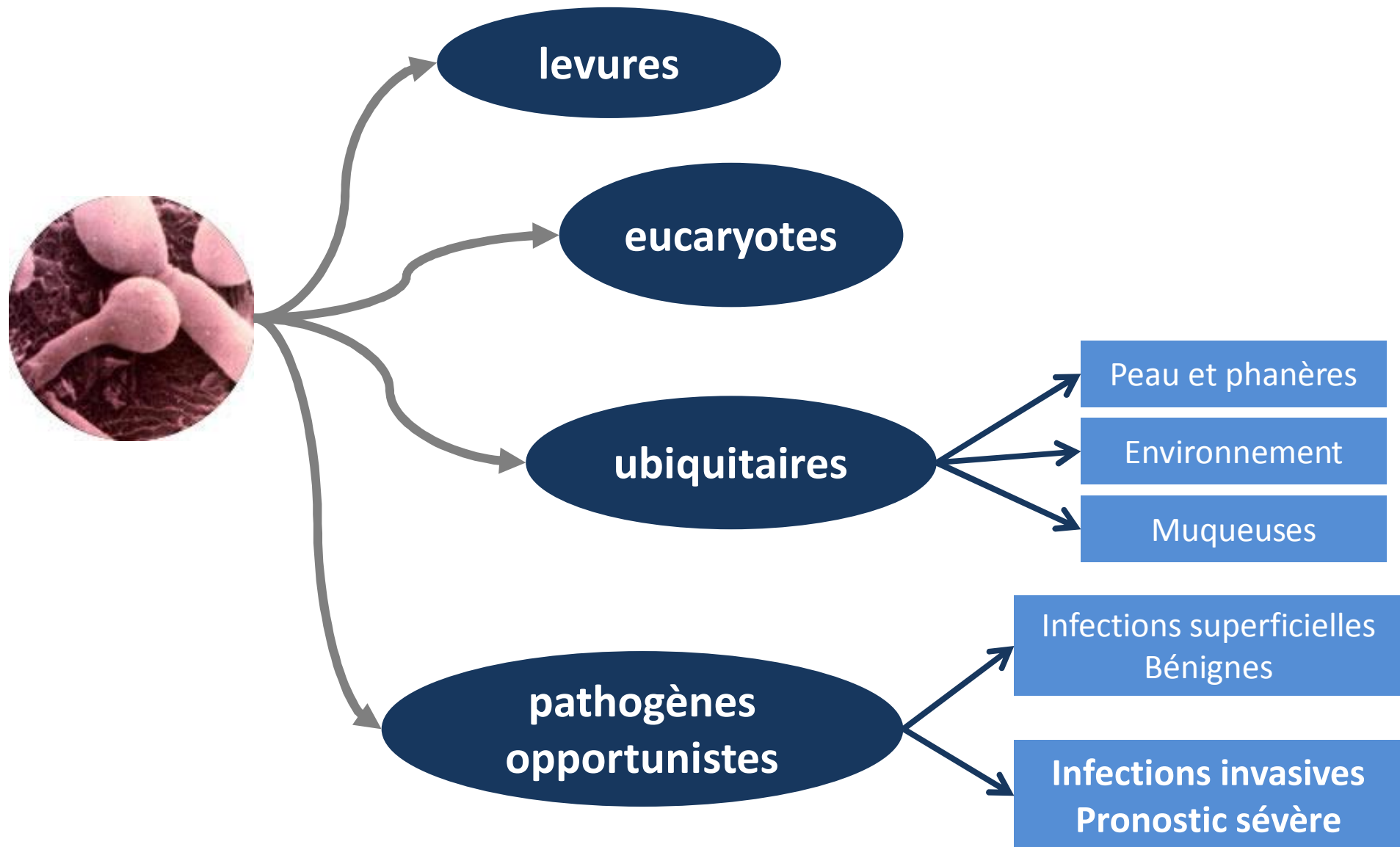


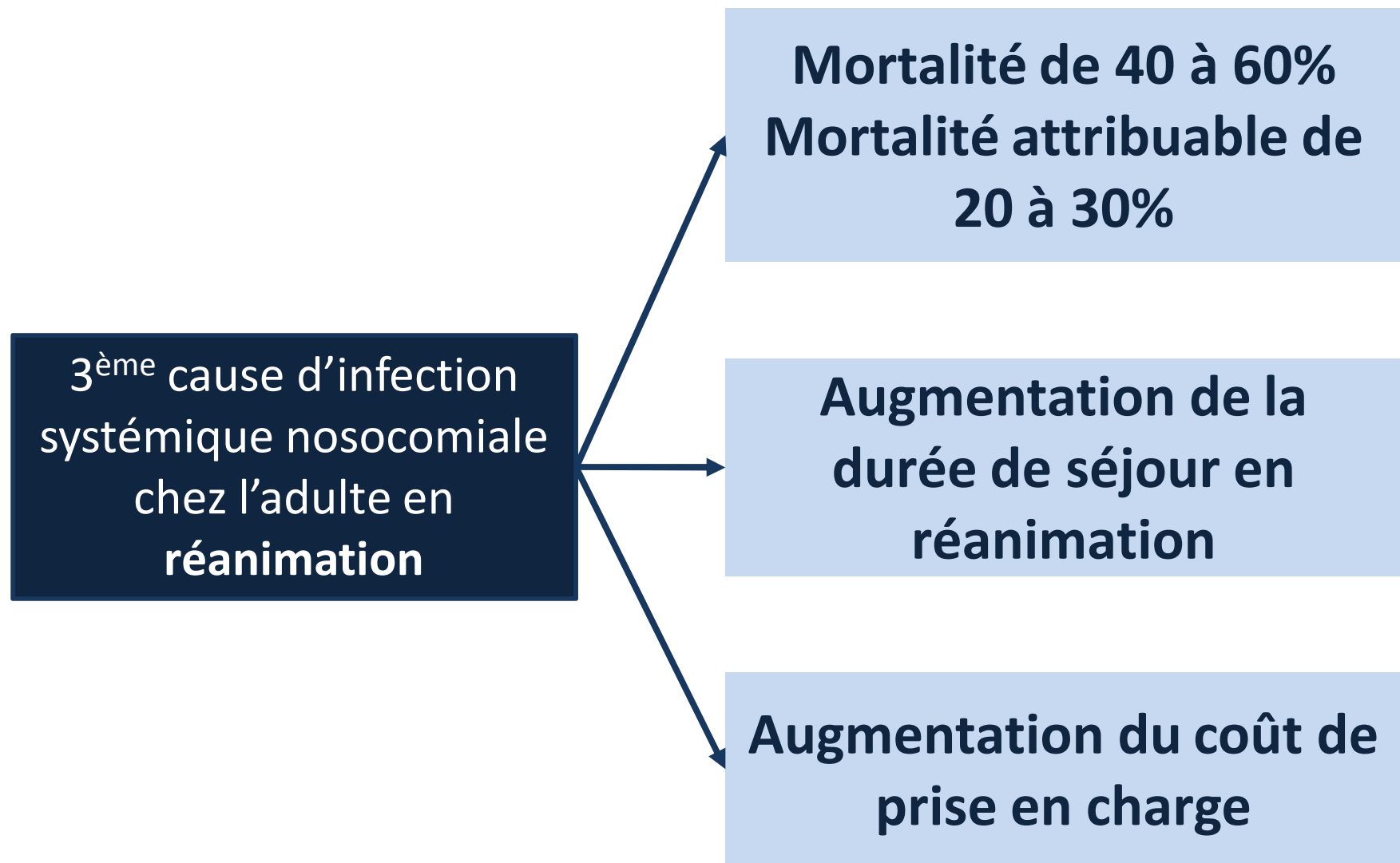
Etude de causalité sur données observationnelles

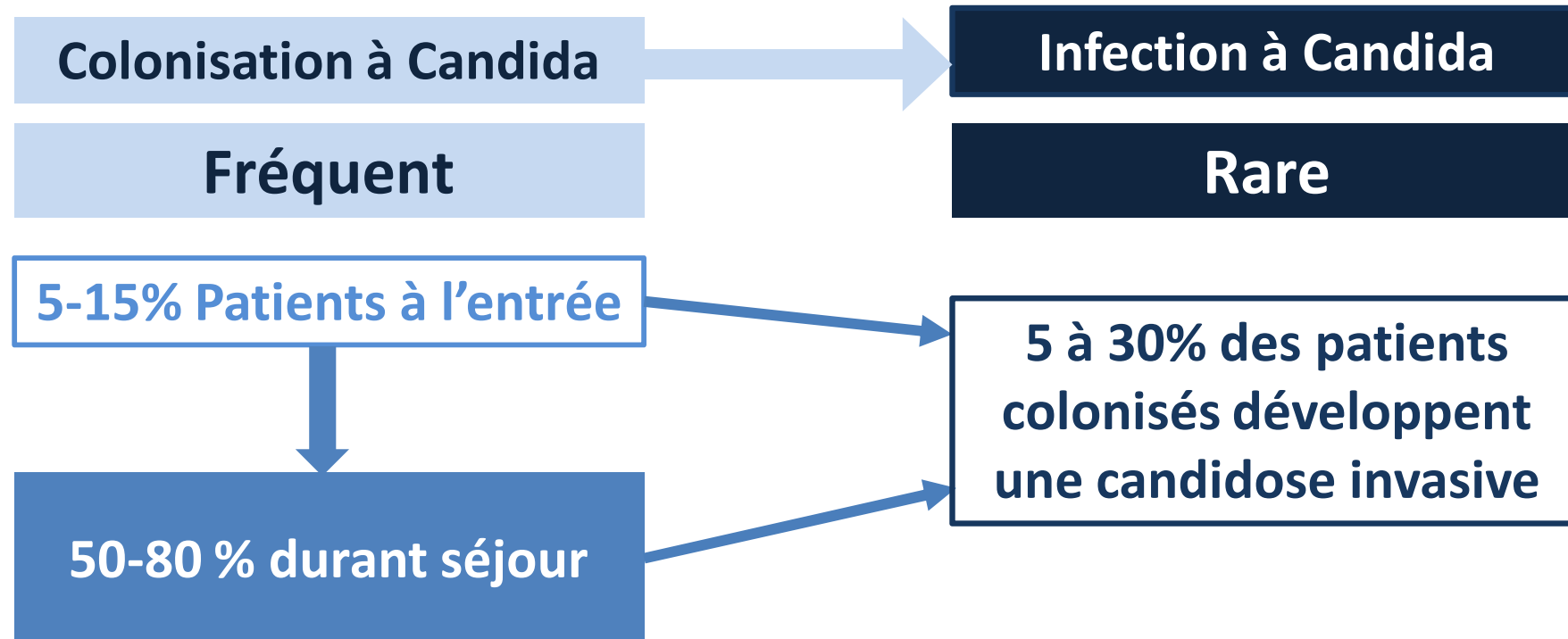
application d'un **modèle structural marginal de Cox** pour évaluer l'impact d'un traitement antifongique empirique sur le pronostic des patients en réanimation

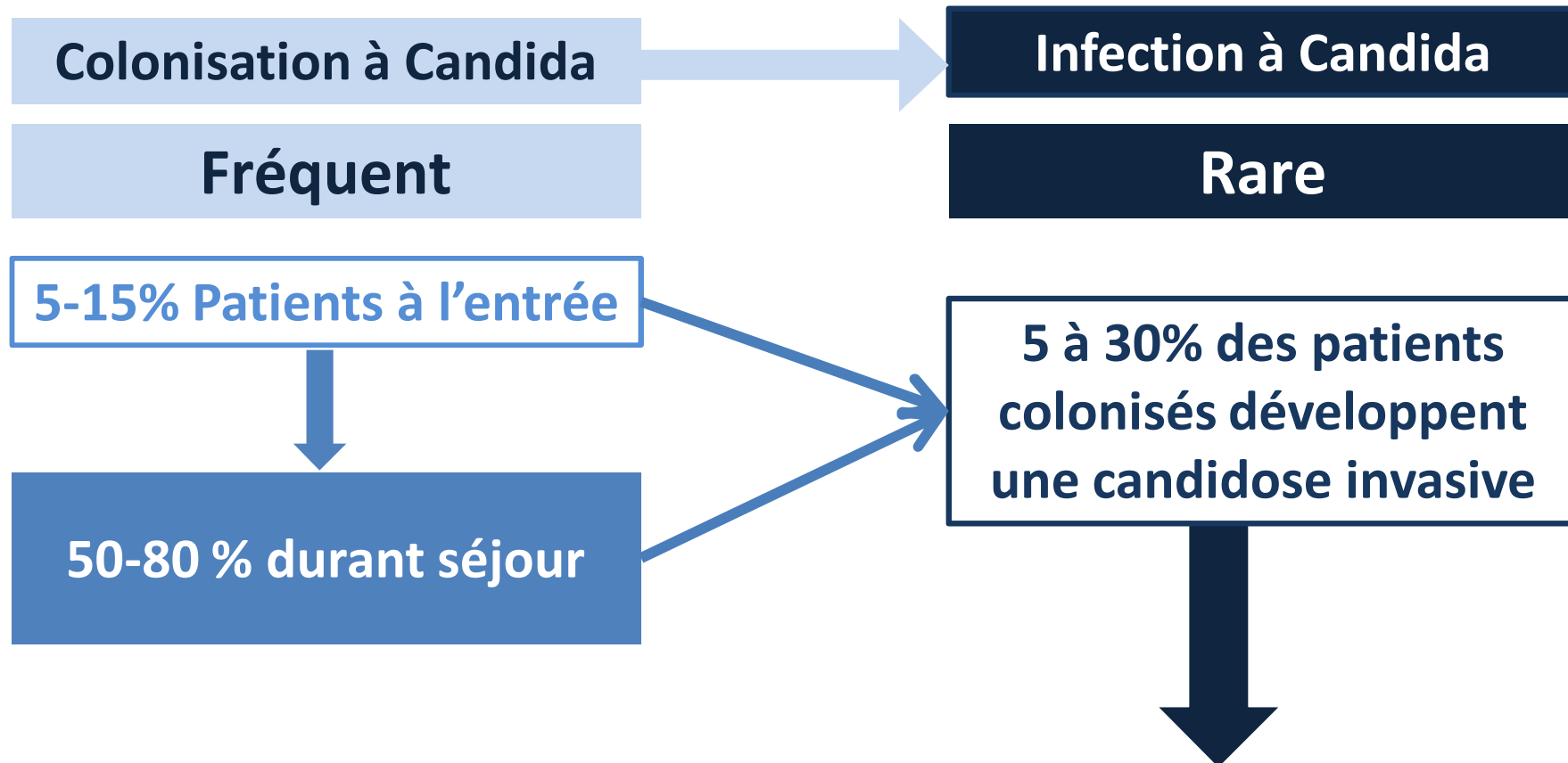
Sébastien BAILLY – GDR Statistique et santé – Toulouse – 3 octobre 2014

Introduction - Objectif – Méthodes – Résultats – Conclusion

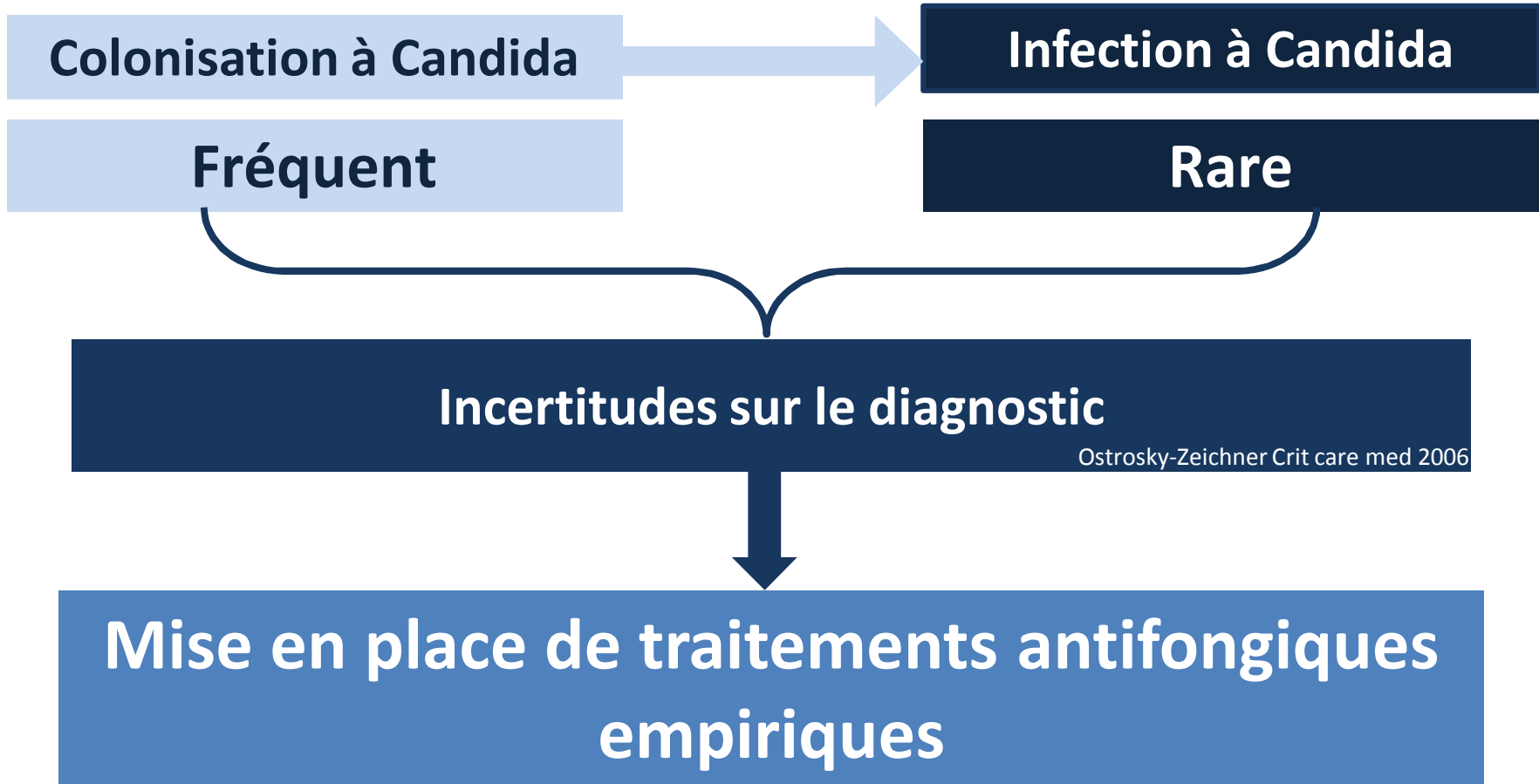









**Méthodes diagnostique tardives et peu sensibles
Hémocultures positives dans 50 à 80% des cas**



Mise en place de traitements
antifongiques empiriques



7,5% des patients en unité de soins intensifs
reçoivent un traitement antifongique
dont 75% sans infection documentée

Azoulay E et al Crit. Care Med 2012

Introduction - **Objectif** – Méthodes – Résultats – Conclusion

Impact des antifongiques sur le pronostic à trente jours des patients sévères en réanimation

Hypothèse

L'administration d'un traitement antifongique empirique, toutes choses égales par ailleurs, a un effet protecteur pour les patients sévères en réanimation n'ayant pas d'infection invasive à *Candida* prouvée

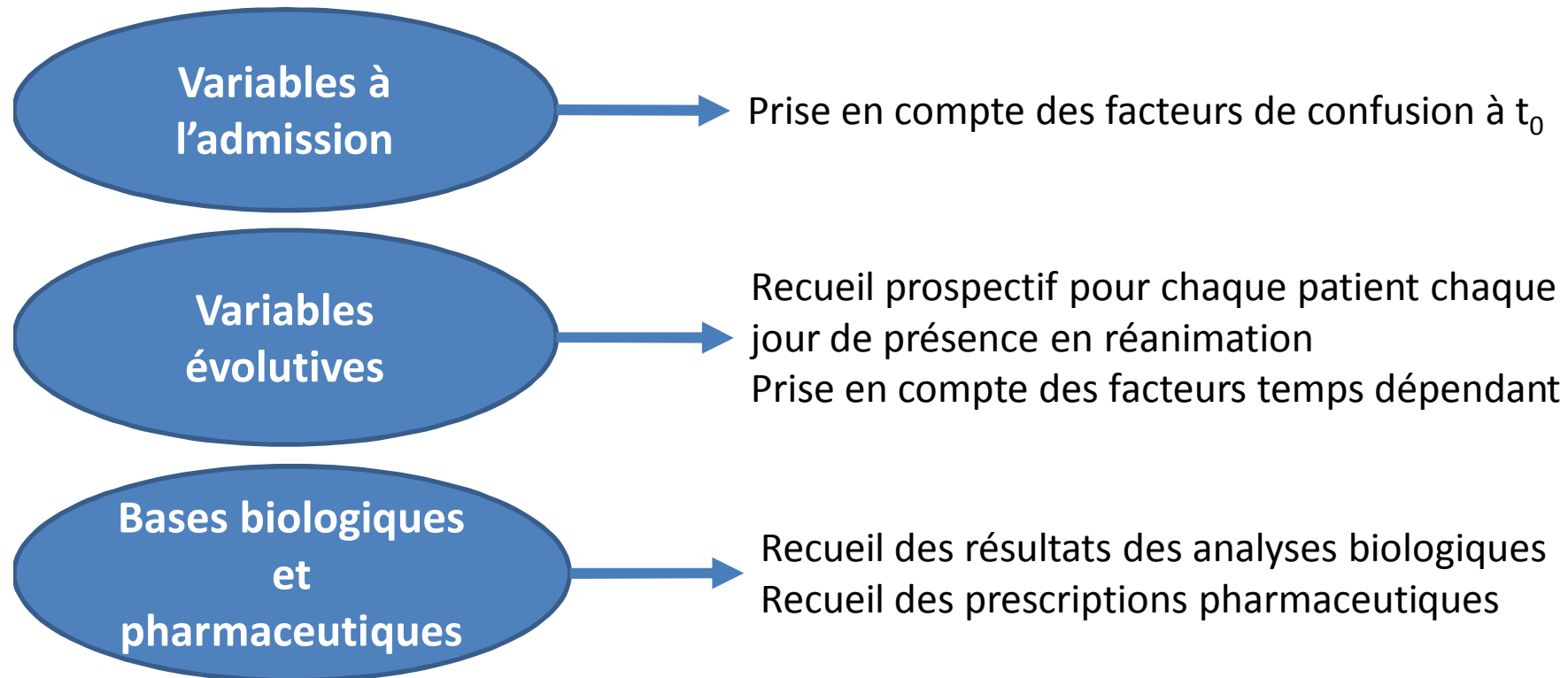
Méthode

Modèle structural marginal de Cox

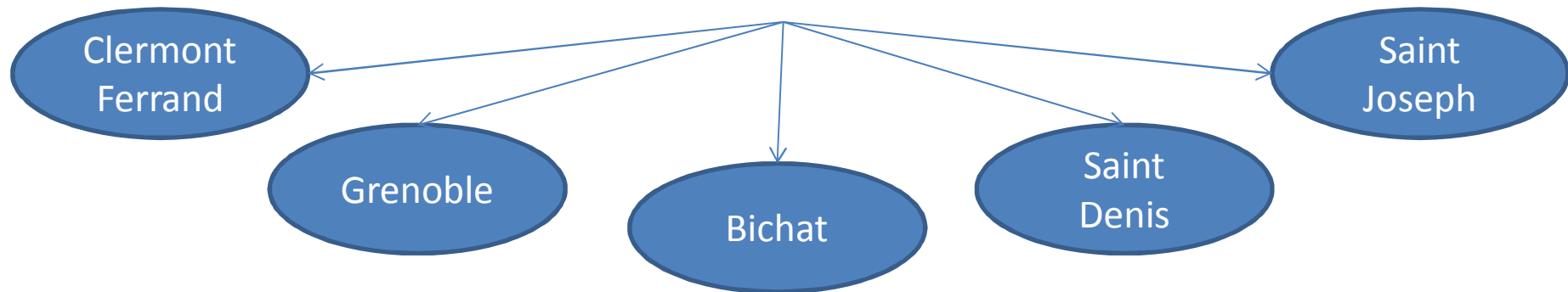
Introduction - Objectif – **Méthodes** – Résultats – Conclusion

OUTCOMEREA

BASE DE DONNEES MULTICENTRIQUE DE HAUTE QUALITE SUIVI PROSPECTIF LONGITUDINAL

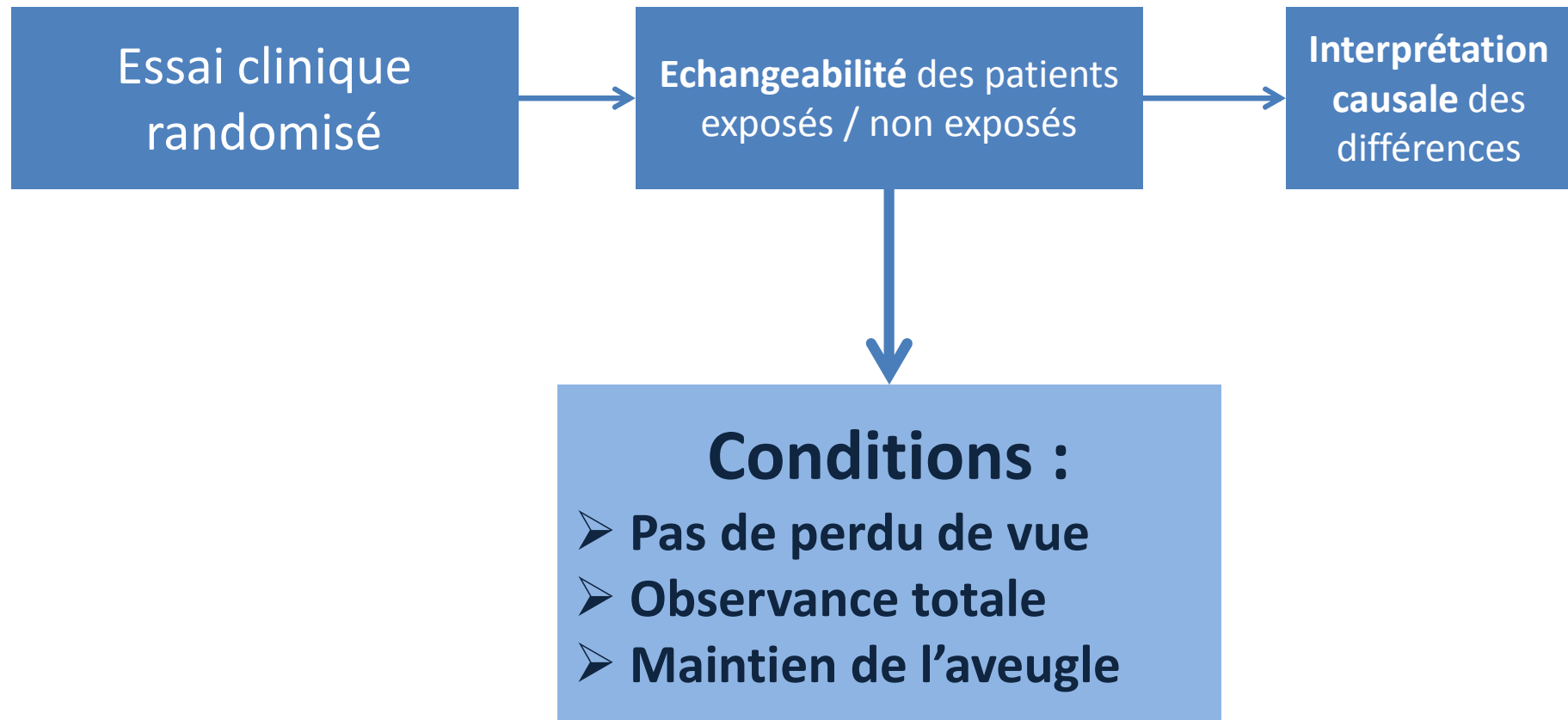


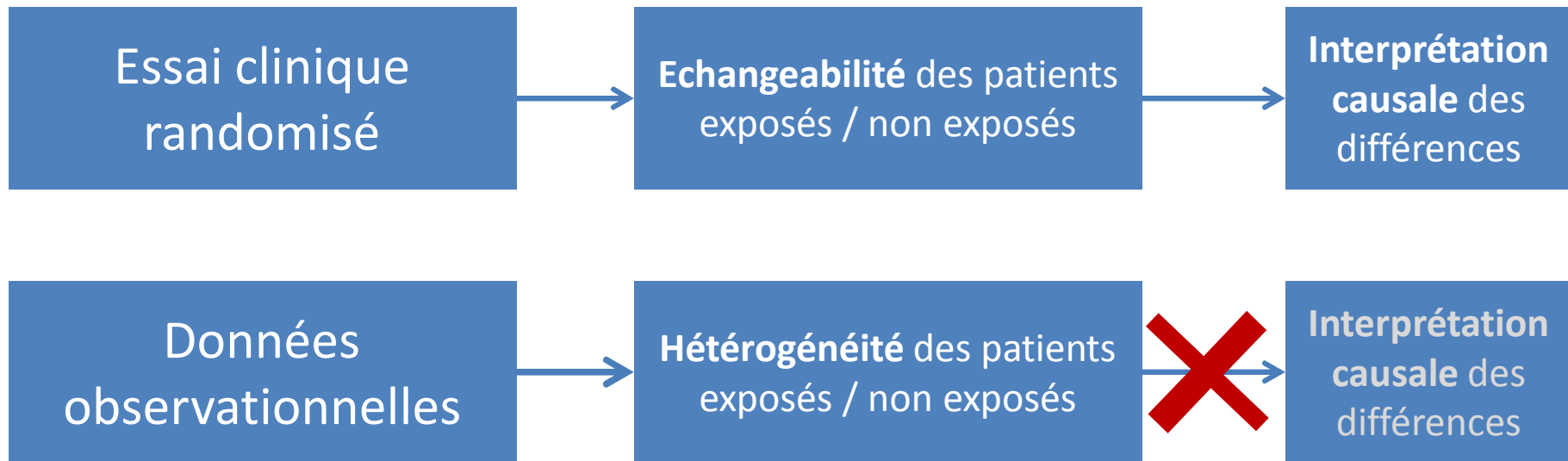
OUTCOMEREA

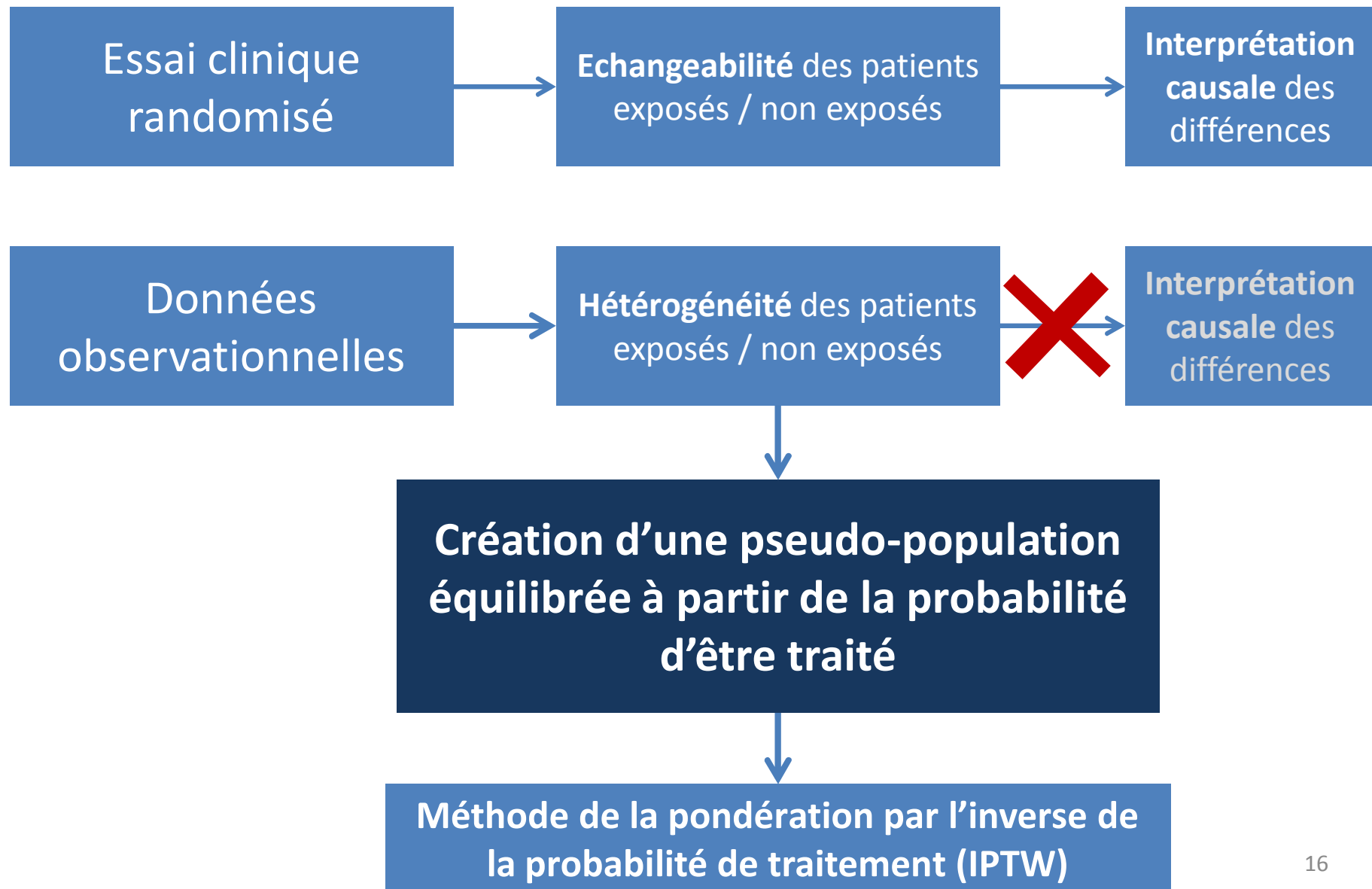


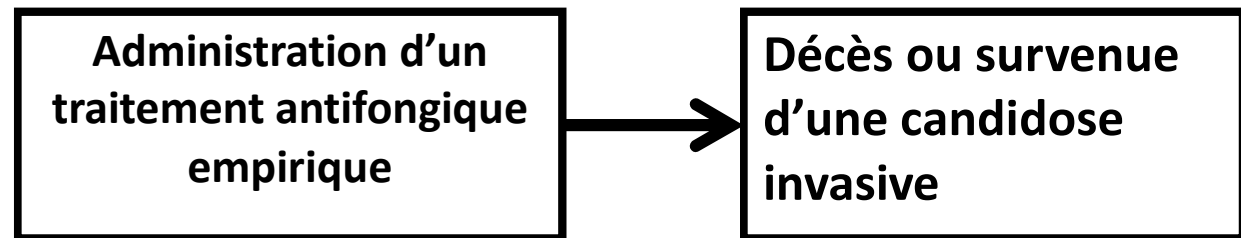
Critères d'inclusion:

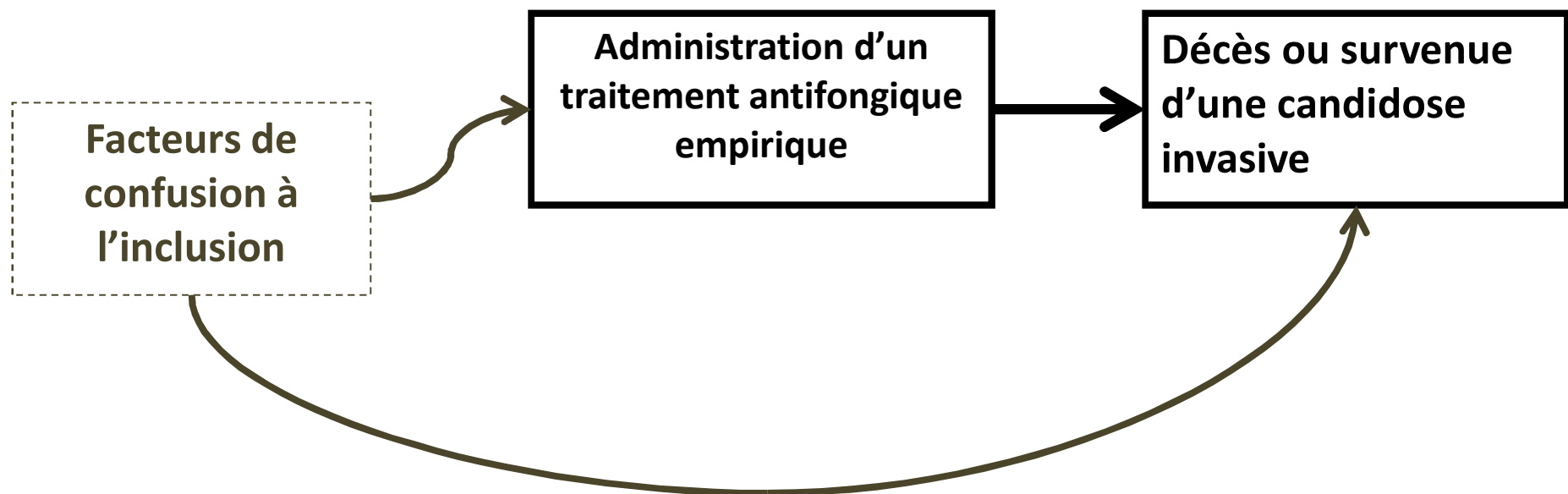
- Patients **ventilés mécaniquement** pendant au moins 5 jours
- Patients **non neutropéniques** ni transplantés
- Patients **sans infection** prouvée et/ou traitée à l'inclusion

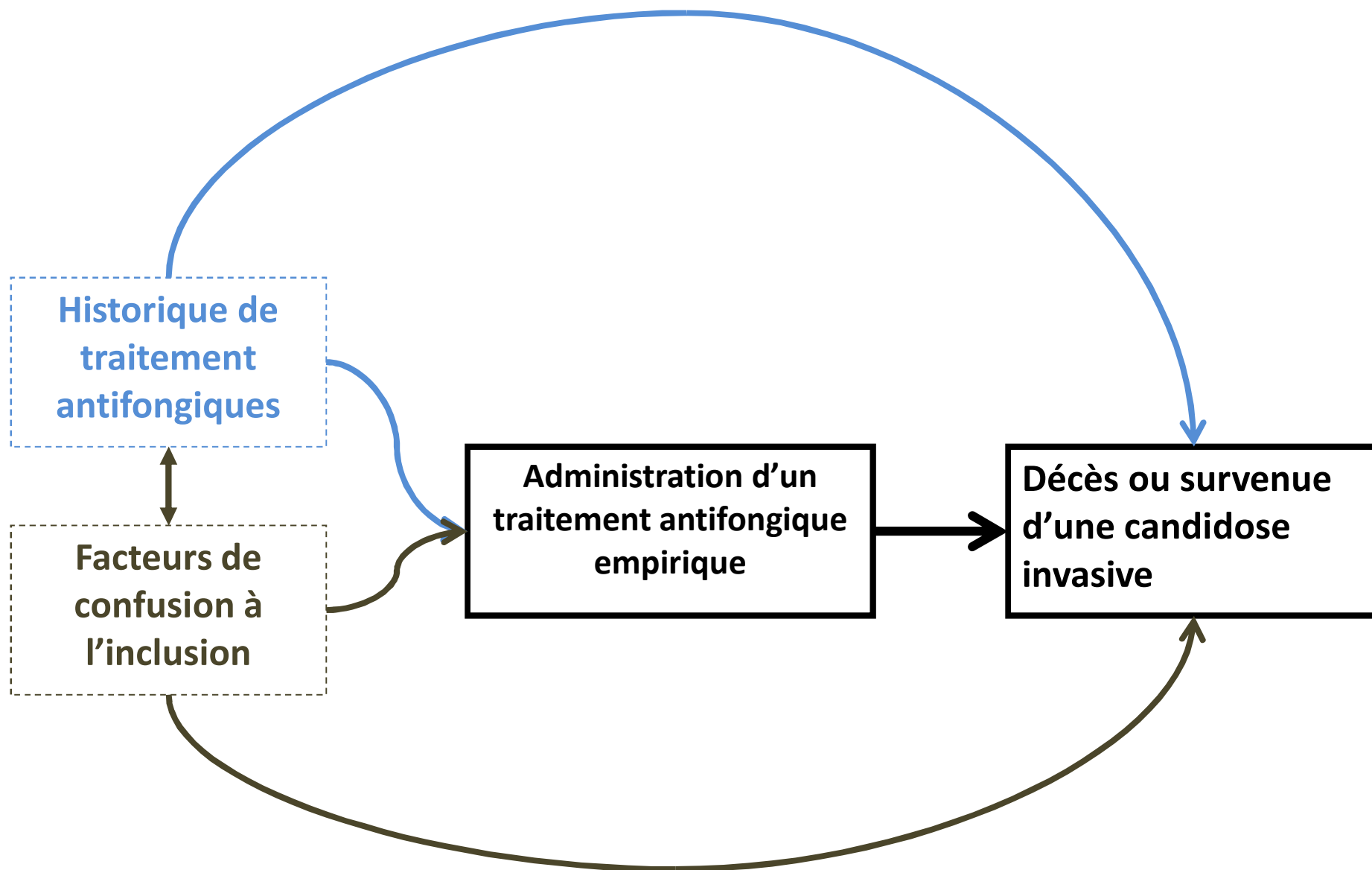


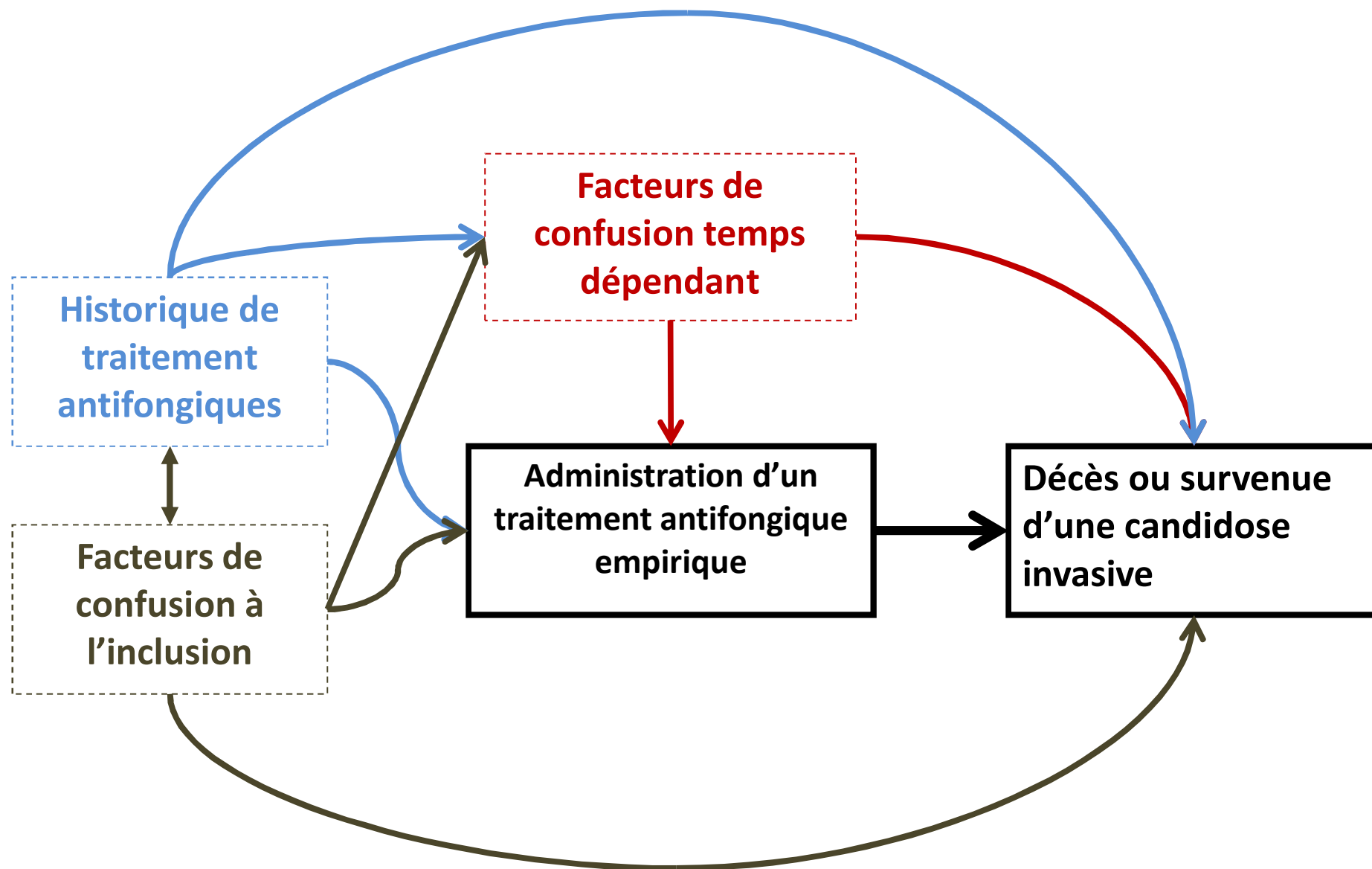


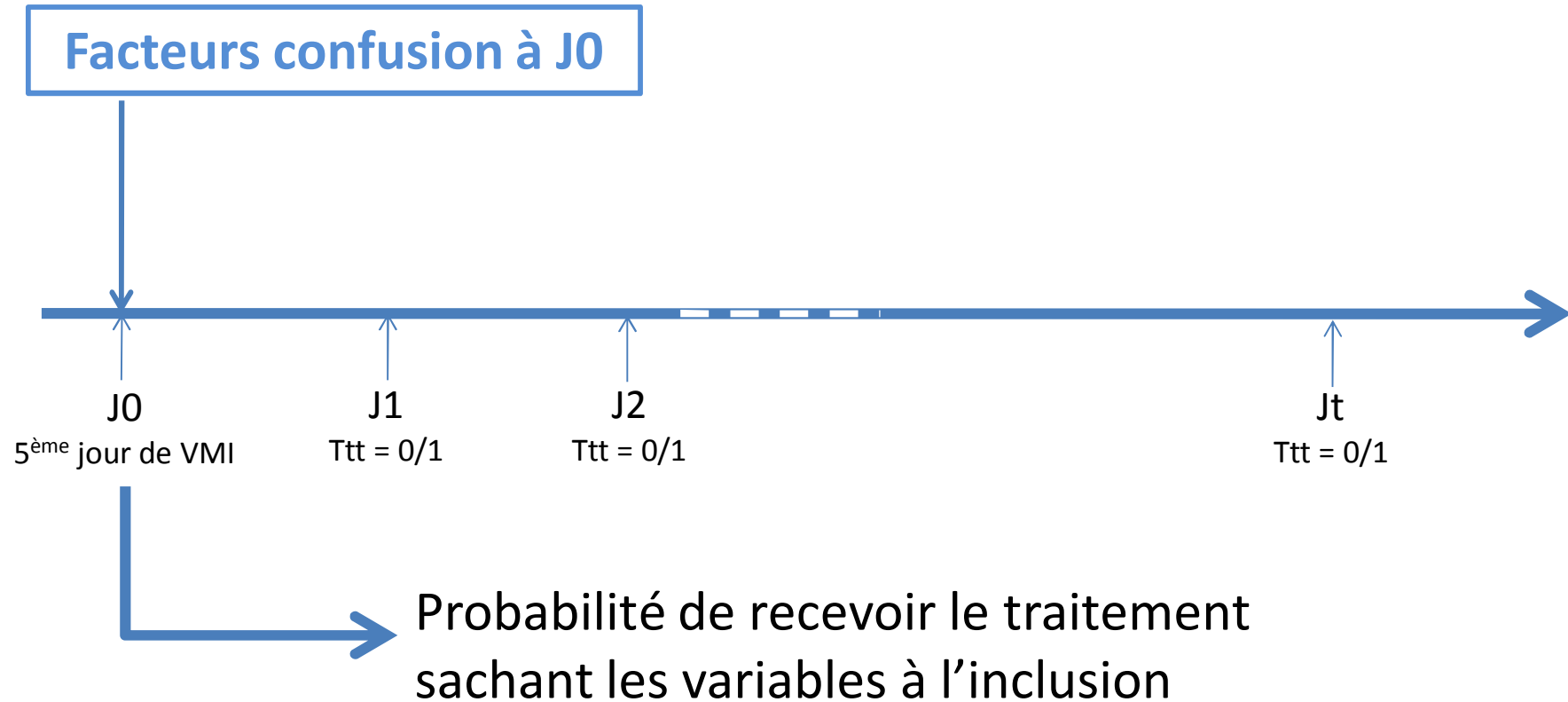






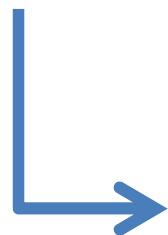
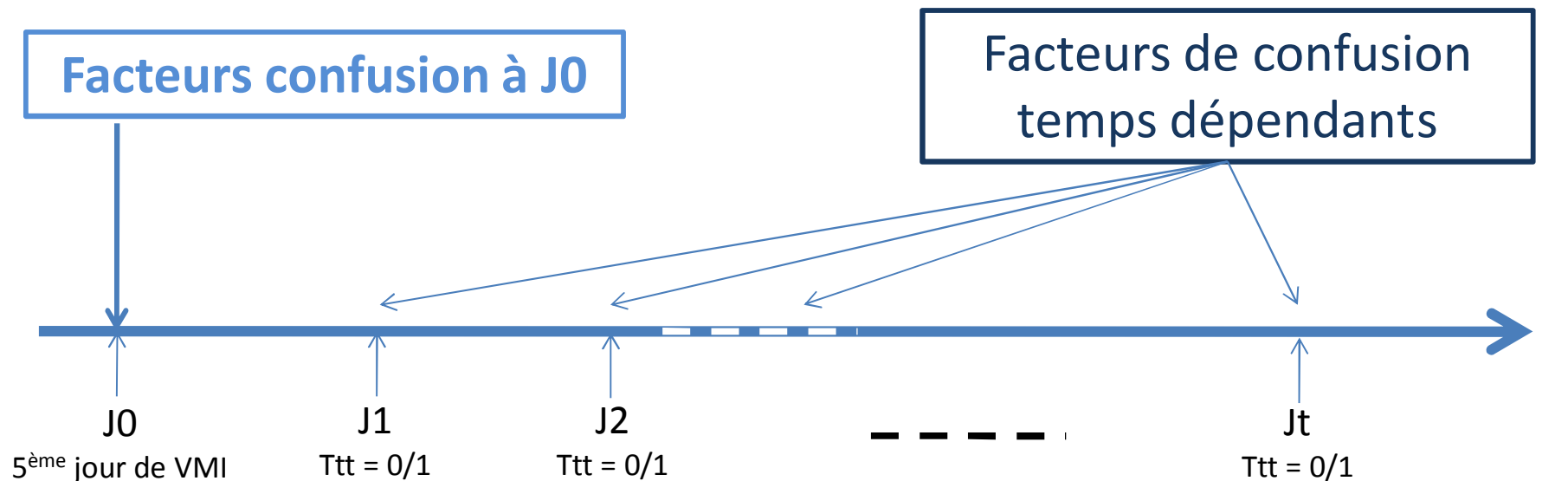




Pour un patient :

$$\text{logit} \left[\Pr \left(A_{it} \mid \bar{L}_{it} = \bar{l}_{i0} \right) \right]$$

Pour un patient :



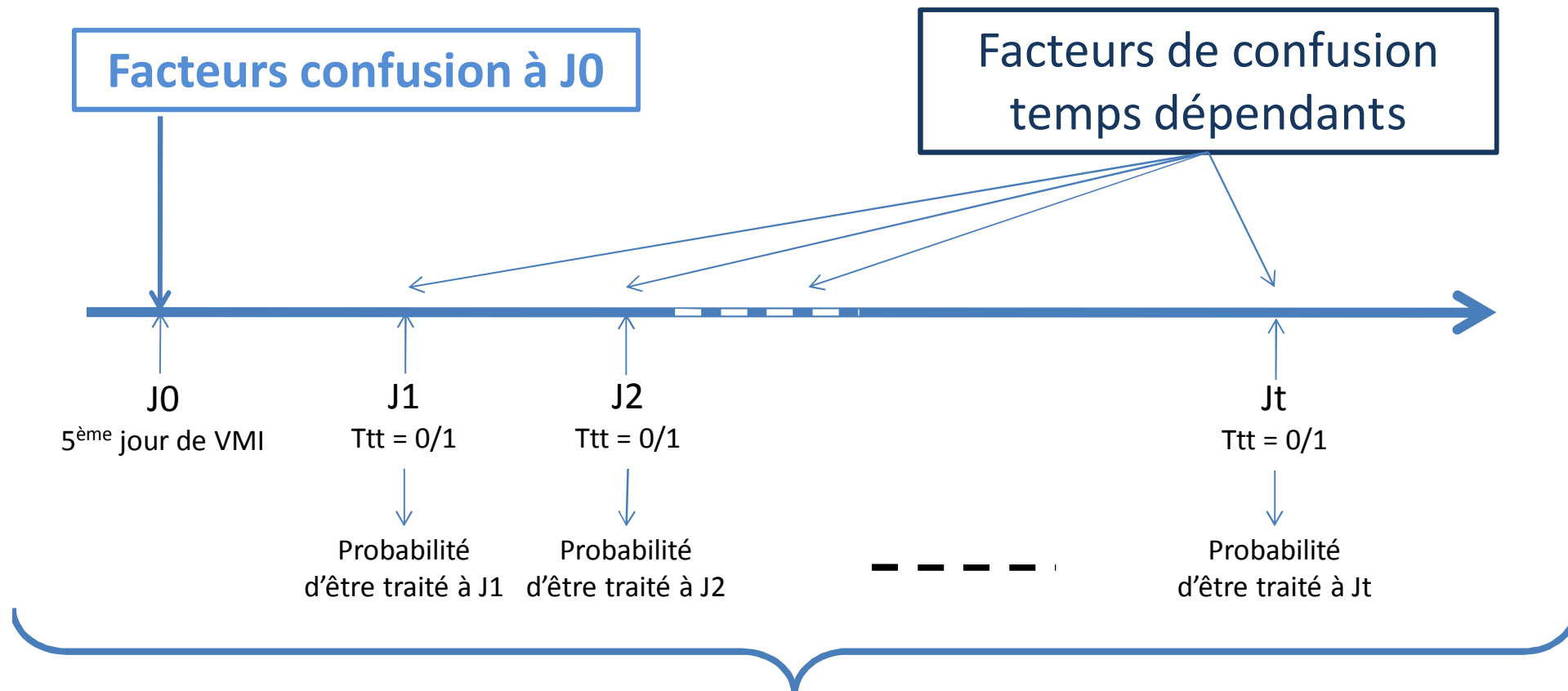
Probabilité de recevoir le traitement sachant les variables à l'inclusion, les facteurs de confusion temps dépendants et l'historique de traitement

$$\text{logit} \left[\Pr \left(A_{it} \mid \bar{A}_{it-1} = a_{it-1}, \bar{L}_{it} = \bar{l}_{it-1}, \bar{L}_{it} = \bar{l}_{i0} \right) \right]$$

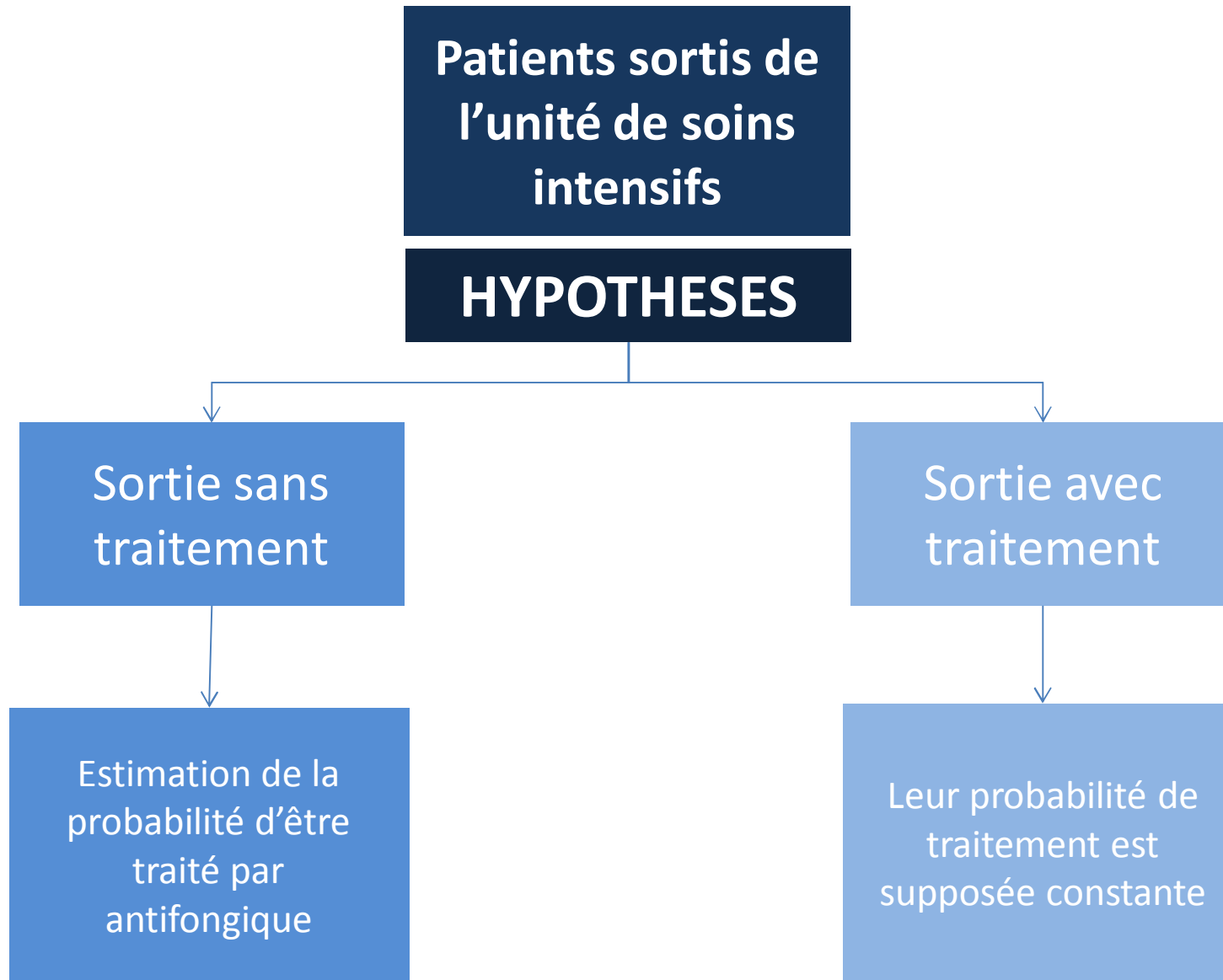
$$SW_i = \frac{\text{logit}\left[\Pr\left(A_{it} \mid \bar{L}_{it} = \bar{l}_{i0}\right)\right]}{\text{logit}\left[\Pr\left(A_{it} \mid \bar{A}_{it-1} = a_{it-1}, \bar{L}_{it} = \bar{l}_{it-1}, \bar{L}_{it} = \bar{l}_{i0}\right)\right]}$$

sw : Poids stabilisé : meilleure précision de l'estimation finale

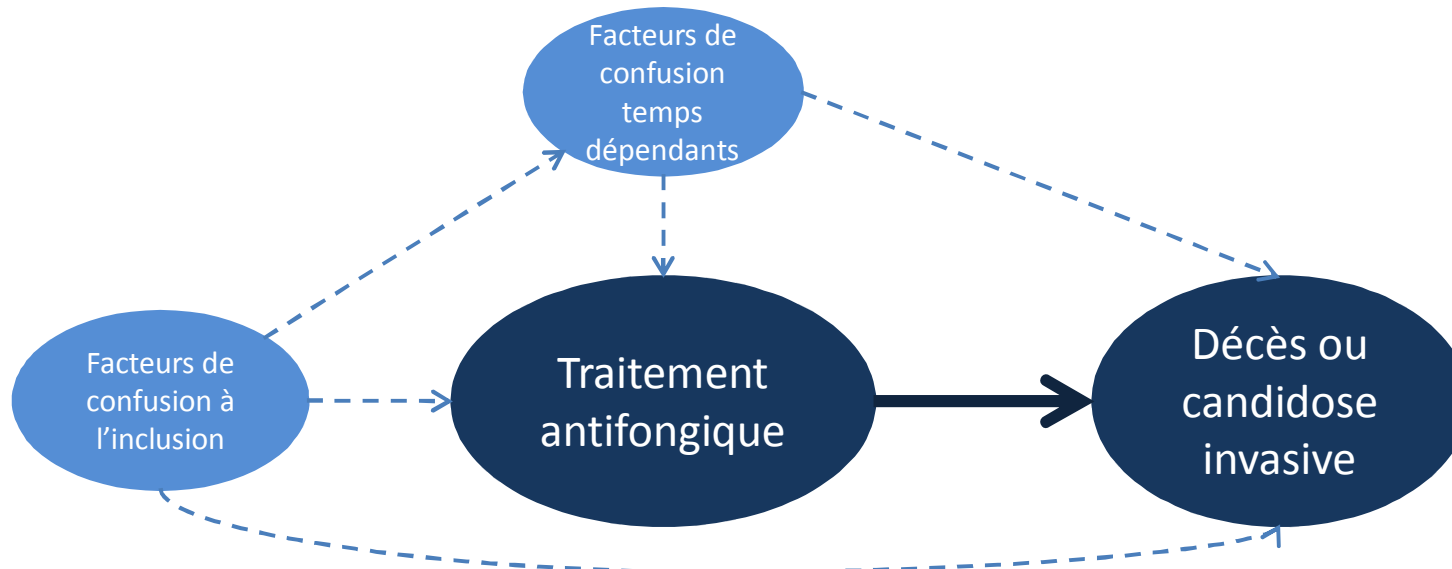
Pour un patient :



Calcul d'un poids pour chaque observation de chaque patient qui permettra de constituer la pseudo-population équilibrée



Utilisation d'un modèle de Cox sur données longitudinales



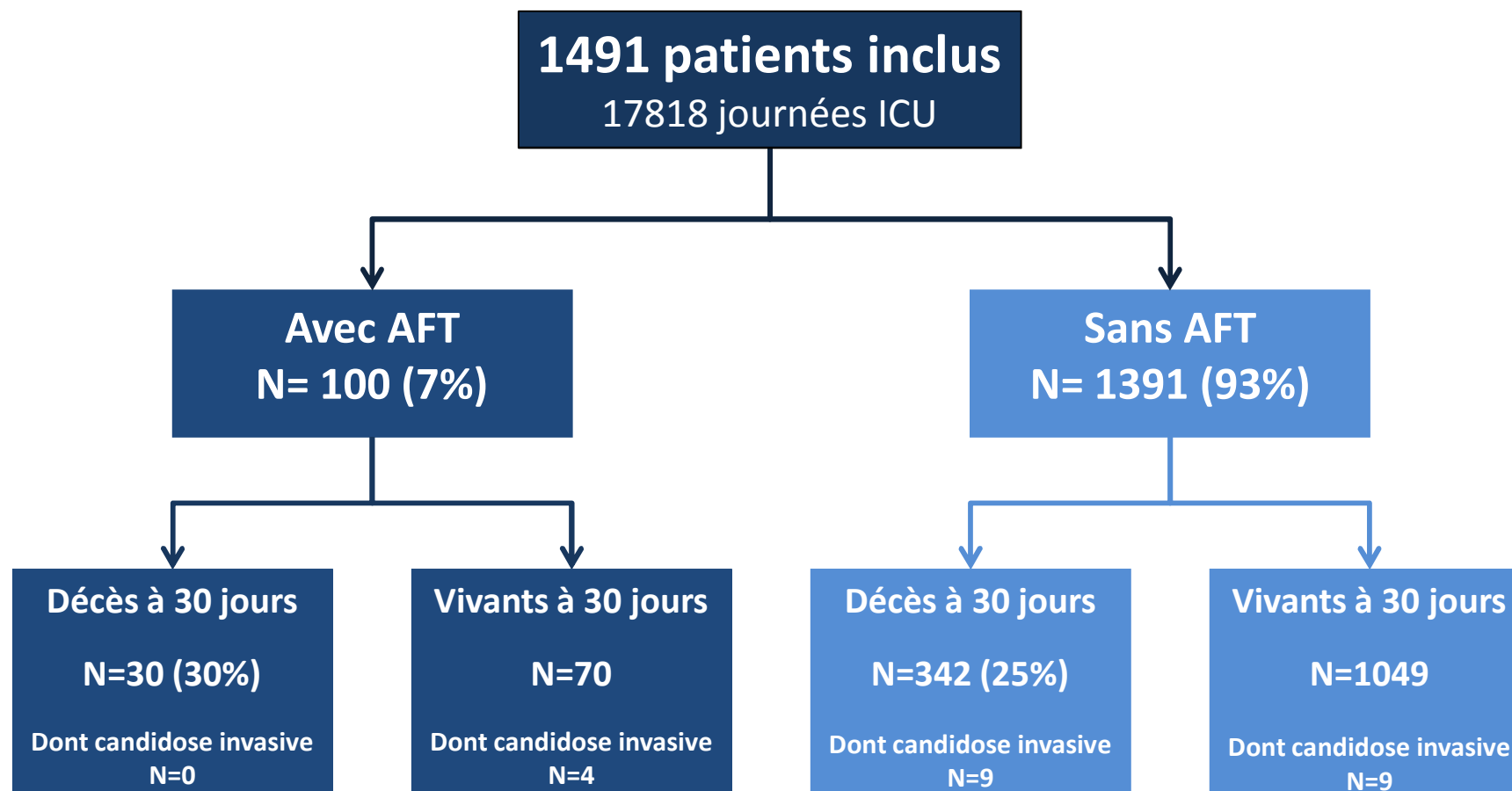
Introduction - Objectif – Méthodes – **Résultats** – Conclusion

1491 patients inclus

17818 journées ICU



- Au moins 5 jours de Ventilation mécanique invasive
- Pas d'infection fongique invasive
- Pas de traitement antifongique en cours
- Pas de limitation thérapeutique à l'inclusion
- Non neutropéniques – Non transplanté
- Traitement administré de façon empirique
- Données biologiques disponibles



Introduction - Objectif – Méthode – Résultats – Conclusion

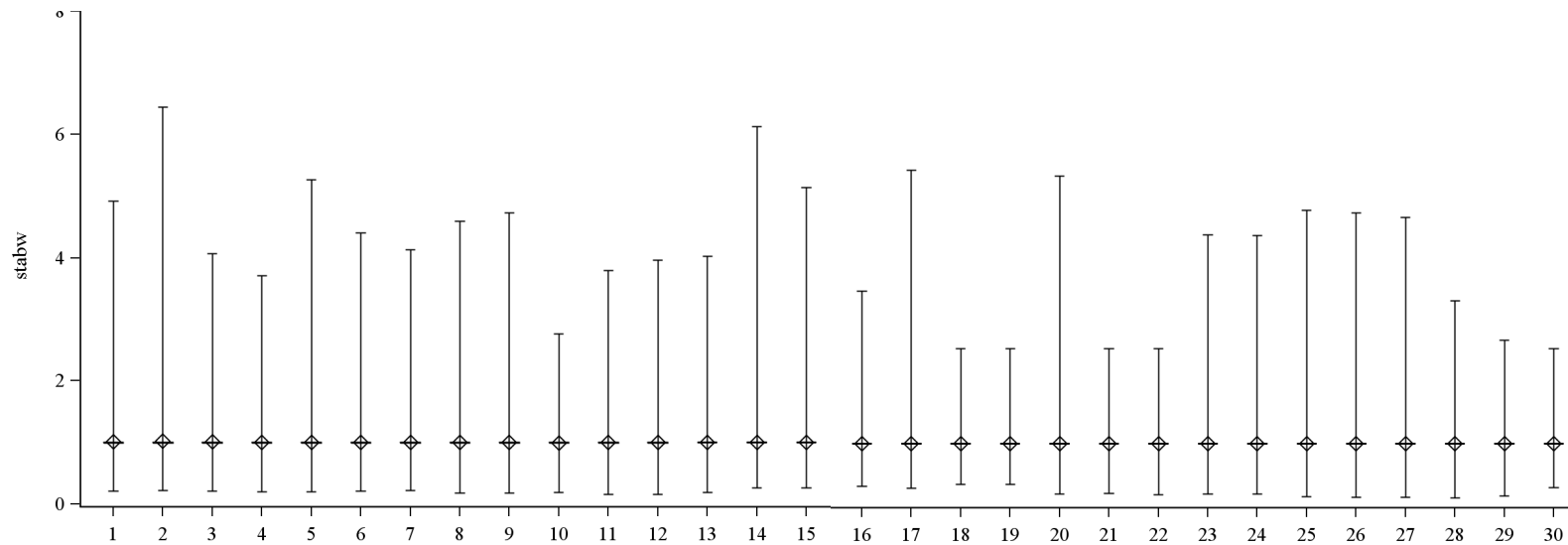
Descriptif des patients inclus (N=1491)

	Sans AFT (N=1391)	Avec AFT (N=100)	Pvalue
A l'admission en unité de soins intensifs			
Jours d'hospitalisation antérieurs	6 (5 - 8)	7 (6 - 11)	<0.001
Age	65 (53 - 76)	63 (54 - 75)	0.34
Sexe (Home)	898 (64.56)	52 (52.00)	<0.001
Type d'admission			<0.001
Médicale	679 (48.81)	66 (66.00)	
Chirurgie programmée	84 (6.04)	21 (21.00)	
Chirurgie d'urgence	247(17.76)	13 (13.00)	
Immunosuppression	107 (7.69)	14 (14.00)	0.002
Choc septique ou défaillance d'organes	389 (27.97)	38 (38.00)	<0.001
A l'inclusion (5 jours de ventilation mécanique invasive)			
SOFA	4 (2 - 8)	6 (3 - 11)	<0.001
Antécédent d'antibiothérapie	438 (31.49)	61 (61.00)	<0.001
Antécédent de corticothérapie	480 (34.51)	54 (54.00)	<0.001
Présence de cathéter	1120 (80.52)	98 (98.00)	<0.001
Candida score	2 (1 - 3)	3 (2 - 4)	<0.001
Nutrition parentérale totale	512 (36.81)	54 (54.00)	<0.001
Colonisation multisite à <i>Candida</i>	227 (16.32)	34 (34.00)	0.003
Antécédents de sepsis sévère	866 (62.26)	79 (79.00)	<0.001
Outcome			
Décès ou candidose invasive à 30 jours	351 (25.82)	34 (34.00)	<0.001
Dont candidose invasive	18 (1.21)	4 (4.00)	

Introduction - Objectif – Méthode – Résultats – Conclusion

Modèle structural marginal de Cox : analyse de sensibilité

Truncation percentiles	Mean estimated weight (SD)	Estimated weight Minimum/Maximum	Estimate	Stderr	HR [CI95%]	Pr > Z
0, 100	1(0.148)	0.12/6.44	0.1942	0.3649	1.21[0.59;2.48]	0.5946
1, 99	1(0.079)	0.39/1.49	0.0501	0.3170	1.05[0.56;1.96]	0.8745
5, 95	1(0.027)	0.9/1.09	0.0316	0.2786	1.03[0.6;1.78]	0.9098
10, 90	1(0.016)	0.95/1.04	0.0221	0.2759	1.02[0.6;1.76]	0.9361
25, 75	1(0.007)	0.98/1	0.0202	0.2744	1.02[0.6;1.75]	0.9413
50, 50	1(0)	1/1	0.0208	0.2739	1.02[0.6;1.75]	0.9396

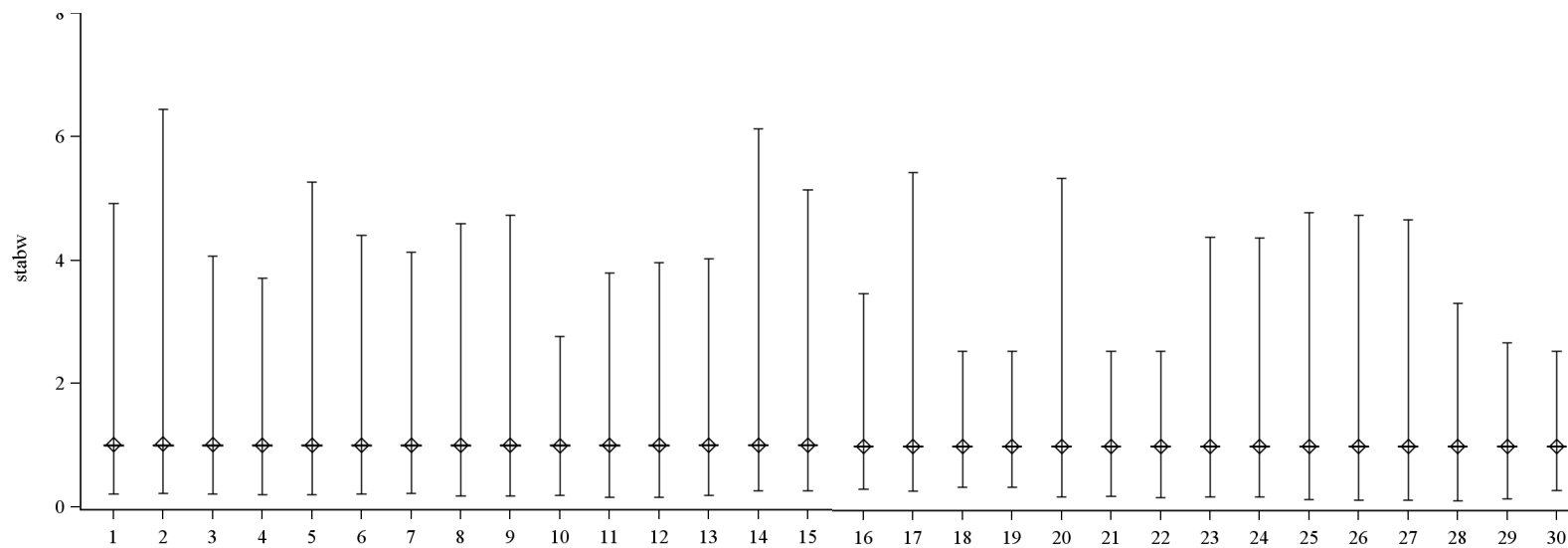


Distribution des poids stabilisés en fonction du jour d'exposition

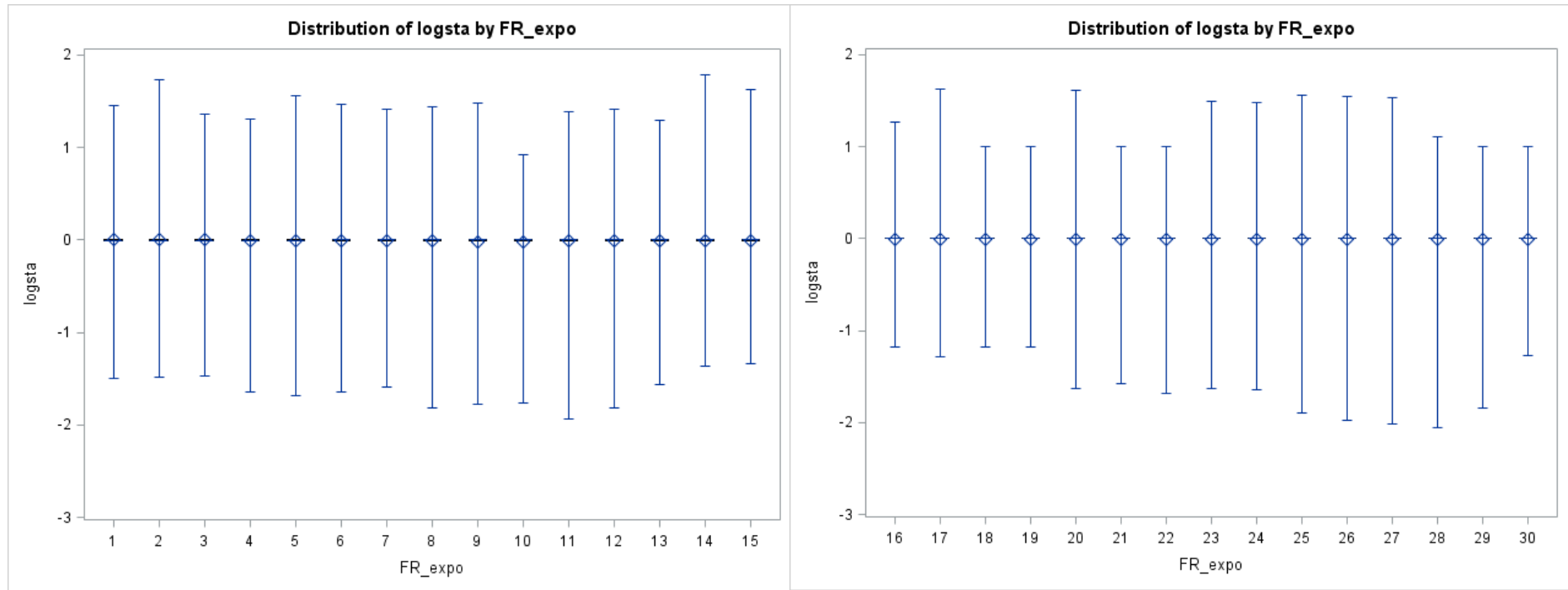
Introduction - Objectif – Méthode – Résultats – Conclusion

Modèle structural marginal de Cox : analyse de sensibilité

Truncation percentiles	Mean estimated weight (SD)	Estimated weight Minimum/Maximum	Estimate	Stderr	HR [CI95%]	Pr > Z
0, 100	1(0.148)	0.12/6.44	0.1942	0.3649	1.21[0.59;2.48]	0.5946
1, 99	1(0.079)	0.39/1.49	0.0501	0.3170	1.05[0.56;1.96]	0.8745
5, 95	1(0.027)	0.9/1.09	0.0316	0.2786	1.03[0.6;1.78]	0.9098
10, 90	1(0.016)	0.95/1.04	0.0221	0.2759	1.02[0.6;1.76]	0.9361
25, 75	1(0.007)	0.98/1	0.0202	0.2744	1.02[0.6;1.75]	0.9413
50, 50	1(0)	1/1	0.0208	0.2739	1.02[0.6;1.75]	0.9396



Distribution des poids stabilisés en fonction du jour d'exposition



**Log des poids stabilisés centré sur 0
validation de l'hypothèse de positivité**

Introduction - Objectif – Méthodes – Résultats – **Conclusion**

Pas d'effet de l'administration d'un traitement antifongique sur le pronostic à 30 jours des patients sévères en réanimation

HR = 1.05 [0.56 ; 1.96]

Patients étant placés au moins 5 jours en ventilation mécanique invasive
Patients n'ayant pas de candidose invasive documentée
Patients non neutropéniques et n'ayant pas reçu de transplantation d'organe



**Nécessité de documenter l'administration
Ou d'arrêter le traitement en absence de preuve**

Modèle structural marginal de Cox

Inférence causale sur données observationnelles longitudinales

Limites :

- Positivité
- Bonne spécification des modèles

Alternatives possibles :

- g-estimation
- Estimateur double robuste
- TMLE (machine-learning)

Merci pour votre attention

sbailly@chu-grenoble.fr

Sébastien BAILLY – GDR Statistique et santé – Toulouse – 3 octobre 2014