

OUTCOMEREA

Impact du délai d'adéquation au traitement sur le pronostic du patient : approches d'inférence causale sur la base de données de l'étude EUROBACT 2

Ambre LOÏODICE

Biostatisticienne

14/10/2022

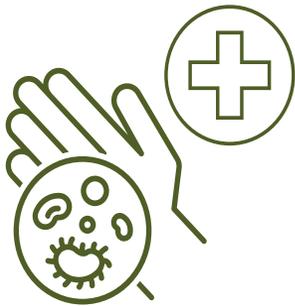
INTRODUCTION



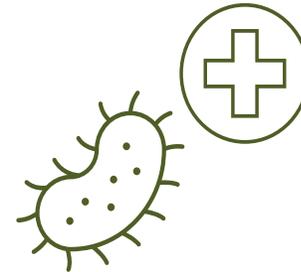
I- Introduction

A- Contexte clinique / biologique

Bactériémie : Bactérie dans le sang pouvant être responsables de graves infections.



Infections nosocomiales :
Prévalence = 30% dans le monde



Bactériémies nosocomiales
en ICU¹



35% - 50%

I- Introduction

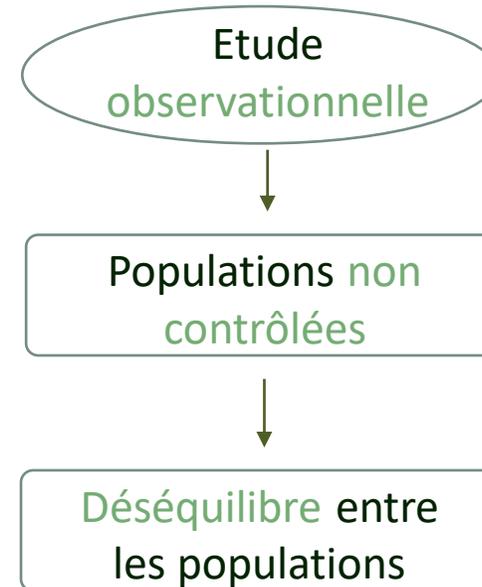
B- Problématiques et Objectif

Problématique Clinique

Déterminer chez les patients atteints de **bactériémie** en réanimation, l'impact du **délai de l'adéquation** au traitement sur la **mortalité**

Problématique Méthodologique

Randomisation => Non éthique



➔ Biais de **sélection** + Biais de **confusion**

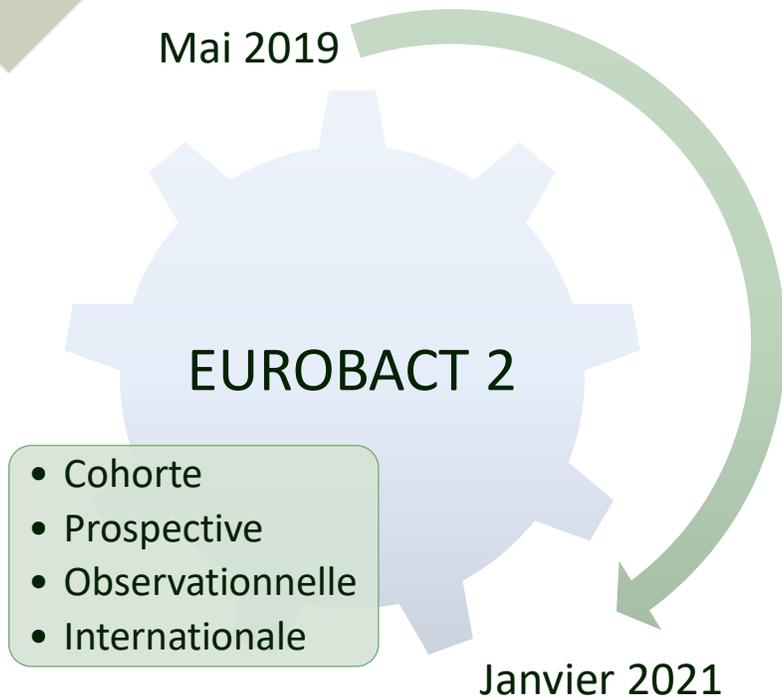
➔ Bras AVEC traitement adéquat \neq Bras SANS traitement adéquat

MATERIELS ET METHODES



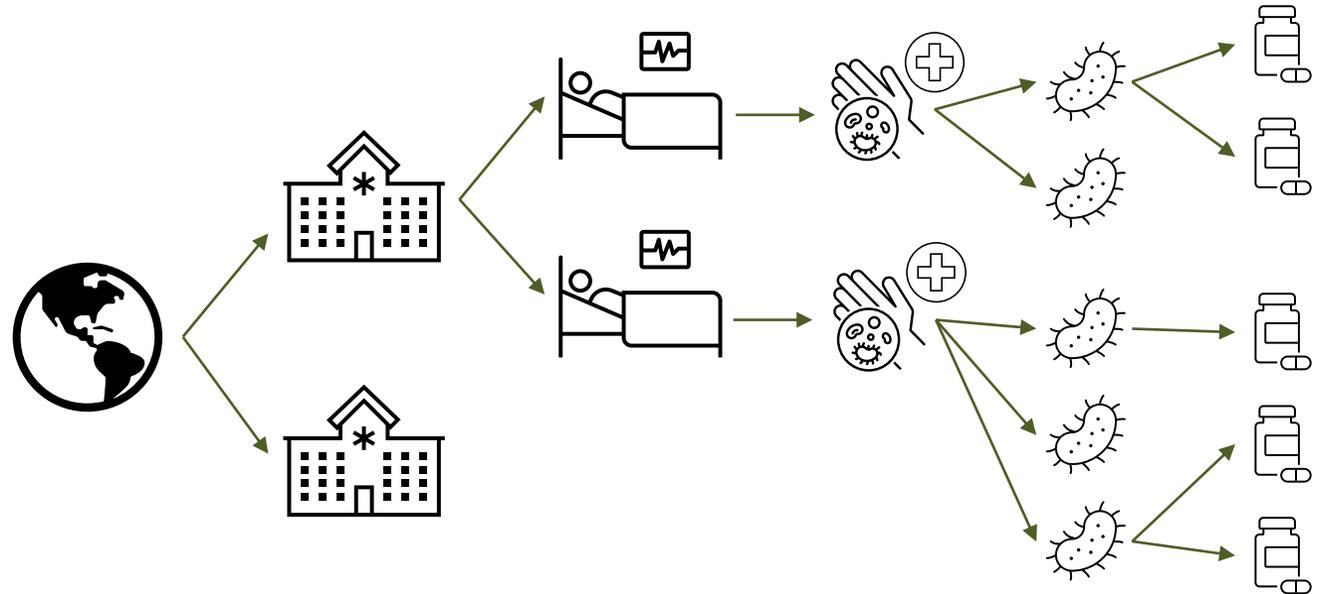
II- Matériels et méthodes

A- Etude EUROBACT 2



Objectif de l'étude :

- ❖ Mise à jour de l'épidémiologie et des déterminants du pronostic des bactériémies traités en réanimation.



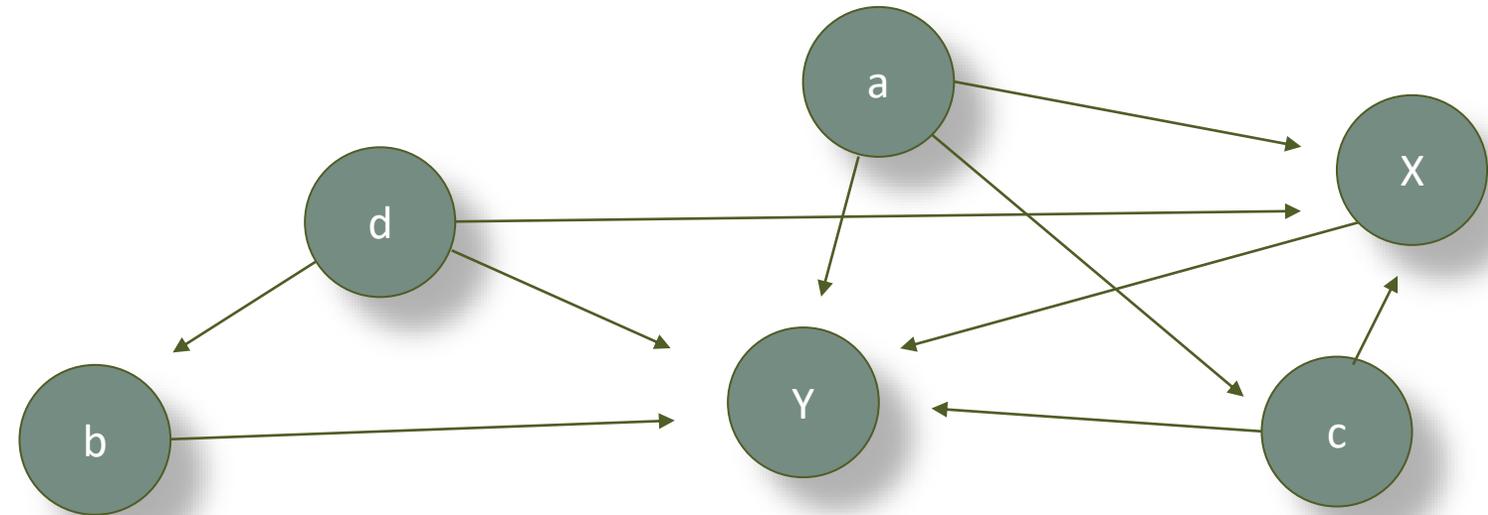
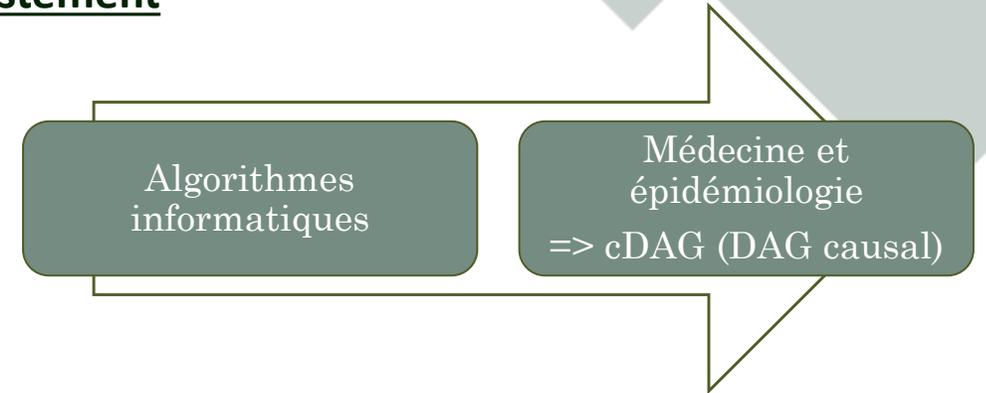
II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ - Qu'est ce que c'est ? (1)

Sélection des variables d'ajustement

DAG ou Directed Acyclic Graphs ou Graphiques Acycliques Dirigés.

- Graphique : série de flèches reliant des nœuds (variables). Toute série de flèches adjacentes forme un chemin (quelque soit la direction).
- La série doit être acyclique => Pas de formation de boucle de rétroaction dans laquelle une variable ce « cause » elle-même.



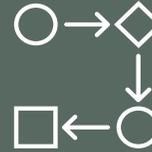
II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – Objectifs (2)



BIAIS

- Examen des biais liés aux questions causales
- Description de la structure des différents biais pouvant affecter la validité des études observationnelles (confusion, sélection, surajustement et détection)



VISUALISATION

- Démonstration de la relation causale entre les variables
- Visualisation des variables jouant un rôle dans les questions causales



AIDE

- Aide à la conception et l'interprétation d'études observationnelles
- Aide dans la recherche et la mise en place de méthodologie statistique

II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – En pratique (3)

Nombreuses
recherches
cliniques

Elucider et tester
les relation
causales

Epidémiologie

Etablir les expositions
susceptibles d'être modifiées
et tester des interventions
agissant sur ces expositions

**Amélioration des résultats
pour la santé**

Essentiel d'identifier correctement et d'ajuster de manière appropriée les facteurs de confusion et les sources potentielles de biais
⇒ **Interprétation correcte**

II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – En pratique (4)

➤ Illustration des menaces liées à la validités présentes dans la majorité des recherches cliniques :

- Biais de confusion
- Biais de sélection
- Biais de surajustement
- Biais de détection (erreur de mesure)

II- Matériels et méthodes

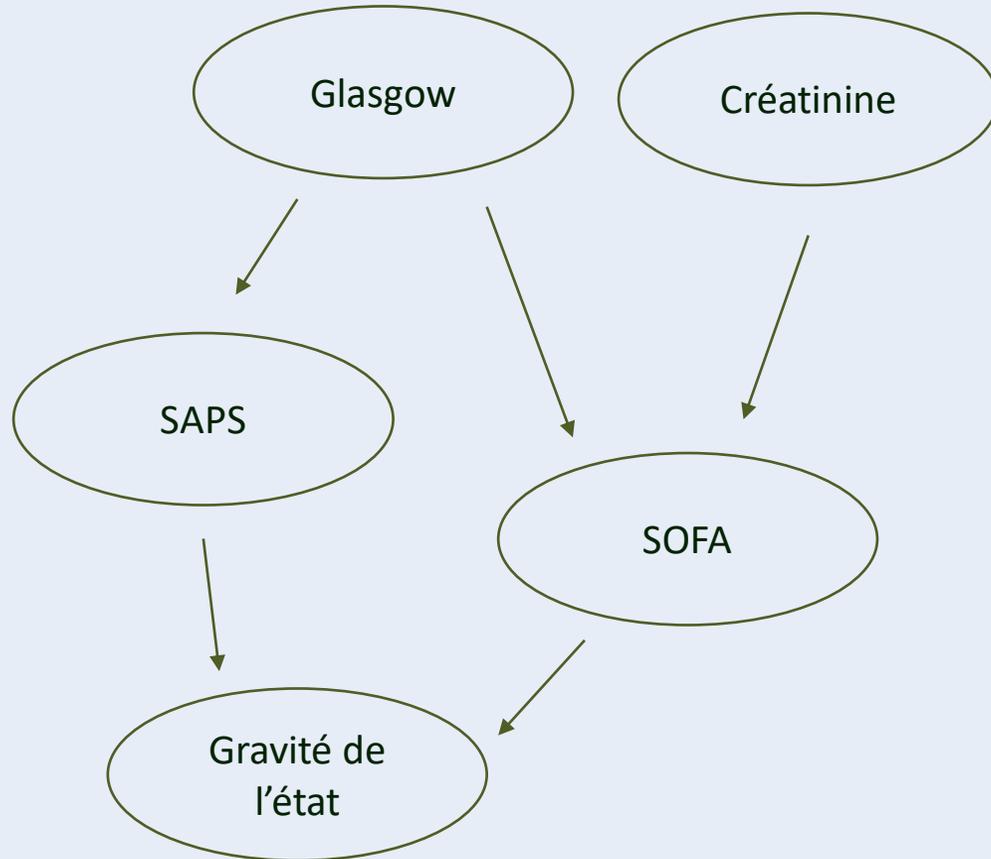
B- DAG¹ – En pratique (5)

➤ Utilités :

- Interpréter la recherche qui traite de relations causales
- Rappel lors de la planification d'études observationnelles de collecter suffisamment de données pour conditionner les facteurs de confusion possibles et de les ajuster de manière appropriée dans les analyses
- Montre que la randomisation minimise les risques de confusion dans les études interventionnelles MAIS des biais subsistent (ex : perte de suivi).

II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – Ancêtre / Descendant (6)



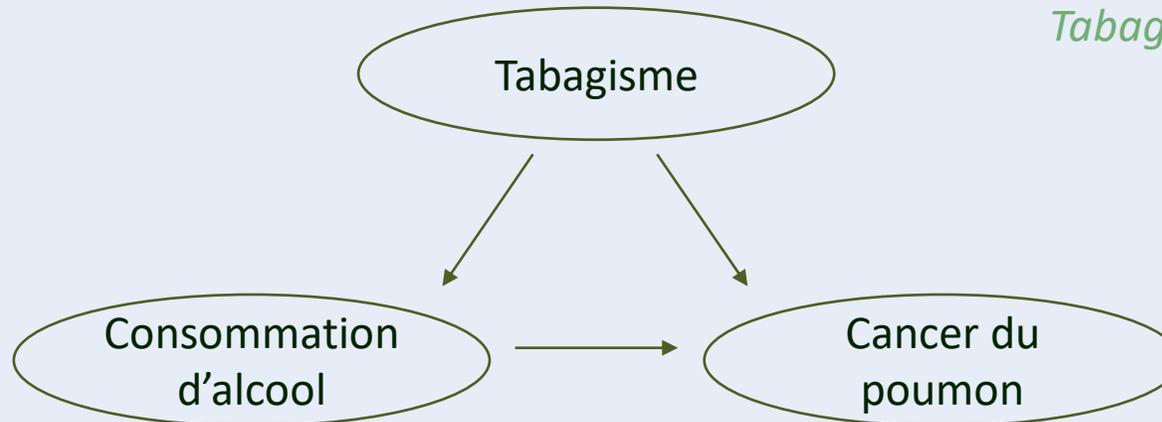
- Créatinine : Ancêtre du score SOFA et de la gravité de l'état.
- Score SOFA : Ancêtre de la gravité de l'état et descendant de la créatinine.
- Glasgow : Ancêtre des scores SOFA et SAPS et de la gravité de l'état.
- Score SAPS : Ancêtre de la gravité de l'état et descendant du Glasgow.
- Gravité de l'état : Descendant des scores SOFA et SAPS, du Glasgow et de la créatinine.

II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – Facteur de confusion et Médiateur (7)

Tabagisme : Facteur de confusion

Facteur de confusion



Adéquation au traitement : Médiateur

Médiateur



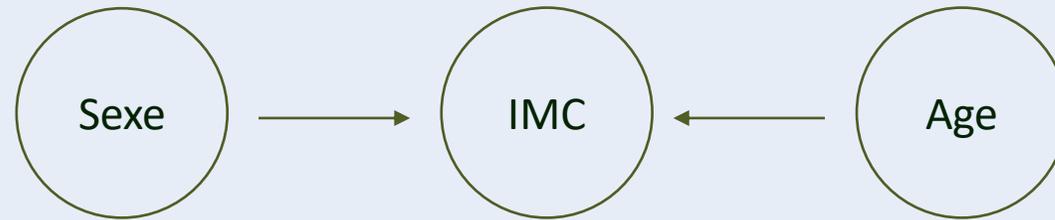
¹ DAG = Directed Acyclic Graphs

II- Matériels et méthodes

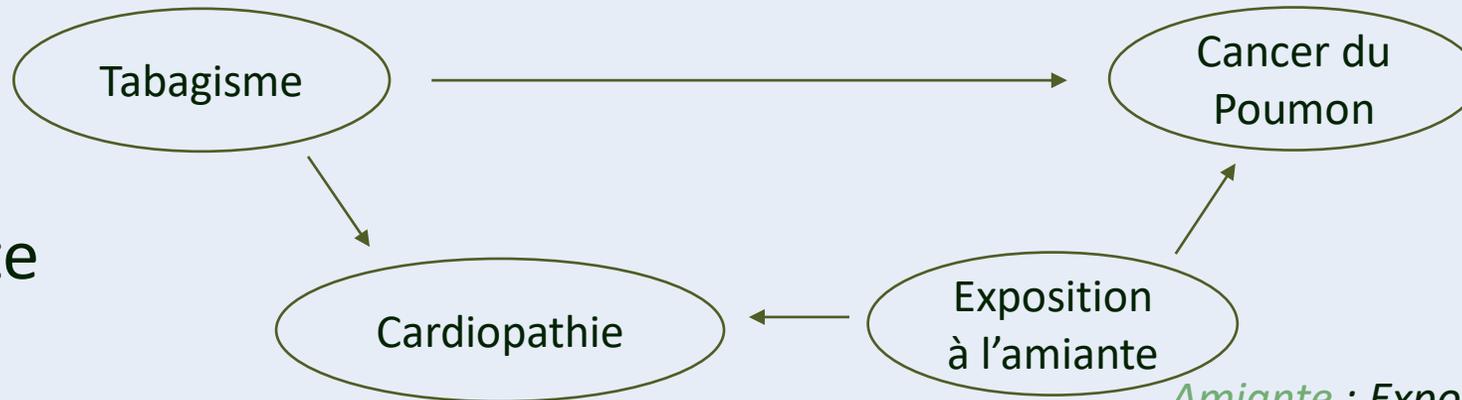
B- DAG¹ – Collider et Exposition concurrente (8)

IMC : Collider

Collider



Exposition
concurrente

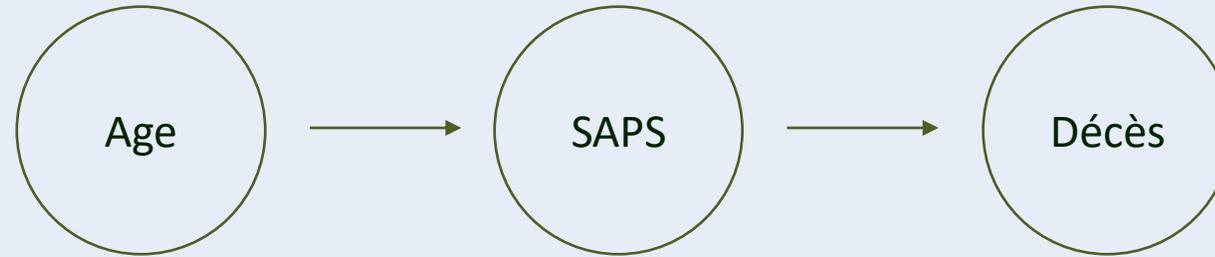


Amiante : Exposition concurrente

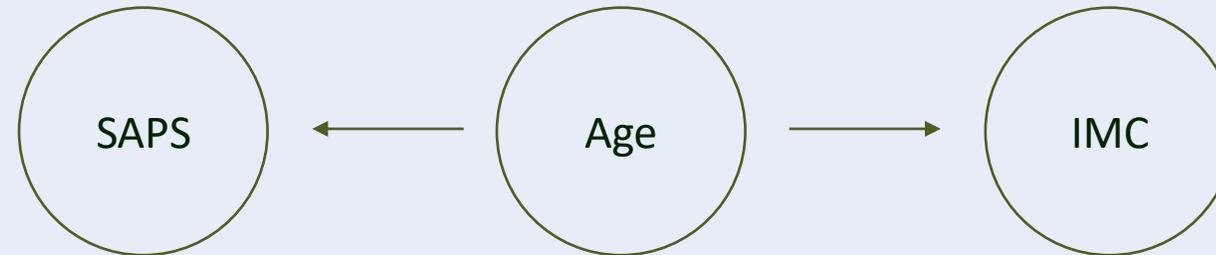
II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – Chemins (9)

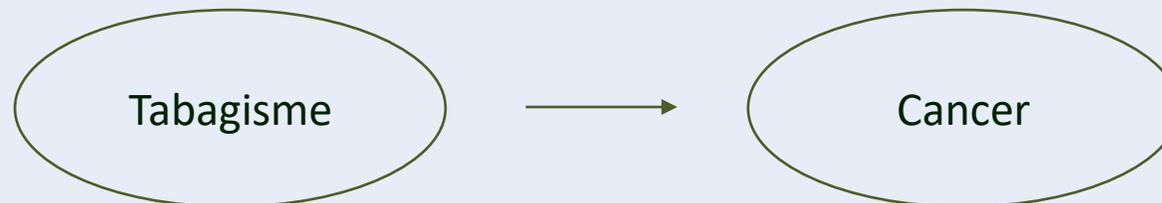
Chemin Dirigé



Chemin Non Dirigé



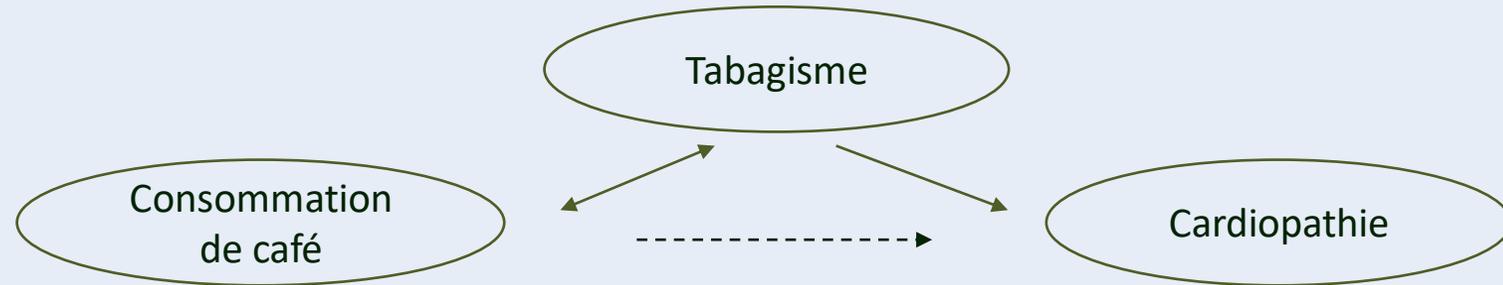
Chemin causal



II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – Chemins (10)

Chemin biaisé



Chemin bloqué



Le chemin est bloqué par le collider IMC

Le chemin est bloqué si on ajuste sur l'âge

II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – Logiciels(11)

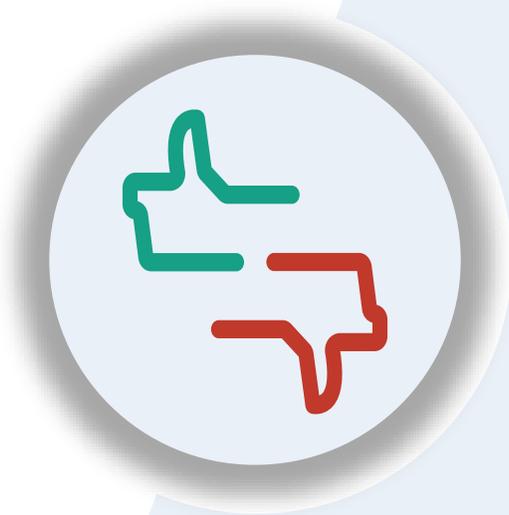
- DAGitty : <http://www.dagitty.net/>
- R, utilisation d'une combinaison de packages :
 - Package « dagitty »,
 - Package « ggdag »,
 - Package « ggplot2 ».

II- Matériels et méthodes

B- DAG¹ – Avantages et Limites (11)

Avantages

- + Conceptualisation **qualitative** de la causalité.
- + Aide à la **conception**, mise en place de **méthodologie statistique** et **interprétation**.
- + Description de la **structure des biais** affectant la validité des études observationnelles.
- + Meilleure **vigilance** des cliniciens, chercheur et statisticiens.



Limites

- Caractère **non-paramétrique** : pas d'information sur la **forme** des relations causales, ni de description de **l'ampleur des associations**.
- L'**absence** de **variables clés** pourrait conduire à un **biais**.
- Pas certain de la **temporalité** entre les variables en pratique.
- **Précision** des cDAGs compromise si une **relation causale** entre les deux variables est **mal représentée**.

II- Matériels et méthodes

C- Score de propension

- ❖ Relations de cause à effet à l'aide d'observations
- ❖ Etablir une causalité => complexe
 - Chronologie des évènements
 - Définition formelle
 - Hypothèses
 - Facteurs de confusion

➔ **Score de propension**

$$PS_{zi}(X_i) = (Z_i = 1 | X_i) \in [0; 1]$$

où Z_i désigne le facteur d'exposition et X_i le vecteur de covariables.

Score à calculer avec un modèle de traitement :
- Modèle de régression approprié

Modèle de régression logistique (variable binaire) :

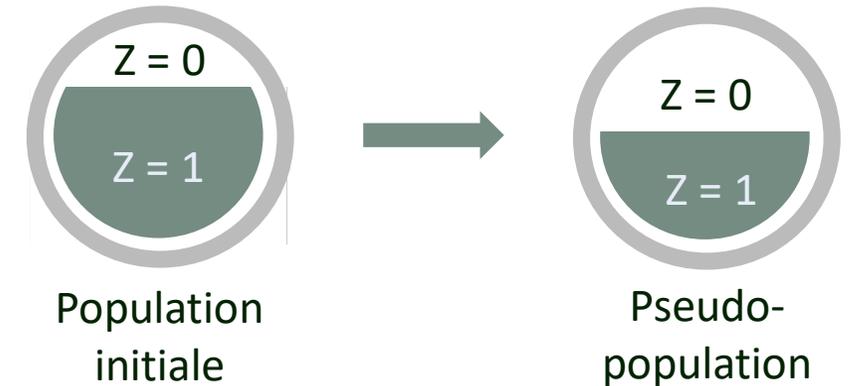
$$\text{Odds}(Z=1)_i = e^{\beta_0} * e^{\beta_1 * x_{1i}} * \dots * e^{\beta_n * x_{ni}}$$

↑
Traitement adéquat à 24h

II- Matériels et méthodes

D- Estimateur IPTW

- ❖ Estimation des effets causaux
 - Contrôle biais confusion + sélection
- ❖ Calcul des poids :
 - Individus traités : $w_i(Z = 1) = \frac{1}{PS_i}$
 - Individus non traités : $w_i(Z = 0) = \frac{1}{1-PS_i}$
où PS_i : score de propension de l'individu i
- ❖ IPTW¹ => pseudo-populations équilibrés



=> Caractéristiques de la population équilibrés en fonction du facteur d'exposition

II- Matériels et méthodes

E- La mise en œuvre

Les grandes étapes :

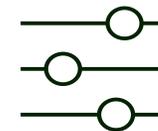
Estimation des poids pour chaque individu.

02



Pondération du modèle

04



01

Sélection des covariables.

Utilisation de graphique acyclique dirigé (DAG)

03

Bonne spécification +
Respect hypothèse de
positivité

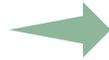
II- Matériels et méthodes

F- Modélisations

Rappel critère de jugement : Mortalité à J28 de la date de bactériémie

Modèle 0 (naïf) : Modèle de Cox non ajusté

Modèle 1 : Modèle de Cox ajusté*



Meilleure adéquation du modèle aux données

Modèle 2 : Modèle de Cox ajusté* et pondéré

$$h(t, \text{traitement adéquat}, x_1, \dots, x_n)$$

$$= h_0(t) * \exp(\beta_{trt\ adq} * I_{trt\ adq=1} + \beta x)$$



Meilleure adéquation du modèle aux données

+

Prise en compte du biais

Modèle 3 : Modèle de Cox avec fragilité ajusté* et pondéré

(effet aléatoire pays)

$$h(t, \text{traitement adéquat}, x_1, \dots, x_n)$$

$$= h_0(t) * \exp(\beta_{trt\ adq} * I_{trt\ adq=1} + \beta x + b_{0i})$$

$$b_{0i} \hookrightarrow N(0, \sigma_0^2) \quad b_{0i} : \text{effet aléatoire pays}$$



Meilleure adéquation du modèle aux données

+

Prise en compte du biais

+

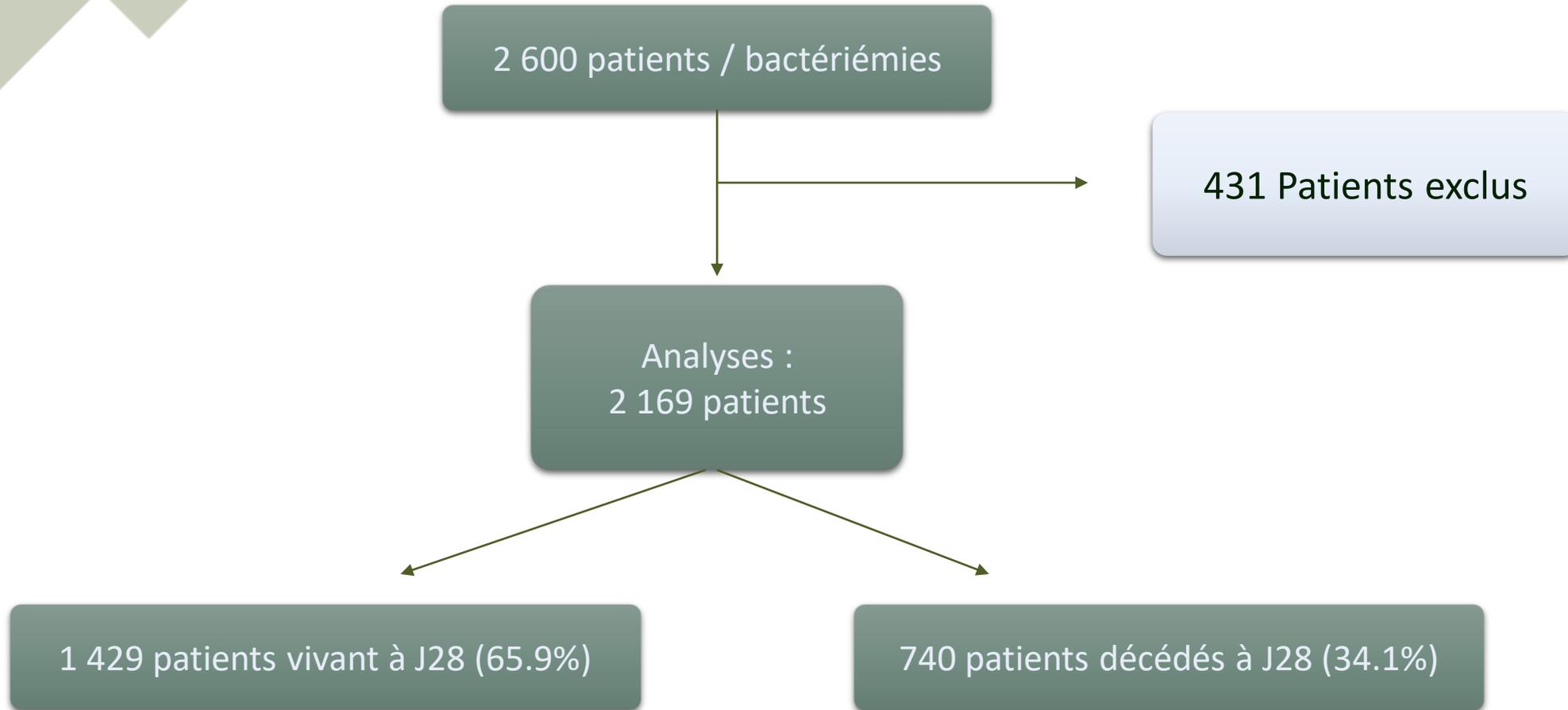
Prise en compte corrélation intracluster

RESULTATS



III- Résultats

A- Population d'analyse



III- Résultats

B- Analyses Descriptives

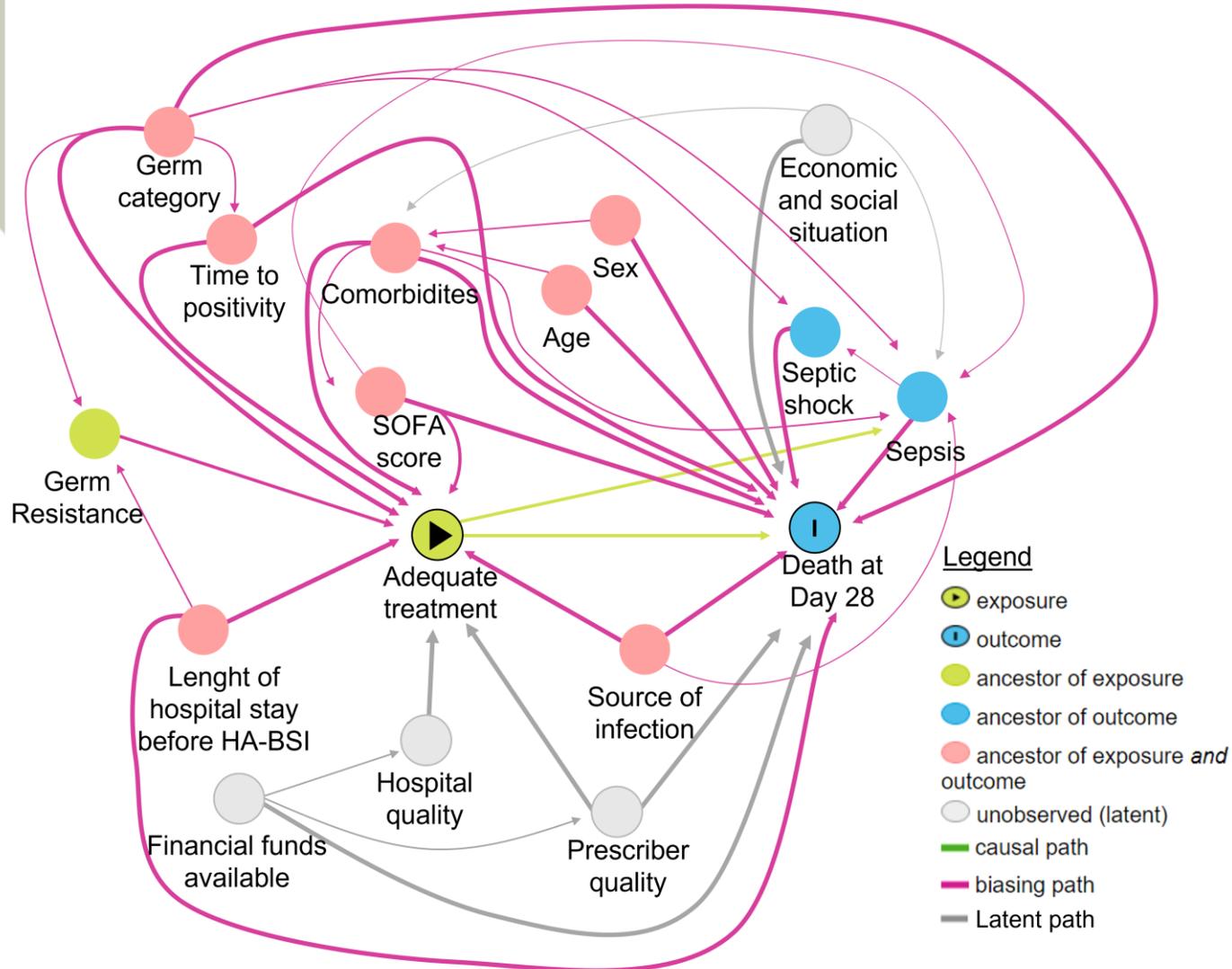
	Total n=2,169	Adequate treatment H24 n=1,090	No adequate treatment H24 n=1,079	<i>p</i> ¹
Age	64 [52 ; 73]	63 [50 ; 73]	65 [54 ; 74]	0.0061
Male gender	1390 (64.1)	705 (64.7)	685 (63.5)	0.5622
Co-morbid condition : Respiratory	364 (16.8)	180 (16.5)	184 (17.1)	0.7369
Malignancy and/or Immunosuppression	610 (28.1)	336 (30.8)	274 (25.4)	0.0049
ICU-Acquired BSI	1693 (78.1)	809 (74.2)	884 (81.9)	<.0001
SOFA score at HA-BSI onset	8 [5 ; 11]	8 [5 ; 11]	8 [5 ; 11]	0.6184
Time to positivity	21 [16 ; 26]	21 [14 ; 23]	21 [19 ; 31]	<.0001
Gram Positive	747 (34.4)	367 (33.7)	380 (35.2)	0.4481
Gram Negative	1328 (61.2)	704 (64.6)	624 (57.8)	0.0012
Fungus	186 (8.6)	41 (3.8)	145 (13.4)	<.0001
Anaerobes	55 (2.5)	30 (2.8)	25 (2.3)	0.5190
28-day death	740 (34.1)	337 (30.9)	403 (37.3)	0.0016

¹Tests de comparaisons : Variables quantitatives : Tests t de Student (tests de Wilcoxon-Mann-Whitney si hypothèses non respectées)

Variables qualitatives : Tests du χ^2 (tests exact de Fisher si hypothèses non respectées)

III- Résultats

C- Analyse Principale (1)



Graphique Acyclique Dirigé (DAG)

Variables retenues :

- Catégorie de germe
- Sexe
- Age
- Comorbidités
- Score SOFA
- Source de l'infection
- Durée du séjour hospitalier
- Délai de positivité

III- Résultats

C- Analyse Principale (2)

Models:
On adequate treatment at 24h of HABSI (n=1,090/2,169 ; 50.3%) Hazard Ratio [95% CI], p

Cox model
(*non-weighted, adjusted*¹)
Adequate treatment at 24h of HABSI



0.811 [0.702 ; 0.937], p=0.0045

Cox model
(*non-weighted, adjusted*¹)
Adequate treatment at 24h of HABSI



0.837 [0.721 ; 0.971], p=0.0188

Cox model
(*weighted, truncated*², *adjusted*¹)
Adequate treatment at 24h of HABSI

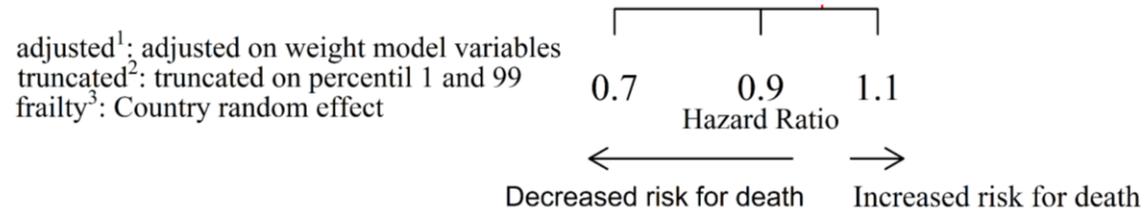


0.847 [0.765 ; 0.939], p=0.0017

Cox model with frailty³
(*weighted, truncated*², *adjusted*¹)
Adequate treatment at 24h of HABSI

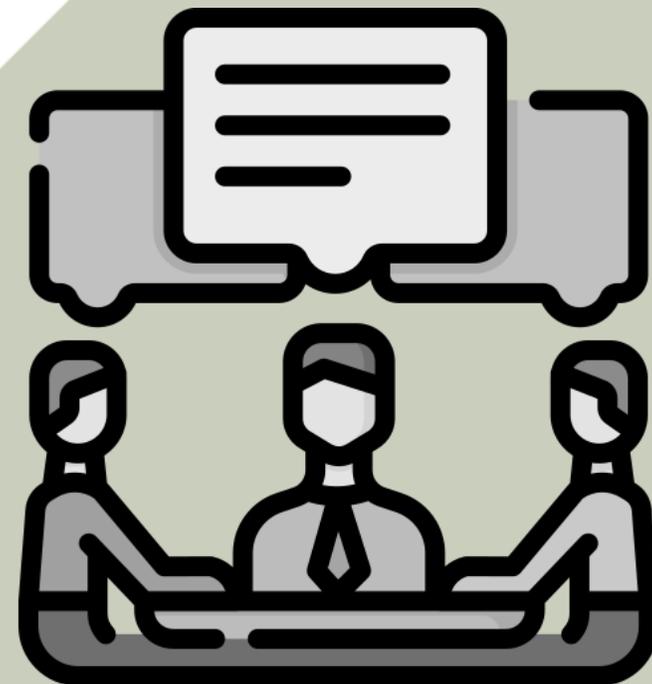


0.942 [0.849 ; 1.045], p=0.2600



- ❖ Réduction du risque de décès des patients ayant eu un traitement adéquat à 24h de la bactériémie
- ❖ Résultats non significatifs après la prise en compte de l'effet aléatoire pays

DISCUSSION



IV- Discussion

A- Limites

Facteurs de confusion
non mesurés

Impact de l'adéquation
sur la mortalité dans les
72 premières heures n'a
pas été évalué

Effet centre
Hiérarchie des données

IV- Discussion

B- Perspectives

Variable traitement
adéquat qualitative et
quantitative
⇒ Effet causal dose-
réponse

Analyses de sensibilité

CONCLUSION



V- Conclusion

L'approche préconisée : effet aléatoire pays

- Pratiques cliniques différentes d'un pays à l'autre

Très peu de travaux utilisant des effets aléatoires avec une pondération IPTW

- Nombreuses recherches à faire sur le sujet...

Merci pour votre
attention !

Eurobact II

OUTCOMEREA



Université Claude Bernard



REFERENCES



Références

1. Ippolito M, Simone B, Filisina C, Catalanotto FR, Catalisano G, Marino C, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microorganisms* 2021;9:2016.
2. Lipsky, Ari M et al - Direct acyclic graphs - *JAMA* 2022; 1083-84.
3. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar J-R, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006;42:1118–26.
4. Lee J, Little TD. A practical guide to propensity score analysis for applied clinical research. *Behaviour Research and Therapy* 2017;98:76–90.
5. Robins, James M., Miguel Ángel Hernán, et Babette Brumback. « Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology »: *Epidemiology* 11, no 5 (septembre 2000): 550-60. doi.org/10.1097/00001648-200009000-00011.
6. Bailly, S., R. Pirracchio, et J. F. Timsit. « What's New in the Quantification of Causal Effects from Longitudinal Cohort Studies: A Brief Introduction to Marginal Structural Models for Intensivists ». *Intensive Care Medicine* 42, no 4 (avril 2016): 576-79. doi.org/10.1007/s00134-015-3919-6.
7. Li, Fan, Alan M. Zaslavsky, et Mary Beth Landrum. « Propensity Score Weighting with Multilevel Data ». *Statistics in medicine* 32, no 19 (30 août 2013): 3373-87. doi.org/10.1002/sim.5786.
8. Luque-Fernandez MA, Schomaker M, Rchet B, Schnitzer ME. Targeted maximum likelihood estimation for a binary treatment: A tutorial. *Statistics in Medicine* 2018;37:2530–46.

ANNEXES



II- Matériels et méthodes

E- DAG¹ – Définitions courantes (6)

Terme	Définition
Flèche	Montre un effet causal direct.
Chemin	Série de flèches adjacente.
Ancêtre / Descendant	Dans un chemin dirigé de A vers B, A = Ancêtre et B = Descendant.
Collider	Variables qui est la conséquence de deux variables ou plus.
Biais du collider ou Biais de sélection	Erreur systématique faite lors de la sélection des sujets => Introduction involontaire d'associations erronées entre les variables d'intérêt.
Biais de Confusion	Biais créé par un chemin de confusion.

¹ DAG = Directed Acyclic Graphs

II- Matériels et méthodes

E- DAG¹ – Définitions courantes (7)

Terme	Définition
Facteur de confusion	Une variable qui se trouve sur un chemin de confusion et, lors du conditionnement, bloque ce chemin. Un facteur de confusion peut inclure, mais n'est pas tenu d'être, des causes communes d'exposition et des variables de résultat.
Méiateur	Une variable qui médiatise indirectement l'effet de l'exposition sur le résultat. Variable qui modifie l'effet d'une exposition sur le résultat. Variable se situant entre les deux variables en question.
Exposition concurrente	Ancêtre du résultat qui n'est pas lié à l'exposition (pas un facteur de confusion, pas un médiateur). Inclure une exposition concurrente dans une régression n'affecte pas le biais mais améliore la précision.

¹ DAG = Directed Acyclic Graphs

II- Matériels et méthodes

E- DAG¹ – Définitions courantes (8)

Terme	Définition
Chemin dirigé	Un chemin dans lequel toutes les flèches se trouvent queue contre tête (pointant dans la même direction).
Chemin non dirigé	Un chemin dans lequel certaines flèches se trouvent queue contre tête et d'autres têtes contre queue (toutes les flèches ne pointent pas dans le même sens).
Chemin bloqué	Si aucune variable n'est ajusté, le chemin est bloqué uniquement s'il contient un collider OU Si le chemin contient un non-collider qui a été ajusté est bloqué.
Chemin causal	Un chemin dirigé de l'exposition au résultat.
Chemin biaisé	Un chemin ouvert non dirigé entre l'exposition et le résultat.

¹ DAG = Directed Acyclic Graphs

Annexe 1 – Description centres

Variable	Items	Total (n=301)
Région Center	East Asia and Pacific	62 (20.6)
	Europe and Central Asia	177 (58.8)
	Latin America and the Caribbean	7 (2.3)
	Middle East and North Africa	37 (12.3)
	North America	2 (0.7)
	South Asia	12 (4)
	Sub-Saharan Africa	4 (1.3)
Type of Hospital (4 DM)	Non-teaching Hospital	51 (17.2)
	Teaching Hospital	246 (82.8)
Type of ICU (4 DM)	Mixed (medical-surgical)	241 (81.1)
	Medical	36 (12.1)
	Surgical	20 (6.7)
Number of Ventilator equivalent beds in the ICU (5 DM)		14 [9 ; 21]
Number of nurses available in the ICU for patient care at a given time (5 DM)		8 [5 ; 14]
Number of doctors available in the ICU for patient care at a given time (5 DM)		6 [4 ; 10]
Number of senior level (7 DM)		2.5 [2 ; 5]
Number of junior or in training (8 DM)		3 [2 ; 5]
The ICU has 24-hour medical coverage by : Senior level (5 DM)		278 (93.9)
The ICU has 24-hour medical coverage by : Junior or in training (5 DM)		252 (85.1)
Clinical pharmacists are consulted : when requested 24/7 (4 DM)		74 (24.9)
Infectious diseases (ID) specialists or clinical microbiologists are consulted : When required, 24/7 (4 DM)		152 (51.2)
Center with all patients have an adequat treatment		95 (31.6)
Center with all patients do not have an adequat treatment		12 (4)

Annexe 3 – Description Patients (1)

Variable	Items	Total (n=2169)
Age		64 [52 ; 73]
Sex	Male	1390 (64.1)
BMI		26.2 [23.4 ; 30]
Co-morbid conditions :		1620 (74.7)
Respiratory		364 (16.8)
Cardio-Vascular		498 (23)
Neurological		325 (15)
Metabolic		827 (38.1)
Gastro-intestinal		202 (9.3)
Immunosuppression		409 (18.9)
Malignancy		458 (21.1)
ICU-Acquired BSI	ICU-Acquired BSI	1693 (78.1)
Delay of adequacy of bacteremia to treatment	<= 24h	1090 (50.3)
]24h ; 48h]	290 (13.4)
]48h ; 72h]	168 (7.8)
	No adequacy or adequacy >72h	621 (28.6)
Day 28 status	Alive in the Hospital	515 (23.7)
	Alive in the ICU	549 (25.3)
	Death in the Hospital	79 (3.6)
	Death in the ICU	661 (30.5)
	Discharged from the Hospital	365 (16.8)
Patient dead on day 28		740 (34.1)
Delay of follow-up		27 [13 ; 28]
Time between the BSI and hospital admission		13 [7 ; 24]

Annexe 3 – Description Patients (2)

Variable	Items	Total (n=2169)
Pathogen :		
Gram Positive		747 (34.4)
Gram Negative		1328 (61.2)
Fungus		186 (8.6)
Anaerobes		55 (2.5)
Resistance :		
Gram Positive		272 (12.5)
Gram Negative		277 (12.8)
Admission : Patient characteristics		
ICU Admission source	Emergency department	637 (29.4)
	Hospital ward/floor	914 (42.1)
	Operating Room/recovery	247 (11.4)
	Other hospital	290 (13.4)
	Other intermediate care unit	60 (2.8)
	Other	21 (1)
SAPS		46 [36 ; 59]
BSI : Patient characteristics		
Inotrope : Adrenalin / Noradrenalin		1164 (53.7)
SOFA		8 [5 ; 11]
Glasgow		13 [8 ; 15]
Ventilation status	High Flow Oxygen Nasal Canula	144 (6.6)
	Invasive Mechanical Ventilation	1474 (68)
	Low flow Oxygen or no oxygen	428 (19.7)
	Non-Invasive Mechanical Ventilation or CPAP	123 (5.7)

Annexe 6 – Tableau comparatif traitement adéquat à 24h vs. Pas de traitement adéquat (1)

Variable	Items	Adequate treatment H24 (n=1090)	No Adequate treatment H24 (n=1079)	p*
Age		63 [50 ; 73]	65 [54 ; 74]	0.0061
Sex	Male	705 (64.7)	685 (63.5)	0.5622
BMI		26.2 [23.7 ; 29.8]	26.2 [23.1 ; 30.2]	0.6981
Co-morbid conditions :		823 (75.5)	797 (73.9)	0.3798
Respiratory		180 (16.5)	184 (17.1)	0.7369
Cardio-Vascular		236 (21.7)	262 (24.3)	0.1453
Neurological		141 (12.9)	184 (17.1)	0.0072
Metabolic		407 (37.3)	420 (38.9)	0.4472
Gastro-intestinal		99 (9.1)	103 (9.5)	0.7105
Immunosuppression		223 (20.5)	186 (17.2)	0.0552
Malignancy		255 (23.4)	203 (18.8)	0.009
ICU-Acquired BSI	ICU-Acquired BSI	809 (74.2)	884 (81.9)	<.0001
Day 28 status	Alive in the Hospital	314 (28.8)	201 (18.6)	<.0001
	Alive in the ICU	236 (21.7)	313 (29)	
	Death in the Hospital	43 (3.9)	36 (3.3)	
	Death in the ICU	294 (27)	367 (34)	
	Discharged from the Hospital	203 (18.6)	162 (15)	
Patient dead on day 28		337 (30.9)	403 (37.3)	0.0016
Delay of follow-up		28 [14 ; 28]	27 [13 ; 28]	0.2491
Time between the BSI and hospital admission		12 [7 ; 23]	14 [8 ; 25]	0.0827

* Tests de comparaisons : Variables quantitatives : Tests t de Student (tests de Wilcoxon-Mann-Whitney si hypothèses non respectées)

Variables qualitatives : Tests du χ^2 (tests exact de Fisher si hypothèses non respectées)

Annexe 6 – Tableau comparatif traitement adéquat à 24h vs. Pas de traitement adéquat (2)

Variable	Items	Adequate treatment H24 (n=1090)	No Adequate treatment H24 (n=1079)	p*
Pathogen :				
Gram Positive		367 (33.7)	380 (35.2)	0.4481
Gram Negative		704 (64.6)	624 (57.8)	0.0012
Fungus		41 (3.8)	145 (13.4)	<.0001
Anaerobes		30 (2.8)	25 (2.3)	0.519
Resistance :				
Gram Positive		86 (7.9)	186 (17.2)	<.0001
Gram Negative		91 (8.3)	186 (17.2)	<.0001
Admission : Patient characteristics				
ICU Admission source	Emergency department	284 (26.1)	353 (32.7)	0.0095
	Hospital ward/floor	477 (43.8)	437 (40.5)	
	Operating Room/recovery	142 (13)	105 (9.7)	
	Other hospital	144 (13.2)	146 (13.5)	
	Other intermediate care unit	31 (2.8)	29 (2.7)	
	Other	12 (1.1)	9 (0.8)	
SAPS		46 [35 ; 58]	47 [37 ; 60]	0.1306
BSI : Patient characteristics				
Inotrope : Adrenalin / Noradrenalin		638 (58.5)	526 (48.7)	<.0001
SOFA		8 [5 ; 11]	8 [5 ; 11]	0.6184
Glasgow		13 [8 ; 15]	12 [8 ; 15]	0.0102
Ventilation status	High Flow Oxygen Nasal Canula	73 (6.7)	71 (6.6)	0.0917
	Invasive Mechanical Ventilation	721 (66.1)	753 (69.8)	
	Low flow Oxygen or no oxygen	238 (21.8)	190 (17.6)	
	Non-Invasive Mechanical Ventilation or CPAP	58 (5.3)	65 (6)	

* Tests de comparaisons : Variables quantitatives : Tests t de Student (tests de Wilcoxon-Mann-Whitney si hypothèses non respectées)

Variables qualitatives : Tests du χ^2 (tests exact de Fisher si hypothèses non respectées)

Annexe 7 – Tableau comparatif patients décédés vs. Vivants à J28 (1)

Variable	Items	Dead at D28 (n=740)	Alive at D28 (n=1429)	p*
Age		67 [56 ; 75]	63 [49 ; 72]	<.0001
Sex	Male	459 (62)	931 (65.2)	0.1506
BMI		26.3 [23.4 ; 29.8]	26.2 [23.4 ; 30.1]	0.8888
Co-morbid conditions :		610 (82.4)	1010 (70.7)	<.0001
Respiratory		128 (17.3)	236 (16.5)	0.6439
Cardio-Vascular		212 (28.6)	286 (20)	<.0001
Neurological		113 (15.3)	212 (14.8)	0.7880
Metabolic		317 (42.8)	510 (35.7)	0.0012
Gastro-intestinal		78 (10.5)	124 (8.7)	0.1569
Immunosuppression		160 (21.6)	249 (17.4)	0.0178
Malignancy		182 (24.6)	276 (19.3)	0.0043
ICU-Acquired BSI	ICU-Acquired BSI	593 (80.1)	1100 (77)	0.0920
Delay of adequacy of bacteremia to treatment	<= 24h	337 (45.5)	753 (52.7)	0.0087
]24h ; 48h]	100 (13.5)	190 (13.3)	
]48h ; 72h]	62 (8.4)	106 (7.4)	
	No adequacy or adequacy >72h	241 (32.6)	380 (26.6)	
Delay of follow-up		11 [7 ; 18]	28 [28 ; 28]	<.0001
Time between the BSI and hospital admission		14 [8 ; 24]	13 [7 ; 24]	0.1897

* Tests de comparaisons : Variables quantitatives : Tests t de Student (tests de Wilcoxon-Mann-Whitney si hypothèses non respectées)

Variables qualitatives : Tests du χ^2 (tests exact de Fisher si hypothèses non respectées)

Annexe 7 – Tableau comparatif patients décédés vs. Vivants à J28 (2)

Variable	Items	Dead at D28 (n=740)	Alive at D28 (n=1429)	p*
Pathogen :				
Gram Positive		258 (34.9)	489 (34.2)	0.7643
Gram Negative		446 (60.3)	882 (61.7)	0.5108
Fungus		85 (11.5)	101 (7.1)	0.0005
Anaerobes		14 (1.9)	41 (2.9)	0.1699
Resistance :				
Gram Positive		91 (12.3)	181 (12.7)	0.8057
Gram Negative		128 (17.3)	149 (10.4)	<.0001
Admission : Patient characteristics				
ICU Admission source	Emergency department	217 (29.3)	420 (29.4)	0.1547
	Hospital ward/floor	331 (44.7)	583 (40.8)	
	Operating Room/recovery	70 (9.5)	177 (12.4)	
	Other hospital	101 (13.6)	189 (13.2)	
	Other intermediate care unit	15 (2)	45 (3.1)	
	Other	6 (0.8)	15 (1)	
SAPS		50 [39 ; 64]	45 [35 ; 56]	<.0001
BSI : Patient characteristics				
Inotrope : Adrenalin / Noradrenalin		470 (63.5)	694 (48.6)	<.0001
SOFA		10 [7 ; 13]	7 [5 ; 10]	<.0001
Glasgow		11 [6 ; 15]	13 [9 ; 15]	<.0001
Ventilation status	High Flow Oxygen Nasal Canula	40 (5.4)	104 (7.3)	<.0001
	Invasive Mechanical Ventilation	574 (77.6)	900 (63)	
	Low flow Oxygen or no oxygen	84 (11.4)	344 (24.1)	
	Non-Invasive Mechanical Ventilation or CPAP	42 (5.7)	81 (5.7)	

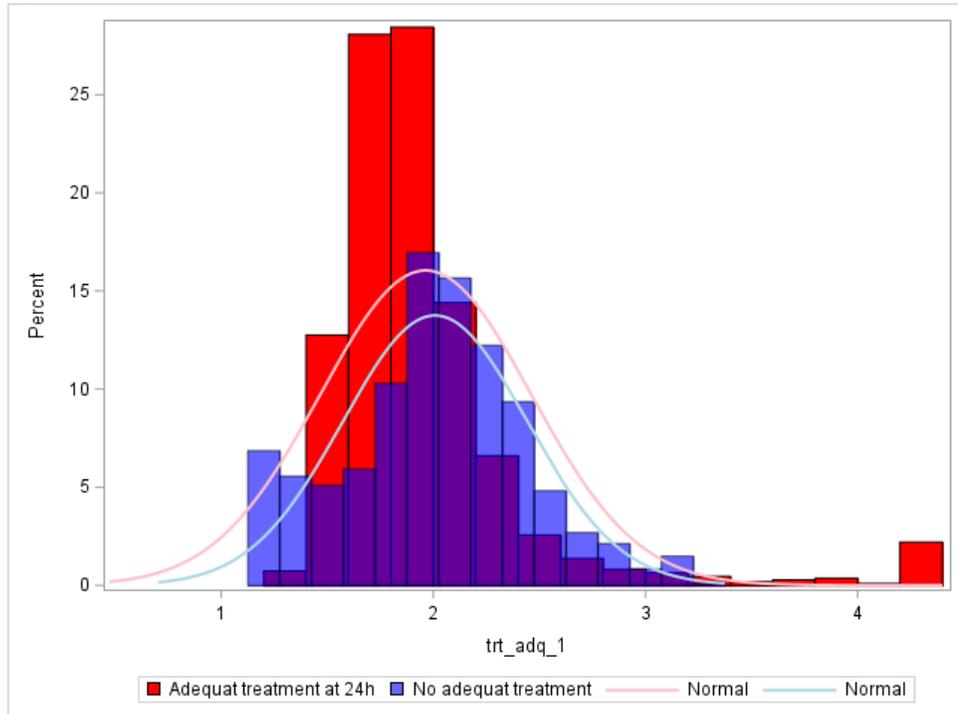
* Tests de comparaisons : Variables quantitatives : Tests t de Student (tests de Wilcoxon-Mann-Whitney si hypothèses non respectées)

Variables qualitatives : Tests du χ^2 (tests exact de Fisher si hypothèses non respectées)

Annexe 8 – Modèle de poids

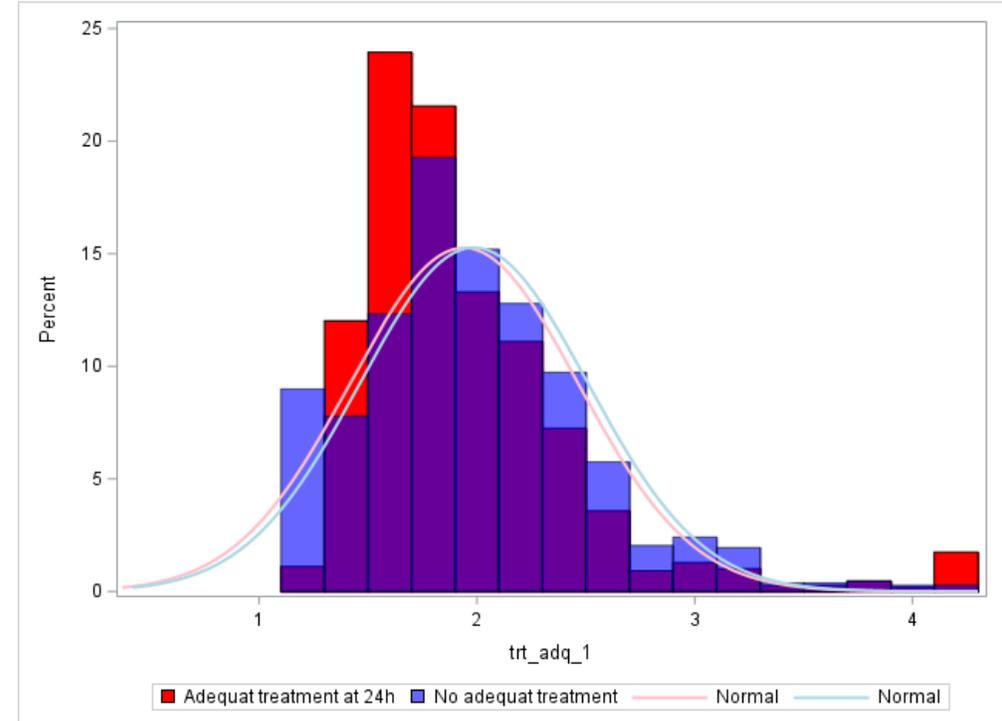
Numéro du modèle	Modèle
0	Modèle de Cox non ajusté (Naïf)
1	Modèle de Cox ajusté
2	Modèle de Cox pondéré et ajusté
3	Modèle de Cox avec fragilité (effet aléatoire pays) pondéré et ajusté

Modèle 2



Répartition des poids en fonction de l'adéquation au traitement à 24h

Modèle 3



Répartition des poids en fonction de l'adéquation au traitement à 24h

Annexe 9 – Méthodes applicables à l'estimateur IPTW

❖ Pour éviter l'impact des poids extrêmes :

- **Stabilisation** : réduction des poids avec un score de propension trop élevée. Utilisation de la probabilité brute d'exposition
=> N'est pas utile quand covariables non dépendantes du temps.

$$\text{Poids pour les individus traités : } sw_i(Z = 1) = \frac{P(Z_i=1)}{PS_i};$$

$$\text{Poids pour les individus non traités : } sw_i(Z = 0) = \frac{1 - P(Z_i=1)}{1 - PS_i};$$

- **Normalisation** : Le poids de chaque patient est divisé par la moyenne de tous les poids.
Augmentation de la variance mais conservation de l'intégralité de la population.
- **Troncature** : Troncature des poids à des percentiles prédéfinis. Diminution de la variance mais modification de la population.
- **Overlapping weight** : Attribution à chaque patient d'un poids qui est proportionnel à la probabilité que le patient appartienne au groupe d'exposition opposé.
- **Matching weight** : Extension de l'estimateur IPTW en repondérant les groupes exposés-non exposés pour imiter une population appariée par le score de propension.

Annexe 10 - TMLE

- ❖ Estimateur du maximum de vraisemblance ciblée
- ❖ Algorithme de super-learning => Apprentissage
 - ❖ Estimation de l'effet moyen du traitement
 - ❖ Méthode double robuste

Annexe 11 – Détails Flow Chart

