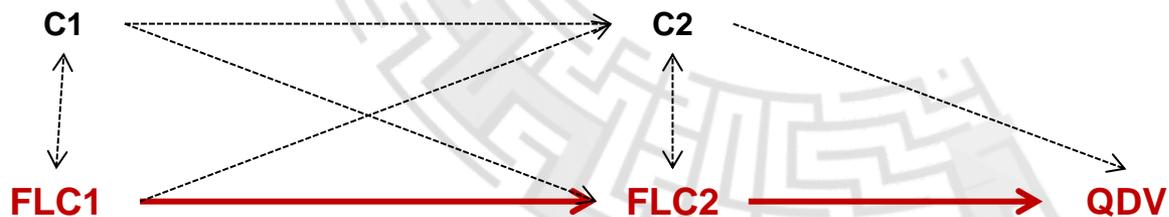


RÔLE CAUSAL DE LA FATIGUE SUR LA DÉTÉRIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE PENDANT LA CHIMIOTHÉRAPIE POUR CANCER DU SEIN : **APPLICATION DES MODÈLES STRUCTURAUX MARGINAUX**

ABDOU Y. OMOROU, CHRISTINE ROTONDA, THIERRY CONROY, FRANCIS GUILLEMIN

contexte

- Détérioration de la QDV pendant la chimiothérapie
 - Multifactorielle
- La fatigue liée au cancer (FLC)
 - «Sensation physique de lassitude, de faiblesse et de manque d'énergie, **non soulagée par le repos et le sommeil.** »
 - Symptôme fréquent en post-chirurgie
 - Avec un impact négatif sur la qualité de vie (QDV)
- Relation entre FLC et QDV
 - Effet de variable(s) de confusion dépendante(s) du temps



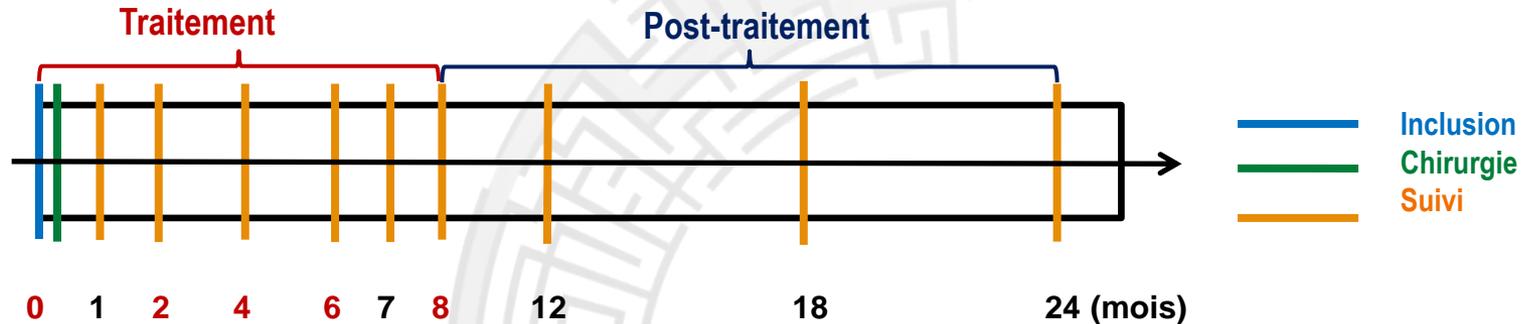
- D'où la question de la causalité ?

Objectif

- Analyser l'effet causal de la fatigue sur la détérioration de la qualité de vie (QDV) pendant le traitement post-chirurgical du cancer du sein.

Méthodes

- La cohorte FATSEIN (N=412)



- FLC mesurée par MFI-20 (4 dimensions; score 0-100)

- « Moins-fatiguées »: Score global < 50 ou >50 avec réduction d'au moins 10%
- « Fatiguées »: Score global > 50 sans réduction

- QDV mesurée par QLQ-C30 (8 dimensions; score 0-100)

- Dimension fonctionnelles (6)
- Détérioration : perte ≥ 10 points par rapport à l'inclusion

- Co-variables

- Fixes: âge, CSP, stade, type chirurgie, groupe de chimio, ...
- **Dépendantes du temps: Activité physique (IPAQ), score d'anxiété (STAI)**

Méthodes

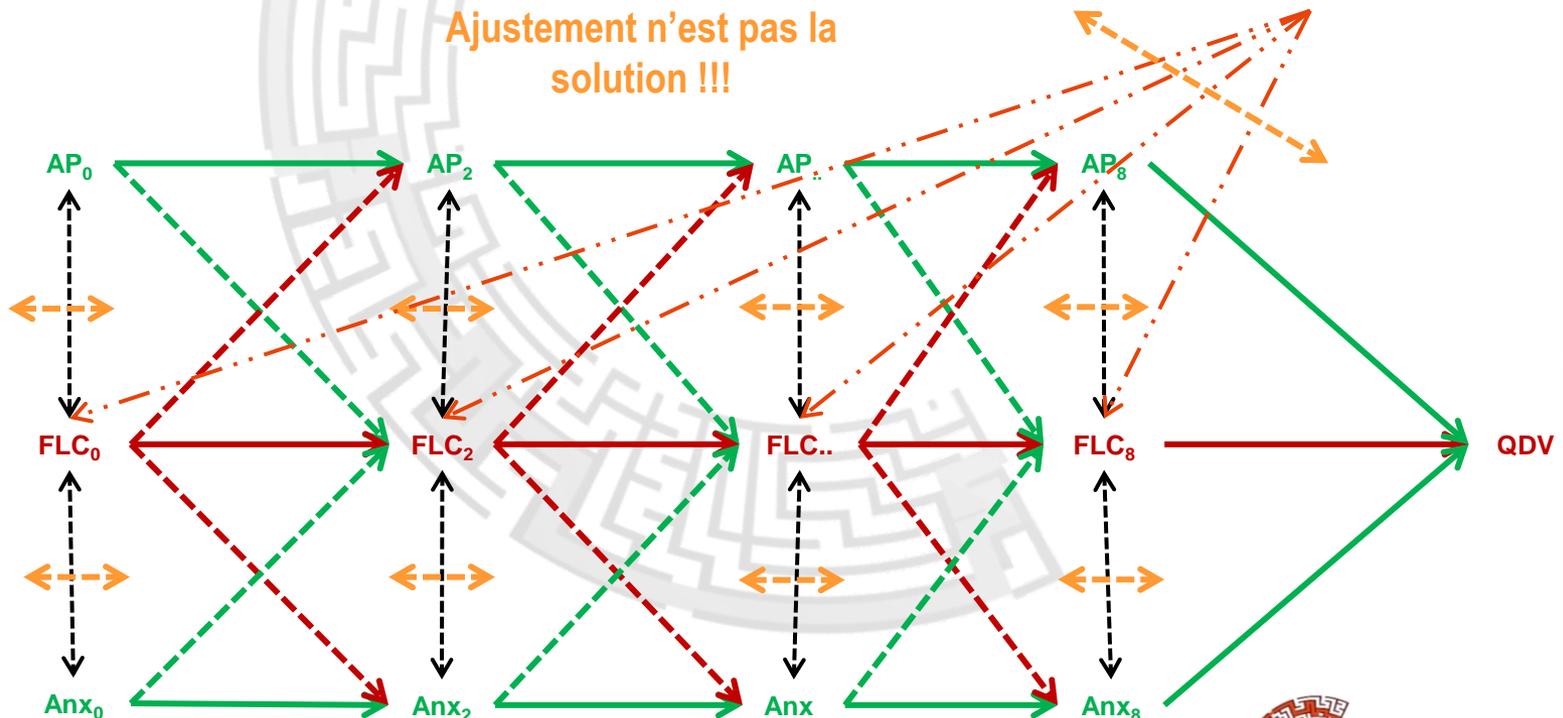
- Causalité et situation observationnelle: problèmes

- 1) Exposition (FLC) non aléatoire
- 2) Exposition (FLC) évolue dans temps
- 3) Autres expositions (AP, Anxiété) varient dans temps
- 4) **Co-variables de confusion dépendantes du temps**

Fixes:
stade, type chirurgie,
groupe de chimio, ...



Ajustement n'est pas la solution !!!

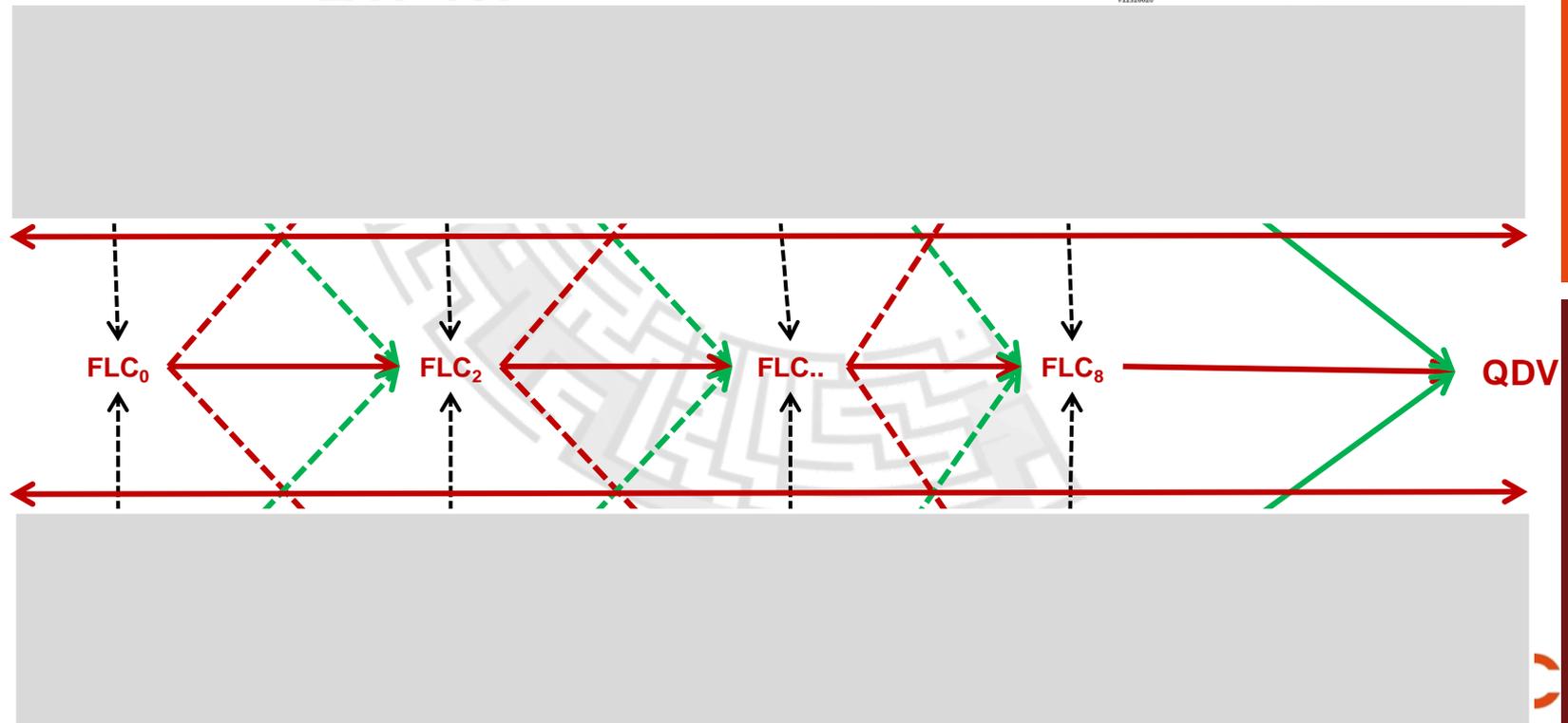
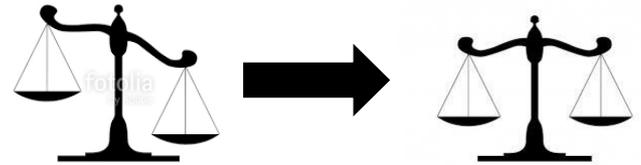


Méthodes

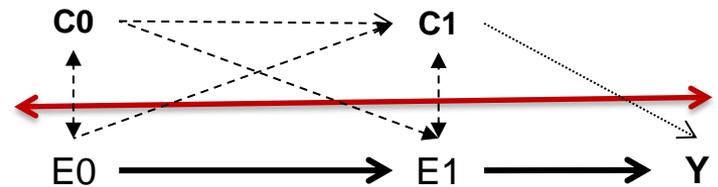
– IPTW (Inverse-Probability-of-Treatment Weighting), Robin (1980)

- L'objectif : "créer une pseudo-population" où l'historique d'exposition n'est plus associé aux variables de confusion
- Répliquant un essai clinique randomisé séquentiel

• Poids
$$w_i = \prod_{t=1}^T \frac{P(E(t) = e_i(t) | \bar{E}(t))}{P(E(t) = e_i(t) | \bar{E}(t), \bar{C}(t))}$$



Méthodes



- **Comment faire? => Régression logistique**

- A chaque temps de mesure et pour chaque individu

- **Numérateur** : Probabilité d'avoir l'exposition sachant son exposition antérieure

$$P(E_{(t)} = E_t / E_{t-1})$$

- **Dénominateur** : Probabilité d'avoir l'exposition sachant son exposition antérieure et les facteurs de confusion

$$P(E_{(t)} = E_t / E_{t-1}, C_{t-1}, C_t)$$

- Le poids de chaque individu à chaque temps est égal au rapport des deux probabilités

- **Le poids attribué à chaque individu à chaque temps de mesure**

- Si individu exposé ($E_{(t)} = 1$):

- Poids = **Numérateur** / **Dénominateur**

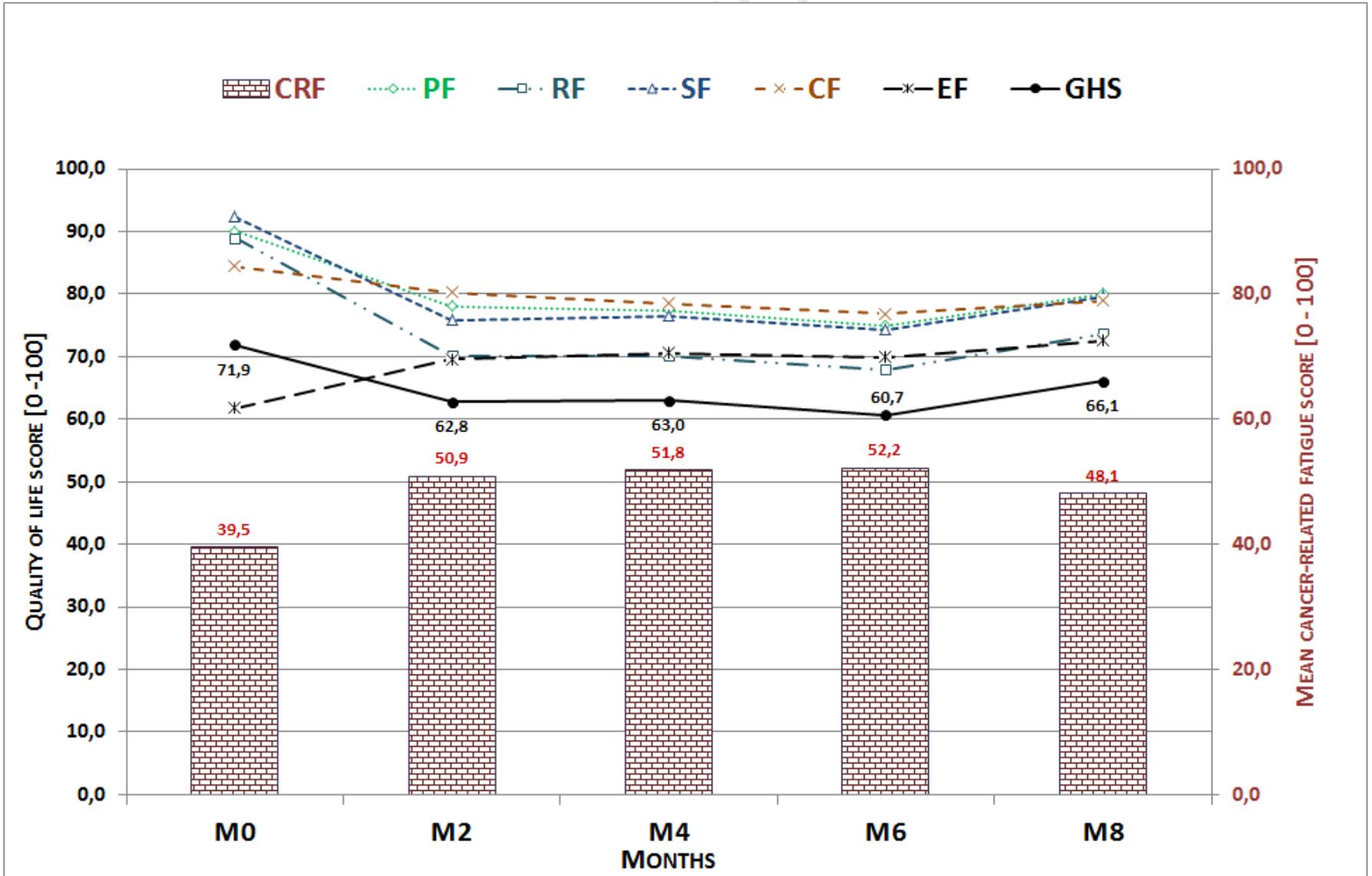
- Si individu non-exposé ($E_{(t)} = 0$):

- Poids = **(1 - Numérateur)** / **(1 - Dénominateur)**

Méthodes

- Analyses statistiques
 - **Modèle 1:**
 - **Sans ajustement** sur les variables dépendantes du temps (VDT)
 - **Modèle 2:**
 - Avec **simple ajustement** sur les VDT
 - **Modèle 3: IPTW**
 - Prise en compte des **co-variables dépendantes du temps** (CVDT)

Résultats



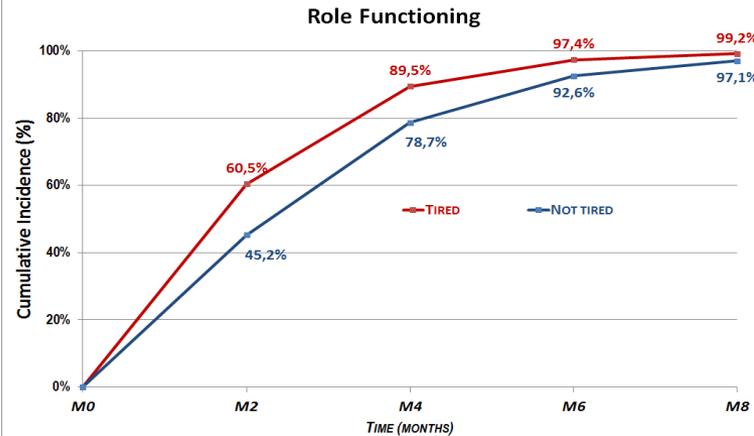
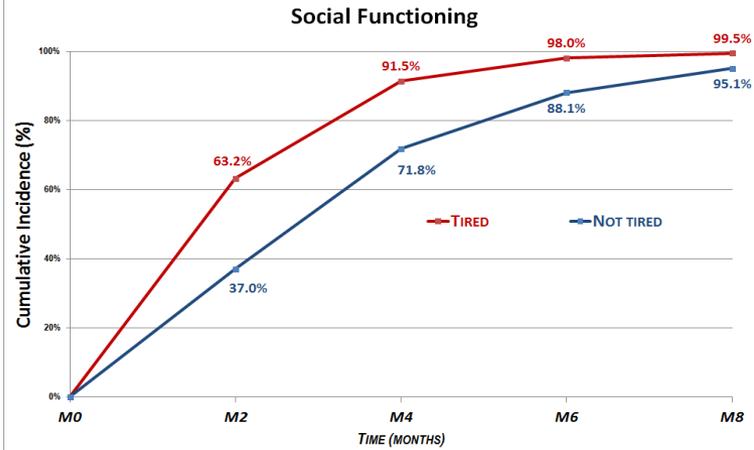
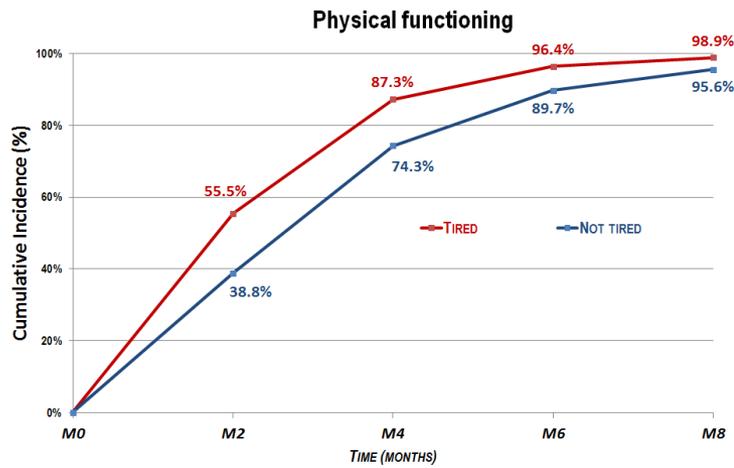
Cohorte FATSEIN (N=412)

Résultats

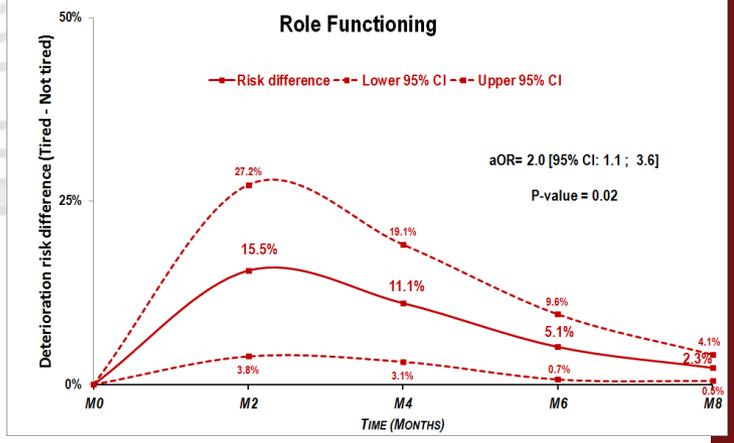
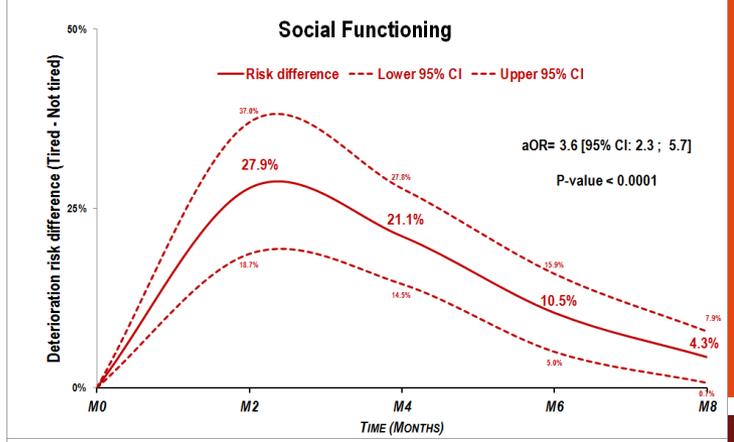
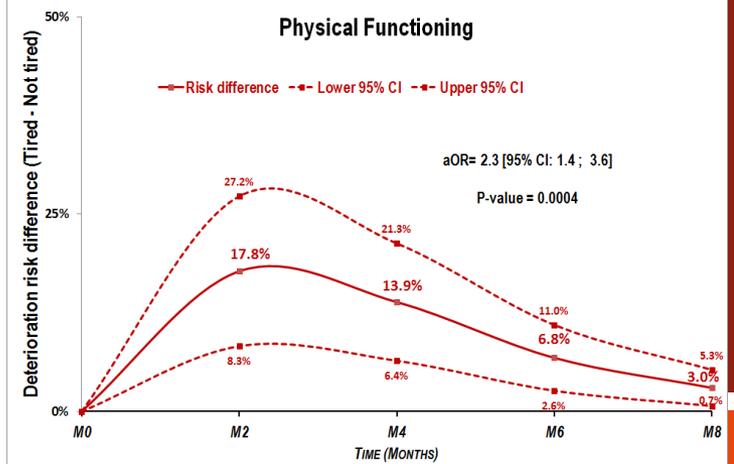
Co-variables dépendantes du temps (AP et Anxiété)

| Qualité de vie | FLC | Ø AJUST | |
|-----------------------------------|-----------------|---------|-----------|
| | | OR | IC 95% |
| Fonction Physique (PF) | | | |
| | Moins-fatiguées | REF | |
| | Fatiguées | 3,5 | 2,5 - 5,0 |
| Fonction Mentale (RF) | | | |
| | Moins-fatiguées | REF | |
| | Fatiguées | 4,2 | 2,9 - 6,3 |
| Fonction sociale (SF) | | | |
| | Moins-fatiguées | REF | |
| | Fatiguées | 5,2 | 3,7 - 7,4 |
| Fonction cognitive (CF) | | | |
| | Moins-fatiguées | REF | |
| | Fatiguées | 3,2 | 2,3 - 4,4 |
| Fonction Emotionnelle (EF) | | | |
| | Moins-fatiguées | REF | |
| | Fatiguées | 3,7 | 2,9 - 4,8 |
| Santé Globale (QL) | | | |
| | Moins-fatiguées | REF | |
| | Fatiguées | 3,4 | 2,5 - 4,6 |

Incidences cumulées de détérioration de QDV

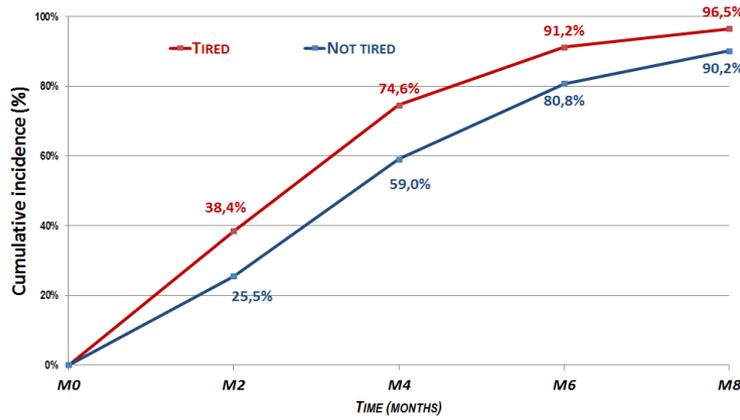


Différences de risques de détérioration de QDV

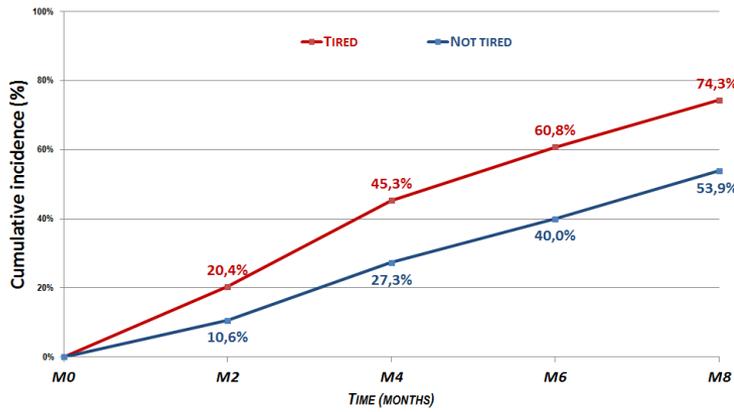


Incidences cumulées de détérioration de QDV

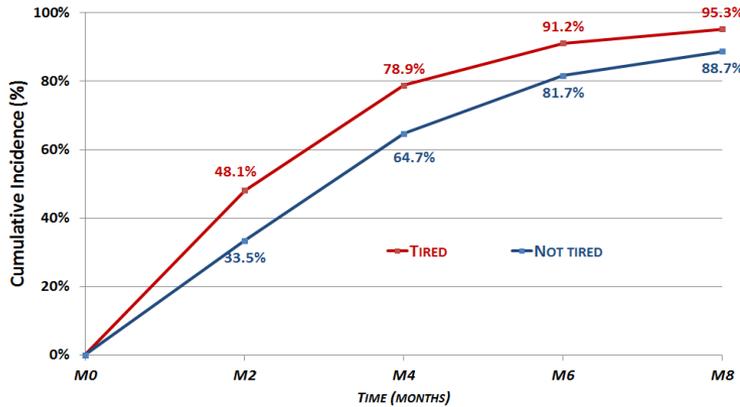
Cognitive Functioning



Emotional Functioning

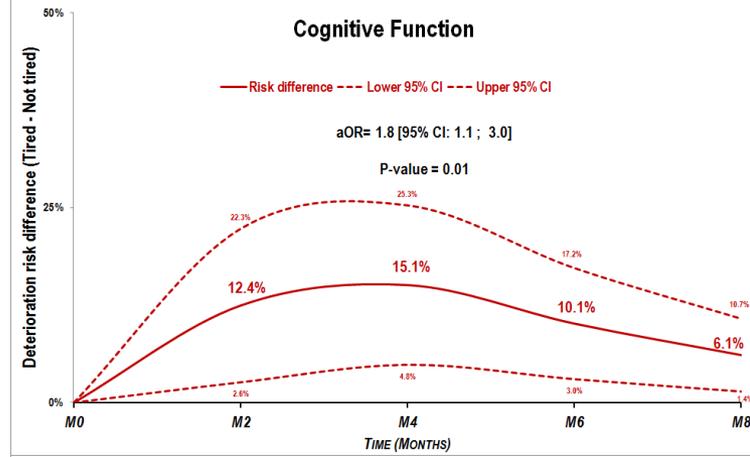


Global Health Status

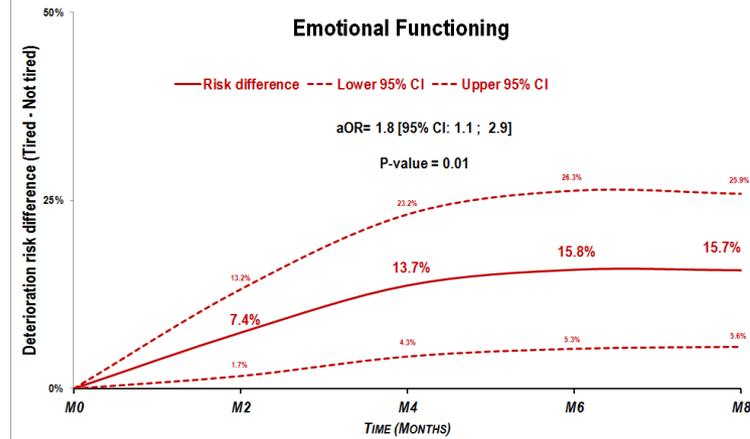


Différences de risques de détérioration de QDV

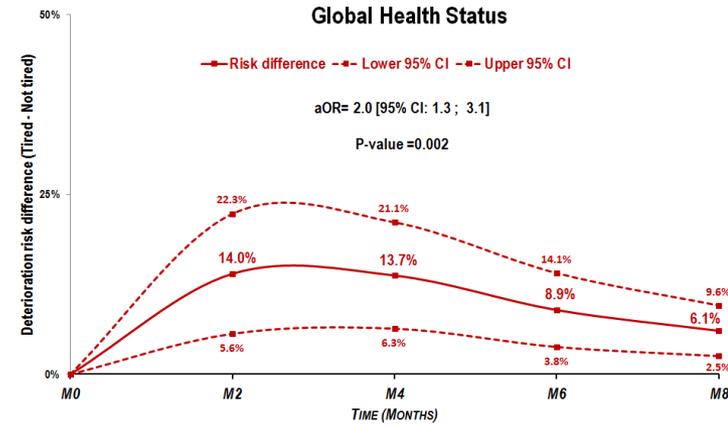
Cognitive Function



Emotional Functioning



Global Health Status



Conditions d'application

– Spécification correcte des modèles

- Bien choisir le type de modèle

– Positivité (Positivity)

- Pour chaque modalité de chaque variable de confusion, la probabilité d'avoir l'exposition ne doit pas être nulle
- Le dénominateur $\neq 0$ ou 1
- Ex: Si, pour un certain niveau de sévérité de la maladie, on a un traitement systématique => non-positivité

– Échangeabilité (Exchangeability)

- L'ensemble des facteurs de confusion doivent être connus et pris en compte
- Pas de facteurs de confusion connus et non mesurés
- Défi du choix des variables de confusion
- => impossible à vérifier, mais ...

Echangeabilité: la E-value

Table 1: Sensitivity analysis for unmeasured confounding factors

| | E-value | 95% CI |
|-----------------------|---------|------------|
| Physical functioning | 4.0 | 2.1 ; 6.7 |
| Role functioning | 3.4 | 1.4 ; 6.7 |
| Social functioning | 6.7 | 4.0 ; 10.9 |
| Cognitive functioning | 3.0 | 1.4 ; 5.4 |
| Emotional functioning | 3.0 | 1.4 ; 5.2 |
| Global health status | 3.4 | 1.9 ; 5.7 |

E-value: the minimum strength of association, on the adjusted OR, that an unmeasured confounder would need to have with both the fatigue level and the quality of life deterioration, conditional on the measured co-variables, to explain away a fatigue-quality of life association.

E-value: $aOR + \sqrt{[aOR \times (aOR - 1)]}$

Conclusion

- La fatigue liée au cancer
 - Facteur causal majeur de la détérioration de la QDV dans le cancer du sein
- L'utilisation des MSMs (IPTW)
 - Solution accessible pour l'analyse de la causalité en situation observationnelle
- NB: les MSMs ne remplacent pas les RCT



MERCI POUR VOTRE ATTENTION