA)

6.3.2.1 Concept et développement du score SOFA

Le score SOFA a été développé lors d'une réunion de consensus en 1994, dont l'objectif était de créer un score « pour décrire quantitativement et le plus objectivement possible le degré de dysfonctionnement ou la gravité de défaillance d'organe aiguë au cours du temps chez des individus en sepsis » ¹⁰. Il est basé sur six scores d'organes différents (respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, de la coagulation, rénal et neurologique). Chaque score est noté de 0 à 4 avec un score croissant reflétant une aggravation du dysfonctionnement d'organe (voir ci-dessous) ¹⁰⁻¹².

Le score SOFA

Score SOFA	0 Point	1 Point	2 Points	3 Points	4 Points
PaO₂/FiO₂	≥ 400	300-399	200-299	100-199 et VA	< 100 et VA
Pression artérielle Moyenne en mmHg	≥ 70	< 70	Dopamine ≤ 5 μg/kg/min ou Dobutamine	Dopamine > 5 ou Adrénaline/Noradrénaline ≤ 0.1 μg/kg/min	Dopamine > 15 ou Adrénaline/Noradrénaline > 0.1 μg/kg/min
GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Plaquettes 10³/mm³	≥ 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Bilirubine mmol/l	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Créatinine μmol/l ou Diurèse ml/j	< 110 -	110-170 -	171-299 -	300-440 ou < 500	> 440 ou < 200

À la suite de la validation initiale du score SOFA, des études prospectives menées dans des contextes variés et différents du sepsis, ont prouvé que le score SOFA à l'admission, sa valeur maximale pendant le séjour aux U-SC et également sa variation durant l'hospitalisation (delta SOFA) prédisent la mortalité chez les malades critiques aux U-SC avec une bonne discrimination ^{10,11,13-15}.

Par conséquent et étant donné que le score SOFA a été validé en tant que prédicteur de la mortalité aux U-SC, à l'hôpital et à long terme, une évaluation précoce des patients basée sur ce score permet une prise de décision rationnelle et fondée sur des preuves ⁹.

6.3.2.2 *Les limites du score SOFA*

Les limites du score SOFA se résument dans certaines de ses composantes. Sa composante neurologique, évaluée par l'échelle de Glasgow [Glasgow Coma Scale (GCS)], est la moins précise et elle est associée à une grande variabilité ¹⁶. Certaines études utilisaient une valeur estimée du GCS chez les patients sous sédation ^{10,11,16,17}. D'autres prenaient le dernier GCS enregistré avant l'intubation et si aucune valeur n'a été mentionnée, une valeur normale était souvent déduite ¹⁸.

L'évaluation de la composante respiratoire repose sur un équipement artériel invasif pour mesurer la pression artérielle en oxygène (PaO₂) suivi du calcul du rapport de celle-ci sur la fraction inspirée en oxygène (FiO₂). Cette évaluation peut s'avérer difficile lorsque la surveillance artérielle invasive n'est pas utilisée. Certaines études ont développé des outils pour faciliter le calcul de cette composante, basé sur la saturation périphérique en oxygène. En dehors de la ventilation invasive et non invasive, l'oxygénothérapie peut être assurée par d'autres matériels tels que les canules nasales, les masques faciaux et les canules nasales à haut débit d'oxygène. Ces appareils offrent un débit d'oxygène variable et par conséquent la FiO₂ est souvent estimée ^{19,20}.

La composante cardiovasculaire inclut l'utilisation de la dopamine, de la dobutamine, de l'épinéphrine ou de la norépinéphrine. De nouveaux vasopresseurs sont actuellement utilisés dans le choc septique afin de réduire la dose de la norépinéphrine nécessaire pour atteindre une pression artérielle moyenne cible. Ils sont la vasopressine et ses analogues et plus rarement la terlipressine et l'angiotensine II dans certains centres ^{21,22}. Des tableaux de conversion ont été conçus et permettaient d'inclure la dose des vasopresseurs dans le calcul du score SOFA afin d'éviter des valeurs cardiovasculaires faussement basses en cas de combinaison de plusieurs vasopresseurs ²³.

Pour la composante rénale, le score SOFA est basé sur la créatinine ou la diurèse, qui sont toutes les deux affectées par l'épuration extrarénale (EER). Cette dernière n'est pas prise en compte dans le calcul du score ²¹. Une approche consisterait à appliquer un sous-score à 4 chez les patients sous EER. Il y'a également un biais de choix des paramètres selon qu'on choisisse la créatinine ou la diurèse pour le calcul de cette composante.

La composante de coagulation du score SOFA est calculée à l'aide de la concentration plaquettaire. La transfusion de plaquettes n'est pas prise en considération lors de l'évaluation du score en dépit de son impact sur leur taux.

La précision du calcul du score SOFA pourrait, en théorie, être un point de faiblesse pour un modèle de prédiction incluant le score SOFA. Une étude de 2009 a trouvé que le calcul des composantes cardiovasculaire, rénale, hématologique et hépatique était très précis avec plus de 80% d'évaluation correcte. La composante respiratoire était correcte dans 75% des mesures et la composante neurologique dans 70% des cas ¹⁶. Il est important de noter que la cohérence de calcul chez les experts est très élevée pour toutes les composantes du score SOFA. Actuellement, dans de nombreux services des U-SC, le score SOFA est calculé automatiquement par des logiciels ce qui diminue potentiellement certains risques d'erreur et de biais.

6.3.2.3 Particularités du score SOFA chez les patients âgés

Dans des études observationnelles, le score SOFA à l'admission et après 48 heures ainsi que le score SOFA maximal étaient significativement associés à la mortalité des patients âgés de plus de 60 ans admis aux U-SC ²⁴⁻²⁶. À ce jour, le score SOFA n'a pas été étudié chez les patients très âgés ce qui donne à notre travail toute son importance.

6.3.3 Âge chronologique

6.3.3.1 Le concept de l'âge chronologique

En général, l'âge chronologique est un facteur de risque de mortalité pour les populations hospitalisées aux U-SC. L'âge chronologique peut être considéré comme un facteur de risque récapitulatif des comorbidités, de la malnutrition et du mauvais état clinique ²⁷⁻²⁹. De nombreuses études ont démontré que l'âge chronologique est un facteur de risque indépendant de la mortalité chez les patients admis aux U-SC. De plus, il a été démontré que les modèles de prédiction de la mortalité amélioraient leurs performances avec le facteur de risque " âge chronologique " ^{9,30,31}.

6.3.3.2 Les limites de l'âge chronologique

Des études récentes ont montré que l'âge physiologique ou biologique était plus important que l'âge chronologique et que ce dernier n'était pas un facteur de risque indépendant pour la mortalité ³²⁻³⁴. Cette discordance peut être due au fait que de nombreuses études évaluant la mortalité chez les patients âgés gravement malades étaient des cohortes qui incluaient différentes populations de différents âges.

L'âge chronologique chez une population âgée de 80 ans et plus est potentiellement peu discriminatif et d'autres facteurs pourraient être plus pertinents. Plusieurs études ont montré que chez les patients âgés, ce n'est pas l'âge chronologique en soi qui prédit la mortalité, mais le motif d'hospitalisation, les comorbidités et l'état cognitif et fonctionnel pré-morbide reflétant la fragilité, qui jouent un rôle plus important dans cette prédiction ³⁵⁻⁴⁰.

6.3.4 Échelle de la fragilité clinique ou score “ Clinical Frailty Scale ” (CFS)

6.3.4.1 Le concept de la fragilité

Le concept de la fragilité a été introduit il y a près de trois décennies dans la médecine gériatrique afin d'évaluer l'état de santé complexe des patients âgés ⁴¹. La fragilité est définie comme un syndrome caractérisé par une perte des réserves physiques, physiologiques et cognitives avec une augmentation de risque de dépendance et/ou de mortalité lors de l'exposition à un facteur de stress physiologique ou psychologique ⁴²⁻⁴⁴. La fragilité a été identifiée comme un facteur prédictif de mortalité chez les patients gravement malades aux U-SC ⁴². Elle est aussi associée à un risque élevé de délirium, d'handicap, d'une longue durée d'hospitalisation, d'une récupération plus lente et d'un risque élevé d'institutionnalisation ^{45,46}.

6.3.4.2 Développement et utilisation du score “Clinical Frailty Scale” (CFS)

Le score CFS est un outil d'évaluation clinique de la gravité de la fragilité, conçu initialement par une équipe canadienne en 1991 ⁴³. Développé au début comme une échelle à 7 points, le score CFS a été amélioré par la suite et il est actuellement noté à 9 points (voir ci-dessous).

Le score CFS

	1	Très bonne condition physique Les personnes de cette catégorie sont robustes, actives, pleines d'énergie et motivées. Elles s'entraînent régulièrement et présentent la meilleure forme dans leur tranche d'âge.
	2	Moyennement actif Les personnes de cette catégorie ne présentent aucun symptôme pathologique actif , mais ne sont pas en aussi bonne forme que les personnes de la catégorie 1. Elles sont moyennement actives ou temporairement très actives , p. ex. de manière saisonnière.
	3	Se débrouille bien Les symptômes pathologiques de ce groupe de personnes sont bien contrôlés, mais, en dehors de la marche dans le cadre d'activités quotidiennes, elles ne bougent pas régulièrement .
	4	Vulnérable Même si elles ne dépendent pas d'aides externes au quotidien , les personnes de cette catégorie sont souvent limitées dans leurs activités en raison de leurs symptômes pathologiques . Elles se plaignent fréquemment de fatigue diurne et/ou rapportent que les activités quotidiennes prennent plus de temps.
	5	Faiblement fragile Les personnes de cette catégorie sont manifestement ralenties dans leurs activités et ont besoin d'aide lors d'activités exigeantes telles que les affaires financières, le transport, les tâches ménagères lourdes et la gestion des médicaments.
	6	Moyennement fragile Les personnes de cette catégorie ont besoin d'aide pour toutes les activités extra-ménagères et la gestion financière . A la maison, elles ont souvent des difficultés avec les escaliers et nécessitent éventuellement d'être guidées ou légèrement assistées pour s'habiller.
	7	Très fragile En raison de handicaps physiques ou cognitifs, les personnes de cette catégorie dépendent complètement d'une aide externe pour les soins corporels. Leur santé est toutefois stable . La probabilité de décès dans les 6 prochains mois est faible.
	8	Extrêmement fragile Dépendant complètement d'une assistance et se rapprochant de la fin de vie . Les personnes de cette catégorie se rétablissent rarement de maladies légères.
	9	Malade en phase terminale Personnes de cette catégorie ont une espérance de vie <6 mois . La catégorie se réfère à des personnes qui ne présentent autrement aucun signe de fragilité .

Le score CFS a été reconnu comme un outil simple d'évaluation de la gravité de la fragilité et il a été adopté par de nombreux services pour le dépistage de cet état. Il est, le plus souvent, utilisé en milieu hospitalier, en particulier en gériatrie, cardiologie, médecine intensive, médecine d'urgence et chirurgie, mais aussi en ambulatoire ⁴¹.

La littérature scientifique a montré que le score CFS est un facteur prédictif de la mortalité chez les patients âgés critiques. Un score CFS > 5 était un facteur prédictif de la mortalité à court et à long terme chez ces patients ^{42,47-49}. Plus encore, le score CFS était également un facteur prédictif d'hospitalisation prolongée, de réadmission et de survenue d'infections dans les services des soins aigus et dans les maisons de retraite ^{44,48,50-53}. Récemment, le score CFS était utilisé chez les patients atteints du COVID-19 ⁵⁴⁻⁵⁶. En plus, il permet une évaluation de la fragilité plus rapide que les autres outils. Une étude de faisabilité a montré que le temps de mesure nécessaire était de 44 secondes pour le score CFS

et de 5 à 20 minutes pour les autres instruments de fragilité ⁵⁵. C'est aussi un outil facile à maîtriser puisque la description associée à l'illustration est intuitive ⁵⁵.

6.3.4.3 Les limites du score CFS

Les limites sont peu nombreuses mais potentiellement pertinentes. Le score CFS est un instrument de screening et pour cela, peu précis comparé aux instruments de diagnostic qui décrivent de manière détaillée l'état de fragilité. L'attribution d'un score à l'état de fragilité peut présenter une variabilité interindividuelle puisqu'il y a une certaine marge d'interprétation de l'échelle ⁴¹. Souvent, le score CFS, qui devrait évaluer l'état de la fragilité avant un événement de santé aigu, est estimé après cet événement ce qui pourrait modifier la perception et l'évaluation de la gravité de la fragilité.

6.4 Modèles de prédiction de la mortalité chez les patients âgés critiques

6.4.1 Généralités

Hippocrate a déjà inclus le pronostic comme concept principal de la médecine dans ses traités ^{57,58}. Le pronostic signifie prévoir, prédire ou estimer la probabilité des conditions futures. En médecine, le pronostic se rapporte généralement à la probabilité qu'un groupe de patients développe un état de santé particulier sur une période donnée, en fonction de son profil clinique et non clinique. Les résultats sont souvent des événements spécifiques, tels que le décès ou les complications, mais ils peuvent également être la progression de la maladie ou la qualité de vie. Le pronostic peut être façonné par l'âge, le sexe, les antécédents et d'autres conditions liées au patient ⁵⁹.

Une caractéristique importante de la prédiction est la discrimination, c'est-à-dire la capacité à séparer correctement les patients avec et sans l'issue étudiée, le plus souvent la mortalité. L'exactitude de l'estimation des probabilités dépend de la calibration, c'est-à-dire de la concordance entre le résultat prédit et le résultat observé chez les patients ⁶⁰. La performance d'un modèle de prédiction dépend de sa discrimination et de sa calibration. La construction d'un modèle prédictif se base d'abord, sur son élaboration à partir d'une cohorte de développement, puis sa validation interne sur la même population et enfin sa validation externe pour déterminer la capacité du modèle à prédire de manière fiable le pronostic dans des populations différentes de celle de son développement ⁶¹. La validation interne, utilisant des techniques variées de fractionnement aléatoire de l'échantillon, est considérée comme une étape validante du processus de modélisation plutôt que du modèle spécifique et elle pourrait ne pas être nécessaire si une validation externe est réalisée ^{62,63}.

Compte tenu de la variabilité entre les patients, la maladie aiguë et le traitement, un seul prédicteur donne rarement une estimation performante du pronostic. Souvent, les médecins utilisent, implicitement ou explicitement, plusieurs prédicteurs pour estimer le pronostic d'un patient. Par conséquent, les études

pronostiques devraient utiliser une approche incluant plusieurs facteurs afin de déterminer les prédicteurs les plus performants et fournir des probabilités d'issue pour différentes combinaisons de prédicteurs ^{6-8,35-40}.

6.4.2 Intérêts des modèles de prédiction de la mortalité

Les modèles de prédiction sont couramment utilisés dans la pratique clinique pour améliorer la prise de décision, développer des parcours de soins adaptés au patient et optimiser l'utilisation des ressources ^{59,64-66}. Les modèles prédictifs de mortalité sont développés pour fournir des estimations objectives des probabilités de mortalité afin de compléter l'intuition et l'expérience clinique. Ces modèles permettent des discussions factuelles avec les patients et les proches.

L'introduction des données informatisées facilite l'intégration des modèles de prédiction dans les dossiers des patients et les rend plus disponibles ce qui pourrait améliorer le projet thérapeutique et l'adapter à chaque patient ⁶⁰.

L'utilisation de ces modèles de prédiction permet aussi d'évaluer le système de santé d'une institution et de le comparer aux autres centres médicaux nationaux et internationaux (benchmarking).

Enfin, dans la recherche, ces modèles favorisent la stratification des populations étudiées et les analyses statistiques adéquates.

6.4.3 Limites des modèles de prédiction de la mortalité

La plupart des modèles de prédiction ont été développés et validés sur des patients adultes incluant tous les âges sauf les patients très âgés ou très jeunes. Par conséquent, leur application sur les patients très âgés ou les enfants était souvent faite par extrapolation et non par validation, ce qui suppose que la tentative de leur validation chez les patients âgés pourrait réduire leur performance prédictive ⁶⁷.

La limitation de l'utilisation de certains modèles de prédiction voir même leur exclusion peut être liée aux changements des pratiques, au développement de nouveaux tests diagnostiques et de nouveaux biomarqueurs ainsi qu'aux contraintes d'utilisation du modèle au lit du patient ⁶⁷.

7. OBJECTIFS DE LA THÈSE

Les modèles de prédiction de la mortalité étaient rarement étudiés chez les patients très âgés critiques. Notre objectif était de développer des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours chez les patients très âgés critiques en utilisant les facteurs de risque suivants : l'atteinte organique aiguë à l'admission dans les U-SC (mesurée par le score SOFA) et la fragilité précritique (mesurée par le score CFS). Notre hypothèse de travail était que l'atteinte organique et la gravité de la fragilité sont des facteurs pertinents de la prédiction de la mortalité à 30 jours chez ces patients. De plus, notre innovation était que l'association du score CFS et du score SOFA améliorerait la performance de prédiction de la mortalité à 30 jours chez ces patients. Et finalement, nous suspectons que l'âge chronologique n'était pas un facteur contributif pour cette prédiction chez les patients, particulièrement, très âgés.

Pour atteindre ces buts, nous avons réalisé une analyse rétrospective d'une large base de données venant d'une étude prospective multicentrique internationale (VIP1). Notre travail évaluait la discrimination des différents modèles (le score SOFA seul, le score SOFA et l'âge, le score SOFA et le score CFS, le score SOFA, l'âge et le score CFS), leur calibration et leur performance.

8. MATÉRIELS ET MÉTHODES

8.1 Base de données : l'étude VIP1

8.1.1 Conception de l'étude VIP1 et aspects éthiques

Le travail de la thèse était basé sur des données anonymisées de l'étude prospective multicentrique ayant pour acronyme VIP1 (Very Old Intensive Care Patients) ^{48,68}. L'étude a été coordonnée par la section Health Services Resource and Outcome (HSRO) de la société européenne de médecine intensive (ESICM). La plupart des pays européens y ont participé. Les coordinateurs nationaux organisaient les centres de chaque pays et récoltaient les autorisations des comités d'éthiques nationaux. Des spécialistes de recherche locaux étaient responsables du recrutement des patients dans les U-SC.

Un site web a été mis en place afin de permettre la saisie des données à l'aide d'un dossier électronique (eCRF : Electronic Case Record Form) ⁶⁸. L'étude a été enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov (ID : NCT03134807). Le formulaire d'enregistrement des cas et la base de données fonctionnaient sur un serveur sécurisé à l'université d'Aarhus, au Danemark. Les serveurs étaient gérés en coordination entre le département des technologies de l'information et le département de médecine clinique à Aarhus. Il n'y a pas eu de financement spécifique durant l'étude.

8.1.2 Population de l'étude VIP1, critères d'inclusion et d'exclusion

L'étude VIP1 a inclus les patients âgés de 80 ans et plus admis aux U-SC quel que soit le diagnostic d'admission et la durée estimée de séjour. Chaque U-SC participante pouvait choisir d'inclure des patients consécutifs pendant une période entière de trois mois ou d'inclure les 20 premiers patients consécutifs au cours de la période s'étalant d'octobre 2016 à mai 2017. Par conséquent, les U-SC comptant de nombreux patients âgés pouvaient inclure plus de 20 patients consécutifs. 20 pays européens ont participé à cette étude (Figure ci-dessous). L'inclusion des patients des IMC n'a pas été spécialement précisée dans le protocole initial de l'étude VIP1 et les coordinateurs se sont permis d'inclure des patients hospitalisés dans ces unités (c'était le cas des hôpitaux universitaires de Genève, HUG).

Figure. Pays européens participants et nombre de patients inclus par centre dans l'étude VIP1.



Le suivi des patients était fait jusqu'à leur décès ou jusqu'à 30 jours après leur admission aux U-SC.

Les critères d'exclusion de l'étude VIP1 étaient l'âge inférieur à 80 ans et le refus des patients de participer à l'étude.

8.1.3 Taille de l'échantillon de l'étude VIP1

La taille de l'échantillon n'a pas été formellement calculée vu le caractère purement observationnel de l'étude.

8.1.4 Données recueillies dans l'étude VIP1

Tous les patients étaient attribués à un diagnostic d'admission prédéfini : insuffisance respiratoire, insuffisance circulatoire, insuffisance respiratoire et circulatoire combinée, sepsis sévère, traumatisme grave sans traumatisme crânien, traumatisme grave avec traumatisme crânien, traumatisme crânien isolé, maladie cérébrale aiguë non traumatique, chirurgie élective, chirurgie urgente, intoxication et autres motifs.

L'étude a recueilli les données suivantes : données démographiques du patient, la durée du séjour, la ventilation invasive avec intubation endotrachéale ou trachéotomie, la ventilation non invasive, l'utilisation de médicaments vasoactifs, l'épuration extrarénale (EER) et la décision de limitation ou d'arrêt des soins. Ces données ont été extraites du système informatique de l'hôpital ou manuellement. La qualité des données a été évaluée en vérifiant les dossiers informatisés des patients à l'hôpital, par contact direct avec les patients ou en se référant à un registre national.

8.2 Méthodologie de la thèse

8.2.1 Population de la thèse et approbation éthique

Les critères d'inclusion des patients pour cette thèse étaient identiques à l'étude VIP1 (patients âgés de 80 ans et plus admis aux U-SC) ainsi que les critères d'exclusion.

Étant donné que l'étude VIP1 a été approuvée par les comités d'éthique de chaque centre participant et en raison de la conception rétrospective de notre travail et des données anonymes, le comité d'éthique du canton de Genève n'a pas jugé nécessaire d'avoir un consentement auprès des patients pour cette thèse (voir supplément).

8.2.2 Variables sélectionnées pour la thèse et leurs définitions

Les variables extraites pour notre analyse démographique étaient l'âge, le sexe, le score SOFA, le score CFS, les diagnostics d'admission, les traitements, la durée de séjour aux U-SC et la mortalité à 30 jours de l'admission aux U-SC. Les identifiants des patients étaient anonymisés à la source et par conséquent, ils n'étaient pas accessibles pour la thèse. Dans l'étude VIP1, le score SOFA a été calculé à l'aide d'une calculatrice en ligne. Le score CFS a été défini comme le degré de fragilité avant la maladie aiguë et avant l'admission à l'hôpital et donc non affecté par la maladie aiguë. Les informations nécessaires à l'évaluation du score CFS ont été fournies par les patients ou leurs familles ou à partir des dossiers des patients. La version anglaise du score CFS a été utilisée.

En se basant sur la littérature scientifique et après des réunions de consensus des experts (Pr Bernhard Walder, Dr Bernardo Bollen Pinto, Dre Nour Abidi et Pr Nadia Elia, Service d'Anesthésiologie. HUG), il a été décidé de créer un modèle de prédication simple, utilisable par des cliniciens, en incluant des variables bien établies en clinique et identifiées préalablement pour être prédictives. Ce travail de thèse s'est focalisé sur les prédicteurs potentiels suivants : score SOFA, score CFS et âge.

8.2.3 Données manquantes et biais

Dans notre analyse pour la thèse, nous avons exclu les dossiers des patients avec des données manquantes en rapport avec les facteurs de risque ou les prédicteurs potentiels inclus dans nos modèles de prédiction (le score SOFA, le score CFS et l'âge). Nous avons également exclu les données manquantes par rapport à la mortalité à 30 jours.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur des données complètes. Les biais relatifs aux données manquantes étaient jugés mineurs compte tenu de la taille importante de la base de données. L'hypothèse que le mécanisme des données manquantes serait un mécanisme aléatoire n'a pas été testée.

8.2.4 Analyses statistiques de la thèse

Les caractéristiques démographiques des patients ont été décrites sous forme de distribution avec des médianes et des interquartiles (IQR ; 25ème à 75ème percentile) pour les variables continues. Les fréquences et les pourcentages ont été utilisés pour les variables qualitatives.

Le score SOFA et le score CFS ont été présentés sous forme de distribution (médiane, IQR). L'âge n'a pas été présenté sous forme de distribution car la population était très âgée (≥ 80 ans).

Nous avons d'abord décrit les caractéristiques des patients inclus dans la thèse. Ensuite nous avons décrit les caractéristiques des survivants et des décédés à 30 jours d'admission aux U-SC.

Toutes les analyses statistiques de la thèse ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS version 9.4. La signification statistique a été fixée à $p < 0.05$ pour chaque analyse.

8.2.4.1 *Développement des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours*

Les caractéristiques démographiques des survivants et des décédés de la population de la thèse ont été évaluées par des tests t non paramétriques de Wilcoxon avec un seuil alpha de 5% pour les variables quantitatives et par des tests Chi2 avec un seuil alpha de 5% pour les variables qualitatives.

Nous avons effectué une régression logistique univariée pour identifier les prédicteurs potentiels de la mortalité à 30 jours. Ces prédicteurs potentiels identifiés en analyse de régression logistique univariée ont, par la suite, été testés en analyse de régression logistique multivariée.

Les prédicteurs potentiels n'avaient pas une relation linéaire avec la mortalité à 30 jours. Dans le but d'améliorer l'adéquation du modèle, nous avons effectué une étude des contrastes polynomiaux orthogonaux. Cette technique permet de voir si les variables quantitatives n'agissaient pas sous la forme d'une relation autre que linéaire, par exemple une relation quadratique, cubique, quartique, quintique, etc. Nous avons utilisé le modèle des contrastes polynomiaux orthogonaux pour tenir compte également de la multicollinéarité des composantes polynomiales (modèle quadratique avec des polynômes du premier et du second degré).

8.2.4.2 *Discrimination des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours*

La discrimination des modèles de prédiction a été estimée en établissant des aires sous la courbe (AUROC ; axe X : 1-spécificité ; axe Y : sensibilité). Les AUROC décrivent la capacité d'un modèle à discriminer les patients survivants et les patients non-survivants à 30 jours.

Les valeurs AUROC vont de 0.5 à 1.0, où 1.0 indique une discrimination parfaite et 0.5 signifie que le modèle n'est pas plus performant que le hasard seul. En général, une AUROC > 0.9 signifie une discrimination excellente, > 0.8 bonne, > 0.7 modeste et ≤ 0.7 mauvaise.

Pour comparer les AUROC de chaque modèle, nous avons calculé la différence de l'AUROC d'un modèle par rapport à l'autre. Nous avons exprimé la différence avec un intervalle de confiance à 95% (intervalle de confiance à 95% ; IC 95%)^{69,70}.

8.2.4.3 *Calibration des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours*

La calibration des modèles de prédiction estime la concordance entre les résultats prédits (les patients décédés à 30 jours) et les résultats observés (les patients vraiment décédés à 30 jours). Cette concordance a été évaluée par le test de Hosmer Lemeshow et un graphique de calibration⁷¹. Une valeur p inférieure à 0.05 pour le test de Hosmer Lemeshow indique une calibration insuffisante. La calibration des données du milieu médical est souvent modérée à cause de l'hétérogénéité et de la taille des populations étudiées⁷².

8.2.4.4 *Performances des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours*

Nous avons utilisé le score de Brier pour évaluer la performance globale des modèles de prédiction⁷³. Le score de Brier est la valeur moyenne au carré entre la valeur observée du résultat et la prédiction faite par le modèle de prédiction. Il varie de 0 à 0.25, où un score de Brier de 0 signifie un modèle de prédiction parfait et un score de Brier de 0.25 signifie un modèle de prédiction insuffisant. Le critère d'information d'Akaike (AIC) a été également utilisé pour estimer la performance des modèles de prédiction⁷⁴.

9. RÉSULTATS

9.1 Caractéristiques de la population de la thèse

L'étude VIP1 a inclus 5193 patients. 567 patients (10.9%) avaient des données manquantes réparties comme suit : le score SOFA chez 110 patients (2%), le score CFS chez 13 patients (0.2%), la mortalité à 30 jours chez 485 patients (9%) et aucune donnée manquante pour l'âge. La thèse a, dès lors, inclus 4626 patients (Figure 1).

La médiane d'âge de la population étudiée dans cette thèse était de 84 ans (IQR 81-86) et les femmes représentaient 47% des patients (Tableau 1). La moitié des patients ont bénéficié d'une ventilation invasive et des médicaments vasoactifs. La médiane de la durée de séjour aux U-SC était de 2 jours (IQR 1-6). La mortalité à 30 jours était de 35%.

A l'admission, les diagnostics suivants ont été notés : les insuffisances respiratoires (19%), les insuffisances circulatoires (11%) et les insuffisances combinées respiratoires et circulatoires (9%), le sepsis sévère (10%), les traumatismes (4%) et les pathologies cérébrales non traumatiques (4%).

La médiane du degré de dysfonctionnement ou de défaillance d'organe aiguë mesurée par le score SOFA à l'admission aux U-SC était à 7, avec une distribution large (Figure 2). La médiane du degré de la fragilité précritique mesurée par le score CFS était à 4, avec une distribution également large (Figure 3).

Une potentielle relation entre le degré de dysfonctionnement ou de défaillance d'organe aiguë (score SOFA) et le degré de la fragilité (score CFS) est décrite dans la Figure 4.

Un quart des patients a eu des limitations de soins pendant leur séjour aux U-SC et un retrait thérapeutique a été effectué chez 12% des patients.

9.2 Développement des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours

Les prédicteurs potentiels, c'est-à-dire l'âge, le score SOFA et le score CFS, étaient statistiquement différents entre les patients survivants et les patients décédés à 30 jours dans l'analyse univariée (toujours, $p < 0.001$) (Tableau 2).

L'odds ratio de l'association entre le score SOFA et la mortalité à 30 jours était 1.20 (IC 95% : 1.18–1.21) dans l'analyse de régression logistique multivarié linéaire. L'ajustement avec l'âge ou le score CFS ne change pas cette association de manière significative (Tableau 3).

9.3 Discrimination des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours

La discrimination des modèles de prédiction basée sur une régression logistique multivariée linéaire était similaire et modérée. Les aires sous la courbe (AUROC) étaient entre 0.717 et 0.736 (Tableau 4, Figure 5).

Des différences statistiquement significatives entre les AUROC des modèles de prédiction linéaire ont été observées (Tableau 5).

Dans le but d'améliorer l'adéquation du modèle, nous avons effectué une étude des contrastes polynomiaux orthogonaux. La discrimination du modèle de prédiction incluant le score SOFA et le score CFS a été testée en utilisant une régression non-linéaire (modèle quadratique avec des polynômes du premier et du second degré). Comparée au modèle utilisant une régression logistique multivariée linéaire, la discrimination de la mortalité à 30 jours était similaire et également modérée (AUROC 0.736 ; IC 95% : 0.721–0.750 ; Figure 6).

9.4 Calibration des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours

Dans les modèles de prédiction et en se basant sur une régression logistique multivariée linéaire, la concordance entre le résultat prédit et le résultat observé était insuffisante selon le test de Hosmer Lemeshow (Tableau 6, Figure 7).

La calibration du modèle de prédiction incluant le score SOFA et le score CFS a été améliorée par le modèle utilisant une régression non-linéaire (modèle quadratique avec des polynômes du premier et du second degré) (Le test de Hosmer Lemeshow : 6.45 ; $p = 0.6$; Tableau 7, Figure 8).

9.5 Performance des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours

Les scores de Brier étaient de 0.19 à 0.20 dans les différents modèles de prédiction testés. Ils étaient similaires entre les modèles de prédiction basés sur une régression logistique multivariée linéaire. Le score de Brier du modèle quadratique était de 0.19 et similaire au modèle linéaire. Le critère d'information d'Akaike (AIC) du modèle quadratique était de 5254 et également similaire au modèle linéaire (Tableau 7).

9.6 Graphique de prédiction de la mortalité à 30 jours

Un résultat supplémentaire de notre travail était le diagramme de la probabilité de la mortalité à 30 jours en fonction de la combinaison du score SOFA avec le score CFS (Figure 9). Ce diagramme situait chaque patient, individuellement, dans une zone de haute, modérée ou de faible probabilité de mortalité à 30 jours. Par exemple, les patients ayant un score SOFA ≥ 15 et un score CFS ≥ 8 , avaient

une probabilité de mortalité à 30 jours $\geq 80\%$ et pour ceux ayant un score SOFA < 5 et un score CFS < 5 la probabilité de la mortalité à 30 jours était moins de 20%.

10. DISCUSSION

10.1 Principaux résultats de notre thèse

Dans cette thèse, la population incluse était très âgée (médiane d'âge 84 ans) avec une mortalité élevée de 35% à 30 jours. Il s'agissait donc d'une population critique et fragile confirmée par des scores SOFA à l'admission et des scores CFS précritiques élevés.

Nos modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours, incluant comme prédicteurs, le score SOFA, le score CFS et l'âge chronologique, avaient tous une discrimination modérée et une calibration insuffisante à l'exception d'un modèle. Le modèle avec une régression non-linéaire (modèle quadratique) incluant le score SOFA et le score CFS avait une meilleure calibration par rapport aux autres modèles. La performance de la prédiction de tous nos modèles était également modérée.

La combinaison du score SOFA et du score CFS a permis d'améliorer modérément la performance du score SOFA comme témoigne la discrimination du modèle combiné (AUROC du score SOFA seul 0.717, du modèle combiné linéaire 0.734 et quadratique 0.736).

10.2 Limitations de nos modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours

Le fait que nos modèles de prédiction avaient une discrimination modérée et une calibration insuffisante à l'exception du modèle quadratique, pourrait être expliqué par la présence de certaines limitations liées aux prédicteurs choisis.

10.2.1 Limitations liées au prédicteur “ Score Sequential Organ Failure Assessment ” (SOFA)

Premièrement, nous avons utilisé la valeur du score SOFA à l'admission comme prédicteur de la mortalité à 30 jours chez les patients très âgés admis aux U-SC. Cette valeur initiale à l'admission n'évalue pas l'évolution de la situation de santé aiguë et l'efficacité des thérapies, ce qui pourrait expliquer partiellement la discrimination modérée de nos modèles. Dans les conditions cliniques réelles, les médecins s'interrogent quotidiennement sur la pertinence clinique de poursuivre les traitements chez les patients âgés après leur admission aux U-SC. Après une période de temps, généralement de 2 à 4 jours, l'évaluation de la réponse aux thérapies à travers l'évaluation séquentielle de la défaillance des organes (score SOFA), permet de déterminer objectivement si l'état du patient s'améliore ou non et donc de prédire son pronostic^{10,75}.

Les changements du score SOFA durant le séjour aux U-SC ont été significativement associés à la mortalité^{9,17,76}. Loyrion et al. ont mené récemment une étude prospective observationnelle pour

montrer que le score SOFA au 4^{ème} jour d'une admission non planifiée aux U-SC pouvait être associé à la mortalité à 90 jours chez les patients octogénaires. Dans cette étude, l'AUC du score SOFA au 4^{ème} jour associé à la mortalité à 90 jours était de 0.72 (IC 95% : 0.60 – 0.84) et le score SOFA ≥ 6 au 4^{ème} jour était associé à une mortalité à 90 jours de 75%. En dehors de la discrimination modérée, cette étude a inclus un nombre réduit de patients (87 patients) et elle était menée uniquement dans un seul hôpital universitaire ⁷⁷.

Deuxièmement, nous avons utilisé le score SOFA total, fourni par l'étude VIP1, comme prédicteur. L'utilisation du score SOFA total pourrait expliquer sa faiblesse dans la prédiction de la mortalité chez cette population très âgée. Cependant, l'utilisation de ses composantes séparées pourrait potentiellement améliorer nos modèles de prédiction puisque certaines des composantes du score SOFA étaient plus corrélées à la mortalité que d'autres. A titre d'exemple, il a été démontré que les composantes respiratoire, rénale et cardiovasculaire étaient les plus associées à la mortalité chez les patients atteints du COVID-19 ⁷⁸. Il a également été prouvé que la composante cardiovasculaire maximale était fortement associée à la mortalité chez les patients critiques non atteints du COVID-19 et qu'elle avait l'AUC la plus élevée ⁹. De plus, la précision du calcul du score SOFA a souvent été un point de discordance chez les experts, notamment l'évaluation de la composante neurologique (GCS), ceci malgré les calculs informatisés ¹⁶.

Troisièmement, le score SOFA n'évalue pas les comorbidités des patients. Certains facteurs liés aux comorbidités comme l'anémie, l'hypoalbuminémie ne font pas partie du score SOFA. Ces dernières ont été reconnues en tant que prédicteurs de la mortalité chez les patients critiques ⁷⁹⁻⁸¹. En plus, l'hypoalbuminémie est le reflet de l'état nutritionnel et de la sarcopénie qui sont des prédicteurs de la mortalité chez les patients âgés ^{82,83}.

Quatrièmement, la validité du score SOFA n'a pas été étudiée chez les patients très âgés, ce qui pourrait remettre en question son utilisation chez cette population (par exemple, la composante neurologique chez les patients âgés ayant des troubles cognitifs) et expliquer la discrimination modérée de nos modèles de prédiction.

10.2.2 Limitations liées au prédicteur “ Âge chronologique ”

Dans notre travail, nous avons trouvé impertinent d'étudier l'âge chronologique dans une population très âgée où tous les patients avaient 80 ans et plus. Cette évidence était appuyée par les résultats de notre étude statistique. En effet, notre analyse a montré que le prédicteur « âge chronologique » était moins contributif et avait un effet négligeable sur la performance de la prédiction si uniquement les patients les plus âgés étaient inclus. Nos résultats sont cohérents avec d'autres études qui ont montré que l'âge chronologique avancé seul n'était pas prédicteur de la mortalité chez les patients très âgés et critiques aux U-SC ^{27,28,38,84}. Ceci a aussi été démontré par des études

récentes incluant des patients atteints du COVID-19 et également des patients non atteints du COVID-19, âgés de plus de 80 ans et hospitalisés aux U-SC^{85,86}. Notre thèse confirme que l'âge chronologique ne peut pas être considéré comme le seul facteur de décision pour admettre ou non un patient aux U-SC et d'autres facteurs doivent être pris en compte notamment la fragilité^{27,28,38,84}.

10.2.3 Limitations liées au prédicteur score “ Clinical Frailty Scale ” (CFS)

La performance limitée de nos modèles de prédiction n'a pas été améliorée de manière relevante par l'inclusion du score CFS ce qui pourrait être expliqué par les limitations potentielles de ce score.

Premièrement, le score CFS est basé sur la description d'un état clinique sans la formulation de questions précises, ce qui rend son évaluation potentiellement subjective et à risque de variabilité interindividuelle (interrater variability). Il semble même que cette variabilité inter-examineurs pourrait, également, concerner les évaluateurs habitués au score CFS⁸⁷⁻⁹¹. De plus, le score CFS était un instrument relativement nouveau dans le milieu des U-SC. Son évaluation a été réalisée par le personnel soignant avec une connaissance potentiellement limitée de cet instrument, ce qui pourrait augmenter le risque de sur- ou de sous-estimation⁹¹⁻⁹³.

Deuxièmement, le score CFS pourrait aussi être évalué auprès de la famille du patient. Cette évaluation avec les familles pourrait être différente de celle faite avec le patient. Car et à titre d'exemple, la famille considère l'aide extérieure des personnes âgées de 80 ans habituelle et non un signe de fragilité. Il est intéressant de noter que le score CFS, établi sur la base des informations fournies par le patient, était plus haut que le score correspondant fondé sur les informations fournies par les proches⁸⁸. Cela démontre le manque de fiabilité des informations fournies par les patients ou par leurs proches et la nécessité d'un système de notation plus standardisé⁹⁴.

Troisièmement, le score CFS a été utilisé pour estimer la fragilité avant la maladie aiguë, mais il est souvent évalué après l'installation de celle-ci, ce qui pourrait influencer l'estimation de ce score.

Quatrièmement, le score CFS n'inclut pas la sarcopénie, souvent retrouvée chez des patients très fragiles et considérée comme un prédicteur de mortalité chez les patients âgés, nouvellement identifié dans la littérature récente⁸².

10.2.4 Autres limitations de nos modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours

Ce travail a des limitations au niveau des prédicteurs inclus (susmentionnés) et non-inclus, de l'outcome et de la méthodologie.

Premièrement, nos modèles de prédiction étaient basés sur les scores réalisés à l'admission aux U-SC. Cette sélection des prédicteurs précoces, valides en soi, peut être mise en défaut étant donné que dans la période initiale de l'hospitalisation, certains éléments anamnestiques et certaines informations

médicales manquent ou nécessitent d'être vérifiés et confirmés. En plus, les avis des experts et des médecins expérimentés ne sont pas toujours disponibles lors de l'admission du patient mais sont sollicités ultérieurement, ceci bien après la réalisation des scores SOFA et CFS.

Deuxièmement, nos modèles n'ont pas inclus les comorbidités. Ces dernières ont été significativement associées à la mortalité ^{95,96}.

Troisièmement, les causes d'admission n'ont pas été incluses dans nos modèles de prédiction. Cependant, ces dernières étaient reconnues dans la littérature comme sources de biais parce que les patients admis aux U-SC souffrent souvent de plusieurs pathologies et défaillances d'organes et choisir un seul diagnostic d'entrée peut être un processus subjectif et une source de biais ⁵³.

Quatrièmement, la mortalité peut être affectée par d'autres facteurs comme la qualité des soins et les ressources disponibles dans les U-SC et les hôpitaux ^{52,97,98}. Par conséquent, nos modèles de prédiction peuvent présenter ce biais non mesuré qui aurait participé à la diminution de leur performance.

Cinquièmement, la mortalité à court terme des patients âgés pourrait être, en partie, attribuée à la limitation ou à l'arrêt des soins médicaux ou encore au refus des soins par le patient ou par ses proches. Ces décisions influencent considérablement l'issue et le pronostic des patients ^{52,97}. De plus, il est possible que le facteur « limitations des soins » ait une interférence avec la fragilité et les comorbidités dans un modèle de prédiction.

L'outcome étudié était la mortalité à 30 jours. Or, les complications d'une maladie grave peuvent ne pas être résolues dans les 30 jours, par conséquent, l'évaluation des résultats à 30 jours peut être trop courte en particulier chez les patients âgés. De ce fait, la mortalité à plus long terme serait plus pertinente et pourrait être prise en compte dans les futurs modèles de prédiction ^{99,100}.

Les modèles de prédiction développés sont basés sur une très grande cohorte internationale de 4626 patients, établie par des collaborateurs cliniciens et non par des chercheurs dédiés. Nous avons exclu 10.9% patients ayant des données manquantes, principalement la mortalité à 30 jours (9%). Ce manque de données était potentiellement rattaché à l'absence de ressource humaine dédiée. Le biais lié à cette exclusion a été jugé faible en raison de la taille importante de l'échantillon. Les données socio-démographiques des patients exclus n'ont pas été comparées avec les mêmes données des patients inclus ce qui peut être considéré comme une potentielle source de biais et une limitation de notre travail.

Ce travail a développé plusieurs modèles de prédiction en utilisant une large base de données. Dans la méthodologie de cette thèse, la réalisation de la validation interne n'était pas prévue. Cette méthodologie a été choisie, dès le début, parce qu'il était planifié, après la réalisation de la thèse, de valider le modèle le plus prédictif dans une cohorte indépendante (étude VIP2 ; validation externe). Nous espérons que cette validation externe sera réalisée dans les prochains mois. Par la suite, ces

modèles de développement présentés dans cette thèse et la validation externe seront publiés dans un journal scientifique.

Enfin, notre population comprenait uniquement des patients âgés de 80 ans et plus. Par conséquent, les modèles de prédiction testés ne peuvent pas être appliqués à des patients plus jeunes.

10.3 Points forts de nos modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours

Premièrement, la base de données utilisée pour développer ces modèles de prédiction était une large base de données venant d'une grande étude récente, prospective et multicentrique, incluant des patients très âgés traités aux U-SC (étude VIP 1). Par conséquent, les modèles développés sont représentatifs d'une population très âgée dans les unités U-SC. Cette représentativité est confirmée par quelques résultats clef de notre travail de thèse : la médiane de la durée de séjour aux U-SC était de 2 jours (IQR 1-6), la ventilation invasive et non-invasive était instaurée, respectivement, chez 50% et 23% des patients et les médicaments vasoactifs étaient administrés chez 53% des patients. Plus de 40% des patients étaient fragiles (CFS ≥ 5). La médiane du score SOFA était de 7 (IQR 4-10) dans la population générale et de 9 (6-12) chez les patients décédés. La décision de limitation des soins était prise chez un quart des patients et le retrait thérapeutique chez 12% des patients.

Deuxièmement, dans l'étude VIP1, les définitions de tous les prédicteurs et variables étaient soigneusement documentées dans le protocole, ce qui apporte une haute qualité aux données recueillies.

Troisièmement, notre travail de prédiction est puissant et a une grande pertinence liée à l'inclusion d'un grand nombre de patients très âgés (4626 patients).

Quatrièmement, nous avons développé des modèles de prédiction en utilisant les données précritiques et à l'admission aux U-SC. Par conséquent, les modèles développés peuvent être appliqués immédiatement après l'admission aux U-SC.

Cinquièmement, différents modèles linéaires et non linéaires ont été testés. Leurs performances ont été estimées de manière transparente grâce à des méthodes bien établies, ainsi l'identification du modèle le mieux adapté peut désormais être reproduite.

Finalement, notre modèle ayant une calibration satisfaisante combinait deux scores (SOFA et CFS) qui peuvent être calculés automatiquement à partir des données du dossier informatisé du patient. Ceci rend ce modèle de prédiction facilement disponible et permettrait son utilisation potentielle en clinique.

10.4 Comparaison avec les modèles de prédiction existants pour la mortalité à 30 jours

Bien que de nombreux modèles de prédiction pour les patients aux U-SC aient été développés et validés, la performance de ces modèles pour prédire la mortalité chez les patients âgés était limitée ¹⁰¹. De plus, les scores conventionnels, utilisés séparément, ne permettaient pas de prédire avec précision la mortalité des patients gravement malades ¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Certaines études, dont notre thèse, ont testé des scores combinés pour prédire la mortalité. En général, les modèles utilisant le score SOFA avec un autre score prédisaient mieux la mortalité ¹⁰⁵⁻¹⁰⁹. Des études ont observé qu'un modèle associant le score SOFA au score APACHE II (score incluant l'âge, les comorbidités aiguës et chroniques) avait une meilleure prédiction de la mortalité hospitalière. Cette amélioration a été observée dans l'association du score APACHE II avec le score SOFA maximal [AUROC 0.875 vs. 0.858 (seul), $p = 0.014$], avec le score delta SOFA [AUROC 0.874 vs. 0.858 (seul), $p = 0.003$] et avec le score SOFA à l'admission [AUROC 0.861 vs. 0.858 (seul), $p = 0.675$] ¹¹⁰. Il a également été démontré que la discrimination des scores SOFA moyens et maximaux pour prédire la mortalité aux U-SC était améliorée par leur association au SAPS II ¹¹¹.

D'autres études ont trouvé que la combinaison de l'âge chronologique et de l'infection avec les composantes du score SOFA améliorait la discrimination pour prédire la mortalité des patients critiques ^{30,31}. Ces études avaient de nombreuses différences avec notre thèse : l'utilisation des composantes du score SOFA, le moment de la prédiction choisi par rapport à l'admission aux U-SC, ainsi que l'outcome étudié (mortalité à l'hôpital ou mortalité aux U-SC) ⁹.

Dans notre travail, la discrimination du score SOFA à l'admission pour prédire la mortalité à 30 jours mesurée par l'aire sous la courbe (AUROC) était de 0.717 (IC 95% : 0.702 – 0.732). Dans une revue systématique de la littérature, l'AUROC du score SOFA à prédire la mortalité était comprise entre 0,61 et 0,88 ⁹. Notre AUROC du score SOFA est entre les extrêmes des AUROC publiés et, donc, probablement valide.

Le score CFS a rarement été testé en combinaison avec le score SOFA dans les modèles de prédiction de la mortalité. Souvent, les scores SOFA et CFS élevés étaient associés à un mauvais pronostic ¹¹². Langlais et al. ont observé que la combinaison du score SOFA et du score CFS n'améliorait pas significativement la performance de la prédiction de la mortalité chez les patients gravement malades, âgés de 65 ans et plus ¹¹². Dans cette étude, l'AUROC du modèle combiné (scores SOFA-CFS) pour la mortalité hospitalière était 0.66 (IC 95% : 0.58 – 0.74) et elle était 0.63 (IC 95% : 0.55 – 0.72) pour le score SOFA seul. Nos résultats ont, également, montré que la discrimination du score SOFA à prédire la mortalité à 30 jours était légèrement améliorée en le combinant avec le score CFS (AUROC 0.717 vs. 0.734, $p = 0.0037$). La discrimination dans l'étude de Langlais et al. était plus faible que celle trouvée dans notre étude, ce qui pourrait être expliqué par la différence des populations étudiées et du

moment de la mesure de la mortalité. En plus, cette étude était une cohorte monocentrique sans validation interne ni externe du modèle de prédiction.

De Geer et al. ont constaté que la combinaison du score CFS avec le score SAPS III (score incluant l'âge, les comorbidités, les paramètres à l'admission, les causes d'admission et les paramètres physiologiques) améliorait la performance du modèle de prédiction de la mortalité à 30 jours. L'AUC de leur modèle pour la mortalité à 30 jours était de 0.82 comparé au score CFS seul 0.74 ¹¹³.

10.5 Implications futures

Malgré la pertinence de notre hypothèse de travail, nos modèles de prédiction développés avaient des limitations importantes comme mentionnées dans le chapitre 10.2. Par conséquent, il est nécessaire d'identifier des modèles avec une discrimination plus élevée pour la mortalité à 30 jours.

Pour améliorer la discrimination du score CFS, son utilisation doit être précédée d'un entraînement du personnel soignant afin de garantir une haute standardisation de son évaluation et il doit également inclure les sources d'information. À titre d'exemple, dans le dossier informatisé du patient (DPI) aux HUG, il existe un fichier de données où des informations sur l'autonomie du patient et sa qualité de vie sont mentionnées. Dans ce fichier, on pourrait formuler des questions précises et standardisées pour évaluer le score CFS. De plus, on pourrait rajouter la sarcopénie au score CFS initial en incluant la force de préhension ⁸². Le score SOFA devrait être disponible avec ses différentes composantes et à des temps différents de l'hospitalisation pour permettre d'identifier les prédictors des composantes SOFA les plus pertinents.

Afin d'augmenter la discrimination de notre modèle, il serait probablement pertinent d'inclure les comorbidités et leur sévérité (p.ex. Charlson Comorbidity Index) et les compétences des soignants. À titre d'exemple et concernant les compétences des soignants, il a été démontré que l'implication des spécialistes en médecine gériatrique dans les soins postopératoires des fractures de la hanche chez les patients âgés réduisait la mortalité à l'hôpital et à six mois ¹¹⁴.

Un résultat supplémentaire et intéressant de notre étude était le diagramme de la probabilité de mortalité à 30 jours en fonction du score SOFA et du score CFS. Ce diagramme situait chaque patient, individuellement, dans une zone de haute, modérée ou faible probabilité de mortalité à 30 jours. Par exemple, les patients ayant des scores $\text{SOFA} \geq 15$ et $\text{CFS} \geq 8$, auraient une probabilité de mortalité à 30 jours $\geq 80\%$. Cabré et al. ont mené une étude prospective dans 79 services des U-SC avec une grande base de données de 7615 patients. Ils ont constaté que la mortalité à l'hôpital était de 100 % chez les patients âgés de plus de 60 ans et ayant un score SOFA maximum supérieur à 13 ³⁰. Ce diagramme pourrait déterminer, en association avec d'autres prédictors, le moment où le maintien en vie serait futile et ainsi fournir un critère de plus dans les décisions de la limitation ou de l'arrêt des soins

médicaux. Mais, il sera uniquement utile en clinique et à condition qu'une modélisation plus performante soit identifiée et qu'une validation externe soit faite.

Des innovations récentes en matière d'ajustement des risques sont développées et elles comprennent la récupération automatique des variables physiologiques et diagnostiques ainsi que l'utilisation de l'intelligence artificielle. Ces innovations permettront à la prédiction de la mortalité chez les patients très âgés de s'effectuer en temps réel et feront intégrer des facteurs dynamiques, comme le score SOFA quotidien, le questionnaire du score CFS sur les derniers mois, la qualité de vie et/ou le score de la sarcopénie avant l'hospitalisation, la situation psycho-sociale, les ressources et les compétences des U-SC. Elles ont le potentiel de construire des modèles de prédiction plus performants, qui sont en même temps exhaustifs et précis mais assez complexes. Les défis que les médecins devront relever au cours des prochaines années consisteront à poursuivre le développement de ces modèles et à évaluer leur valeur ajoutée comparée aux modèles de prédiction classiques ¹¹⁵⁻¹¹⁷.

De plus, une étude d'impact devrait être réalisée pour déterminer si l'utilisation du modèle de prédiction est meilleure que les pratiques habituelles et pour étudier les facteurs qui peuvent affecter la mise en œuvre du modèle de prédiction dans les soins quotidiens, y compris son acceptabilité par les cliniciens et la facilité de son utilisation ⁶⁷. Une étude de modélisation décisionnelle pourrait aussi être réalisée dans le but d'évaluer les conséquences potentielles de l'utilisation du modèle de prédiction en termes de décisions thérapeutiques et de pronostic pour les patients ⁶⁷.

Finalement, étudier la mortalité à long terme serait probablement plus pertinente et devrait être pris en compte dans les modèles de prédiction futurs ^{99,100}. Cependant, la pertinence de la prédiction de la mortalité peut être remise en question chez les patients âgés et très âgés. Il a été démontré que ces patients privilégiaient la qualité de vie et l'autonomie par rapport à la survie. Par conséquent, les recherches futures devraient inclure l'autonomie du patient et sa qualité de vie ^{29,118,119}.

11. CONCLUSION

La grande particularité de ce travail réside dans l'âge très avancé de la population étudiée. En effet, étant donné que la population future sera très âgée, il est nécessaire d'avoir des modèles de prédiction performants afin de pouvoir identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un séjour aux U-SC.

L'originalité de notre travail est d'avoir combiné deux scores prédictifs simples, le score SOFA et le score CFS, jusque-là utilisés séparément. À notre connaissance, il s'agit du premier travail de thèse qui a combiné le score SOFA et le score CFS en utilisant une grande base de données provenant d'une étude prospective multicentrique faite auprès de patients très âgés.

De plus, nous avons utilisé une méthodologie statistique bien établie qui a abouti à des résultats probants, encourageant l'utilisation de ces scores et de cette méthodologie dans les études de prédiction futures.

Dans notre travail, la discrimination de nos modèles était modérée et leur calibration était insuffisante à l'exception du modèle quadratique. Par conséquent, l'association d'autres prédicteurs supplémentaires, une meilleure précision des scores utilisés et une durée d'observation des prédicteurs plus longue pourraient augmenter la performance de nos modèles de prédiction dans la population étudiée. Une fois que le modèle ayant la meilleure performance prédictive sera validé, une calibration externe sera nécessaire.

L'admission d'un patient très âgé dans une U-SC est l'un des défis cliniques les plus difficiles à relever en médecine. Le médecin doit trouver un équilibre entre un ensemble complexe comprenant la maladie aiguë, les comorbidités, les souhaits du patient et de sa famille en matière de thérapies et de maintien en vie, ainsi que les estimations de la survie probable et de la qualité de vie avec et sans les soins critiques. À tout cela, il doit ajouter la bonne gestion des ressources sanitaires souvent limitées et coûteuses. Les progrès méthodologiques futurs avec la démarche décrite dans cette thèse pourraient soutenir les cliniciens dans ce défi décisionnel.

12. RÉFÉRENCES

1. Weber, D, Abel, B, Ackermann, G, Biedermann, A, Bürgi, F, Kessler, C, Schneider, J, Steinmann, R. M, Widmer Howald, F. Santé et qualité de vie des personnes âgées (2016). Bases pour les programmes d'action cantonaux. Promotion Santé Suisse, Rapport 5 (2016), Berne et Lausanne
2. Boumendil A, Angus DC, Guitonneau AL, Menn AM, Ginsburg C, Takun K, Davido A, Masmoudi R, Doumenc B, Pateron D, Garrouste-Orgeas M, Somme D, Simon T, Aegerter P, Guidet B, ICE-CUB study group. Variability of Intensive Care Admission Decisions for the Very Elderly. PLoS ONE. 2012;7(4):e34387.
3. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in the Geriatric Patient. Anesthesiol Clin. 2015;33(3): 447–456.
4. Maguire SL, Slater BM. Physiology of ageing. Anesth Intensive Care 2013;14(7): 310-312.
5. Lang PO. Le processus de fragilité : que comprendre de la physiopathologie ?. Neurol - Psychiatr - Gériatrie. 2013;13(73):28–34.
6. Aminzadeh F, Dalziel WB. Older adults in the emergency department: A systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. Ann Emerg Med. 2002;39(3):238–47.
7. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. The Relationship Between Intervening Hospitalizations and Transitions Between Frailty States. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011;66A(11):1238–43.
8. Sikka P, Jaafar WM, Bozkanat E, El-Solh AA. A comparison of severity of illness scoring systems for elderly patients with severe pneumonia. Intensive Care Med. 2000;26(12):1803–10.
9. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. Crit Care. 2008;12(6):R161.
10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707–10.
11. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med. 1998;26(11):1793–800.

12. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995;23(10):1638–52.
13. Pettilä V, Pettilä M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1705–11.
14. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344–53.
15. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):686–96.
16. Tallgren M, Bäcklund M, Hynninen M. Accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring in clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(1):39–45.
17. Ferreira FL, Bota DP, Boss A, Vincent JL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754.
18. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirion CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrel FE. The APACHE III Prognostic System: Risk Prediction of Hospital Mortality for Critically III Hospitalized Adults. *CHEST.* 1991;100(6):1619–36.
19. Sendagire C, Lipnick MS, Kizito S, Kruisselbrink R, Obua D, Ejoku J, Ssemogerere L, Nakibuuka J, Kwizera A. Feasibility of the modified sequential organ function assessment score in a resource-constrained setting: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):12–19.
20. Luo J chao, Lu M shan, Zhao Z hong, Jiang W, Xu B, Weng L, Li T, Du B. Positive End-Expiratory Pressure Effect of 3 High-Flow Nasal Cannula Devices. *Respir Care.* 2017;62(7):888–95.
21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ,

- Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
22. Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, Kang Y, Li K, Zhou L, Song Q, Sun T, Zhao L, Wang X, He X, Wang C, Wu B, Lin J, Yuan S, Gu Q, Qian K, Shi X, Feng Y, Lin A, He X, Study Group of investigators, Guan XD. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1816–25.
 23. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse LW, Altaweel L, Albertson TE, Mackey C, McCurdy MT, Boldt DW, Chock S, Young PJ, Krell K, Wunderink RJ, Ostermann M, Murugan R, Gong MN, Panwar R, Hästbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson BT, Bellomo R, Jensen J, Kroll S, Chawla LS, Tidmarsh GF, Deane AM for the ATHOS-3 Investigators. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med.* 2017;377(5):419–30.
 24. Gupta V, Karnik ND, Agrawal D. SOFA Score and Critically Ill Elderly Patients. *J Assoc Physicians India.* 2017;65(7):47–50.
 25. Qiao Q, Lu G, Li M, Shen Y, Xu D. Prediction of Outcome in Critically Ill Elderly Patients using APACHE II and SOFA Scores. *J Int Med Res.* 2012;40(3):1114–21.
 26. Lin Y, Liu F, Gong S, Liao B, Liu H, Yuan J, Yu D, Qin H, Wu M, Dong S. Validity of SOFA score as a prognostic tool for critically ill elderly patients with acute infective endocarditis. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(3):967–73.
 27. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, Bellomo R. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care.* 2009;13(2):R45.
 28. Sim YS, Jung H, Shin TR, Kim DG, Park SM. Mortality and Outcomes in Very Elderly Patients 90 Years of Age or Older Admitted to the ICU. *Respir Care.* 2015;60(3):347–55.
 29. Bo M, Cacello E, Ghiggia F, Corsinovi L, Bosco F. Predictive factors of clinical outcome in older surgical patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44(3):215–24.
 30. Cabré L, Mancebo J, Solsona JF, Saura P, Gich I, Blanch L, Carrasco G, Martin MC, Bioethics Working Group of the SEMICYUC. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):927–33.
 31. Kajdacsy-Balla Amaral AC, Andrade FM, Moreno R, Artigas A, Cantraine F, Vincent JL. Use of the Sequential Organ Failure Assessment score as a severity score. *Intensive Care Med.* 2005;31(2):243–9.
 32. Flaatten H, de Lange DW, Artigas A, Bin D, Moreno R, Christensen S, Joynt GM,

- Bagshaw SM, Sprung CL, Benoit D, Soares M, Guidet B. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1319–28.
33. Martin-Loeches I, Guia MC, Vallecoccia MS, Suarez D, Ibarz M, Irazabal M, Ferrer R, Artigas A. Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):26–35.
 34. Le Borgne P, Maestraggi Q, Couraud S, Lefebvre F, Herbrecht JE, Boivin A, Michard B, Castelain V, Kaltenbach G, Bilbault P, Schneider F. Critically ill elderly patients (≥ 90 years): Clinical characteristics, outcome and financial implications. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198360.
 35. Ricou B, Merlani P. What limits for acute care in the elderly? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(3):380–5.
 36. de Rooij SE, Abu-Hanna A, Levi M, de Jonge E. Factors that predict outcome of intensive care treatment in very elderly patients: a review. *Crit Care.* 2005;9(4):R307–14.
 37. Boumendil A, Somme D, Garrouste-Orgeas M, Guidet B. Should elderly patients be admitted to the intensive care unit? *Intensive Care Med.* 2007;33(7):1252–62.
 38. Ryan D, Conlon N, Phelan D, Marsh B. The very elderly in intensive care: admission characteristics and mortality. *Crit Care Resusc.* 2008;10(2):106–10.
 39. Chelluri L, Grenvik A, Silverman M. Intensive care for critically ill elderly: mortality, costs, and quality of life. Review of the literature. *Arch Intern Med.* 1995;155(10):1013–22.
 40. Rodríguez-Regañón I, Colomer I, Frutos-Vivar F, Manzarbeitia J, Rodríguez-Mañas L, Esteban A. Outcome of Older Critically Ill Patients: A Matched Cohort Study. *Gerontology.* 2006;52(3):169–73.
 41. Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):393–411.
 42. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, Sibley S, Rockwood K. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43(8):1105–22.
 43. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J.* 2005;173(5):489–95.
 44. Bagshaw SM, Stelfox HT, McDermid RC, Rolfson DB, Tsuyuki RT, Baig N, Artiuch B, Ibrahim Q, Stollery DE, Rokosh E, Majumdar SR. Association between frailty and short- and long-term outcomes among critically ill patients: a multicentre prospective cohort study. *Can Med Assoc J.* 2014;186(2):E95–102.
 45. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative

Research Group. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–57.

46. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-Year Outcomes of Frailty in Older Adults in Relation to Deficit Accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):681–7.

47. Zhang XM, Jiao J, Cao J, Huo XP, Zhu C, Wu XJ, Xie XH. Frailty as a predictor of mortality among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):186–96.

48. Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, Boumendil A, Cecconi M, Christensen S, Faraldi L, Fjølner J, Jung C, Marsh B, Moreno R, Oeyen S, Ohman CA, Bollen Pinto B, Soliman IW, Szczeklik W, Valentin A, Watson X, Zaferidis T, Guidet B, VIP1 study group. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1820–8.

49. Silva-Obregón JA, Quintana-Díaz M, Saboya-Sánchez S, Marian-Crespo C, Romera-Ortega MÁ, Chamorro-Jambrina C, Estrella-Alonso A, Andres-Esteban EM. Frailty as a predictor of short- and long-term mortality in critically ill older medical patients. *J Crit Care*. 2020;55:79–85.

50. Le Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoune K, Carise E, Saint Martin M, Mimos O, Le Gac G, Somme D, Cattenoz C, Feuillet F, Malledant Y, Seguin P. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. *Intensive Care Med*. 2014;40(5): 674-82.

51. Dolera-Moreno C, Palazón-Bru A, Colomina-Climent F, Gil-Guillén VF. Construction and internal validation of a new mortality risk score for patients admitted to the intensive care unit. *Int J Clin Pract*. 2016;70(11):916–22.

52. Muessig JM, Nia AM, Masyuk M, Lauten A, Sacher AL, Brenner T, Franz M, Bloos F, Ebelt H, Schaller SJ, Fuest K, Rabe C, Dieck T, Steiner S, Graf T, Janosi RA, Meybohm P, Simon P, Utzolino S, Rahmel T, Barth E, Schuster M, Kelm M, Jung C. Clinical Frailty Scale (CFS) reliably stratifies octogenarians in German ICUs: a multicentre prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):162–70.

53. Guidet B, de Lange DW, Boumendil A, Leaver S, Watson X, Boulanger C, Szczeklik W, Artigas A, Morandi A, Anderson F, Zafeiridis T, Jung C, Moreno R, Walther S, Oeyen S, Schefold JC, Cecconi M, Marsh B, Joannidis M, Nalapko Y, Elhadi M, Fjølner J, Flaatten H, VIP2 study group. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med*. 2020;46(1):57–69.

54. Subramaniam A, Shekar K, Afroz A, Ashwin S, Billah B, Brown H, Kundi H, Lim ZJ,

- Reddy MP, Curtis JR. Frailty and mortality associations in patients with COVID -19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Intern Med J*. 2022;52(5):724–739.
55. Aucoin SD, Hao M, Sohi R, Shaw J, Bentov I, Walker D, McLsaac DL. Accuracy and Feasibility of Clinically Applied Frailty Instruments before Surgery. *Anesthesiology*. 2020;133(1):78–95.
 56. Cardona M, O'Sullivan M, Lewis ET, Turner RM, Garden F, Alkhouri H, Asha S, Mackenzie J, Perkins M, Suri S, Holdgate A, Winoto L, Chang DCW, Gallego-Luxan B, McCarthy S, Hillman K, Breen D. Prospective Validation of a Checklist to Predict Short-term Death in Older Patients After Emergency Department Admission in Australia and Ireland. Shah MN, editor. *Acad Emerg Med*. 2019;26(6):610–20.
 57. Hippocrates. *The Genuine Works of Hippocrates*. William Wood and Company, New York. 1886: p 414.
 58. Thivel A. Diagnostic et pronostic à l'époque d'Hippocrate et à la nôtre. *Gesnerus*. 1985;42(3–4):479–97.
 59. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*. 2009;338:b375.
 60. Cowen JS, Kelley MA. Errors and bias in using predictive scoring systems. *Crit Care Clin* 1994;10(1):53–72.
 61. Moons KGM, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, Woodward M. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012;98(9):691–8.
 62. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating Statistics for Biology and Health*. 2nd edition. Springer Nature Switzerland. 2019. Cham, Zug. eBook ISBN: 978-3-030-16399-0.
 63. Steyerberg EW, Harrell FE. Prediction models need appropriate internal, internal–external, and external validation. *J Clin Epidemiol*. 2016;69:245–7.
 64. Pencina MJ, D'Agostino RB. Evaluating Discrimination of Risk Prediction Models: The C Statistic. *JAMA*. 2015;314(10):1063–4.
 65. Hendriksen JMT, Geersing GJ, Moons KGM, de Groot JAH. H. Diagnostic and prognostic prediction models. *J Thromb Haemost*. 2013;11(s1):129–41.
 66. Takura T, Hirano Goto K, Honda A. Development of a predictive model for integrated medical and long-term care resource consumption based on health behaviour: application of healthcare big data of patients with circulatory diseases. *BMC Medicine* 2021;19:15-30.
 67. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b605.
 68. <https://vipstudy.org/vip1-study/>.

69. Lange DW de, Brinkman S, Flaatten H, Boumendil A, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, Cecconi M, Christensen S, Faraldi L, Fjolner J, Jung C, Marsh B, Moreno R, Oeyen S, Ohman CA, Bollen Pinto B, De Smet AM, Solman IW, Szczeklik W, Valentin A, Watson X, Zafeiridis T, Guidet B, VIP1 Study Group. Cumulative Prognostic Score Predicting Mortality in Patients Older Than 80 Years Admitted to the ICU. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1263–7.
70. Heyland DK, Stelfox HT, Garland A, Cook D, Dodek P, Kutsogiannis J, Jiang X, Turgeon AF, Day AG, Canadian Critical Care Trials Group and Canadian Researchers at the End of Life Network. Predicting Performance Status 1 Year After Critical Illness in Patients 80 Years or Older: Development of a Multivariable Clinical Prediction Model. *Crit Care Med*. 2016;44(9):1718–26.
71. Lemeshow S, Hosmer DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol*. 1982;115(1):92–106.
72. Calster BV, Nieboer D, Vergouwe Y, Cock BD, Pencina MJ, Steyerberg EW. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J Clin Epidemiol*. 2016;74:167–76.
73. Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 1991;78(3):691–2.
74. Nattino G, Finazzi S, Bertolini G. A new calibration test and a reappraisal of the calibration belt for the assessment of prediction models based on dichotomous outcomes. *Stat Med*. 2014;33(14):2390–407.
75. Flaatten H, Beil M, Guidet B. Elderly Patients in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(1):10–9.
76. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):38–46.
77. Loyrion E, Agier L, Trouve-Buisson T, Gavazzi G, Schwebel C, Bosson JL, Payen JF. Dynamic SOFA score assessments to predict outcomes after acute admission of octogenarians to the intensive care unit. Crivellari M, editor. *PLoS One*. 2021;16(8):e0253077.
78. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47(1):60–73.
79. Athar MK, Puri N, Gerber DR. Anemia and Blood Transfusions in Critically Ill Patients. *J Blood Transfus*. 2012;2012:1–7.
80. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood*. 2006;107(10):3841–6.

81. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas*. 2015;81(1):17–27.
82. Xu BY, Yan S, Low LL, Vasanwala FF, Low SG. Predictors of poor functional outcomes and mortality in patients with hip fracture: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):568–76.
83. Denison HJ, Cooper C, Sayer AA, Robinson SM. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:859–69.
84. Van Den Noortgate N, Volgelaers D, Afschrift M, Colardyn F. Intensive care for very elderly patients: outcome and risk factors for in-hospital mortality. *Age Ageing*. 1999;28(3):253–6.
85. Covino M, Russo A, Salini S, De Matteis G, Simeoni B, Della Polla D, Sandroni C, Landi F, Gasbarrini A, Franceschi F. Frailty Assessment in the Emergency Department for Risk Stratification of COVID-19 Patients Aged ≥80 Years. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(9):1845-1852.e1.
86. Landi F, Liperoti R, Russo A, Capoluongo E, Barillaro C, Pahor M, Bernabei R, Onder G. Disability, more than multimorbidity, was predictive of mortality among older persons aged 80 years and older. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(7):752–9.
87. Hope AA, Munoz M, Hsieh SJ, Gong MN. Surrogates' and Researchers' Assessments of Prehospital Frailty in Critically Ill Older Adults. *Am J Crit Care*. 2019;28(2):117–23.
88. Shears M, Takaoka A, Rochweg B, Bagshaw SM, Johnstone J, Holding A, Tharmalingam S, Millen T, Clarke F, Rockwood K, Li G, Thabane L, Muscedere J, Stelfox HT, Cook DJ, Canadian Critical Care Group. Assessing frailty in the intensive care unit: A reliability and validity study. *J Crit Care*. 2018;45:197–203.
89. Shrier W, Dewar C, Parrella P, Hunt D, Hodgson LE. Agreement and predictive value of the Rockwood Clinical Frailty Scale at emergency department triage. *Emerg Med J*. 2021;38(12):868–73.
90. Cords CI, Spronk I, Mattace-Raso FUS, Verhofstad MHJ, van der Vlies CornelisH, van Baar ME. The feasibility and reliability of frailty assessment tools applicable in acute in-hospital trauma patients: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022;92(3):615–26.
91. Surkan M, Rajabali N, Bagshaw SM, Wang X, Rolfson D. Interrater Reliability of the Clinical Frailty Scale by Geriatrician and Intensivist in Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Can Geriatr J*. 2020;23(3):223–9.
92. Pugh RJ, Thorpe CM, Subbe CP. A critical age: can we reliably measure frailty in critical care? *Crit Care*. 2017;21(1):121.

93. Ayyash R, Knight J, Kothmann E, Eid M, Ayyash K, Colling K, Yates D, Mill A, Danjoux G. Utility and reliability of the Clinical Frailty Scale in patients scheduled for major vascular surgery: a prospective, observational, multicentre observer-blinded study. *Perioper Med.* 2022;11(1):6.
94. Flaatten H, Guidet B, Andersen FH, Artigas A, Cecconi M, Boumendil A, Elhadi M, Fjolner J, Joannidis M, Jung C, Leaver S, Marsh B, Moreno R, Oeyen S, Nalapko Y, Schefold JC, Szczeklik W, Walther S, Watson X, Zafeiridis T, de Lange DW, VIP2 Study Group,. Reliability of the Clinical Frailty Scale in very elderly ICU patients: a prospective European study. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):22.
95. Sammy I, Lecky F, Sutton A, Leaviss J, O’Cathain A. Factors affecting mortality in older trauma patients—A systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2016;47(6):1170–83.
96. National institute for Health and Care Excellence (NICE). Multimorbidity: Assessment, Prioritisation and Management of Care for People with Commonly Occurring Multimorbidity. NICE Guidelines. 2016; N°56.
97. Zampieri FG, Iwashyna TJ, Viglianti EM, Taniguchi LU, Viana WN, Costa R, Correa TD, Moreira CEN, Maia MO, Moralez GM, Lisboa T, Ferez MA, Freitas CEF, de Carvalho CB, Mazza BF, Lima MFA, Ramos GV, Silva AR, Bozza FA, Salluh JIF, Soares M, ORCHESTRA Study Investigators,. Association of frailty with short-term outcomes, organ support and resource use in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1512–20.
98. Flaatten H, Oeyen S, deLange DW. Predicting outcomes in very old ICU patients: time to focus on the past? *Intensive Care Med.* 2018;44(8):1344–5.
99. Rockwood K, Noseworthy TW, Gibney RT, Konopad E, Shustack A, Stollery D, Johnston R, Grace M. One-year outcome of elderly and young patients admitted to intensive care units. *Crit Care Med.* 1993;21(5):687–91.
100. Dempsey G, Hungerford D, McHale P, McGarey L, Benison E, Morton B. Long term outcomes for elderly patients after emergency intensive care admission: A cohort study. Ashkenazi I, editor. *PLoS One.* 2020;15(10):e0241244.
101. Avati A, Jung K, Harman S, Downing L, Ng A, Shah NH. Improving palliative care with deep learning. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2018;18(S4):122.
102. Steyerberg EW, Moons KGM, Windt DA van der, Hayden JA, Perel P, Schroter S, Riley RD, Hemingway H, Altman DG, PROGRESS Group. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001381.
103. Van Walraven C, McAlister FA, Bakal JA, Hawken S, Donzé J. External validation of the Hospital-patient One-year Mortality Risk (HOMR) model for predicting death within 1 year after hospital admission. *Can Med Assoc J.* 2015;187(10):725–33.
104. Van Walraven C. The Hospital-patient One-year Mortality Risk score accurately

- predicted long-term death risk in hospitalized patients. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(9):1025–34.
105. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. Assessing the Performance of Prediction Models: A Framework for Traditional and Novel Measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–38.
 106. Wegier P, Koo E, Ansari S, Kobewka D, O'Connor E, Wu P, Steinberg L, Bell C, Walton T, Van Walraven C, Embuldeniya G, Costello J, Downar J. mHOMR: a feasibility study of an automated system for identifying inpatients having an elevated risk of 1-year mortality. *BMJ Qual Saf*. 2019;28(12):971-9
 107. Sinuff T, Dodek P, You JJ, Barwich D, Tayler C, Downar J, Hartwick M, Frank C, Stelfox HT, Heyland DK. Improving End-of-Life Communication and Decision Making: The Development of a Conceptual Framework and Quality Indicators. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(6):1070–80.
 108. Van Walraven C, Forster AJ. The HOMR-Now! Model Accurately Predicts 1-Year Death Risk for Hospitalized Patients on Admission. *Am J Med* 2017;130(8):991.e9–991.e16.
 109. Heyland DK, Barwich D, Pichora D, Dodek P, Lamontagne F, You JJ, Tayler C, Portefield P, Sinuff T, Simon J, ACCEPT (Advance Care Planning Evaluation in Elderly Patients) Study Team, Canadian Researchers at the End of Life Network. Failure to Engage Hospitalized Elderly Patients and Their Families in Advance Care Planning. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):778–87.
 110. Ho KM. Combining Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score to Predict Hospital Mortality of Critically Ill Patients. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(4):515–21.
 111. Rivera-Fernández R, Nap R, Vázquez-Mata G, Miranda DR. Analysis of physiologic alterations in intensive care unit patients and their relationship with mortality. *J Crit Care*. 2007;22(2):120–8.
 112. Langlais E, Nessler N, Le Pablic E, Frasca D, Launey Y, Seguin P. Does the clinical frailty score improve the accuracy of the SOFA score in predicting hospital mortality in elderly critically ill patients? A prospective observational study. *J Crit Care*. 2018;46:67–72.
 113. De Geer L, Fredrikson M, Tibblin AO. Frailty predicts 30-day mortality in intensive care patients: A prospective prediction study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(11):1058–65.
 114. Grigoryan KV, Javedan H, Rudolph JL. Orthogeriatric Care Models and Outcomes in Hip Fracture Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Orthop Trauma*. 2014;28(3):e49–55.
 115. Rosenberg AL. Recent innovations in intensive care unit risk-prediction models. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(4):321–30.
 116. Loftus TJ, Tighe PJ, Filiberto AC, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, Rashidi P,

Upchurch GR, Bihorac A. Artificial Intelligence and Surgical Decision-making. *JAMA Surg.* 2020;155(2):148–58.

117. Adamidi ES, Mitsis K, Nikita KS. Artificial intelligence in clinical care amidst COVID-19 pandemic: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:2833–50.

118. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Montuclard L, Colvez A, Gattolliat O, Philippart F, Rigal G, Misset B, Carlet J. Decision-making process, outcome, and 1-year quality of life of octogenarians referred for intensive care unit admission. *Intensive Care Med.* 2006;32(7):1045–51.

119. Mattimore TJ, Wenger NS, Desbiens NA, Teno JM, Hamel MB, Liu H, Califf R, Connors AF, Oye RK. Surrogate and Physician Understanding of Patients' Preferences for Living Permanently in a Nursing Home. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(7):818–24.

13. SUPPLÉMENT

Supplément : Réponse de la Commission Cantonale d'Éthique de la Recherche

Bonjour,

Les données ont été récoltées de façon codées et donc je suppose que le lien est encore possible avec les sujets ayant participé dans la base.

Néanmoins si la réutilisation des données se fait à partir d'un transfert de données sans identifiant et que le lien avec le sujet n'est pas possible, alors on peut considéré qu'il s'agit d'une recherche sur des données anonymisées et il n'est pas nécessaire de soumettre un nouveau projet.

Ce projet n'entre pas dans le cadre de la loi sur la recherche sur l'être humain (LRH) .

Pour rappel:

[Art. 2 Champ d'application alinéa 2 point c](#)

La présente loi ne s'applique pas à la recherche pratiquée:

c. sur des données liées à la santé qui ont été collectées anonymement ou anonymisées.

Dans ces conditions, nous n'avons pas d'objection au déroulement de cette recherche.

Avec nos meilleurs messages

Sandrine Charvat-Jackson
Secrétariat scientifique
Commission Cantonale d'Éthique de la Recherche (CCER)

<https://www.ge.ch/lc/ccer>

14. TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques de la population de la thèse (nombre de patients : 4626).

Caractéristiques démographiques	
Âge (ans ; médiane, IQR)	84 (81-86)
Homme	2414 (52%)
Femme	2212 (47%)
Type d'admission	
Medical	2365 (51%)
Chirurgical	1198 (26%)
Electif	819 (17%)
Urgent	379 (8%)
Traumatisme	222 (5%)
Autres	764 (16%)
Scores à l'admission aux U-SC	
Score CFS (médiane, IQR)	4 (3-6)
Bonne forme (Score CFS 1-3)	1720 (37%)
Vulnerable (Score CFS 4)	895 (19%)
Fragile (Score CFS 5-9)	2011(43%)
Score SOFA, (médiane, IQR)	7 (4-10)
Traitements aux U-SC	
Ventilation invasive / intubé	2314 (50%)
Ventilation non-invasive	1068 (23%)
Vasopresseurs	2462 (53%)
Épuration extra-rénale	446 (9%)
Outcome	
Durée de séjour aux U-SC (J; médiane, IQR)	2 (1-6)
Mortalité à 30 jours	1643 (35%)

U-SC, unité offrant des soins critiques ; CFS, clincial frailty scale ; SOFA, sequential organ failure assessment ; IQR, interquartile range ; J, jours.

Tableau 2. Différences des prédicteurs potentiels entre les survivants et les décédés en analyse univariée)

	Survivants (n= 2983)	Décédés (n= 1643)	<i>p</i>
Âge (ans ; médiane, IQR)	83 (81-86)	84 (82-87)	< 0.001
Score CFS (médiane, IQR)	4 (3-5)	5 (3-6)	< 0.001
Score SOFA (médiane, IQR)	5 (3-9)	9 (6-12)	< 0.001

CFS, clincial frailty scale ; SOFA, sequential organ failure assessment ; IQR, interquartile range

Tableau 3. Association entre les prédicteurs potentiels et la mortalité à 30 jours en analyse de régression logistique multivariée linéaire

	Odds ratio ajusté	IC 95%
Score SOFA	1.200	(1.18-1.21)
Score SOFA ajusté à l'Âge	1.203	(1.18-1.22)
Score SOFA ajusté au score CFS	1.196	(1.17-1.21)
Score SOFA ajusté à l'Âge et au score CFS	1.199	(1.18-1.21)

SOFA, sequential organ failure assessment ; CFS, clincial frailty scale ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%.

Tableau 4. Aires sous la courbe (AUROC) des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours en analyse de régression logistique multivariée linéaire

	AUROC	IC 95%
Score SOFA	0.717	(0.702-0.732)
Score SOFA-Âge	0.721	(0.706-0.736)
Score SOFA-CFS	0.734	(0.719-0.748)
Score SOFA-Âge-CFS	0.736	(0.721-0.751)

SOFA, sequential organ failure assessment ; CFS, clincial frailty scale ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%.

Tableau 5. Différence des aires sous la courbe (AUROC) comparées au modèle de prédiction linéaire incluant uniquement le score SOFA

	AUROC	IC 95%
Score SOFA	0	(0)
Score SOFA-Âge	0.004	(0.0003-0.0085)
Score SOFA-CFS	0.016	(0.09-0.023)
Score SOFA-Âge-CFS	0.019	(0.011-0.026)

SOFA, sequential organ failure assessment ; CFS, clincial frailty scale ; IC 95%, intervalle de confiance à 95%.

Tableau 6. Calibration des modèles de prédiction de la mortalité à 30 jours en analyse de régression logistique multivariée linéaire (Test de Hosmer-Lemeshow)

Modèles de prédiction	Test de Hosmer-Lemeshow	<i>p</i>
Score SOFA	41.02	< 0.001
Score SOFA-Âge	30.80	0.0002
Score SOFA-CFS	22.78	0.0037
Score SOFA-Âge-CFS	19.73	0.0114

SOFA, sequential organ failure assessment ; CFS, clincial frailty scale

Tableau 7. Tests de calibration et de performance pour le modèle de prédiction incluant le score SOFA et le score CFS en analyse de régression logistique multivariée linéaire et non-linéaire.

Modèles de prédiction	Test de Hosmer- Lemeshow (p)	Score Brier	AIC
Linéaire SOFA-CFS	22.78 (0.004)	0.19	5288
Quadratique SOFA-CFS	6.45 (0.6)	0.19	5254

SOFA, sequential organ failure assessment ; CFS, clincial frailty scale

15. FIGURES

Figure 1. Diagramme de flux des patients inclus dans la thèse

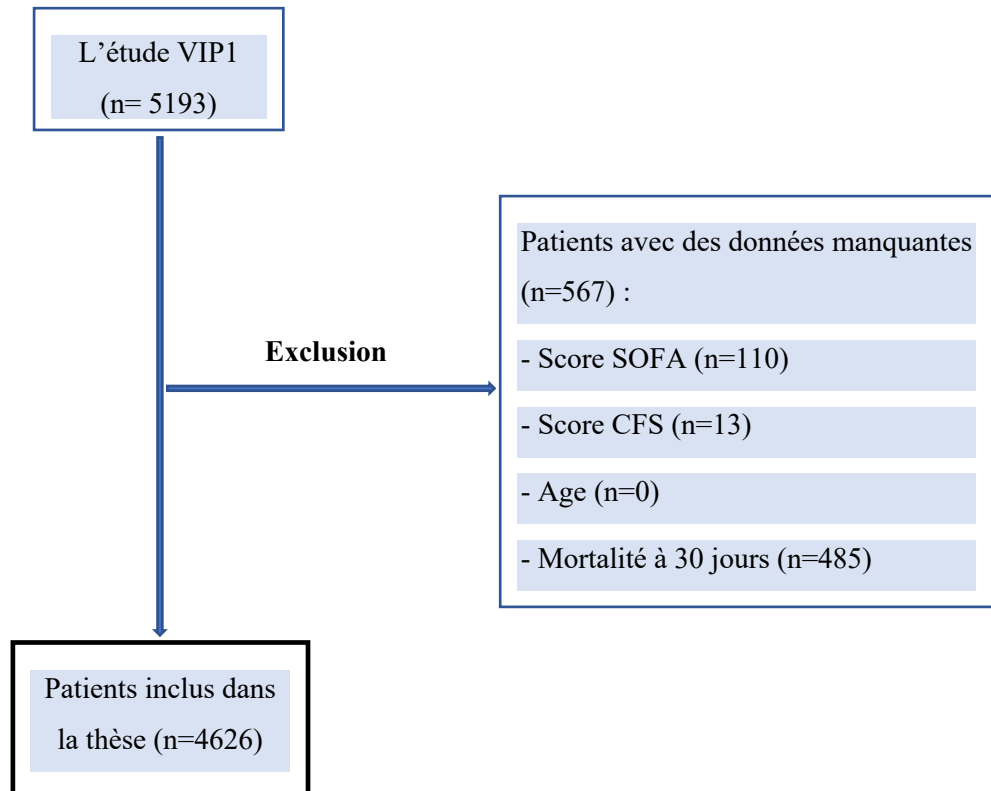


Figure 2. Distribution du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) dans la population de la thèse

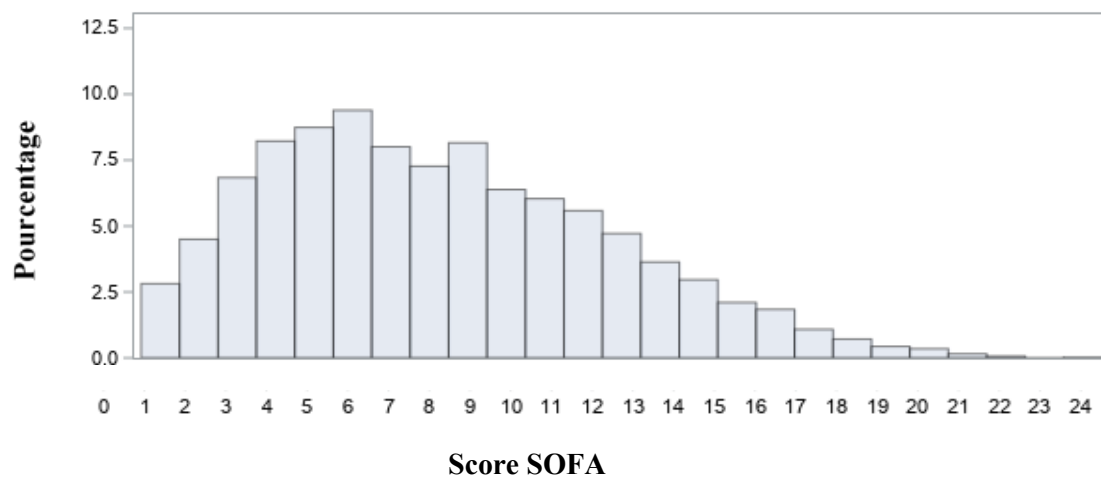


Figure 3. Distribution du score CFS (Clincial Frailty Scale) dans la population de la thèse

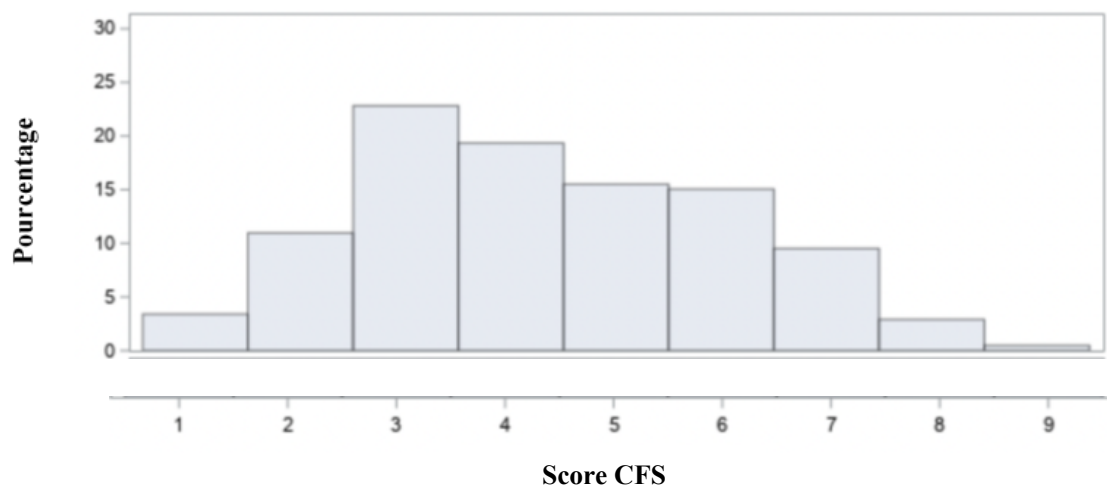


Figure 4. Relation entre le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) et le score CFS (Clincial Frailty Scale)

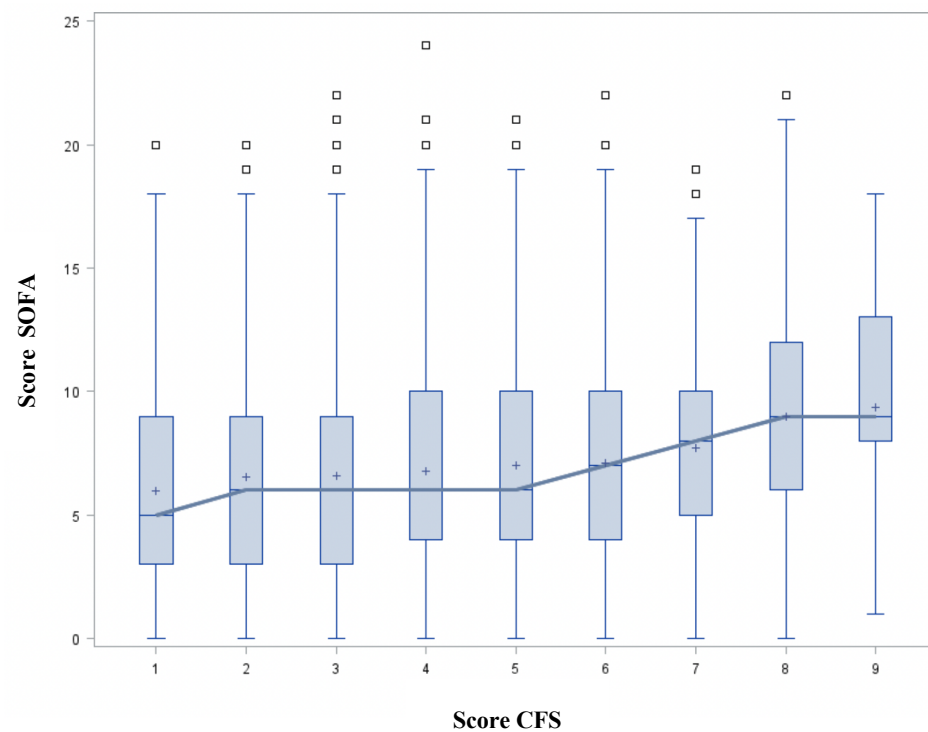


Figure 5. Discrimination des modèles de prédiction basée sur une régression logistique multivariée linéaire pour prédire la mortalité à 30 jours. L'aire sous la courbe (AUROC) résume la relation entre la sensibilité et 1 moins la spécificité pour toutes les valeurs des modèles. La ligne de référence représente la discrimination du hasard (AUROC = 0.5)

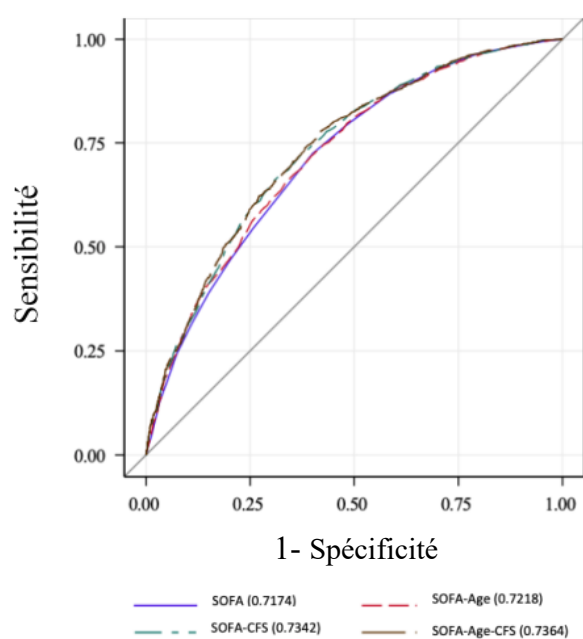


Figure 6. Discrimination du modèle de prédiction incluant « le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) et le score CFS (Clincial Frailty Scale)» basée sur une régression non-linaire (modèle quadratique avec des polynômes du premier et du second degré) pour prédire la mortalité à 30 jours. L'aire sous la courbe (AUROC) résume la relation entre la sensibilité et 1 moins la spécificité pour toutes les valeurs du modèle. La ligne de référence représente la discrimination du hasard (AUROC = 0.5)

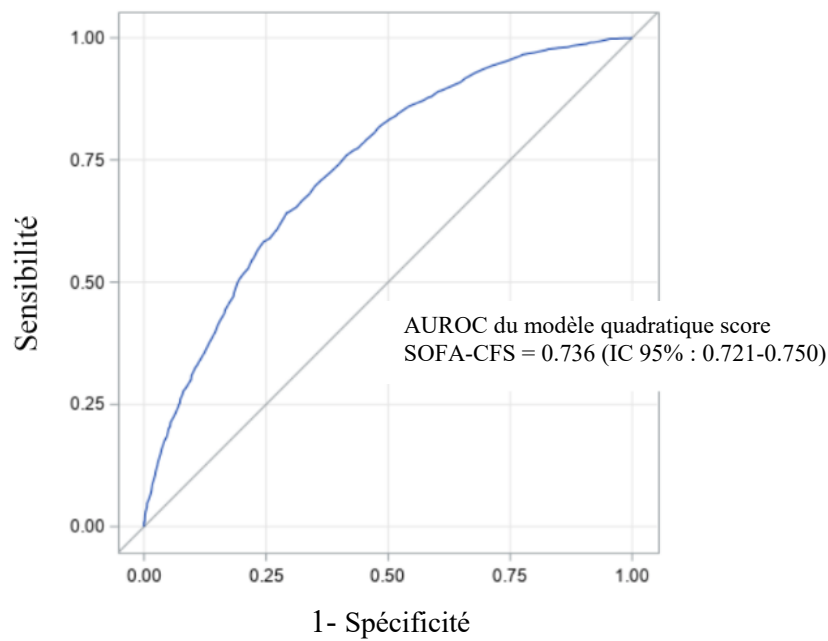


Figure 7. Calibration des modèles de prédiction basée sur une régression logistique multivariée linéaire. La mortalité prédite à 30 jours (dans l'axe x des abscisses) est représentée par rapport aux fréquences observées (axe y des ordonnées)

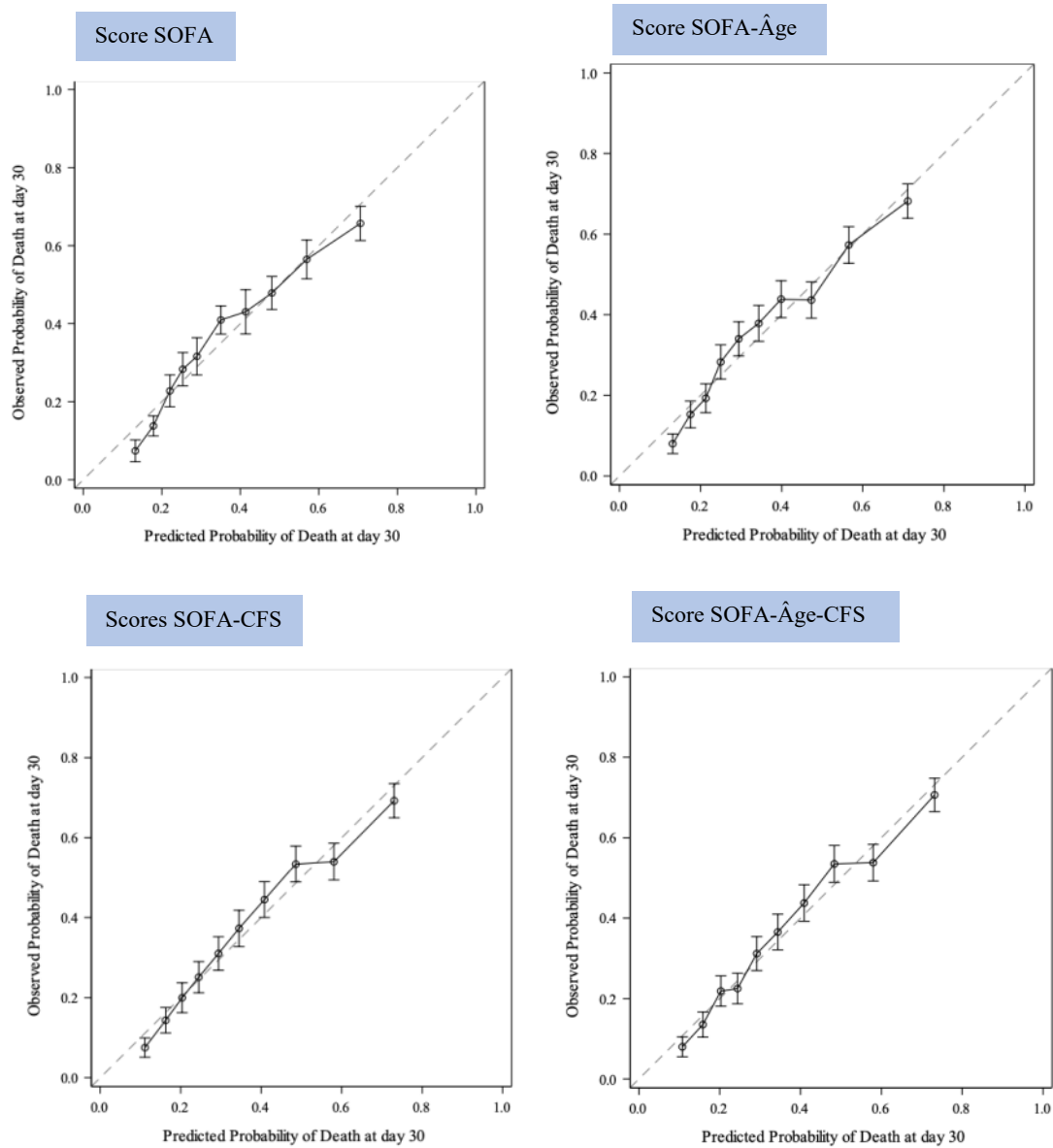


Figure 8. Calibration du modèle de prédiction quadratique incluant « le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) et le score CFS (Clinical Frailty Scale) ». La mortalité prédite à 30 jours (dans l'axe x des abscisses) est représentée par rapport aux fréquences observées (axe y des ordonnées)

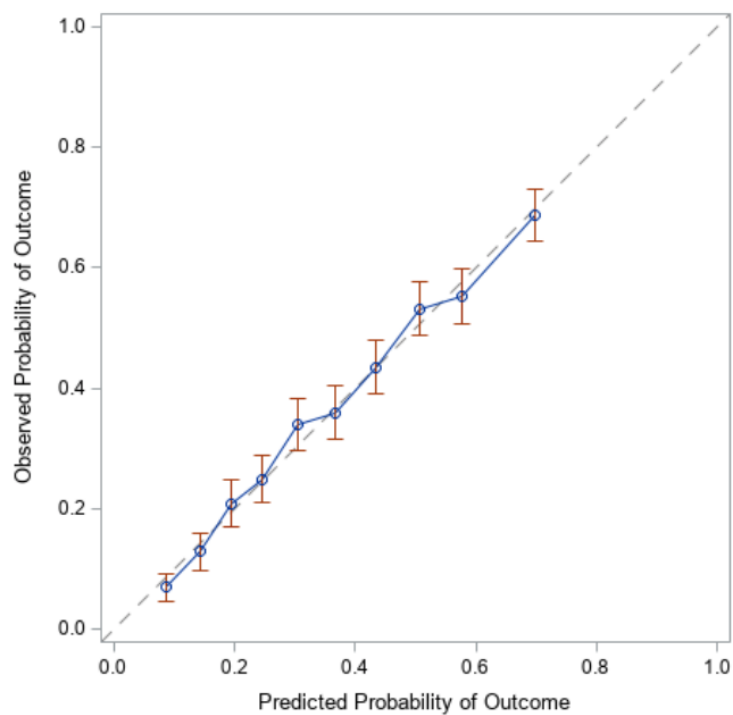


Figure 9. Diagramme de la mortalité prédite à 30 jours en fonction de la valeur du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) et du score CFS (Clinical Frailty Scale)

